



Universidad de Valladolid

**PROGRAMA DE DOCTORADO EN INVESTIGACIÓN EN
CIENCIAS DE LA SALUD**

TESIS DOCTORAL:

**SÍNDROME DE DISTRÉS RESPIRATORIO
AGUDO EN EL SIGLO XXI: IMPACTO DE
LA SEPSIS POSTOPERATORIA Y
TENDENCIAS EPIDEMIOLÓGICAS EN
ESPAÑA**

Presentada por D. Miguel Bardají Carrillo para
optar al grado de Doctor por la Universidad de
Valladolid

Dirigida por:

Dr. Eduardo Tamayo Gómez
Dra. Esther Gómez Sánchez
Dr. Jesús Villar Hernández

A los que siempre están ahí

Agradecimientos

Tras mucho, mucho trabajo, este proyecto finalmente ve la luz. Pero el camino realizado hasta aquí solo ha sido posible gracias a la ayuda y al apoyo de muchas personas, de las que es imposible olvidarse, y a las que quiero agradecer todo lo que han hecho en estos años.

En primer lugar, me gustaría agradecer a mis directores de tesis, ya que sin su experiencia y su excepcional dirección no habría sido posible la culminación de esta tesis. A Eduardo Tamayo, sus conocimientos, consejos y exigencia académica han sido fundamentales para la realización de este trabajo, siempre pendiente, siempre dispuesto. A Esther Gómez, por su apoyo en el desarrollo de esta tesis y sus enseñanzas in situ en la Unidad de Reanimación. Y a Jesús Villar, por su aporte invaluable de conocimiento sobre SDRA que tanto nos ha ayudado en el desarrollo de esta tesis. Estas líneas se quedan cortas para agradeceros vuestro apoyo, y espero que podamos seguir trabajando e investigando en los años venideros.

A Marta Martín y a Irene Arroyo, por su ayuda y sus enseñanzas en el campo de la estadística. Y a Rocío López por sus consejos y su apoyo a lo largo del desarrollo de este trabajo.

Agradecer también a todo el personal del Servicio de Anestesiología y Reanimación del Hospital Clínico de Valladolid, por sus enseñanzas y su apoyo a lo largo de toda la residencia, y por los muchos años que, espero, nos queden por trabajar juntos.

A mi familia, ya que sin ellos no habría podido llegar hasta dónde he llegado. Papá, mi referente en la universidad y en la investigación, gracias por haber despertado en mí ese interés por siempre querer saber más. Mamá, mi referente en el mundo sanitario, gracias a ti empecé a cogerle cariño a los cuidados críticos, y a buscar lo mejor para los pacientes. A mi hermana Sofía, que, aun llevando varios años a miles de kilómetros, siempre he recibido su apoyo y cariño. Y a mis abuelos, que, aunque ya no están con nosotros, estoy seguro habrían disfrutado tanto como yo del camino hasta aquí, y estarían seguro orgullosos de hasta donde he llegado.

A mis amigos, Pablo Fernández, Manuel López, Jacobo Herrero, Juan Carlos Cabada, Alberto Abril, que después de 20 años juntos seguimos alentándonos los unos a los otros a seguir progresando y mejorando en todos nuestros ámbitos.

Por último, a Rebeca, mi apoyo incondicional en el día a día, sin tu ayuda esta tesis no habría llegado a buen puerto, siempre pendiente y ayudándome a sacar tiempo de donde no lo había, acompañándome a lo largo de todo este arduo camino. Muchas gracias por tu paciencia, por estar siempre a mi lado, y por creer en mí incluso en los momentos en que yo dudaba.

"La verdadera sabiduría está en reconocer la propia ignorancia"

Sócrates

Índice

Abreviaturas	5
Índice de tablas.....	7
Índice de figuras.....	8
Resumen.....	13
1. Introducción.....	21
1.1 Definiciones y criterios diagnósticos	21
1.1.1. Primeras definiciones.....	21
1.1.2. Definición de la Conferencia de Consenso Americano-Europea	22
1.1.3. Definición de Berlín.....	23
1.2 Etiología.....	26
1.2.1. Lesión pulmonar directa vs. lesión pulmonar indirecta	29
1.2.2. Sepsis como causa de SDRA	29
1.2.3. Cirugía como causa de SDRA.....	31
1.2.4. Virus como causa de SDRA: SARS-CoV-2	32
1.2.5. Factores de riesgo y Lung Injury Prediction Score	33
1.3 Fisiopatología	34
1.3.1 Histopatología	34
1.3.2. Patogénesis.....	35
1.4. Epidemiología	38
1.4.2. Incidencia	38
1.4.3. Mortalidad.....	39
1.4.4. Coste.....	40
1.4.5. Influencia de la pandemia COVID-19	41
1.4.6. Utilidad del Conjunto Mínimo Básico de Datos (CMBD).....	41
1.4.7. Clasificación Internacional de Enfermedades: CIE-9 y CIE-10	42
1.5. Clínica y subfenotipos	42
1.5.1. Presentación clínica.....	42
1.5.2. Subfenotipos.....	43
1.6. Pruebas de imagen para el diagnóstico de SDRA	45
1.6.1. Radiografía de tórax.....	45
1.6.2 Tomografía computarizada.....	45
1.6.1. Otras pruebas de imagen	47
1.7 Pronóstico: resultados a largo plazo y calidad de vida	47

1.8	Tratamiento	47
1.8.1.	Ventilación mecánica	48
1.8.2.	Tratamiento farmacológico	50
1.8.3.	Medidas no farmacológicas.....	52
2	Justificación	59
3	Hipótesis	65
4	Objetivos	69
5	Material y método	73
5.1.	Diseño del estudio y población a estudio	73
5.2.	Fuentes de datos	74
5.3.	Declaración de ética	75
5.4.	Factores y variables de estudio	75
5.5.	Análisis estadístico	77
6	Resultados	83
6.1.	SDRA en pacientes con sepsis postoperatoria.....	83
6.1.1.	Características de los pacientes.....	83
6.1.2.	Riesgo de desarrollar SDRA en pacientes con sepsis postoperatoria.....	85
6.1.3.	Impacto sobre la mortalidad a 60 días.....	85
6.1.4.	Riesgo de mortalidad a 60 días	88
6.2.	Radiografía de tórax compatible con SDRA: SDRA vs. no SDRA	89
6.2.1.	Características de los pacientes.....	89
6.2.2.	Riesgo de padecer SDRA teniendo placa compatible con SDRA.....	91
6.2.3.	Impacto sobre la mortalidad a 60 días.....	91
6.2.4.	Riesgo de mortalidad a 60 días	94
6.3.	Epidemiología del SDRA en España en el S. XXI: incidencia, mortalidad hospitalaria y costes y sus tendencias.....	95
6.3.1.	Características de los pacientes.....	95
6.3.2.	Incidencia del SDRA.....	96
6.3.3.	Mortalidad hospitalaria del SDRA.....	98
6.3.4.	Costes asociados por paciente con SDRA.....	99
6.3.5.	Efecto de la pandemia COVID-19 sobre la epidemiología del SDRA	100
6.4.	SDRA postoperatorio vs. SDRA de origen médico	102
6.4.1.	Características de los pacientes.....	102
6.4.2.	Incidencia de SDRA postoperatorio vs. médico.....	105
6.4.3.	Mortalidad hospitalaria de SDRA postoperatorio vs. médico.....	107
6.4.4.	Costes asociados por paciente con SDRA postoperatorio vs. médico	107

6.4.5.	Efecto de la pandemia COVID-19 sobre la epidemiología del SDRA postoperatorio vs. médico	108
7	Discusión	113
7.1.	SDRA en pacientes con sepsis postoperatoria.....	113
7.2.	Radiografía de tórax compatible con SDRA: SDRA vs. no SDRA	115
7.3.	Epidemiología del SDRA en España en el S. XXI: incidencia, mortalidad hospitalaria y costes y sus tendencias.....	116
7.4.	SDRA postoperatorio vs. SDRA de origen médico	119
7.5.	Fortalezas y limitaciones	122
8	Conclusiones	127
9	Rendimiento científico	131
10	Bibliografía	137
11	Anexos	155
10.1.	Anexo 1	155
10.2.	Anexo 2	156
10.3.	Anexo 3	158

Abreviaturas

AECC: conferencia de consenso americano-europea

ALI: acute lung injury

Ang-2: angiopoyetina 2

APACHE-II: escala de evaluación fisiológica aguda y salud crónica II

ATI: células alveolares tipo I

CDC: centros para el control y la prevención de enfermedades

CIE: clasificación internacional de enfermedades

CIE-9-MC: clasificación internacional de enfermedades, 9ª revisión, modificación clínica

CIE-10-MC: clasificación internacional de enfermedades, 10ª revisión, modificación clínica

CMBD: conjunto mínimo básico de datos

CPAP: presión positiva continua en la vía aérea

DE: desviación estándar

ECMO: del inglés “extracorporeal membrane oxygenation” (membrana de oxigenación extracorpórea en español).

EPOC: enfermedad pulmonar obstructiva crónica

FiO₂: fracción inspiratoria de oxígeno

FR: frecuencia respiratoria

GRD: grupos relacionados con el diagnóstico

HCUV: hospital clínico universitario de Valladolid

IL: interleucina

IMC: índice de masa corporal

IQR: rango intercuartílico

LDH: lactato deshidrogenasa

LIPS: “lung injury prediction score”

LOHS: duración de la estancia hospitalaria

LPA: lesión pulmonar aguda

MBDS: “minimum basic data set”

MIF: factor inhibidor de macrófagos

OMEC: membrana de oxigenación extracorpórea

OMS: organización mundial de la salud

PaO₂: presión parcial de oxígeno en sangre arterial

PAF: factor activador de plaquetas

PBM: “patient blood management”

PCP: presión capilar pulmonar

PEEP: presión positiva teleespiratoria (en inglés “positive end-expiratory pressure”)

PPI: presión positiva inspiratoria

RAGE: receptor de productos finales de glicación avanzada

SDRA: síndrome de distrés respiratorio agudo

SLIP: “surgical lung injury prediction”

SOFA: evaluación secuencial de fallo orgánico

StO₂: saturación de oxígeno por pulsioximetría

TC: tomografía computarizada

TNF: factor de necrosis tumoral

UCI: unidad de cuidados intensivos

VIH: virus de la inmunodeficiencia humana

VM: ventilación mecánica

VCP: ventilación controlada por presión

VCV: ventilación controlada por volumen

Índice de tablas

Tabla 1. Escala de Murray.

Tabla 2. Criterios diagnósticos de SDRA y LPA de la AECC.

Tabla 3. Criterios diagnósticos de SDRA según la definición de Berlín.

Tabla 4. Modelo SLIP (surgical lung injury prediction).

Tabla 5. Lung injury prediction score (LIPS).

Tabla 6. Definiciones de fenotipo, subgrupo, subfenotipo y endotipo.

Tabla 7. Otros tratamientos farmacológicos.

Tabla 8. Características preoperatorias y postoperatorias según SDRA.

Tabla 9. Mediciones al diagnóstico de sepsis postoperatoria según SDRA.

Tabla 10. Análisis multivariable para evaluar el riesgo de desarrollar SDRA.

Tabla 11. Características preoperatorias y postoperatorias según mortalidad a 60 días.

Tabla 12. Mediciones al diagnóstico de sepsis postoperatoria según mortalidad a 60 días.

Tabla 13. Análisis multivariable para evaluar el riesgo de mortalidad a 60 días.

Tabla 14. Características preoperatorias y postoperatorias según SDRA.

Tabla 15. Mediciones al diagnóstico de sepsis postoperatoria según SDRA.

Tabla 16. Análisis multivariable para evaluar el riesgo de desarrollar SDRA teniendo placa compatible con SDRA.

Tabla 17. Características preoperatorias y postoperatorias según mortalidad a 60 días.

Tabla 18. Mediciones al diagnóstico de sepsis postoperatoria según mortalidad a 60 días.

Tabla 19. Análisis multivariable para evaluar el riesgo de mortalidad a 60 días.

Tabla 20. Características basales de los pacientes.

Tabla 21. Comparación de pacientes con SDRA entre el período prepandémico (del 01/01/2017 al 29/02/2020), el período intrapandémico (del 01/03/2020 al 28/02/2022) y el período postpandémico (del 01/03/2022 al 31/12/2022).

Tabla 22. Características de los pacientes durante el primer periodo del estudio (2000-2015).

Tabla 23. Características de los pacientes durante el segundo periodo del estudio (2017-2022).

Índice de figuras

Figura 1. Limitaciones de la definición de la AECC y mejoras propuestas por la definición de Berlín.

Figura 2. Limitaciones de la definición de Berlín.

Figura 3. Causas de SDRA.

Figura 4. Mecanismos por los que se genera el SDRA causado por sepsis.

Figura 5. Riesgo de desarrollar SDRA según el tipo de cirugía.

Figura 6. Cambios fisiopatológicos en la fase aguda del SDRA.

Figura 7. Evolución temporal de la mortalidad del SDRA.

Figura 8. Diferencias entre subfenotipo hiperinflamatorio y subfenotipo hipoinflamatorio.

Figura 9. Diferentes imágenes compatibles con SDRA.

Figura 10. Imagen de TC compatible con SDRA.

Figura 11. Maniobras de reclutamiento.

Figura 12. Efecto del decúbito prono sobre la ventilación y la perfusión pulmonar.

Figura 13. Diagrama de flujo.

Figura 14. Curvas de supervivencia de Kaplan-Meier para mortalidad a 60 días.

Figura 15. Diagrama de flujo del estudio.

Figura 16. Curvas de supervivencia de Kaplan-Meier para mortalidad a 60 días.

Figura 17. Evolución de la incidencia de SDRA por cada 100.000 personas/año.

Figura 18. A. Incidencia por cada 100.000 personas/año según grupos de edad; B. Mortalidad hospitalaria según grupos de edad; C. Costes según grupos de edad.

Figura 19. Evolución de la mortalidad hospitalaria de SDRA.

Figura 20. Evolución de los costes por paciente de SDRA expresado en euros.

Figura 21. Diagrama de cajas del análisis multivariable de los factores asociados con el SDRA postoperatorio.

Figura 22. Evolución del porcentaje de pacientes con SDRA postoperatorio sobre el total de pacientes con SDRA desde 2000 hasta 2022.

Figura 23. Evolución de la incidencia de SDRA postoperatorio (del total de cirugías) entre 2011 y 2022.

Figura 24. Evolución de la mortalidad hospitalaria por SDRA médico y SDRA postoperatorio entre 2000 y 2022 en España.

Figura 25. Evolución de los costes por paciente con SDRA médico y SDRA postoperatorio entre 2000 y 2022 en España.

RESUMEN

Resumen

INTRODUCCIÓN

El síndrome de distrés respiratorio agudo (SDRA) es una complicación médica con una prevalencia, una mortalidad y unos costes sanitarios asociados muy elevados en las unidades de cuidados intensivos (UCI). La sepsis es una de sus principales causas, y la sepsis postoperatoria es una de las complicaciones más frecuentes tras una intervención quirúrgica, aunque existe poca evidencia científica sobre el SDRA inducido por sepsis postoperatoria.

Además, el diagnóstico del SDRA no es sencillo. Uno de los criterios fundamentales en el diagnóstico del SDRA es la radiografía de tórax, pero su variabilidad interobservador es elevada y cada vez más facultativos abogan por su sustitución por otras pruebas de imagen. Por ello, sería de gran utilidad conocer las características clínicas de los pacientes que asociadas a una radiografía de tórax compatible con SDRA tienen un riesgo mayor de desarrollar verdaderamente SDRA.

Por otro lado, una parte fundamental en la investigación de cualquier enfermedad es la epidemiología. La epidemiología del SDRA ofrece cifras muy variables de incidencia (7.2-78/100.000 habitantes/año), mortalidad (32-51%) y costes asociados (8.476-547.974\$). Dentro de la investigación epidemiológica, las bases de datos administrativas como el conjunto mínimo básico de datos (CMBD) pueden aportar abundantes e importantes datos de gran calidad, pero no han sido muy utilizadas en el SDRA. Además, tampoco ha sido investigada la influencia que la pandemia COVID-19 ha ejercido sobre la epidemiología del SDRA.

Dentro de la epidemiología del SDRA, también cobra gran interés la diferenciación entre el SDRA de origen médico y el SDRA postquirúrgico. Aunque se sabe que existen diferencias entre estos dos subtipos de SDRA, ya que la mortalidad de los pacientes con SDRA de origen médico es mayor que la de los pacientes con SDRA postoperatorio, no existen publicaciones que comparen de forma exhaustiva su epidemiología.

OBJETIVO

Los objetivos de este trabajo fueron: (i) evaluar el impacto en la mortalidad a los 60 días del desarrollo de SDRA en pacientes con sepsis postoperatoria, y determinar factores de riesgo para desarrollar SDRA inducido por sepsis postoperatoria y los factores de riesgo de mortalidad a 60 días desde el diagnóstico. (ii) Comparar las características clínicas que diferencian a pacientes con radiografía de tórax compatible con SDRA que realmente presentan SDRA, con las características de los pacientes con radiografía de tórax compatibles pero que no presentan SDRA. (iii) Analizar la evolución de incidencia, mortalidad y costes asociados a los pacientes con SDRA en ventilación mecánica en España en el siglo XXI, así como evaluar el efecto de la pandemia COVID-19 en la epidemiología del SDRA. (iv) Evaluar incidencia, mortalidad hospitalaria y costes asociados al SDRA postoperatorio y compararlo el SDRA de origen médico.

MATERIAL Y MÉTODOS

Para el análisis del desarrollo de SDRA en pacientes con sepsis postoperatoria y para el análisis de los pacientes con radiografía de tórax compatible con SDRA realizamos un análisis secundario de un estudio observacional prospectivo en 454 pacientes que se sometieron a cirugía mayor y fueron ingresados en la Unidad de Reanimación del Hospital Clínico Universitario de Valladolid (HCUV), desarrollando después sepsis o shock séptico. Los pacientes se estratificaron en dos grupos, dependiendo si cumplían o no los criterios de Berlín de SDRA. Además, en el análisis de los pacientes con radiografía de tórax compatible con SDRA, los pacientes se estratificaron en dos subgrupos según la presencia o ausencia de una radiografía de tórax compatible con SDRA. La posible asociación entre las variables clínicas y el SDRA se analizó mediante una regresión logística multivariable.

Para el análisis de la epidemiología del SDRA en el siglo XXI en España y para el análisis de las diferencias entre el SDRA postoperatorio y el SDRA de origen médico llevamos a cabo un estudio retrospectivo, poblacional y a nivel nacional, en el que se incluyeron los 93.192 pacientes con diagnóstico de SDRA en cualquier hospital de España entre el 1 de enero de 2000 y el 31 de diciembre de 2022. Los datos fueron obtenidos de los registros hospitalarios del CMBD del Sistema Nacional de Vigilancia de Datos Hospitalarios en España. Se realizó un análisis de regresión de Poisson multivariable para evaluar las tendencias temporales en la incidencia, la mortalidad hospitalaria y los costes asociados.

El estudio fue aprobado por el Comité de Ética en Investigación Clínica del Hospital Clínico Universitario de Valladolid (códigos PI 20-2070 y PI-24-399-C).

Para los análisis estadísticos se emplearon tanto el software IBM SPSS versión 22.0 como el paquete estadístico R versión 4.3.2.

RESULTADOS

Una mayor puntuación en la escala SOFA (OR 1.1, IC 95% 1.0-1.3, $p=0.020$) y niveles más altos de lactato (OR 1.9, IC 95% 1.2-2.7, $p=0.004$) al momento de la inclusión en el estudio se asociaron de manera independiente con el desarrollo de SDRA. Los pacientes con SDRA ($n=45$) presentaron una mayor estancia en UCI [14 (18) vs. 5 (11) días, $p<0.001$] y una necesidad más prolongada de ventilación mecánica [6 (14) vs. 1 (5) días, $p<0.001$] en comparación con los pacientes sin SDRA ($n=409$). La mortalidad a 60 días fue mayor en los pacientes con SDRA (OR 2.7, IC 95% 1.1-6.3, $p=0.024$). La insuficiencia renal crónica (OR 4.0, IC 95% 1.2-13.7, $p=0.026$), la elevación de la lactato deshidrogenasa (LDH) (OR 1.7, IC 95% 1.1-2.7, $p=0.015$) y una puntuación más elevada en la escala APACHE II (OR 2.7, IC 95% 1.3-5.4, $p=0.006$) se asociaron de manera independiente con la mortalidad a los 60 días.

Un total de 139 pacientes (30.6%) presentaron radiografías de tórax compatibles con SDRA, aunque este diagnóstico se confirmó en tan solo 45 pacientes (9.9%). La cirugía de urgencia (OR 6.6, IC 95% 2.3-18.9, $p<0.001$), el origen abdominal de la infección (OR 6.0, IC 95% 1.8-20.2, $p=0.004$), la neumonía (OR 8.2, IC 95% 2.3-28.5, $p=0.001$) y

niveles elevados de lactato (OR 3.9, IC 95% 1.3-11.9, $p=0.015$) fueron características clínicas asociadas con el desarrollo de SDRA confirmado por radiografía de tórax. El SDRA fue un factor de riesgo independiente de mortalidad a los 60 días (OR 1.8, IC 95% 1.12-3.59, $p=0.019$).

Por otro lado, analizamos 93.192 registros en el CMBD de pacientes con un diagnóstico nuevo de SDRA asociado a ventilación mecánica durante el período de estudio. La incidencia de SDRA osciló entre 2.96 y 20.14 por cada 100.000 personas/año, alcanzando su pico en 2021. La mortalidad varió entre el 38.0% y el 55.0%, mostrando una tendencia a la disminución, mientras que el coste por paciente aumentó, estabilizándose los últimos años entre los 30.000€ y 40.000€ después de alcanzar un pico de 42.812€ en 2011. Durante la pandemia de COVID-19, la duración de la estancia hospitalaria se alargó ($p<0.001$), mientras que la mortalidad hospitalaria disminuyó ($p<0.001$), y se observó un aumento en la proporción de pacientes con obesidad y diabetes mellitus, así como un aumento en las infecciones de etiología fúngica o vírica.

De los 93.192 pacientes con SDRA, 40.601 presentaron SDRA postoperatorio. La incidencia del SDRA postoperatorio osciló entre el 0.05% y el 0.22%, representando el 45-50% del total de casos de SDRA a lo largo del siglo XXI. La mortalidad hospitalaria fue menor en el SDRA postoperatorio en comparación con el SDRA de origen médico durante la primera fase del estudio (2000-2015) (47.0% vs. 49.9%, $p<0.001$), pero ambas tasas convergieron en la segunda fase (2017-2022). Los costes sanitarios del SDRA postoperatorio fueron 1.5 veces mayores que los del SDRA médico y se asociaron con una estancia hospitalaria más prolongada. Durante la pandemia de COVID-19, las tasas de mortalidad disminuyeron en ambos grupos, aunque los costes alcanzaron su punto máximo. El uso de ECMO (extracorporeal membrane oxygenation) y las infecciones digestivas se asociaron con el SDRA postoperatorio.

CONCLUSIONES

El SDRA inducido por sepsis postoperatoria se asoció con una mayor mortalidad a los 60 días que aquellos pacientes sépticos que no desarrollaron SDRA, siendo los valores en la escala SOFA elevados y los niveles de lactato elevados factores de riesgo para su desarrollo, mientras que la insuficiencia renal crónica, la puntuación elevada en la escala APACHE II y los niveles elevados de LDH se relacionaron de manera independiente con la mortalidad a los 60 días.

Los pacientes con sepsis postoperatoria cuya radiografía de tórax sea compatible con SDRA y presenten características clínicas asociadas a su desarrollo, como neumonía, infección abdominal, cirugía urgente o niveles elevados de lactato, deben ser vigilados estrechamente.

Desde el año 2000, la incidencia de SDRA en España se ha mantenido estable, con variaciones por cambios en codificación y criterios diagnósticos. La mortalidad hospitalaria ha disminuido de forma constante, mientras que el coste por paciente se ha cuadruplicado. Durante la pandemia de COVID-19, los factores de riesgo asociados a la infección por SARS-CoV-2 fueron más frecuentes en los casos de SDRA.

Centrándonos en el SDRA postoperatorio, aunque históricamente el SDRA postoperatorio ha estado asociado con una menor mortalidad en comparación con el SDRA de origen médico, las tendencias más recientes muestran una convergencia en estas tasas, mientras que el SDRA postoperatorio genera unos costes 1,5 veces mayores que el SDRA médico, en consonancia con estancias hospitalarias más prolongadas.

INTRODUCCIÓN

1. Introducción

1.1 Definiciones y criterios diagnósticos

El Síndrome de Distrés Respiratorio Agudo (SDRA) es un tipo de lesión pulmonar inflamatoria aguda y difusa, que conlleva a un aumento de la permeabilidad vascular pulmonar y una pérdida de tejido pulmonar aireado. Sus características clínicas típicas son la hipoxemia y los infiltrados radiológicos bilaterales en el tórax [1].

En general, es un término que se aplica a una serie de condiciones que comparten unas características clínico-patológicas: permeabilidad alveolo-capilar aumentada que conlleva edema inflamatorio, pérdida de tejido pulmonar aireado que conlleva una menor complianza pulmonar, y un aumento del espacio muerto alveolar que conlleva hipoxemia e hipercapnia [2].

1.1.1. *Primeras definiciones*

Ya en 1967 Ashbaugh y cols. [3] describieron este síndrome en 12 pacientes, que presentaban un fallo respiratorio agudo asociado a disnea, taquipnea, cianosis, infiltrados bilaterales en la radiografía de tórax y una disminución de la distensibilidad pulmonar, que no respondían de forma adecuada a la terapia convencional, y que asociaban una mortalidad de un 58%. Ya en la histología pulmonar de estos 12 pacientes encontraron las alteraciones típicas del SDRA, como son la atelectasia, la hemorragia, el edema alveolar e intersticial, la presencia de macrófagos alveolares, así como la presencia de membranas hialinas.

Entre 1967 y 1994, varios autores, como Petty y cols. en 1971 [4] y Murray y cols. en 1988 [5], siguieron ampliando el conocimiento sobre este síndrome, intentando implementar unos criterios diagnósticos más precisos y aceptados a nivel global. Incluso Murray y cols. implementaron una escala para facilitar tanto el diagnóstico de SDRA como para clasificar la gravedad de este (**Tabla 1**). Si bien, es cierto que dicha escala no es específica de SDRA, ya que un sujeto con otra patología pulmonar como edema agudo de pulmón, atelectasia o hemorragia alveolar podría cumplir alguno de los criterios de Murray. De hecho, este tipo de patologías van a significar los principales diagnósticos diferenciales que se deben realizar antes de diagnosticar a un paciente de SDRA.

Puntuación	0	1	2	3	4
N.º cuadrantes afectados en RX tórax	-	1	2	3	4
PaO ₂ /FiO ₂	≥300	225-299	175-224	100-174	<100
PEEP (cm H ₂ O)	≤5	6-8	9-11	12-14	≥15
Complianza (mL/cm H ₂ O)	≥80	60-79	40-59	20-39	≤19

Tabla 1. Escala de Murray. Modificado de [5]. RX: radiografía; PEEP: presión positiva teleespiratoria.

1.1.2. *Definición de la Conferencia de Consenso Americano-Europea*

Y fue ya en 1994 cuando surgió la definición conocida como la definición de la Conferencia de Consenso Americano-Europea (AECC, por sus siglas en inglés), resultado del trabajo conjunto de la American Thoracic Society (Sociedad Americana del Tórax) y la European Society of Intensive Care Medicine (Sociedad Europea de Cuidados Médicos Intensivos) [6], con intención de aclarar y uniformizar la definición de este síndrome. Esta definición [6] de la AECC consideraba el SDRA como un síndrome de inflamación y aumento de la permeabilidad pulmonar, asociado con una serie de anormalidades clínicas, radiológicas y fisiológicas englobadas en los siguientes criterios:

- Inicio agudo del cuadro, protagonizado por dificultad respiratoria grave, en presencia de uno o varios factores de riesgo para desarrollar SDRA.
- Presencia de hipoxemia, definida por un ratio entre la presión parcial de oxígeno en sangre arterial (PaO_2) y la fracción inspirada de oxígeno (FiO_2) inferior a 200mmHg, independientemente de la PEEP aplicada.
- Presencia de infiltrados bilaterales en la radiografía de tórax.
- Ausencia de evidencia clínica de aumento de presión en la aurícula izquierda o una presión de enclavamiento pulmonar inferior a 18mmHg, para descartar el origen cardiogénico del edema de pulmón.

Además, crearon el término de lesión pulmonar aguda (LPA, o ALI por sus siglas en inglés), refiriéndose a los pacientes que cumpliendo estos mismos criterios presentaban una ratio PaO_2/FiO_2 entre 200 y 300mmHg. También se mencionaba que los hallazgos histológicos pulmonares pueden incluir daño a la barrera endotelial y/o epitelial, así como una respuesta inflamatoria humoral y celular.

En la **Tabla 2** podemos observar los criterios diagnósticos tanto de SDRA como de LPA según los criterios de la AECC [6].

	Tiempo	Oxigenación	Radiografía de tórax	Presión de enclavamiento en arteria pulmonar
Criterios LPA	Inicio agudo	$PaO_2/FiO_2 \leq 300$ mmHg (independientemente del nivel de PEEP)	Infiltrados bilaterales visibles en la radiografía de tórax frontal	≤ 18 mmHg o no evidencia de hipertensión en aurícula izquierda
Criterios SDRA	Inicio agudo	$PaO_2/FiO_2 < 200$ mmHg (independientemente del nivel de PEEP)	Infiltrados bilaterales visibles en la radiografía de tórax frontal	≤ 18 mmHg o no evidencia de hipertensión en aurícula izquierda

Tabla 2. Criterios diagnósticos de SDRA y LPA de la AECC. Modificado de [6]. LPA: lesión pulmonar aguda; SDRA: síndrome de distrés respiratorio agudo; PEEP: presión positiva teleespiratoria.

Uno de los principales problemas que ha conllevado la definición del SDRA ha sido también la propia denominación del síndrome, ya que algunos autores como Petty y cols. [4] introdujeron la denominación de síndrome de distrés respiratorio del adulto. A día de hoy, aún persisten errores en la denominación, denominándolo como “del adulto”, cuando ya desde la publicación de la definición de la Conferencia de Consenso Americano-Europea [6] se acordó que la denominación adecuada es “síndrome de distrés respiratorio agudo”, ya que el SDRA también es una patología frecuente y muy estudiada en niños [7].

Aunque la de la AECC fue la primera definición importante del SDRA que permitió unificar criterios y favorecer la investigación clínica, presentaba varias limitaciones. No tenían en cuenta el uso de PEEP, y el uso de PEEP en este tipo de pacientes puede mejorar de forma drástica su oxigenación y alterar la PaO_2/FiO_2 [8,9]; la medición de la presión de enclavamiento pulmonar no es un parámetro del que siempre se disponga, ya que la canalización de un catéter de arteria pulmonar es un procedimiento con riesgos asociados [10]; y tampoco especificaban el periodo de diagnóstico, ya que aunque referían que el comienzo de la patología debía ser “agudo”, no se especificaba el abanico de tiempo que dicho término abarcaba.

1.1.3. Definición de Berlín

Volviendo a la definición más actual del SDRA [1], fue en 2011 cuando un comité de expertos se reunieron en la ciudad alemana de Berlín con objetivo de solucionar esta serie de limitaciones objetivadas en los criterios de la AECC. En este caso, el consenso surgió entre la European Society of Intensive Care, la American Thoracic Society y la Society of Critical Care Medicine.

En 2012 finalmente se publicaron la definición, que mantenía el mismo modelo conceptual que la definición anterior (lesión pulmonar inflamatoria aguda y difusa, que conlleva a un aumento de la permeabilidad vascular pulmonar y una pérdida de tejido pulmonar aireado), junto con los criterios diagnósticos que actualmente se aplican:

- **Inicio agudo:** dentro de los primeros 7 días tras un evento clínico, daño o insulto conocido, o tras la exposición al factor de riesgo, o nuevos síntomas respiratorios, o empeoramiento de síntomas respiratorios.
- **Infiltrados bilaterales:** apreciables en la radiografía de tórax o en la tomografía computarizada, que no pueden ser completamente explicados por derrames pleurales, atelectasia o nódulos. Como novedad, comparada con los criterios de la AECC, la definición de Berlín acepta también la tomografía computarizada (TC) de tórax como prueba de imagen para evaluar los infiltrados pulmonares.
- **Origen del edema:** insuficiencia respiratoria no completamente explicada por insuficiencia cardíaca o sobrecarga de líquidos. Se requiere una evaluación objetiva (por ejemplo, ecocardiografía) para excluir edema hidrostático, de origen cardiogénico o por sobrecarga de volumen, si no hay factores de riesgo para SDRA presentes.

Además, la definición de Berlín [1] permite diferenciar tres categorías de gravedad según la severidad de la hipoxemia:

1. **Leve:** PaO₂/FiO₂ entre 200 y 300 mmHg, con una PEEP o presión positiva continua en la vía aérea (CPAP) de al menos 5 cm H₂O. Desaparece el término ALI, y se engloba como SDRA leve.
2. **Moderado:** PaO₂/FiO₂ entre 100 y 200 mmHg, con una PEEP de al menos 5 cm H₂O.
3. **Grave:** PaO₂/FiO₂ menor de 100 mmHg, con una PEEP de al menos 5 cm H₂O.

En la **Tabla 3** podemos observar los criterios diagnósticos propuestos por la definición de Berlín [1].

Síndrome de distrés respiratorio agudo	
Tiempo	Inicio dentro de la primera semana desde un evento clínico, daño o insulto conocido, o nuevos síntomas respiratorios, o empeoramiento de síntomas respiratorios.
Prueba de imagen torácica	Infiltrados bilaterales que no pueden ser totalmente explicados por derrames pleurales, atelectasia o nódulos pulmonares. La prueba de imagen puede ser radiografía de tórax, o tomografía computarizada torácica.
Origen del edema	Insuficiencia respiratoria no completamente explicada por insuficiencia cardíaca o sobrecarga de líquidos. Se requiere una evaluación objetiva (por ejemplo, ecocardiografía) para excluir edema hidrostático, de origen cardiogénico o por sobrecarga de volumen, si no hay factores de riesgo para SDRA presentes.
Oxigenación	
SDRA leve	200mmHg < PaO ₂ /FiO ₂ ≤ 300mmHg, con una PEEP o CPAP ≥ 5cmH ₂ O.
SDRA moderado	100mmHg < PaO ₂ /FiO ₂ ≤ 200mmHg, con una PEEP ≥ 5cmH ₂ O.
SDRA grave	PaO ₂ /FiO ₂ ≤ 100mmHg, con una PEEP ≥ 5cmH ₂ O.

Tabla 3. Criterios diagnósticos de SDRA según la definición de Berlín. Adaptado de [1]. CPAP: presión positiva continua en vía aérea; PEEP: presión positiva teleespiratoria.

Con la definición de Berlín se llega a solucionar algunos de los problemas que la definición de la AECC presentaba (**Figura 1**). Por ejemplo, se aclara el periodo de tiempo que se puede considerar como “agudo” para poder cumplir el criterio temporal, siendo 7 días desde un evento clínico, daño o insulto conocido, o tras la exposición a un factor de riesgo; no se decidió esta ventana de 7 días de forma aleatoria, si no que Hudson y cols. [11] demostraron que a los 7 días casi todos los casos que se han expuesto a un factor de riesgo han desarrollado la enfermedad, y posteriormente Shari y cols. [12] también demostraron que el síndrome solía desarrollarse a las 30 horas del ingreso hospitalario. Además, la definición de Berlín introduce el uso de PEEP entre sus criterios diagnósticos, mejorando y corrigiendo así la definición de la AECC.

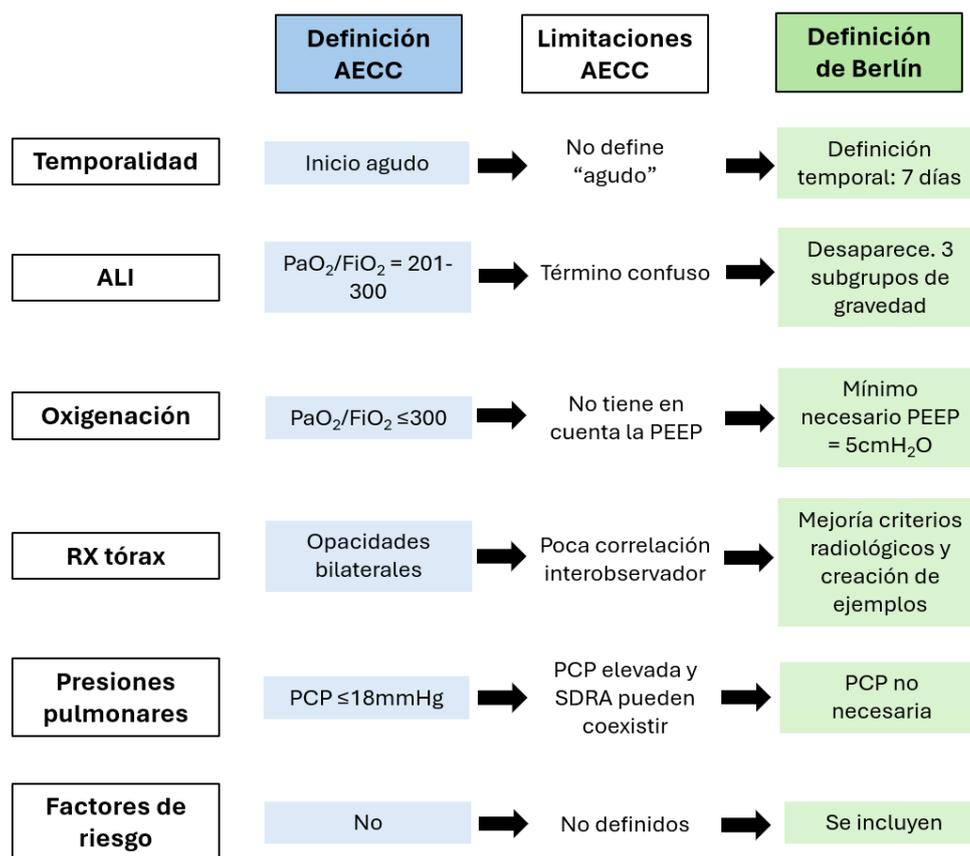


Figura 1. Limitaciones de la definición de la AECC y mejoras propuestas por la definición de Berlín. Modificado de [1]. ALI: Acute Lung Injury, lesión pulmonar aguda; PaO_2/FiO_2 : ratio presión arterial de O_2 y fracción inspirada de O_2 ; PCP: presión capilar pulmonar.

En la definición de Berlín también se aceptó a la tomografía computarizada como método para obtener imágenes torácicas para evaluar las alteraciones pulmonares típicas del SDRA, ya que permite obtener imágenes muy precisas de las lesiones pulmonares que el paciente pueda padecer. Incluso, con los TC multicorte más modernos se podría obtener mucha más información que hasta podría servir para evaluar la capacidad de respuesta a las maniobras de reclutamiento [13].

Probablemente esta no sea la última definición de SDRA, ya que diversos autores están ya proponiendo cambios y mejoras a estos criterios (**Figura 2**) [14,15]. Cómo veremos más adelante, la radiografía de tórax como criterio diagnóstico es uno de los criterios más criticados actualmente, dado que da lugar a diagnósticos erróneos y a un infradiagnóstico del SDRA [16,17]. También recibe importantes críticas la obligatoriedad de tener al menos una PEEP de $5\text{cmH}_2\text{O}$, lo que implica que pacientes que con insuficiencia respiratoria hipoxémica aguda pero que no están recibiendo una ventilación mecánica (VM) con presión positiva o pacientes que están en tratamiento con gafas nasales de alto flujo, no pueden recibir el diagnóstico de SDRA aunque probablemente sí lo estén padeciendo [18]. Es reseñable también, que aunque se conoce el origen inflamatorio del SDRA, no hay ningún criterio en el que se evalúe algún parámetro que demuestre inflamación [2,18].

Limitaciones definición de Berlín	
Edema pulmonar bilateral y difuso	Falta de un marcador de origen no cardiogénico del edema pulmonar. Falta de un (bio)marcador de permeabilidad vascular pulmonar.
Oxigenación	Una única medición de PaO ₂ /FiO ₂ al inicio o diagnóstico del SDRA tiene un rendimiento deficiente para definir o predecir la gravedad. Falta de estandarización de los ajustes de soporte respiratorio para medir PaO ₂ /FiO ₂ . Dificultad para distinguir el SDRA de la insuficiencia respiratoria hipoxémica aguda, ya que las características clínicas y las causas etiológicas son similares.
Mecánica pulmonar	No se requiere en la definición actual. Falta la medición del espacio muerto (VD/VT) en la definición y progresión. Es difícil concebir a un paciente con SDRA bajo ventilación mecánica recibiendo una PEEP ≤ 5 cmH ₂ O.
Categorización y subfenotipos	Falta de estratificación en subfenotipos basada en espacio muerto, lesión endotelial, niveles de biomarcadores o características modificables o tratables.
Inflamación sistémica	La definición actual del SDRA no considera la insuficiencia de órganos no pulmonares ni factores clave como la función vascular pulmonar y ventricular derecho. Además, los biomarcadores de inflamación sistémica carecen de especificidad, particularmente en pacientes con sepsis.

Figura 2. Limitaciones de la definición de Berlín. Adaptado de [15].

De hecho, muchos autores cada vez recomiendan más referirse a este tipo de situaciones clínicas como “fallo respiratorio agudo hipoxémico”, como concepto para esas situaciones en las que el paciente no cumple estrictamente los criterios de SDRA aunque la situación clínico-patológica sea muy similar [18].

1.2 Etiología

El SDRA puede ser causado por una variedad de situaciones clínicas, factores o condiciones subyacentes. A continuación, se describen algunas de las causas más comunes del SDRA [1,19,20], que se suelen dividir entre las situaciones que directamente dañan el tejido pulmonar, y aquellas situaciones en las que el daño pulmonar es secundario a una lesión o situación clínica en otra parte del organismo (**Figura 3**):

1. Lesión pulmonar directa:

- **Neumonía:** la infección pulmonar grave, especialmente la neumonía bacteriana o viral, es una causa frecuente de SDRA.
- **Traumatismo torácico o contusión pulmonar:** lesiones graves en el tórax pueden causar daño directo a los pulmones
- **Inhalación de gases tóxicos:** la inhalación de humo, cloro u otros gases irritantes puede dañar el tejido pulmonar.

- **Aspiración de contenido gástrico:** la entrada de contenido gástrico o líquidos en los pulmones puede causar una inflamación severa y SDRA.
 - **Embolia pulmonar:** la obstrucción de una arteria pulmonar por un trombo, por aire o por grasa puede llevar a un daño significativo en el tejido pulmonar.
 - **Reperusión tras trasplante pulmonar, o tras trombectomía**
2. **Lesión pulmonar indirecta:**
- **Sepsis:** una respuesta inflamatoria sistémica grave a una infección, que puede llevar a la afectación de múltiples órganos, incluidos los pulmones.
 - **Cirugía mayor:** procedimientos quirúrgicos extensos pueden estar asociados con el desarrollo de SDRA, especialmente si hay complicaciones postoperatorias como infecciones o sepsis.
 - **Traumatismo craneoencefálico:** el daño severo a la cabeza puede desencadenar una respuesta inflamatoria que afecta los pulmones.
 - **Pancreatitis aguda:** la inflamación del páncreas puede liberar enzimas y mediadores inflamatorios que afectan los pulmones.
 - **Transfusiones masivas:** la transfusión de grandes volúmenes de sangre o productos sanguíneos puede desencadenar una respuesta inflamatoria pulmonar.
 - **Politraumatismo**
 - **Circulación extracorpórea**
 - **Reacción adversa farmacológica**

La sepsis es la causa más frecuente de SDRA [21], y tanto la sepsis de origen pulmonar como la sepsis con origen en otro foco infeccioso, e independientemente del patógeno que la cause, pueden provocar el desarrollo de SDRA [22]. De entre las causas no relacionadas con la infección, la pancreatitis, la aspiración de contenido gástrico y las lesiones traumáticas graves que asocian shock y politransfusión, suelen ser las más frecuentes [22].

También es interesante e importante la relación entre la transfusión de productos sanguíneos y el desarrollo de SDRA, ya que las transfusiones pueden provocar SDRA de forma directa, causando un distrés respiratorio relacionado con la transfusión; o puede ser un factor de riesgo que favorezca el desarrollo de SDRA ante la exposición a una causa de SDRA. Además, la transfusión de hemoderivados asocia una mayor mortalidad en los pacientes con SDRA, y este aumento de la mortalidad es dosis dependiente, de forma que a mayor politransfusión la mortalidad es superior [23].

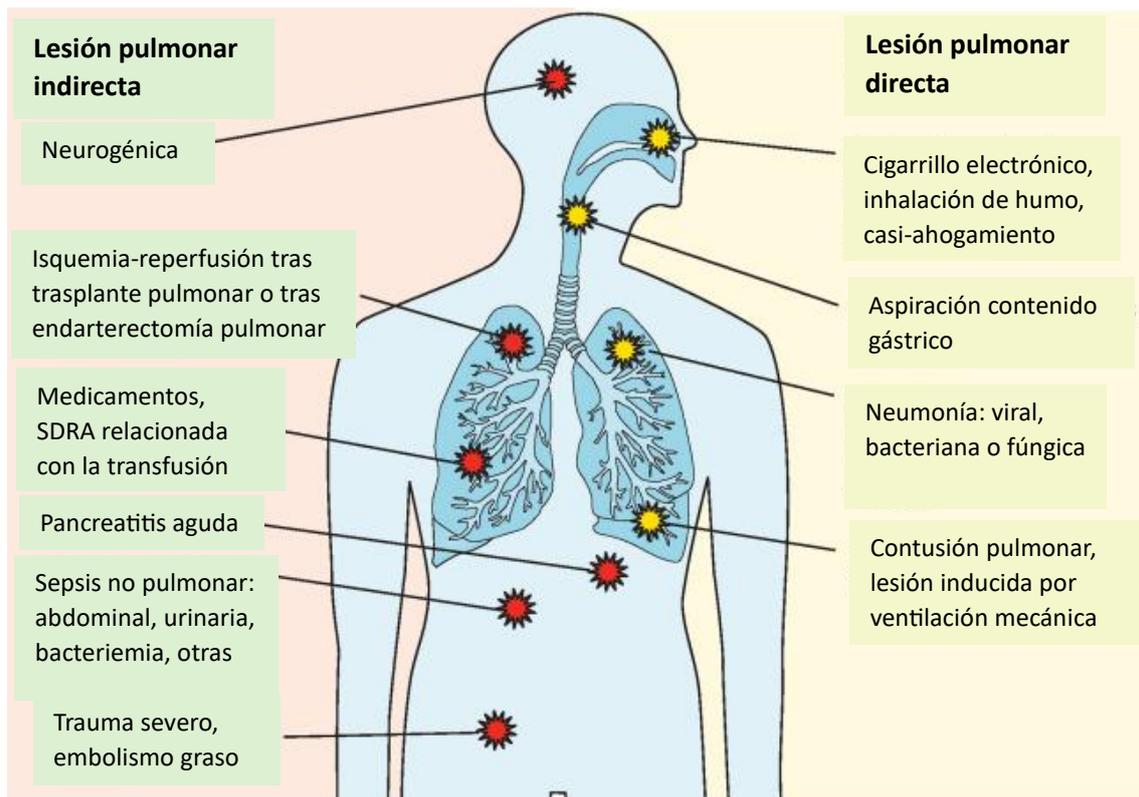


Figura 3. Causas de SDRA. Modificado de [22].

También se han intentado llevar a cabo diversos estudios genéticos para encontrar posibles causas de SDRA o predisposición al desarrollo de este, pero hasta ahora las alteraciones que podrían tener relación con el desarrollo de SDRA que se han hallado son poco frecuentes y el riesgo que asocian es bajo, por lo que su utilidad clínica es todavía escasa. Además, la mayoría de estudios de este tipo se han realizado en población europea, por lo que son poco aplicables a la población general [22]. Un ejemplo es la variante Hp-2 de la haptoglobina, variante que poseen hasta el 60% de los pacientes europeos, y que está asociado a un incremento del riesgo de desarrollar SDRA en pacientes con sepsis [24].

Además, en los últimos años la etiología del SDRA ha sufrido algunos cambios con respecto a las décadas previas. Han ido apareciendo nuevas etiologías de SDRA, como es el uso de cigarrillos electrónicos, cada vez más extendido en nuestra población, y que además afecta con más frecuencia a pacientes jóvenes y a priori más sanos que los pacientes habituales con SDRA [22]. También el desarrollo de nuevos fármacos quimioterápicos, y sobre todo de fármacos de inmunoterapia, parecen incrementar el riesgo de desarrollar SDRA [25]. Además, otras etiologías han ido disminuyendo en importancia, principalmente gracias al desarrollo de la ventilación mecánica protectora, o al cambio en las estrategias de transfusión hacia terapias más restrictivas [22].

1.2.1. Lesión pulmonar directa vs. lesión pulmonar indirecta

Esta diferenciación entre el SDRA por lesión pulmonar directa y por lesión pulmonar indirecta surgió en 1998 [26]. Las similitudes y diferencias entre los 2 tipos de SDRA, han sido objeto de múltiples estudios con resultados diversos, ya que aunque la clínica y la lesión pulmonar son similares, parece haber diferencias significativas en su desarrollo fisiopatológico o en las imágenes radiológicas que muestran, e incluso en la respuesta al tratamiento [27]. Si evaluamos la mortalidad o la estancia en la Unidad de Cuidados Intensivos (UCI) o la estancia hospitalaria, no se han visto diferencias estadísticamente significativas entre estos dos subtipos de SDRA [28,29]. De hecho, en la definición de Berlín [1] no se separan como entidades diferentes.

Fisiopatológicamente, en la lesión directa se altera el epitelio alveolar directamente, y este daño en el epitelio (con destrucción tanto de neumocitos tipo I como tipo II, lo que favorece a su vez la atelectasia) y su membrana basal favorece un aumento de permeabilidad vascular que hace que pase líquido desde los capilares hacia los alveolos, generando edema pulmonar; la inflamación suele ser más localizada en los pulmones, en la zona en la que se encuentra originariamente la lesión [30,31]. Por el contrario, la lesión indirecta tiene su base fisiopatológica en la activación de la cascada inflamatoria y la consiguiente liberación de mediadores inflamatorios iniciada por cualquiera de las lesiones o situaciones enumeradas previamente, que finalmente acaban dañando el endotelio del capilar pulmonar y aumenta la permeabilidad vascular, generando un edema pulmonar, aunque este será de predominio intersticial y no alveolar [32,33]; en este caso, la inflamación suele ser más difusa y generalmente bilateral, dada la inflamación sistémica existente [34,35].

1.2.2. Sepsis como causa de SDRA

Entre todas las posibles causas de SDRA enumeradas previamente, la sepsis es una de las más frecuentes e importantes [11], incluso la causa más frecuente de SDRA según algunos autores [21], representando hasta el 40% de los casos de SDRA [36]. De hecho, la sepsis y el SDRA tienen unos mecanismos fisiopatológicos similares, basadas ambos síndromes en la inflamación y la disfunción endotelial [37], y es por ello que lo ideal sería encontrar la manera de predecir y prevenir la aparición de SDRA en la fase proinflamatoria de la sepsis [38].

De los pacientes con sepsis, van a desarrollar SDRA entre el 6% [39] y el 40% [40], siendo el riesgo mayor en pacientes con shock o con disfunción multiorgánica [40]. Además, la mortalidad en pacientes con sepsis y SDRA es hasta cuatro veces mayor que la de los pacientes con SDRA pero sin sepsis [41], y su recuperación es más complicada y prolongada si el SDRA viene propiciado por una sepsis [42].

Cómo vimos antes, tanto la sepsis de origen pulmonar como la sepsis con origen en otro foco infeccioso, e independientemente del patógeno que la cause, pueden provocar el desarrollo de SDRA [22]. Entre las causas de sepsis que más frecuentemente se asocian al desarrollo posterior de SDRA destacan principalmente el foco pulmonar y el foco abdominal de la infección [43].

De hecho, el subfenotipo de SDRA causado por la sepsis ha sido estudiado por diversos autores. Se sabe que el SDRA provocado por la sepsis tiende a ser más refractario y más severo que aquel causado por otros factores, conllevando así peores consecuencias para los pacientes [44]. En la revisión sobre SDRA causado por sepsis llevada a cabo por Gong y cols. [45] establecieron que este subtipo de SDRA es un síndrome muy heterogéneo, y que aunque la capacidad para detectarlo y tratarlo ha mejorado notablemente, tanto su mortalidad como las consecuencias a largo plazo que conlleva siguen siendo muy elevadas, por lo que más investigación en el campo del SDRA inducido por sepsis es necesaria, así como el reconocimiento de factores de riesgo para el desarrollo de SDRA en pacientes con sepsis [37].

En nuestro país, la causa más frecuente de SDRA la constituye la neumonía, seguida por la sepsis [46,47].

En la **Figura 4** se muestran algunos de los mecanismos por los que se puede generar el SDRA a partir de una sepsis.

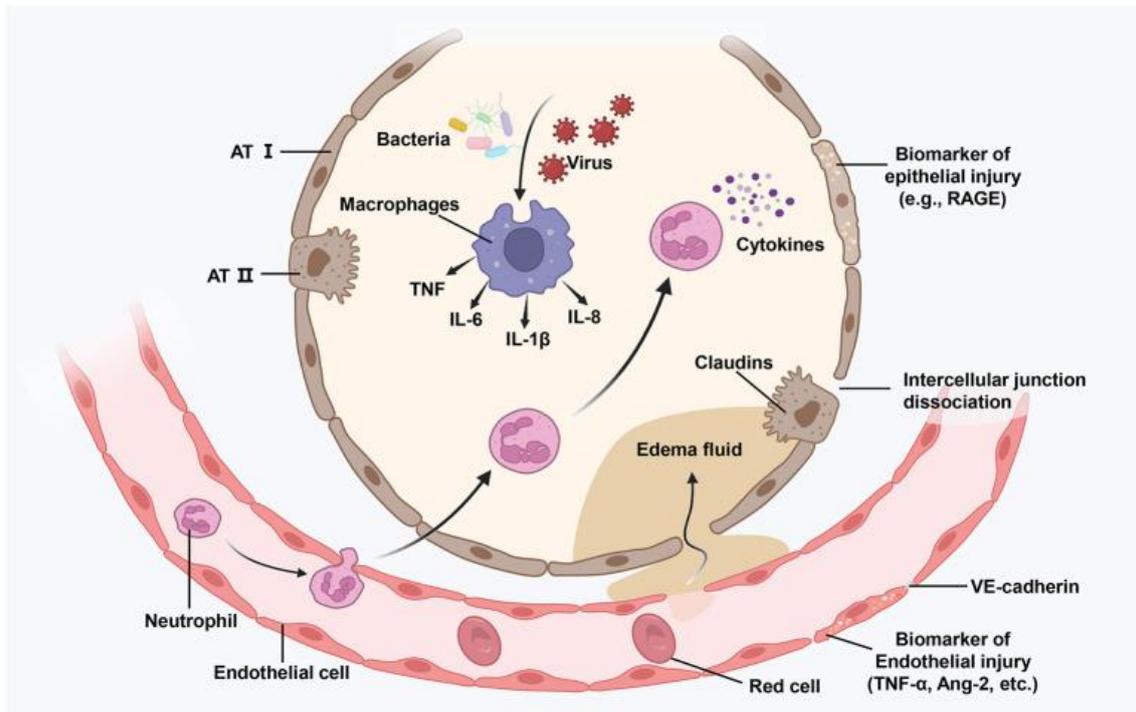


Figura 4. Mecanismos por los que se genera el SDRA causado por sepsis. Representación de un alveolo dañado: diversos agentes dañinos, como infecciones bacterianas y virales, pueden ocasionar lesiones tanto directas como indirectas en el alveolo y en las áreas microvasculares cercanas. Los macrófagos presentes en los alveolos se activan y producen mediadores inflamatorios y quimiocinas (como TNF, IL-6 e IL-8), que atraen y acumulan neutrófilos y monocitos. Los neutrófilos activados liberan sustancias tóxicas que intensifican el daño, lo que conduce a una alteración en las funciones de barrera entre el endotelio y el epitelio, lo que favorece el llenado de líquido del espacio intersticial y de los propios alveolos. ATI: células alveolares tipo I; TNF: factor de necrosis tumoral; IL-6: interleucina-6; Ang-2: angiopoyetina 2; RAGE: receptor de productos finales de glicación avanzada. Obtenido de [45].

1.2.3. *Cirugía como causa de SDR*

También cobra gran importancia la cirugía como desencadenante del SDR, siendo el SDR postoperatorio una de las complicaciones más graves que puede ocurrir tras una cirugía mayor [48]. La incidencia de SDR postoperatorio es variable en la literatura, siendo aproximadamente de 0.2% en la población quirúrgica general [49], y dependiendo principalmente del tipo de cirugía a la que se someta al paciente: entre 0.4% y 20% tras cirugía cardíaca [50], o 7.2% tras hepatectomía [48], por ejemplo. Se debe tener en cuenta, que aunque la incidencia puede ser baja, se estima que se realizan unos 230 millones de cirugías cada año en el mundo [51], y se espera que esta cifra siga aumentando los próximos años [52].

Algunas cirugías son consideradas como de alto riesgo para desarrollar SDR postoperatorio, principalmente la cirugía cardíaca, torácica, vascular o de traumatología, mientras que la cirugía urgente aumenta este riesgo hasta por nueve [49]. En la **Figura 5** podemos observar el riesgo de desarrollar SDR según el tipo de cirugía.

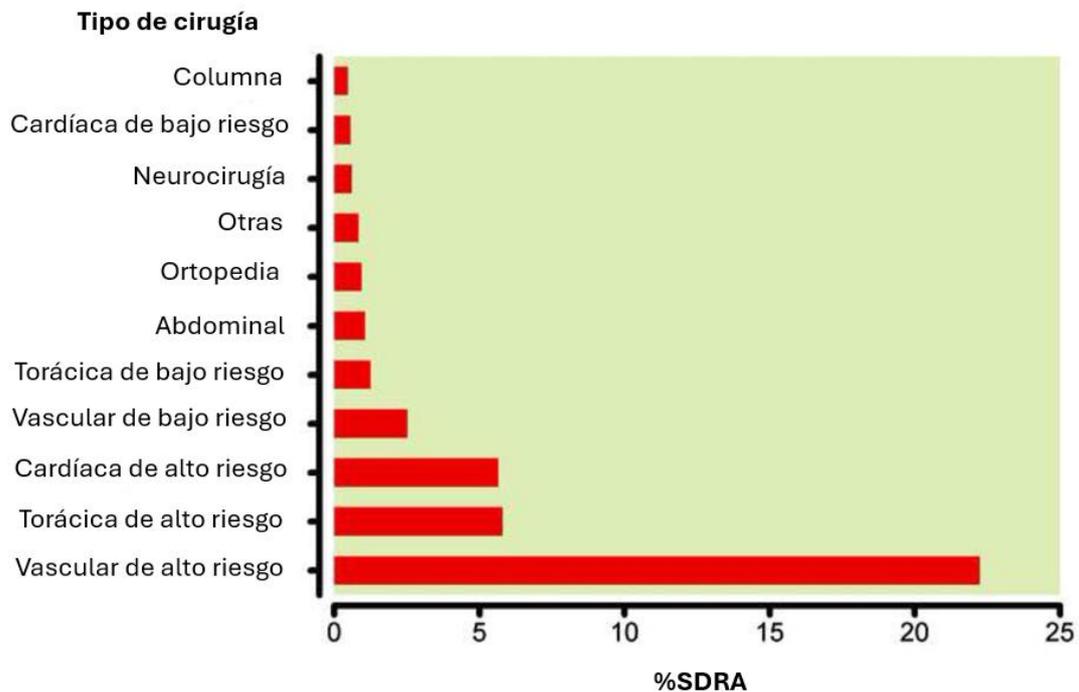


Figura 5. Riesgo de desarrollar SDR según el tipo de cirugía. Modificado de [53].

Y si analizamos la mortalidad asociada al SDR postoperatorio, la literatura da cifras que varían entre un 19% y un 80% [54,55], aunque no hay ninguna duda de que el desarrollo de SDR incrementa la mortalidad de los pacientes quirúrgicos y que este aumento de mortalidad es independiente de las comorbilidades que el paciente presentase previamente a la cirugía [49]. Giannakoulis y cols. [55] observaron que la mortalidad en pacientes con SDR postoperatorio es inferior a la mortalidad de pacientes con SDR de causa médica.

Dado que las opciones de tratamiento del SDRA postoperatorio son escasas, como en el caso del SDRA de origen médico, se ha creado un modelo predictivo del riesgo preoperatorio de desarrollar SDRA postoperatorio [53]. Este modelo SLIP (surgical lung injury prediction) permite diferenciar a pacientes con riesgo bajo, intermedio o alto de desarrollar SDRA, en base a la presencia o no de las siguientes variables: cirugía cardíaca de alto riesgo, cirugía vascular de alto riesgo, cirugía torácica de alto riesgo, diabetes mellitus, enfermedad pulmonar obstructiva crónica, enfermedad de reflujo gastroesofágico o abuso crónico de alcohol (**Tabla 4**).

Una puntuación igual o superior a 27 puntos indica un riesgo alto de desarrollar SDRA postoperatorio, mientras que una puntuación inferior a 10 puntos indica un riesgo bajo. Entre 10 y 26 puntos, el riesgo es intermedio [53].

Variable	Puntos SLIP
Cirugía	
Cardíaca de alto riesgo	19
Vascular de alto riesgo	32
Torácica de alto riesgo	16
Comorbilidades	
Diabetes mellitus	6
EPOC	10
Reflujo gastroduodenal	7
Modificadores	
Alcoholismo	11

Tabla 4. Modelo SLIP (surgical lung injury prediction). Adaptado de [53]. EPOC: enfermedad pulmonar obstructiva crónica.

Teniendo en cuenta la importancia tanto de la sepsis como de la cirugía en el desarrollo de SDRA, es sorprendente la escasa literatura existente sobre el desarrollo de SDRA a causa de la sepsis postoperatoria. La sepsis postoperatoria es una complicación muy prevalente, con una incidencia de alrededor del 1% en la cirugía programada y hasta el 4% en la cirugía urgente [56], siendo una de las primeras causas de mortalidad postoperatoria [57] y pudiendo representar hasta un tercio de los pacientes sépticos [58], por lo que la importancia del SDRA debido a sepsis postoperatoria podría estar infraestimada.

1.2.4. Virus como causa de SDRA: SARS-CoV-2

Los virus son causa de hasta el 10% de las neumonías adquiridas en la comunidad, destacando hasta hace pocos años el virus de la gripe como principal agente [59]. En los últimos años, el SDRA inducido por infección viral ha cobrado una gran importancia debido a la pandemia generada por el virus SARS-CoV-2, que causó un repunte importante en la incidencia de este síndrome, aunque el impacto que ha generado la pandemia de COVID-19 sobre la epidemiología del SDRA no está completamente aclarado [22,60,61].

La mortalidad causada por el SARS-CoV-2 es equiparable a la mortalidad asociada al SDRA [62], y aunque causa un SDRA similar al de otros virus, como el virus de la gripe A, parece que también existen diferencias entre ellos, como por ejemplo en el efecto sobre la mecánica respiratoria [63]. De hecho, con el virus SARS-CoV que surgió en 2002 ya se vivió una situación similar, con una alta incidencia de SDRA en este grupo de pacientes [59].

1.2.5. Factores de riesgo y Lung Injury Prediction Score

Por otro lado, se conocen diversos factores de riesgo que pueden favorecer la aparición de SDRA en los pacientes que padecen alguna de las condiciones predisponentes que acabamos de enumerar. Entre los factores de riesgo más importantes destacan el consumo de alcohol [64], la obesidad [65], la quimioterapia [66], la diabetes mellitus [23], la taquipnea [66], el uso de oxigenoterapia suplementaria [67], la hipoalbuminemia [23], la enfermedad pulmonar crónica [68], la enfermedad renal crónica [69] o las puntuaciones elevadas en las escalas SOFA o APACHE [39].

Se dispone además de la escala Lung Injury Prediction Score (LIPS) (**Tabla 5**) [70,71], en la cual se incorporan una serie de factores de riesgo y de condiciones predisponentes que permite predecir si los pacientes están en riesgo de desarrollar SDRA, que incluye varios de los factores de riesgo y de las causas de SDRA que hemos ya enumerado, entre otros. Presenta la ventaja de poder identificar posibles casos de SDRA antes de que se produzcan, y es capaz también de predecir la mortalidad del paciente [72].

Aunque la escala LIPS también es una escala válida para pacientes postquirúrgicos, existe la escala SLIP [53] como vimos previamente, que ofrece un análisis más preciso del paciente postquirúrgico en la evaluación del riesgo de desarrollar SDRA.

Condiciones predisponentes	Puntos
Shock	2
Aspiración	2
Sepsis	1
Neumonía	1.5
Cirugía de alto riesgo *	
Cirugía ortopédica de raquis	1
Cirugía por abdomen agudo	2
Cirugía cardíaca	2.5
Cirugía vascular aórtica	3.5
Trauma de alto riesgo	
Lesión cerebral traumática	2
Inhalación de humos	2
Casi ahogamiento	2
Contusión pulmonar	1.5
Fracturas múltiples	1.5
Modificadores de riesgo	
Abuso de alcohol	1
Obesidad (IMC > 30)	1
Hipoalbuminemia	1
Quimioterapia	1
FiO ₂ > 0.35 (> 4L/min)	2
Taquipnea (FR > 30)	1.5
StO ₂ < 95%	1
Acidosis (pH < 7.35)	1.5
Diabetes mellitus ⁺	-1

Tabla 5. Lung injury prediction score (LIPS). Adaptado de Gajic y cols. [70]. IMC: índice de masa corporal; FiO₂: fracción inspirada de oxígeno; FR: frecuencia respiratoria; StO₂: saturación de oxígeno por pulsioximetría. * Añadir 1.5 puntos si cirugía emergente. ⁺ Solo si sepsis

1.3 Fisiopatología

Aunque ya se ha comentado brevemente al comparar el SDRA por lesión directa e indirecta, vamos a profundizar un poco más en la fisiopatología que conduce a las lesiones típicas del SDRA, ya que aunque la base inflamatoria de esta patología se conoce desde hace mucho tiempo, se sigue sin conocer a fondo la fisiopatología del SDRA [73].

1.3.1 *Histopatología*

Ya en un estudio de 1977 desarrollado por Bachofen y Weibel [74] observaron 3 momentos diferentes en la evolución del SDRA a nivel histopatológico.

En la fase más aguda del proceso, del día 1 al día 6 desde su instauración, aparece principalmente edema alveolar e intersticial (por lo que también se le denomina fase exudativa), así como un infiltrado de neutrófilos, macrófagos e incluso hematíes en el alveolo. Además, se observa también daño tanto en el endotelio como en el epitelio alveolar, incluso a veces asociando una desepitelización del epitelio alveolar. También aparecen membranas hialinas muy prominentes en el alveolo [74].

En la fase subaguda del síndrome, del día 7 al 21 desde la instauración del SDRA, podremos observar que parte del edema intersticial y alveolar se ha reabsorbido, y se puede observar cómo los neumocitos tipo 2 o células alveolares tipo 2 intentan reparar el epitelio alveolar mediante su proliferación. También suele aparecer un aumento de la presencia de fibroblastos, con la misma intención de reparar el epitelio alveolar, aunque en este caso con depósitos de colágeno y la consiguiente fibrosis. Por ese aumento de células alveolares tipo 2 y de fibroblastos, se conoce a esta fase como la fase proliferativa [74].

Por último, en la fase crónica, a partir del día 21, el infiltrado de neutrófilos va a desaparecer, mientras que los macrófagos alveolares persisten y aumentan las células mononucleares. Suelen asociar un aumento de la fibrosis (por lo que también se denomina a esta fase como fase fibrótica) con intención de reparar el endotelio alveolar, aunque algunos pacientes cursan sin fibrosis y progresivamente recuperan la situación basal mediante la reabsorción completa del edema alveolar [74].

Casi 40 años después, Thille y cols. [75] obtuvieron los mismos hallazgos histopatológicos en 159 pacientes, aunque describieron que la diferenciación temporal entre los 3 periodos no es tan clara, existiendo un gran solapamiento entre unas fases y otras.

1.3.2. Patogénesis

En la patogénesis del SDRA principalmente tenemos que diferenciar por un lado del daño endotelial, y por otro el daño del epitelio alveolar.

La barrera alveolocapilar está compuesta por delgadas capas de células epiteliales alveolares y células endoteliales capilares, las cuales están separadas únicamente por una fina membrana basal que facilita el intercambio gaseoso. En el SDRA, es frecuente que ambas capas sufran daño, lo que contribuye directamente a las alteraciones fisiológicas características de la enfermedad [73].

Lesión endotelial

La lesión del endotelio vascular es la causa inicial más importante del SDRA [30]. Como hemos visto, la aparición de edema rico en proteínas es clave en el inicio del SDRA, y este se genera en respuesta a un aumento de la permeabilidad endotelial a nivel pulmonar, principalmente a nivel de la microcirculación. Esto hace que, aunque la presión de la arteria pulmonar sea normal, se produzca un flujo de líquido desde el espacio intravascular hacia el intersticio y el alveolo [30,76].

La principal causa, o al menos la que más evidencia científica reúne, es la lesión mediada por los neutrófilos, que como hemos visto, aumentan considerablemente su presencia en la fase más aguda del SDRA [77]. Se acumulan en los vasos alveolares, y al activarse liberan múltiples mediadores (**Figura 6**) que favorecen el daño endotelial [30]. En investigaciones más recientes se ha observado que las plaquetas también pueden tener un papel muy influyente en esta lesión endotelial mediada por los neutrófilos, ya que interactúan con ellos liberando por sí mismas y favoreciendo la liberación por parte de los neutrófilos de más sustancias y citocinas proinflamatorias [30,78]. Así mismo, se sabe

que también el propio endotelio se ve activado por otros mediadores proinflamatorios, lo que hace que las células endoteliales muestren más receptores en su superficie que facilita la adhesión y la activación de los neutrófilos [78].

Cómo vimos previamente, en ocasiones el origen del SDRA es pulmonar, por lesión pulmonar directa. En esos casos, es frecuente que el epitelio se dañe antes que el endotelio. Una lesión grave del epitelio pulmonar también puede provocar daño en el endotelio pulmonar, ya que la comunicación directa entre células y la generación de especies reactivas de oxígeno entre las células epiteliales y endoteliales del pulmón permiten que se genere el daño endotelial, aunque el daño comenzase en el epitelio alveolar [22,79].

Lesión epitelial

Como hemos visto en el apartado de histopatología, en el estudio de Bachofen y Weibel [74] ya observaron que los pacientes con SDRA no solo presentaban daño endotelial, sino también del epitelio alveolar. Esto tiene sentido fisiopatológico, ya que si únicamente hubiera daño en el endotelio, aunque el líquido que formase el edema saldría de los vasos, no llegaría a entrar en los alveolos, no formándose así el edema alveolar típico del SDRA [30].

De nuevo, los neutrófilos juegan un papel central en el daño epitelial. Aunque los neutrófilos en condiciones normales pueden cruzar el epitelio sin dañarlo, cuando esto ocurre en grandes cantidades o asociado a una gran cantidad de citocinas proinflamatorias sí que se va a producir daño alveolar [30]. Según Albertine y cols. [80] no solo se produce un daño en las uniones epiteliales que favorece el paso de células y líquido al endotelio, sino que también se favorece la apoptosis de las células endoteliales, rompiendo así la barrera epitelial de los alveolos.

Además, el grado de daño del epitelio alveolar se correlaciona con la supervivencia de los pacientes con SDRA [81].

Reabsorción del edema y resolución del cuadro

Para que se reabsorba el edema que se ha acumulado en el alveolo es necesario un epitelio sano, que permita mediante sus canales y transportadores ir sacando ese líquido para que sea después eliminado a través de vasos linfáticos o a través de la microcirculación pulmonar, como ocurre en el edema pulmonar de origen cardiogénico, en el que no existe daño epitelial [30,82]. Es por ello que, hasta que no cede el estímulo proinflamatorio sobre el epitelio alveolar, este no puede recuperarse y por ende el edema no se puede reabsorber [30].

En este descenso del ambiente proinflamatorio juegan un papel fundamental la apoptosis de los neutrófilos, su fagocitosis por los macrófagos alveolares, y un aumento significativo de la presencia de linfocitos T reguladores en el espacio alveolar, que favorecerán un desequilibrio del ratio citocinas proinflamatorias:antiinflamatorias a favor de las antiinflamatorias [22].

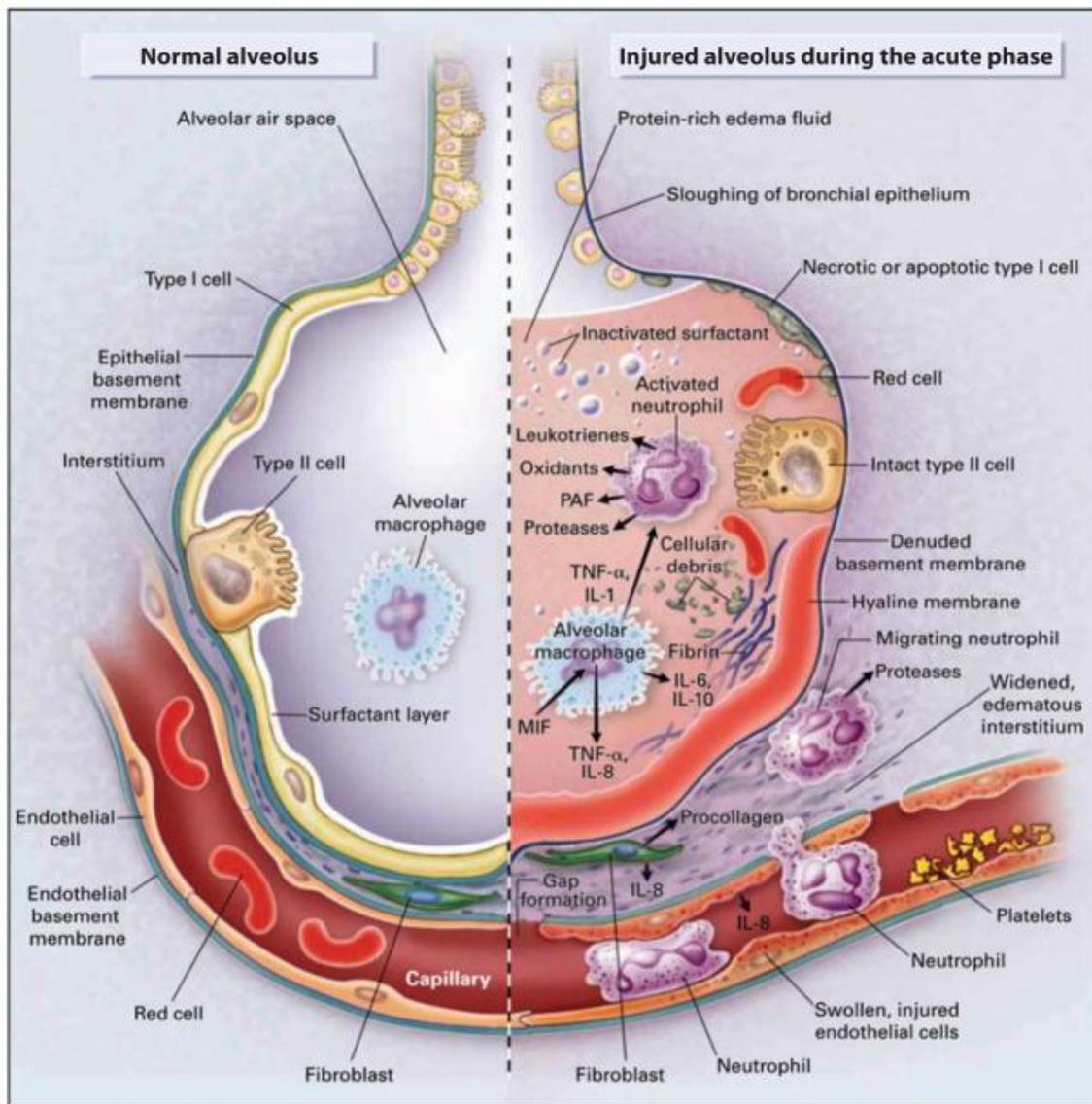


Figura 6. Cambios fisiopatológicos en la fase aguda del SDRA. (a) El alveolo normal y (b) el alveolo lesionado en la fase aguda de SDRA. En la fase aguda del síndrome (b), hay desprendimiento de las células epiteliales bronquiales y alveolares; las membranas hialinas ricas en proteínas se forman sobre la membrana basal denudada. Los neutrófilos se adhieren al endotelio capilar lesionado y migran a través del intersticio hacia el espacio aéreo, que está lleno de edema rico en proteínas. En el espacio alveolar, los macrófagos alveolares secretan citocinas: interleucina (IL)-1, -6, -8 y -10, y factor de necrosis tumoral α (TNF- α), que actúan localmente para estimular la quimiotaxis y activar neutrófilos. La IL-1 también puede estimular la producción de matriz extracelular por los fibroblastos. Los neutrófilos pueden liberar sustancias oxidantes, proteasas, leucotrienos y otras moléculas proinflamatorias como el factor activador de plaquetas (PAF). También están presentes en el espacio alveolar varios mediadores antiinflamatorios, incluyendo el antagonista del receptor de IL-1, el receptor soluble de TNF, autoanticuerpos contra IL-8 y citocinas como IL-10 y -11 (no aparecen en la imagen). El edema rico en proteínas en el alveolo lleva a la inactivación del surfactante. MIF: factor inhibidor de macrófagos. Obtenido de [30].

1.4. Epidemiología

La epidemiología es la ciencia que estudia la distribución, frecuencia y determinantes de las enfermedades y eventos de salud en poblaciones humanas. Su objetivo es comprender cómo y por qué ocurren las enfermedades para prevenirlas y controlarlas. La epidemiología es un componente fundamental de la investigación clínica, con un notable impacto clínico: ayuda a comprender la patogénesis de las enfermedades, mejora la precisión diagnóstica y asiste a los pacientes en la reducción de factores de riesgo [83]. Es por ello por lo que la epidemiología del SDRA va a tomar un gran protagonismo a lo largo de este trabajo.

Si nos centramos en la epidemiología del SDRA, esta ha resultado siempre desafiante para los investigadores, principalmente debido a los cambios constantes en la definición y en los criterios diagnósticos que hemos visto previamente [1,6,15,84]. Además, la epidemiología del SDRA se ve muy influida también por diversos factores geográficos, que dificultan el desarrollo de estudios epidemiológicos bien estructurados, ya que en las áreas geográficas en la que haya disponibilidad de tratamientos más agresivos (cirugía cardiovascular, trasplantes, etc.) la incidencia de SDRA tenderá a ser mayor [85].

1.4.2. *Incidencia*

El primer estudio sobre la incidencia de SDRA que se publicó fue el realizado por el National Heart and Lung Institute de Estados Unidos en 1972, en el que estimaron la existencia de unos 150.000 casos al año en ese país; esto ajustado por la población de Estados Unidos en esa década, nos deja una incidencia poblacional de unos 75/100.000 personas/año [47]. Pero la incidencia del SDRA es muy variable en la literatura disponible, con una variación global hasta de un 400% [85]. La incidencia en los diversos estudios publicados varía desde 7.2/100.000 personas/año hasta 78.9/100.000 personas/año, mientras que la prevalencia en UCIs se estima entre el 7.1% y el 19% [86]. Bellani y cols. [21] observaron en su muestra de más de 29.000 pacientes una prevalencia en UCIs de un 10%, y esta patología la presentaban hasta el 23% de todos los pacientes en VM. También en el año 2004 se había publicado el estudio ALIVE, que ya mostraba que hasta un 7% de los pacientes ingresados en la UCI presentaban SDRA, y que al menos el 15% de los pacientes en VM también lo desarrollaban [87]. Muchos estudios se centran solo en SDRA moderado o grave, existiendo también un amplio abanico en cuanto a la incidencia poblacional, desde 3.6/100.000 personas/año hasta 81/100.000 personas/año [85].

Si nos centramos en nuestro país, en España, Villar y cols. [47] entre noviembre de 2008 y octubre de 2009 estimaron una incidencia poblacional de SDRA moderado y grave, sin incluir a los pacientes con SDRA leve, de 7.2/100.000 personas/año. Ya anteriormente, entre 1983 y 1985, Villar y Slutsky [88] habían analizado la incidencia de SDRA en España, en concreto en la comunidad autónoma de las Islas Canarias, obteniendo una incidencia poblacional de 3.5/100.000 personas/año. Desde la publicación de estos 2 estudios, no se ha vuelto a analizar la incidencia del SDRA en España.

Un estudio interesante que versa sobre la incidencia del SDRA fue el publicado por Sigurdsson y cols. [89] en 2013, en el que evaluaban la evolución de la incidencia a lo largo de 23 años en Islandia. En él vieron un aumento de la incidencia entre 1998 y 2010, llegando casi a duplicarse, alcanzando una incidencia poblacional de 9.08/100.000 personas/año.

1.4.3. Mortalidad

Si examinamos la mortalidad que asocia el SDRA, también hay gran variabilidad en los datos disponibles en la literatura actual. La mortalidad hospitalaria varía entre un 32% y un 51%. De 2010 en adelante la mortalidad hospitalaria se estima en un 45%, mientras que la mortalidad en UCI en un 38%, la mortalidad a 28-30 días en un 30%, y la mortalidad a 60 días en torno a un 32% [90]. En España, en el estudio ALIEN [47] se observó una mortalidad hospitalaria de un 53.2%, aunque se estudió únicamente en SDRA moderado y severo.

En el estudio LUNG-SAFE [21] se hizo distinción de la mortalidad asociada a cada nivel de gravedad del SDRA según los criterios de Berlín [1], siendo de 34.9% para el SDRA leve, 40% para el moderado y de hasta un 46.1% para el SDRA severo. De todas formas, es difícil diferenciar que porcentaje de mortalidad se debe directamente al SDRA y no a las comorbilidades que frecuentemente asocian estos pacientes [73]; por ejemplo, los pacientes con SDRA que además están inmunocomprometidos tienen claramente una mayor mortalidad, 52%, que aquellos inmunocompetentes, 36% [21].

Volviendo al estudio desarrollado por Sigurdsson y cols. [89], a lo largo de esos 13 años de seguimiento, observaron un descenso en la mortalidad de los pacientes con SDRA, asociado probablemente a una mejoría en el tratamiento y el manejo de este tipo de pacientes. Esta disminución de la mortalidad a lo largo del tiempo se confirma por otros estudios, como el llevado a cabo por Li y cols. [91] a lo largo de 8 años, en el que además de la mortalidad también descendía la estancia hospitalaria. Desde la implantación de la VM protectora se estima un descenso de la mortalidad del SDRA de un 30% [92].

En la **Figura 7** podemos observar la evolución de la mortalidad del SDRA según el tipo de estudio y según el tipo de mortalidad referido en cada estudio, gracias a la revisión sistemática realizada por Máca y cols. [90].

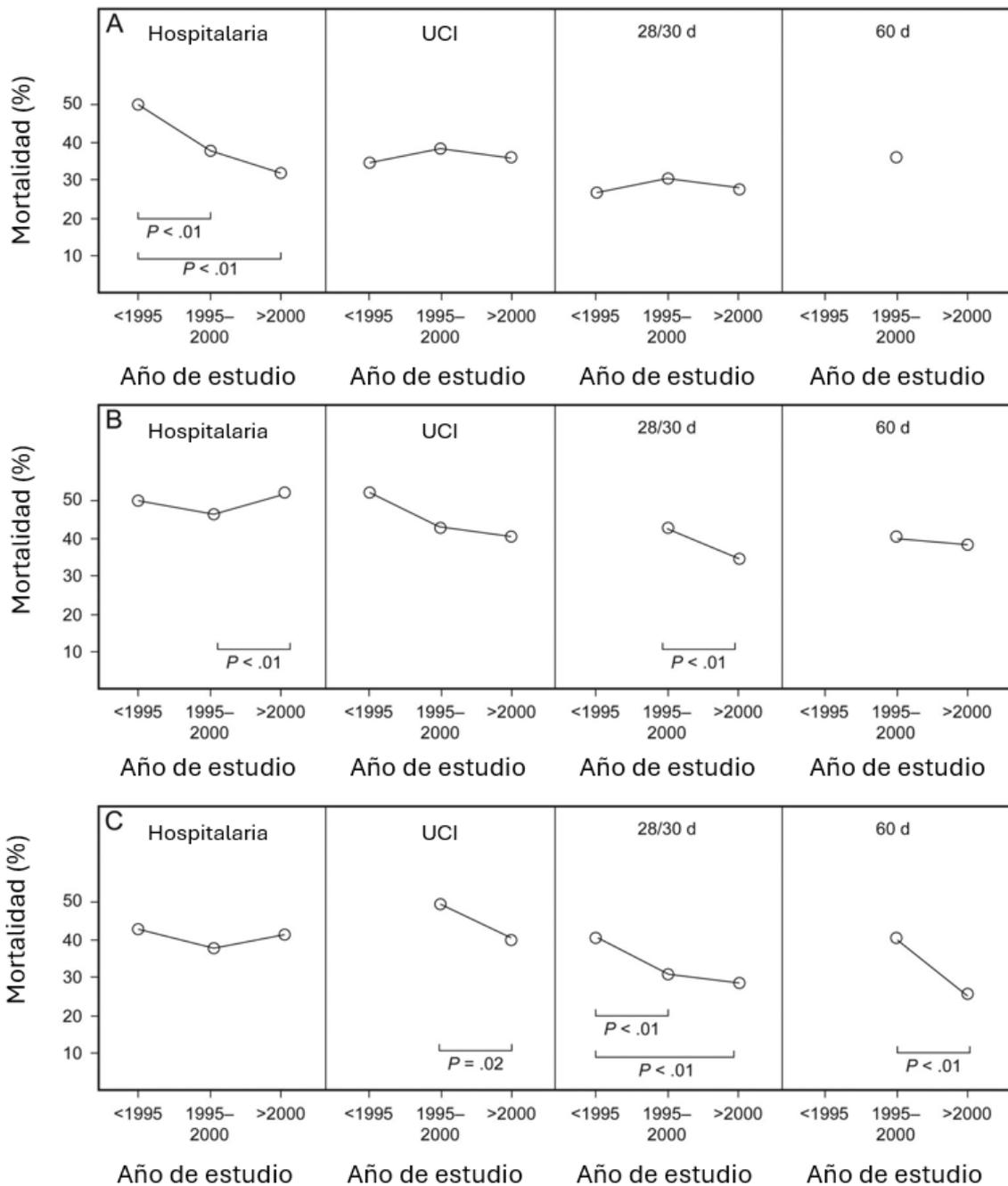


Figura 7. Evolución temporal de la mortalidad del SDRA. A: en estudios retrospectivos. B: en estudios prospectivos. C: en ensayos clínicos aleatorizados. Modificado de [90].

1.4.4. *Coste*

Y en cuanto a los costes asociados a los pacientes con SDRA, también la variabilidad reina en la literatura disponible, ya que en una revisión sistemática reciente se observó que los costes por paciente pueden variar entre 8.476\$ y 547.974\$ [93], mientras que en un estudio llevado a cabo en Reino Unido se observó un coste por paciente de alrededor de 26.311£ [94]. De todas maneras, es difícil también evaluar el coste real, ya que muchos pacientes con SDRA pueden sufrir reingresos que pueden conllevar un aumento

considerable en este [95]. En este ámbito, tampoco existen estudios recientes sobre los costes por paciente del SDRA en España o en Europa.

1.4.5. Influencia de la pandemia COVID-19

Cómo veíamos antes, la pandemia de COVID-19 tuvo un impacto importante sobre el SDRA. Pero la influencia que ha tenido sobre la epidemiología del SDRA no está completamente esclarecida [22,60,61]. Por ejemplo, la mortalidad de los pacientes que desarrollaban SDRA a raíz de la infección por SARS-CoV-2 varía entre un 3.4% y un 88.3% en la literatura disponible, aunque muchos de los estudios que se publicaron al principio de la pandemia no tenían un periodo de seguimiento adecuado, por lo que se pudo infraestimar la mortalidad [61].

1.4.6. Utilidad del Conjunto Mínimo Básico de Datos (CMBD)

Uno de los principales problemas en el estudio de la epidemiología del SDRA es la falta de estudios clínicos grandes y de larga duración que permita hacer un seguimiento de los pacientes, y los estudios que existen suelen estar limitados a centros hospitalarios concretos que no van a representar de forma fiel a todos los pacientes con SDRA, por lo que no van a conseguir dar un perfil epidemiológico adecuado del SDRA [96]. Para intentar solucionar este problema, las bases de datos administrativas como el Conjunto Mínimo Básico de Datos (CMBD), o Minimum Basic Data Set (MBDS) en inglés, podrían ser de gran utilidad.

El CMBD es un registro administrativo que contiene un conjunto de variables clínicas, demográficas y administrativas que resumen lo acontecido a un paciente en un episodio de asistencia hospitalaria. A partir de los informes de alta de cada paciente, se extrae una serie de datos, en concreto 19 variables, que mediante su codificación permite resumir el ingreso de cada paciente. Se estima que cubre en torno al 99.5% de los pacientes ingresados en nuestro país. Este registro puede almacenar hasta 20 diagnósticos, señalando en cada uno de ellos si estaba presente en el momento del ingreso o no, y hasta 20 procedimientos terapéuticos que se hayan realizado a lo largo del ingreso del paciente. Todos estos datos los recoge de forma anonimizada y encriptada, de tal forma que no es posible la identificación de un paciente individual [97,98].

Pero este tipo de bases de datos no han sido muy utilizadas en el campo del SDRA, a pesar de la cantidad de datos que pueden aportar [96]. Hasta la fecha, solo existen 3 estudios sobre este síndrome en el que se utilicen este tipo de bases de datos administrativas, dos estudios llevados a cabo en EE.UU, uno por Eworuke y cols. [99] entre 2006 y 2014 con una muestra de 1.151.969 pacientes con SDRA, y otro desarrollado por Cochi y cols. [100] entre 1999 y 2013, en este caso centrados en la evolución de la mortalidad del SDRA; el tercer estudio, desarrollado en Taiwán y publicado por Chen y cols. [101] en 2015, se analizó una muestra de 40.876 pacientes entre 1997 y 2011.

El principal problema de las bases de datos administrativas, como el CMBD, es la precisión de la codificación, ya que esta puede ser variable entre los diversos centros hospitalarios del país, y puede dificultar la extracción de los datos y su análisis, alterando así los datos epidemiológicos que se pueden generar [85].

1.4.7. Clasificación Internacional de Enfermedades: CIE-9 y CIE-10

Para poder crear esas bases de datos administrativas como la del CMBD, en la que los datos están codificados, se hace necesario un sistema de codificación de datos sanitarios.

La Clasificación Internacional de Enfermedades (CIE) es un sistema globalmente reconocido para la codificación y clasificación de enfermedades y otros problemas relacionados con la salud. Este sistema, desarrollado y mantenido por la Organización Mundial de la Salud (OMS), permite una estandarización internacional para registrar, analizar y comparar datos de salud entre diferentes países y en distintos momentos. [102].

La primera versión de esta codificación surgió en 1893 en París, y fue diseñada para clasificar únicamente las causas de mortalidad, con el objetivo de facilitar la comparación de datos entre diferentes países. Posteriormente, la OMS asumió la CIE y en 1948 publicó la CIE-6, añadiendo a las causas de muerte también los diagnósticos de enfermedades [102].

Ya en 1977 la OMS publicó la CIE-9, una de las versiones más utilizadas hasta la aparición de la CIE-10, y que introdujo un sistema de codificación numérica que facilitó la clasificación más detallada de las enfermedades, y que se ha seguido utilizando hasta hace pocos años. La CIE-10 fue publicada en 1992, y coexistió durante años con la CIE-9, siendo también una de las codificaciones más utilizadas. Por último, se publicó la CIE-11 en 2018 y entro en uso en 2022, aunque en la mayoría de países actualmente se sigue utilizando la CIE-10 como sistema de codificación [102,103].

Y esta codificación CIE tiene una gran utilidad a nivel de la investigación, ya que permite mejorar la precisión al poder utilizar muestras de pacientes de gran tamaño (un país entero), y permite además poder comparar estos datos con los de otros países que utilicen la misma codificación [104,105]. Aunque tampoco está exenta de riesgos, ya que en ocasiones se puede no detectar a pacientes que han recibido un diagnóstico, pero este no ha sido codificado adecuadamente [106], así como el efecto deletéreo que puede tener sobre la codificación el cambio de versión de CIE, ya que existen diversos estudios publicados que demuestran un descenso en la codificación de las enfermedades al introducirse una nueva versión de codificación [107,108].

En resumen, la codificación CIE es fundamental en la gestión, investigación y práctica de la salud a nivel global. Su habilidad para unificar y simplificar la comunicación y el análisis de datos de salud es esencial para el avance constante de la salud pública y la atención médica.

1.5. Clínica y subfenotipos

1.5.1. Presentación clínica

Los pacientes van a presentar generalmente disnea, que puede ser variable en su intensidad, asociada a hipoxemia, taquipnea y un aumento del trabajo respiratorio, hasta que finalmente precisan de VM para poder mantener una oxigenación adecuada [30]. Aun así, es un síndrome muy heterogéneo, que puede dar una clínica significativamente

diferente en cada paciente. Al ser un cuadro clínico variable y que es superponible a cualquier insuficiencia respiratoria aguda, es fundamental encontrar el posible desencadenante en el periodo de 7 días previo al inicio de la clínica que pueda ser la causa del SDRA.

1.5.2. *Subfenotipos*

Antes de comentar los subfenotipos que se han estudiado en el SDRA, vamos a definir unos conceptos para poder entender de forma adecuada a lo que nos referimos con el término subfenotipo [22]. Las definiciones se pueden observar en la **Tabla 6**.

	Definición	Ejemplo en SDRA
Fenotipo	Conjunto de rasgos clínicamente observables que resultan de la interacción entre el genotipo y las exposiciones ambientales.	SDRA
Subgrupo	Un subconjunto de pacientes en un fenotipo, basado en cualquier punto de corte en cualquier variable; este punto de corte puede ser arbitrario y con frecuencia los pacientes caen justo a un lado u otro, lo que resulta en que los pacientes cambien de subgrupos.	SDRA con $PaO_2/FiO_2 \leq 100$ mmHg
Subfenotipo	Subgrupo que puede ser discriminado de manera confiable de otros subgrupos, basado en una evaluación impulsada por datos de una valoración multidimensional de los rasgos.	Subfenotipo hiperinflamatorio
Endotipo	Subfenotipo con un mecanismo funcional o patobiológico distinto, que preferentemente responde de manera diferente a una terapia dirigida.	Desconocidos

Tabla 6. Definiciones de fenotipo, subgrupo, subfenotipo y endotipo. Modificado de [22].

Centrándonos ya en los subfenotipos, y en línea con la heterogeneidad en la presentación del SDRA, actualmente se acepta la existencia de 2 subfenotipos de pacientes, y se sabe que ambos subfenotipos tienen una evolución muy diferente en el tiempo entre sí, así como una respuesta al tratamiento y un pronóstico diferente, por lo que es de gran importancia su diferenciación [109].

Se puede diferenciar un subfenotipo caracterizado por una mayor inflamación, un subfenotipo hiperinflamatorio, que se presenta con biomarcadores de inflamación elevados, mayor necesidad de vasopresores, y una prevalencia mayor de sepsis, asociando además una mayor mortalidad y un mayor tiempo de VM [109]. Por el contrario, el otro subfenotipo presentará menor inflamación, y asocia un mejor pronóstico.

En el estudio desarrollado por Calfee y cols. [109] analizaron los resultados de dos ensayos clínicos aleatorizados (ARMA y ALVEOLI), y en la **Figura 8** podemos observar las diferencias que hallaron entre el subfenotipo hiperinflamatorio y el hipoinflamatorio.

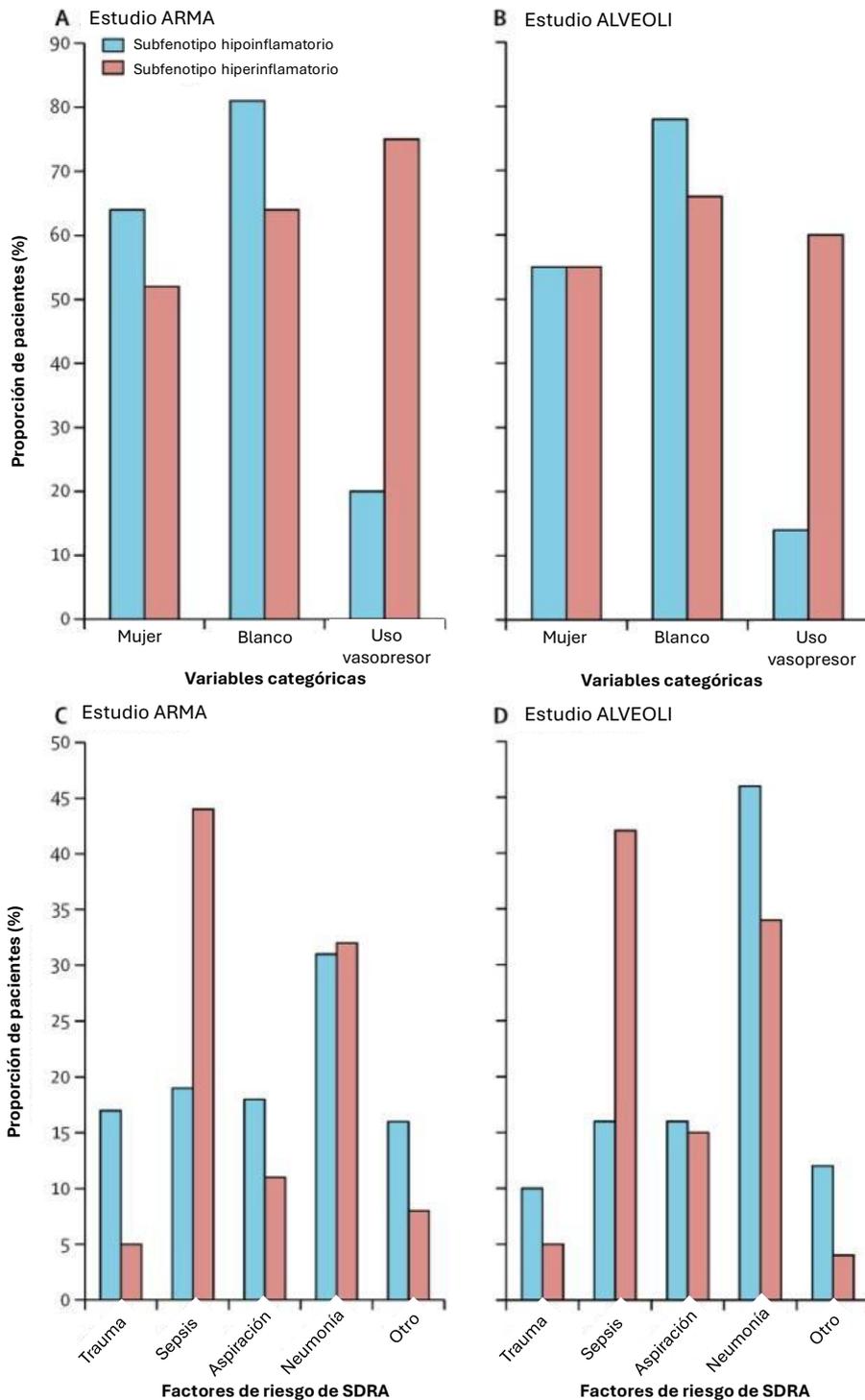


Figura 8. Diferencias entre subfenotipo hiperinflamatorio y subfenotipo hipoinflamatorio. En las gráficas A y B podemos observar la diferencia en sexo, etnia y uso de vasopresores entre un subfenotipo y otro en cada uno de los dos estudios. En las gráficas C y D podemos observar las diferencias entre los diversos factores de riesgo de SDRA entre un subfenotipo y otro en cada uno de los dos estudios. Modificado de [109].

Esto no tiene solo importancia desde el punto de vista asistencial, sino que es también básico desde el punto de vista de la investigación [22]. Como se ha visto previamente, los dos subtipos de SDRA no responden de la misma forma ni a tratamiento médico, ni a diferentes estrategias de VM (los pacientes hiperinflamatorios parecen beneficiarse de valores de PEEP superiores), ni a diferentes estrategias de manejo de la fluidoterapia (los pacientes hiperinflamatorios parecen beneficiarse de una estrategia liberal) [18].

Otros autores diferencian también subfenotipos según la lesión radiológica, diferenciando entre lesiones focales y lesiones difusas en la radiografía o el TC de tórax. En este caso, también se ha visto respuestas diferentes a maniobras terapéuticas, presentando los pacientes con lesión difusa una mejor respuesta a una PEEP personalizada y a la posición de prono, así como una mayor mortalidad [110].

1.6. Pruebas de imagen para el diagnóstico de SDRA

Como hemos visto anteriormente, es necesaria una prueba de imagen para llegar al diagnóstico de SDRA, ya que necesitamos objetivar esos “infiltrados bilaterales, apreciables en la radiografía de tórax o en la tomografía computarizada, que no pueden ser completamente explicados por derrames pleurales, atelectasia o nódulos”, criterio indispensable en los criterios de Berlín [1]. En la definición de la AECC [6], únicamente se aceptaba la radiografía de tórax como prueba de imagen, mientras que en la definición de Berlín ya se añadió la TC como una segunda prueba de imagen disponible para el diagnóstico de SDRA.

1.6.1. *Radiografía de tórax*

Se deben destacar algunas ventajas de la radiografía de tórax, como su bajo coste, portabilidad, o la sensibilidad para detectar neumotórax. Sin embargo, también se deben tener en cuenta sus limitaciones, como la calidad relativamente baja de las imágenes y la dificultad para el diagnóstico diferencial. En los casos más graves de SDRA, se puede presentar lo que conocemos como un "pulmón blanco" [111].

Para facilitar el uso de la radiografía de tórax como herramienta diagnóstica del SDRA, Ferguson y cols. [2] publicaron una serie de ejemplos de imágenes de radiografía de tórax que se correspondían con SDRA.

En la **Figura 9** podemos observar algunas imágenes que se corresponden con radiografías de tórax de pacientes diagnosticados de SDRA.

1.6.2. *Tomografía computarizada*

Como comentábamos previamente al evaluar los diferentes subfenotipos de pacientes con SDRA que existen, hay una gran variabilidad en la presentación radiológica de estos pacientes, y esto puede ser una razón de peso por la que las imágenes en 2 dimensiones, como la radiografía de tórax, puedan no ser suficiente para llegar al diagnóstico de tipo de patología [112].

De hecho, desde la inclusión de la TC en el estudio del SDRA, ha habido grandes avances en el conocimiento de la fisiopatología de la enfermedad, debido a la gran cantidad de información que esta prueba de imagen puede aportar [112]. Esto es así dada la gran resolución que aportan las imágenes obtenidas por TC, mientras que el principal inconveniente de este tipo de prueba de imagen es que requiere el traslado de un paciente crítico [111].

En la **Figura 10** se puede observar una imagen típica de tomografía computarizada de un paciente diagnosticado de SDRA.

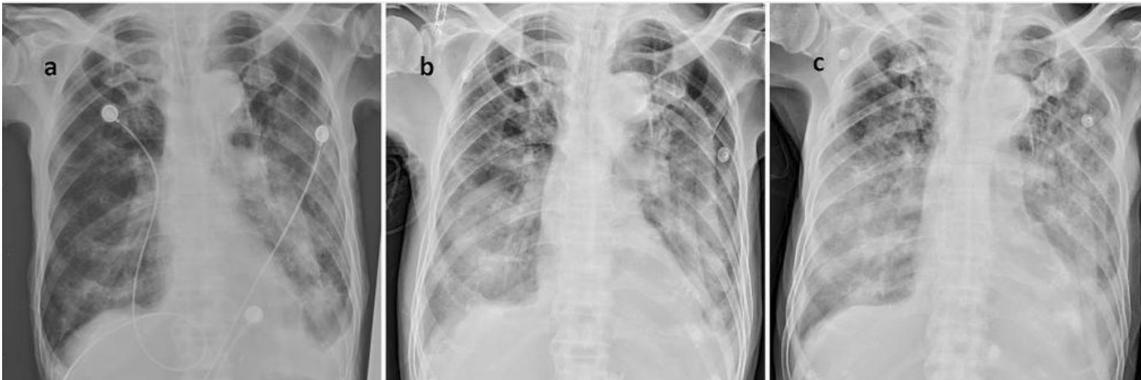


Figura 9. Diferentes imágenes compatibles con SDRA. De menor a mayor severidad (de izquierda a derecha). Obtenido de [111].

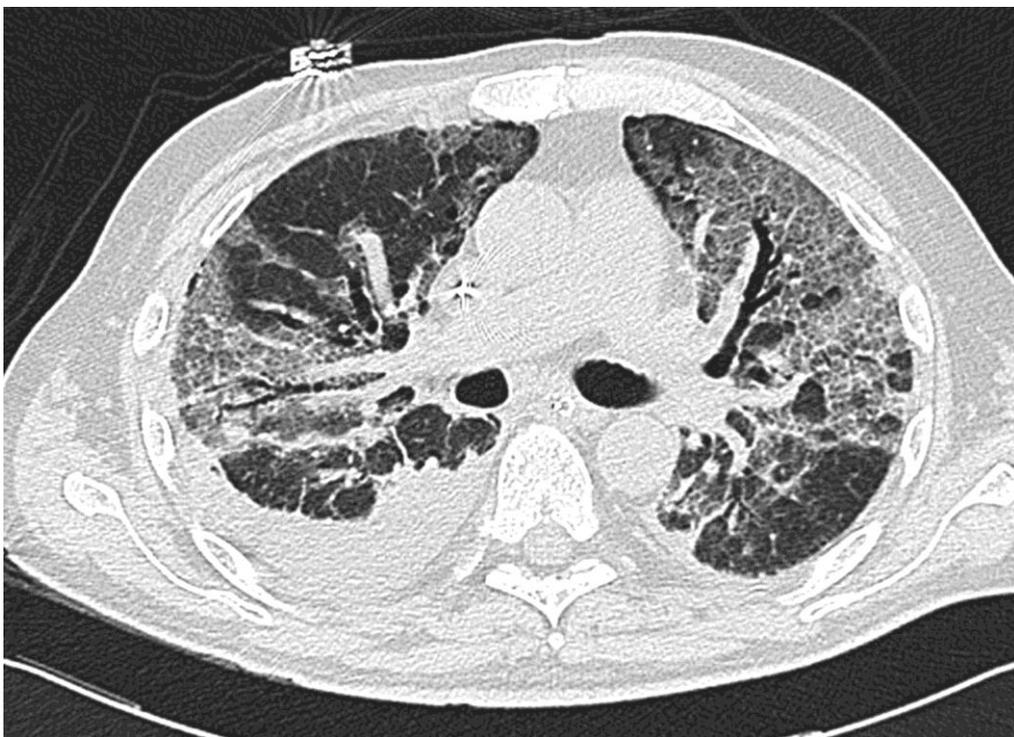


Figura 10. Imagen de TC compatible con SDRA. Se objetivan distribución homogénea, imágenes en vidrio deslustrado, patrón en empedrado y derrame pleural. Obtenido de [13].

1.6.1. Otras pruebas de imagen

Las herramientas en el punto de atención, o “point of care” por su terminología en inglés, como la ecografía pulmonar, aunque limitada en su resolución espacial, han confirmado su potencial para ayudar a los médicos a mejorar su razonamiento clínico [112]. La ecografía pulmonar tiene muchas ventajas: no utiliza radiación, es económica, rápida, factible a pie de cama, no invasiva y carece del riesgo del traslado de una TC. Teniendo en cuenta todas estas características y su buena precisión en comparación con la TC de tórax, la ecografía pulmonar se puede utilizar en la UCI para evaluar a pacientes con SDRA o con sospecha de SDRA, aunque también se debe tener en cuenta que las imágenes que se obtienen en los pacientes con este síndrome no son específicas de SDRA, y que es una prueba de imagen que es operador dependiente [113]. Además, con la ecografía cardíaca podemos descartar el origen cardiogénico del edema pulmonar [1], por lo que la utilidad de la ecografía es doble en el caso del diagnóstico del SDRA.

1.7 Pronóstico: resultados a largo plazo y calidad de vida

Como hemos visto previamente, la mortalidad hospitalaria del SDRA se estima en un 45%, mientras que la mortalidad en UCI en un 38%, la mortalidad a 28-30 días en un 30%, y la mortalidad a 60 días en torno a un 32% [90].

Los pacientes que sobreviven, van a mantener un alto riesgo de mortalidad, y suelen asociar comorbilidades a raíz de haber sufrido SDRA [114]. En un estudio realizado por Wang y cols. [115] se observó que, aunque la mortalidad hospitalaria era de un 24% en su muestra, la mortalidad al año del alta hospitalaria se situaba en un 41%. Esta mortalidad tardía se ve muy favorecida en pacientes añosos, por comorbilidades previas, y por el desarrollo de sepsis, mientras que la gravedad del SDRA no tiene influencia sobre la mortalidad a largo plazo aunque sí la tiene sobre la mortalidad hospitalaria [114].

En cuanto a la calidad de vida de los pacientes tras sufrir SDRA, aunque la mayoría recuperan la capacidad pulmonar normal en torno al año tras la curación, es frecuente un descenso en las capacidades físicas de los pacientes, además de poder asociar una disfunción cognitiva [73]. La literatura de la última década ha demostrado que los supervivientes del SDRA sufren una pérdida sustancial de su calidad de vida en comparación con la población general, debido principalmente a sus comorbilidades preexistentes, pero también a las secuelas pulmonares posteriores. La gravedad de la SDRA inicial y la rapidez de su resolución parecen correlacionarse de manera significativa con la función física a largo plazo [114].

1.8 Tratamiento

Desde que se conoció el SDRA hasta el día de hoy, todavía no se ha ideado un tratamiento específico para este síndrome, principalmente debido tanto a la heterogeneidad en su presentación como a la heterogeneidad en cuanto a su etiología.

Esto hace que el tratamiento se base en una terapia de soporte, en la que la VM y la oxigenación van a ser clave [116].

1.8.1. Ventilación mecánica

Para entender la ventilación mecánica en el paciente con SDRA se debe tener en cuenta que gran parte de los alveolos de sus pulmones van a estar colapsados u ocupados por líquido, lo que va a hacer que el pulmón realmente funcionando sea mucho menor, y esto es lo que se conoce como “baby lung” [117].

Dentro de la ventilación mecánica en el paciente con SDRA, hay una serie de recomendaciones que van dirigidas principalmente a evitar lesiones pulmonares asociadas a ventilación mecánica, así como a conseguir la mejor ventilación y oxigenación posible en el paciente.

Pasamos a enumerar ahora las principales recomendaciones en cuanto a ventilación mecánica en el paciente con SDRA [18,117].

Ventilación mecánica protectora

La ventilación mecánica protectora es la base del tratamiento de soporte de los pacientes con SDRA, y se basa principalmente en el uso de volúmenes corrientes “bajos”, de 4-8 mililitros por kilogramo de peso ideal, manteniendo así presiones meseta de menos de 30 cmH₂O. Este tipo de ventilación mecánica se ha visto asociada a un descenso en la mortalidad de los pacientes con SDRA, comparado con una ventilación mecánica con volúmenes corrientes de 10-15mL/kg [118], así como un descenso en las lesiones pulmonares asociadas a ventilación mecánica [18]. De hecho, en las últimas guías de la ESICM [18] es una recomendación fuerte con un grado de evidencia alto el llevar a cabo este tipo de ventilación mecánica en los pacientes con SDRA.

Con la utilización de volúmenes corrientes bajos, principalmente vamos a evitar la hiperinflación pulmonar, la hiperinflación de los alveolos que sí que están abiertos, respetando ese “baby lung” y dando así un volumen corriente aceptable para ese pulmón.

PEEP: presión positiva teleespiratoria

En cuanto a la PEEP, su principal función va a ser la de evitar el atelectrauma, las lesiones pulmonares debidas a la atelectasia. La PEEP va a evitar el colapso pulmonar, sobre todo después de realizar maniobras de reclutamiento pulmonar (maniobras que analizaremos más adelante), en las que, después de abrir los alveolos colapsados mediante dicha maniobra, será necesario establecer una PEEP óptima que evite de nuevo el colapso alveolar. Además, la PEEP va a mejorar la oxigenación [18,117].

Existe actualmente una discusión entre el uso de cifras de PEEP altas o cifras de PEEP bajas, aunque no están claramente definidos los valores que indicarían una PEEP alta o baja. En un metaanálisis de más de 2.000 pacientes se observó que los pacientes con PEEP alta, tenían una mortalidad un 10% inferior a los pacientes con PEEP baja [119], pero en las últimas guías de la ESICM [18] no vieron diferencias entre el uso de PEEP alta o baja en cuanto a la mortalidad. Los principales problemas de utilizar valores de PEEP

demasiado elevados son el riesgo de barotrauma y la inestabilidad hemodinámica, dado el descenso del retorno venoso por el aumento de la presión intratorácica [18].

Maniobras de reclutamiento

Las maniobras de reclutamiento consisten en la elevación de la presión en la vía aérea y en los alveolos pulmonares, con el objetivo de abrir los alveolos colapsados, mejorando así la ventilación y la oxigenación [120].

Principalmente existen 2 formas de llevar a cabo la maniobra de reclutamiento:

- Mediante una presión de CPAP mantenida en 35-50 cmH₂O durante 20-40 segundos [121]. Los efectos deletéreos de este tipo de maniobra y los escasos beneficios que aporta, han hecho que en las últimas guías de la ESICM [18] se abogue en contra de su uso, como una recomendación fuerte con un nivel de evidencia moderado.
- Mediante un ascenso progresivo de la presión en la vía aérea, manteniendo un delta de presión (presión inspiratoria meseta – PEEP) constante, y un descenso progresivo posterior hasta la PEEP óptima determinado por la complianza y la oxigenación [121].

En la **Figura 11** se puede apreciar un ejemplo gráfico de los dos tipos de reclutamiento alveolar.

Dado que con las maniobras de reclutamiento se produce un aumento de la presión en la vía aérea y por lo tanto en el tórax, existe riesgo de inestabilidad hemodinámica.

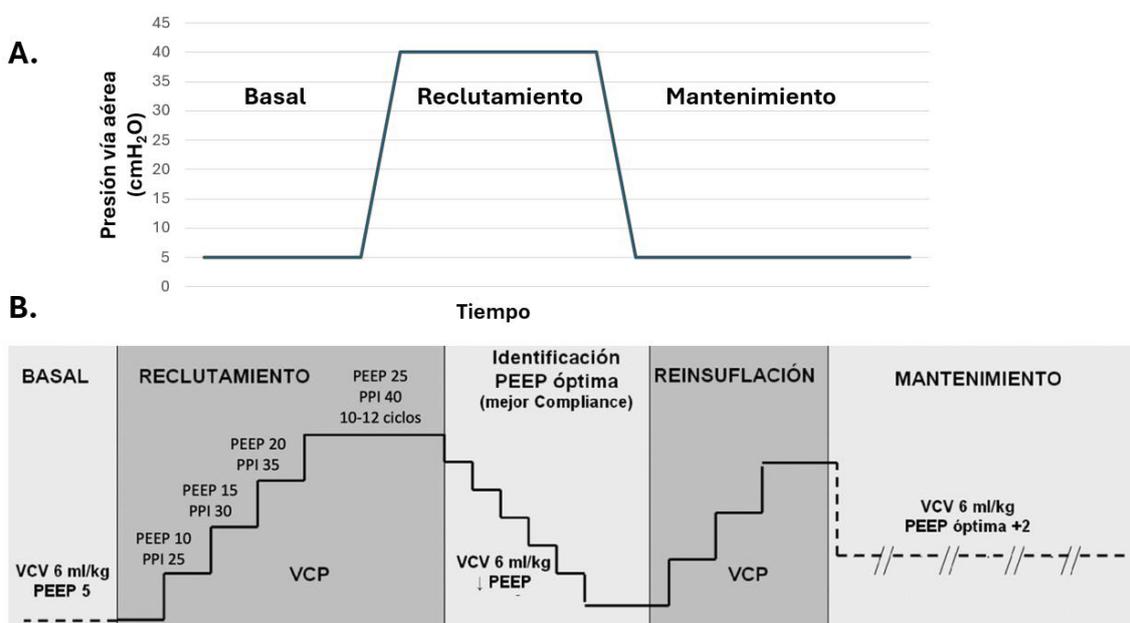


Figura 11. Maniobras de reclutamiento. A. Diagrama de la maniobra de reclutamiento mediante CPAP mantenida (elaboración propia). B. Diagrama de la maniobra de reclutamiento mediante ascenso progresivo. Modificado de [122]. VCV: ventilación controlada por volumen; VCP: ventilación controlada por presión; PEEP: presión positiva telespiratoria; PPI: presión positiva inspiratoria

En cuanto al efecto que estas maniobras tienen sobre el pronóstico de los pacientes con SDRA, la evidencia es muy heterogénea. Aunque en varios estudios se observó que la mortalidad a los 28 días, la mortalidad en UCI y la mortalidad hospitalaria eran inferiores en los pacientes en los que se llevaban a cabo maniobras de reclutamiento [123], en otros estudios se observó lo contrario, un aumento de la mortalidad a los 28 días [124]. De todas maneras, muchos de estos estudios tienen sesgos debido a otras intervenciones que se realizaban en el grupo control, y dada la heterogeneidad de la evidencia científica, no se puede hacer una recomendación generalizada en cuanto al uso de las maniobras de reclutamiento en pacientes con SDRA, aunque es posible que en pacientes con SDRA moderado e hipoxemia persistente pueda ser útil debido a la mejora en la oxigenación que puede conseguir [117].

Modos de ventilación mecánica

Actualmente no hay evidencia que demuestre que un modo de ventilación es mejor que otro, por lo que tanto la VM controlada por volumen como la VM controlada por presión pueden ser utilizadas en los pacientes con SDRA. Se han estudiado otros modos menos convencionales de VM en los pacientes con SDRA, como la VM con inversión de la relación inspiración:expiración o la ventilación de alta frecuencia oscilatoria, que no han demostrado un beneficio comparado con los modos de ventilación clásicos [117].

En cuanto a las diversas variables que podemos modificar en el ventilador, se ha demostrado que el delta de presión, o driving pressure en inglés, es la variable que mejor predice la supervivencia en pacientes con SDRA, ya que un delta de presión por encima de 14cm H₂O se asocia con un aumento de la mortalidad [125].

1.8.2. Tratamiento farmacológico

Como comentábamos previamente, no existe un tratamiento específico para el SDRA, y tampoco existe un tratamiento farmacológico específico. Se han utilizado principalmente corticosteroides y relajantes neuromusculares, y aunque se ha intentado utilizar fármacos que actuaban sobre la base fisiopatológica del síndrome (principalmente sobre la cascada inflamatoria), todavía no se ha logrado encontrar ningún fármaco específico eficaz [116].

Relajantes neuromusculares

El uso de relajantes neuromusculares en los pacientes con SDRA se basa en disminuir el trabajo respiratorio del paciente y la asincronía del paciente con el ventilador, evitando así lesiones asociadas a VM. Pero el uso de estos fármacos no está exento de riesgos, asociando a largo plazo debilidad muscular y miopatía del paciente crítico, así como inestabilidad hemodinámica. Aunque existen varios estudios que demuestran un descenso en la mortalidad en pacientes que recibían una perfusión de relajante neuromuscular comparado con aquellos que no la recibían, estos estudios son antiguos y el manejo del paciente crítico ha cambiado [18,117]. En un estudio más reciente, se ha visto que realmente no hay una diferencia en la mortalidad al aplicar la perfusión de relajante neuromuscular en los pacientes con SDRA [126].

En la guía de la ESICM [18] se recomienda en contra del uso de perfusión continua del relajante neuromuscular, siendo una recomendación fuerte con un nivel de evidencia moderado. El uso de este tipo de fármacos podría ser beneficioso en pacientes con SDRA severo que cursen con hipoxemia refractaria, asincronía paciente-ventilador y alto riesgo de barotrauma [117].

Corticoides sistémicos

Su uso se basa en su potente acción antiinflamatoria, dado al estado proinflamatorio que existe en general en el SDRA sobre todo en las primeras fases de este. Aunque la evidencia también es heterogénea en cuanto al uso de corticoides en los pacientes con SDRA, la administración precoz en los primeros 14 días desde el comienzo de un SDRA moderado o severo puede disminuir la duración de la VM así como disminuir la mortalidad [117].

En este caso, hay que tener en cuenta de nuevo los subfenotipos de SDRA que comentamos previamente, ya que en los casos en los que el SDRA sea del subfenotipo menos inflamatorio, probablemente el beneficio aportado por los corticosteroides sistémicos sea menor [127].

Vasodilatadores inhalados: óxido nítrico y prostaglandinas

El uso de vasodilatadores por vía inhalatoria basa su efecto en que estos fármacos llegaran únicamente a los alveolos que realmente están ventilados, provocando así la vasodilatación de los vasos que irrigan esos alveolos aireados, y facilitando así la llegada de sangre a los territorios pulmonares ventilados. Actualmente no existe evidencia a favor de su uso, ya que aunque proporcionan un aumento temporal de la oxigenación, no existe un beneficio en cuanto a mortalidad [117,128].

Otros tratamientos farmacológicos

En la **Tabla 7** se puede observar otros tratamientos que se han probado en pacientes con SDRA, pero que no han resultado eficaces.

Fármaco	Resultado	Recomendación
Aspirina	Sin beneficio	No recomendado
Salbutamol intravenoso	Dañino	No recomendado
Factor de crecimiento de queratinocitos	Dañino	No recomendado
Estatinas	Sin beneficio	No recomendado
Factor estimulante de colonias de granulocitos-macrófagos	No concluyente	No recomendado
Macrólidos	No concluyente	No recomendado
Surfactante	Sin beneficio	No recomendado
Proteína C activada	Sin beneficio	No recomendado
Ketoconazol	Sin beneficio	No recomendado
Interferón beta-1a	Sin beneficio	No recomendado

Tabla 7. Otros tratamientos farmacológicos. Fármacos utilizados en el tratamiento de pacientes con SDRA, resultado y recomendación sobre su uso. Modificado de [117].

1.8.3. *Medidas no farmacológicas*

Fuera de los limitados tratamientos farmacológicos de los que disponemos para tratar a los pacientes con SDRA, y del manejo en cuanto a la VM, existen algunas otras medidas que pueden ser útiles en el manejo de los pacientes con SDRA.

Pronación

Ya en 1976 Piehl y Brown [129] describieron la utilidad de la posición de prono para mejorar el intercambio gaseoso.

El intercambio gaseoso mejora en esta posición sobre todo debido a [18,117,130,131]:

- **Redistribución del flujo sanguíneo:** en decúbito supino, el flujo sanguíneo tiende a concentrarse en las zonas posteriores del pulmón debido a la gravedad. Estas áreas suelen estar colapsadas o mal ventiladas en el SDRA debido a la presencia de edema pulmonar o al colapso de los alveolos declives. Al cambiar a la posición prona, se redistribuye el flujo sanguíneo hacia las áreas más ventiladas, lo que mejora la relación ventilación/perfusión, favoreciendo un mejor intercambio de gaseoso.
- **Mejor reclutamiento alveolar:** la posición prona reduce la compresión de las estructuras mediastínicas (el corazón y los grandes vasos) sobre los pulmones, lo que permite que más alveolos en la parte posterior y basal del pulmón se mantengan abiertos. Esto ayuda a mejorar el reclutamiento alveolar en las zonas dependientes del pulmón, lo que reduce la atelectasia.
- **Distribución homogénea del volumen corriente:** en el SDRA, muchas veces la con la VM se tiende a sobreventilar las regiones pulmonares menos afectadas, las zonas no colapsadas, lo que puede generar sobredistensión en algunas áreas, mientras otras áreas quedan sin ventilar. El decúbito prono favorece una distribución más homogénea del volumen de aire inspirado, reduciendo el riesgo de daño por sobredistensión y mejorando el intercambio gaseoso en general. De hecho, los pulmones tienen más alveolos en su parte dorsal que en la ventral, por lo que un colapso de la zona ventral en decúbito prono tendrá menor efecto en el intercambio gaseoso que un colapso de la zona dorsal en decúbito supino (**Figura 12**).
- **Mejora del drenaje de secreciones:** en decúbito prono, la gravedad también ayuda a que las secreciones pulmonares se movilizan y drenen más fácilmente, lo que puede mejorar el funcionamiento de los alveolos y evitar su obstrucción por moco, favoreciendo así una mejor oxigenación.
- **Reducción del shunt intrapulmonar:** el shunt se produce cuando hay áreas del pulmón que están bien perfundidas, pero no ventiladas, lo que conduce a una peor oxigenación. El decúbito prono disminuye las áreas de colapso pulmonar y mejora la ventilación en las zonas más afectadas, lo que reduce el shunt intrapulmonar y mejora la oxigenación arterial.

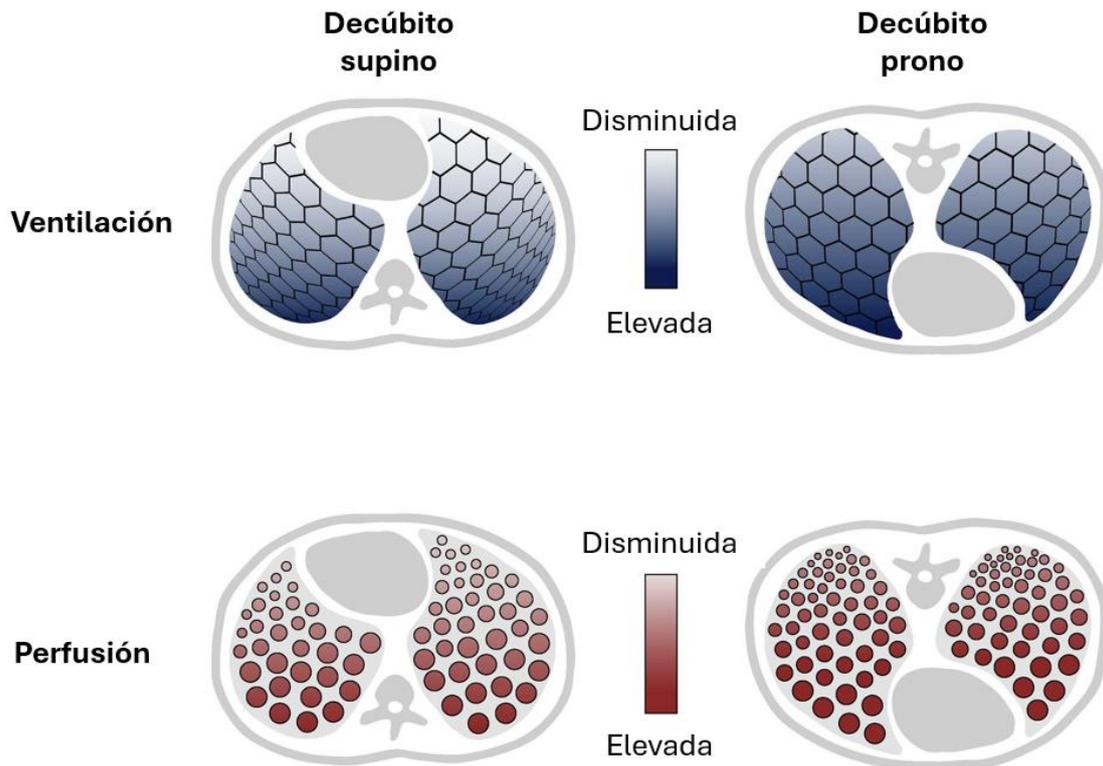


Figura 12. Efecto del decúbito prono sobre la ventilación y la perfusión pulmonar. Podemos observar que las zonas dorsales de los pulmones contienen más alveolos, por lo que en decúbito supino habrá más alveolos colapsados que en decúbito prono. Por lo tanto, en decúbito prono habrá más alveolos disponibles para realizar el intercambio gaseoso. Con la perfusión ocurre un fenómeno similar, aunque es menos pronunciado que con la ventilación. Modificado de [130].

Se ha visto que la posición prono puede disminuir la mortalidad de los pacientes con SDRA moderado o severo, por lo que es una recomendación fuerte con un nivel de evidencia alto su uso en este tipo de pacientes [18], aunque se debe tener en cuenta que es una maniobra compleja que requiere de 3 a 5 personas para llevarla a cabo [117].

Sobre cuándo iniciar la maniobra de pronación, y durante cuánto tiempo mantenerla, se recomienda iniciar la posición en decúbito prono de forma precoz en pacientes con SDRA que reciben ventilación mecánica invasiva, y que tras un período de estabilización durante el cual se aplica una ventilación protectora y se ajusta la PEEP, al final de dicho período la PaO_2/FiO_2 permanece < 150 mmHg. La posición prono debe mantenerse durante periodos de tiempo prolongados (16 horas consecutivas o más) para reducir la mortalidad. Aunque no haya una mejoría en la oxigenación en las primeras horas tras la iniciación del decúbito prono, se debe mantener al paciente en dicha posición, ya que la propia posición protege el pulmón al homogeneizar el estrés que sufre el pulmón [18].

De hecho, es tan útil la posición prono en los pacientes con SDRA, que durante la pandemia COVID-19 se comenzó a realizar en pacientes con SDRA pero que aún estaban sin intubar, y se observó que era capaz de disminuir el riesgo de intubación, aunque sin un efecto claro sobre la mortalidad [132]. Esto ha hecho que su uso se sugiera en pacientes

con SDRA causado por neumonía por SARS-CoV-2 para reducir el riesgo de intubación, pero no puede ser recomendado para pacientes con SDRA de otra etiología al no existir evidencia científica [18].

Membrana de oxigenación extracorpórea (OMECE) o extracorporeal membrane oxygenation (ECMO)

La utilización de la ECMO, en concreto de la ECMO veno-venosa es útil para sustituir parcial o totalmente el intercambio gaseoso en un paciente. Se ha visto que la ECMO veno-venosa es capaz de disminuir la mortalidad tanto a 60 como a 90 días en los pacientes con SDRA severo, aunque se debe tener en cuenta que sigue siendo necesario acompañar a la ECMO de una ventilación protectora y de una posición de prono cuando esté indicada para conseguir los mejores resultados en los pacientes con SDRA. Además, el procedimiento se ha de llevar a cabo en un centro experto en la inserción de ECMO [18].

Se debe tener en cuenta que la ECMO no es una técnica exenta de riesgos, ya que los pacientes pueden sufrir sangrados (hasta el un 30% de los casos, al precisar anticoagulación), complicaciones neurológicas, hemorragia intracraneal, ictus isquémico o convulsiones [133].

Extracción extracorpórea de CO₂

La extracción extracorpórea de CO₂ tiene su papel en el tratamiento del SDRA debido a la hipercapnia que se puede generar con la ventilación protectora, al utilizar volúmenes corrientes bajos. Mediante este procedimiento se podría evitar la hipercapnia y la lesión pulmonar asociada a VM al permitir desarrollar la ventilación protectora. La ventaja respecto a la ECMO es que requiere flujos de sangre inferiores. En los diversos estudios publicados se ha observado que no ofrece una mejora de la mortalidad fuera de los ensayos clínicos, por lo que no se recomienda su utilización en pacientes con SDRA actualmente [18].

Manejo de la fluidoterapia

Aunque no ha demostrado disminuir la mortalidad, una fluidoterapia conservadora guiada por la presión venosa central, la diuresis y opcionalmente un catéter de arteria pulmonar, sí que ha demostrado disminuir la estancia en UCI y la duración de la VM [117].

JUSTIFICACIÓN

2 Justificación

El SDRA es una complicación médica muy grave que pone en riesgo la vida del paciente crítico, que presenta una prevalencia en torno al 10% en pacientes ingresados en UCI, y representa hasta el 23% de los pacientes que requieren ventilación mecánica [21]. Además, la mortalidad asociada, aunque variable según diferentes estudios, es muy elevada, estimándose una mortalidad hospitalaria en torno a un 45%, mientras que la mortalidad en UCI es de media del 38%, la mortalidad a 28-30 días del 30%, y la mortalidad a 60 días oscila en torno al 32% [90]. Asociado a este mal pronóstico y a la frecuente necesidad de cuidados intensivos, los costes ligados al SDRA son muy elevados, variando entre 8.476\$ y 450.888\$ por paciente e ingreso [93].

La epidemiología es una parte fundamental de la investigación [83], pero los datos epidemiológicos sobre SDRA son muy variables entre los diferentes estudios. Obtener datos epidemiológicos sobre el SDRA ha sido difícil a lo largo de su historia, principalmente debido a los criterios diagnósticos cambiantes, su diagnóstico complejo, y a las variaciones geográficas que asocia [15,84,85]. Centrándonos en España, en el último estudio epidemiológico publicado por Villar y cols. [47] entre noviembre de 2008 y octubre de 2009, estimaron una incidencia poblacional de SDRA moderado y grave, sin incluir a los pacientes con SDRA leve, de 7.2/100.000 personas/año; así como una mortalidad hospitalaria de un 53.2%. En cuanto al análisis económico del coste asociado a los pacientes con SDRA, tampoco existen estudios recientes ni en España ni en Europa. Además, hasta el momento, no se ha evaluado el impacto que ha tenido la pandemia de COVID-19 sobre la epidemiología del SDRA.

En el análisis epidemiológico del SDRA escasean los estudios de larga duración que permitan analizar tendencias de incidencia, mortalidad o costes, y generalmente son estudios sobre pacientes con SDRA en centros médicos muy seleccionados y que no son representativos del resto de pacientes con SDRA [96]. Para complementar este análisis epidemiológico deficitario sobre el SDRA, las bases de datos administrativas como el CMBD pueden ser de gran utilidad, ya que recogen una gran cantidad de datos que nos pueden aportar mucha información sobre los pacientes con SDRA; pero, en general, este tipo de bases de datos no han sido muy explotadas en el campo del SDRA, sin ningún estudio de este tipo realizado en España ni en Europa.

Por un lado, la sepsis es una de las principales causas de SDRA [11], y también la cirugía es un desencadenante bien conocido de SDRA [48]. Por otro lado, la sepsis postoperatoria es una complicación frecuente en pacientes postquirúrgicos, siendo una de las principales causas de mortalidad tras una intervención quirúrgica y representando hasta un tercio de todos los pacientes sépticos [57,58]. Sin embargo, en la actualidad no existen suficientes estudios sobre el desarrollo de SDRA en pacientes con sepsis postoperatoria, y esta podría ser una causa importante de SDRA en nuestros hospitales. Es por ello por lo que era necesario analizar este subgrupo de pacientes y el riesgo que asocian de desarrollar SDRA.

Centrándonos en el SDRA postoperatorio, aunque su incidencia parece haber disminuido debido a mejoras en el manejo perioperatorio, mejoras en la VM y mejoras en la fluidoterapia [55,61], se realizan más de 230 millones de intervenciones quirúrgicas

cada año en todo el mundo [51,52], por lo que la importancia del SDRA postoperatorio podría ser mayor que la estimada a día de hoy. Además, actualmente hay muy pocos trabajos comparando pacientes con SDRA por causa médica con pacientes con SDRA por causa postoperatoria, siendo muy probable que existan similitudes y diferencias entre estos dos subgrupos de pacientes diagnosticados de SDRA. Giannakoulis y cols. [55] ya vieron que los pacientes con SDRA postoperatorio asociaban una mortalidad inferior que los pacientes con SDRA de causa médica.

Además, independientemente de su causa, el diagnóstico de SDRA no es sencillo, y los criterios que se han utilizado para alcanzar su diagnóstico han ido variando a lo largo del tiempo [1,8]. Dado que no existe un test específico y patognomónico para el SDRA, hasta en un 66% de los pacientes el diagnóstico se puede retrasar o puede realizarse de forma incorrecta, y la causa más aceptada para este diagnóstico erróneo es la variabilidad interobservador en la interpretación de la radiografía de tórax [21]. Aunque con los criterios de Berlín se establecieron unas pautas para favorecer la interpretación de las radiografías de tórax, siguen sin ser del todo efectivos y cada vez más autores proponen la creación de nuevos criterios [14,15]. Aunque se han realizado diversos estudios evaluando la capacidad de la radiografía de tórax para detectar SDRA, no hay estudios centrados en la capacidad de detectar SDRA postoperatorio, ni se ha comparado las características de los pacientes con radiografía compatible con SDRA que sí tienen SDRA con las de los pacientes con radiografía compatible, pero que no cumplen los criterios diagnósticos de SDRA.

HIPÓTESIS

3 Hipótesis

El estudio de los factores de riesgo de desarrollo de SDRA en pacientes con sepsis postoperatoria, así como el análisis de la capacidad diagnóstica de SDRA de la radiografía de tórax, y un análisis epidemiológico profundo, tanto del SDRA en general como del SDRA postoperatorio basado en el CMBD, podrían permitir una mejor caracterización de los pacientes con SDRA y una gestión más eficaz de este tipo de complicación médica tan grave, y mejorar así los resultados clínicos en estos pacientes, conduciendo a una reducción en los elevados gastos sanitarios que asocia.

OBJETIVOS

4 **Objetivos**

Mediante el análisis de parámetros clínicos, analíticos y epidemiológicos de 454 pacientes postquirúrgicos que han desarrollado sepsis postoperatoria en la Unidad de Reanimación del Hospital Clínico Universitario de Valladolid, y mediante el análisis de parámetros clínicos y epidemiológicos de 93.192 pacientes diagnosticados de SDRA entre los años 2000 y 2022 en España según la base de datos del CMBD, planteamos los siguientes objetivos tratando de obtener una profunda caracterización de los pacientes con sepsis postoperatoria que desarrollan SDRA y de los pacientes con SDRA en general en España:

1. Evaluar el impacto en la mortalidad a 60 días del desarrollo de SDRA en pacientes con sepsis postoperatoria, y determinar factores de riesgo para desarrollar SDRA inducido por sepsis postoperatoria y factores de riesgo de mortalidad a 60 días desde el diagnóstico.
2. Comparar las características clínicas que diferencian a pacientes con radiografía de tórax compatible con SDRA que realmente presentan SDRA, con las características de los pacientes con radiografía de tórax compatible con SDRA que no presentan SDRA.
3. Realizar un profundo análisis de la evolución de la incidencia de SDRA, mortalidad hospitalaria asociada a SDRA y costes asociados a los pacientes con SDRA en España en el siglo XXI, así como evaluar el efecto de la pandemia COVID-19 en la epidemiología del SDRA.
4. Evaluar la incidencia, mortalidad hospitalaria y costes asociados del SDRA postoperatorio y compararlo con la incidencia, mortalidad hospitalaria y costes asociados al SDRA de origen médico, además de evaluar el efecto de la pandemia COVID-19 sobre la epidemiología del SDRA postoperatorio y del SDRA de origen médico.

MATERIAL Y MÉTODO

5 Material y método

5.1. Diseño del estudio y población a estudio

Para el análisis del desarrollo de SDRA en pacientes con sepsis postoperatoria y para el análisis de los pacientes con radiografía de tórax compatible con SDRA, se realizó un análisis secundario de una cohorte prospectiva de 454 pacientes ingresados en la Unidad de Reanimación del Hospital Clínico Universitario de Valladolid (HCUV), hospital de 700 camas, que habían sido sometidos a una cirugía mayor y que por tanto requerían de ingreso en la Unidad de Reanimación, y que además habían desarrollado sepsis postoperatoria [134]. Estos 454 pacientes fueron recogidos entre diciembre de 2006 y febrero de 2017. Todos los pacientes cumplían los criterios de sepsis o shock séptico de los criterios de SEPSIS-3 publicados en 2016 [135], y todos los pacientes requirieron de intubación endotraqueal y ventilación mecánica. Se excluyó a los pacientes que, aunque cumplían criterios de sepsis o shock séptico, no presentasen ningún cultivo microbiológico positivo. Se excluyó también a los pacientes que requirieron VM durante menos de 24 horas, y se excluyó a los pacientes que presentaban el diagnóstico de sepsis previo a la intervención quirúrgica, así como a aquellos que presentasen el diagnóstico de SDRA previo a la intervención quirúrgica.

Durante la cirugía, la ventilación de los 454 pacientes se llevó a cabo según las indicaciones de los médicos responsables, siguiendo un protocolo de ventilación protectora pulmonar. Este protocolo incluyó un volumen corriente de 6 a 8 ml por kilogramo de peso corporal ideal, una PEEP de 6 a 8 cmH₂O y maniobras de reclutamiento tras la intubación traqueal, que se repitieron según necesidad. Los pacientes fueron manejados conforme a las guías actuales de cuidados críticos generales [135], que incluyen: (i) identificación temprana del microorganismo causante de la sepsis o shock séptico, optimización de la selección de antibióticos intravenosos y su administración oportuna basada en el antibiograma; (ii) individualización de la resucitación con líquidos y el uso de vasopresores para mantener una presión arterial sistólica ≥ 90 mmHg o una presión arterial media ≥ 65 mmHg; y (iii) mantenimiento de niveles de hemoglobina entre 7 y 10 g/dL según el estado clínico general de los pacientes [136]. La elección de los medicamentos para sedación y analgesia, el tratamiento hemodinámico y la decisión de realizar traqueostomías quedaron a discreción de los médicos responsables de los pacientes. El proceso de destete del ventilador se inició cuando los médicos lo consideraron clínicamente apropiado. Como medida de protección gástrica, se administró de manera rutinaria omeprazol (20 mg/iv) durante las primeras 24 horas de estancia en la Unidad de Reanimación.

Para el análisis de la epidemiología del SDRA en España en el siglo XXI y para el análisis de las diferencias entre el SDRA postoperatorio y el SDRA de origen médico, llevamos a cabo un estudio retrospectivo, poblacional y a nivel nacional, en el que se incluyeron los 93.192 pacientes con diagnóstico de SDRA en cualquier hospital de España entre el 1 de enero de 2000 y el 31 de diciembre de 2022. Es importante tener en cuenta que antes de 2016 solo se incluían hospitales públicos en el CMBD mientras que a partir de 2016 se incluyeron tanto hospitales públicos como privados. El año 2016 fue

excluido del análisis porque el Ministerio de Sanidad de España no pudo proporcionar datos para ese año debido a la implementación de un nuevo modelo de datos para el CMBD asociado al cambio de codificación CIE [97]. Para el análisis de las diferencias entre el SDRA postoperatorio y el SDRA de origen médico se dividió a la muestra en 2 subgrupos, pacientes postquirúrgicos y pacientes médicos, según si habían sido sometidos a una intervención quirúrgica o no. El número de intervenciones quirúrgicas en España entre 2010 y 2022, utilizado para calcular la incidencia del SDRA postoperatorio, se obtuvo del Ministerio de Sanidad de España [137,138], no existiendo datos disponibles en los años previos a 2010. Solo se ha analizado a los pacientes con SDRA que recibieron ventilación mecánica invasiva.

5.2. Fuentes de datos

Para el análisis del desarrollo de SDRA en pacientes con sepsis postoperatoria y para el análisis de los pacientes con radiografía de tórax compatible con SDRA, los datos se recogieron de la historia clínica de los pacientes ingresados en la Unidad Reanimación del HCUV que cumplían los criterios de inclusión. Los pacientes ingresados en la Unidad de Reanimación del HCUV fueron analizados diariamente durante el periodo de estudio para detectar aquellos que iniciaban un cuadro de sepsis o shock séptico, utilizando un formulario estandarizado para recoger datos demográficos, clínicos y analíticos (hematológicos, bioquímicos, radiológicos, microbiológicos) durante las primeras 24 horas desde el diagnóstico de sepsis o shock séptico.

Para el análisis de la epidemiología del SDRA en España en el siglo XXI y para el análisis de las diferencias entre el SDRA postoperatorio y el SDRA de origen médico, los datos clínicos y administrativos fueron obtenidos de los registros hospitalarios del CMBD del Sistema Nacional de Vigilancia de Datos Hospitalarios en España. Los datos del CMBD, proporcionados por el Ministerio de Sanidad, se publican anualmente con un retraso de dos años. El CMBD es una base de datos clínica y administrativa integral que incluye información clínica registrada al momento del alta hospitalaria, con una cobertura estimada del 99.5% [97,98], que asegura que la gran mayoría de los hospitales y pacientes estén registrados en esta base de datos, lo que proporciona consistencia a los datos. El CMBD incluye hasta 20 diagnósticos, siempre indicando si el diagnóstico estaba presente al ingreso, y 20 procedimientos terapéuticos que pueden haber sido realizados durante la estancia hospitalaria. De acuerdo con la legislación española, el CMBD proporciona números de identificación de pacientes de forma cifrada, asegurando que no sea posible identificar a los pacientes de manera individual. Los datos incluyen el sexo, la fecha de nacimiento, las fechas de ingreso y alta hospitalaria, las instituciones médicas que brindaron los servicios, los códigos de diagnóstico y procedimientos, o el resultado al alta, de acuerdo con la Clasificación Internacional de Enfermedades, 9ª Revisión, Modificación Clínica (CIE-9-MC) [139] o la Clasificación Internacional de Enfermedades, 10ª Revisión, Modificación Clínica (CIE-10-MC) [140], dependiendo del período del estudio. El CMBD está regulado en calidad de datos y metodología por el Ministerio de Sanidad Español, estableciendo protocolos y auditorías periódicas. El CMBD está regulado por una legislación que define cómo las instituciones deben manejar

los datos personales relacionados con la salud. Es importante señalar que, al trabajar con datos del CMBD, el conjunto de datos puede no siempre contener todos los detalles clínicos necesarios, como radiografías de tórax o la relación entre la presión parcial de oxígeno arterial y la fracción de oxígeno inspirado, que serían interesantes para el SDRA según su gravedad.

5.3. Declaración de ética

Para el análisis del desarrollo de SDRA en pacientes con sepsis postoperatoria y para el análisis de los pacientes con radiografía de tórax compatible con SDRA, el protocolo del estudio fue aprobado por el Comité de Ética en Investigación Clínica del Hospital Clínico Universitario de Valladolid, en Valladolid, España (código de proyecto de investigación PI 20-2070) (**Anexo 1**). Este estudio cumplió con la legislación española vigente sobre investigación biomédica y con los principios de la Declaración de Helsinki. Se obtuvo el consentimiento informado por escrito de los pacientes, sus familiares o sus representantes legales antes de su inclusión en el estudio.

Para el análisis de la epidemiología del SDRA en España en el siglo XXI y para el análisis de las diferencias entre el SDRA postoperatorio y el SDRA de origen médico, el protocolo del estudio fue aprobado por el Comité de Ética en Investigación Clínica del Hospital Clínico Universitario de Valladolid, en Valladolid, España (código de proyecto de investigación PI-24-399-C) (**Anexo 2**). Dada la naturaleza de anonimidad de los datos proporcionados por el CMBD, no fue necesario obtener el consentimiento informado de los pacientes.

El cumplimiento de las normativas éticas y de privacidad garantiza la protección de los derechos y la privacidad de los participantes involucrados en la investigación.

5.4. Factores y variables de estudio

Para el análisis del desarrollo de SDRA en pacientes con sepsis postoperatoria y para el análisis de los pacientes con radiografía de tórax compatible con SDRA, utilizamos un formulario estandarizado para recoger datos demográficos, clínicos y analíticos (hematológicos, bioquímicos, radiológicos, microbiológicos) durante las primeras 24 horas desde el diagnóstico de sepsis o shock séptico. La gravedad de la enfermedad se evaluó utilizando la escala de Evaluación Secuencial de Fallo Orgánico (SOFA, por sus siglas en inglés) [141] y la escala de Evaluación Fisiológica Aguda y Salud Crónica II (APACHE II, por sus siglas en inglés) [142]. La sepsis se definió como una disfunción orgánica que pone en peligro la vida (indicada por un aumento de ≥ 2 puntos en la puntuación SOFA) debido a una respuesta anormal del huésped a una infección [135]. El shock séptico se identificó por la necesidad de un vasopresor para mantener una presión arterial media ≥ 65 mmHg y niveles de lactato sérico > 2 mmol/L (> 18 mg/dL) en ausencia de hipovolemia. Tras confirmar que ningún paciente estaba infectado antes del procedimiento quirúrgico, se siguieron los criterios de los Centros para el Control y la

Prevención de Enfermedades (CDC) para el diagnóstico de infecciones nosocomiales durante la estancia en la Unidad de Reanimación [143].

El SDRA se diagnosticó según la definición de Berlín [1] como: (i) hipoxemia que ocurre dentro de la primera semana tras un evento clínico conocido o un empeoramiento de los síntomas respiratorios; (ii) opacidades bilaterales en la radiografía de tórax no atribuibles a derrames pleurales, colapso lobar o pulmonar; y (iii) insuficiencia respiratoria aguda no explicada completamente por insuficiencia cardíaca o sobrecarga de líquidos. Siempre que estaban disponibles, se revisaron los TC torácicos para apoyar el diagnóstico de SDRA. El diagnóstico de SDRA permitió estratificar a los pacientes en 2 subgrupos: pacientes con SDRA y pacientes sin SDRA.

Se evaluó la mortalidad intrahospitalaria a los 60 días. Se revisaron todos los registros clínicos para identificar a los pacientes que cumplían con los criterios de SDRA. Las radiografías de tórax se analizaron a lo largo de la estancia en la Unidad de Reanimación de cada paciente que estuvo con ventilación mecánica durante ≥ 24 horas. Para excluir pacientes con insuficiencia cardíaca como causa de edema pulmonar, se verificaron imágenes ecocardiográficas (cuando estaban disponibles), la historia clínica o los datos recogidos del catéter de arteria pulmonar si estaban disponibles. Se excluyeron los pacientes con perfusión de dobutamina >5 mcg/kg/min o que precisaron infusión de levosimendán. Se recopilaron las proporciones de PaO₂/FiO₂ al momento del diagnóstico de SDRA y se registró el uso de la posición prona en cada paciente.

Además, en el análisis de los pacientes con radiografía de tórax compatible con SDRA, se estratificó la cohorte de 454 pacientes en dos subgrupos según la presencia o ausencia de una radiografía de tórax compatible con SDRA. Esta categorización se evaluó mediante la revisión de las radiografías de tórax por dos médicos independientes siguiendo los criterios de Berlín [1]. Las discrepancias se resolvieron mediante discusión y consenso. En caso de que persistiera el desacuerdo, se consultó a un tercer facultativo. Los pacientes sépticos con una radiografía compatible con SDRA, según los criterios de Berlín, se estratificaron en dos grupos de acuerdo con los mismos criterios de diagnóstico: (i) SDRA y (ii) no SDRA.

Para el análisis de la epidemiología del SDRA en España en el siglo XXI y para el análisis de las diferencias entre el SDRA postoperatorio y el SDRA de origen médico, seleccionamos a todos los pacientes hospitalizados en todos los hospitales de España entre el 1 de enero del 2000 y el 31 de diciembre de 2022 con diagnóstico de SDRA (códigos CIE-9-MC 518.82 y 518.5, y códigos CIE-10-MC J80.*) y la necesidad de ventilación mecánica invasiva (códigos CIE-9-MC 96.70, 96.71, 96.72, 96.04, y códigos CIE-10-MC 5A1935Z, 5A1945Z, 5A1955Z). Con estos códigos de ventilación mecánica invasiva, también evaluamos la duración de la ventilación mecánica. No hubo criterios de exclusión. La sepsis se definió utilizando los códigos adaptados de MacLaren y cols. [144], Esper y cols. [145], Dombrovskiy y cols. [146], y Bateman y cols. [147] (**Anexo 3-Tablas suplementarias S1, S2**). La presencia de una fuente de infección (**Anexo 3-Tablas suplementarias S5, S6**) se definió utilizando los códigos adaptados de Esper y cols. [145] y Wang y cols. [148], y la disfunción orgánica (**Anexo 3-Tablas suplementarias S3, S4**) según los criterios de sepsis de Angus y cols. [57] adaptados por Shen y cols. [149] y Bateman y cols. [147]. Todos los códigos fueron actualizados a CIE-

10-MC por nuestro grupo [150]. Los pacientes fueron definidos como postquirúrgico si existía una fecha de intervención quirúrgica entre sus datos del CMBD.

Los datos demográficos incluyeron edad, sexo, comorbilidades (diabetes, hipertensión, enfermedades cardíacas, enfermedad renal crónica, enfermedades respiratorias, enfermedades neurológicas), infección y sitio de infección, duración de la estancia hospitalaria y mortalidad. El estudio se dividió en dos períodos debido al cambio en la codificación del SDRA de CIE-9-MC a CIE-10-MC entre 2015 y 2016.

5.5. Análisis estadístico

Para el análisis del desarrollo de SDRA en pacientes con sepsis postoperatoria y para el análisis de los pacientes con radiografía de tórax compatible con SDRA, las diferencias entre los grupos se evaluaron utilizando la prueba de Chi-cuadrado para variables categóricas y la prueba U de Mann-Whitney para variables continuas. Las variables categóricas se expresaron en porcentajes, mientras que las variables continuas se presentaron como mediana y rango intercuartílico (IQR). La posible asociación entre las variables clínicas y el SDRA se analizó mediante una regresión logística multivariable por pasos hacia atrás por el método de Wald. Los posibles factores de confusión para la regresión logística se identificaron a partir de las variables recogidas. Las variables que obtuvieron un valor $p < 0.1$ en el análisis de regresión univariante se incluyeron en el análisis multivariable como variables de ajuste. Analizamos la probabilidad de mortalidad a los 60 días tras el diagnóstico de sepsis mediante curvas de Kaplan-Meier y las analizamos con la prueba log-rank (Mantel-Haenszel). Se consideraron valores p bilaterales < 0.05 como indicativos de significancia estadística. La potencia estadística fue del 99.9% con un nivel de confianza del 95%. Todos los datos fueron analizados utilizando el software IBM SPSS versión 22.0 (SPSS, Chicago, IL, EE. UU.).

Para el análisis de la epidemiología del SDRA en España en el siglo XXI y para el análisis de las diferencias entre el SDRA postoperatorio y el SDRA de origen médico, la incidencia de SDRA se definió como el número de casos por cada 100.000 habitantes y año. El porcentaje de mortalidad hospitalaria por SDRA se definió como la proporción de muertes hospitalarias totales en pacientes con SDRA. La incidencia de SDRA postoperatorio se calculó como la proporción de pacientes que desarrollaron SDRA y requirieron VM después de someterse a una cirugía (excluyendo la cirugía ambulatoria, dato obtenido también del CMBD) en relación con el número total de pacientes que se sometieron a cirugía (excluyendo la cirugía ambulatoria). Para evaluar más a fondo el efecto de la COVID-19 en la epidemiología de SDRA, el período prepandemia incluyó a los pacientes diagnosticados entre el 01/01/2017 y el 29/02/2020, el período intrapandemia incluyó a los pacientes entre el 01/03/2020 y el 28/02/2022, y el período postpandemia incluyó a los pacientes entre el 01/03/2022 y el 31/12/2022. Las diferencias entre los grupos se evaluaron mediante la prueba de Chi-cuadrado para variables categóricas, la prueba ANOVA para variables continuas con distribución normal y la prueba de Kruskal-Wallis para variables continuas no distribuidas normalmente. Se utilizó la prueba de Kolmogorov-Smirnov para evaluar la normalidad de las variables. Las variables categóricas se expresaron en porcentajes, mientras que las variables

continuas se expresaron como media \pm desviación estándar (DE). Se realizó un análisis de regresión de Poisson multivariable para evaluar las tendencias temporales en la incidencia, la mortalidad hospitalaria y los costes asociados con SDRA, ajustando por edad y sexo. La duración de la estancia hospitalaria (LOHS) se obtuvo como la diferencia en días entre la fecha de ingreso y la fecha de alta o muerte. El día de ingreso hospitalario se consideró el día 0. Las altas el mismo día se consideraron como una estancia de un día. Los costes se calcularon utilizando los Grupos Relacionados con el Diagnóstico (GRD), que representan una entidad médico-económica relacionada con un conjunto de enfermedades que requieren recursos de gestión análogos. Los datos de GRD fueron extraídos del CMBD. Todos los análisis se realizaron utilizando el paquete estadístico R, versión 4.3.2. Todas las pruebas realizadas fueron bilaterales, y los valores $p < 0.05$ se consideraron estadísticamente significativos.

RESULTADOS

6 Resultados

6.1. SDRÁ en pacientes con sepsis postoperatoria

6.1.1. *Características de los pacientes*

Se obtuvieron un total de 454 pacientes con diagnóstico de sepsis postoperatoria entre diciembre de 2006 y febrero de 2017. De estos, un total de 45 pacientes (9,9%) fueron diagnosticados de SDRÁ, mientras que 409 pacientes (90,1%) no desarrollaron este síndrome. En la **Figura 13** podemos ver el diagrama de flujo del estudio. Las características basales de los pacientes, en el momento del diagnóstico de sepsis, se muestran en las **Tablas 8 y 9**.

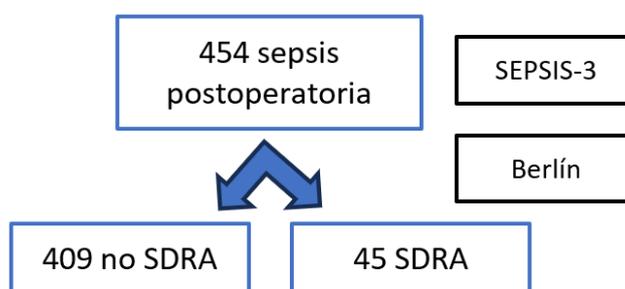


Figura 13. Diagrama de flujo.

Los análisis mostraron que los pacientes con SDRÁ tenían mayor probabilidad de presentar shock séptico (93.3% [n=42] frente a 74.1% [n=303], p=0.004), y puntuaciones más altas en las escalas SOFA (9 [2] frente a 8 [5], p=0.005) y APACHE II (17 [5] frente a 15 [7], p<0.001). También presentaron niveles más altos de lactato (4.6 [3.3] frente a 2.3 [2.0], p<0.001) y procalcitonina (21.5 [58.4] frente a 4.8 [18.1], p=0.011).

La posición prona no se utilizó en ninguno de los pacientes. Los pacientes con SDRÁ mostraron menores niveles de PaO₂ (82.9 [42.7] frente a 100 [59.9], p=0.001) y un pH arterial más bajo (7.31 [0.15] frente a 7.35 [0.13], p=0.015). También presentaron niveles más altos de PaCO₂ (40 [13.8] frente a 38.6 [11.1], p=0.030), una relación PaO₂/FiO₂ basal significativamente menor (133.7 [81.4] frente a 244 [137.0], p<0.001) y valores más bajos de PaO₂/FiO₂ a las 48 horas (152 [99.5] frente a 252 [133.0], p<0.001).

La neumonía (43.2% [n=19] frente a 19.3% [n=79], p=0.007) y la infección abdominal (77.3% [n=34] frente a 53.2% [n=202], p=0.002) fueron más prevalentes en pacientes con SDRÁ. Estos pacientes también tuvieron una estancia más prolongada en la UCI (14 [18] frente a 5 [11] días, p<0.001) y un mayor tiempo de ventilación mecánica (6 [14] frente a 1 [5] días, p<0.001). La mortalidad a los 60 días fue significativamente mayor en el grupo con SDRÁ (55.6% frente a 27.4%, p<0.001). Ningún paciente requirió oxigenación por membrana extracorpórea (ECMO).

	No-SDRA (n=409)	SDRA (n=45)	p-valor
Características			
Edad [años, mediana [IQR]]	72 [16]	76 [17]	0.096
Sexo masculino [% (n)]	61.1% (248)	57.8% (26)	0.667
Comorbilidades, [% (n)]			
Enfermedad cardiovascular crónica	33.6% (133)	22.2% (10)	0.123
Enfermedad respiratoria crónica	18.2% (72)	17.8% (8)	0.947
Hipertensión arterial	59.1% (234)	57.8% (26)	0.865
Insuficiencia renal crónica	9.7% (38)	6.7% (3)	0.512
Diabetes mellitus	23% (91)	24.4% (11)	0.825
Cáncer	32.6% (129)	46.7% (21)	0.059
Obesidad	15.9% (63)	11.1% (5)	0.398
Fumador	16.9% (67)	20% (9)	0.604
Tipo de cirugía, [% (n)]			
Abdominal	83.1% (271)	92.8% (42)	0.103
Cardiotorácica	4.3% (14)	0% (0)	0.171
Vascular	6.1% (20)	4.8% (2)	0.724
Urológica/Renal	3.1% (10)	0% (0)	0.250
Otras	4.6% (15)	2.4% (1)	0.507
Cirugía urgente	76.7% (297)	77.3% (34)	0.937
Fuente de infección, [% (n)]			
Neumonía	19.3% (79)	43.2% (19)	0.007
Abdomen	53.2% (202)	77.3% (34)	0.002
Tracto urinario	4.5% (17)	2.3% (1)	0.491
Sitio quirúrgico	1.3% (5)	0% (0)	0.443
Bacteriemia	4% (15)	2.3% (1)	0.579
Otras	12.9% (49)	6.8% (3)	0.243
Microbiología [% (n)]			
Gram +	31.3% (128)	11.1% (5)	0.005
Gram -	34.2% (140)	40% (18)	0.441
Hongos	13.4% (55)	15.6% (7)	0.696
Escalas de gravedad y corticosteroides			
Escala SOFA [mediana, [IQR]]	8 [5]	9 [2]	0.005
Escala APACHE II [mediana, [IQR]]	15 [7]	17 [5]	<0.001
Corticosteroides [% (n)]	27.4% (112)	48.9% (22)	0.003
Evolución y resultados			
Duración de VM (días) [mediana, [IQR]]	1 [5]	6 [14]	<0.001
Estancia hospitalaria (días) [mediana, [IQR]]	24 [24]	30 [27]	0.109
Estancia en UCI (días) [mediana, [IQR]]	5 [11]	14 [18]	<0.001
Shock séptico [% (n)]	74.1% (303)	93.3% (42)	0.004
Mortalidad a los 60 días [% (n)]	27.4% (112)	55.6% (25)	<0.001

Tabla 8. Características preoperatorias y postoperatorias según SDRA. Las variables continuas se representan como mediana y rango intercuartílico (IQR); las variables categóricas se representan como porcentajes (%) y número (n); se muestra en negrita los valores estadísticamente significativos. SOFA: evaluación secuencial de fallo orgánico; APACHE: escala de Evaluación Fisiológica Aguda y Salud Crónica II. MV: ventilación mecánica; UCI: unidad de cuidados intensivos.

	No-SDRA (n=409)	SDRA (n=45)	p-valor
Mediciones al diagnóstico, [mediana [IQR]]			
Presión arterial media (mmHg)	68 [13]	63 [11]	0.259
Frecuencia cardíaca (lpm)	105 [30]	120 [38]	<0.001
PaCO ₂ (mmHg)	38.6 [11.1]	40 [13.8]	0.030
SaO ₂ (%)	97.2 [4.8]	94.4 [6.8]	0.004
PaO ₂ (mmHg)	100 [59.85]	82.9 [42.7]	0.001
pH	7.35 [0.13]	7.31 [0.15]	0.015
HCO ₃ (mmol/L)	21.5 [5.1]	21.5 [8.8]	0.749
FiO ₂ (%)	0.5 [0]	0.5 [0.2]	0.002
PaO ₂ /FiO ₂ en la inclusión al estudio (mmHg)	244 [137]	133.7 [81.6]	<0.001
PaO ₂ /FiO ₂ a las 48 horas (mmHg)	252 [133]	152 [99.5]	<0.001
Creatinina (mg/dl)	1.7 [2.3]	1.9 [1.9]	0.173
Lactato (mmol/L)	2.3 [2]	4.6 [3.3]	<0.001
Procalcitonina (ng/ml)	4.83 [18.1]	21.5 [58.4]	0.011
Proteína C reactiva (mg/L)	245 [150]	247.3 [241.9]	0.157
LDH (UI)	287 [250]	214 [177]	0.075

Tabla 9. Mediciones al diagnóstico de sepsis postoperatoria según SDRA. Las variables continuas se representan como mediana y rango intercuartílico (IQR); se muestra en negrita los valores estadísticamente significativos.

6.1.2. *Riesgo de desarrollar SDRA en pacientes con sepsis postoperatoria*

Tras realizar el análisis multivariable, observamos que una puntuación en la escala SOFA más elevada (OR 1.1, IC 95% 1.0-1.2, p=0.020) y niveles más altos de lactato en plasma (OR 1.9, IC 95% 1.2-2.7, p=0.004) se asociaron de manera independiente con el desarrollo de SDRA (**Tabla 10**).

	OR	[IC 95%]	p-valor
Lactato Ln	1.905	1.205 – 2.703	0.004
SOFA	1.128	1.019 – 1.249	0.020

Tabla 10. Análisis multivariable para evaluar el riesgo de desarrollar SDRA. SOFA: evaluación secuencial de fallo orgánico. Se muestra en negrita los valores estadísticamente significativos

6.1.3. *Impacto sobre la mortalidad a 60 días*

De los 454 pacientes incluidos en el estudio, 137 pacientes fallecieron antes del día 60 desde el diagnóstico de SDRA, mientras que 317 sobrevivieron. Las características basales de los pacientes, en el momento del diagnóstico de sepsis, se muestran en las **Tablas 11 y 12**.

Los análisis mostraron que la edad se asoció con la mortalidad (76 [13] frente a 71 [17], p<0.001), al igual que la insuficiencia renal crónica previa (14.6% [n=20] frente a 6.3% [n=20], p=0.005). La neumonía (43.2% [n=19] frente a 19.3% [n=79], p=0.007) y las bacterias gram negativas en los cultivos de muestra pulmonar (11.6% [n=16] frente a

5.7% [n=18], p=0.026) fueron más frecuentes en los no supervivientes. Los hongos en cultivo de muestra abdominal (6.6% [n=9] frente a 2.5% [n=8], p=0.037) y las bacterias gram negativas en cultivos de vigilancia (12.4% [n=17] frente a 5.7% [n=18], p=0.014) también fueron más frecuentes en los no supervivientes.

El intercambio gaseoso mostró que el pH arterial era más bajo en los no supervivientes (7.33 [0.15] frente a 7.38 [0.12], p<0.001). La relación PaO₂/FiO₂ a las 48 horas, pero no al momento de la inclusión en el estudio, fue más baja en los no supervivientes (213.5 [119.5] frente a 251 [147.8], p<0.001). En el grupo de no supervivientes, se encontraron niveles más altos de lactato (3.7 [2.6] frente a 2.2 [2.1], p<0.001), procalcitonina (7.8 [41.2] frente a 4.5 [16.5], p=0.001), LDH (313.5 [305] frente a 242.5 [206], p=0.043) y creatinina (2.5 [2.8] frente a 1.6 [1.8], p<0.001).

Tanto las puntuaciones de la escala SOFA (10 [4] frente a 8 [6], p<0.001), como de la escala APACHE II (17 [7] frente a 14 [7], p<0.001), el uso de corticosteroides durante la estancia en UCI (42.3% [n=58] frente a 24% [n=76], p<0.001) y la presencia de shock séptico (93.4% [n=128] frente a 68.5% [n=217], p<0.001) fueron mayores en los no supervivientes.

La estancia en la UCI fue más prolongada en los no supervivientes (9 [14] frente a 5 [9] días, p<0.001), al igual que la duración de la ventilación mecánica (4 [11] frente a 1 [3] días, p<0.001), y el desarrollo de SDRA (18.2% [n=25] frente a 6.3% [n=20], p<0.001).

En promedio, los pacientes que desarrollaron SDRA fallecieron 12 días antes al evaluar la mortalidad a 60 días desde el diagnóstico (log-rank p<0.001) (**Figura 14**).

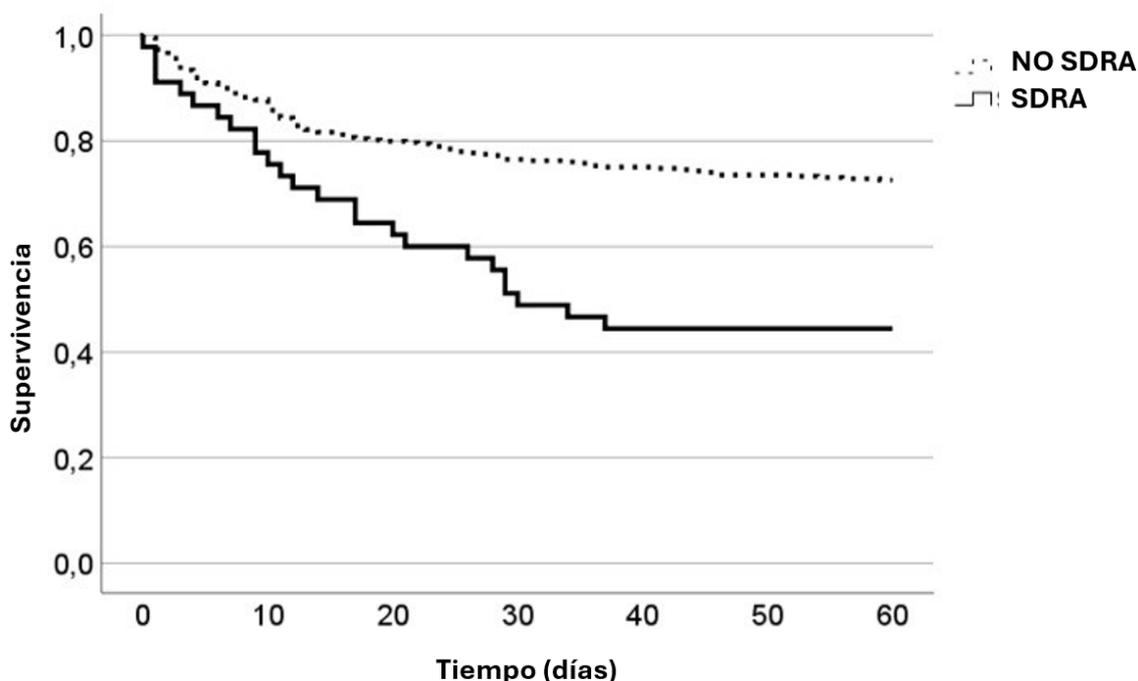


Figura 14. Curvas de supervivencia de Kaplan-Meier para mortalidad a 60 días.

	Supervivientes 60d (n=317)	No supervivientes 60d (n=137)	p-valor
Características			
Edad [años, mediana [IQR]]	71 [17]	76 [13]	<0.001
Sexo masculino [% , (n)]	60.8% (192)	60.7% (82)	0.997
Comorbilidades, [% (n)]			
Enfermedad cardiovascular crónica	30.3% (93)	37.3 % (50)	0.147
Enfermedad respiratoria crónica	17.9% (55)	18.7% (25)	0.853
Hipertensión arterial	56.7% (174)	64.2% (86)	0.141
Insuficiencia renal crónica	6.3% (20)	14.6% (20)	0.005
Diabetes mellitus	23.5% (72)	22.4% (30)	0.807
Cáncer	34.2% (105)	33.6% (45)	0.899
Obesidad	13.7% (42)	19.4% (26)	0.126
Fumador	17.6% (54)	16.4% (22)	0.764
Tipo de cirugía, [% (n)]			
Abdominal	86.7% (222)	78.6% (88)	0.048
Cardiorrástica	3.9% (10)	3.6% (4)	0.877
Vascular	4.3% (11)	9.8% (11)	0.040
Urológica/Renal	3.1% (8)	1.8% (2)	0.467
Otras	3.1% (8)	7.1% (8)	0.082
Cirugía urgente	78.7% (236)	72.5% (95)	0.164
Fuente de infección, [% (n)]			
Neumonía	19.3% (79)	43.2% (19)	0.007
Abdomen	56.8% (168)	53.1% (68)	0.490
Tracto urinario	4.4% (13)	3.9% (5)	0.815
Sitio quirúrgico	1.4% (4)	0.8% (1)	0.615
Bacteriemia	3.7% (11)	3.9% (5)	0.930
Otras	11.9% (35)	13.3% (17)	0.684
Microbiología [% (n)]			
Gram +	29.7% (94)	28.5% (39)	0.799
Gram -	35% (111)	34.3% (47)	0.884
Hongos	12.9% (41)	15.3% (21)	0.495
Gram – en pulmón	5.7% (18)	11.7% (16)	0.026
Gram – en cultivo de vigilancia	5.7% (18)	12.4% (17)	0.014
Hongos en abdomen	2.5% (8)	6.6% (9)	0.037
Escalas de gravedad y corticosteroides			
Escala SOFA [mediana, [IQR]]	8 [6]	10 [4]	<0.001
Escala APACHE II [mediana, [IQR]]	14 [7]	17 [7]	<0.001
Corticosteroides [% , (n)]	24% (76)	42.3% (58)	<0.001
Evolución y resultados			
Duración de VM (días) [mediana, [IQR]]	1 [3]	4 [11]	<0.001
Estancia hospitalaria (días) [mediana, [IQR]]	26 [25]	21 [26]	0.027
Estancia en UCI (días) [mediana, [IQR]]	5 [9]	9 [14]	<0.001
Shock séptico [% , (n)]	68.5% (217)	93.4% (128)	<0.001
SDRA [% , (n)]	6.3% (20)	18.2% (25)	<0.001

Tabla 11. Características preoperatorias y postoperatorias según mortalidad a 60 días. Las variables continuas se representan como mediana e IQR; las variables categóricas se representan como porcentajes (%) y número (n); se muestra en negrita los valores estadísticamente significativos. SOFA: evaluación secuencial de fallo orgánico;

APACHE: escala de Evaluación Fisiológica Aguda y Salud Crónica II. MV: ventilación mecánica; UCI: unidad de cuidados intensivos; SDRA: síndrome de distrés respiratorio.

	Supervivientes 60d (n=317)	No supervivientes 60d (n=137)	p-valor
Mediciones al diagnóstico, [mediana [IQR]]			
Presión arterial media (mmHg)	70 [15]	65 [11]	0.002
Frecuencia cardíaca (lpm)	101 [30]	115 [35]	<0.001
SaO ₂ (%)	97.2 [5.4]	96.4 [4.8]	0.464
PaO ₂ (mmHg)	102 [59.4]	93.6 [56.0]	0.265
PaCO ₂ (mmHg)	37.9 [9.6]	40.75 [14.7]	0.061
pH arterial	7.38 [0.12]	7.32 [0.15]	<0.001
HCO ₃ (mmol/L)	21.7 [4.5]	21.2 [6.4]	0.011
pH venoso	7.36 [0.10]	7.33 [0.14]	0.004
FiO ₂ (%)	0.5 [0.03]	0.5 [0]	0.003
PaO ₂ / FiO ₂ ratio (mmHg)	236 [139]	208 [140]	0.060
PaO ₂ /FiO ₂ at 48 hours (mmHg)	251 [147.8]	213.5 [119.5]	<0.001
Creatinina (mg/dl)	1.6 [1.8]	2.5 [2.8]	<0.001
Lactato (mmol/L)	2.2 [2.1]	3.7 [2.6]	<0.001
Procalcitonina (ng/ml)	4.5 [16.5]	7.8 [41.2]	0.001
Proteína C reactiva (mg/L)	251 [143]	231 [175.35]	0.872
LDH (UI)	242.5 [206]	313.5 [305]	0.043

Tabla 12. Mediciones al diagnóstico de sepsis postoperatoria según mortalidad a 60 días. Las variables continuas se representan como mediana y rango intercuartílico (IQR); se muestra en negrita los valores estadísticamente significativos.

6.1.4. *Riesgo de mortalidad a 60 días*

Tras realizar el análisis multivariable, observamos que el desarrollo de SDRA se asoció de manera independiente con la mortalidad a los 60 días (OR=2.7, IC 95% 1.1-6.3, p=0.024), así como una puntuación en la escala APACHE II >16 (OR=2.7, IC 95% 1.3-5.4, p=0.006), la insuficiencia renal crónica (OR=4.0, IC 95% 1.2-13.7, p=0.026) y los niveles elevados de LDH (OR=1.7, IC 95%: 1.1-2.7, p=0.015) (**Tabla 13**).

	OR	[IC 95%]	p-valor
Enfermedad renal crónica	4.02	1.18 – 13.72	0.026
LDH (Ln)	1.72	1.10 – 2.65	0.015
APACHE II >16	2.67	1.33 – 5.40	0.006
SDRA	2.67	1.14 – 6.29	0.024

Tabla 13. Análisis multivariable para evaluar el riesgo de mortalidad a 60 días. APACHE II: escala de Evaluación Fisiológica Aguda y Salud Crónica II. SDRA: síndrome de distrés respiratorio agudo. Se muestra en negrita los valores estadísticamente significativos

6.2. Radiografía de tórax compatible con SDRA: SDRA vs. no SDRA

6.2.1. Características de los pacientes

De los 454 pacientes con diagnóstico de sepsis postoperatoria, un total de 139 pacientes (30.6%) presentaron una radiografía de tórax compatible con SDRA. Sin embargo, solo 45 de ellos (32.3%) fueron diagnosticados de SDRA según los criterios de Berlín [1], mientras que 94 pacientes (67.6%) no. La **Figura 15** representa el diagrama de flujo del estudio. Entre los 45 pacientes con SDRA, ocho se sometieron a una TC torácica, todos con imágenes consistentes con SDRA. Las características basales de los pacientes, en el momento del diagnóstico de sepsis, se muestran en las **Tablas 14 y 15**.

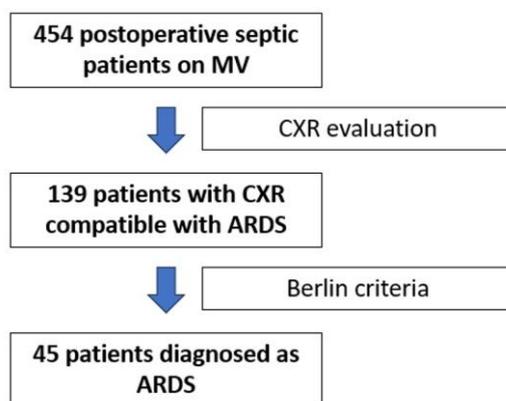


Figura 15. Diagrama de flujo del estudio.

Se observó que los pacientes con SDRA presentaron una mayor prevalencia de cáncer como comorbilidad (46.7% [n=21] frente a 23.4% [n=22], $p=0.004$), mientras que la enfermedad cardiovascular crónica fue menos común (22.2% [n=10] frente a 40% [n=38], $p=0.046$). Se observó una mayor frecuencia de cirugía abdominal (88.9% [n=40] frente a 60.6% [n=57], $p<0.001$) e intervenciones quirúrgicas urgentes (73.3% [n=33] frente a 20.2% [n=19], $p<0.001$) entre los pacientes con SDRA. La broncoaspiración fue más frecuente en pacientes con SDRA (6.9% [n=4] frente a 1.2% [n=1], $p=0.020$).

Los pacientes con SDRA mostraron una alta prevalencia de infecciones abdominales (75.6% [n=34] frente a 47.9% [n=45], $p=0.002$) y neumonía (42.2% [n=19] frente a 13.8% [n=13], $p<0.001$). Los pacientes con SDRA tuvieron más frecuentemente puntuaciones en la escala APACHE II > 15 puntos (70.5% [n=31] frente a 52.6% [n=50], $p=0.047$), una estancia más prolongada en la UCI (14 [18] frente a 9.5 [17], $p=0.041$) y periodos más prolongados de VM (6 [14] frente a 5.5 [16], $p=0.035$). El subgrupo de pacientes con SDRA mostró una menor complianza pulmonar (22.45 [20.95] frente a 30.5 [10.25], $p=0.006$) y una mayor driving pressure (20 [9] frente a 17.5 [7], $p=0.008$).

Se observaron valores más bajos de pH arterial (7.31 [0.15] frente a 7.36 [0.13], $p=0.046$), más elevados de lactato (4.6 [3.33] frente a 2.3 [1.8], $p<0.001$) y mayores concentraciones de procalcitonina (21.5 [58.37] frente a 4.1 [14.2], $p=0.011$) en los pacientes con SDRA.

	No-SDRA (n=94)	SDRA (n=45)	p-valor
Características			
Edad [años, mediana [IQR]]	76 [13]	76 [17]	0.793
Sexo masculino [%, (n)]	62.1% (59)	57.8% (26)	0.735
Comorbilidades [% (n)]			
Enfermedad cardiovascular crónica	40% (38)	22.2% (10)	0.046
Enfermedad respiratoria crónica	20% (19)	17.8% (8)	0.565
Insuficiencia renal crónica	10.6% (10)	6.7% (3)	0.661
Diabetes mellitus	22.1% (21)	24.4% (11)	0.706
Cáncer	23.2% (22)	46.7% (21)	0.004
Obesidad	22.1% (21)	11.1% (5)	0.131
Fumador	17.5% (17)	20% (9)	0.719
Tipo de cirugía, [% (n)]			
Abdominal	60.6% (57)	92.8% (42)	0.001
Cardio-torácica	16% (15)	0% (0)	0.005
Vascular	8.5% (8)	4.8% (2)	0.706
Urológica/renal	8.5% (8)	0% (0)	0.159
Otra	5.3% (5)	2.4% (1)	0.401
Cirugía urgente	20.2% (19)	77.3% (34)	<0.001
Fuente de infección, [% (n)]			
Neumonía	13.8% (13)	43.2% (19)	<0.001
Abdomen	47.9% (45)	77.3% (34)	0.002
Tracto urinario	5.3% (5)	2.3% (1)	0.401
Sitio quirúrgico	1.1% (1)	0% (0)	0.592
Bacteremia	2.1% (2)	2.3% (1)	0.971
Otra	10.9% (10)	6.8% (3)	0.719
Microbiología [% (n)]			
Gram +	27.4% (26)	11.1% (5)	0.035
Gram -	36.8% (35)	40% (18)	0.839
Hongos	22.1% (21)	15.6% (7)	0.397
Escalas de gravedad [mediana [IQR]]			
Escala SOFA [mediana [IQR]]	9 [4]	9 [2]	0.455
Escala SOFA > 8 [% (n)]	55.8% (53)	65.9% (29)	0.259
Escala APACHE II [mediana [IQR]]	16 [8]	17 [5]	0.158
Escala APACHE II > 15 [% (n)]	52.6% (50)	70.5% (31)	0.047
Evolución y resultados			
Duración de VM (días) [mediana, [IQR]]	5.50 [16]	6 [14]	0.035
Estancia hospitalaria (días) [mediana, [IQR]]	25 [32]	30 [27]	0.784
Estancia en UCI (días) [mediana, [IQR]]	9.5 [17]	14 [18]	0.041
Shock séptico [%, (n)]	84.2% (80)	93.3% (41)	0.143
Mortalidad a los 60 días [%, (n)]	34.7% (33)	55.6% (25)	0.014
Muerte hospitalaria [%, (n)]	32.6% (31)	51.1% (23)	0.027
Broncoaspiración [%, (n)]	1.1% (1)	8.9% (4)	0.020

Tabla 14. Características preoperatorias y postoperatorias según SDRA. Las variables continuas se representan como mediana y rango intercuartílico (IQR); las variables categóricas se representan como porcentajes (%) y número (n); se muestra en negrita los valores estadísticamente significativos. SOFA: evaluación secuencial de fallo orgánico; APACHE: escala de Evaluación Fisiológica Aguda y Salud Crónica II. MV: ventilación mecánica; UCI: unidad de cuidados intensivos.

	No SDR (n=94)	SDRA (n=45)	p-valor
Mediciones al diagnóstico, [mediana [IQR]]			
Presión arterial media (mmHg)	66 [12]	63 [11]	0.681
Frecuencia cardíaca (lpm)	110 [30]	120 [38]	0.010
PaCO ₂ (mmHg)	41.5 [11.2]	40 [13.8]	0.411
SaO ₂ (%)	95.2 [5.9]	94.4 [6.8]	0.539
PaO ₂ (mmHg)	86.7 [43.3]	82.9 [42.7]	0.178
pH arterial	7.36 [0.13]	7.31 [0.15]	0.046
HCO ₃ (mmol/L)	22.2 [5.8]	21.5 [8.8]	0.749
Creatinina (mg/mL)	1.9 [3.1]	1.9 [1.9]	0.865
LDH (UI)	320 [192]	214 [177]	0.019
Troponinas (UI)	43.05 [826.5]	34.99 [595]	0.184
Lactato (mmol/L)	2.3 [1.8]	4.6 [3.3]	<0.001
Procalcitonina (ng/ml)	4.1 [14.2]	21.5 [58.4]	0.011
Proteína C reactiva (mg/L)	243 [188]	247.3 [241.9]	0.244
Leucocitos (cells/mm ³)	14270 [10834]	10000 [13052]	0.207
Compliance (mL/cmH ₂ O)	30.5 [20.9]	22.45 [10.2]	0.006
Driving pressure (cmH ₂ O)	17.50 [7]	20 [9]	0.008

Tabla 15. Mediciones al diagnóstico de sepsis postoperatoria según SDR. Las variables continuas se representan como mediana y rango intercuartílico (IQR); se muestra en negrita los valores estadísticamente significativos

6.2.2. *Riesgo de padecer SDR teniendo placa compatible con SDR*

Tras realizar el análisis multivariable, observamos que la cirugía urgente (OR 6.60, IC 95% 2.29-18.90, p<0.001), el origen abdominal de la infección (OR 5.97, IC 95% 1.77–20.19, p=0.004), la neumonía (OR 8.15, IC 95% 2.33–28.47, p=0.001) y los niveles elevados de lactato (OR 3.94, IC 95% 1.30–11.87, p=0.015) se asociaron de forma independiente con el desarrollo de SDR (**Tabla 16**).

	OR	[IC 95%]	p-valor
Cirugía urgente	6.57	2.29 - 18.90	<0.001
Fuente abdominal de infección	5.97	1.77 – 20.19	0.004
Neumonía	8.15	2.33 – 28.47	0.001
Lactato Ln	3.93	1.30 – 11.87	0.015

Tabla 16. Análisis multivariable para evaluar el riesgo de desarrollar SDR teniendo placa compatible con SDR. Se muestra en negrita los valores estadísticamente significativos.

6.2.3. *Impacto sobre la mortalidad a 60 días*

De los 139 pacientes con placa compatible con SDR, 58 pacientes fallecieron antes del día 60 desde el diagnóstico de SDR, mientras que 81 sobrevivieron. Las características basales de los pacientes, en el momento del diagnóstico de sepsis, se muestran en las **Tablas 17 y 18**.

Un total de 58 pacientes con SDRA (41.7%) fallecieron antes del día 60, mientras que 81 (58.3%) sobrevivieron. Los pacientes que no sobrevivieron se caracterizaron por tener una edad más avanzada en comparación con los supervivientes (78 [10] frente a 74 [16], $p=0.007$). La cirugía urgente fue más frecuente entre los no supervivientes (55.5% [n=32] frente a 24.7% [n=20], $p<0.001$). La neumonía fue más frecuente en los no supervivientes (36.2% [n=21] frente a 13.6% [n=11], $p=0.002$), junto con puntuaciones más altas en la escala SOFA (10 [4] frente a 8 [4], $p=0.001$) y en la escala APACHE II (18 [6] frente a 15 [6], $p=0.001$).

Los no supervivientes también experimentaron una estancia hospitalaria más prolongada (30 [27] frente a 25 [32], $p=0.016$) y un mayor tiempo de ventilación mecánica (5 [14] frente a 1 [10], $p=0.007$). La incidencia de shock séptico (96.6% [n=56] frente a 80.2% [n=65], $p=0.005$) y SDRA (43.1% [n=25] frente a 23.5% [n=19], $p=0.014$) fue mayor en los no supervivientes. Además, los no supervivientes presentaron un pH arterial más bajo (7.31 [0.15] frente a 7.36 [0.13], $p<0.001$), niveles más altos de lactato (3 [2.9] frente a 2.2 [1.9], $p=0.010$) y mayores concentraciones de procalcitonina (9.9 [40.3] frente a 3.3 [13.7], $p=0.005$).

En promedio, los pacientes que desarrollaron SDRA fallecieron antes al evaluar la mortalidad a 60 días (log-rank $p=0.016$) (**Figura 16**).

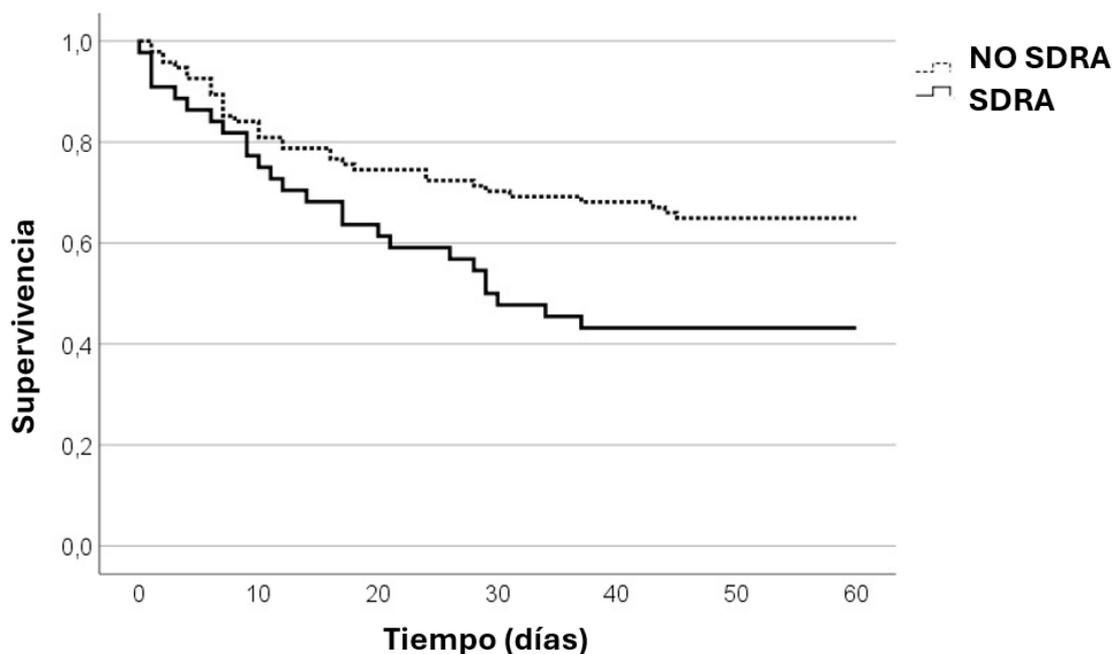


Figura 16. Curvas de supervivencia de Kaplan-Meier para mortalidad a 60 días.

	Supervivientes 60d (n=81)	No supervivientes 60d (n=58)	p-valor
Características			
Edad [años, mediana [IQR]]	74 [16]	78 [10]	0.007
Sexo masculino [% (n)]	59.3% (48)	63.8% (37)	0.589
Comorbilidades [% (n)]			
Enfermedad cardiovascular crónica	35.8% (29)	32.8% (19)	0.710
Enfermedad respiratoria crónica	19.8% (16)	17.2% (10)	0.708
Hipertensión arterial	9.8% (8)	10.5% (6)	0.660
Insuficiencia renal crónica	21% (17)	25.9% (15)	0.501
Diabetes mellitus	32.1% (26)	29.3% (17)	0.726
Cáncer	19.8% (16)	17.2% (10)	0.708
Obesidad	23.5% (19)	12.1% (7)	0.090
Tipo de cirugía, [% (n)]			
Abdominal	65.4% (53)	75.9% (44)	0.187
Cardio-torácica	14.8% (12)	5.2% (3)	0.071
Vascular	7.4% (6)	8.6% (5)	0.794
Urológica/renal	7.4% (6)	5.2% (2)	0.597
Otra	2.5% (2)	6.9% (4)	0.205
Cirugía urgente	24.7% (20)	55.2% (32)	<0.001
Fuente de infección, [% (n)]			
Neumonía	13.6% (11)	36.2% (21)	0.002
Abdomen	54.3% (44)	60.3% (35)	0.480
Tracto urinario	4.9% (4)	3.4% (2)	0.670
Sitio quirúrgico	1.2% (1)	3.4% (2)	0.376
Bacteremia	1.2% (1)	1.7% (1)	0.811
Otra	11.1% (9)	8.9% (5)	0.678
Microbiología [% (n)]			
Gram +	21% (17)	24.1% (14)	0.660
Gram -	35.8% (29)	39.7% (23)	0.643
Hongos	20.4% (20)	13.8% (8)	0.114
Escalas de gravedad [mediana [IQR]]			
Escala SOFA [mediana [IQR]]	8 [4]	10 [4]	0.001
Escala SOFA > 8 [% (n)]	49.4% (40)	72.4% (42)	0.006
Escala APACHE II [mediana [IQR]]	15 [6]	18 [6]	0.001
Escala APACHE II > 15 [% (n)]	49.4% (40)	70.7% (41)	0.012
Evolución y resultados			
Duración de VM (días) [mediana, [IQR]]	1 [10]	5 [14]	0.007
Estancia hospitalaria (días) [mediana, [IQR]]	25 [32]	30 [27]	0.016
Estancia en UCI (días) [mediana, [IQR]]	10 [13]	10.5 [18]	0.424
Shock séptico [% (n)]	80.2% (65)	96.6% (56)	0.005
Broncoaspiración [% (n)]	1.2% (1)	6.9% (4)	0.077
SDRA [% (n)]	23.5% (19)	43.1% (25)	0.014

Tabla 17. Características preoperatorias y postoperatorias según mortalidad a 60 días. Las variables continuas se representan como mediana y rango intercuartílico (IQR); las variables categóricas se representan como porcentajes (%) y número (n); se muestra en negrita los valores estadísticamente significativos. SOFA: evaluación secuencial de fallo orgánico; APACHE: escala de Evaluación Fisiológica Aguda y Salud Crónica II. MV: ventilación mecánica; UCI: unidad de cuidados intensivos; SDRA: síndrome de distrés respiratorio.

	Supervivientes 60d (n=81)	No supervivientes 60d (n=58)	p-valor
Mediciones al diagnóstico, [mediana [IQR]]			
Presión arterial media (mmHg)	66 [12]	63.3 [11.3]	0.300
Frecuencia cardíaca (lpm)	110 [30]	120 [38]	0.024
PaCO ₂ (mmHg)	39.9 [9.30]	45 [11.6]	0.007
SaO ₂ (%)	95.2 [7.1]	95.1 [6.4]	0.702
PaO ₂ (mmHg)	93 [43.3]	84.1 [36.6]	0.513
pH arterial	7.35 [0.17]	7.31 [0.15]	<0.001
HCO ₃ (mmol/L)	21.8 [5.8]	20.4 [7.2]	0.126
Creatinina (mg/mL)	1.82 [1.91]	2.27 [3.18]	0.043
LDH (UI)	269.5 [260]	354 [283]	0.056
Troponinas (UI)	77.58 [502]	97.5 [519.7]	0.434
Lactato (mmol/L)	2.2 [1.90]	3 [2.9]	0.010
Procalcitonina (ng/ml)	3.3 [13.7]	9.9 [40.3]	0.005
Proteína C reactiva (mg/L)	229 [190.5]	255 [201]	0.208
Leucocitos (cells/mm ³)	15111 [9940]	12245 [12880]	0.388
Complianza (mL/cmH ₂ O)	26.3 [22]	22.7 [10]	0.185
Driving pressure (cmH ₂ O)	19 [11]	20 [6]	0.614

Tabla 18. Mediciones al diagnóstico de sepsis postoperatoria según mortalidad a 60 días. Las variables continuas se representan como mediana y rango intercuartílico (IQR); se muestra en negrita los valores estadísticamente significativos.

6.2.4. *Riesgo de mortalidad a 60 días*

Tras realizar el análisis multivariable, observamos que el desarrollo de SDRA se mantuvo asociado de manera independiente con la mortalidad a 60 días (OR 1.81, IC95% 1.06–3.07, p=0.029), junto con una edad avanzada (OR 1.04, IC95% 1.01–1.08) y una puntuación en la escala SOFA mayor a 8 (OR 2.00, IC95% 1.12–3.59, p=0.019).

	OR	[IC 95%]	p-valor
Edad	1.04	1.01 – 1.08	0.006
SDRA	1.81	1.06 – 3.07	0.029
SOFA >8	2.00	1.12 – 3.59	0.019

Tabla 19. Análisis multivariable para evaluar el riesgo de mortalidad a 60 días. SDRA: síndrome de distrés respiratorio agudo; SOFA: evaluación secuencial de fallo orgánico. Se muestra en negrita los valores estadísticamente significativos.

6.3. Epidemiología del SDRA en España en el S. XXI: incidencia, mortalidad hospitalaria y costes y sus tendencias

6.3.1. Características de los pacientes

Un total de 93.192 registros de pacientes fueron diagnosticados con SDRA entre 2000 y 2022: 68.213 pacientes entre 2000 y 2015, y 24.979 pacientes entre 2017 y 2022. En la **Tabla 20** se pueden observar sus características principales según cada periodo del estudio. El SDRA fue más frecuente en hombres (65.1% en el período 2000-2015 y 68.3% en el período 2017-2022), y la edad promedio fue de 58 años (2000-2015) y 60 años (2017-2022). La estancia hospitalaria promedio fue de 35.7 (41.4) días en el período 2000-2015 y 37.6 (33.7) días en el período 2017-2022. La etiología más frecuente fue la infección del tracto respiratorio, presente en el 42% de los pacientes en el primer período y en el 78.5% durante el segundo período. La sepsis fue la comorbilidad más común entre 2000 y 2015 (66.1%), mientras que, en el segundo período, la infección por SARS-CoV-2 (65.8%) fue la más prevalente, seguida de la sepsis (43.7%). El uso de ECMO aumentó en el segundo período del estudio en comparación con el primero.

Al evaluar la duración de la ventilación mecánica en ambos períodos, los pacientes en ambos grupos tenían más probabilidades de requerir ventilación mecánica durante más de 96 horas (54.4% en el período CIE-9 y 79.9% en el período CIE-10), en lugar de una duración más corta de ventilación mecánica (<96 horas). Además, durante el período CIE-9, el 20% de los pacientes fueron asignados al código 96.70, lo que indica una duración no especificada de la ventilación mecánica.

	2000-2015 (n = 68.213)	2017-2022 (n = 24.979)	p-valor
Características			
Sexo masculino [% (n)]	65.1% (44392)	68.3% (17064)	<0.001
Edad (años) [media (DE)]	58.5 (20.46)	60.3 (14.9)	<0.001
Condición médica vs. condición quirúrgica [% (n)]	53.4% (36393)	64.9% (16198)	<0.001
Índice de Charlson [media (DE)]	0.8 (0.92)	0.5 (0.90)	<0.001
Comorbilidades [% (n)]			
Diabetes mellitus	10.1% (6913)	21.0% (5254)	<0.001
Obesidad	4.9% (3313)	18.7 % (4668)	<0.001
Enfermedades respiratorias crónicas	12.3% (8375)	13.3% (3323)	<0.001
Hipertensión arterial	20.4% (13880)	33.0% (8239)	<0.001
Enfermedades cardíacas isquémicas	5.7% (3871)	1.9% (474)	<0.001
Cáncer	19.1% (13042)	8.7% (2178)	<0.001
VIH	1.2% (849)	0.8% (188)	<0.001
Enfermedades hepáticas	4.1% (2777)	6.5% (1619)	<0.001
Enfermedades renales	14.6% (9972)	6.7% (1672)	<0.001
Aspergilosis	0.9% (603)	4.1% (1022)	<0.001
Influenza	1.5% (998)	1.7% (427)	0.007
COVID-19	0.00% (0)	65.8% (16442)	
Fuente de infección [% (n)]			
Sistema nervioso central	1.1% (753)	0.3% (66)	<0.001
Circulatorio	0.7% (504)	0.8% (190)	0.786
Digestivo	13.7% (9371)	5.3% (1333)	<0.001
Genitourinario	8.8% (6016)	20.2% (5048)	<0.001
Respiratorio	42.0% (28634)	78.5% (19597)	<0.001
Piel	2.8% (1874)	1.7% (435)	<0.001
Otros	19.5% (13322)	17.7% (4419)	<0.001
Evolución y resultados			
Sepsis [% (n)]	66.1% (45097)	43.7% (10915)	<0.001
VM <96h [% (n)]	25.5% (17403)	21.1% (5055)	<0.001
VM >96h [% (n)]	54.5% (37198)	79.9% (19924)	<0.001
ECMO [% (n)]	0.26% (179)	0.4% (148)	<0.001
LOHS (días) [media (DE)]	35.7 (41.4)	37.6 (33.67)	<0.001
Mortalidad intrahospitalaria [% (n)]	48.5% (33111)	43.1% (10753)	<0.001

Tabla 20. Características basales de los pacientes. Las variables continuas se representan como media y desviación estándar (DE); las variables categóricas se representan como porcentajes (%) y número (n); se muestra en negrita los valores estadísticamente significativos. VM: ventilación mecánica. ECMO: oxigenación por membrana extracorpórea. LOHS: duración de la estancia hospitalaria.

6.3.2. *Incidencia del SDRA*

La variación en la incidencia de SDRA por cada 100.000 personas/año se presenta en la **Figura 17**. Esta incidencia fluctuó entre 2.96 casos por 100.000 y 20.14 casos por 100.000, alcanzando su punto máximo en 2021 (20.14/100.000). Entre 2000 y 2013, la incidencia de SDRA mostró menor variabilidad. Sin embargo, de 2014 a 2019 se observó una disminución significativa, seguida de un marcado aumento entre 2020 y 2022, superando las tasas previas de incidencia, muy probablemente relacionado con la pandemia de COVID-19. Según el análisis de la regresión de Poisson, la incidencia difería

significativamente entre el inicio y final de los períodos 2000–2013, 2000–2015, 2000–2022, 2017–2021 y 2017–2022.

La incidencia de SDRA según grupos de edad se ilustra en la **Figura 18A**.

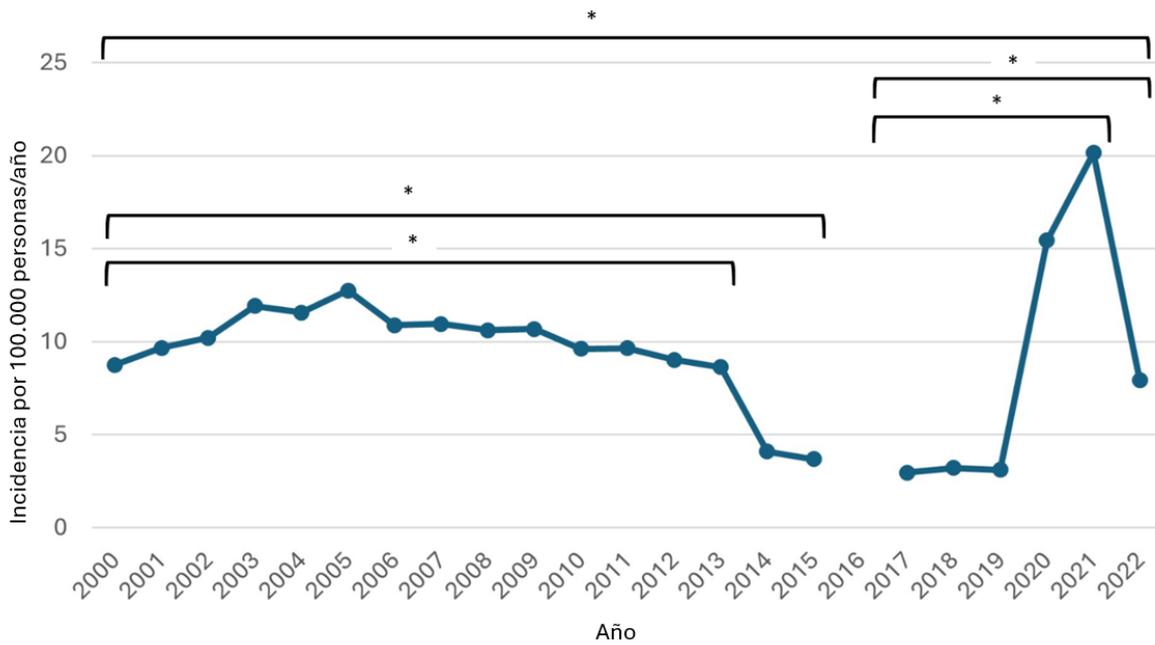


Figura 17. Evolución de la incidencia de SDRA por cada 100.000 personas/año. *: indica que la diferencia en la incidencia entre el inicio y el final del período es estadísticamente significativa ($p < 0.05$). Los valores p fueron bilaterales y calculados mediante regresión de Poisson multivariable.

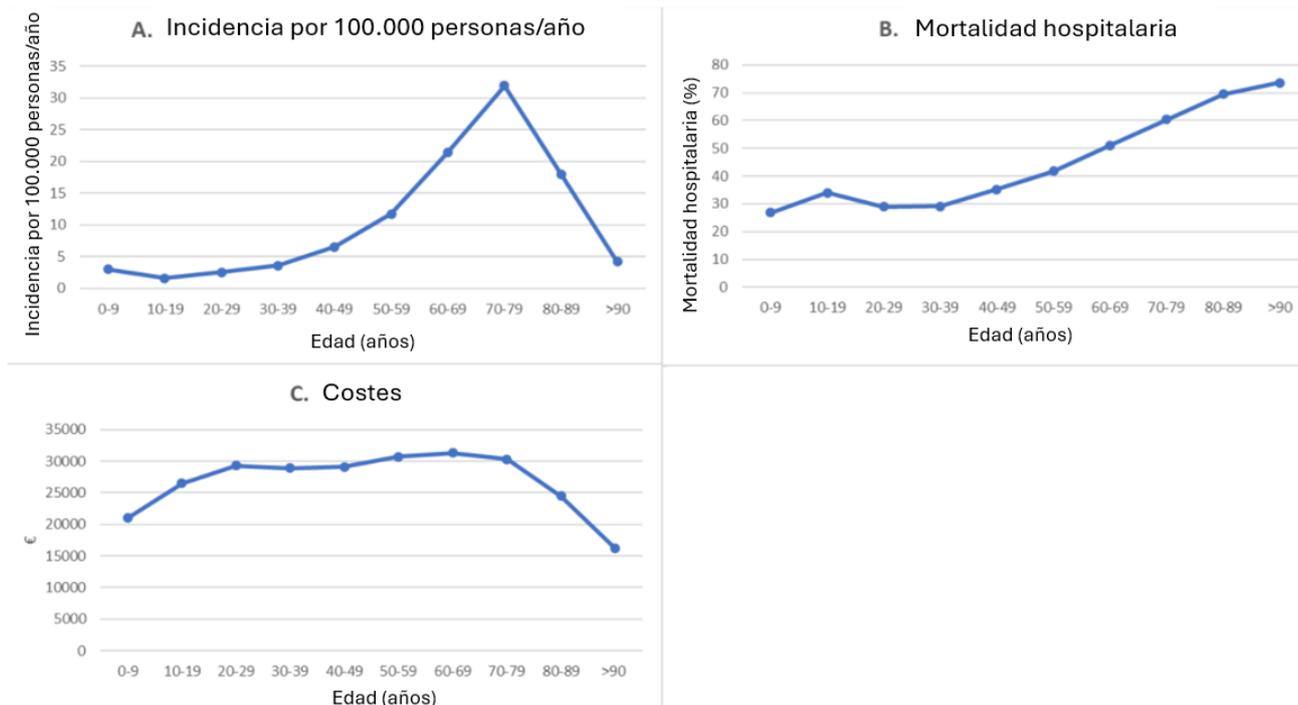


Figura 18. A. Incidencia por cada 100.000 personas/año según grupos de edad; B. Mortalidad hospitalaria según grupos de edad; C. Costes según grupos de edad.

6.3.3. *Mortalidad hospitalaria del SDRA*

La tendencia de la mortalidad hospitalaria en pacientes con SDRA, que oscila entre el 38% y el 55%, se ilustra en la **Figura 19**. Durante el primer período, la mortalidad promedio fue del 48.5%, mientras que en el segundo período disminuyó al 43.1% (**Tabla 20**). La tendencia refleja una reducción en la mortalidad por SDRA. Según el análisis de regresión de Poisson, la mortalidad hospitalaria mostró diferencias significativas entre el inicio y final de los períodos 2000–2013, 2000–2015, 2000–2022, 2017–2021 y 2017–2022.

La mortalidad hospitalaria por SDRA según grupos de edad se presenta en la **Figura 18B**.

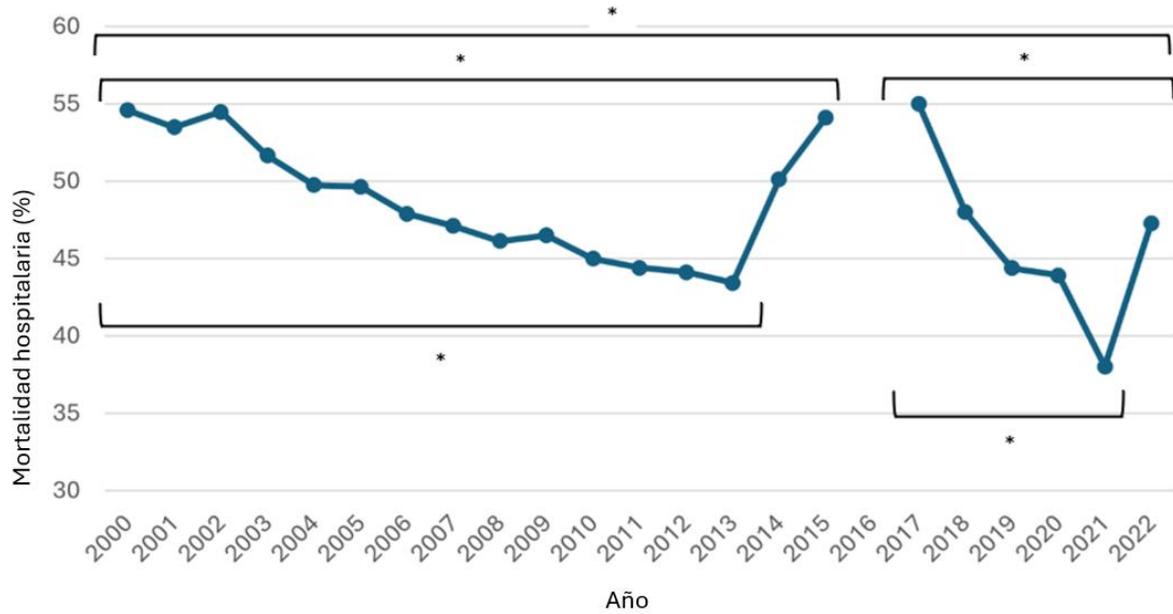


Figura 19. Evolución de la mortalidad hospitalaria de SDRA. *: indica que la diferencia en la incidencia entre el inicio y el final del período es estadísticamente significativa ($p < 0.05$). Los valores p fueron bilaterales y calculados mediante regresión de Poisson multivariable.

6.3.4. Costes asociados por paciente con SDRA

El coste promedio de atención médica por paciente con SDRA entre 2000 y 2022 se muestra en la **Figura 20**. La tendencia evidencia un incremento constante. En el año 2000, el coste promedio por paciente fue de 12.855€, aumentando a 42.812€ en 2011, antes de estabilizarse entre 30.000€ y 40.000€ por paciente en la fase final del estudio. Según el análisis de regresión de Poisson, los costes mostraron diferencias significativas entre el inicio y final de los períodos 2000–2013, 2000–2015, 2000–2022, 2017–2021 y 2017–2022.

Los costes asociados a los pacientes con SDRA según grupos de edad se ilustran en la **Figura 18C**.

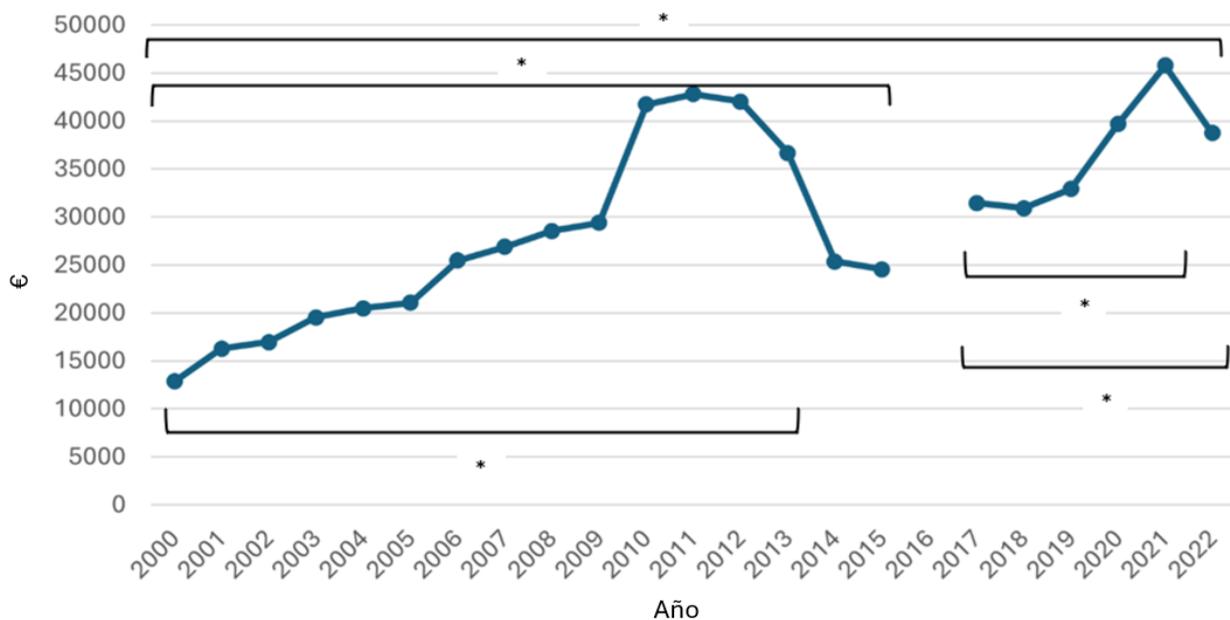


Figura 20. Evolución de los costes por paciente de SDRA expresado en euros. *: indica que la diferencia en la incidencia entre el inicio y el final del período es estadísticamente significativa ($p < 0.05$). Los valores p fueron bilaterales y calculados mediante regresión de Poisson multivariable.

6.3.5. *Efecto de la pandemia COVID-19 sobre la epidemiología del SDRA*

Los tres períodos en España - prepanidémico (del 01/01/2017 al 29/02/2020), intrapanidémico (del 01/03/2020 al 28/02/2022) y postpanidémico (del 01/03/2022 al 31/12/2022) - se comparan en la **Tabla 21**. Durante la fase intrapanidémica, la estancia hospitalaria fue más prolongada ($p < 0.001$), aunque la mortalidad hospitalaria fue menor ($p < 0.001$). Las infecciones respiratorias estuvieron presentes en el 89% de los pacientes con SDRA durante este período; se observó un aumento en la incidencia de aspergilosis ($p < 0.001$) y una disminución en los casos de influenza ($p < 0.001$). Al evaluar la duración de la VM en los tres períodos, durante el período intrapanidémico, una mayor proporción de pacientes necesitó VM prolongada en comparación con los períodos prepanidémico y postpanidémico (83.3% frente a 69.3% y 70.1%, respectivamente).

	Prepandemia (n = 4878)	Intrapandemia (n = 18370)	Postpandemia (n = 1731)	p-valor
Características				
Sexo masculino [% (n)]	64.5% (3144)	69.8% (12822)	63.4% (1098)	<0.001
Edad (años) [media (DE)]	57.0 (18.9)	61.2 (13.1)	59.9 (17.9)	<0.001
Condición médica vs. condición quirúrgica [% (n)]	50.7% (2473)	69.7% (12800)	53.4% (925)	<0.001
Índice de Charlson [media (DE)]	1.6 (1.96)	0.9 (1.34)	1.6 (1.9)	<0.001
Comorbilidades [% (n)]				
Diabetes mellitus	17.0% (829)	22.4% (4117)	17.8% (308)	<0.001
Obesidad	10.8% (528)	21.6% (3971)	9.8% (169)	<0.001
Enfermedades respiratorias crónicas	14.2% (690)	13.0% (2394)	13.8% (239)	<0.001
Hipertensión arterial	27.0% (1318)	35.2% (6461)	26.6% (460)	<0.001
Enfermedades cardíacas isquémicas	3.3% (161)	1.4% (255)	3.4% (58)	<0.001
Cáncer	15.5% (758)	6.1% (1112)	17.8% (308)	<0.001
VIH	1.8% (89)	0.5% (84)	0.9% (15)	<0.001
Enfermedades hepáticas	12.9% (629)	8.1% (1491)	13.8% (238)	<0.001
Enfermedades renales	7.6% (372)	6.2% (1135)	9.5% (165)	<0.001
Aspergilosis	1.9% (91)	4.7% (865)	3.8% (66)	<0.001
Influenza	13.7% (667)	0.2% (27)	2.2% (38)	<0.001
COVID-19	1.5% (71)	86.1% (15820)	27.5% (476)	<0.001
Fuente de infección [% (n)]				
Sistema nervioso central	0.6% (28)	0.2% (29)	0.5% (9)	<0.001
Circulatorio	1.3% (63)	0.6% (109)	1.0% (18)	<0.001
Digestivo	10.8% (529)	3.4% (627)	10.2% (177)	<0.001
Genitourinario	13.9% (679)	22.4% (4106)	15.2% (263)	<0.001
Respiratorio	48.6% (2372)	89.0% (16356)	50.2% (869)	<0.001
Piel	3.8% (185)	1.1% (200)	2.9% (50)	<0.001
Otros	15.8% (769)	18.5% (3402)	14.3% (248)	<0.001
Evolución y resultados				
Sepsis	60.1% (2929)	50.0% (9175)	57.7% (999)	<0.001
VM <96h [% (n)]	30.7% (1492)	16.7% (3068)	29.9% (517)	<0.001
VM >96h [% (n)]	69.3% (3383)	83.3% (15302)	70.1% (1214)	<0.001
LOHS (días) [media (DE)]	37.4 (37.82)	38.2 (32.83)	32.7 (29.49)	<0.001
Mortalidad intrahospitalaria [% (n)]	48.1% (2344)	40.7% (7472)	54.1% (937)	<0.001

Tabla 21. Comparación de pacientes con SDRA entre el período prepandémico (del 01/01/2017 al 29/02/2020), el período intrapandémico (del 01/03/2020 al 28/02/2022) y el período postpandémico (del 01/03/2022 al 31/12/2022). VIH: virus inmunodeficiencia humana; VM: ventilación mecánica; LOHS: duración de la estancia hospitalaria. Se muestra en negrita los valores estadísticamente significativos.

6.4. SDRA postoperatorio vs. SDRA de origen médico

6.4.1. *Características de los pacientes*

Las **Tablas 22 y 23** presentan las características de los pacientes ingresados durante los periodos de 2000 a 2015 y de 2017 a 2022, respectivamente. En total, 93.192 pacientes fueron diagnosticados con SDRA entre 2000 y 2022: 68.213 entre 2000 y 2015 (36.393 casos de SDRA médico y 31.820 casos de SDRA postoperatorio) y 24.979 entre 2017 y 2022 (16.198 casos de SDRA médico y 8.781 casos de SDRA postoperatorio). Durante el primer periodo del estudio, los pacientes postquirúrgicos eran de mayor edad (60.3 (19.7) años frente a 56.9 (20.8) años, $p<0.001$). Sin embargo, no se observaron diferencias significativas de edad en el segundo periodo. En ambos periodos, el SDRA fue más frecuente en hombres en los dos grupos.

El índice de comorbilidad de Charlson fue significativamente más alto en pacientes postquirúrgicos en comparación con los pacientes médicos en ambos periodos (0.92 (0.98) frente a 0.73 (0.86), $p<0.001$; y 1.25 (1.76) frente a 1.01 (1.41), $p<0.001$). La estancia media hospitalaria fue de 12 a 13 días más larga para los pacientes con SDRA postoperatorio. Las infecciones gastrointestinales representaron la causa más frecuente de complicaciones postoperatorias en ambos periodos [9.9% (n=3.681) frente a 18.1% (n=5.753), $p<0.001$; y 1.6% (n=253) frente a 12.3% (n=.,080), $p<0.001$], mientras que las infecciones respiratorias fueron más comunes en los pacientes médicos. La obesidad fue más prevalente en pacientes con SDRA médico durante el segundo periodo [20.7% (n=3.354) frente a 15.0% (n=1.314), $p<0.001$]. La sepsis fue más frecuente en pacientes con SDRA postoperatorio durante el segundo periodo [48.88% (n=7.917) frente a 59.06% (n=5.186), $p<0.001$]. El uso de ECMO fue mayor en pacientes con SDRA postoperatorio en comparación con aquellos con SDRA médico (**Tablas 22 y 23**).

En el análisis multivariable del primer periodo del estudio (**Figura 21A**), la ECMO (OR 2.8, IC95% 2.0-3.8, $p<0.001$) y las infecciones gastrointestinales (OR 1.7, IC95% 1.6-1.8, $p<0.001$) se identificaron como los factores más asociados con el SDRA postoperatorio en comparación con el SDRA médico. Durante el segundo periodo (**Figura 21B**), la ECMO (OR 2.0, IC95% 1.7-2.3, $p<0.001$), las infecciones gastrointestinales (OR 5.4, IC95% 4.7-6.3, $p<0.001$) y las infecciones de la piel (OR 2.3, IC95% 1.8-2.8, $p<0.001$) fueron los factores más asociados con el SDRA postoperatorio. Además, un índice de Charlson más alto se relacionó independientemente con el SDRA postoperatorio en ambos periodos (OR 1.3, IC95% 1.3-1.4, $p<0.001$; y OR 1.0, IC95% 1.0-1.1, $p=0.006$), al igual que la bacteriemia (OR 1.6, IC95% 1.4-2.0, $p<0.001$; y OR 1.6, IC95% 1.2-2.1, $p=0.003$).

	SDRA médico (n = 36,393)	SDRA postoperatorio (n = 31,820)	p-valor
Características			
Sexo masculino [% (n)]	65.1% (23700)	65.0% (20692)	0.045
Edad (años) [media (DE)]	56.9 (20.8)	60.3 (19.7)	<0.001
Índice de Charlson [media (DE)]	0.7 (0.9)	0.9 (1.0)	<0.001
Comorbilidades [% (n)]			
Diabetes mellitus	10.3% (3747)	10,0% (3166)	0.138
Obesidad	4.9% (1768)	4.9 % (1545)	1
Enfermedad respiratoria crónica	12.6% (4598)	11.9% (3777)	0.002
Hipertensión arterial	19.4% (7046)	21.5% (6834)	<0.001
Enfermedades cardíacas isquémicas	5.7% (2057)	5.7% (1814)	0.797
Cáncer	14.6% (5305)	22.5% (7160)	<0.001
VIH	1.9% (685)	0.5% (164)	<0.001
Enfermedades hepáticas	4.7% (1,695)	3.4% (1082)	<0.001
Enfermedades renales	10.6% (3874)	19.2% (6089)	<0.001
Candidiasis sistémica	1.0% (361)	1.6% (492)	<0.001
Candidiasis general	6.9% (2527)	7.9% (2517)	<0.001
Aspergilosis	1.1% (401)	0.6% (202)	<0.001
Influenza	2.3% (819)	0.6% (179)	<0.001
Fuente de infección [% (n)]			
Sistema nervioso central	1.2% (439)	1.0% (314)	0.006
Circulatorio	0.6% (210)	0.9% (294)	<0.001
Digestivo	9.9% (3618)	18.1% (5753)	<0.001
Genitourinario	9.0% (3284)	8.6% (2,732)	0.045
Respiratorio	46.0% (16737)	37.4% (11,897)	<0.001
Piel	2.1% (747)	3.5% (1,127)	<0.001
Otros	14.6% (5296)	25.2% (8,026)	<0.001
Evolución y resultados			
LOHS (días) [media (DE)]	29.7 (36.02)	42.7 (45.83)	<0.001
Mortalidad hospitalaria [% (n)]	49.9% (18,168)	47.0% (14,943)	<0.001
Sepsis [% (n)]	66.2% (24,091)	66.0% (21,006)	0.622
ECMO [% (n)]	0.2% (63)	0.4% (116)	<0.001

Tabla 22. Características de los pacientes durante el primer periodo del estudio (2000-2015). Las variables continuas se presentan como media y desviación estándar (DE); las variables categóricas se presentan como porcentajes (%) y número (n); se muestra en negrita los valores estadísticamente significativos. SDRA: síndrome de distrés respiratorio agudo; ECMO: membrana de oxigenación extracorpórea; VIH: virus de la inmunodeficiencia humana; LOHS: duración de la estancia hospitalaria.

	SDRA médico (n = 16,198)	SDRA postoperatorio (n = 8,781)	p-valor
Características			
Sexo masculino [% (n)]	68.8% (11,138)	67.5% (5926)	0.048
Edad (años) [media (DE)]	60.4 (14.26)	60.0 (15.86)	0.061
Índice de Charlson [media (DE)]	1.0 (1.4)	1.3 (1.8)	<0.001
Comorbilidades [% (n)]			
Diabetes mellitus	22.5% (3649)	18.3% (1605)	<0.001
Obesidad	20.7% (3354)	15.0 % (1314)	<0.001
Enfermedad respiratoria crónica	13.8% (2241)	12.3% (1082)	<0.001
Hipertensión arterial	35.5% (5749)	28.4% (2490)	<0.001
Enfermedades cardíacas isquémicas	1.4% (226)	2.8% (248)	<0.001
Cáncer	6.8% (1103)	12.2% (1075)	<0.001
VIH	0.9% (146)	0.5% (42)	<0.001
Enfermedades hepáticas	9.5% (1530)	9.4% (828)	0.945
Enfermedades renales	6.7% (1077)	6.8% (595)	0.721
Candidiasis sistémica	1.4% (229)	2.7% (239)	<0.001
Candidiasis general	12.1% (1952)	15.4% (1350)	<0.001
Aspergilosis	4.3% (695)	3.7% (327)	0.033
Influenza	3.2% (517)	2.5% (215)	<0.001
Fuente de infección [% (n)]			
Sistema nervioso central	0.2% (29)	0.4% (37)	<0.001
Circulatorio	0.6% (93)	1.1% (97)	<0.001
Digestivo	1.6% (253)	12.3% (1080)	<0.001
Genitourinario	9.0% (3284)	8.6% (2732)	0.045
Respiratorio	85.3% (13822)	65.8% (5775)	<0.001
Piel	1.0% (166)	3.1% (269)	<0.001
Otros	15.3% (2485)	22.0% (1934)	<0.001
Evolución y resultados			
LOHS (días) [media (DE)]	33.3 (29.0)	45.6 (39.7)	<0.001
Mortalidad hospitalaria [% (n)]	43.2% (7004)	42.7% (3749)	0.413
Sepsis [% (n)]	48.9% (7917)	59.1% (5186)	<0.001
ECMO [% (n)]	2.2% (350)	3.8% (335)	<0.001

Tabla 23. Características de los pacientes durante el segundo periodo del estudio (2017-2022). Las variables continuas se presentan como media y desviación estándar (DE); las variables categóricas se presentan como porcentajes (%) y número (n); se muestra en negrita los valores estadísticamente significativos. SDRA: síndrome de distrés respiratorio agudo; ECMO: membrana de oxigenación extracorpórea; VIH: virus de la inmunodeficiencia humana; LOHS: duración de la estancia hospitalaria.

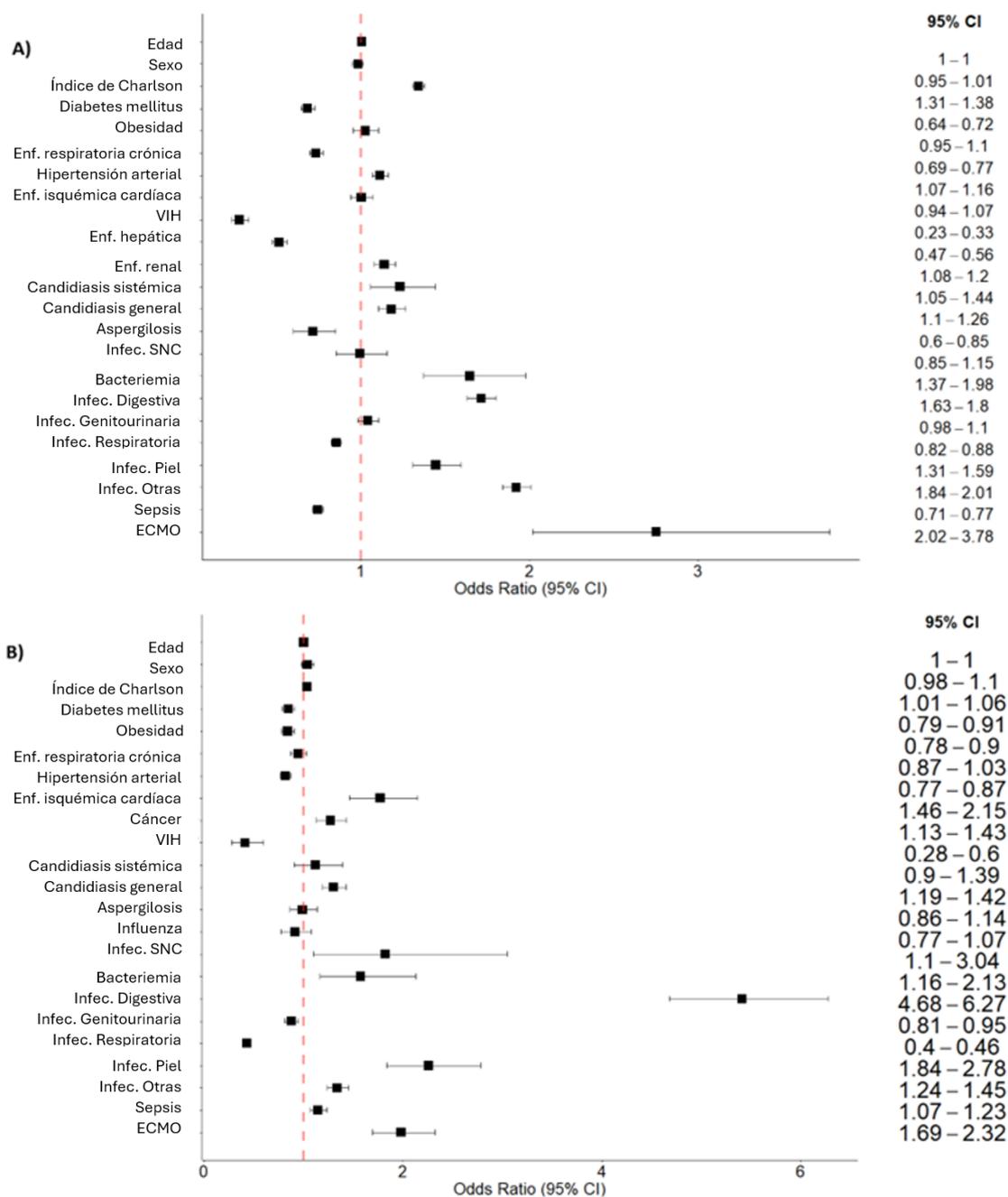


Figura 21. Diagrama de cajas del análisis multivariable de los factores asociados con el SDRA postoperatorio. A. Análisis multivariable del primer periodo del estudio (2000-2015). B. Análisis multivariable del segundo periodo del estudio (2017-2022).

6.4.2. Incidencia de SDRA postoperatorio vs. médico

La **Figura 22** muestra la tendencia en la proporción de pacientes con SDRA postoperatorio del total de pacientes con SDRA desde 2000 hasta 2022. Durante el primer periodo del estudio, el SDRA postoperatorio representó aproximadamente el 45-50% de todos los casos de SDRA, con excepción de los años 2014 y 2015, cuando la proporción disminuyó a 31.8% y 30.7%, respectivamente. En el segundo periodo, el SDRA postoperatorio representó cerca del 50% de todos los casos de SDRA. Sin embargo, esta tasa disminuyó con el inicio de la pandemia de COVID-19, alcanzando un mínimo del

29.4% en 2021. A medida que la pandemia retrocedió en 2022, la proporción de pacientes con SDRA postoperatorio aumentó a 42.4%.

La tendencia de la incidencia del SDRA postoperatorio se muestra en la **Figura 23**. La incidencia de este tipo de SDRA en España varió entre 0.05% y 0.22%, alcanzando su punto máximo en 2021.

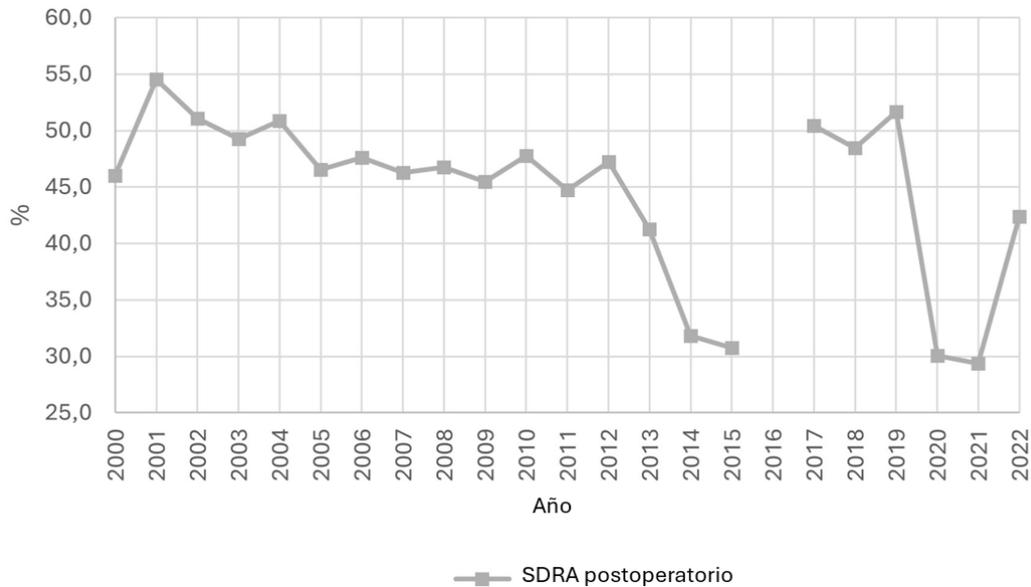


Figura 22. Evolución del porcentaje de pacientes con SDRA postoperatorio sobre el total de pacientes con SDRA desde 2000 hasta 2022.

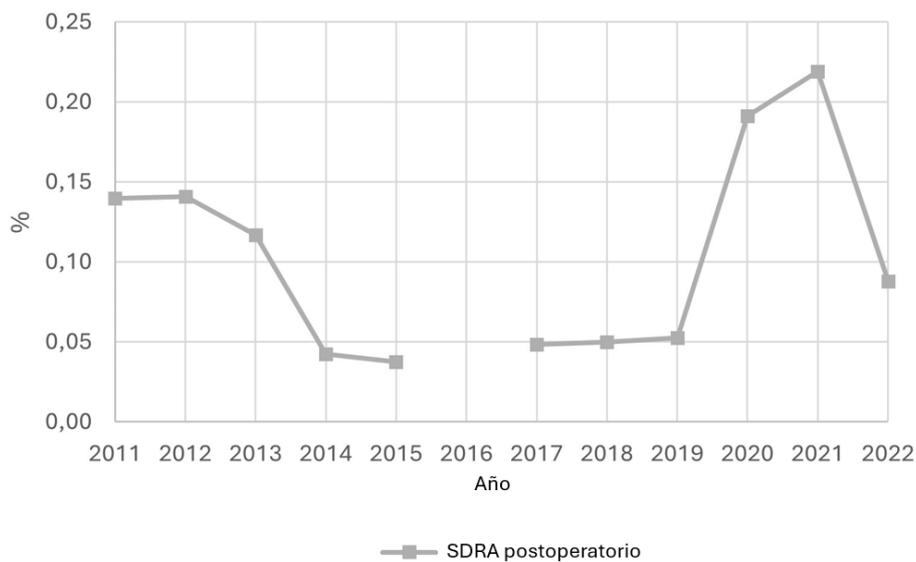


Figura 23. Evolución de la incidencia de SDRA postoperatorio (del total de cirugías) entre 2011 y 2022.

6.4.3. *Mortalidad hospitalaria de SDRA postoperatorio vs. médico*

La tendencia de la mortalidad hospitalaria se ilustra en la **Figura 24**. Como se muestra en la **Tabla 22**, la mortalidad fue mayor en pacientes con SDRA médico en comparación con el SDRA postoperatorio durante el primer periodo del estudio (49.9% (n=18.168) frente a 47.0% (n=14.943), $p<0.001$). Durante el segundo periodo, no se observaron diferencias significativas en la mortalidad entre ambos grupos (43.2% (n=7.004) frente a 42.7% (n=3.749), $p=0.413$).

La mortalidad hospitalaria disminuyó a lo largo del periodo de estudio. En los pacientes con SDRA postoperatorio, la mortalidad se redujo del 50.7% en 2000 al 42.8% en 2022, mientras que en los pacientes con SDRA médico, disminuyó del 57.9% en 2000 al 50.6% en 2022. La mortalidad hospitalaria por SDRA postoperatorio fue mayor que la del SDRA médico en 2017 y 2021, aunque estas diferencias no fueron significativas.

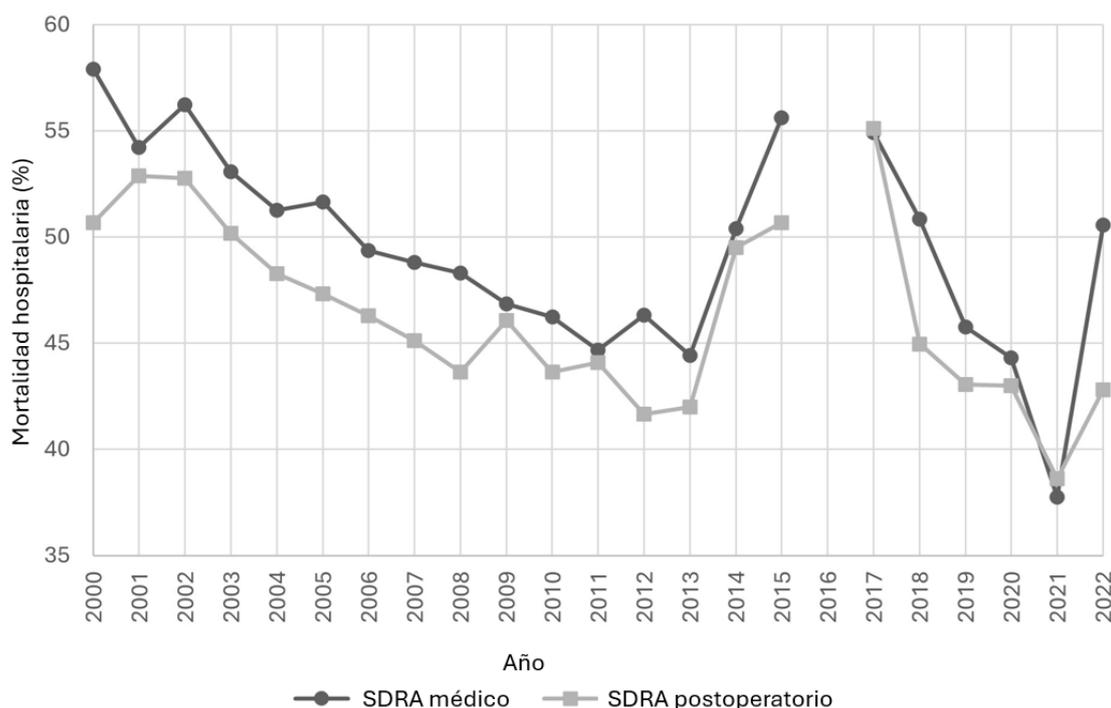


Figura 24. Evolución de la mortalidad hospitalaria por SDRA médico y SDRA postoperatorio entre 2000 y 2022 en España.

6.4.4. *Costes asociados por paciente con SDRA postoperatorio vs. médico*

El coste promedio de atención médica por paciente con SDRA entre 2000 y 2022 se presenta en la **Figura 25**. A lo largo del periodo del estudio, el coste promedio para los pacientes con SDRA postoperatorio fue aproximadamente 1.5 veces más elevado que para los pacientes médicos. En general, los costes aumentaron tres veces a lo largo de los 22 años del estudio en ambos subgrupos; el coste para los pacientes con SDRA médico aumentó de 10.353€ en 2000 a 33.810€ en 2022, mientras que en los pacientes postoperatorios aumentó de 15.792€ en 2000 a 45.436€ en 2022.

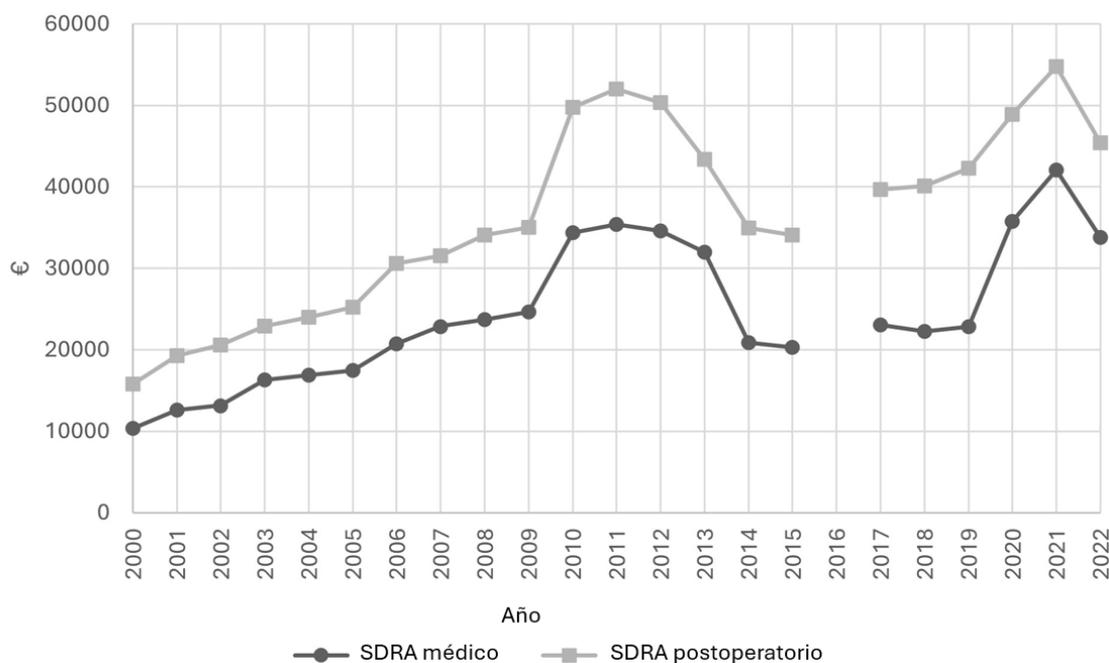


Figura 25. Evolución de los costes por paciente con SDRA médico y SDRA postoperatorio entre 2000 y 2022 en España.

6.4.5. Efecto de la pandemia COVID-19 sobre la epidemiología del SDRA postoperatorio vs. médico

Hubo un aumento del número de pacientes con SDRA de origen médico sobre el total de casos de SDRA (**Figura 23**). En 2021, se registró una disminución en la mortalidad hospitalaria por SDRA médico hasta un 37.8% y en la mortalidad hospitalaria por SDRA postoperatorio hasta 38.6%, mientras que, en 2022, la mortalidad hospitalaria alcanzó tasas previas al periodo de la pandemia (**Figura 24**). Los costes de atención médica aumentaron durante la pandemia de COVID-19, alcanzando su punto máximo en 2021 con 42.030€ por paciente con SDRA médico y 54.787€ por paciente con SDRA postoperatorio (**Figura 25**).

DISCUSIÓN

7 Discusión

7.1. SDRA en pacientes con sepsis postoperatoria

Dado que la sepsis es una de las principales causas de SDRA [11], que también la cirugía es un desencadenante bien conocido de SDRA [48], y teniendo en cuenta que la sepsis postoperatoria es una complicación frecuente en pacientes postquirúrgicos y es una de las principales causas de mortalidad en pacientes tras una intervención quirúrgica [57,58], era necesaria una valoración del SDRA inducido por sepsis postoperatoria.

En esta cohorte de 454 pacientes postquirúrgicos con sepsis o shock séptico, los hallazgos más relevantes fueron los siguientes:

1. El 9.9% de los pacientes desarrolló SDRA.
2. Una puntuación en la escala SOFA elevada y mayores niveles de lactato fueron factores de riesgo independientes para su desarrollo.
3. El SDRA se asoció con una estancia más prolongada en la UCI y un uso más prolongado de VM.
4. La presencia de SDRA aumentó la mortalidad en 2.7 veces.
5. La insuficiencia renal crónica, niveles elevados de LDH y una puntuación elevada en la escala APACHE-II estuvieron relacionados con una mayor mortalidad a 60 días.

La prevalencia del SDRA en pacientes con sepsis oscila entre el 7 y el 14% [69], y diversos estudios han reportado cifras similares [42,135,136,151]. A pesar de las modificaciones en los umbrales de transfusión sanguínea y en la ventilación mecánica en los últimos 20 años, la incidencia del SDRA postoperatorio no ha disminuido. Las infecciones pulmonares y abdominales son las causas más frecuentes de infección en pacientes sépticos que desarrollan SDRA [43], como se observó en nuestro estudio. Se ha identificado que la neumonía es un factor independientemente asociado a su desarrollo [152], lo que subraya la importancia de monitorizar cuidadosamente a los pacientes en UCI con sepsis de origen respiratorio o abdominal.

La puntuación elevada en la escala APACHE II, la puntuación elevada en la escala SOFA y los niveles elevados de lactato en sangre han sido vinculados con el desarrollo del SDRA [39,41,68], lo que coincide con los hallazgos de nuestro estudio. Por lo tanto, los pacientes postquirúrgicos con sepsis y mayor gravedad según las escalas SOFA y APACHE II deben ser vigilados de cerca para prevenir la aparición de SDRA. Además, la medición seriada de lactato en pacientes con sepsis o shock séptico parece estar asociada con una reducción en la incidencia de complicaciones pulmonares graves, incluido el SDRA, aunque se requiere más investigación en el ámbito de la UCI para confirmar esta teoría en este subgrupo de pacientes [153]. Otros factores de riesgo para desarrollar SDRA inducido por sepsis incluyen el shock, la lesión pulmonar directa (como neumonía o aspiración) y la sepsis grave [154].

El índice PaO_2/FiO_2 en la evaluación inicial de los pacientes con SDRA no es un buen predictor de mortalidad [155]. Aunque encontramos una relación entre valores bajos de PaO_2/FiO_2 al ingreso y a las 48 horas con el desarrollo de SDRA, solo los valores a las

48 horas se asociaron con mayor mortalidad. No se identificó una relación significativa entre un tipo específico de cirugía y el desarrollo de SDRA; sin embargo, la mayoría de los casos ocurrieron en pacientes que habían sido sometidos a cirugía por una infección abdominal aguda [39,152]. Aunque la cirugía urgente podría ser un factor de riesgo para el SDRA [56,156], en este estudio se relacionó más con el desarrollo de sepsis postoperatoria.

Ni la edad ni el cáncer fueron identificados como factores de riesgo para el desarrollo SDRA, a diferencia de otros estudios que sí han encontrado dicha relación [42,151]. Además, aunque algunas investigaciones han señalado que la enfermedad pulmonar crónica [68] y la insuficiencia renal crónica [69] predisponen al SDRA, en este estudio no se observó esta asociación. Por otro lado, si bien la estancia más prolongada en UCI se ha asociado con el desarrollo de SDRA [21], la duración de la hospitalización en general no mostró un incremento significativo en nuestro estudio. Como la estancia en UCI, la hospitalización prolongada y el tiempo en ventilación mecánica están relacionados con la morbilidad, podrían considerarse factores modificables para mejorar la supervivencia.

La mortalidad en pacientes con SDRA inducido por sepsis varía ampliamente entre un 20 y un 50% [68,69], con una tasa de mortalidad hasta cuatro veces mayor en comparación con pacientes sépticos sin SDRA [41,157]. Además, la recuperación es más complicada cuando el SDRA es causado por sepsis [42,158]. Por ello, un diagnóstico rápido y la identificación de factores de riesgo son fundamentales para iniciar tratamientos protectores lo antes posible. En comparación con otros estudios que reportaron una mortalidad del 40% [21] en pacientes con SDRA hospitalizados, en este estudio se encontró una mortalidad del 51%. En la población séptica analizada, aquellos que desarrollaron SDRA presentaron el doble de mortalidad que los pacientes sépticos postoperatorios sin SDRA. Sin embargo, en la mayoría de los casos de SDRA inducido por sepsis, la causa principal de muerte no fue el daño pulmonar en sí, sino el fallo multiorgánico extrapulmonar [151], lo que se correlaciona con la asociación independiente a mortalidad a 60 días de la enfermedad renal crónica y la puntuación elevada en la escala APACHE II que encontramos en nuestro estudio.

Se sabe que la gravedad del SDRA influye significativamente en la mortalidad [21], por lo que clasificar a los pacientes según los criterios de Berlín [1] podría ayudar a estimar mejor el riesgo de mortalidad. Investigaciones recientes [159] sugieren que la mortalidad varía entre los distintos subfenotipos de SDRA, con factores como el fallo multiorgánico, la acidosis o una respuesta inflamatoria intensa asociados a peores desenlaces. Desde la pandemia de SARS-CoV-2, se han evaluado diversas opciones terapéuticas novedosas, aunque los efectos a largo plazo aún son inciertos [160], lo que refuerza aún más todavía la importancia de la prevención del SDRA como la mejor estrategia.

No obstante, realizar estudios aleatorizados para evaluar el SDRA y los factores de riesgo de mortalidad es un desafío, ya que establecer una relación de causa y efecto es fundamental. Esto es especialmente relevante porque identificar asociaciones causales puede influir de manera significativa en las decisiones clínicas [161].

7.2. Radiografía de tórax compatible con SDRA: SDRA vs. no SDRA

En cuanto análisis de los pacientes con radiografía compatible con SDRA, en la segunda parte del estudio centrada en la cohorte de 454 pacientes postoperatorios que desarrollaron sepsis o shock séptico, los hallazgos más relevantes fueron:

1. 139 pacientes (30.6%) presentaron una radiografía de tórax compatible con SDRA, aunque solo 45 de ellos (9.9%) fueron diagnosticados con esta condición.
2. La cirugía urgente, el origen abdominal de la infección, la neumonía y los niveles elevados de lactato fueron características clínicas diferenciadoras en pacientes con SDRA.
3. La presencia de SDRA se asoció con una estancia prolongada en la UCI, mayor duración de la VM y un aumento de la mortalidad hospitalaria en 1.8 veces.

Como vimos en la parte previa del estudio, si bien la sepsis es responsable de aproximadamente un tercio de los casos de SDRA [44], la prevalencia del SDRA en pacientes sépticos varía entre el 7% y el 14% [69], y estos pacientes suelen presentar un peor pronóstico [44]. A pesar de que un 30.6% de los pacientes tenía radiografías compatibles con SDRA, la prevalencia del 9.9% observada en esta cohorte se encuentra dentro de los valores reportados en la literatura actual.

Diferenciar el SDRA de otras causas de edema pulmonar, como insuficiencia cardíaca, sobrecarga de líquidos, atelectasia severa o derrame pleural, puede ser un desafío, ya que comparten características radiológicas similares y todas pueden cursar con hipoxemia [162]. Aunque hay pocos estudios comparativos entre SDRA y edema pulmonar cardiogénico, Schmickl y cols. [163] observaron que el SDRA suele asociarse a mayor gravedad clínica, al desarrollo de neumonía o a antecedentes de quimioterapia en pacientes oncológicos. También se ha vinculado la broncoaspiración de contenido gástrico con el desarrollo de SDRA [163], aunque en nuestra cohorte no se alcanzó la significación estadística. Por otro lado, antecedentes de insuficiencia cardíaca o enfermedad coronaria son menos frecuentes en pacientes con SDRA [164], ya que estas condiciones pueden favorecer el desarrollo de edema pulmonar de origen cardiogénico [165].

El diagnóstico temprano del SDRA es esencial para iniciar un tratamiento adecuado lo antes posible. Además, es crucial identificar los factores de riesgo más importantes. Según los hallazgos de nuestro estudio, la cirugía urgente, la infección abdominal, la neumonía y niveles elevados de lactato deben considerarse indicadores de riesgo de desarrollo de SDRA en pacientes críticos.

Aunque los criterios de Berlín han perdido respaldo últimamente por parte de los clínicos e investigadores [14,15], la radiografía de tórax sigue siendo uno de los principales métodos para diagnosticar SDRA [1,2], a pesar de su elevada variabilidad entre observadores. Se estima que el reconocimiento de imágenes compatibles con SDRA oscila entre el 51% en casos leves y el 79% en casos graves [166]. En esta cohorte, tres evaluadores independientes identificaron 139 (30.6%) radiografías sugestivas de SDRA, aunque solo 45 (9.9%) pacientes cumplieron los criterios diagnósticos. En los últimos años, la ecografía y la TC han demostrado mayor sensibilidad y especificidad para el

diagnóstico del SDRA [113], aunque con ciertas limitaciones [166]. Además, el uso de inteligencia artificial y aprendizaje automático está ganando relevancia en este campo [113,167]. En este estudio, ocho de los 45 pacientes con SDRA se sometieron a una tomografía torácica, y en todos se observaron imágenes consistentes con SDRA. En los años venideros, es posible que la TC reemplace a la radiografía de tórax, ya que podría reducir la variabilidad en la interpretación de los hallazgos.

La mortalidad en pacientes con SDRA es considerablemente mayor en comparación con aquellos que presentan edema pulmonar cardiogénico. Tanto la edad como la gravedad de la enfermedad han sido identificadas como factores independientes de mortalidad [163,164], y el riesgo de fallecimiento en pacientes con SDRA de origen séptico es superior al de aquellos cuyo SDRA tiene otras causas [44]. Además, la severidad de los hallazgos radiológicos se correlaciona con una mayor mortalidad [168], lo que refuerza la importancia de evaluar adecuadamente la radiografía de tórax en pacientes con sospecha de SDRA. Sin embargo, el estudio LUNG SAFE [169] y el estudio PANDORA [170] han demostrado que la presencia de infiltrados unilaterales o bilaterales en estos pacientes no modifican significativamente los desenlaces clínicos, no asociando una mayor mortalidad una afectación bilateral en la radiografía de tórax.

La estancia en UCI es más prolongada en pacientes con SDRA [21,163], lo que implica un mayor coste sanitario. Identificar de forma precoz los factores de riesgo para el desarrollo podría contribuir a reducir la mortalidad y la duración de la hospitalización mediante un tratamiento más precoz, oportuno y dirigido.

7.3. Epidemiología del SDRA en España en el S. XXI: incidencia, mortalidad hospitalaria y costes y sus tendencias

Como vimos previamente, la epidemiología es un componente fundamental de la investigación clínica, con un notable impacto clínico: ayuda a comprender la patogénesis de las enfermedades, mejora la precisión diagnóstica y asiste a los pacientes en la reducción de factores de riesgo [83]. Si nos centramos en la epidemiología del SDRA, esta ha resultado siempre desafiante para los investigadores, principalmente debido a los cambios constantes en su definición y a los cambios en los criterios diagnósticos que hemos visto previamente [1,6,15,84].

Esta parte del trabajo representa la investigación más extensa sobre la epidemiología del SDRA y la primera evaluación integral de los costes asociados a esta enfermedad en un país europeo. En esta cohorte de 93.192 pacientes con SDRA sometidos a ventilación mecánica en hospitales de España entre 2000 y 2022, los hallazgos más relevantes fueron:

1. La incidencia anual de SDRA con ventilación mecánica osciló entre 2.96 y 20.14 casos por cada 100.000 personas/año, alcanzando su punto máximo durante la pandemia de COVID-19.
2. La tasa de mortalidad hospitalaria mostró una tendencia decreciente.
3. El coste promedio por paciente se estabilizó entre 30.000 y 40.000 € entre 2017 y 2022.

4. Durante la pandemia de COVID-19, se observó un aumento significativo en comorbilidades como obesidad, diabetes mellitus y aspergilosis.

La incidencia del SDRA aparece reflejada de forma variable en la literatura, principalmente como un porcentaje de pacientes hospitalizados o ingresados en la UCI que desarrollan SDRA. En muchos informes se expresa la incidencia como casos por 100.000 personas/año.

Nosotros encontramos que la incidencia de SDRA con ventilación mecánica en España fue variable a lo largo de los 22 años del estudio. En el año 2000, la incidencia fue de 8.74/100.000, seguida de un aumento constante que alcanzó su punto máximo en 2005 durante una pandemia de gripe en nuestro país [171]. De 2000 a 2013, la incidencia del SDRA se mantuvo relativamente estable en torno a 10/100.000. Villar y cols. [47] informaron una incidencia estimada de 7.2/100.000 en 2008-2009, aunque su estudio solo incluyó pacientes con SDRA moderado y grave, mientras que en Finlandia la incidencia fue de 10.6/100.000 en 2007 [172], ambos estudios centrados en pacientes con SDRA y ventilación mecánica.

Después de 2013, hubo una disminución en los diagnósticos de SDRA hasta 2019. Esta disminución probablemente se deba a la implementación de los criterios de Berlín en 2012 [1]. Además, la transición del CIE-9-MC al CIE-10-MC entre 2015 y 2016 probablemente tuvo un impacto en el diagnóstico del SDRA, ya que este cambio también ha afectado a la epidemiología de otras enfermedades [107,108]. Como resultado, estos cambios podrían haber influido en la incidencia, la mortalidad y los costes observados en nuestro estudio, ya que un menor número de casos de SDRA fueron identificados en la base de datos del CMBD. En consecuencia, nuestros datos pueden no representar completamente a todos los pacientes diagnosticados con SDRA en España durante ese período del estudio. Se necesita más investigación para evaluar el impacto a largo plazo de estas transiciones entre codificaciones del sistema CIE en los datos epidemiológicos.

Por último, durante el período 2020-2022, la pandemia de COVID-19 provocó un aumento significativo en la incidencia del SDRA con ventilación mecánica en España, elevándose hasta 20.14/100.000, estableciendo a la COVID-19 como una de las principales causas de SDRA [173]. Sin embargo, no pudimos encontrar literatura específica que detallara la incidencia del SDRA por 100.000 habitantes/año durante la pandemia de COVID-19. Es importante señalar que los datos del CMBD no permiten rastrear si los pacientes fueron hospitalizados en más de una ocasión debido al SDRA. Sin embargo, dado que es poco probable que los pacientes con un diagnóstico activo de SDRA sean dados de alta del hospital, las readmisiones probablemente representen nuevos episodios de SDRA. Por lo tanto, creemos que la incidencia del SDRA no se vería significativamente afectada por esta limitación.

En cuanto a la mortalidad hospitalaria de los pacientes con SDRA, de 2000 a 2013, la tasa de mortalidad hospitalaria para el SDRA con ventilación mecánica mostró una tendencia decreciente, pasando del 54.58% en 2000 al 43.41% en 2013. Esta mejora puede atribuirse a los avances en el tratamiento de las causas etiológicas del SDRA y a la implementación de ventilación mecánica protectora [90]. En su revisión sistemática, Máca y cols. [90] informaron una tasa de mortalidad hospitalaria del 45% a partir del año

2000, mientras que Villar y cols. [174] encontraron una tasa de mortalidad hospitalaria del 53.2% para el SDRA moderado a grave en España.

Entre 2014 y 2017, la mortalidad hospitalaria aumentó a tasas superiores al 50%; este aumento puede deberse a un sesgo de detección, ya que se informaron menos casos de SDRA con ventilación mecánica a través del CMBD, probablemente porque los casos reportados correspondían a los pacientes más graves.

Cuando surgió la pandemia de COVID-19 y la incidencia del SDRA con ventilación mecánica volvió a valores normales, y la tasa de mortalidad disminuyó hasta el 45%. Durante el año 2021, el año más grave de la pandemia, la tasa de mortalidad disminuyó aún más, alcanzando valores por debajo del 40%, lo que probablemente se puede atribuir a un sesgo de disponibilidad, ya que un mayor número de casos de SDRA con ventilación mecánica, incluidos los más leves, fueron probablemente reportados por los clínicos. Los estudios indican que no hay una diferencia significativa en la mortalidad entre el SDRA relacionado con COVID-19 y el SDRA no relacionado con COVID-19 [175], lo que sugiere que no se esperarían variaciones sustanciales en las tasas de mortalidad, aunque la COVID-19 tuvo un impacto significativo en el número absoluto de muertes por SDRA [176].

La tendencia decreciente en la mortalidad hospitalaria observada en pacientes con SDRA también ha sido señalada en todos los pacientes que precisan cuidados críticos en general [177], atribuida principalmente a mejoras en la calidad de la atención [178,179].

Centrándonos en el análisis económico, Boucher y cols. [93] realizaron una revisión sistemática sobre los costes asociados a los pacientes con SDRA y encontraron que los gastos podrían variar entre 8.476\$ y 547.974\$ (dólares estadounidenses de 2021). En nuestro estudio, los costes del SDRA con ventilación mecánica en España de 2000 a 2022 oscilaron entre 12.854 y 45.778 € por paciente, estabilizándose entre 30.000 y 40.000 € en los últimos seis años de nuestro estudio. Esto es comparable a los hallazgos de McAuley y cols. [94] en 2018 en el Reino Unido, donde el coste por paciente con SDRA fue de 26.311±20.162£.

Este aumento en los costes asociados a la atención médica de los pacientes con SDRA no puede explicarse únicamente por el incremento general de los precios en España, que fue del 68% entre 2000 y 2022 [180], mientras que los costes asociados al SDRA aumentaron entre un 100 % y un 200 % como hemos podido observar. En general, el aumento de los costes sanitarios se asocia al rápido envejecimiento de la población, una mayor longevidad y una mayor carga de enfermedad en los pacientes de edad avanzada [181]. Es importante destacar que, en la segunda etapa de nuestro estudio, la edad media fue superior a la de la primera etapa. Además, la estancia hospitalaria fue significativamente más prolongada en el segundo período, y este factor es ampliamente reconocido como un determinante clave en el aumento de los costos sanitarios [182].

Por otro lado, casi el 19% de los pacientes con SDRA son readmitidos dentro de los primeros 30 días, lo que puede generar un coste adicional de aproximadamente 27.000\$ por paciente readmitido o reingresado [95], lo cual no pudimos evaluar en nuestro estudio.

Al comparar los períodos prepandemia, intrapandemia y postpandemia, encontramos que los factores de riesgo para una infección grave por COVID-19 fueron más elevados

en pacientes con SDRA con ventilación mecánica. Estos factores de riesgo incluyeron el sexo masculino, edad avanzada, diabetes y obesidad [60]. Además, la aspergilosis fue una coinfección prevalente durante la pandemia de COVID-19 [183], mientras que las infecciones por influenza disminuyeron durante ese período [184].

Durante el período intrapandémico, observamos una duración significativamente mayor de la VM en comparación con los períodos pre y postpandémico. Este hallazgo es coherente con la evidencia existente hasta la fecha, que sugiere que el SDRA asociado a COVID-19 se caracteriza por una necesidad de VM más prolongada [185,186]. Sin embargo, al comparar los datos entre los períodos de codificación ICD-9 e ICD-10, la interpretación puede verse afectada por el 20 % de los casos en el período ICD-9 con una duración de VM no especificada (código 96.70), lo que dificulta las comparaciones entre sistemas de codificación. No obstante, nuestros hallazgos refuerzan la creciente evidencia de que los pacientes con SDRA por COVID-19 suelen requerir VM durante más tiempo, lo que refleja la gravedad y la fisiopatología particular de la enfermedad.

Aunque las bases de datos administrativas, como el CMBD, contienen una gran cantidad de datos, no han sido ampliamente utilizadas en el estudio de la epidemiología del SDRA, con solo dos estudios realizados en EE.UU. [99,100] y uno en Taiwán [101]. Sin embargo, la precisión de la codificación administrativa sigue siendo un desafío para los estudios epidemiológicos sobre SDRA [85]. En nuestro estudio, los datos recopilados en algunos años, particularmente de 2013 a 2017, pueden ser menos representativos debido al bajo número de casos de SDRA con ventilación mecánica registrados en el CMBD, probablemente debido a la transición de codificación y la implementación de los criterios de Berlín para el diagnóstico. No obstante, el CMBD y los datos de encuestas nacionales ofrecen un enfoque rentable para la investigación, utilizando estas fuentes de datos existentes para realizar inferencias que puedan orientar futuros objetivos de investigación [187].

7.4. SDRA postoperatorio vs. SDRA de origen médico

En esta cuarta parte del estudio, la investigación más extensa sobre la epidemiología del SDRA de origen médico comparado con el SDRA postoperatorio entre los años 2000 y 2022, los principales hallazgos fueron:

1. Mientras que la proporción de SDRA postoperatorio representa alrededor del 45% del total de casos de SDRA (excepto durante la pandemia de COVID-19), su incidencia varió entre 0.05% y 0.22%.
2. La mortalidad hospitalaria para SDRA postoperatorio fue menor que la de SDRA de origen médico durante el primer período del estudio, pero en los últimos años se ha aproximado a la mortalidad del SDRA de origen médico.
3. Los costes asociados al SDRA postoperatorio fueron aproximadamente 1.5 veces más altos que los del SDRA de origen médico, lo que se alinea con una estancia hospitalaria 1.5 veces más larga.
4. Durante la pandemia de COVID-19, los costes asociados alcanzaron su pico, aunque la mortalidad hospitalaria disminuyó.

5. El uso de ECMO y las infecciones gastrointestinales surgieron como los factores más fuertemente asociados con el desarrollo de SDRA postoperatorio.

Giannakoulis y cols. [55] demostraron que el SDRA es más común en hombres, y que los pacientes con SDRA postoperatorio son más mayores que aquellos pacientes con SDRA de origen médico. Sin embargo, en nuestro segundo período no se observó diferencia de edad entre SDRA postoperatorio y SDRA de origen médico. Estos autores [55] también observaron que los pacientes con SDRA postoperatorio tenían más probabilidades de tener sepsis como factor de riesgo y cáncer como comorbilidad, lo cual también encontramos en nuestro estudio. Las infecciones abdominales también son comunes en SDRA postoperatorio en comparación con los pacientes postquirúrgicos sin SDRA [188]. La incidencia de aspergilosis aumentó entre el primer y el segundo periodo de nuestro estudio, probablemente debido a su prevalencia como coinfección durante la pandemia de COVID-19 [183], al igual que la obesidad emergió como una comorbilidad frecuente en SDRA de origen médico durante el segundo periodo del estudio, lo que se relaciona con su rol como un factor de riesgo significativo para infección grave por COVID-19 [60].

No encontramos estudios que comparen SDRA postoperatorio con SDRA de origen médico. Como se ilustra en la **Figura 22**, el SDRA postoperatorio ha representado históricamente entre el 45% y el 50% del total de los casos de SDRA. Sin embargo, esta proporción disminuyó a aproximadamente el 30% durante la pandemia de COVID-19 como resultado del aumento de casos de SDRA causados por infecciones por SARS-CoV-2 [173] y por tanto de origen médico. La literatura actual sobre la incidencia de SDRA postoperatorio se centra en procedimientos quirúrgicos específicos [54]; por ejemplo, el SDRA se desarrolló en un 7.2% después de una hepatectomía [48], en un 0.4-20% tras una cirugía cardíaca [50], o en un 10% en pacientes postoperatorios con sepsis postoperatoria como vimos en la primera parte de nuestro estudio [188]. Por contra, los estudios que evalúan la incidencia de SDRA en una población quirúrgica general encuentran una tasa baja del 0.2% [189], lo que se alinea con nuestros hallazgos (**Figura 23**). Sin embargo, los datos aportados por el CMBD no permitieron una evaluación detallada del tipo específico de cirugía realizada en cada paciente, imposibilitando así poder evaluar la incidencia de SDRA postoperatorio según la especialidad quirúrgica. Es importante señalar que el período de 2014 a 2018 es menos representativo para evaluar la incidencia de SDRA postoperatorio, dado que durante esos años, los casos de SDRA identificados por el CMBD en España disminuyeron, lo cual se atribuye en gran medida a la transición de la codificación de CIE-9-MC a CIE-10-MC, un cambio que ha sido reconocido por su impacto en los reportes epidemiológicos de varias enfermedades como vimos previamente [107,108].

La mortalidad por SDRA ha sido ampliamente estudiada, con tasas de mortalidad hospitalaria que oscilan entre el 32% y el 51%. Desde 2010, la tasa de mortalidad hospitalaria ha sido de alrededor del 45% [90]. A principios del siglo XXI, la mortalidad hospitalaria del SDRA de origen médico en España superaba el 55%, mientras que la mortalidad del SDRA postoperatorio era más baja; esta diferencia persistió durante el primer período de nuestro estudio (2000-2015). Se sabe que el SDRA médico tiene una mortalidad a los 90 días más alta en comparación con el SDRA postoperatorio, incluso después de ajustar por factores de confusión como la edad, la gravedad de la lesión

pulmonar o el uso de vasopresores [55]. En los últimos años, también ha habido una notable disminución en la mortalidad hospitalaria en pacientes con SDRA tanto postoperatorio como médico. Aparentemente, esta disminución podría coincidir con la implementación de estrategias de ventilación mecánica protectora pulmonar intraoperatoria [90,190]. Las mejoras en el manejo perioperatorio también podrían haber contribuido a una menor mortalidad por SDRA postoperatorio [55]. Se sabe que evitar transfusiones excesivas perioperatorias reduce el desarrollo de SDRA postoperatorio [191], y la implementación de los programas de gestión de sangre intraoperatoria (los programas PBM por sus siglas en inglés, Patient Blood Management) ha reducido las complicaciones relacionadas con las transfusiones, incluida el SDRA postoperatorio [192].

Como comentamos previamente, el período de 2014 a 2018 es menos representativo debido al menor número de casos de SDRA. Después de 2020, la pandemia de COVID-19 desempeñó un papel clave en la epidemiología de SDRA, no solo por convertirse en una de las principales causas de SDRA [173], sino también porque estuvo asociada con una reducción en el número de intervenciones quirúrgicas electivas [193], aunque esta reducción disminuyó con las sucesivas olas de SARS-CoV-2 [194]. En España, durante la pandemia de COVID-19, las cirugías urgentes disminuyeron en un 58.9%, pero se observó una mayor morbilidad en los pacientes sometidos a cirugía urgente [195]. La disminución tanto de las cirugías electivas como urgentes, junto con un aumento en las comorbilidades y los estadios avanzados de la enfermedad entre los pacientes sometidos a cirugía, podría explicar la convergencia en la mortalidad entre SDRA de origen médico y el SDRA postoperatorio [196,197]. Sin embargo, algunos estudios no encontraron evidencia de aumento en la mortalidad o morbilidad por cirugías durante la pandemia de COVID-19 [198,199].

El uso de ECMO en pacientes con SDRA grave es conocido por reducir la mortalidad [200], y es una herramienta útil en cirugía cardiorácica [201], aunque su uso en SDRA postoperatorio no ha sido ampliamente estudiado todavía. La mayoría de las revisiones sistemáticas sobre ECMO en SDRA se centran en pacientes con SDRA de origen médico [200,202]. Al comparar nuestros dos períodos de estudio, el uso de ECMO aumentó en ambos grupos, acompañado de una disminución en la mortalidad hospitalaria.

Al evaluar los costes asociados a los pacientes con SDRA, encontramos que los costes para SDRA postoperatorio fueron aproximadamente 1.5 veces más altos que los de pacientes con SDRA de origen médico, lo que es consistente con los hallazgos de una estancia hospitalaria para pacientes con SDRA postoperatorio aproximadamente 1.5 veces más prolongada. Shari y cols. [12] mostraron que, en comparación con SDRA presente en el momento de la admisión, el SDRA adquirido en el hospital se desarrolló con mayor frecuencia en pacientes postquirúrgicos y estuvo asociado con una estancia hospitalaria más larga. La estancia hospitalaria es un determinante bien conocido de los costes de atención médica elevados [182], y esto es particularmente importante teniendo en cuenta que la estancia en UCI es tres veces más costosa que la estancia en una planta de hospitalización general [203], siendo la UCI preferentemente donde los pacientes con SDRA se encuentran.

7.5. Fortalezas y limitaciones

En el análisis del desarrollo de SDRA en pacientes con sepsis postoperatoria y en el análisis de los pacientes con radiografía de tórax compatible con SDRA encontramos varias limitaciones. En primer lugar, al tratarse de un análisis retrospectivo, existe la posibilidad de que algunos pacientes hayan sido clasificados erróneamente en función de las radiografías y mediciones de gases en sangre disponibles. No obstante, la definición de SDRA se basó en los criterios de Berlín [1] y fue validada por una revisión independiente realizada por otro investigador. En segundo lugar, sería necesario analizar una población más amplia para determinar si otras variables, como el cáncer o las diferencias en la complianza y la driving pressure, están asociadas con el desarrollo del SDRA, dado que en esta cohorte solo 45 pacientes desarrollaron la enfermedad. En tercer lugar, se requieren estudios adicionales para evaluar si existen herramientas diagnósticas más precisas y accesibles que la radiografía de tórax para diagnosticar el SDRA. Finalmente, se requieren más estudios para evaluar si la incidencia del SDRA ha disminuido debido a mejoras en los umbrales de transfusión y en las estrategias de ventilación mecánica.

En el análisis de la epidemiología del SDRA en España en el siglo XXI y en el análisis de las diferencias entre el SDRA postoperatorio y el SDRA de origen médico, encontramos también limitaciones y fortalezas. En primer lugar, como en cualquier análisis retrospectivo, existe la posibilidad de una codificación insuficiente de variables, lo que puede llevar a información incompleta o inexacta. Esto podría introducir sesgos potenciales y afectar la solidez de nuestros hallazgos. En segundo lugar, la base de datos del CMBD carecía de datos detallados, como radiografías de tórax o la relación entre la presión parcial de oxígeno arterial y la fracción inspirada de oxígeno (necesario para la clasificación de la gravedad del SDRA según los criterios de Berlín [1]) o los niveles de PEEP. En tercer lugar, dado que los datos del CMBD son anónimos, es imposible determinar si un paciente fue hospitalizado más de una vez en el mismo año, en varios años o en diferentes hospitales. En cuarto lugar, la transición del CIE-9-MC al CIE-10-MC, junto con la disminución de casos, hace que esos años del estudio sean menos representativos. Siguiendo las recomendaciones de Walraven y cols. [204], hemos abordado en la medida de lo posible los problemas planteados por las bases de datos administrativas, reconociendo ciertas limitaciones. En quinto lugar, aunque solo incluimos pacientes con ventilación mecánica invasiva, principalmente comparamos nuestros resultados con estudios que incluyeron el mismo tipo de pacientes [47,94,172,174].

Las principales fortalezas de esta parte del estudio incluyen el gran número de pacientes con SDRA que obtuvimos del CMBD, lo que proporciona un alto poder estadístico y aumenta la fiabilidad de nuestros análisis. Además, el largo período de seguimiento permite una evaluación integral de las tendencias a lo largo del tiempo. Asimismo, el CMBD tiene una cobertura estimada del 99.5% de los hospitales en España [97,98], por lo que la gran mayoría de los hospitales y pacientes están registrados en esta base de datos, lo que aporta consistencia a los datos con los que trabajamos. Hasta donde sabemos, este es el estudio epidemiológico nacional más grande sobre SDRA en general

y sobre SDRA postoperatorio de forma más concreta, con el período de seguimiento más extenso disponible, ofreciendo una visión clara de las tendencias de la enfermedad.

CONCLUSIONES

8 Conclusiones

1. El SDRA inducido por sepsis postoperatoria se asoció con una mayor mortalidad a 60 días en comparación con los pacientes con sepsis postoperatoria sin SDRA. Los pacientes con sepsis postoperatoria con una enfermedad más grave (SOFA elevado, láctico elevado) tienen un mayor riesgo de desarrollar SDRA. Además, la insuficiencia renal crónica, la puntuación elevada en la escala APACHE II y los niveles elevados de LDH se relacionaron de manera independiente con la mortalidad a 60 días.
2. Aunque la utilidad diagnóstica de la radiografía de tórax en el SDRA es debatida, sigue siendo esencial. Los pacientes con sepsis postoperatoria que presenten una radiografía compatible con SDRA, y asocien características clínicas asociadas al desarrollo de SDRA (neumonía, infección abdominal, cirugía urgente, hiperlactacidemia), requieren vigilancia estrecha.
3. Desde el año 2000, la incidencia de SDRA en España se ha mantenido estable, con variaciones por cambios en codificación y criterios diagnósticos. La mortalidad hospitalaria ha disminuido de forma constante, mientras que el coste por paciente se ha cuadruplicado. Durante la pandemia de COVID-19, los factores de riesgo asociados a la infección por SARS-CoV-2 fueron más frecuentes en los casos de SDRA.
4. La incidencia de SDRA postoperatorio en España en el siglo XXI ha oscilado entre el 0.05% y el 0.22%, representando el 45-50 % de los casos de SDRA. Aunque históricamente asociaba menor mortalidad que el SDRA de origen médico, las tasas más recientes tienden a converger. Sus costes son 1.5 veces mayores que el SDRA médico, acorde con estancias hospitalarias más prolongadas. Durante la pandemia de COVID-19, la mortalidad hospitalaria disminuyó en ambos grupos, pero los costes asociados alcanzaron su máximo.

***RENDIMIENTO
CIENTÍFICO***

9 Rendimiento científico

Publicaciones derivadas de la investigación

1. **Bardají-Carrillo, M.**, Martín-Fernández, M., López-Herrero, R., Priede-Vimbela, JM., Heredia-Rodríguez, M., Gómez-Sánchez, E., et al. Post-operative sepsis-induced acute respiratory distress syndrome: risk factors for a life-threatening complication. *Front Med.* 2024;11:1338542.

Factor de impacto (2023)	Cuartil	Posición	Categoría
3.1	Q1	57/329	Medicine, general & internal

Artículo original. Autor preferente.

2. **Bardají-Carrillo, M.**, López-Herrero, R., Aguilar, G. et al. Epidemiological trends of mechanically ventilated acute respiratory distress syndrome in the twenty-first century: a nationwide, population-based retrospective study. *J intensive care* 13, 9 (2025). <https://doi.org/10.1186/s40560-025-00781-3>.

Factor de impacto (2023)	Cuartil	Posición	Categoría
3.8	Q1	11/55	Critical care medicine

Artículo original. Autor preferente.

3. El artículo “**Bardají-Carrillo, M.**, Martín-Fernández, M., López-Herrero, R., et al. Chest radiographs in acute respiratory distress syndrome (ARDS): An Achilles’ heel of the Berlin criteria?”, actualmente en revisión en la revista *Frontiers in Medicine* (IF 3.1, Q1, posición 57/329, categoría “medicine, general & internal”).
4. El artículo “**Bardají-Carrillo, M.**, López-Herrero, R., Espinoza-Fernández, M.S., et al. Prevalence, outcome and health care costs of postoperative ARDS compared to medical ARDS”, actualmente en revisión en la revista *Journal of Anesthesia* (IF 2.8, Q2, posición 17/64, categoría “anesthesiology”).

Comunicaciones en congresos

Internacionales

1. Postoperative sepsis-induced acute respiratory distress syndrome: a life-threatening complication.

M. Bardají Carrillo, R. López Herrero, M. Lorenzo López, P. Jorge Monjas, E. Gómez Sánchez, E. Tamayo.

Euroanesthesia 2024, 25-27 mayo de 2024, Múnich, Alemania.

Póster.

2. Adult respiratory distress syndrome vs. acute lung oedema: the importance of chest X-ray.

M. Bardají Carrillo, B. Martínez Rafael, R. Poves Álvarez, E. Gómez Pesquera, M. Martín Fernández, E. Tamayo.

Euroanesthesia 2024, 25-27 mayo de 2024, Múnich, Alemania.

Póster.

3. Epidemiological trends of acute respiratory distress syndrome in the 21st century: a nationwide, population-based retrospective study.

M. Bardají-Carrillo, L. Alonso-Villalobos, E. Gómez-Pesquera, R. López-Herrero, A. García-Concejo, E. Tamayo.

Euroanesthesia 2025, 25-27 mayo de 2025, Lisboa, Portugal.

Comunicación oral.

4. Prevalence, outcome and healthcare costs of postoperative ARDS compared to medical ARDS.

M. Bardají-Carrillo, P. Martínez-Jiménez, B. Sánchez-Quirós, E. Tamayo, R. López-Herrero, E. Gómez-Sánchez.

Euroanesthesia 2025, 25-27 mayo de 2025, Lisboa, Portugal.

Póster.

Nacionales

1. SDRA inducido por sepsis postoperatoria: una complicación temida en la reanimación.

M. Bardají Carrillo; R. López Herrero; JM. Priede Vimbela; M. Lorenzo López; P. Jorge Monjas; E. Tamayo.

XXXVI congreso nacional de secciones SEDAR, 2-6 octubre 2023, virtual.

Comunicación oral.

2. Síndrome de distrés respiratorio agudo (SDRA) vs. edema agudo de pulmón (EAP) cardiogénico: el papel crucial de la radiografía de tórax.

M. Bardají Carrillo, R. López Herrero, M. Martín Fernández, J. M. Priede Vimbela, R. Poves Álvarez, E. Tamayo Gómez.

XXXVII congreso nacional de secciones SEDAR, 24-27 abril de 2024, Valencia.

Poster.

BIBLIOGRAFÍA

10 **Bibliografía**

1. ARDS Definition Task Force, Ranieri VM, Rubenfeld GD, Thompson BT, Ferguson ND, Caldwell E, et al. Acute respiratory distress syndrome: the Berlin Definition. *JAMA*. 2012 Jun 20;307(23):2526–33.
2. Ferguson ND, Fan E, Camporota L, Antonelli M, Anzueto A, Beale R, et al. The Berlin definition of ARDS: an expanded rationale, justification, and supplementary material. *Intensive Care Med*. 2012 Oct;38(10):1573–82.
3. Ashbaugh DG, Bigelow DB, Petty TL, Levine BE. Acute respiratory distress in adults. *Lancet Lond Engl*. 1967 Aug 12;2(7511):319–23.
4. Petty TL, Ashbaugh DG. The adult respiratory distress syndrome. Clinical features, factors influencing prognosis and principles of management. *Chest*. 1971 Sep;60(3):233–9.
5. Murray JF, Matthay MA, Luce JM, Flick MR. An expanded definition of the adult respiratory distress syndrome. *Am Rev Respir Dis*. 1988 Sep;138(3):720–3.
6. Bernard GR, Artigas A, Brigham KL, Carlet J, Falke K, Hudson L, et al. The American-European Consensus Conference on ARDS. Definitions, mechanisms, relevant outcomes, and clinical trial coordination. *Am J Respir Crit Care Med*. 1994 Mar;149(3 Pt 1):818–24.
7. Pujari CG, Lalitha A, Raj JM, Kavilapurapu A. Epidemiology of Acute Respiratory Distress Syndrome in Pediatric Intensive Care Unit: Single-center Experience. *Indian J Crit Care Med Peer-Rev Off Publ Indian Soc Crit Care Med*. 2022 Aug;26(8):949–55.
8. Villar J, Kacmarek RM. The American-European Consensus Conference definition of the acute respiratory distress syndrome is dead, long live positive end-expiratory pressure! *Med Intensiva*. 2012 Nov;36(8):571–5.
9. Villar J, Pérez-Méndez L, López J, Belda J, Blanco J, Saralegui I, et al. An early PEEP/FIO₂ trial identifies different degrees of lung injury in patients with acute respiratory distress syndrome. *Am J Respir Crit Care Med*. 2007 Oct 15;176(8):795–804.
10. National Heart, Lung, and Blood Institute Acute Respiratory Distress Syndrome (ARDS) Clinical Trials Network, Wheeler AP, Bernard GR, Thompson BT, Schoenfeld D, Wiedemann HP, et al. Pulmonary-artery versus central venous catheter to guide treatment of acute lung injury. *N Engl J Med*. 2006 May 25;354(21):2213–24.
11. Hudson LD, Milberg JA, Anardi D, Maunder RJ. Clinical risks for development of the acute respiratory distress syndrome. *Am J Respir Crit Care Med*. 1995 Feb;151(2 Pt 1):293–301.
12. Shari G, Kojicic M, Li G, Cartin-Ceba R, Alvarez CT, Kashyap R, et al. Timing of the onset of acute respiratory distress syndrome: a population-based study. *Respir Care*. 2011 May;56(5):576–82.
13. Zompatori M, Ciccarese F, Fasano L. Overview of current lung imaging in acute respiratory distress syndrome. *Eur Respir Rev Off J Eur Respir Soc*. 2014 Dec;23(134):519–30.
14. Yuan X, Pan C, Xie J, Qiu H, Liu L. An expanded definition of acute respiratory distress syndrome: Challenging the status quo. *J Intensive Med*. 2023 Jan 31;3(1):62–4.

15. Villar J, Szakmany T, Grasselli G, Camporota L. Redefining ARDS: a paradigm shift. *Crit Care*. 2023 Oct 31;27:416.
16. Sjoding MW, Hofer TP, Co I, Courey A, Cooke CR, Iwashyna TJ. Interobserver Reliability of the Berlin ARDS Definition and Strategies to Improve the Reliability of ARDS Diagnosis. *Chest*. 2018 Feb;153(2):361–7.
17. Figueroa-Casas JB, Brunner N, Dwivedi AK, Ayyappan AP. 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 Aug;28(4):352–7.
18. Grasselli G, Calfee CS, Camporota L, Poole D, Amato MBP, Antonelli M, et al. ESICM guidelines on acute respiratory distress syndrome: definition, phenotyping and respiratory support strategies. *Intensive Care Med*. 2023;49(7):727–59.
19. Ware LB, Matthay MA. The acute respiratory distress syndrome. *N Engl J Med*. 2000 May 4;342(18):1334–49.
20. Matthay MA, Ware LB, Zimmerman GA. The acute respiratory distress syndrome. *J Clin Invest*. 2012 Aug;122(8):2731–40.
21. Bellani G, Laffey JG, Pham T, Fan E, Brochard L, Esteban A, et al. Epidemiology, Patterns of Care, and Mortality for Patients With Acute Respiratory Distress Syndrome in Intensive Care Units in 50 Countries. *JAMA*. 2016 Feb 23;315(8):788–800.
22. Bos LDJ, Ware LB. Acute respiratory distress syndrome: causes, pathophysiology, and phenotypes. *The Lancet*. 2022 Oct 1;400(10358):1145–56.
23. Gong MN, Thompson BT, Williams P, Pothier L, Boyce PD, Christiani DC. Clinical predictors of and mortality in acute respiratory distress syndrome: potential role of red cell transfusion. *Crit Care Med*. 2005 Jun;33(6):1191–8.
24. Kerchberger VE, Bastarache JA, Shaver CM, Nagata H, McNeil JB, Landstreet SR, et al. Haptoglobin-2 variant increases susceptibility to acute respiratory distress syndrome during sepsis. *JCI Insight*. 2019 Nov 1;4(21):e131206, 131206.
25. Reuss JE, Suresh K, Naidoo J. Checkpoint Inhibitor Pneumonitis: Mechanisms, Characteristics, Management Strategies, and Beyond. *Curr Oncol Rep*. 2020 May 16;22(6):56.
26. Gattinoni L, Pelosi P, Suter PM, Pedoto A, Vercesi P, Lissoni A. Acute respiratory distress syndrome caused by pulmonary and extrapulmonary disease. Different syndromes? *Am J Respir Crit Care Med*. 1998 Jul;158(1):3–11.
27. Pelosi P, Caironi P, Gattinoni L. Pulmonary and extrapulmonary forms of acute respiratory distress syndrome. *Semin Respir Crit Care Med*. 2001 Jun;22(3):259–68.
28. Agarwal R, Aggarwal AN, Gupta D, Behera D, Jindal SK. Etiology and outcomes of pulmonary and extrapulmonary acute lung injury/ARDS in a respiratory ICU in North India. *Chest*. 2006 Sep;130(3):724–9.

29. Agarwal R, Srinivas R, Nath A, Jindal SK. Is the mortality higher in the pulmonary vs the extrapulmonary ARDS? A meta analysis. *Chest*. 2008 Jun;133(6):1463–73.
30. Matthay MA, Zemans RL. The Acute Respiratory Distress Syndrome: Pathogenesis and Treatment. *Annu Rev Pathol*. 2011 Feb 28;6:147–63.
31. Swenson KE, Swenson ER. Pathophysiology of Acute Respiratory Distress Syndrome and COVID-19 Lung Injury. *Crit Care Clin*. 2021 Oct;37(4):749–76.
32. Zambon M, Vincent JL. Mortality rates for patients with acute lung injury/ARDS have decreased over time. *Chest*. 2008 May;133(5):1120–7.
33. Menezes SLS, Bozza PT, Neto HCCF, Laranjeira AP, Negri EM, Capelozzi VL, et al. Pulmonary and extrapulmonary acute lung injury: inflammatory and ultrastructural analyses. *J Appl Physiol Bethesda Md 1985*. 2005 May;98(5):1777–83.
34. Shaver CM, Bastarache JA. Clinical and Biological Heterogeneity in ARDS: Direct versus Indirect Lung Injury. *Clin Chest Med*. 2014 Dec;35(4):639–53.
35. Rocco PRM, Zin WA. Pulmonary and extrapulmonary acute respiratory distress syndrome: are they different? *Curr Opin Crit Care*. 2005 Feb;11(1):10–7.
36. Rubenfeld GD, Caldwell E, Peabody E, Weaver J, Martin DP, Neff M, et al. Incidence and outcomes of acute lung injury. *N Engl J Med*. 2005 Oct 20;353(16):1685–93.
37. Kim WY, Hong SB. Sepsis and Acute Respiratory Distress Syndrome: Recent Update. *Tuberc Respir Dis*. 2016 Apr;79(2):53–7.
38. Hu Q, Hao C, Tang S. From sepsis to acute respiratory distress syndrome (ARDS): emerging preventive strategies based on molecular and genetic researches. *Biosci Rep*. 2020 May 4;40(5):BSR20200830.
39. Seethala RR, Hou PC, Aisiku IP, Frenzl G, Park PK, Mikkelsen ME, et al. Early risk factors and the role of fluid administration in developing acute respiratory distress syndrome in septic patients. *Ann Intensive Care*. 2017 Dec;7(1):11.
40. de Haro C, Martin-Loeches I, Torrents E, Artigas A. Acute respiratory distress syndrome: prevention and early recognition. *Ann Intensive Care*. 2013 Apr 24;3(1):11.
41. Mikkelsen ME, Shah CV, Meyer NJ, Gaieski DF, Lyon S, Miltiades AN, et al. The epidemiology of acute respiratory distress syndrome in patients presenting to the emergency department with severe sepsis. *Shock Augusta Ga*. 2013 Nov;40(5):375–81.
42. Zhao J, Tan Y, Wang L, Shi Y. Discriminatory ability and prognostic evaluation of presepsin for sepsis-related acute respiratory distress syndrome. *Sci Rep*. 2020 Jun 4;10(1):9114.
43. Sheu CC, Gong MN, Zhai R, Bajwa EK, Chen F, Thompson BT, et al. The influence of infection sites on development and mortality of ARDS. *Intensive Care Med*. 2010 Jun;36(6):963–70.
44. Xu H, Sheng S, Luo W, Xu X, Zhang Z. Acute respiratory distress syndrome heterogeneity and the septic ARDS subgroup. *Front Immunol*. 2023 Nov 14;14:1277161.

45. Gong H, Chen Y, Chen M, Li J, Zhang H, Yan S, et al. Advanced development and mechanism of sepsis-related acute respiratory distress syndrome. *Front Med*. 2022 Nov 14;9:1043859.
46. Roca O, Sacanell J, Laborda C, Pérez M, Sabater J, Burgueño MJ, et al. [Cohort study on incidence of ARDS in patients admitted to the ICU and prognostic factors of mortality]. *Med Intensiva*. 2006;30(1):6–12.
47. Villar J, Blanco J, Añón JM, Santos-Bouza A, Blanch L, Ambrós A, et al. The ALIEN study: incidence and outcome of acute respiratory distress syndrome in the era of lung protective ventilation. *Intensive Care Med*. 2011 Dec 1;37(12):1932–41.
48. Wang X, Zhang H, Zong R, Yu W, Wu F, Li Y. Novel models for early prediction and prevention of acute respiratory distress syndrome in patients following hepatectomy: A clinical translational study based on 1,032 patients. *Front Med*. 2022;9:1025764.
49. Blum JM, Stentz MJ, Dechert R, Jewell E, Engoren M, Rosenberg AL, et al. Preoperative and Intraoperative Predictors of Postoperative Acute Respiratory Distress Syndrome in a General Surgical Population. *Anesthesiology*. 2013 Jan;118(1):10.1097/ALN.0b013e3182794975.
50. Chen SW, Chang CH, Chu PH, Chen TH, Wu VCC, Huang YK, et al. Risk factor analysis of postoperative acute respiratory distress syndrome in valvular heart surgery. *J Crit Care*. 2016 Feb;31(1):139–43.
51. Canet J, Gallart L, Gomar C, Paluzie G, Vallès J, Castillo J, et al. Prediction of postoperative pulmonary complications in a population-based surgical cohort. *Anesthesiology*. 2010 Dec;113(6):1338–50.
52. Stocking JC, Drake C, Aldrich JM, Ong MK, Amin A, Marmor RA, et al. Outcomes and risk factors for delayed-onset postoperative respiratory failure: a multi-center case-control study by the University of California Critical Care Research Collaborative (UC3RC). *BMC Anesthesiol*. 2022 May 14;22:146.
53. Kor DJ, Warner DO, Alsara A, Fernández-Pérez ER, Malinchoc M, Kashyap R, et al. Derivation and diagnostic accuracy of the surgical lung injury prediction model. *Anesthesiology*. 2011 Jul;115(1):117–28.
54. Chen L, Zhao H, Alam A, Mi E, Eguchi S, Yao S, et al. Postoperative remote lung injury and its impact on surgical outcome. *BMC Anesthesiol*. 2019 Mar 4;19:30.
55. Giannakoulis VG, Papoutsis E, Kaldis V, Tsirogianni A, Kotanidou A, Siempos II. Postoperative acute respiratory distress syndrome in randomized controlled trials. *Surgery*. 2023 Oct;174(4):1050–5.
56. Vogel TR, Dombrovskiy VY, Carson JL, Graham AM, Lowry SF. Postoperative sepsis in the United States. *Ann Surg*. 2010 Dec;252(6):1065–71.
57. Angus DC, Linde-Zwirble WT, Lidicker J, Clermont G, Carcillo J, Pinsky MR. Epidemiology of severe sepsis in the United States: analysis of incidence, outcome, and associated costs of care. *Crit Care Med*. 2001 Jul;29(7):1303–10.
58. Anderson RN, Smith BL. Deaths: leading causes for 2002. *Natl Vital Stat Rep Cent Dis Control Prev Natl Cent Health Stat Natl Vital Stat Syst*. 2005 Mar 7;53(17):1–89.

59. Luyt CÉ, Combes A, Trouillet JL, Nieszkowska A, Chastre J. Virus-induced acute respiratory distress syndrome: Epidemiology, management and outcome. *Presse Medicale Paris Fr* 1983. 2011 Dec;40(12):e561–8.
60. Gao Y dong, Ding M, Dong X, Zhang J jin, Kursat Azkur A, Azkur D, et al. Risk factors for severe and critically ill COVID-19 patients: A review. *Allergy*. 2021;76(2):428–55.
61. Hendrickson KW, Peltan ID, Brown SM. The Epidemiology of Acute Respiratory Distress Syndrome Before and After Coronavirus Disease 2019. *Crit Care Clin*. 2021 Oct;37(4):703–16.
62. Hasan SS, Capstick T, Ahmed R, Kow CS, Mazhar F, Merchant HA, et al. Mortality in COVID-19 patients with acute respiratory distress syndrome and corticosteroids use: a systematic review and meta-analysis. *Expert Rev Respir Med*. 2020 Nov;14(11):1149–63.
63. Chung E, Leem AY, Chung KS, Kang YA, Park MS, Kim YS, et al. Differences of respiratory mechanics in mechanical ventilation of acute respiratory distress syndrome between patients with COVID-19 and Influenza A. *Respir Res*. 2024;25:112.
64. Iribarren C, Jacobs DR, Sidney S, Gross MD, Eisner MD. Cigarette smoking, alcohol consumption, and risk of ARDS: a 15-year cohort study in a managed care setting. *Chest*. 2000 Jan;117(1):163–8.
65. Gong MN, Bajwa EK, Thompson BT, Christiani DC. Body Mass Index is Associated with the Development of Acute Respiratory Distress Syndrome. *Thorax*. 2010 Jan;65(1):44–50.
66. Iscimen R, Cartin-Ceba R, Yilmaz M, Khan H, Hubmayr RD, Afessa B, et al. Risk factors for the development of acute lung injury in patients with septic shock: an observational cohort study. *Crit Care Med*. 2008 May;36(5):1518–22.
67. Levitt JE, Bedi H, Calfee CS, Gould MK, Matthay MA. Identification of early acute lung injury at initial evaluation in an acute care setting prior to the onset of respiratory failure. *Chest*. 2009 Apr;135(4):936–43.
68. Xu C, Zheng L, Jiang Y, Jin L. A prediction model for predicting the risk of acute respiratory distress syndrome in sepsis patients: a retrospective cohort study. *BMC Pulm Med*. 2023 Mar 8;23:78.
69. Wang Q, Feng Q, Zhang Y, Zhou S, Chen H. Decreased microRNA 103 and microRNA 107 predict increased risks of acute respiratory distress syndrome and 28-day mortality in sepsis patients. *Medicine (Baltimore)*. 2020 Jun 19;99(25):e20729.
70. Gajic O, Dabbagh O, Park PK, Adesanya A, Chang SY, Hou P, et al. Early Identification of Patients at Risk of Acute Lung Injury. *Am J Respir Crit Care Med*. 2011 Feb 15;183(4):462–70.
71. Trillo-Alvarez C, Cartin-Ceba R, Kor DJ, Kojicic M, Kashyap R, Thakur S, et al. Acute lung injury prediction score: derivation and validation in a population-based sample. *Eur Respir J*. 2011 Mar 1;37(3):604–9.
72. Bauman ZM, Gassner MY, Coughlin MA, Mahan M, Watras J. Lung Injury Prediction Score Is Useful in Predicting Acute Respiratory Distress Syndrome and Mortality in Surgical Critical Care Patients. *Crit Care Res Pract*. 2015;2015:157408.

73. Matthay MA, Zemans RL, Zimmerman GA, Arabi YM, Beitler JR, Mercat A, et al. Acute respiratory distress syndrome. *Nat Rev Dis Primer*. 2019;5(1):18.
74. Bachofen M, Weibel ER. Alterations of the gas exchange apparatus in adult respiratory insufficiency associated with septicemia. *Am Rev Respir Dis*. 1977 Oct;116(4):589–615.
75. Thille AW, Esteban A, Fernández-Segoviano P, Rodríguez JM, Aramburu JA, Vargas-Errázuriz P, et al. Chronology of histological lesions in acute respiratory distress syndrome with diffuse alveolar damage: a prospective cohort study of clinical autopsies. *Lancet Respir Med*. 2013 Jul;1(5):395–401.
76. Staub NC. Pulmonary edema due to increased microvascular permeability. *Annu Rev Med*. 1981;32:291–312.
77. Matthay MA, Zimmerman GA. Acute lung injury and the acute respiratory distress syndrome: four decades of inquiry into pathogenesis and rational management. *Am J Respir Cell Mol Biol*. 2005 Oct;33(4):319–27.
78. Scheiermann C, Kunisaki Y, Jang JE, Frenette PS. Neutrophil microdomains: linking heterocellular interactions with vascular injury. *Curr Opin Hematol*. 2010 Jan;17(1):25–30.
79. Hough RF, Islam MN, Gusarova GA, Jin G, Das S, Bhattacharya J. Endothelial mitochondria determine rapid barrier failure in chemical lung injury. *JCI Insight*. 2019 Feb 7;4(3):e124329.
80. Albertine KH, Soulier MF, Wang Z, Ishizaka A, Hashimoto S, Zimmerman GA, et al. Fas and fas ligand are up-regulated in pulmonary edema fluid and lung tissue of patients with acute lung injury and the acute respiratory distress syndrome. *Am J Pathol*. 2002 Nov;161(5):1783–96.
81. Ware LB, Matthay MA. Alveolar fluid clearance is impaired in the majority of patients with acute lung injury and the acute respiratory distress syndrome. *Am J Respir Crit Care Med*. 2001 May;163(6):1376–83.
82. Matthay MA, Folkesson HG, Clerici C. Lung epithelial fluid transport and the resolution of pulmonary edema. *Physiol Rev*. 2002 Jul;82(3):569–600.
83. Cimmino MA, Hazes JM. Introduction: Value of epidemiological research for clinical practice. *Best Pract Res Clin Rheumatol*. 2002 Dec;16(5):vii–xii.
84. Villar J, Blanco J, Kacmarek RM. Current incidence and outcome of the acute respiratory distress syndrome. *Curr Opin Crit Care*. 2016 Feb;22(1):1.
85. Pham T, Rubenfeld GD. Fifty Years of Research in ARDS. The Epidemiology of Acute Respiratory Distress Syndrome. A 50th Birthday Review. *Am J Respir Crit Care Med*. 2017 Apr;195(7):860–70.
86. Kang M, Kempker JA. Definitions, Epidemiology, Clinical Risk Factors, and Health Disparities in Acute Respiratory Distress Syndrome. *Semin Respir Crit Care Med*. 2019 Feb;40(1):3–11.
87. Brun-Buisson C, Minelli C, Bertolini G, Brazzi L, Pimentel J, Lewandowski K, et al. Epidemiology and outcome of acute lung injury in European intensive care units. Results from the ALIVE study. *Intensive Care Med*. 2004 Jan;30(1):51–61.

88. Villar J, Slutsky AS. The incidence of the adult respiratory distress syndrome. *Am Rev Respir Dis.* 1989 Sep;140(3):814–6.
89. Sigurdsson MI, Sigvaldason K, Gunnarsson TS, Moller A, Sigurdsson GH. Acute respiratory distress syndrome: nationwide changes in incidence, treatment and mortality over 23 years. *Acta Anaesthesiol Scand.* 2013 Jan;57(1):37–45.
90. Máca J, Jor O, Holub M, Sklienka P, Burša F, Burda M, et al. Past and Present ARDS Mortality Rates: A Systematic Review. *Respir Care.* 2017 Jan 1;62(1):113–22.
91. Li G, Malinchoc M, Cartin-Ceba R, Venkata CV, Kor DJ, Peters SG, et al. Eight-year trend of acute respiratory distress syndrome: a population-based study in Olmsted County, Minnesota. *Am J Respir Crit Care Med.* 2011 Jan 1;183(1):59–66.
92. Abel SJ, Finney SJ, Brett SJ, Keogh BF, Morgan CJ, Evans TW. Reduced mortality in association with the acute respiratory distress syndrome (ARDS). *Thorax.* 1998 Apr;53(4):292–4.
93. Boucher PE, Taplin J, Clement F. The Cost of ARDS: A Systematic Review. *Chest.* 2022 Mar;161(3):684–96.
94. McAuley DF, Laffey JG, O’Kane CM, Perkins GD, Mullan B, Trinder TJ, et al. Simvastatin to reduce pulmonary dysfunction in patients with acute respiratory distress syndrome: the HARP-2 RCT. *Effic Mech Eval.* 2018 Feb;5(1):1–80.
95. Siuba MT, Sadana D, Gadre S, Bruckman D, Duggal A. Acute respiratory distress syndrome readmissions: A nationwide cross-sectional analysis of epidemiology and costs of care. *PLoS ONE.* 2022 Jan 25;17(1):e0263000.
96. Tognoni G, Vivona L, Pesenti A. Why and how do we need comprehensive international clinical epidemiology of ARDS? *Intensive Care Med.* 2021;47(9):1014–6.
97. Ministerio de Sanidad - Sanidad en datos - Registro de Altas de los Hospitales del Sistema Nacional de Salud. CMBD [Internet]. [cited 2024 Jun 13]. Available from: <https://www.sanidad.gob.es/estadEstudios/estadisticas/cmbdhome.htm>
98. BOE-A-2015-1235 Real Decreto 69/2015, de 6 de febrero, por el que se regula el Registro de Actividad de Atención Sanitaria Especializada. [Internet]. [cited 2024 Jun 13]. Available from: <https://www.boe.es/buscar/act.php?id=BOE-A-2015-1235>
99. Eworuke E, Major JM, Gilbert McClain LI. National incidence rates for Acute Respiratory Distress Syndrome (ARDS) and ARDS cause-specific factors in the United States (2006–2014). *J Crit Care.* 2018 Oct 1;47:192–7.
100. Cochi SE, Kempker JA, Annangi S, Kramer MR, Martin GS. Mortality Trends of Acute Respiratory Distress Syndrome in the United States from 1999 to 2013. *Ann Am Thorac Soc.* 2016 Oct;13(10):1742–51.
101. Chen W, Chen YY, Tsai CF, Chen SCC, Lin MS, Ware LB, et al. Incidence and Outcomes of Acute Respiratory Distress Syndrome: A Nationwide Registry-Based Study in Taiwan, 1997 to 2011. *Medicine (Baltimore).* 2015 Oct;94(43):e1849.

102. International Classification of Diseases (ICD) [Internet]. [cited 2024 Aug 13]. Available from: <https://www.who.int/standards/classifications/classification-of-diseases>
103. ICD-11 [Internet]. [cited 2024 Aug 13]. Available from: <https://icd.who.int/en>
104. Lozano R, Naghavi M, Foreman K, Lim S, Shibuya K, Aboyans V, et al. Global and regional mortality from 235 causes of death for 20 age groups in 1990 and 2010: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2010. *Lancet Lond Engl*. 2012 Dec 15;380(9859):2095–128.
105. Schmidt M, Schmidt SAJ, Sandegaard JL, Ehrenstein V, Pedersen L, Sørensen HT. The Danish National Patient Registry: a review of content, data quality, and research potential. *Clin Epidemiol*. 2015;7:449–90.
106. Quan H, Li B, Duncan Saunders L, Parsons GA, Nilsson CI, Alibhai A, et al. Assessing Validity of ICD-9-CM and ICD-10 Administrative Data in Recording Clinical Conditions in a Unique Dually Coded Database. *Health Serv Res*. 2008 Aug;43(4):1424–41.
107. Salemi JL, Tanner JP, Kirby RS, Cragan JD. The impact of the ICD-9-CM to ICD-10-CM transition on the prevalence of birth defects among infant hospitalizations in the United States. *Birth Defects Res*. 2019 Nov 11;111(18):1365.
108. Hamedani AG, Blank L, Thibault DP, Willis AW. Impact of ICD-9 to ICD-10 Coding Transition on Prevalence Trends in Neurology. *Neurol Clin Pract*. 2021 Oct;11(5):e612.
109. Calfee CS, Delucchi K, Parsons PE, Thompson BT, Ware LB, Matthay MA. Latent Class Analysis of ARDS Subphenotypes: Analysis of Data From Two Randomized Controlled Trials. *Lancet Respir Med*. 2014 Aug;2(8):611–20.
110. Constantin JM, Jabaudon M, Lefrant JY, Jaber S, Quenot JP, Langeron O, et al. Personalised mechanical ventilation tailored to lung morphology versus low positive end-expiratory pressure for patients with acute respiratory distress syndrome in France (the LIVE study): a multicentre, single-blind, randomised controlled trial. *Lancet Respir Med*. 2019 Oct;7(10):870–80.
111. Huang S, Wang YC, Ju S. Advances in medical imaging to evaluate acute respiratory distress syndrome. *Chin J Acad Radiol*. 2021 Jul 17;5(1):1.
112. Bitker L, Talmor D, Richard JC. Imaging the acute respiratory distress syndrome: past, present and future. *Intensive Care Med*. 2022 Jul 14;48(8):995.
113. Chiumello D, Coppola S, Catozzi G, Danzo F, Santus P, Radovanovic D. Lung Imaging and Artificial Intelligence in ARDS. *J Clin Med*. 2024 Jan 5;13(2):305.
114. Chiumello D, Coppola S, Froio S, Gotti M. What's Next After ARDS: Long-Term Outcomes. *Respir Care*. 2016 May;61(5):689–99.
115. Wang CY, Calfee CS, Paul DW, Janz DR, May AK, Zhuo H, et al. One-year mortality and predictors of death among hospital survivors of acute respiratory distress syndrome. *Intensive Care Med*. 2014 Mar;40(3):388–96.
116. Fan E, Brodie D, Slutsky AS. Acute Respiratory Distress Syndrome: Advances in Diagnosis and Treatment. *JAMA*. 2018 Feb 20;319(7):698–710.

117. Banavasi H, Nguyen P, Osman H, Soubani AO. Management of ARDS – What Works and What Does Not. *Am J Med Sci*. 2020 Dec 26;362(1):13.
118. Petrucci N, De Feo C. Lung protective ventilation strategy for the acute respiratory distress syndrome. *Cochrane Database Syst Rev*. 2013 Feb 28;2013(2):CD003844.
119. Briel M, Meade M, Mercat A, Brower RG, Talmor D, Walter SD, et al. Higher vs lower positive end-expiratory pressure in patients with acute lung injury and acute respiratory distress syndrome: systematic review and meta-analysis. *JAMA*. 2010 Mar 3;303(9):865–73.
120. Fan E, Wilcox ME, Brower RG, Stewart TE, Mehta S, Lapinsky SE, et al. Recruitment maneuvers for acute lung injury: a systematic review. *Am J Respir Crit Care Med*. 2008 Dec 1;178(11):1156–63.
121. Lapinsky SE, Mehta S. Bench-to-bedside review: Recruitment and recruiting maneuvers. *Crit Care Lond Engl*. 2005 Feb;9(1):60–5.
122. Mato-Búa R, Prado-Rodríguez A, López-López D, Rama-Maceiras P, Molins-Gauna N, Álvarez-Refojo F. Efectos intraoperatorios de una maniobra de reclutamiento alveolar en pacientes sometidos a cirugía laparoscópica de colon. *Rev Esp Anestesiología Reanimación*. 2024 Mar 1;71(3):151–9.
123. Kang H, Yang H, Tong Z. Recruitment manoeuvres for adults with acute respiratory distress syndrome receiving mechanical ventilation: a systematic review and meta-analysis. *J Crit Care*. 2019 Apr;50:1–10.
124. Writing Group for the Alveolar Recruitment for Acute Respiratory Distress Syndrome Trial (ART) Investigators, Cavalcanti AB, Suzumura EA, Laranjeira LN, Paisani D de M, Damiani LP, et al. Effect of Lung Recruitment and Titrated Positive End-Expiratory Pressure (PEEP) vs Low PEEP on Mortality in Patients With Acute Respiratory Distress Syndrome: A Randomized Clinical Trial. *JAMA*. 2017 Oct 10;318(14):1335–45.
125. Amato MBP, Meade MO, Slutsky AS, Brochard L, Costa ELV, Schoenfeld DA, et al. Driving pressure and survival in the acute respiratory distress syndrome. *N Engl J Med*. 2015 Feb 19;372(8):747–55.
126. National Heart, Lung, and Blood Institute PETAL Clinical Trials Network, Moss M, Huang DT, Brower RG, Ferguson ND, Ginde AA, et al. Early Neuromuscular Blockade in the Acute Respiratory Distress Syndrome. *N Engl J Med*. 2019 May 23;380(21):1997–2008.
127. Jayasimhan D, Matthay MA. Corticosteroids in adults with acute respiratory distress syndrome and severe pneumonia. *BJA Educ*. 2023 Dec;23(12):456–63.
128. Nasrullah A, Virk S, Shah A, Jacobs M, Hamza A, Sheikh AB, et al. Acute Respiratory Distress Syndrome and the Use of Inhaled Pulmonary Vasodilators in the COVID-19 Era: A Narrative Review. *Life*. 2022 Nov 2;12(11):1766.
129. Piehl MA, Brown RS. Use of extreme position changes in acute respiratory failure. *Crit Care Med*. 1976;4(1):13–4.
130. Rampon GL, Simpson SQ, Agrawal R. Prone Positioning for Acute Hypoxemic Respiratory Failure and ARDS: A Review. *Chest*. 2023 Feb;163(2):332–40.

131. Guérin C, Albert RK, Beitler J, Gattinoni L, Jaber S, Marini JJ, et al. Prone position in ARDS patients: why, when, how and for whom. *Intensive Care Med.* 2020 Nov 10;46(12):2385.
132. Weatherald J, Parhar KKS, Al Duhailib Z, Chu DK, Granholm A, Solverson K, et al. Efficacy of awake prone positioning in patients with covid-19 related hypoxemic respiratory failure: systematic review and meta-analysis of randomized trials. *BMJ.* 2022 Dec 7;379:e071966.
133. Vaquer S, de Haro C, Peruga P, Oliva JC, Artigas A. Systematic review and meta-analysis of complications and mortality of veno-venous extracorporeal membrane oxygenation for refractory acute respiratory distress syndrome. *Ann Intensive Care.* 2017 Dec;7(1):51.
134. Martín-Fernández M, Heredia-Rodríguez M, González-Jiménez I, Lorenzo-López M, Gómez-Pesquera E, Poves-Álvarez R, et al. Hyperoxemia in postsurgical sepsis/septic shock patients is associated with reduced mortality. *Crit Care.* 2022 Jan 10;26:4.
135. Singer M, Deutschman CS, Seymour CW, Shankar-Hari M, Annane D, Bauer M, et al. The Third International Consensus Definitions for Sepsis and Septic Shock (Sepsis-3). *JAMA.* 2016 Feb 23;315(8):801–10.
136. Evans L, Rhodes A, Alhazzani W, Antonelli M, Coopersmith CM, French C, et al. Surviving sepsis campaign: international guidelines for management of sepsis and septic shock 2021. *Intensive Care Med.* 2021 Nov;47(11):1181–247.
137. Ministerio de Sanidad - Sanidad en datos - Intervenciones quirúrgicas realizadas en hospitales del Sistema Nacional de Salud (SNS), frecuentación por 1.000 habitantes, porcentaje de intervenciones de Cirugía Mayor Ambulatoria (C.M.A.) sobre el total de intervenciones y días de espera para intervenciones no urgentes según comunidad autónoma [Internet]. [cited 2024 Aug 26]. Available from: <https://www.sanidad.gob.es/estadEstudios/sanidadDatos/tablas/tabla26.htm>
138. Ministerio de Sanidad - Sanidad en datos - Estadística de Centros Sanitarios de Atención Especializada [Internet]. [cited 2024 Aug 27]. Available from: https://www.sanidad.gob.es/estadEstudios/estadisticas/EstabSanitReginInternado/EST_CENT_SANIT_AT_ESP.htm
139. The Web's Free ICD-9-CM & ICD-10-CM Medical Coding Reference [Internet]. [cited 2024 Jun 13]. Available from: <http://www.icd9data.com/>
140. The Web's Free 2024 ICD-10-CM/PCS Medical Coding Reference [Internet]. [cited 2024 Jun 13]. Available from: <https://www.icd10data.com/>
141. Vincent JL, Moreno R, Takala J, Willatts S, De Mendonça A, Bruining H, et al. The SOFA (Sepsis-related Organ Failure Assessment) score to describe organ dysfunction/failure. On behalf of the Working Group on Sepsis-Related Problems of the European Society of Intensive Care Medicine. *Intensive Care Med.* 1996 Jul;22(7):707–10.
142. Knaus WA, Draper EA, Wagner DP, Zimmerman JE. APACHE II: a severity of disease classification system. *Crit Care Med.* 1985 Oct;13(10):818–29.
143. CDC/NHSN surveillance definitions for specific types of infections. 2021;30.

144. MacLaren R, Bond CA, Martin SJ, Fike D. Clinical and economic outcomes of involving pharmacists in the direct care of critically ill patients with infections*. *Crit Care Med.* 2008 Dec;36(12):3184.
145. Esper AM, Moss M, Lewis CA, Nisbet R, Mannino DM, Martin GS. The role of infection and comorbidity: Factors that influence disparities in sepsis. *Crit Care Med.* 2006 Oct;34(10):2576–82.
146. Dombrovskiy VY, Martin AA, Sunderram J, Paz HL. Rapid increase in hospitalization and mortality rates for severe sepsis in the United States: A trend analysis from 1993 to 2003*. *Crit Care Med.* 2007 May;35(5):1244.
147. Bateman BT, Schmidt U, Berman MF, Bittner EA. Temporal Trends in the Epidemiology of Severe Postoperative Sepsis after Elective Surgery: A Large, Nationwide Sample. *Anesthesiology.* 2010 Apr 1;112(4):917–25.
148. Wang HE, Shapiro NI, Angus DC, Yealy DM. National estimates of severe sepsis in United States emergency departments. *Crit Care Med.* 2007 Aug;35(8):1928.
149. Shen HN, Lu CL, Yang HH. Epidemiologic Trend of Severe Sepsis in Taiwan From 1997 Through 2006. *CHEST.* 2010 Aug 1;138(2):298–304.
150. López-Herrero R, Sánchez-de Prada L, Tamayo-Velasco A, Lorenzo-López M, Gómez-Pesquera E, Sánchez-Quirós B, et al. Epidemiology of bacterial co-infections and risk factors in COVID-19-hospitalized patients in Spain: a nationwide study. *Eur J Public Health.* 2023 Apr 22;33(4):675–81.
151. Villar J, Martínez D, Mosteiro F, Ambrós A, Añón JM, Ferrando C, et al. Is Overall Mortality the Right Composite Endpoint in Clinical Trials of Acute Respiratory Distress Syndrome?*. *Crit Care Med.* 2018 Jun;46(6):892.
152. Shi Y, Wang L, Yu S, Ma X, Li X. Risk factors for acute respiratory distress syndrome in sepsis patients: a retrospective study from a tertiary hospital in China. *BMC Pulm Med.* 2022 Jun 21;22:238.
153. Dettmer MR, Mohr NM, Fuller BM. Sepsis-associated pulmonary complications in emergency department patients monitored with serial lactate: an observational cohort study. *J Crit Care.* 2015 Dec;30(6):1163–8.
154. Yao RQ, Shen Z, Ma QM, Ling P, Wei CR, Zheng LY, et al. Combination of transcriptional biomarkers and clinical parameters for early prediction of sepsis induced acute respiratory distress syndrome. *Front Immunol.* 2023 Jan 4;13:1084568.
155. Villar J, Fernández C, González-Martín JM, Ferrando C, Añón JM, del Saz-Ortíz AM, et al. Respiratory Subsets in Patients with Moderate to Severe Acute Respiratory Distress Syndrome for Early Prediction of Death. *J Clin Med.* 2022 Sep 27;11(19):5724.
156. Vogel TR, Dombrovskiy VY, Lowry SF. Trends in Postoperative Sepsis: Are We Improving Outcomes? *Surg Infect.* 2009 Feb;10(1):71–8.
157. Serpa Neto A, Cardoso SO, Manetta JA, Pereira VGM, Espósito DC, Pasqualucci M de OP, et al. Association between use of lung-protective ventilation with lower tidal volumes and

- clinical outcomes among patients without acute respiratory distress syndrome: a meta-analysis. *JAMA*. 2012 Oct 24;308(16):1651–9.
158. Bai Y, Xia J, Huang X, Chen S, Zhan Q. Using machine learning for the early prediction of sepsis-associated ARDS in the ICU and identification of clinical phenotypes with differential responses to treatment. *Front Physiol*. 2022;13:1050849.
 159. Grasselli G, Calfee CS, Camporota L, Poole D, Amato MBP, Antonelli M, et al. ESICM guidelines on acute respiratory distress syndrome: definition, phenotyping and respiratory support strategies. *Intensive Care Med* [Internet]. 2023 Jun 16 [cited 2023 Jun 21]; Available from: <https://doi.org/10.1007/s00134-023-07050-7>
 160. Ramji HF, Hafiz M, Altaq HH, Hussain ST, Chaudry F. Acute Respiratory Distress Syndrome; A Review of Recent Updates and a Glance into the Future. *Diagnostics*. 2023 Apr 24;13(9):1528.
 161. Zhang Z, Jin P, Feng M, Yang J, Huang J, Chen L, et al. Causal inference with marginal structural modeling for longitudinal data in laparoscopic surgery: A technical note. *Laparosc Endosc Robot Surg*. 2022 Dec 1;5(4):146–52.
 162. Afshin-Pour B, Qiu M, Hosseini Vajargah S, Cheyne H, Ha K, Stewart M, et al. Discriminating Acute Respiratory Distress Syndrome from other forms of respiratory failure via iterative machine learning. *Intell-Based Med*. 2023;7:100087.
 163. Schmickl CN, Biehl M, Wilson GA, Gajic O. Comparison of hospital mortality and long-term survival in patients with acute lung injury/ARDS vs cardiogenic pulmonary edema. *Chest*. 2015 Mar;147(3):618–25.
 164. Schmickl CN, Pannu S, Al-Qadi MO, Alsara A, Kashyap R, Dhokarh R, et al. Decision support tool for differential diagnosis of Acute Respiratory Distress Syndrome (ARDS) vs Cardiogenic Pulmonary Edema (CPE): a prospective validation and meta-analysis. *Crit Care*. 2014 Nov 29;18(6):659.
 165. Ghofrani HA. [Pulmonary edema]. *Internist*. 2004 May;45(5):565–72.
 166. Bellani G, Pham T, Laffey JG. Missed or delayed diagnosis of ARDS: a common and serious problem. *Intensive Care Med*. 2020;46(6):1180–3.
 167. Villar J, González-Martín JM, Hernández-González J, Armengol MA, Fernández C, Martín-Rodríguez C, et al. Predicting ICU Mortality in Acute Respiratory Distress Syndrome Patients Using Machine Learning: The Predicting Outcome and Stratification of severity in ARDS (POSTCARDS) Study*. *Crit Care Med*. 2023 Dec;51(12):1638.
 168. Sedhai YR, Yuan M, Ketcham SW, Co I, Claar DD, McSparron JI, et al. Validating Measures of Disease Severity in Acute Respiratory Distress Syndrome. *Ann Am Thorac Soc*. 18(7):1211–8.
 169. Bellani G, Laffey JG, Pham T, Fan E, LUNG SAFE Investigators and the ESICM Trials Group. The LUNG SAFE study: a presentation of the prevalence of ARDS according to the Berlin Definition! *Crit Care Lond Engl*. 2016 Sep 9;20(1):268.

170. Villar J, Mora-Ordoñez JM, Soler JA, Mosteiro F, Vidal A, Ambrós A, et al. The PANDORA Study: Prevalence and Outcome of Acute Hypoxemic Respiratory Failure in the Pre-COVID-19 Era. *Crit Care Explor.* 2022 May;4(5):e0684.
171. López-Cuadrado T, de Mateo S, Jiménez-Jorge S, Savulescu C, Larrauri A. Influenza-related mortality in Spain, 1999-2005. *Gac Sanit.* 2012 Jul 1;26(4):325–9.
172. Pierrakos C, Vincent JL. The changing pattern of acute respiratory distress syndrome over time: a comparison of two periods. *Eur Respir J.* 2012 Sep 1;40(3):589–95.
173. Beloncle F, Studer A, Seegers V, Richard JC, Desprez C, Fage N, et al. Longitudinal changes in compliance, oxygenation and ventilatory ratio in COVID-19 versus non-COVID-19 pulmonary acute respiratory distress syndrome. *Crit Care.* 2021 Jul 15;25(1):248.
174. Villar J, González-Martin JM, Añón JM, Ferrando C, Soler JA, Mosteiro F, et al. Clinical relevance of timing of assessment of ICU mortality in patients with moderate-to-severe Acute Respiratory Distress Syndrome. *Sci Rep.* 2023 Jan 27;13:1543.
175. Hsieh YH, Chang HT, Wang PH, Chang MY, Hsu HS. Mortality in patients with COVID-19 versus non-COVID-19-related acute respiratory distress syndrome: A single center retrospective observational cohort study. *PLOS ONE.* 2023 Jun 2;18(6):e0286564.
176. Oud L, Garza J. The Contribution of COVID-19 to Acute Respiratory Distress Syndrome-Related Mortality in the United States. *J Clin Med Res.* 2023 May;15(5):279–81.
177. Ling RR, Ponnappa Reddy M, Subramaniam A, Moran B, Ramanathan K, Ramanan M, et al. Epidemiology of acute hypoxaemic respiratory failure in Australian and New Zealand intensive care units during 2005-2022. A binational, registry-based study. *Intensive Care Med.* 2024 Sep 2;
178. Zimmerman JE, Kramer AA, Knaus WA. Changes in hospital mortality for United States intensive care unit admissions from 1988 to 2012. *Crit Care Lond Engl.* 2013 Apr 27;17(2):R81.
179. Prescott HC, Harrison DA, Rowan KM, Shankar-Hari M, Wunsch H. Temporal Trends in Mortality of Critically Ill Patients with Sepsis in the United Kingdom, 1988-2019. *Am J Respir Crit Care Med.* 2024 Mar 1;209(5):507–16.
180. Cálculo de variaciones del Índice de Precios de Consumo [Internet]. INE. [cited 2024 Dec 20]. Available from: <https://www.ine.es/varipc/verVariaciones.do>
181. Cygańska M, Kludacz-Alessandri M, Pyke C. Healthcare Costs and Health Status: Insights from the SHARE Survey. *Int J Environ Res Public Health.* 2023 Jan 12;20(2):1418.
182. Hoogervorst-Schilp J, Langelaan M, Spreeuwenberg P, de Bruijne MC, Wagner C. Excess length of stay and economic consequences of adverse events in Dutch hospital patients. *BMC Health Serv Res.* 2015 Dec 1;15:531.
183. López-Herrero R, Sánchez-de Prada L, Tamayo-Velasco A, Heredia-Rodríguez M, Bardají Carrillo M, Jorge Monjas P, et al. Epidemiology of fungal infection in COVID 19 in Spain during 2020 and 2021: a nationwide study. *Sci Rep.* 2024 Mar 3;14:5203.

184. Takeuchi H, Kawashima R. Disappearance and Re-Emergence of Influenza during the COVID-19 Pandemic: Association with Infection Control Measures. *Viruses*. 2023 Jan 13;15(1):223.
185. Blot M, Jacquier M, Aho Glele LS, Beltramo G, Nguyen M, Bonniaud P, et al. CXCL10 could drive longer duration of mechanical ventilation during COVID-19 ARDS. *Crit Care Lond Engl*. 2020 Nov 2;24(1):632.
186. Gendreau S, Benelli B, Delière M, Tuffet S, de Prost N, Razazi K, et al. Partitioning Mechanical Ventilator Duration in COVID-19–related Acute Respiratory Distress Syndrome. *Am J Respir Crit Care Med*. 206(1):114–8.
187. Kim HM. Challenges and Opportunities in Utilizing National Survey Data for Research. *NEJM Evid*. 2024 Sep;3(9):EVIDe2400271.
188. Bardají-Carrillo M, Martín-Fernández M, López-Herrero R, Priede-Vimbela JM, Heredia-Rodríguez M, Gómez-Sánchez E, et al. Post-operative sepsis-induced acute respiratory distress syndrome: risk factors for a life-threatening complication. *Front Med*. 2024;11:1338542.
189. Blum JM, Stentz MJ, Dechert R, Jewell E, Engoren M, Rosenberg AL, et al. Preoperative and intraoperative predictors of postoperative acute respiratory distress syndrome in a general surgical population. *Anesthesiology*. 2013 Jan;118(1):19–29.
190. Wanderer JP, Ehrenfeld JM, Epstein RH, Kor DJ, Bartz RR, Fernandez-Bustamante A, et al. Temporal trends and current practice patterns for intraoperative ventilation at U.S. academic medical centers: a retrospective study. *BMC Anesthesiol*. 2015;15:40.
191. Sanfilippo F, Palumbo GJ, Bignami E, Pavesi M, Ranucci M, Scolletta S, et al. Acute Respiratory Distress Syndrome in the Perioperative Period of Cardiac Surgery: Predictors, Diagnosis, Prognosis, Management Options, and Future Directions. *J Cardiothorac Vasc Anesth*. 2022 Apr;36(4):1169–79.
192. Kiyatkin ME, Mladinov D, Jarzebowski ML, Warner MA. Patient blood management, anemia, and transfusion optimization across surgical specialties. *Anesthesiol Clin*. 2023 Mar;41(1):161–74.
193. Shivkumar S, Mehta V, Vaddamanu SK, Shetty UA, Alhamoudi FH, Alwadi MAM, et al. Surgical Protocols before and after COVID-19—A Narrative Review. *Vaccines*. 2023 Feb 14;11(2):439.
194. Gasteiger L, Abram J, Klein S, Tscholl P, Hell T, Putzer G, et al. Impact of COVID-19 on elective, emergency and oncological surgery during the first and the second wave in a tertiary university hospital : Have we learned the lessons? *Wien Klin Wochenschr*. 2022 Dec;134(23–24):868–74.
195. Cano-Valderrama O, Morales X, Ferrigni CJ, Martín-Antona E, Turrado V, García A, et al. Acute Care Surgery during the COVID-19 pandemic in Spain: Changes in volume, causes and complications. A multicentre retrospective cohort study. *Int J Surg Lond Engl*. 2020 Aug;80:157–61.
196. Alelyani RH, Alghamdi AH, Mahrous SM, Alamri BM, Alhiniah MH, Abduh MS, et al. Impact of COVID-19 Pandemic Lockdown on the Prognosis, Morbidity, and Mortality of

- Patients Undergoing Elective and Emergency Abdominal Surgery: A Retrospective Cohort Study in a Tertiary Center, Saudi Arabia. *Int J Environ Res Public Health*. 2022 Nov 25;19(23):15660.
197. Colosimo C, Ingram B, Weaver J, Offner P, Yon J. Increased Complications of Emergent Surgical Procedures During the First Wave of COVID-19. *J Surg Res*. 2023 Jun;286:16–22.
 198. Chan SL, Zhang AY, Lam SSW, Rao V, Kanagalingam D, Tan HK, et al. The impact of elective surgery postponement during COVID-19 on emergency bellwether procedures in a large tertiary centre in Singapore. *Int J Qual Health Care*. 2024 Mar 20;36(1):mzae022.
 199. Yoshida T, Chude-Sokei R, Araj T, Adra S. Impact of COVID-19 Pandemic Surge on Surgical Outcomes: A Retrospective Study. *Am Surg*. 2024 Jun;90(6):1224–33.
 200. Combes A, Peek GJ, Hajage D, Hardy P, Abrams D, Schmidt M, et al. ECMO for severe ARDS: systematic review and individual patient data meta-analysis. *Intensive Care Med*. 2020;46(11):2048–57.
 201. Copeland H, Levine D, Morton J, Hayanga JWA. Acute respiratory distress syndrome in the cardiothoracic patient: State of the art and use of veno-venous extracorporeal membrane oxygenation. *JTCVS Open*. 2021 Oct 16;8:97–103.
 202. Sanivarapu RR, Osman U, Latha Kumar A. A Systematic Review of Mortality Rates Among Adult Acute Respiratory Distress Syndrome Patients Undergoing Extracorporeal Membrane Oxygenation Therapy. *Cureus*. 15(8):e43590.
 203. Reardon PM, Fernando SM, Van Katwyk S, Thavorn K, Kobewka D, Tanuseputro P, et al. Characteristics, Outcomes, and Cost Patterns of High-Cost Patients in the Intensive Care Unit. *Crit Care Res Pract*. 2018 Sep 2;2018:5452683.
 204. van Walraven C, Austin P. Administrative database research has unique characteristics that can risk biased results. *J Clin Epidemiol*. 2012 Feb;65(2):126–31.

ANEXOS

11 Anexos

10.1. Anexo 1



Avda. Ramón y Cajal, 3 - 47003 Valladolid
Tel.: 983 42 00 00 - Fax 983 25 75 11
gerente.hcuv@saludcastillayleon.es



COMITÉ DE ÉTICA DE LA INVESTIGACIÓN CON MEDICAMENTOS ÁREA DE SALUD VALLADOLID

Valladolid a 17 de diciembre de 2020

En la reunión del CEIm ÁREA DE SALUD VALLADOLID ESTE del 17 de diciembre de 2020, se procedió a la evaluación de los aspectos éticos del siguiente proyecto de investigación.

PI 20-2070 TFG	EFECTO DE LA PRESIÓN PARCIAL DE OXIGENO SOBRE LA MORTALIDAD EN LOS ENFERMOS CON INFECCIONES GRAVES	
-------------------	--	--

A continuación, les señalo los acuerdos tomados por el CEIm ÁREA DE SALUD VALLADOLID ESTE en relación a dicho Proyecto de Investigación:

Considerando que el Proyecto contempla los Convenios y Normas establecidos en la legislación española en el ámbito de la investigación biomédica, la protección de datos de carácter personal y la bioética, se hace constar el **informe favorable** y la **aceptación** del Comité de Ética de la Investigación con Medicamentos Área de Salud Valladolid Este.

Un cordial saludo.

CEIm Área de Salud Valladolid Este
Hospital Clínico Universitario de Valladolid
Farmacología, Facultad de Medicina,
Universidad de Valladolid,
c/ Ramón y Cajal 7.47005 Valladolid



10.2. Anexo 2



DICTAMEN DEL COMITÉ DE ÉTICA DE LA INVESTIGACIÓN CON MEDICAMENTOS DE LAS ÁREAS DE SALUD DE VALLADOLID

Secretario Técnico del COMITÉ DE ÉTICA DE LA
INVESTIGACIÓN CON MEDICAMENTOS de las Áreas de Salud de Valladolid

CERTIFICA

En la reunión del CEIm de las ÁREAS DE SALUD DE VALLADOLID del 5 de junio de 2024, se procedió a la evaluación del siguiente proyecto de investigación:

PI-24-399-C	EVOLUCIÓN DEL SÍNDROME DE DISTRÉS RESPIRATORIO EN EL ÁMBITO NACIONAL: UN ANÁLISIS EPIDEMIOLÓGICO DE 2000 A 2022	
-------------	---	--

A continuación, señalo los acuerdos tomados por el CEIm de las ÁREAS DE SALUD DE VALLADOLID en relación a dicho Proyecto de Investigación:

- El estudio se plantea siguiendo los requisitos legalmente establecidos.
- Se cumplen los requisitos necesarios de idoneidad del protocolo en relación con los objetivos del estudio, y están justificados los riesgos y molestias previsibles para el sujeto.
- Es adecuado el procedimiento para obtener el consentimiento informado (cuando proceda).
- Es adecuado el modo de reclutamiento previsto (cuando proceda).
- La capacidad del investigador, los colaboradores, las instalaciones y medios disponibles, tal y como ha sido informado, son apropiados para llevar a cabo el estudio.

Este CEIm emite **DICTAMEN FAVORABLE** del citado proyecto de investigación, en la reunión celebrada el 05/06/2024 (acta nº11 de 2024) y acepta que dicho proyecto de investigación sea realizado por el investigador principal y su equipo.

Que el CEIm de las Áreas de Salud de Valladolid, tanto en su composición como en sus procedimientos, cumple con las normas de BPC (CPMP/ICH/135/95) y con la legislación vigente que regula su funcionamiento, y que la composición del CEIm de las Áreas de Salud de Valladolid (Hospital Clínico Universitario de Valladolid, Hospital Universitario Río Hortega, Hospital de Medina, Atención Primaria Área de Salud Valladolid Oeste y Este) es la indicada en el anexo I, teniendo en cuenta que en el caso de que algún miembro participe en el estudio o declare algún conflicto de interés no habrá participado en la evaluación ni en el dictamen de la solicitud de autorización del estudio.



Lo que firmo en Valladolid a 5 de junio de 2024

CEIm de las Áreas de Salud Valladolid,
Hospital Clínico Universitario de Valladolid,
Hospital Universitario Río Hortega
Hospital de Medina del Campo,
Atención Primaria Área de Salud Valladolid Oeste y Este
Facultad de Medicina, Farmacología,
C/ Ramón y Cajal 7, 47005 Valladolid

10.3.Anexo 3

Supplementary table S1: International Classification of Diseases, 9th Revision, Clinical Modification (ICD-9-CM) codes for sepsis diagnosis.

Organ System	ICD-9-CM Code	ICD-9-CM Code Description
Nervous		
	013.*	Tuberculosis of meninges and central nervous system
	036.*	Meningococcal infection
	091.81	Acute syphilitic meningitis (secondary)
	098.82	Neurosyphilis
	320.*	Bacterial meningitis
	321.0	Cryptococcal meningitis
	321.1	Meningitis in other fungal diseases
	324.*	Central nervous system abscess
	325	Phlebitis of intracranial sinus
	360.0	Purulent endophthalmitis
	376.0	Acute inflammation of orbit
	380.14	Malignant otitis externa
	383.0.*	Acute mastoiditis
Circulatory		
	093.*	Cardiovascular syphilis
	098.83 098.84	Gonococcal infections
	036.4.*	Meningococcal carditis
	391.2	Acute rheumatic myocarditis
	420.99	Acute pericarditis due to other specified organisms
	421.*	Acute or subacute endocarditis
Respiratory		
	010.1.*	Tuberculous pleurisy in primary progressive tuberculosis
	011.*	Pulmonary tuberculosis
	012.*	Other respiratory tuberculosis
	018.*	Miliary tuberculosis
	031.0	Pulmonary diseases due to other mycobacteria
	032.*	Diphtheria
	034.*	Streptococcal throat/scarlet fever
	098.6	Gonococcal infection of pharynx
	112.4	Candidiasis, of lung
	114.0	Primary coccidioidomycosis (pulmonary)
	114.1	Primary extrapulmonary coccidioidomycosis
	115.15	Histoplasma duboisii pneumonia
	115.05	Histoplasma capsulatum pneumonia
	115.95	Histoplasmosis pneumonia unspecified
	117.5	Cryptococcus neoformans
	117.3	Aspergillosis
	136.3	Pneumocystosis
	461.*	Acute sinusitis
	462	Acute pharyngitis
	463	Acute tonsillitis
	464.*	Acute laryngitis/tracheitis
	465.*	Acute upper respiratory infection of multiple sites/not otherwise specified

	475	Peritonsillar abscess
	480.*	Viral pneumonia
	481	Pneumococcal pneumonia
	482.*	Other bacterial pneumonia
	483.*	Pneumonia due to other specified organism
	485	Bronchopneumonia with organism not otherwise specified
	486	Pneumonia, organism not otherwise specified
	487.0	Influenza with pneumonia
	487.1	Influenza with other respiratory manifestations
	491.21	Acute exacerbation of obstructive chronic bronchitis
	494.*	Bronchiectasis
	510.*	Empyema
	513.*	Abscess of lung and mediastinum
Digestive		
	001.*	Cholera
	002.*	Typhoid/paratyphoid fever
	003.*	Other salmonella infection
	004.*	Shigellosis
	005.*	Other food poisoning
	008.0.*	Intestinal infections due to <i>Escherichia coli</i>
	008.1	Intestinal infections due to Arizona group of paracolon bacillus
	008.2	Intestinal infections due to <i>Aerobacter aerogenes</i>
	008.3	Intestinal infections due to <i>Proteus (Mirabilis morgani)</i>
	008.4.*	Intestinal infections due to unspecified bacteria
	008.5	Bacterial enteritis, unspecified
	009.*	Ill-defined intestinal infection
	014.*	Tuberculosis of intestines peritoneum and mesenteric glands
	129	Intestinal parasitism unspecified
	522.5	Periapical abscess without sinus
	522.7	Periapical abscess with sinus
	526.4	Inflammatory conditions of the jaw
	527.3	Abscess of the salivary glands
	528.3	Cellulitis and abscess of oral soft tissue
	540.*	Acute appendicitis
	541	Appendicitis not otherwise specified
	542	Other appendicitis
	562.01	Diverticulitis of the small intestine without hemorrhage
	562.03	Diverticulitis of the small intestine with hemorrhage
	562.11	Diverticulitis of colon without hemorrhage
	562.13	Diverticulitis of colon with hemorrhage
	566	Abscess of the anal and rectal regions
	567.*	Peritonitis
	569.5	Intestinal abscess
	569.61	Infection of colostomy or enterostomy
	569.83	Perforation of intestine
	572.0	Abscess of liver
	572.1	Portal pyemia
	575.0	Acute cholecystitis
Genitourinary		
	016.*	Tuberculosis of genitourinary system

	098.17	Gonococcal salpingitis specified as acute
	112.2	Candidiasis of other urogenital sites
	590.*	Kidney infection
	599.0	Urinary tract infection not otherwise specified
	601.*	Prostatic inflammation
	604.*	Orchitis and epididymitis
	614.*	Female pelvic inflammation disease
	615.*	Uterine inflammatory disease
	616.3	Abscess of Bartholin's gland
	616.4	Other abscess of vulva
Pregnancy		
	634.0	Spontaneous abortion, complicated by genital tract and pelvic infection
		infection
	635.0	Legally induced abortion, complicated by genital tract and pelvic infection
		infection
	636.0	Illegally induced abortion, complicated by genital tract and pelvic infection
		infection
	637.0	Unspecified abortion, complicated by genital tract and pelvic infection
		infection
	638.0	Failed attempted abortion, complicated by genital tract and pelvic infection
		infection
	639.0	Complications following abortion and ectopic and molar pregnancies infection
	646.6.*	Infections of genitourinary tract in pregnancy
	658.4.*	Infection of amniotic cavity
	670.*	Major puerperal infection
	675.1.*	Abscess of breast
Skin, soft tissue, or bone		
	003.24	Salmonella osteomyelitis
	015.*	Tuberculosis of bones and joints
	017.*	Tuberculosis of other organs
	031.1	Cutaneous diseases due to other mycobacteria
	035	Erysipelas
	036.82	Meningococcal arthropathy
	040.0	Gas gangrene
	095.5	Syphilis of bone
	098.5.*	Gonococcal infection of joint
	681.*	Cellulitis, finger/toe
	682.*	Other cellulitis or abscess
	683	Acute lymphadenitis
	685.0	Pilonidal cyst, with abscess
	686.*	Other local skin infection
	711.0	Pyogenic arthritis
	728.86	Necrotizing fasciitis
	730.*	Osteomyelitis
Other		
	790.7	Bacteremia
	958.3	Posttraumatic wound infection, not elsewhere classified

	996.6.*	Infection or inflammation of device/graft
	998.5.*	Postoperative infection
	999.3.*	Infectious complication of medical care not otherwise classified

Supplementary table S2: International Classification of Diseases, 10th Revision, Clinical Modification (ICD-10-CM) codes for sepsis diagnosis.

A02.1	Salmonella septicemia
A20.7	Septicemic plague
A22.7	Septicemia due to anthrax
A39.4	Meningococcal septicemia
A39.1	Waterhouse-Friderichsen syndrome
A41.2	Staphylococcal, unspecified
A41.0	Sepsis due to Staphylococcus aureus
A41.1	Sepsis due to other specified staphylococci
A40.*	Streptococcal sepsis
A41.4	Sepsis due to anaerobes
A41.50	Sepsis due to other gram-negative organisms NEOM
A41.59	Sepsis due others Gram negatives
A41.3	Sepsis due to Haemophilus influenzae
A41.51	Escherichia coli sepsis [E. coli]
A41.52	Pseudomonas sepsis
A41.53	Sepsis due to Serratia
A41.59	Sepsis due to other gram negatives
A41.89	Other specified sepsis
A41.9	Sepsis, unspecified organism (septicemia NEOM)
A54.86	Gonococcal septicemia
A48.3	Toxic shock syndrome
B37.7	Candida sepsis
B37.6	Candidal endocarditis
B38.7	Disseminated coccidioidomycosis
N39.0 B37.4.* N30.* N34.* R82.81	Urinary tract infection
R65.*	Symptoms and signs specifically associated with systemic inflammation and infection
R78.81	Bacteremia
T80.89	Complication of medical care, other transfusion reaction
T81.1.*	Postprocedural shock
T81.4.*	Infection following a procedure
R65.21	Shock septic
B37.5	Candidal meningitis
B37.6	Candidal endocarditis
B37.7	Candidal sepsis
B37.8	Candidiasis of other sites
B37.9	Candidiasis, unspecified

B44.0	Invasive pulmonary aspergillosis
B44.1	Other pulmonary aspergillosis
B44.2	Tonsillar aspergillosis
B44.7	Disseminated aspergillosis
B44.8	Other forms of aspergillosis
B44.9	Aspergillosis, unspecified
B45.0	Pulmonary cryptococcosis
B45.1	Cerebral cryptococcosis
B45.2	Cutaneous cryptococcosis
B45.3	Osseous cryptococcosis
B45.7	Disseminated cryptococcosis
B45.8	Other forms of cryptococcosis
B45.9	Cryptococcosis, unspecified
B46.0	Pulmonary mucormycosis
B46.1	Rhinocerebral mucormycosis
B46.2	Gastrointestinal mucormycosis
B46.3	Cutaneous mucormycosis
B46.4	Disseminated mucormycosis
B46.5	Mucormycosis, unspecified
B46.8	Other zygomycoses
B46.9	Zygomycosis, unspecified
B49	Unspecified mycosis

Supplementary Table S3: International Classification of Diseases, 9th Revision, Clinical Modification (ICD-9-CM) codes for acute organ dysfunction.

Organ System	ICD-9-CM Code	ICD-9-CM Code Description
Cardiovascular	427.5	Cardiac arrest
	458.0	Orthostatic hypotension
	458.8	Other specified hypotension
	458.9	Hypotension, unspecified
	785.5.*	Shock without mention of trauma
	796.3	Hypotension, transient
Hematologic	286.2	Disseminated intravascular coagulation
	286.6	Defibrination syndrome
	286.9	Other and unspecified coagulation defects
	287.3.* 287.4.* 287.5	Thrombocytopenia, primary, secondary or unspecified
	790.92	Abnormal coagulation profile
Hepatic	570	Acute and subacute necrosis of liver
	572.2	Hepatic encephalopathy
	573.3	Hepatitis (septic & not elsewhere classified)
	573.4	Hepatic infarction
Neurologic	293.*	Transient organic psychosis
	348.1	Anoxic brain damage
	348.3.*	Encephalopathy, acute
	780.01	Coma
	780.09	Altered consciousness, unspecified
	89.14	Electroencephalography
Renal	580.*	Acute glomerulonephritis
	584.*	Acute renal failure
	586	Renal shutdown, renal failure unspecified
	39.95	Hemodialysis
Respiratory	518.5.*	Pulmonary insufficiency following trauma and surgery
	518.8.*	Respiratory failure
	786.03	Apnea
	799.1	Respiratory arrest
	786.09	Respiratory insufficiency
	96.7.*	Ventilator management
	96.04	Endotracheal intubation (emergency procedure)
	93.90	Continuous positive airway pressure ^o
Metabolic	276.2	Acidosis, metabolic or lactic

Supplementary Table S4: International Classification of Diseases, 10th Revision, Clinical Modification (ICD-10-CM) codes for acute organ dysfunction.

Organ System	ICD-10-CM Code	ICD-10-CM Code Description	
Cardiovascular	I46	Cardiac arrest	
	I95.1	Orthostatic hypotension	
	I95.89	Other specified hypotension	
	I95.9	Hypotension, unspecified	
	R57.0	Shock without mention of trauma	
	R57.9	Hypotension, transient	
Hematologic	D65	Disseminated intravascular coagulation (Defibrination syndrome)	
	D68	Other and unspecified coagulation defects	
	D69	Purpura and other bleeding conditions	
	R79.1	Abnormal coagulation profile	
Hepatic	K72.0	Acute and subacute necrosis of liver	
	K72.01, K72.91	Hepatic encephalopathy	
	K75.9	Hepatitis (septic & not elsewhere classified)	
	K76.3	Hepatic infarction	
Neurologic	F06	Transient organic psychosis	
	G93.1	Anoxic brain damage	
	G93.4	Other and unspecified types of encephalopathy	
	G31.2	Alcoholic encephalopathy	
	G94	Other disorders of the brain in diseases classified elsewhere	
	I67.4	Hypertensive encephalopathy	
	R40	Drowsiness, stupor and coma	
	4A00	Electroencephalography	
	Renal	N00	Acute glomerulonephritis
		N17	Acute renal failure
N19		Renal shutdown, renal failure unspecified	
5A1D		Hemodialysis	
Respiratory	J95	Intraoperative and postprocedural complications and disorders of the respiratory system, not elsewhere classified	
	R06.81	Apnea	
	R09.2	Respiratory arrest	
	J96	Respiratory insufficiency	
	5A19, 5A09	Ventilator management	
	0BH1	Endotracheal intubation (emergency procedure)	
	A09357, 5A09557, 5A09457	Continuous positive airway pressure	
Metabolic	E87.2	Acidosis, metabolic or lactic	

Supplementary Table S5: International Classification of Diseases, 9th Revision, Clinical Modification (ICD-9-CM) codes for the site of infection.

Organ System	ICD-9-CM Code	ICD-9-CM Code Description
Nervous		
	013.*	Tuberculosis of meninges and central nervous system
	036.*	Meningococcal infection
	091.81	Acute syphilitic meningitis (secondary)
	098.82	Neurosyphilis
	320.*	Bacterial meningitis
	321.0	Cryptococcal meningitis
	321.1	Meningitis in other fungal diseases
	324.*	Central nervous system abscess
	325	Phlebitis of intracranial sinus
	360.0	Purulent endophthalmitis
	376.0	Acute inflammation of orbit
	380.14	Malignant otitis externa
	383.0.*	Acute mastoiditis
Circulatory		
	093.*	Cardiovascular syphilis
	098.83 098.84	Gonococcal infections
	036.4.*	Meningococcal carditis
	391.2	Acute rheumatic myocarditis
	420.99	Acute pericarditis due to other specified organisms
	421.*	Acute or subacute endocarditis
Respiratory		
	010.1.*	Tuberculous pleurisy in primary progressive tuberculosis
	011.*	Pulmonary tuberculosis
	012.*	Other respiratory tuberculosis
	018.*	Miliary tuberculosis
	031.0	Pulmonary diseases due to other mycobacteria
	032.*	Diphtheria
	034.*	Streptococcal throat/scarlet fever
	098.6	Gonococcal infection of pharynx
	112.4	Candidiasis, of lung
	114.0	Primary coccidioidomycosis (pulmonary)
	114.1	Primary extrapulmonary coccidioidomycosis
	115.15	Histoplasma duboisii pneumonia
	115.05	Histoplasma capsulatum pneumonia
	115.95	Histoplasmosis pneumonia unspecified
	117.5	Cryptococcus neoformans
	117.3	Aspergillosis
	136.3	Pneumocystosis
	461.*	Acute sinusitis
	462	Acute pharyngitis
	463	Acute tonsillitis
	464.*	Acute laryngitis/tracheitis
	465.*	Acute upper respiratory infection of multiple sites/not otherwise specified
	475	Peritonsillar abscess

	480.*	Viral pneumonia
	481	Pneumococcal pneumonia
	482.*	Other bacterial pneumonia
	483.*	Pneumonia due to other specified organism
	485	Bronchopneumonia with organism not otherwise specified
	486	Pneumonia, organism not otherwise specified
	487.0	Influenza with pneumonia
	487.1	Influenza with other respiratory manifestations
	491.21	Acute exacerbation of obstructive chronic bronchitis
	494.*	Bronchiectasis
	510.*	Empyema
	513.*	Abscess of lung and mediastinum
Digestive		
	001.*	Cholera
	002.*	Typhoid/paratyphoid fever
	003.*	Other salmonella infection
	004.*	Shigellosis
	005.*	Other food poisoning
	008.0.*	Intestinal infections due to <i>Escherichia coli</i>
	008.1	Intestinal infections due to Arizona group of paracolon bacillus
	008.2	Intestinal infections due to <i>Aerobacter aerogenes</i>
	008.3	Intestinal infections due to <i>Proteus (Mirabilis morganii)</i>
	008.4.*	Intestinal infections due to unspecified bacteria
	008.5	Bacterial enteritis, unspecified
	009.*	Ill-defined intestinal infection
	014.*	Tuberculosis of intestines peritoneum and mesenteric glands
	129	Intestinal parasitism unspecified
	522.5	Periapical abscess without sinus
	522.7	Periapical abscess with sinus
	526.4	Inflammatory conditions of the jaw
	527.3	Abscess of the salivary glands
	528.3	Cellulitis and abscess of oral soft tissue
	540.*	Acute appendicitis
	541	Appendicitis not otherwise specified
	542	Other appendicitis
	562.01	Diverticulitis of the small intestine without hemorrhage
	562.03	Diverticulitis of the small intestine with hemorrhage
	562.11	Diverticulitis of colon without hemorrhage
	562.13	Diverticulitis of colon with hemorrhage
	566	Abscess of the anal and rectal regions
	567.*	Peritonitis
	569.5	Intestinal abscess
	569.61	Infection of colostomy or enterostomy
	569.83	Perforation of intestine
	572.0	Abscess of liver
	572.1	Portal pyemia
	575.0	Acute cholecystitis
Genitourinary		
	016.*	Tuberculosis of genitourinary system
	098.17	Gonococcal salpingitis specified as acute

	112.2	Candidiasis of other urogenital sites
	590.*	Kidney infection
	599.0	Urinary tract infection not otherwise specified
	601.*	Prostatic inflammation
	604.*	Orchitis and epididymitis
	614.*	Female pelvic inflammation disease
	615.*	Uterine inflammatory disease
	616.3	Abscess of Bartholin's gland
	616.4	Other abscess of vulva
Pregnancy		
	634.0	Spontaneous abortion, complicated by genital tract and pelvic infection
		infection
	635.0	Legally induced abortion, complicated by genital tract and pelvic infection
	636.0	Illegally induced abortion, complicated by genital tract and pelvic infection
	637.0	Unspecified abortion, complicated by genital tract and pelvic infection
	638.0	Failed attempted abortion, complicated by genital tract and pelvic infection
	639.0	Complications following abortion and ectopic and molar pregnancies infection
	646.6.*	Infections of genitourinary tract in pregnancy
	658.4.*	Infection of amniotic cavity
	670.*	Major puerperal infection
	675.1.*	Abscess of breast
Skin, soft tissue, or bone		
	003.24	Salmonella osteomyelitis
	015.*	Tuberculosis of bones and joints
	017.*	Tuberculosis of other organs
	031.1	Cutaneous diseases due to other mycobacteria
	035	Erysipelas
	036.82	Meningococcal arthropathy
	040.0	Gas gangrene
	095.5	Syphilis of bone
	098.5.*	Gonococcal infection of joint
	681.*	Cellulitis, finger/toe
	682.*	Other cellulitis or abscess
	683	Acute lymphadenitis
	685.0	Pilonidal cyst, with abscess
	686.*	Other local skin infection
	711.0	Pyogenic arthritis
	728.86	Necrotizing fasciitis
	730.*	Osteomyelitis
Other		
	790.7	Bacteremia
	958.3	Posttraumatic wound infection, not elsewhere classified
	996.6.*	Infection or inflammation of device/graft

	998.5.*	Postoperative infection
	999.3.*	Infectious complication of medical care not otherwise classified

Supplementary Table S6: International Classification of Diseases, 10th Revision, Clinical Modification (ICD-10-CM) codes for the site of infection.

	Nervous
A17	Tuberculosis of meninges and central nervous system
A39.0	Meningococcal infection
A51.41	Acute syphilitic meningitis (secondary)
A52.1	symptomatic neurosyphilis
A52.2	Asymptomatic neurosyphilis
A52.3	Unspecified neurosyphilis
G00	Bacterial meningitis, not elsewhere classified
G04.2	Bacterial meningoencephalitis and meningomyelitis, not elsewhere classified
B45.1	Cerebral cryptococcosis
G02	Meningitis in other infectious and parasitic diseases classified elsewhere
G06	Central nervous system abscess
G08	Phlebitis of intracranial sinus
H44.0	Purulent endophthalmitis
H05.00	Acute inflammation of orbit
H60.20	Malignant otitis externa
H70.0	Acute mastoiditis
	Circulatory
A52.00-A52.04	Cardiovascular syphilis
A52.06	Cardiovascular syphilis
A52.09	Cardiovascular syphilis
A54.83	gonococcal heart infection (endocarditis, pericarditis, myocarditis)
I01.2	Acute rheumatic myocarditis
I30	Acute pericarditis
I33	Acute or subacute endocarditis
	Respiratory
A15	respiratory tuberculosis
A31.0	Pulmonary diseases due to other mycobacteria
A36	Diphtheria
A38	Streptococcal throat/scarlet fever
A54.5	Gonococcal infection of pharynx
B37.1	Candidiasis, of lung
B38.0	Acute pulmonary coccidioidomycosis
B38.1	Chronic pulmonary coccidioidomycosis
B39.5	Histoplasma duboisii pneumonia
B39.2	Histoplasma capsulatum pneumonia
B39.9	Histoplasmosis pneumonia unspecified
B45	Cryptococcus neoformans

B44	Aspergillosis
B59	Pneumocystosis
J01	Acute sinusitis
J02	Acute pharyngitis
J03	Acute tonsillitis
J04	Acute laryngitis/tracheitis
J06	Acute upper respiratory infection of multiple sites/not
J36	Peritonsillar abscess
J12	Viral pneumonia
J13	Pneumococcal pneumonia
J15	Other bacterial pneumonia
J16	Pneumonia due to another specified organism
J18	Pneumonia, organism not otherwise specified
J10	Influenza
J44.1	Acute exacerbation of obstructive chronic bronchitis
J47	Bronchiectasis
J86	Pyothorax
J85	Abscess of lung and mediastinum
	Digestive
A00	Cholera
A01	Typhoid/paratyphoid fever
A02	Other salmonella infection
A03	Shigellosis
A05	Other food poisoning
A04.0-A04.4	Intestinal infections due to <i>Escherichia coli</i>
A04.8	Other specified bacterial intestinal infections
A04.9	Bacterial intestinal infection, unspecified
A18.3	Tuberculosis of intestines peritoneum and mesenteric glands
B82	Intestinal parasitism unspecified
K04.7	Periapical abscess without sinus
K04.6	Periapical abscess with sinus
M27.2	Inflammatory conditions of the jaw
K11.3	Abscess of the salivary glands
K12.2	Cellulitis and abscess of oral soft tissue
K35	Acute appendicitis
K37	Appendicitis not otherwise specified
K36	Other appendicitis
K57.12	Diverticulitis of the small intestine without haemorrhage
K57.13	Diverticulitis of the small intestine with haemorrhage
K57.32	Diverticulitis of colon without haemorrhage
K57.33	Diverticulitis of colon with haemorrhage
K61.0	Anal abscess
K61.1	rectal abscess
K61.3	Ischiorectal abscess

K65	Peritonitis
K63.0	Intestinal abscess
K94.02	Infection of colostomy
K94.12	Infection of enterostomy
K63.1	Perforation of intestine
K75.0	Abscess of liver
K75.1	Portal pyaemia
K81.0	Acute cholecystitis
	Genitourinary
A18.1	Tuberculosis of genitourinary system
A54.24	Gonococcal salpingitis specified as acute
B37.4	Candidiasis of other urogenital sites
N10	Kidney infection
N39.0	Urinary tract infection not otherwise specified
N41	Prostatic inflammation
N45	Orchitis and epididymitis
N73	Female pelvic inflammation disease
N71	Uterine inflammatory disease
N75.1	Abscess of Bartholin's gland
N76.4	Other abscess of vulva
	Pregnancy
O03	Spontaneous abortion
O04	Complications after (induced) termination of pregnancy
O08	Complications following abortion and ectopic and molar pregnancies
O23	Infections of genitourinary tract in pregnancy
O41.1	Infection of amniotic cavity
O85	Major puerperal infection
N61.1	Abscess of breast
	Skin, soft tissue, or bone
A02.24	Salmonella osteomyelitis
A18.0	Tuberculosis of bones and joints
A18	Tuberculosis of other organs
A31.1	Cutaneous diseases due to other mycobacteria
A146	Erysipelas
A39.83	Meningococcal arthropathy
A48.0	Gas gangrene
A52.77	Syphilis of bone
A54.5	Gonococcal infection of joint
L03	Cellulitis and acute lymphangitis
L05.01	Pilonidal cyst, with abscess
L08	Other local skin infection
M00	Pyogenic arthritis

M72.6	Necrotizing fasciitis
M86	Osteomyelitis
	Other
R78.81	Bacteraemia
T79.8XXA	Post-traumatic wound infection, not elsewhere classified
T82.7	Infection or inflammation of device/graft
T81.4	Postoperative infection

Supplementary table S7. International Classification of Diseases, 10th Revision, Clinical Modification (ICD-9-CM) codes for Charlson Index calculation.

Comorbidities	ICD-9-CM
Myocardial infarction	410.*, 412.*
Congestive heart failure	428.*
Peripheral vascular disease	443.9, 441.*, 785.4, V43.4, Procedure 38.48
Cerebrovascular disease	430.*, 431.*, 432, 433.*, 434.*, 435.*, 436.*, 437.*, 438.*
Dementia	290.*
Chronic pulmonary disease	490.*–505.x*, 506.4
Rheumatic disease	710.0, 710.1, 710.4, 714.0–714.2, 714.81, 725.x
Peptic ulcer disease	531.*–534.*
Mild liver disease	571.2, 571.4.*, 571.5, 571.6
Diabetes without chronic complication	250.0.*, 250.1.*, 250.2.*, 250.3.*, 250.7.*
Diabetes with chronic complication	250.4.*, 240.5.*, 250.6.*
Hemiplegia or paraplegia	344.1, 342.*
Renal disease	582.*, 583.0, 583.1, 583.2, 583.4, 583.6, 583.7, 585.*, 586.*, 588.*
Any malignancy, including lymphoma and leukemia, except malignant neoplasm of skin	140.*–172.*, 174.*–195.8, 200.*–208.*
Moderate or severe liver disease	456.0–456.21, 572.2–572.8
Metastatic solid tumor	196.*–199.1
AIDS/HIV	042.*

Supplementary table S8. International Classification of Diseases, 10th Revision, Clinical Modification (ICD-10-CM) codes for Charlson Index calculation.

Myocardial infarction	I21.* I22.* I25.2
Congestive heart failure	I09.9 I11.0 I13.0 I13.2 I25.5 I42.0 I42.5 I42.6 I42.7 I42.8 I42.9 I43 I50.*
Peripheral vascular disease	I70.* I71.* I67.1 I73.1 I73.8.* I73.9 I77.1 I79.0 K55.1 K55.8 K55.9 Z95.8.* Z95.9
Cerebrovascular disease	G45.* G46.* H34.* I60.* I61.* I62.* I63.* I65.* I66.* I67.* I68.* I69.*
Dementia	F01.* F02.* F03.* G30.* G31.1
Chronic pulmonary disease	I27.8 I27.9 J40.* J41.*

	J42.* J43.* J44.* J45.* J47.* J60.* J61.* J62.* J63.* J64.* J65.* J66.* J67.* J68.4 J70.1 J70.3
Rheumatic disease	M05.* M06.* M31.5 M32.* M33.* M34.* M35.1 M35.3 M36.0
Peptic ulcer disease	K25.* K26.* K27.* K28.*
Mild liver disease	B18.* K70.0 K70.1.* K70.2 K70.3.* K70.9 K71.3 K71.4 K71.5.* K71.7 K73.* K74.* K76.0 K76.2 K76.3 K76.4 K76.8.* K76.9 Z94.4
Diabetes without chronic complication	E10.1.* E10.6.* E10.9 E11.0.* E11.1.* E11.6.* E11.8

	E11.9 E13.0.* E13.1.* E13.6.* E13.8 E13.9
Diabetes with chronic complication	E10.2.* E10.3.* E10.4.* E10.5.* E11.2.* E11.3.* E11.4.* E11.5.* E13.2.* E13.3.* E13.4.* E13.5.*
Paraplegia and hemiplegia	G80.* G81.* G82.* G04.1 G11.4 G83.0 G83.1.* G83.2.* G83.3.* G83.4 G83.9.*
Renal disease	N18.* N19.* N05.2 N05.3 N05.4 N05.5 N05.6 N05.7 N25.0 I12.0 I13.1.* N03.2 N03.3 N03.4 N03.5 N03.6 N03.7 Z49.* Z94.0 Z99.2
Any malignancy, including lymphoma and leukaemia, except malignant neoplasm of skin	C00.*-C26.* C30.*-C34.* C37.*-C41.* C43.* C45.*-C58.* C60.*-C76.*

	C81.*-C85.* C88.* C90.*-C97.*
Moderate or severe liver disease	K70.4 K71.1.* K72.1.* K72.9.* K76.5 K76.6 K76.7 I85.0.* I86.4 I98.2
Metastatic carcinoma	C77.* C78.* C79.* C80.*
AIDS/HIV	B20.*