

ARTÍCULO - Tesis Premiadas Convocatoria de Premios RADE 2025

SÍNDROME DE DISTRÉS RESPIRATORIO AGUDO: SEPSIS POSTOPERATORIA Y TENDENCIAS EN ESPAÑA

Acute Respiratory Distress Syndrome: Postoperative Sepsis and Trends in Spain

Miguel Bardají Carrillo^{*,**}, Esther Gómez Sánchez^{**}, Jesús Villar^{***}, Eduardo Tamayo^{**}
mbardaji@saludcastillayleon.es

RESUMEN

El síndrome de distrés respiratorio agudo (SDRA) es una complicación médica asociada a una elevada prevalencia y alta mortalidad, así como unos costes sanitarios muy elevados, lo que hace fundamental su adecuado diagnóstico y manejo. La sepsis constituye una de las principales etiologías del SDRA; sin embargo, el papel específico de la sepsis postoperatoria como desencadenante del SDRA ha sido escasamente estudiado. Asimismo, el conocimiento de la epidemiología del SDRA es clave para comprender su evolución y optimizar las estrategias terapéuticas.

Con el objetivo de analizar el desarrollo de SDRA en pacientes con sepsis postoperatoria, se estudió una cohorte de 454 pacientes, de los cuales el 9,9% desarrollaron SDRA. La presencia de niveles elevados de lactato y puntuaciones altas en la escala SOFA se identificaron como factores de riesgo independientes para su aparición. Además, el desarrollo de SDRA se asoció a una mayor mortalidad. Para evaluar la epidemiología del SDRA en España en el siglo XXI, se analizaron 93.192 casos registrados en el Conjunto Mínimo Básico de Datos (CMBD). Desde el año 2000, la incidencia del SDRA se ha mantenido estable, la mortalidad ha disminuido progresivamente, mientras que los costes sanitarios asociados se han cuadruplicado.

PALABRAS CLAVE: Síndrome de distrés respiratorio agudo, SDRA, sepsis postoperatoria, incidencia, mortalidad, coste.

ABSTRACT

Acute respiratory distress syndrome (ARDS) is a medical complication associated with high prevalence and mortality, as well as substantial healthcare costs, making accurate diagnosis and appropriate management essential. Sepsis is one of the main etiologies of ARDS; however, the specific role of postoperative sepsis as a trigger for ARDS has been scarcely studied. Moreover, understanding the epidemiology of ARDS is key to elucidating its evolution and optimizing therapeutic strategies.

To analyze the development of ARDS in patients with postoperative sepsis, a cohort of 454 patients was studied, of whom 9.9% developed ARDS. Elevated lactate levels and higher SOFA scores were identified as independent risk factors for ARDS development. In addition, the occurrence of ARDS was associated with increased mortality. To assess the epidemiology of ARDS in Spain in the 21st century, 93,192 cases recorded in the Minimum Basic Data Set (MBDS) were analyzed. Since 2000, the incidence of ARDS has remained stable, mortality has progressively decreased, while associated healthcare costs have quadrupled.

KEYWORDS: Acute respiratory distress syndrome, ARDS, postoperative sepsis, incidence, mortality, cost.

* El autor fue galardonado con el Premio Fundación HYPNOS en la Convocatoria de Premios a la Investigación Real Academia de Doctores de España 2025 a la mejor tesis doctoral por su tesis *Síndrome de distrés respiratorio agudo en el siglo XXI: Impacto de la sepsis postoperatoria y tendencias epidemiológicas en España*.

** Servicio de Anestesiología y Reanimación, Hospital Clínico Universitario de Valladolid,

*** Research Unit at Hospital Universitario Dr. Negrín, Fundación Canaria Instituto de Investigación Sanitaria de Canarias, Las Palmas de Gran Canaria.

1. EL PULMÓN SANO

El pulmón es un órgano vital altamente especializado cuya función principal es garantizar un intercambio gaseoso eficiente entre el aire inspirado y la sangre venosa, manteniendo niveles adecuados de oxígeno y dióxido de carbono en condiciones fisiológicas normales. Esta función es posible gracias a la integración de múltiples mecanismos anatómicos, mecánicos, vasculares y celulares, que actúan de manera coordinada para mantener la homeostasis respiratoria y la integridad tisular pulmonar (1).

Desde el punto de vista anatómico, los pulmones presentan una estructura compleja que maximiza la superficie de intercambio gaseoso. Cada pulmón está dividido en lóbulos y segmentos, constituyendo un sistema ramificado de vías aéreas que finaliza en los alvéolos. La superficie alveolar total se estima en aproximadamente 70 m² en adultos, lo que permite una difusión eficiente de los gases a través de la delgada membrana alveolo-capilar (2,3). Esta membrana está formada por el epitelio alveolar, el endotelio capilar y una mínima matriz intersticial, lo que facilita el transporte rápido de oxígeno hacia la sangre y la eliminación de dióxido de carbono hacia el aire alveolar. La eficiencia de esta difusión depende de la diferencia de presiones parciales de los gases, la solubilidad de los mismos y el grosor de la membrana alveolar (3).

Los neumocitos alveolares desempeñan funciones especializadas esenciales para la fisiología pulmonar. Los neumocitos tipo I, que cubren aproximadamente el 95% de la superficie alveolar, son responsables del intercambio gaseoso directo. Por su parte, los neumocitos tipo II sintetizan y secretan surfactante pulmonar, un complejo lipoproteico que reduce la tensión superficial alveolar, evitando el colapso alveolar al final de la espiración y contribuyendo a la estabilidad del volumen pulmonar (4). La producción y regulación del surfactante son cruciales para la mecánica respiratoria normal, especialmente durante los ciclos de inspiración y espiración repetidos.

La mecánica ventilatoria normal se sustenta en la interacción entre la distensibilidad pulmonar y torácica, la resistencia de las vías aéreas y la actividad coordinada de los músculos respiratorios. El diafragma es el principal motor de la respiración, mientras que los músculos intercostales y accesorios contribuyen en condiciones de mayor demanda ventilatoria. La complianza pulmonar elevada permite que el pulmón se distienda con un gasto energético mínimo, favoreciendo la ventilación eficaz (5). La resistencia de las vías aéreas, determinada por el diámetro bronquial y la viscosidad del aire, regula el flujo aéreo y asegura que la distribución del aire sea homogénea a lo largo del parénquima pulmonar.

La adecuada relación ventilación/perfusión (V/Q) es un determinante clave del intercambio gaseoso eficiente. En condiciones fisiológicas, la ventilación alveolar está acoplada al flujo

sanguíneo capilar pulmonar, garantizando que las unidades alveolares ventiladas reciban un aporte de sangre proporcional, lo que optimiza la oxigenación y la eliminación de CO₂ (6). Alteraciones en esta relación, incluso leves, pueden reducir significativamente la eficiencia del intercambio gaseoso y generar hipoxemia.

El pulmón no solo cumple una función mecánica y de intercambio gaseoso, sino que también desempeña un papel esencial en la regulación vascular y en la respuesta inmunitaria. El endotelio pulmonar participa activamente en la modulación del tono vascular, el equilibrio hemostático y la inflamación local. A su vez, los macrófagos alveolares constituyen la primera línea de defensa frente a partículas inhaladas, microorganismos y tóxicos ambientales, mientras que linfocitos y otras células inmunitarias contribuyen a la vigilancia inmunológica y al mantenimiento de la integridad alveolar (7). Este delicado equilibrio entre función respiratoria, mecánica, vascular e inmunitaria es fundamental para la homeostasis pulmonar.

El control de la respiración es otro aspecto crítico de la fisiología pulmonar normal. La ventilación está regulada por centros nerviosos situados en el bulbo raquídeo y la protuberancia, que integran señales químicas, mecánicas y metabólicas. Los quimiorreceptores periféricos, localizados en el cuerpo carotídeo y aórtico, detectan variaciones en los niveles de O₂, CO₂ y pH sanguíneo, ajustando la frecuencia y profundidad respiratoria en respuesta a la demanda metabólica. De manera complementaria, los quimiorreceptores centrales, situados en el bulbo, monitorizan principalmente la concentración de CO₂ y el pH del líquido cerebroespinal, modulando la ventilación de forma precisa (1,5).

El transporte de gases y la función respiratoria normal dependen, además, de un delicado balance entre presión parcial de oxígeno y dióxido de carbono, ventilación alveolar adecuada, difusión eficiente a través de la membrana alveolo-capilar y perfusión sanguínea correcta. Cualquier alteración en estos mecanismos, como cambios en la presión intratorácica, obstrucción de vías aéreas, daño alveolar o inflamación endotelial, puede comprometer la función pulmonar y conducir a hipoxemia e hipercapnia (8).

La comprensión de esta fisiología pulmonar normal es fundamental para entender los procesos patológicos que ocurren en el síndrome de distrés respiratorio agudo (SDRA). En esta enfermedad, se produce un daño difuso de la membrana alveolo-capilar, pérdida de surfactante, edema alveolar e inflamación intensa, lo que altera profundamente la mecánica pulmonar, la relación V/Q y la función inmunitaria. El estudio de la fisiología normal proporciona el marco necesario para interpretar los cambios fisiopatológicos del SDRA y orientar estrategias de manejo clínico, ventilatorio y terapéutico (7).

2. ¿QUÉ ES EL SÍNDROME DE DISTRÉS RESPIRATORIO AGUDO?

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 (9).

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 (10).

Ya en 1967 Ashbaugh y cols. (11) 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%. Entre 1967 y 1994, varios autores, como Petty y cols. en 1971 (12) y Murray y cols. en 1988 (13), siguieron ampliando el conocimiento sobre este síndrome, intentando implementar unos criterios diagnósticos más precisos y aceptados a nivel global.

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) (14), con intención de aclarar y uniformizar la definición de este síndrome. Esta definición (14) 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.

Por último, la definición más actual del SDRA (9), se gestó en 2011 cuando un comité de expertos se reunió en la ciudad alemana de Berlín con objetivo de solucionar las 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 (9) 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 1 podemos observar los criterios diagnósticos propuestos por la definición de Berlín (9).

Tabla 1. Criterios diagnósticos de SDRA según la definición de Berlín. Adaptado de (9).
CPAP: presión positiva continua en vía aérea; PEEP: presión positiva teleespiratoria.

	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	$200\text{mmHg} < \text{PaO}_2/\text{FiO}_2 \leq 300\text{mmHg}$, con una PEEP o CPAP $\geq 5\text{cmH}_2\text{O}$.
SDRA moderado	$100\text{mmHg} < \text{PaO}_2/\text{FiO}_2 \leq 200\text{mmHg}$, con una PEEP $\geq 5\text{cmH}_2\text{O}$.
SDRA grave	$\text{PaO}_2/\text{FiO}_2 \leq 100\text{mmHg}$, con una PEEP $\geq 5\text{cmH}_2\text{O}$.

3. CAUSAS DE SDRA

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 (9,15,16), 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 1):

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.
- **Reperfusión 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**

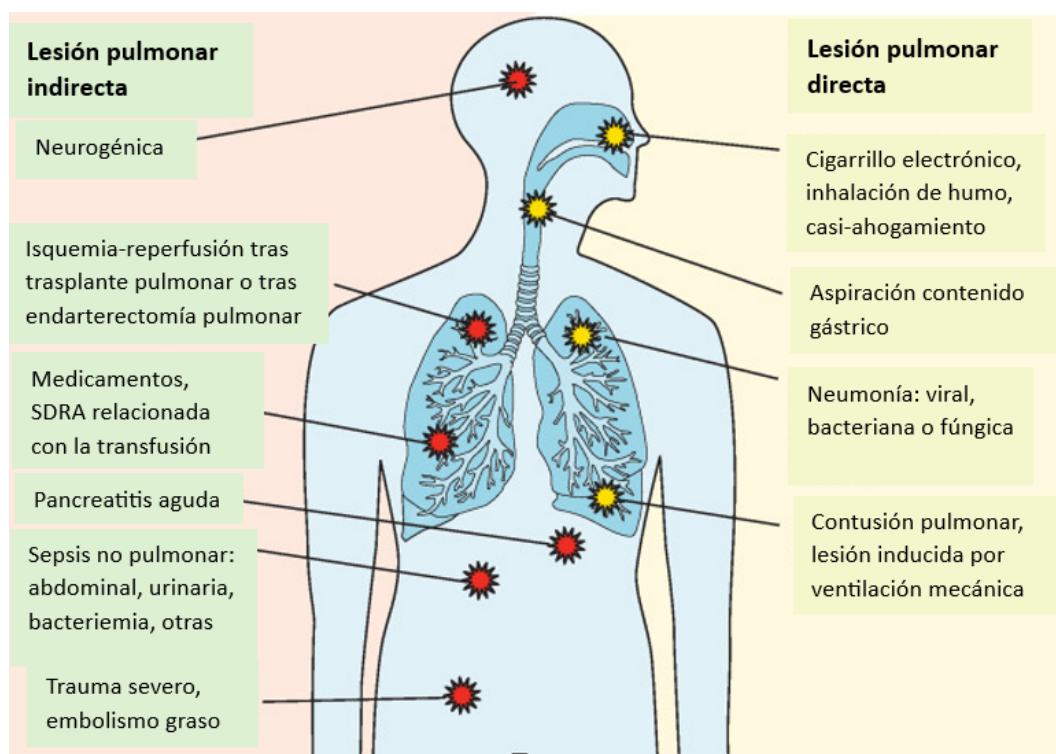


Figura 1. Causas de SDRA. Modificado de (17).

3.1. La sepsis como causa de SDRA

La **sepsis** es un síndrome clínico grave y potencialmente mortal causado por una respuesta desregulada del organismo frente a una infección, que conduce a disfunción orgánica y puede evolucionar rápidamente a shock séptico (18). Constituye una de las principales causas de mortalidad en los hospitales y en las unidades de cuidados intensivos a nivel mundial, con una elevada carga sanitaria pese a los avances terapéuticos (19). Su fisiopatología incluye alteraciones inflamatorias, inmunológicas y hemodinámicas que provocan hipoperfusión tisular y fallo multiorgánico, por lo que el reconocimiento precoz y el tratamiento temprano son esenciales para mejorar el pronóstico del paciente (20).

Entre todas las posibles causas de SDRA enumeradas previamente, la sepsis es una de las más frecuentes e importantes (21), incluso la causa más frecuente de SDRA según algunos autores (22), representando hasta el 40% de los casos de SDRA [36]. De hecho, la sepsis y el SDRA tienen unos mecanismos fisiopatológicos similares, basados ambos síndromes en la inflamación y la disfunción endotelial (23), 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 (24).

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 (25). En la revisión sobre SDRA causado por sepsis llevada a cabo por Gong y cols. (26) 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 (23).

3.2. La cirugía como causa de SDRA

El SDRA postoperatorio es una de las complicaciones más graves que puede ocurrir tras una cirugía mayor (27). La incidencia de SDRA postoperatorio es variable en la literatura, siendo aproximadamente de 0.2% en la población quirúrgica general (28), y dependiendo principalmente del tipo de cirugía a la que se someta al paciente: entre 0.4% y 20% tras cirugía cardíaca (29), o 7.2% tras hepatectomía (27), 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 (30), y se espera que esta cifra siga aumentando los próximos años (31).

Algunas cirugías son consideradas como de alto riesgo para desarrollar SDRA postoperatorio, principalmente la cirugía cardíaca, torácica, vascular o de traumatología,

mientras que la cirugía urgente aumenta este riesgo hasta por nueve (28). En la **Figura 2** podemos observar el riesgo de desarrollar SDRA según el tipo de cirugía.

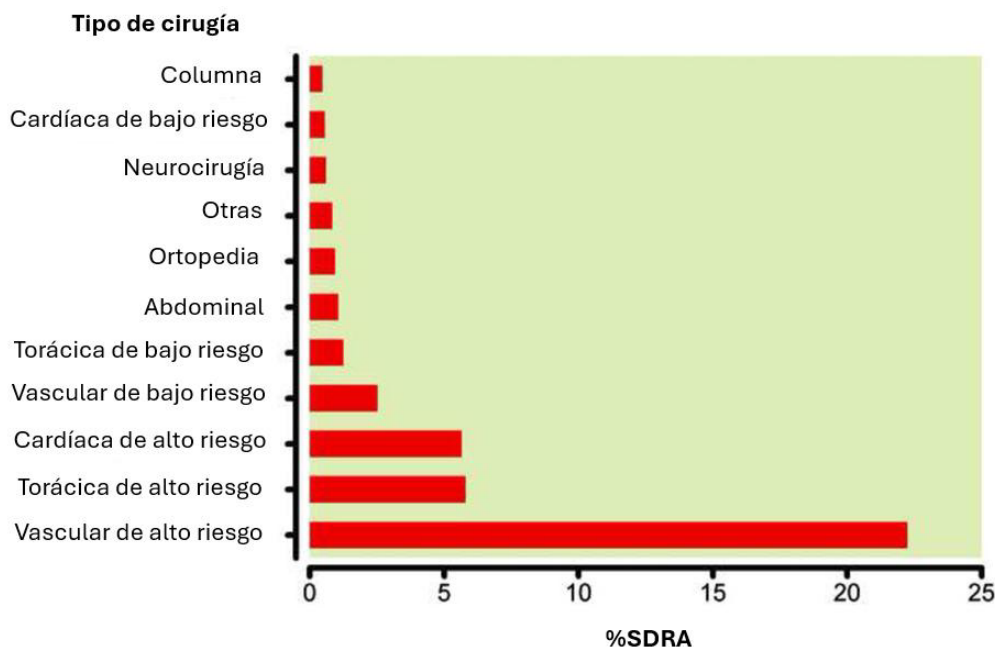


Figura 2. Riesgo de desarrollar SDRA según el tipo de cirugía. Modificado de (32).

Y si analizamos la mortalidad asociada al SDRA postoperatorio, la literatura da cifras que varían entre un 19% y un 80% (33,34), aunque no hay ninguna duda de que el desarrollo de SDRA 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 (28).

3.3. ¿Y la sepsis postoperatoria como causa de SDRA?

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 (35), siendo una de las primeras causas de mortalidad postoperatoria (36) y pudiendo representar hasta un tercio de los pacientes sépticos (37), por lo que la importancia del SDRA debido a sepsis postoperatoria podría estar infraestimada.

En nuestro estudio (38) realizado en 454 pacientes con sepsis postoperatoria, 45 de ellos desarrollaron SDRA, dando lugar a una prevalencia del 9.9%, que coincide con la prevalencia de SDRA reportada por estudios previos en pacientes sépticos (18,20,39). Además, encontramos que una puntuación en la escala SOFA elevada y mayores niveles de lactato fueron factores de riesgo independientes para el desarrollo de SDRA, por lo que 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.

También observamos que el desarrollo de SDRA en los pacientes con sepsis postoperatoria se asoció con una estancia más prolongada en la unidad de cuidados intensivos (UCI) y un uso más prolongado de ventilación mecánica (VM), así como a un aumento en la mortalidad de hasta 2.7 veces.

4. EPIDEMIOLOGÍA DEL SDRA

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 (40).

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.

Dentro de la epidemiología del SDRA, en nuestro estudio nos centramos en la incidencia, la mortalidad hospitalaria y los costes asociados a los pacientes con SDRA, en concreto en España entre el año 2000 y el año 2022.

Para analizar la epidemiología del SDRA en España en el siglo XXI, obtuvimos los datos del conjunto mínimo básico de datos (CMBD). 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 (41,42).

De este modo, obtuvimos 93.192 casos registrados con el diagnóstico de SDRA en España entre el año 2000 y el año 2022 (43). Esta parte del trabajo representa la investigación más

extensa publicada sobre la epidemiología del SDRA y la primera evaluación integral de los costes asociados a esta enfermedad en un país europeo.

Además, se debe tener en cuenta que 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 (17,44,45). 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 (45).

4.1. Incidencia de SDRA

La incidencia del SDRA es muy variable en la literatura disponible, con una variación global hasta de un 400% (46). 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% (47).

Si nos centramos en nuestro país, en España, Villar y cols. (48) 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 (49) 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. (50) 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.

Tras analizar los 93192 casos, se observó que 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 (43).

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 (51). De 2000 a 2013, la incidencia del SDRA se mantuvo relativamente estable en torno a 10/100.000. Villar y cols. (48) 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 (52), 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 (9). 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 (53,54).

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 (55).

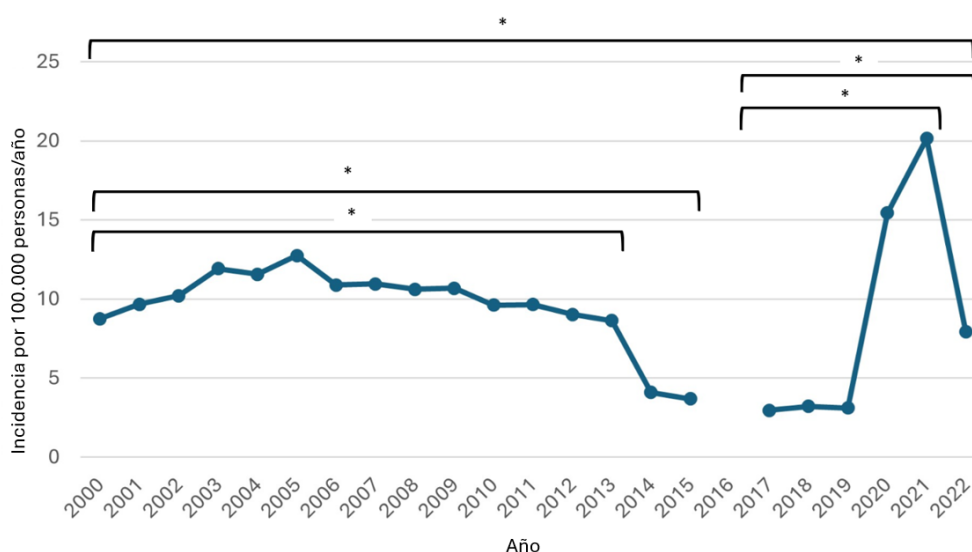


Figura 3. Evolución de la incidencia de SDRA por cada 100.000 personas/año. *: indica que la diferencia en la incidencia entre el inicio y el final del período es estadísticamente significativa ($p < 0.05$). Los valores p fueron bilaterales y calculados mediante regresión de Poisson multivariable.

4.2. Mortalidad del SDRA

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% (56). En España, en el estudio ALIEN (48) se observó una mortalidad hospitalaria de un 53.2%, aunque se estudió únicamente en SDRA moderado y severo.

Volviendo al estudio desarrollado por Sigurdsson y cols. (50), 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. (57) a lo largo de 8 años, en el que además de la mortalidad también descendía la estancia hospitalaria.

En nuestro estudio (43) observamos que, 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 (56). En su revisión sistemática, Máca y cols. (56) informaron una tasa de mortalidad hospitalaria del 45% a partir del año 2000, mientras que Villar y cols. (58) 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 (59), 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 (60).

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 (61), atribuida principalmente a mejoras en la calidad de la atención (62,63).

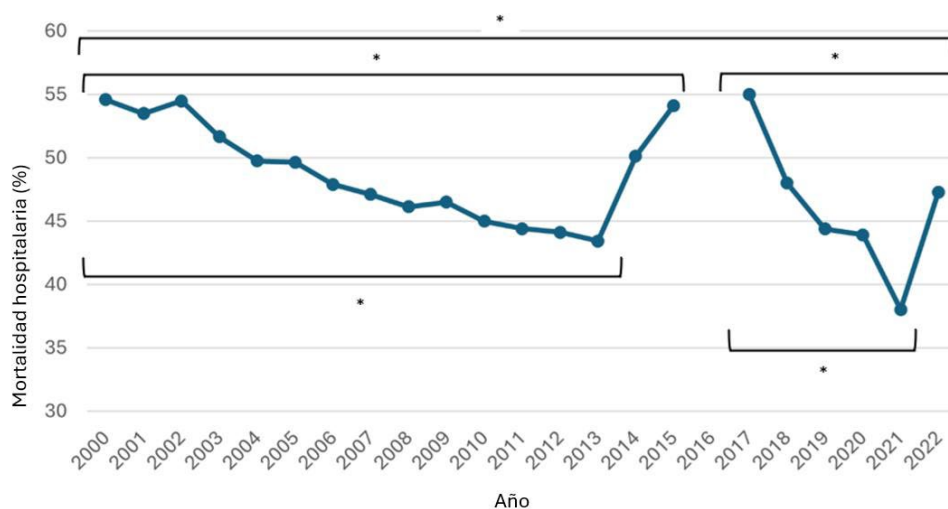


Figura 4. Evolución de la mortalidad hospitalaria de SDRA. *: indica que la diferencia en la incidencia entre el inicio y el final del período es estadísticamente significativa ($p < 0.05$). Los valores p fueron bilaterales y calculados mediante regresión de Poisson multivariable.

4.3. Coste asociado al SDRA

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\$ (64), mientras que en un estudio llevado a cabo en Reino Unido se observó un coste por paciente de alrededor de 26.311£ (65). 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 (66). En este ámbito, tampoco existían estudios recientes sobre los costes por paciente del SDRA en España o en Europa.

En nuestro estudio (43), 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. (65) 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 (67), 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 (68).

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.

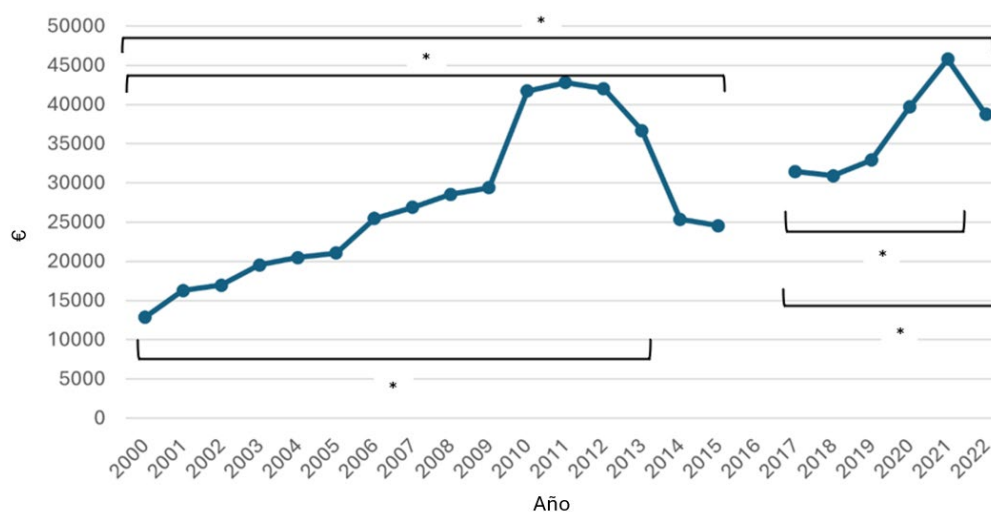


Figura 5. Evolución de los costes por paciente de SDRA expresado en euros. *: indica que la diferencia en la incidencia entre el inicio y el final del período es estadísticamente significativa ($p < 0.05$). Los valores p fueron bilaterales y calculados mediante regresión de Poisson multivariable.

5. CONCLUSIONES

El SDRA inducido por sepsis postoperatoria, aunque posiblemente infraestimado, es una causa importante de morbi-mortalidad en nuestras UCIs. 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, por lo que serán los pacientes que requieran una vigilancia más estrecha.

Desde el año 2000, la incidencia de SDRA en España se ha mantenido estable, con variaciones por cambios en codificación y criterios diagnósticos y un repunte en la pandemia de COVID-19. Por otro lado, la mortalidad hospitalaria ha mostrado una tendencia descendente constante, gracias sobre todo a las mejoras en su tratamiento, mientras que el coste por paciente se ha cuadruplicado.

6. AGRADECIMIENTOS

Quiero expresar mi más sincero agradecimiento a mis directores de tesis, el Dr. Eduardo Tamayo Gómez, la Dra. Esther Gómez Sánchez y el Dr. Jesús Villar Hernández, cuya orientación, apoyo y dedicación han sido fundamentales para la realización de este trabajo. Asimismo, deseo agradecer a todo el personal del Servicio de Anestesiología y Reanimación del Hospital Clínico Universitario de Valladolid por su colaboración y apoyo, así como a los pacientes que participaron en el estudio.

Mi agradecimiento también se extiende a mi familia, por su apoyo incondicional a lo largo de toda mi vida, y a mis amigos. Por último, quiero dar las gracias a mi pareja, Rebeca, por su paciencia, apoyo continuo y por estar siempre a mi lado.

7. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. P. Hlastala M, J. Berger A. Physiology of Respiration. 2nd edn. Oxford University Press, USA; 2001. 290 p.
2. Weibel ER. What makes a good lung? Swiss Med Wkly. 2009 Jul 11;139(27-28):375-86.
3. West JB, Wagner PD. Pulmonary gas exchange. Am J Respir Crit Care Med. 1998 Apr;157(4 Pt 2):S82-87.
4. Mason RJ. Biology of alveolar type II cells. Respirology. 2006 Jan;11 Suppl:S12-15.
5. Mead J. Mechanical properties of lungs. Physiol Rev. 1961 Apr;41:281-330.
6. Wagner PD. Ventilation/perfusion relationships. Clin Physiol. 1981 Oct;1(5):437-51.

7. Matthay MA, Zemans RL. The acute respiratory distress syndrome: pathogenesis and treatment. *Annu Rev Pathol.* 2011;6:147–63.
8. Bigatello L, Pesenti A. Respiratory Physiology for the Anesthesiologist. *Anesthesiology.* 2019 Jun;130(6):1064–77.
9. 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.
10. 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.
11. Ashbaugh D, Bigelow DB, Petty T, Levine B. Acute respiratory distress in adults. *The Lancet.* 1967 Aug 12;290(7511):319–23.
12. 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.
13. 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.
14. 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.
15. Ware LB, Matthay MA. The acute respiratory distress syndrome. *N Engl J Med.* 2000 May 4;342(18):1334–49.
16. Matthay MA, Ware LB, Zimmerman GA. The acute respiratory distress syndrome. *J Clin Invest.* 2012 Aug;122(8):2731–40.
17. Bos LDJ, Ware LB. Acute respiratory distress syndrome: causes, pathophysiology, and phenotypes. *The Lancet.* 2022 Oct 1;400(10358):1145–56.
18. 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.
19. Rudd KE, Johnson SC, Agesa KM, Shackelford KA, Tsoi D, Kievlan DR, *et al.* Global, regional, and national sepsis incidence and mortality, 1990–2017: analysis for the Global Burden of Disease Study. *Lancet.* 2020 Jan 18;395(10219):200–11.
20. 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.
21. 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.
22. 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.
23. Kim WY, Hong SB. Sepsis and Acute Respiratory Distress Syndrome: Recent Update. *Tuberc Respir Dis (Seoul).* 2016 Apr;79(2):53–7.
24. 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.
25. 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.

26. 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 (Lausanne)*. 2022 Nov 14;9:1043859.
27. 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 (Lausanne)*. 2022;9:1025764.
28. 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.
29. 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.
30. 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.
31. 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.
32. 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.
33. 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.
34. Giannakoulis VG, Papoutsi 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.
35. Vogel TR, Dombrovskiy VY, Carson JL, Graham AM, Lowry SF. Postoperative sepsis in the United States. *Ann Surg*. 2010 Dec;252(6):1065–71.
36. 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.
37. Anderson RN, Smith BL. Deaths: leading causes for 2002. *Natl Vital Stat Rep*. 2005 Mar 7;53(17):1–89.
38. 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 [Internet]*. 2024 Mar 5 [cited 2024 Mar 12];11. Available from: <https://www.frontiersin.org/articles/10.3389/fmed.2024.1338542>
39. 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.
40. Cimmino MA, Hazes JM. Introduction: Value of epidemiological research for clinical practice. *Best Pract Res Clin Rheumatol*. 2002 Dec;16(5):vii–xii.
41. 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>

42. 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>
43. Bardají-Carrillo M, López-Herrero R, Aguilar G, Arroyo-Hernantes I, Gómez-Sánchez E, Camporota L, *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*. 2025 Feb 17;13(1):9.
44. 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.
45. 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.
46. 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.
47. 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.
48. 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.
49. Villar J, Slutsky AS. The incidence of the adult respiratory distress syndrome. *Am Rev Respir Dis*. 1989 Sep;140(3):814–6.
50. 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.
51. 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.
52. Pierrakos C, Vincent JL. The changing pattern of acute respiratory distress syndrome over time: a comparison of two periods. *European Respiratory Journal*. 2012 Sep 1;40(3):589–95.
53. 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 research*. 2019 Nov 11;111(18):1365.
54. Hamedani AG, Blank L, Thibault DP, Willis AW. Impact of ICD-9 to ICD-10 Coding Transition on Prevalence Trends in Neurology. *Neurology: Clinical Practice*. 2021 Oct;11(5):e612.
55. 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. *Critical Care*. 2021 Jul 15;25(1):248.
56. Máca J, Jor O, Holub M, Sklienka P, Burša F, Burda M, *et al.* Past and Present ARDS Mortality Rates: A Systematic Review. *Respiratory Care*. 2017 Jan 1;62(1):113–22.
57. 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.
58. 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.
59. 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.

60. 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.
61. 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;
62. Zimmerman JE, Kramer AA, Knaus WA. Changes in hospital mortality for United States intensive care unit admissions from 1988 to 2012. *Crit Care.* 2013 Apr 27;17(2):R81.
63. 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.
64. Boucher PE, Taplin J, Clement F. The Cost of ARDS: A Systematic Review. *Chest.* 2022 Mar;161(3):684–96.
65. 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. Efficacy and Mechanism Evaluation. 2018 Feb;5(1):1–80.
66. 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.
67. INE [Internet]. [cited 2024 Dec 20]. Cálculo de variaciones del Índice de Precios de Consumo. Available from: <https://www.ine.es/varipc/verVariaciones.do>
68. 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.