



## TESIS DOCTORAL

# Utilidad de la ecografía clínica pulmonar en el paciente con COVID-19

Autora:

**Alba Hernández Píriz**

Directores:

Jesús Canora Lebrato

Gonzalo García de Casasola

Programa de Doctorado en Ciencias de la Salud

Escuela Internacional de Doctorado

2023







# Agradecimientos

A mis dos directores, lo primero por sacar tiempo en esa época tan difícil que fue la primera ola para llevar a cabo este estudio y animarme a iniciar esta aventura. Y en los siguientes años por esa paciencia de leer y releer mil veces lo mismo, de aguantar mis mensajes y mis dudas infinitas.

A mis padres, que me han apoyado siempre, si no fuera por ellos no sería la persona que soy, y me habría sido imposible llegar dónde estoy ahora, me han enseñado a luchar por mis sueños y a trabajar por conseguirlos. Y a mi hermana que siempre, desde pequeñas, ha creído en mí, aun cuando yo misma no creía.

A María que sin necesidad de pedírselo me ha ayudado, y me ha presentado a Jesús, que me ha prestado su ayuda consiguiendo que esta tesis quedara un poquito mejor.

A David, que hizo un super esfuerzo y me ayudó con todo esto, y a Marcos, los tres siempre seremos los “co-Rs de pandemia”, por esos meses tan difíciles juntos en el IFEMA y por esa amistad que perdura en el tiempo.

Al resto de compañeros y amigos, y en especial a las Sandras, que, muchas veces sin saber de qué iba todo esto, me han animado a continuar y a no rendirme.

Y, por último, a Miguel, que ha aguantado los mejores y los peores momentos de este trabajo, que incluso después de días encerrada en casa desesperada, con una estadística que no acababa de entender, ha sido capaz de sacarme una sonrisa y me ha apoyado siempre, aun sin saber si iba a llegar a buen puerto.

**A todos, gracias.**



# Abreviaturas

- **COVID-19:** “*coronavirus disease 2.019*” o enfermedad por coronavirus 2.019.
- **ECA-2:** enzima convertidora de angiotensina.
- **ETEV:** enfermedad tromboembólica venosa.
- **EPOC:** enfermedad pulmonar obstructiva crónica.
- **IFEMA:** Institución Ferial de Madrid.
- **MERS-CoV:** “*Middle East respiratory syndrome coronavirus*” o Síndrome Respiratorio de Oriente Medio.
- **NIH:** “*National Institutes of Health*” o Institutos Nacionales de Salud.
- **OMS:** Organización Mundial de la Salud.
- **O2:** oxígeno.
- **PaFi:** presión arterial de oxígeno/fracción inspirada de oxígeno (PaO<sub>2</sub>/FiO<sub>2</sub>).
- **POCUS:** “*point-of-care Ultrasound*” o ecografía en el punto de atención.
- **RT-PCR:** reacción en cadena de la polimerasa con transcriptasa inversa (tiempo real).
- **SARS-CoV:** “*Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus*” o Síndrome respiratorio agudo grave por Coronavirus.
- **SDRA:** síndrome de distrés respiratorio agudo.
- **TC:** tomografía axial computarizada.
- **TEP:** tromboembolismo pulmonar.
- **TVP:** trombosis venosa profunda.
- **UCI:** unidad de cuidados intensivos.

# Palabras clave

Ecografía clínica, ecografía pulmonar, enfermedad por coronavirus 2.019 (COVID-19); *lung ultrasound* (LUS), *point-of-care ultrasound* (POCUS), Score ecográfico pulmonar síndrome de distrés respiratorio agudo (SDRA), síndrome respiratorio agudo grave por Coronavirus (SARS-CoV).





# ÍNDICE

<b>I. Resumen</b> .....	15
<b>II. Introducción</b> .....	19
<b>1. SARS-CoV-2</b> .....	21
1.1. Un poco de historia .....	21
1.2. Virología .....	22
1.3. Transmisión, contagio y prevención .....	23
1.4. Fisiopatología .....	24
1.5. Clínica y curso clínico .....	26
1.6. Complicaciones .....	28
a. Síndrome de distrés respiratorio agudo .....	28
b. Enfermedad tromboembólica .....	30
c. Complicaciones cardíacas .....	31
d. Otras complicaciones .....	33
e. Post-COVID o COVID prolongado .....	33
1.7. Factores de riesgo y comorbilidades .....	33
1.8. Diagnóstico .....	34
a. Pruebas diagnósticas .....	34
b. Definición de caso .....	35
1.9. Pruebas complementarias .....	35
a. Pruebas de laboratorio .....	35
b. Pruebas de imagen .....	36
1.10. Manejo de la infección por SARS-CoV-2 .....	37
a. Manejo inicial según situación clínica .....	38
b. Tratamientos farmacológicos para la COVID-19 .....	38
c. Profilaxis y tratamiento anticoagulante .....	40

d. Oxigenoterapia . . . . .	41
e. Tratamiento de soporte . . . . .	42
<b>1.11. Cronología en España: Primera ola . . . . .</b>	<b>42</b>
a. Primera Ola en Madrid. . . . .	44
b. Hospital de Campaña COVID-19 IFEMA. . . . .	45
<b>2. Ecografía . . . . .</b>	<b>46</b>
<b>2.1. Ecografía en medicina, ventajas y limitaciones . . . . .</b>	<b>46</b>
a. Seguridad de la ecografía . . . . .	47
<b>2.2. Ecografía clínica o POCUS. . . . .</b>	<b>48</b>
<b>2.3. Ecografía pulmonar . . . . .</b>	<b>48</b>
a. Técnicas de exploración . . . . .	49
b. Parénquima pulmonar normal- Patrones básicos. . . . .	49
c. Patrón intersticial . . . . .	50
d. Consolidación . . . . .	51
e. Otros . . . . .	52
<b>2.4. Ecografía multiórgano . . . . .</b>	<b>53</b>
a. Ecografía de miembros inferiores . . . . .	53
b. Ecocardiografía . . . . .	54
c. Ecografía abdominal . . . . .	55
<b>2.5. Ecografía multiórgano en la COVID-19. . . . .</b>	<b>55</b>
a. Ecografía pulmonar en la COVID-19. . . . .	56
b. Ecografía de MMII en la COVID-19. . . . .	57
c. Ecocardiografía en la COVID-19 . . . . .	57
d. Otras exploraciones ecográficas útiles en la COVID-19 . . . . .	58
<b>III. Hipotesis y justificación del estudio . . . . .</b>	<b>59</b>
<b>IV. Objetivos del estudio . . . . .</b>	<b>63</b>
<b>1. Objetivos primarios . . . . .</b>	<b>65</b>
<b>2. Objetivos secundarios . . . . .</b>	<b>65</b>
<b>V. Material y métodos . . . . .</b>	<b>67</b>
<b>1. Diseño del estudio . . . . .</b>	<b>69</b>
<b>1.1. Periodo del estudio y ámbito . . . . .</b>	<b>69</b>

<b>2. Población a estudio, criterios de inclusión y exclusión</b> . . . . .	70
<b>2.1. Criterios de inclusión</b> . . . . .	70
<b>2.2. Criterios de exclusión</b> . . . . .	70
<b>2.3. Criterios de retirada y análisis previsto de las retiradas y los abandonos</b> . . . . .	71
<b>3. Variables analizadas</b> . . . . .	72
<b>4. Protocolo de estudio</b> . . . . .	75
<b>4.1. Medidas de protección</b> . . . . .	76
<b>4.2. Exploración ecográfica</b> . . . . .	76
a. Exploración pulmonar . . . . .	76
b. Exploración del sistema venoso . . . . .	78
c. Exploración cardiaca . . . . .	78
d. Exploración abdominal . . . . .	78
e. Protección, limpieza y desinfección del equipo . . . . .	78
<b>4.3. PaFi (PaO<sub>2</sub>/FiO<sub>2</sub>)</b> . . . . .	79
<b>4.4. Seguimiento</b> . . . . .	79
<b>5. Hoja de recogida de datos</b> . . . . .	81
<b>6. Consideraciones éticas</b> . . . . .	82
<b>7. Tamaño muestra</b> . . . . .	83
<b>8. Análisis estadístico</b> . . . . .	84
<b>VI. Resultados</b> . . . . .	87
<b>1. Resultados del momento agudo (ingreso)</b> . . . . .	89
<b>1.1. Descripción de la población</b> . . . . .	89
<b>1.2. Descripción de los hallazgos ecográficos</b> . . . . .	89
a. Hallazgos de la exploración ecográfica pulmonar . . . . .	89
b. Score ecográfico pulmonar . . . . .	92
c. Hallazgos de exploraciones ecográficas de extremidades inferiores, cardiaca y adominal . . . . .	92
<b>1.3. Relación entre el Score ecográfico pulmonar y la insuficiencia respiratoria</b> . . . . .	93
a. Correlación y regresión no lineal entre el Score ecográfico y PaFi . . . . .	93
b. Curva ROC para identificar pacientes con insuficiencia respiratoria más grave mediante Score pulmonar . . . . .	94

c. Grupos de Score pulmonar mediante diagrama de cajas . . . . .	95
d. Comparación y concordancia entre grupos de Score pulmonar y SDRA . . . . .	96
<b>1.4. Relación entre Score ecográfico y la evolución durante el ingreso . . . . .</b>	<b>96</b>
a. Tratamientos recibidos durante el ingreso . . . . .	96
b. Complicaciones durante el ingreso . . . . .	97
c. Estancia media y mortalidad en los primeros 60 días desde el ingreso . . . . .	99
d. Relación entre la afectación ecográfica pulmonar y la evolución durante el ingreso . . . . .	100
<b>1.5. Relación entre el Score ecográfico pulmonar y el descriptivo de la población . . . . .</b>	<b>102</b>
<b>1.6. Relación entre el Score ecográfico pulmonar y la situación clínica al ingreso hospitalario . . . . .</b>	<b>105</b>
a. Situación clínica al ingreso hospitalario (urgencias) . . . . .	105
b. Relación entre la situación clínica a su llegada a urgencias con la afectación ecográfica . . . . .	106
<b>1.7. Relación entre el el Score ecográfico pulmonar y las pruebas complementarias . . . . .</b>	<b>107</b>
a. Pruebas complementarias . . . . .	107
b. Relación entre las pruebas complementarias con la afectación ecográfica. . . . .	108
<b>2. Resultados y análisis del seguimiento a corto plazo tras el ingreso . . . . .</b>	<b>111</b>
<b>2.1. Descripción de la población de seguimiento . . . . .</b>	<b>111</b>
<b>2.2. Descriptivo de los hallazgos ecográficos ecográficos . . . . .</b>	<b>111</b>
a. Ecografía pulmonar en el ingreso . . . . .	113
b. Ecografía al mes . . . . .	113
c. Ecografía a los 3 meses . . . . .	114
<b>2.3. Relación entre la evolución ecográfica y la insuficiencia respiratoria . . . . .</b>	<b>115</b>
<b>2.4. Relación entre el Score ecográfico y otros factores pronósticos . . . . .</b>	<b>118</b>
<b>2.5. Relación entre la afectación ecográfica y el o síndrome Post-COVID . . . . .</b>	<b>121</b>
<b>VII. Discusión . . . . .</b>	<b>123</b>
<b>1. Conclusiones generales . . . . .</b>	<b>125</b>
<b>2. Características generales de nuestra muestra . . . . .</b>	<b>127</b>

<b>3. Utilidad de la ecografía en el momento agudo de la infección</b> .....	129
<b>3.1. Características de la ecografía pulmonar en el paciente SARS-CoV-2</b> .....	132
<b>3.2. Utilidad del Score ecográfico pulmonar</b> .....	134
a. Predicción de la gravedad de la insuficiencia respiratoria .....	134
b. Riesgo de desarrollo de complicaciones .....	136
<b>3.3. Utilidad de la ecografía multiórgano</b> .....	137
a. Complicaciones tromboembólicas .....	137
b. Otras complicaciones .....	139
<b>3.4. Predictores de mayor afectación ecográfica pulmonar</b> .....	140
<b>4. Evolución durante el ingreso</b> .....	143
<b>5. Utilidad de la ecografía pulmonar en el seguimiento de la infección por SARS-CoV-2.</b> .....	144
<b>5.1. Lesiones residuales tras el alta por COVID-19.</b> .....	145
<b>5.2. Condiciones que influyen en la evolución ecográfica de las lesiones residuales por COVID-19</b> .....	146
a. Evolución ecográfica pulmonar y afectación ecográfica inicial .....	146
b. Evolución ecográfica pulmonar e insuficiencia respiratoria .....	147
c. Evolución ecográfica pulmonar y síndrome post-COVID .....	148
d. Otros predictores de peor evolución ecográfica .....	148
<b>5.3. Recomendaciones para el seguimiento del paciente tras el alta hospitalaria por COVID-19</b> .....	149
<b>6. Evolución de la COVID-19 tras la primera ola.</b> .....	151
<b>7. Limitaciones del estudio.</b> .....	154
<b>VIII. Conclusiones</b> .....	155
<b>1. Sobre los objetivos primarios.</b> .....	157
<b>2. Otras conclusiones.</b> .....	157
<b>IX. Producción científica asociada a la tesis doctoral</b> ..	159
<b>1. Artículos originales</b> .....	161
<b>2. Carta al editor.</b> .....	161
<b>3. Comunicaciones a congresos</b> .....	162

<b>3.1. XXXXII Congreso Nacional de la Sociedad Española de Medicina Interna, Santiago de Compostela 2.021</b>	162
<b>3.2. XXXXI Congreso Nacional de la Sociedad Española de Medicina Interna, Virtual 2.020</b>	162

**X. Bibliografía** ..... 163

**XI. Anexos** ..... 177

<b>1. Anexo 1</b>	179
<b>2. Anexo 2</b>	180
<b>3. Anexo 3</b>	181
<b>4. Anexo 4</b>	182
<b>5. Anexo 5</b>	182
<b>6. Anexo 6</b>	184
<b>7. Anexo 7</b>	186
<b>8. Anexo 8</b>	187
<b>9. Anexo 9</b>	189
<b>10. Anexo 10</b>	190
<b>11. Anexo 11</b>	192
<b>12. Anexo 12</b>	194
<b>13. Anexo 13</b>	196

## Índice de Tablas e Imágenes

Imagen 1 . . . . .	23	Imagen 16. . . . .	94
Imagen 2 . . . . .	27	Tabla 14. . . . .	95
Tabla 1. . . . .	34	Imagen 17. . . . .	95
Imagen 3 . . . . .	42	Imagen 18. . . . .	96
Imagen 4 . . . . .	44	Tabla 15. . . . .	97
Imagen 5 . . . . .	45	Tabla 16. . . . .	99
Imagen 6 . . . . .	50	Tabla 17. . . . .	101
Imagen 7 . . . . .	51	Tabla 18. . . . .	102
Tabla 2. . . . .	51	Tabla 19. . . . .	103
Tabla 3. . . . .	72	Tabla 20. . . . .	104
Tabla 4. . . . .	72	Tabla 21. . . . .	106
Tabla 5. . . . .	73	Tabla 22. . . . .	107
Tabla 6. . . . .	73	Tabla 23. . . . .	108
Tabla 7. . . . .	73	Tabla 24. . . . .	108
Tabla 8. . . . .	74	Tabla 25. . . . .	109
Tabla 9. . . . .	74	Tabla 26. . . . .	110
Imagen 8 . . . . .	75	Tabla 27. . . . .	112
Imagen 9 . . . . .	76	Tabla 28. . . . .	115
Imagen 10 . . . . .	77	Imagen 19. . . . .	115
Imagen 11. . . . .	79	Imagen 20. . . . .	116
Imagen 12. . . . .	80	Tabla 29. . . . .	118
Tabla 10. . . . .	90	Tabla 30. . . . .	119
Tabla 11. . . . .	91	Tabla 31. . . . .	120
Imagen 13. . . . .	91	Tabla 32. . . . .	122
Imagen 14. . . . .	91	Tabla 33. . . . .	131
Tabla 12 . . . . .	93	Imagen 21. . . . .	151
Tabla 13. . . . .	93	Imagen 22. . . . .	152
Imagen 15. . . . .	94		





# I. RESUMEN



La principal causa de ingreso por la COVID-19 (“*coronavirus disease 2.019*”) es la neumonía, y el desarrollo de síndrome de distrés respiratorio agudo (SDRA), la principal causa de muerte en estos pacientes. Para el diagnóstico de la neumonía la prueba más fiable es la TC (tomografía axial computarizada) torácica, aunque en los últimos años, el uso de la ecografía clínica ha ganado terreno en este ámbito. La ecografía pulmonar es una alternativa ideal a la radiografía de tórax para el diagnóstico de la neumonía, ya que es inocua, rápida, puede hacerse a pie de cama, e incluso de forma ambulatoria, y, además, tiene buena correlación con los hallazgos de la TC.

El **objetivo principal** de este estudio ha sido valorar si existe relación entre las lesiones pulmonares observadas mediante ecografía en el momento agudo de la infección por SARS-CoV-2 con la gravedad del paciente (grado de insuficiencia respiratoria, evolución clínica y complicaciones durante el ingreso), y también, si, en el seguimiento a corto plazo (3 meses), la ecografía es una herramienta útil a la hora de identificar lesiones residuales pulmonares tras el ingreso.

Se diseñó un **estudio prospectivo, longitudinal, observacional**, en el que se realizó una ecografía clínica multiórgano, que incluía ecografía pulmonar, a 107 pacientes ingresados por infección por SARS-CoV-2. A las lesiones pulmonares halladas mediante la ecografía se les asignó una puntuación en función a la gravedad o el grado de afectación. A esta puntuación se la denominó Score ecográfico pulmonar. Posteriormente se realizó un seguimiento de estos pacientes realizándose 2 ecografías pulmonares ambulatorias al mes y a los 3 meses desde el alta hospitalaria.

El 100% de los pacientes incluidos en el estudio presentaron lesiones en la ecografía pulmonar: el 93,4% con afectación bilateral, siendo las zonas más frecuentemente afectadas la posteroinferior (94,39%), seguido de la lateral (89,72%). El 73,83% de los pacientes presentó al menos una consolidación, siendo lo más frecuente las consolidaciones subpleurales (71%).

Obtuvimos una buena correlación inversa entre el Score ecográfico pulmonar y el grado de insuficiencia respiratoria, en la cual, a mayor Score ecográfico pulmonar menor PaFi (relación entre presión arterial de oxígeno y la fracción inspirada de oxígeno), presentaba el paciente, o lo que es lo mismo: a **mayor afectación ecográfica pulmonar, mayor grado de insuficiencia respiratoria presentará el paciente** (correlación de Pearson -0,897). Se realizó una curva ROC (“*Receiver-Operating-Characteristic*”) con un AUC (“*area under the curve*” o área bajo la curva) de 0,97 (IC 95%: 0,95-1) para la identificación de pacientes con insuficiencia respiratoria más grave: SDRA moderado y grave; y con el punto de corte del Score ecográfico de 34,5 puntos mostró una sensibilidad de 0,94 y una especificidad de 0,91. Mediante el coeficiente Rho de Spearman demostramos una alta concordancia (0,942) entre la clasificación en cuatro grupos en función al Score ecográfico pulmonar (afectación ecográfica leve, moderada, grave y muy grave) con los 4 grupos de SDRA (no SDRA, SDRA leve, moderado y grave). Además, se observó que los **pacientes con afectación ecográfica muy grave** (Score ecográfico pulmonar  $\geq 50$  puntos) presentaban un **riesgo relativo mayor de evolución tórpida** (requerir soporte ventilatorio e ingreso en unidades de cuidados intensivos), complicaciones durante el ingreso (neumonía bacteriana, hemorra-

gia aguda anemizante, enfermedad tromboembólica venosa...) y de mortalidad en los primeros 60 días.

Al mes después del alta hospitalaria, el 79,2% de los pacientes presentaban lesiones residuales en la ecografía pulmonar. La principal lesión residual observada fue la afectación intersticial, manteniéndose un número significativo de consolidaciones subpleurales (29 pacientes) con solo un paciente que mantenía una consolidación > 1 cm. **A los 3 meses del alta un 30% de los pacientes mantenían lesiones residuales**, siendo de nuevo la afectación intersticial lo más frecuentemente observado, con sólo una consolidación (de tipo subpleural) en un paciente. Se observó la persistencia de lesiones residuales en un porcentaje significativo de pacientes que habían presentado SDRA moderado o grave durante el ingreso (32,4% y 61,5%, respectivamente) y que esta persistencia estaba relacionada con el Score ecográfico pulmonar inicial: a mayor Score ecográfico durante el ingreso, mayor afectación pulmonar residual presenayaba a los 3 meses. Esto nos permite seleccionar a los pacientes con más posibilidades de presentar lesiones residuales tras el alta, y así realizarles un seguimiento más estrecho u otras pruebas complementarias.

Con nuestro estudio, se ha evidenciado que **la ecografía pulmonar** realizada a los pacientes con infección aguda por SARS-CoV-2, **proporciona información sobre la gravedad y la evolución** de la enfermedad durante el ingreso, **identificando a los pacientes con más riesgo de desarrollar insuficiencia respiratoria grave y complicaciones**, permitiendo adecuar la monitorización, las medidas diagnósticas y terapéuticas a la situación de cada paciente. Además, es una **herramienta fiable a la hora de estudiar la presencia de lesiones residuales pulmonares a medio plazo**, facilitando la selección de pacientes que se benefician de un seguimiento más estrecho y que puedan precisar pruebas complementarias de mayor resolución, pero más costosas desde el punto de vista tanto técnico como económico (como TC torácica o pruebas funcionales respiratorias), permitiendo optimizar los recursos sanitarios.

Con estos resultados consideramos de gran utilidad **implementar el uso de la ecografía pulmonar** de forma rutinaria en los **pacientes ingresados por COVID-19 y en el seguimiento post-hospitalización**,



# II. INTRODUCCIÓN



# 1 | SARS-CoV-2

A finales de diciembre 2.019 las autoridades de la República Popular China, comunicaron a la Organización Mundial de la Salud (OMS) 27 casos de neumonía de etiología desconocida en la ciudad de Wuhan (provincia de Hubei). Poco tiempo después se identificó como agente etiológico un nuevo virus de la familia *Coronaviridae*, que se denominó **SARS-CoV-2**<sup>1</sup> (“*severe acute respiratory syndrome coronavirus*” o Síndrome respiratorio agudo grave por Coronavirus).

La infección ocasionada por este virus se denominó COVID-19 (“*coronavirus disease 2.019*”) y se extendió rápidamente originando una epidemia en China, y desde allí a nivel mundial. El 30 de enero del 2.020 se declaró por parte de la OMS **emergencia sanitaria** de importancia internacional<sup>2</sup>, pero, a pesar de las medidas tomadas, la COVID-19 continuó su expansión, siendo decretada el día 11 de marzo **pandemia mundial**.

Actualmente se han declarado más de 766 millones de infectados y más de 6 millones, 935 mil muertes en el mundo (<https://covid19.who.int/>).

## 1.1. Un poco de historia

Años antes de que se declarara la pandemia por SARS-CoV-2, en febrero del 2.003, se comunicaron 300 casos de una enfermedad respiratoria en la provincia de Guangdong (China), en las siguientes semanas se observaron casos similares en Hong Kong, Estados Unidos, Vietnam, Singapur y Canadá, en tan solo 5 meses se habían comunicado 8.096 casos y 774 muertes. La OMS identificó al patógeno como un nuevo coronavirus y lo denominó **SARS-CoV**. La infección por este virus cursaba con fiebre y síntomas de la vía respiratoria baja (disnea y tos principalmente). Muchos casos evolucionaban a un síndrome de distrés respiratorio agudo (SDRA) con infiltrados pulmonares bilaterales en la radiografía, alcanzando una mortalidad en torno al 10%. Cuando en 2.019 se identificó el coronavirus que provocaba la COVID-19, el SARS-CoV pasó a denominarse SARS-CoV-1. No se han comunicado casos de SARS-CoV-1 en humanos desde 2.004<sup>3</sup>.

Más tarde, en septiembre del 2.012, otro nuevo coronavirus fue identificado como el causante de la enfermedad de un hombre en Arabia Saudí, que ingresó 2 meses antes en el hospital por neumonía y fracaso renal agudo, unos días más tarde se identificaba este mismo virus en un segundo paciente con SDRA y daño renal agudo. A este nuevo coronavirus se le denominó **MERS-CoV** (“*Middle East respiratory syndrome coronavirus*” o “*síndrome respiratorio de Oriente Medio*”). Una vez identificado el virus, a lo largo de los años se han confirmado más de 2.500 casos de MERS-CoV<sup>4</sup>, la mayoría en Arabia Saudí. La

clínica presentada por los pacientes infectados por MERS-CoV es fiebre, tos y disnea, siendo frecuente el hallazgo de neumonía, aunque no siempre se desarrolla. Los casos más graves puede evolucionar a SDRA. Es habitual que la clínica respiratoria se asocie a fracaso renal agudo y otros síntomas como clínica gastrointestinal (náuseas y vómitos, dolor abdominal o diarrea) e incluso pericarditis y coagulación vascular diseminada (CID)<sup>5</sup>. Aproximadamente el 35% de los casos comunicados de MERS-CoV fallecen. A día de hoy siguen notificándose casos de MERS-CoV.

A pesar de estos casos conocidos de coronavirus con síntomas graves y alta mortalidad los coronavirus que más frecuentemente infectan a humanos son los denominados “common cold coronaviruses” (ccCoVs). Estos coronavirus son ubicuos y son los causantes de hasta un tercio de los resfriados o infecciones respiratorias de vías alta, siendo también frecuentes los síntomas gastrointestinales, especialmente en niños. En ocasiones, aunque de forma menos frecuente que los otros coronavirus que infectan a humanos, los ccCoVs también pueden producir síntomas respiratorios graves<sup>6</sup>.

## 1.2. Virología

Los coronavirus son patógenos tanto de humanos como animales (murciélagos, camellos, ganado vacuno...), pertenecen a la familia *Coronaviridae*. Se trata de virus de ácido ribonucleico de cadena sencilla en sentido positiva (no precisa ácido desoxirribonucleico para la replicación) y su cápside está envuelta en una membrana lipídica. Existen 4 géneros: Alfa, Beta, Gamma y Delta coronavirus.

Los coronavirus de humanos (HCoVs), pertenecen a los géneros alfa y beta coronavirus. El SARS-CoV-1, el MERS-CoV y el SARS-CoV-2 pertenecen al género beta. Los  $\beta$ -coronavirus, genéticamente están alejados de los ccCoVs y a su vez el MERS-CoV está más alejado de ambos SARS que estos dos entre ellos.

El genoma del SARS-CoV-2 codifica 4 proteínas estructurales, la proteína S (spike o espícula), la proteína E (envuelta), la proteína M (membrana) y la proteína N (nucleocápside), además de proteínas capaces de entorpecer el funcionamiento del sistema inmune del huésped<sup>7</sup>. La proteína S sobresale en forma de corona de espigas y es la encargada de unirse al receptor de la célula del huésped, la característica de esta proteína es por lo que se ha denominado a la familia “*Corona-virus*” (Imagen 1).

El virus de SARS-CoV-2 ha sufrido múltiples mutaciones desde su descubrimiento hasta la actualidad, algunas de ellas implican cambios genómicos que modifican las proteínas codificadas y con ello, cambios en la forma de transmisión, en los síntomas y complicaciones que se presenta la enfermedad. Las mutaciones han dado lugar a numerosas variantes desde el inicio, destacando entre ellas la variante *Omicron*, descrita por primera vez en Sudáfrica en noviembre del 2021. Sin embargo, el estudio actual se llevó a cabo durante la primera parte de la pandemia, por lo que toda la información se basa en las primeras variantes del SARS-CoV-2.

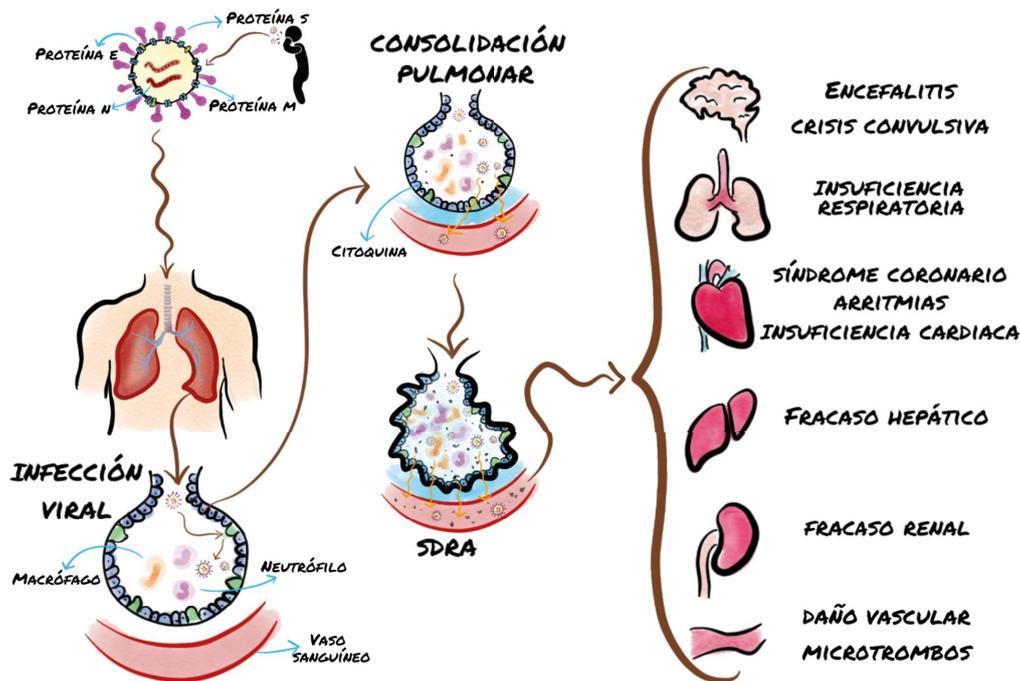


Imagen 1: Estructura del SARS-CoV-2 y curso clínico

El SARS-CoV-2 tiene una secuencia de ácido ribonucleico similar a dos de los coronavirus que infectan a murciélagos, coincidiendo hasta en un 88%. Por esto, la sospecha inicial del origen de la infección es el origen zoonótico, es decir, desde animales a humanos. Los primeros casos conocidos tenían un vínculo en el mercado Huanan en Wuhan, dónde había animales vivos (ninguno de ellos murciélagos) y productos de origen animal. Este origen no ha podido demostrarse, siendo la hipótesis más aceptada que la transmisión se produjo desde un reservorio natural animal (aún desconocido), a través de un huésped intermedio, también animal, y de este, al ser humano. Otras hipótesis que se han barajado son la transmisión a través de la cadena alimentaria o por un accidente de laboratorio; sin embargo, estas dos últimas hipótesis son consideradas por la OMS muy poco probables.<sup>8</sup>

### 1.3. Transmisión, contagio y prevención

La transmisión del SARS-CoV-2 se produce principalmente por un **mecanismo humano-humano**, favorecido por el contacto estrecho. La principal forma de transmisión de este mecanismo es a través de la inhalación de gotas y aerosoles (menor de 100 micras) respiratorios, emitidos por una persona infectada, que pueden quedar suspendidas en el aire durante horas y ser inhaladas a distancias mayores de 2 metros.

Para que la transmisión por aerosoles sea posible estos deben contener virus viables, que sean capaces de generar la infección y que la puerta de entrada del organismo sea accesible. Estas tres condiciones se han observado en el SARS-CoV-2.

Otro mecanismo de transmisión es **mediante fómites**, pero se ha observado que los métodos de

limpieza y desinfección utilizados hacen poco frecuente este mecanismo.

La transmisión se puede iniciar a partir del primer o segundo día tras la infección, siendo mayor en los primeros 7 días desde el contagio y rara a partir de los 10 días.

Existen pacientes que se denominan **súper-diseminadores** con alta capacidad de transmisión, aunque el  $R_0$  habitual (número básico de reproducción o promedio de casos secundarios producidos a partir de un caso) está en torno a 1-2, mientras que el  $R_e$  (número reproductivo efectivo o estimación promedia de personas contagiadas cada día) ha variado entre 2 y 5 a lo largo de la primera ola.

Para su **prevención** es importante el lavado de manos y el uso de mascarillas para evitar la liberación de aerosoles. Cuando no se utiliza la mascarilla es importante cubrirse cuando uno tose o estornuda, evitar el contacto estrecho con pacientes infectados (sintomáticos o asintomáticos), la adecuada ventilación en espacios cerrados y la vacunación.

## 1.4. Fisiopatología

El SARS-CoV-2 se introduce en la célula infectada uniéndose a través de su proteína S a una proteína de la membrana de la célula del huésped, la enzima convertidora de angiotensina (ECA-2) que se encuentra principalmente a nivel de la vía respiratoria (sobre todo en neumocitos tipo II alveolares), y también a nivel renal, cardíaco y hepático. Esta unión permite la fusión de la membrana viral con la célula infectada y la liberación del virión en el citoplasma de la célula del huésped, permitiendo el inicio de la transcripción de los ácidos ribonucleicos y la replicación viral. Una vez se completa la transcripción las proteínas producidas se combinan para formar viriones hijos, que serán liberados para poder infectar nuevas células.

La función final de la ECA-2 es transformar las angiotensinas I y II, con efectos finales vasodilatadores, antiinflamatorios, antifibróticos y favorecedores de la natriuresis. Al unirse el virus a esta, bloquea esta función, disminuyendo la actividad de la ECA-2. Esto se observó también con el SARS-CoV-1. En estudios con animales, cuando se disminuye la actividad de la ECA-2 o en ausencia de la misma se ha observado que existe mayor riesgo de SDRA<sup>9</sup>.

En los pacientes asintomáticos el sistema inmune innato, mediante los macrófagos, mastocitos, células dendríticas, el sistema de complemento y los *natural Killer*, es capaz de controlar la replicación viral y frenar la infección a nivel de vía aérea superior. La presencia de linfocitos T de memoria y de anticuerpos producidos por las células B plasmáticas, presentes por infecciones víricas previas, también pueden ayudar en la eliminación inicial del virus, generándose así memoria antigénica<sup>10</sup>.

Sin embargo, en algunos individuos, en torno a un 20% de los pacientes infectados, la respuesta inmune innata es ineficaz, además, el virus es capaz de alterar la función del sistema inmune, retrasando entre otros mecanismos, la acción del interferón 1. Esto, disminuye la respuesta del sistema inmune

ante el virus, permitiendo que el virus se propague con mayor facilidad, alcanzando la vía aérea inferior y produciendo daño a nivel pulmonar. Esta falta de control del virus lleva a la activación de macrófagos y granulocitos, y a la muerte celular, como consecuencia del ciclo viral replicativo y de la respuesta inmunológica del huésped. Todo esto, produce una liberación de citoquinas proinflamatorias (como interleuquina 6 o interleuquina-10, interferón, factores de necrosis tumoral...) que actúan de forma local con el fin de activar y reclutar macrófagos y linfocitos en el tejido infectado, que a su vez, incrementan la apoptosis celular con el objetivo de detener la replicación viral, y aumenta la permeabilidad capilar, permitiendo la migración de células inflamatorias al tejido pulmonar<sup>11</sup>.

En caso de que con esto el virus no sea controlado y las medidas defensivas del sistema inmune se mantengan sin control, se produce **edema pulmonar intersticial** por el aumento de la permeabilidad capilar y el daño alveolar, presentando filtración de fluidos desde la circulación general hacia el espacio extravascular pulmonar con más rapidez de la que se puede eliminar, e infiltración por células inflamatorias a nivel del alveolo, con pérdida de función de los neumocitos tipo II que da lugar a una disminución de producción de surfactante pulmonar y al colapso de los alveolos viéndose comprometido el intercambio gaseoso. Todo esto disminuye la distensibilidad pulmonar y altera de la relación ventilación/perfusión. Secundariamente se produce vasoconstricción de las zonas mal ventiladas, con aumento de la presión a nivel de la arteria pulmonar. Estas alteraciones descritas son las que ocurren en la primera fase del **SDRA**, o fase exudativa. Tras esto, si existe resolución del cuadro, se iniciaría la segunda fase o proliferativa con recuperación de los neumocitos, reabsorción del edema intersticial y disminución del cortocircuito pulmonar mejorando la oxigenación y distensibilidad pulmonar lo que lleva a la disminución de la hipertensión a nivel de la arteria pulmonar. Finalmente, y no en todos los casos, ocurre la tercera fase del SDRA o fase fibroproliferativa en la que existe una producción excesiva de colágeno durante la reparación del daño, con fibrosis pulmonar secundaria y alteración de la función pulmonar<sup>12</sup>.

En otras infecciones virales como el MERS-CoV, SARS-Cov-1 y el ébola, también se ha observado la evolución al SDRA, aunque a través de otras vías.

En cuanto a la hiperactivación del sistema inmune que se produce cuando la infección no está controlada, se denomina síndrome de liberación de citoquinas o **tormenta de citoquinas**. En esta liberación de citoquinas se observa la activación de la cascada de coagulación, produciendo un daño a nivel vascular o **microangiopatía**, que puede llevar a la formación de microtrombos tanto a nivel venoso como arterial. La presencia de estos trombos asociados a una respuesta inflamatoria se ha denominado **inmunotrombosis**. Con la formación de estos trombos se estimula la fibrinólisis con aumento de dímero-D y del fibrinógeno. Esta alteración de la coagulación se ha definido en ocasiones como una situación similar a una coagulopatía diseminada intravascular (CID-like)<sup>13</sup>, dado que muchos pacientes con COVID-19 cumplen los criterios publicados en 2009 por la Sociedad internacional de trombosis y hemostasia, sin embargo, el principal hallazgo en la coagulopatía diseminada intravascular consumo es el sangrado agudo no así en la COVID-19, además el aumento del fibrinógeno sugiere, en esta última, que no se está produciendo la coagulopatía por consumo.

Tanto los niveles elevados de angiotensina II por la inhibición de la ECA-2 por parte del virus, como los niveles elevados de dímero D por la microangiopatía y la formación de microtrombos, se relacionan con la gravedad de la enfermedad<sup>13</sup>.

Además, se ha observado también una alta incidencia de cor pulmonale<sup>14,15</sup> especialmente en pacientes con SDRA grave con presencia de fenómenos tromboembólicos pulmonares, producido por un aumento de la presión a nivel de la arteria pulmonar por la vasoconstricción producida por la hipoxia, la microangiopatía y el aumento directo de presión por la presencia de trombos. Esto produce un aumento de la postcarga del ventrículo derecho, con su consiguiente dilatación y aumento de la presión venosa central, que lleva a una insuficiencia ventricular.

Lo descrito previamente: el SDRA, la tormenta de citocinas y el daño microvascular, puede llevar a un fallo multiorgánico, siendo la insuficiencia respiratoria grave, la principal causa de muerte en la infección por SARS-CoV-2<sup>16-18</sup> (Imagen 1).

## 1.5. Clínica y curso clínico

El **periodo de incubación** dura en torno a 5 días (intervalo 2-14 días)<sup>19</sup>.

Existen pacientes que se mantiene asintomáticos tras este periodo de incubación. Al inicio de la pandemia, previo al desarrollo de las vacunas, se estima que el 30-40% de los pacientes cursaban con infección asintomática<sup>20</sup>, a pesar de esto hasta en un 70% de estos pacientes podía observarse alteraciones pulmonares como opacidades multifocales y neumonía a nivel de la TC torácica<sup>21</sup>.

El 97% de las personas que desarrollan síntomas lo hacen dentro de los primeros 11-12 días<sup>22</sup>. Los **síntomas iniciales** más frecuentes son: fiebre, tos, astenia, disnea, mialgias, cefalea, anosmia y disgueusia.

Otros síntomas menos frecuentes son los gastrointestinales (diarrea, náuseas, vómitos o dolor abdominal), o las lesiones dermatológicas con múltiples manifestaciones desde lesiones tipo urticaria, lesiones vesiculosas similares a una varicela, púrpura o lívedo reticulares.

Aunque la mayor parte de los pacientes presentarán formas leves, un 5-10% precisaran hospitalización dado que un porcentaje significativo de enfermos diagnosticados de COVID-19 desarrollan **neumonía**<sup>23</sup> y de estos aproximadamente entre un 15-20% cursarán con **insuficiencia respiratoria**.

Al inicio de la pandemia se describieron tres fases de la enfermedad que se superponían entre sí. Una **primera fase de infección respiratoria viral** en la que se presentaban síntomas sistémicos y respiratorios leves secundarios a la propia infección viral. La mayoría de los pacientes no progresan a la siguiente fase. En la **fase intermedia** o de “estabilidad”, se superponen las otras dos, iniciándose la respuesta inmune del huésped, con el aumento de la permeabilidad vascular a nivel pulmonar y desarrollo de neumonía viral con disnea e insuficiencia respiratoria, estos pacientes suelen requerir ingreso

hospitalario. Tras esta fase, algunos pacientes progresarán a la **última fase de respuesta inflamatoria** es aquella en la que predominan los síntomas secundarios a la respuesta inmune no controlada con la tormenta de citoquinas y las complicaciones secundarias de la misma, destacando el SRDA<sup>24</sup> (Imagen 2).

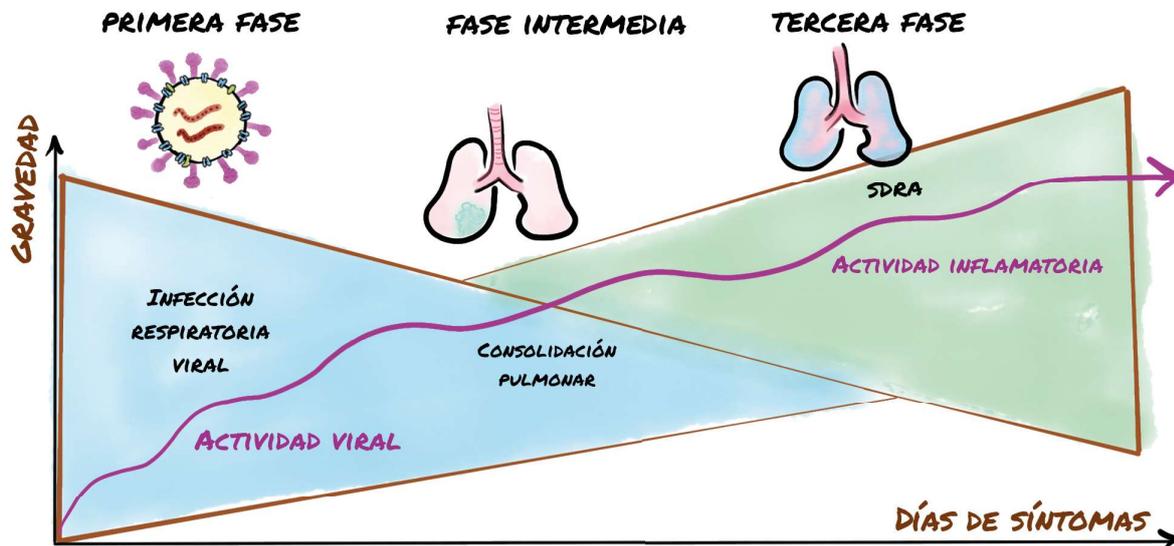


Imagen 2: Fases de la infección por SARS-CoV-2

Desde el inicio de los síntomas hasta la recuperación completa en los casos leves pasan aproximadamente 2 semanas. En los casos graves existe un periodo ventana desde el inicio de los síntomas hasta la instauración de insuficiencia respiratoria significativa, este periodo ventana dura en torno a 7-14 días, en los que la situación clínica del paciente puede ser aceptable<sup>25</sup>. Tras este periodo los pacientes que presentan progresión de la enfermedad entran en la tercera fase o fase de hiperinflamación.

Es por ello que el espectro de la enfermedad es muy amplio, existiendo 5 grados de enfermedad siguiendo la clasificación de la Guía de COVID-19 del Instituto nacional de salud ("National Institutes of Health" o NIH)<sup>26</sup>:

- **Asintomática:** infección por SARS-CoV-2 sin síntomas asociados a esta.
- **Leve:** infección por SARS-CoV-2 con síntomas asociados a esta, pero sin disnea, ni consolidación pulmonar en las pruebas de imagen.
- **Moderada:** clínica asociada a la infección incluyendo disnea o consolidaciones pulmonares en la prueba de imagen, pero sin insuficiencia respiratoria asociada.
- **Grave:** clínica asociada a la infección incluyendo disnea o consolidaciones pulmonares en la prueba de imagen con insuficiencia respiratoria asociada o relación de la presión arterial de oxígeno y la fracción inspirada de oxígeno PaFi (PaO<sub>2</sub>/FiO<sub>2</sub>) < 300 mmHg o frecuencia respiratoria >30 respiraciones por minuto o infiltrados pulmonares que ocupan más del 50% de la suma de ambos hemitorax.

- **Crítica:** fallo respiratorio, shock séptico y/o fallo multiorgánico.

Según la experiencia del inicio de la pandemia, en torno al 80% de los pacientes diagnosticados de COVID-19 presentan enfermedad leve o moderada, en torno a un 14% presentan enfermedad grave y hasta un 6% enfermedad crítica<sup>27</sup>.

En España entre los primeros 18.609 casos notificados un 43% precisó ingreso hospitalario y hasta el 3,9% ingreso en la unidad de cuidados intensivos (UCI)<sup>8</sup>, sin embargo la gravedad de la enfermedad en esos momentos estaba sobreestimada por la falta de disponibilidad de las pruebas diagnósticas y la eficacia de las mismas. Esto mismo ocurrió con la **letalidad de la enfermedad**, esta se calcula a partir del número de fallecimientos en los casos confirmados de COVID-19. En España a día 1 de mayo del 2.020 la letalidad observada fue de 8% (239.095 casos confirmados de los cuales 19.155 fallecieron), siendo claramente mayor en pacientes mayores de 70 años, con una letalidad observada en ese rango de edad del 19%. A medida que mejoraron los métodos diagnósticos y su disponibilidad, se iniciaron a contabilizar los casos leves, que previamente no se habían confirmado, esto hizo que disminuyera tanto el porcentaje de ingresos, como la letalidad de la enfermedad y su aparente gravedad, por esto, por parte del Ministerio de Sanidad se realizó un estudio de seroprevalencia poblacional pudiendo hacer una estimación de los casos (los confirmados y aquellos leves que inicialmente no se diagnosticaron) estableciendo a día 1 mayo del 2.020 un número de casos estimados de 2.350.198 lo que disminuyó la letalidad al 0,8% total y al 4,1% en el rango de edad de mayores de 70 años<sup>8</sup>.

## 1.6. Complicaciones

Existen múltiples complicaciones de la COVID-19, destacando las complicaciones respiratorias, tromboembólicas y cardíacas.

Del manejo de estas complicaciones se hablará en otro apartado.

### a. Síndrome de distrés respiratorio agudo

En una serie española de la primera ola se observó que en torno al 86% de los pacientes ingresados por COVID-19 presentaban neumonía a nivel de la radiografía de tórax, de estos, muchos evolucionaron a insuficiencia respiratoria que precisó soporte ventilatorio con gafas nasales de alto flujo (8%), ventilación mecánica no invasiva (4,9%) o ventilación mecánica invasiva (6,6%)<sup>28</sup>. Siendo la principal causa del deterioro clínico el desarrollo de SDRA, que como se ha reseñado previamente es la principal causa de muerte de la COVID-19.

En otras patologías, el SDRA constituye un 4% de todas las hospitalizaciones, un 7% de los pacientes ingresados en la UCI y el 16% de los que precisan ventilación mecánica invasiva<sup>12</sup>. La mortalidad en los primeros 28 días se encuentra en torno al 20-40%.

El SDRA se presenta como hipoxemia aguda por edema pulmonar no cardiogénico secundario al

daño alveolar con un aumento de la permeabilidad vascular.

Se definió por primera vez en 1.967, desde entonces ha sufrido numerosas actualizaciones, la última de ellas, la definición de Berlín, en 2.012<sup>29</sup>, que se basa en una definición clínica y clasifica la enfermedad por el riesgo de mortalidad.

Según esta definición el SDRA es la presentación de infiltrados intersticiales alveolares bilaterales en la radiografía de tórax de inicio agudo (en menos de 7 días desde el inicio de la clínica respiratoria o desde el empeoramiento de esta), que no se justifican por derrame, atelectasias ni masas pulmonares, junto con la presencia de hipoxemia. De esta forma se clasifica en 3 grupos según su gravedad:

- **SDRA leve** definido con una PaFi 200-299 mmHg, con una mortalidad estimada del 27%.
- **SDRA moderado** definido con una PaFi 100-199 mmHg, con una mortalidad estimada del 32%.
- **SDRA grave** definido con una PaFi <100 mmHg, con una mortalidad estimada del 45%.

Se han realizado estudios cuyo objetivo es reconocer a los pacientes que tienen más riesgo de evolucionar a SDRA, mediante una puntuación como el "*lung injury prediction Score*"<sup>30</sup> que se basa en los cuadrantes pulmonares afectados en la radiografía, la PaFi, los parámetros de la ventilación mecánica no invasiva y la complianza pulmonar, sin embargo solo está validado en pacientes ingresados en UCI y con ventilación mecánica invasiva, por lo que no se utiliza en la práctica clínica.

En el caso de la COVID-19, como se ha explicado en el apartado 1.4 fisiopatología, el SDRA, se produce por la falta de control del virus que genera la respuesta hiperinflamatoria con la tormenta de citoquinas y el aumento de la permeabilidad vascular permitiendo que el intersticio pulmonar se llene de líquido.

No existe una prueba que permita el **diagnóstico** del SDRA, este es principalmente clínico (disnea o empeoramiento respiratorio de forma aguda junto con taquipnea y/o trabajo respiratorio, crepitanes bilaterales en la auscultación pulmonar e insuficiencia respiratoria aguda o empeoramiento brusco de la insuficiencia respiratoria), apoyándose en las pruebas de imagen. Es importante descartar otras causas que cursen con clínica similar, especialmente el edema agudo de pulmón cardiogénico, aunque existen otras entidades como la neumonía bilateral, hemorragia alveolar difusa, neumonía eosinofílica, neumonía criptogénica organizada o la vasculitis pulmonar, por ejemplo, que pueden confundirse con esta entidad.

La prueba de imagen que se utiliza de forma más habitual es la **radiografía de tórax** en la que se observan los infiltrados pulmonares bilaterales difusos. La **TC de tórax** podría ser útil también para el diagnóstico, visualizando la afectación pulmonar bilateral como áreas parcheadas de aumento de den-

sidad en vidrio deslustrado, además, permite cuantificar el edema pulmonar y realizar un diagnóstico diferencial con otras enfermedades que cursan con clínica similar y que no se diferencian a nivel de la radiografía. Sin embargo, se trata de una prueba con alta radiación para el paciente y en caso de insuficiencia respiratoria aguda o pacientes inestables, como son los pacientes con SDRA, el traslado hasta la TC es todo un reto.

En los últimos años se ha comenzado a usar la **ecografía pulmonar** para el diagnóstico de este síndrome, dado que es un método rápido, accesible, que no precisa del traslado del paciente, pudiendo adaptarse a la situación de este<sup>31</sup>. La ecografía permite identificar el edema intersticial, el grado de afectación y permite monitorizar de forma sencilla la respuesta al tratamiento, por lo que se ha propuesto como alternativa a la radiografía en la modificación de Kigali de los criterios de Berlín<sup>32</sup>. Al igual que en la radiografía de tórax, no permite diferencial el edema agudo de pulmón producido por SDRA del de origen cardiogénico, por ello en la ecografía es importante conocer las comorbilidades del paciente y realizar una exploración física minuciosa que mostrará sobrecarga hídrica. Además, se recomienda realizar **ecocardiograma**, que nos permite valorar si el paciente presenta cardiopatía de base, lo cual nos hará sospechar de origen cardiaco del edema pulmonar.

## b. Enfermedad tromboembólica

La enfermedad tromboembólica venosa (ETE) es especialmente frecuente en la COVID-19<sup>33</sup>, sobre todo en pacientes graves. Se calcula que a pesar de tromboprolifaxis en torno al 3-8% de los pacientes presentan ETEV<sup>34,35</sup>, ascendiendo a más de un 25% en pacientes de alto riesgo que precisan ingreso en UCI<sup>36-38</sup>.

La causa de esta asociación no está aclarada completamente. Existen factores de riesgo conocidos que se asocian a procesos trombóticos: lesión endotelial, estasis venosa y una situación de hipercoagulabilidad (tríada de Virchow). Además de estas condiciones existen otras hipótesis en la asociación de la COVID-19 con la ETEV. Una de las más relevantes es la implicación de fenómenos locales inflamatorios<sup>39,40</sup>, denominado **inmunotrombosis**. Es decir, que estos trombos no proceden del sistema venoso profundo de las extremidades inferiores<sup>41</sup> si no que su formación está ligada a procesos inflamatorios a nivel del endotelio vascular de los vasos pulmonares<sup>42-46</sup>.

La forma de presentación más habitual de la ETEV en pacientes con COVID-19 es el tromboembolismo pulmonar (TEP) menos frecuente es la trombosis venosa profunda (TVP) en miembros inferiores. Como ya se ha dicho previamente, esta incidencia está en torno a un tercio de los pacientes ingresados en UCI, aun con anticoagulación profiláctica, siendo menor en pacientes ingresados en planta convencional.

Se ha observado que la ETEV es más frecuente en pacientes con COVID-19 grave, varones, con obesidad o sobrepeso, y enfermedades crónicas especialmente cardiovasculares, hipertensión o diabetes mellitus<sup>37,47</sup>. Además, las características de los TEP son distintas a lo que se ha observado en las

series publicadas previas a la pandemia: suelen localizarse en arterias distales (segmentarias o subsegmentarias), existe mayor incidencia de complicaciones hemorrágicas y es menos frecuente la asociación con TVP<sup>48,49</sup> como se explicará más adelante.

Mucho menos frecuentes son los eventos trombóticos arteriales como infarto de miocardio o ictus isquémico, aunque existen casos en pacientes con COVID-19.

Para el **diagnóstico** de TEP, la prueba de referencia es la **angio-TC de arterias pulmonares**. Sin embargo, la posibilidad de realizar dicha prueba depende, en muchas ocasiones, de la estabilidad del paciente, siendo a veces imposible el traslado del paciente en caso de inestabilidad hemodinámica o respiratoria.

La exploración del sistema venoso profundo de las extremidades inferiores es imprescindible para el diagnóstico de TVP, clásicamente se realizaba mediante venografía. Sin embargo, en los últimos años ha sido sustituida por la **ecografía Doppler de miembros inferiores** dada su alta sensibilidad y especificidad<sup>50,51</sup>. En estudios clásicos se ha encontrado más de un 50% de presencia de TVP en pacientes con TEP confirmado<sup>52,53</sup>, en el caso de pacientes con COVID-19, se ha observado en menor medida, con estudios que la estiman en torno al 10-20%<sup>54-56</sup>, aunque es preciso tener en cuenta que los pacientes con COVID-19, especialmente si precisan ingreso en UCI y/o encamamiento prolongado, a pesar del tratamiento profiláctico con heparina, pueden desarrollar TVP proximal y TEP “tradicionales” en un número significativo de casos<sup>44</sup>.

Además, también se pueden valorar datos indirectos de TEP mediante **ecocardiografía cardiaca**, su sensibilidad se encuentra en torno al 60-70%, por lo que su normalidad no podría excluir la presencia de TEP<sup>57-59</sup>.

### c. Complicaciones cardiacas

Las complicaciones cardiacas son menos frecuentes que las previas, la mayoría de estas se han descrito como casos aislados, pero cobran importancia en pacientes ingresados en UCI, dónde pueden presentarse hasta en un 20-25%<sup>60</sup>.

Las causas aún no se conocen completamente. Se sospecha que pueden ser inducidas por la hipoxemia, endotelitis o microangiopatía por la respuesta inflamatoria; o que se traten de exacerbación de enfermedades cardiovasculares crónicas producidos por la enfermedad aguda.

El espectro clínico es amplio<sup>61</sup>, se han observado pacientes que no presentan complicaciones cardiacas, algunos que presentan alteraciones en las pruebas complementarias que hacen sospechar de lesión miocárdica, como la elevación de biomarcadores como la troponina, pero sin síntomas asociados, y pacientes que presentan síntomas y daño miocárdico.

Entre las complicaciones cardiacas que más se han descrito destacan los casos compatibles con **miocarditis** en contexto de COVID-19<sup>61-63</sup>, aunque pocos son los que se han confirmado histológica-

mente, no confirmándose en ninguno daño directo miocárdico por el virus.

En algunos enfermos se ha observado **infarto agudo de miocardio**, con elevación de troponina, alteraciones en electrocardiograma y alteraciones segmentarias en la contracción del ventrículo izquierdo, especialmente en pacientes con COVID-19 grave ingresados en UCI, y se ha relacionado con un aumento de la mortalidad<sup>64</sup>. En muchas de estas series, llama la atención que la mayor parte de los pacientes eran jóvenes, sin factores de riesgo cardiovascular previo, y muchos no presentaban lesiones coronarias cuando se podía realizar el cateterismo cardiaco<sup>65,66</sup>. Una de las hipótesis del mecanismo fisiopatológico de estos síndromes coronarios agudos sin lesiones coronarias objetivadas, es que la lesión endotelial producida por la tormenta de citoquinas con formación de microtrombos que se observa a nivel pulmonar se produzca, en algunos pacientes, también a nivel de las arterias coronarias<sup>67</sup>.

Otra de las complicaciones que frecuentemente se han observado en pacientes con infección por SARS-CoV-2, es la **descompensación de insuficiencia cardiaca crónica**<sup>61,68</sup>, que además se ha asociado a peor pronóstico de la infección<sup>69</sup>, y casos de **cor pulmonale agudo**, precipitado por el SDRA o TEP<sup>14,44,70,71</sup>.

También se han comunicado casos de miocardiopatía de Takotsubo<sup>72-74</sup>, arritmias cardiacas (como fibrilación auricular, taquicardia ventricular y alteraciones en electrocardiograma como QT prolongado) o shock cardiogénico.

Para el **diagnóstico** de las complicaciones cardiacas nos basamos en la sospecha clínica, junto con la alteración de biomarcadores como la elevación de los péptidos natriuréticos, la troponina, la realización de electrocardiograma y la **ecocardiografía**.

En un estudio prospectivo que valoró la repercusión cardiaca asociada a COVID-19 mediante ecografía<sup>75</sup> se observó en un 32% ausencia de alteraciones a nivel ecográfico. En los pacientes con alteraciones, lo más frecuentemente observado fue la dilatación del ventrículo derecho, en un 39%, con o sin disfunción del mismo, seguido de disfunción diastólica del ventrículo izquierdo en un 16% y disfunción sistólica del ventrículo izquierdo en un 10%. Se repitió el ecocardiograma en 20% de estos pacientes por empeoramiento clínico, siendo las alteraciones más frecuentes el empeoramiento de la función del ventrículo derecho y el acortamiento del tiempo de aceleración de la arteria pulmonar (parámetro sensible y eficaz para detectar la hipertensión arterial pulmonar). También se observó, en menor frecuencia, el empeoramiento de la función sistólica y diastólica del ventrículo izquierdo. Tanto la disfunción sistólica del ventrículo izquierdo como el tiempo de aceleración de la arteria pulmonar se asociaron con peor evolución clínica (ingreso en UCI y mortalidad). A pesar de estos hallazgos, no pudieron concluir que estas alteraciones fueran producidas directamente por la infección por SARS-CoV-2 dado que en el estudio se desconocía el ecocardiograma basal de los pacientes. Sí es lógico pensar, que las alteraciones a nivel del ventrículo derecho y de la arteria pulmonar se puedan asociar con la hipertensión pulmonar que se observa en los pacientes con COVID-19 graves producidos por el SDRA junto con la ETEV.

#### d. Otras complicaciones

Otras complicaciones que se han observado en pacientes con COVID-19, especialmente con espectros graves de la enfermedad son infecciones secundarias<sup>76,77</sup> principalmente bacterianas, aunque hay que destacar la presencia de infecciones fúngicas en pacientes inmunocompetentes. La afectación a nivel neurológico con clínica como mareo, encefalopatía<sup>78</sup>, delirium, ictus<sup>79-81</sup>, epilepsia e incluso casos de Síndrome de Guillain-Barré<sup>82-84</sup>; o nefrourológicos como fracaso renal agudo ya sea por hipovolemia, daño directo por el virus<sup>85</sup>, por la tormenta de citoquinas<sup>86</sup> y el daño endotelial<sup>44,87</sup> o por la hipoxia<sup>88</sup>.

También se han observado complicaciones hemorrágicas asociadas o no al tratamiento con anticoagulación<sup>89,90</sup>, destacando los casos de hemorragia peritoneales<sup>91,92</sup>.

#### e. Post-COVID o COVID prolongado

El tiempo de recuperación es variable, dependiente de la edad, las comorbilidades previas y la gravedad de la enfermedad. En los casos leves la recuperación suele ser rápida (en torno a 1-2 semanas), sin embargo los pacientes con enfermedad grave puede tardar en torno a 1-3 meses en recuperarse, y en muchos casos se ha observado que existe persistencia de algunos de los síntomas, como astenia, disnea, dolor torácico, tos y déficits cognitivos<sup>93</sup>, e incluso síntomas psicológicos o trastorno de estrés postraumático.

A la continuación o desarrollo de nuevos síntomas, sin otra causa, tras 3 meses desde el inicio de la infección se le ha denominado **post-COVID**, desconociéndose la verdadera prevalencia del mismo. A fecha de hoy aún no se conoce el momento óptimo de seguimiento de estos síntomas.

## 1.7. Factores de riesgo y comorbilidades

Pacientes de cualquier edad e incluso sin patologías previas pueden desarrollar una enfermedad grave que precise ingreso y cuidados intensivos, aunque se ha observado que es más frecuente en un tipo determinado de pacientes con ciertas características y comorbilidades<sup>94,95</sup>:

- **Edad:** se ha observado que es el principal factor de riesgo para la progresión de la enfermedad<sup>65</sup> con aumento de la necesidad de ingreso a mayor edad. También se ha observado relación entre la edad y el aumento de la mortalidad, observándose que a partir de los 70 años la mortalidad supera el 20%, mientras que en niños y adolescentes es rara la presentación grave de la enfermedad<sup>27,96,97</sup>.
- **Inactividad física:** la vida activa con la realización de actividad física al menos 150 minutos a la semana se asocia a menor riesgo de hospitalización, ingreso en UCI y necesidad de ventilación mecánica invasiva<sup>98</sup>.
- **Sexo:** se ha observado casos más graves de la enfermedad en varones<sup>97</sup>.

- Múltiples **comorbilidades** se han asociado a enfermedad grave<sup>94,99</sup>, se ha observado que en general los pacientes con enfermedad grave presentan al menos una de las comorbilidades que están descritas en la tabla 1.

## 1.8. Diagnóstico

Lo primero en lo que se basa el diagnóstico es la sospecha clínica. En pacientes con síntomas compatibles con COVID-19 debería realizarse pruebas diagnósticas para confirmar la enfermedad. Sin embargo, en situaciones con recursos limitados o de colapso sanitario como ha sido la primera ola de SARS-CoV-2 se puede asumir diagnóstico sospechoso o probable sin pruebas diagnósticas positivas.

### a. Pruebas diagnósticas

El diagnóstico definitivo se realiza con la detección del ácido ribonucleico del virus mediante pruebas de reacción en cadena de la polimerasa con transcriptasa inversa en tiempo real (RT-PCR) o mediante la detección rápida de una proteína viral usando un test antigénico.

- **RT-PCR:** se trata de una técnica de biología molecular en la que se realiza una transcripción inversa de un fragmento del ácido ribonucleico viral a ácido desoxirribonucleico complementario mediante una enzima denominada transcriptasa inversa, ese fragmento de ácido desoxirribonucleico complementario posteriormente se amplificara utilizando la reacción en cadena de la polimerasa, que realiza copias de ese fragmento, mediante ciclos repetitivos, hasta que estas copias son detectadas por el aparato. La positividad de la prueba, indica, la presencia del ácido ribonucleico viral, indicándonos infección por SARS-CoV-2. El resultado negativo en pacientes con sospecha obliga a realizar una segunda prueba a las 24-48h de

**Tabla 1: Comorbilidades clasificadas como factor de riesgo para desarrollar COVID-19 grave<sup>99</sup>:**

Enfermedades establecidas como factor de riesgo:
Neoplasias.
Enfermedades cardiovasculares: insuficiencia cardiaca, enfermedad de las arterias coronarias, miocardiopatías.
Obesidad y sobrepeso.
Asma.
Enfermedades pulmonares crónicas: Enfermedad pulmonar obstructiva crónica, bronquiectasias, hipertensión pulmonar, enfermedad intersticial.
Tuberculosis.
Fibrosis quística.
Diabetes mellitus tipo 1 y 2.
Enfermedades cerebrovasculares.
Enfermedad renal crónica.
Hepatopatía crónica: cirrosis, esteatohepatitis no alcohólica, hepatitis autoinmune.
Depresión y enfermedades del espectro de la esquizofrenia.
Demencia.
Discapacidades: intelectual, malformaciones congénitas, limitación para realizar las actividades básicas de la vida diaria...
Inmunosupresión: inmunodeficiencias primarias, VIH, fármacos inmunosupresores o corticoides crónicos.
Trasplante de órganos sólidos o de precursores hematopoyéticos
Tabaco y abuso de otros tóxicos
Enfermedades con sospecha de posible factor de riesgo:
Hipertensión arterial
Displasia broncopulmonar. Déficit de alfa-1-antitripsina
Hepatitis por virus de la hepatitis B o C

la primera, dado que se puede tratar de un falso negativo. En algunos estudios la sensibilidad de la PCR en la primera ola se encontraba en torno al 70%<sup>100</sup>, teniendo por tanto un 30% de falsos negativos. En el caso de COVID-19 la prueba, generalmente, se realiza a nivel de vías aéreas superiores (exudado nasal o faríngeo).

- **Test antigénico:** en este caso no se identifica el ácido ribonucleico viral, si no que se detecta la presencia de proteínas del virus. Los resultados del test antigénico son más rápidos de los de la RT-PCR. Un resultado positivo indica la infección por SARS-CoV-2, en caso de que la prueba sea negativa, pero exista sospecha alta de infección debe repetirse el test antigénico o realizar una prueba de RT-PCR. Esta prueba también se realiza en vías aéreas superiores.

Cuando se realizó este estudio no se realizaba la detección **anticuerpos** (inmunoglobulinas G y M) que permitía conocer la situación inmunológica del paciente.

## b. Definición de caso

En los primeros meses de la pandemia el Ministerio de Sanidad definió tres tipos de casos de COVID-19<sup>101</sup>:

- **Caso sospechoso:** cualquier persona con cuadro clínico de infección respiratoria aguda de aparición súbita, de cualquier gravedad, que cursa, entre otros síntomas, con fiebre, tos o sensación de falta de aire.
- **Caso probable:** persona con infección respiratoria aguda grave con cuadro clínico y radiológico compatible con COVID-19.
- **Caso confirmado:** persona que cumple criterio clínico de caso sospechoso y tiene pruebas diagnósticas positivas. Puede tratarse de una persona con infección activa o infección resuelta.

# 1.9. Pruebas complementarias

Las pruebas complementarias, destacando la analítica de sangre y las pruebas de imagen, tienen un importante papel tanto para el diagnóstico de la enfermedad como para determinar la gravedad y en el seguimiento de la misma.

## a. Pruebas de laboratorio

El hallazgo más frecuente es la **linfopenia** que se observaba en la mayoría de los pacientes en la primera consulta, siendo más frecuente en pacientes graves (35-90%)<sup>102</sup>. Esta linfopenia está relacionada con la depleción linfocitaria producida por la respuesta inmune descontrolada, tiene una asociación directa con el pronóstico de la enfermedad, cuanto más bajo es el recuento de linfocitos, mayor grave-

dad de la enfermedad. Menos frecuente es la leucocitosis con neutrofilia, que se asoció principalmente a infecciones secundarias bacterianas, y secundaria al tratamiento administrado<sup>103</sup>. También se observó trombopenia aunque en menor medida (5-17%)<sup>23,65</sup>.

Debido a la respuesta inflamatoria secundaria a la infección por SARS-CoV-2 en prácticamente todos los pacientes que precisan ingreso hospitalario se observó **elevación de reactantes de fase aguda**<sup>23,65,104</sup>, que son proteínas plasmáticas que presentan un aumento de la síntesis a nivel hepático durante el estado inflamatorio mediado por las citoquinas proinflamatorias, algunas de estas proteínas son: la lactato deshidrogenasa, la proteína-C-reactiva, el fibrinógeno, la ferritina, o aumento de la velocidad de sedimentación globular. En aquellos que desarrollaron la tormenta de citoquinas además de altos niveles de los parámetros descritos previamente se observaba, también, **elevación de las citoquinas proinflamatorias** entre las que destaca la interleuquina-6, interleuquina-1, interferón  $\gamma$  y factor de necrosis tumoral  $\alpha$ . La elevación de estos parámetros se ha relacionado, al igual que la linfopenia, con presentaciones más graves de la enfermedad<sup>95,102</sup>.

La situación de hipercoagulabilidad descrita previamente se observa a nivel analítico con **alteraciones en los parámetros de coagulación**, destacando la elevación del Dímero D<sup>105</sup>, que se ha asociado también a mayor gravedad, desarrollo de SDRA, ingreso en UCI y a mayor mortalidad<sup>104,106</sup>. En ocasiones se observan otros datos de coagulopatía como prolongación del tiempo de protrombina.

La alteración del perfil hepático con **elevación de transaminasas**, es relativamente frecuente (15-53%)<sup>107</sup>, especialmente en pacientes con enfermedades más graves, aunque se puede observar en pacientes con presentaciones leves de la enfermedad. La causa por la que se produce este daño hepático aún se desconoce, pero se sospecha que puede ser por infección directa de los hepatocitos dado que estos presentan también receptores ECA-2 en su membrana celular, aunque se cree que el estado pro-inflamatorio también puede intervenir en el daño hepático<sup>108</sup>. En el contexto del daño hepático se ha observado también hipoalbuminemia, aunque en algunos casos estaba presente previo a la infección, especialmente en pacientes ancianos con situaciones de malnutrición.

Otras alteraciones observadas, pero menos frecuentes, han sido la elevación de la CPK, la elevación de troponina, o péptidos natriuréticos, en aquellos pacientes con complicaciones cardiológicas, o la elevación de creatinina y urea en aquellos con complicaciones renales.

## b. Pruebas de imagen

Como se ha explicado previamente la forma clínica más frecuente en pacientes que precisan ingreso es la **neumonía**. Para el diagnóstico de la misma se utilizan las pruebas de imagen:

- La **radiografía de tórax**: suele ser la primera prueba de imagen solicitada cuando se sospecha infección por SARS-CoV-2 dada su rapidez, disponibilidad y bajo coste, sin embargo su sensibilidad es limitada estando en torno a un 69%<sup>109</sup>, existiendo un alto índice de falsos negativos, pudiendo ser normal al inicio de la enfermedad

o en casos leves. Además, también se pueden dar falsos positivos en casos de mala colocación del paciente, radiografías poco inspiradas o superposición de imágenes. Lo ideal es realizar dos proyecciones postero-anterior y lateral, pero esto estará determinado por la estabilidad del paciente. Los hallazgos más frecuentes observados son consolidaciones parcheadas periféricas a nivel de bases pulmonares, uni o bilaterales dependiendo de la gravedad de la enfermedad. Se ha descrito algún caso de neumotórax espontáneo.

- La **TC torácica** es una prueba más sensible que la radiografía, con una sensibilidad en torno al 97%<sup>100,110</sup> para el diagnóstico de neumonía por SARS-CoV-2, pudiendo detectar neumonía al inicio de los síntomas e incluso en pacientes asintomáticos<sup>21</sup>. Los hallazgos más frecuentemente observados son opacidades en vidrio deslustrado con o sin consolidaciones, imágenes compatibles con infección viral. La distribución suele ser bilateral, periférica y afecta principalmente a nivel de lóbulos inferiores.

Tras el inicio de la pandemia la Sociedad Americana de Radiología recomendó no utilizar la TC de tórax para la detección o diagnóstico de la neumonía por SARS-CoV-2 recomendando reservarla únicamente para los pacientes hospitalizados, cuando la realización de la misma cambiara el manejo del paciente (por ejemplo ante sospecha de complicaciones como TEP)<sup>111</sup>. Por lo que aunque la prueba de imagen más fiable para diagnosticar la neumonía asociada a COVID-19 es la TC torácica<sup>110,112</sup>, en la mayoría de los centros médicos la radiografía de tórax es la técnica más usada.

Se ha propuesto la **ecografía pulmonar** como alternativa a la radiografía de tórax ya que es inocua y rápida, y tiene una sensibilidad y especificidad para diagnóstico de neumonía superior a la radiografía de tórax<sup>113-116</sup>, presentando una buena correlación con los hallazgos de la TC<sup>117,118</sup>.

## 1.10. Manejo de la infección por SARS-CoV-2

Durante estos años desde que se declaró la pandemia por SARS-CoV-2 el manejo de los pacientes y el tratamiento recibido ha evolucionado. Este tiempo ha permitido la realización de estudios y ensayos clínicos con los que se ha mejorado el manejo de los pacientes. Sin embargo, la realización de este estudio se llevó a cabo en los primeros meses de la pandemia, por lo que se hablará del tratamiento y manejo que se llevaba a cabo al inicio con los protocolos de manejo que se desarrollaron en los hospitales siguiendo las recomendaciones del Ministerio de Sanidad<sup>119,120</sup>. En este caso seguiremos como ejemplo dos de estos protocolos, el del Hospital de Fuenlabrada a fecha de abril del 2020 (Anexo 1) y el del Hospital de campaña COVID-19-IFEMA (Anexo 2).

En primer lugar, para el manejo correcto del SARS-CoV-2 lo más importante es valorar las **comorbilidades**, reconociendo aquellas que son factores de riesgo para la progresión de la enfermedad, y la

**gravedad** del paciente mediante la exploración física y la toma de constantes valorando la necesidad de realización de analítica y pruebas de imagen según la situación.

### a. Manejo inicial según situación clínica

- Las personas con **enfermedad no complicada** asintomáticos o síntomas respiratorios de vías altas y síntomas sistémicos leves sin insuficiencia respiratoria, neumonía ni factores de riesgo, podían ser dadas de alta con tratamiento sintomático recomendando aislamiento domiciliario durante 14 días y seguimiento por su médico de atención primaria.
- A los **contactos estrechos** definidos como cualquier persona asintomática que haya proporcionado cuidados mientras el paciente presentaba síntomas sin las medidas de protección adecuada, se les recomendaba aislamiento domiciliario.
- En los pacientes con **neumonía leve** definida como escala FINE I o II (Anexo 3), sin factores de riesgo de progresión y saturación O<sub>2</sub> basal > 90%; se planteaba alta recomendando tratamiento con hidroxiquina o cloroquina durante 7 días y tratamiento con antibioterapia como cefixima o levofloxacino por si existiera neumonía bacteriana asociada.
- En los pacientes **sin neumonía, pero con factores de riesgo** de progresión, alteraciones analíticas o insuficiencia respiratoria, se recomendaba ingreso para vigilancia.
- En pacientes con **neumonía grave** (aquella que asociaba saturación O<sub>2</sub> basal ≤ 90%, frecuencia respiratoria > 28 respiraciones por minuto, neumonía FINE > II o inestabilidad) se recomendaba ingreso.
- En pacientes que cumplían criterios de **SDRA** o **sepsis** con qSOFA ≥ 2 puntos (Anexo 3) se recomendaba ingreso y valoración por UCI.

Los **criterios de mal pronóstico** eran: la fiebre persistente o descenso progresivo de la saturación O<sub>2</sub>, el aumento progresivo de la proteína C reactiva o que esta fuera >100mg/L, linfopenia progresiva y la progresión de los infiltrados pulmonares.

### b. Tratamientos farmacológicos para la COVID-19

Al inicio de la pandemia las recomendaciones de tratamiento farmacológico se hicieron en base a la experiencia previa con otros coronavirus y otras infecciones virales. Los fármacos que se utilizaban de inicio y que posteriormente se demostró que no tenían beneficio en la COVID-19<sup>121,122</sup> fueron:

- **Hidroxiquina:** por su actividad antiviral con estudios in vitro que sugerían que podía bloquear la replicación viral del SARS-CoV-2 y sus conocidos efectos inmunomoduladores, antiinflamatorios (fármaco usado en enfermedades infeccio-

sas como malaria y autoinmune como el lupus). Se recomendaba en pacientes con clínica leve para evitar la progresión a enfermedad grave. Como efectos adversos presentaba clínica gastrointestinal como diarrea y prolongación del intervalo QT.

- **Azitromicina:** al igual que la hidroxicloroquina se propuso en el tratamiento para COVID-19 por su actividad antiviral y antiinflamatoria. Se recomendaba en pacientes con criterios de gravedad. Tiene pocos efectos adversos y era bien tolerado, pero puede producir prolongación del intervalo QT.
- **Lopinavir/ritonavir:** tratamiento antiviral para el VIH que en estudios in vitro se había observado efectivo también contra el SARS-CoV-2. Este se recomendaba en pacientes más graves, con presencia de neumonía. Sus efectos secundarios más frecuentes eran gastrointestinales con náuseas y diarrea, y alteración del perfil hepático.

Las terapias que se emplearon de inicio y que se siguen empleando en el momento actual son:

- **Remdesivir:** el primer antiviral que se aprobó por la EMA (Agencia Europea del Medicamento) y la FDA (Administración de Alimentos y Medicamentos en Estados Unidos) en pacientes con COVID-19, de uso intravenoso. Inicialmente no se objetivó beneficio de su uso en el estudio “*Solidarity*”<sup>121</sup>, pero estudios posteriores demostraron disminuir el tiempo hasta la recuperación en pacientes con neumonía por COVID-19, especialmente en aquellos con insuficiencia respiratoria leve que no precisan alto flujo, ni ventilación mecánica, e incluso en aquellos sin insuficiencia respiratoria, pero con factores de riesgo de evolución a enfermedad grave<sup>123,124</sup>, aunque no ha demostrado beneficios en la mortalidad. Al inicio de la pandemia se reservaba su uso para gestantes y menores de 18 años. Tiene pocos efectos adversos (náuseas, bradicardia e hipotensión) siendo bien tolerado.
- **Corticoides:** el uso de corticoides fue un tema controvertido al inicio de la pandemia, dado que experiencias previas en pacientes con SARS-CoV-1, MERS o gripe, habían demostrado ausencia de efectos beneficiosos e incluso que retrasaba el aclaramiento del virus. Sin embargo, estudios posteriores, destacando el “*Recovery*”<sup>125</sup> demostraron el efecto beneficioso del uso de corticoides en pacientes con insuficiencia respiratoria y marcadores inflamatorios elevados<sup>126</sup>. Al inicio de la pandemia se recomendaba bolos de metilprednisolona o dexametasona durante 3-5 días en pacientes con deterioro respiratorio progresivo o brusco, fiebre persistente, aumento progresivo de la proteína C reactiva o disminución progresiva de los linfocitos, especialmente en aquellos que no eran candidatos a UCI.
- **Tocilizumab:** se trata de un anticuerpo monoclonal anti interleuquina-6, iniciándose su uso con el objetivo de control de la tormenta de citoquinas bloqueando

los efectos de la interleuquina-6, teniendo efecto beneficioso en pacientes con COVID-19 grave<sup>127</sup>. Al inicio de la pandemia se recomendaba una o dos dosis de tocilizumab (dependiendo de la respuesta al mismo) en pacientes que cumplían los criterios de uso de corticoides, que eran candidatos a UCI. En ausencia de respuesta al mismo se planteaba añadir corticoides.

- **Otros** fármacos que se utilizaron en la primera ola, pero que no estaban protocolizados si no que su uso se planteaba de forma individualizada, fueron interferón- $\beta$  por su actividad antivírica e inmunomoduladora; anakinra (inhibidor de la interleuquina-1) por su efecto sobre la tormenta de citoquinas; baricitinib (inhibidor selectivo y reversible de la Janus quinasa 1 y 2) que podría disminuir la respuesta inflamatoria del huésped y que se puede utilizar como alternativa al tocilizumab en algunos casos e inmunoglobulinas intravenosas.

Además de lo ya descrito previamente, en caso de sospecha de infección bacteriana se recomendaba uso de **antibioterapia**, de primera elección ceftriaxona, o en caso de poderse emplear la vía oral cefixima o levofloxacino.

### c. Profilaxis y tratamiento anticoagulante

Inicialmente la indicación de la dosis de heparina ya fuera profiláctica o terapéutica se hacía siguiendo los criterios clásicos, sin embargo, a medida que se fueron conociendo más datos de la enfermedad con el alto riesgo trombótico, se propuso unas indicaciones especiales en los pacientes con COVID-19. En cada hospital se realizó un protocolo de tromboprofilaxis, siguiendo las recomendaciones de expertos y los escasos estudios publicados.

En abril del 2.020 la Sociedad de Trombosis y Hemostasia Española informó que en España se estaba observando alta incidencia de enfermedad tromboembólica, asumiendo en ese momento como protocolo de base el de dicha sociedad en los hospitales. En el Anexo 4 está como ejemplo el protocolo del Hospital Universitario La Paz de Madrid.

En este protocolo se recomendaba a **todo paciente ingresado dosis profilácticas** de heparina de bajo peso molecular subcutánea, y dosis profilácticas ampliadas en caso de pesos mayores de 80kg.

En los pacientes con **alto riesgo de trombosis** recomendaba heparina de bajo peso molecular a **dosis intermedias** (1mg/kg/día). Estos pacientes eran aquellos con COVID-19 grave definidas por parámetros analíticos como proteína C reactiva > 150mg/dL, dímero D >1.500 ng/mL o > 6 veces el límite superior, interleuquina-6 > 40 pg/mL, ferritina > 1.500 ng/mL o linfopenia < 800 / $\mu$ L; pacientes con antecedentes personales o familiares de ETEV o de patología isquémica.

En los pacientes con **sospecha clínica de ETEV**, ya fuera TEP o TVP se recomendaba tratamiento con heparina de bajo peso molecular a **dosis terapéuticas**, aún en caso de no poder confirmar la enfermedad por imposibilidad de traslado al Angio-TC.

En los pacientes **críticos ingresados en UCI**, o situación de extrema gravedad en planta (denominados como **pre-críticos**) recomendaban también **dosis terapéuticas** de heparina de bajo peso molecular aún sin sospecha de ETEV.

A los pacientes a los que se les daba el alta recomendaban individualizar la necesidad de profilaxis con heparina, fomentando en cualquier caso la deambulaci3n y la hidrataci3n, evitando vida sedentaria.

#### d. Oxigenoterapia

En funci3n a la gravedad del paciente se pod3a utilizar distintos tipos de dispositivos para la administraci3n de oxigenoterapia, de menor a mayor aporte de ox3geno existen (Imagen 3):

- **Gafas/cánulas nasales:** dispositivos de bajo flujo (entre 1-6 L/min) que puede alcanzar una FiO<sub>2</sub> entre 24-44%.
- **Mascarilla facial simple:** dispositivo de flujo moderado (entre 5-10 L/min) que puede alcanzar una FiO<sub>2</sub> entre 35-50%.
- **Mascarilla reservorio:** dispositivo de flujo moderado (hasta 15 L/min) que puede alcanzar una FiO<sub>2</sub> cercana al 85-90%.
- **Gafas/cánulas nasales de alto flujo:** dispositivo nasal de alto flujo alcanzando hasta 60-70 L/min, que ejercen una leve presi3n positiva dado el alto flujo y que alcanzan FiO<sub>2</sub> del 100%.
- **Ventilaci3n mecánica no invasiva (CPAP “Continuous Positive Airway Pressure” o BiPAP® “Bilevel Positive Airway Pressure”):** dispositivos que aportan una ventilaci3n con presi3n positiva con un flujo de hasta 15 L/min y una FiO<sub>2</sub> que alcanza el 100%. En el caso de la infecci3n por SARS-CoV-2 lo más habitualmente utilizado era la CPAP.
- **Dispositivos alternativos de CPAP:** dispositivos diseñados y utilizados durante la primera etapa de la pandemia ante la sobrecarga hospitalaria con ausencia de disponibilidad de dispositivos de CPAP para todos los pacientes<sup>128</sup>. Se utilizaba una mascarilla (mascarilla facial simple o interfase de CPAP convencional o máscara de submarinismo de Decathlon©), a la que se ańad3a una v3lvula de presi3n al final de la espiraci3n. El flujo pod3a llegar hasta los 15 L/min, y se asum3a que alcanzaba una FiO<sub>2</sub> en torno al 80% (dependiendo de las fugas).
- **Ventilaci3n mecánica invasiva:** forma invasiva de ventilaci3n con presi3n positiva, el flujo var3a seg3n las necesidades del paciente y la FiO<sub>2</sub> llega al 100% si lo precisa.

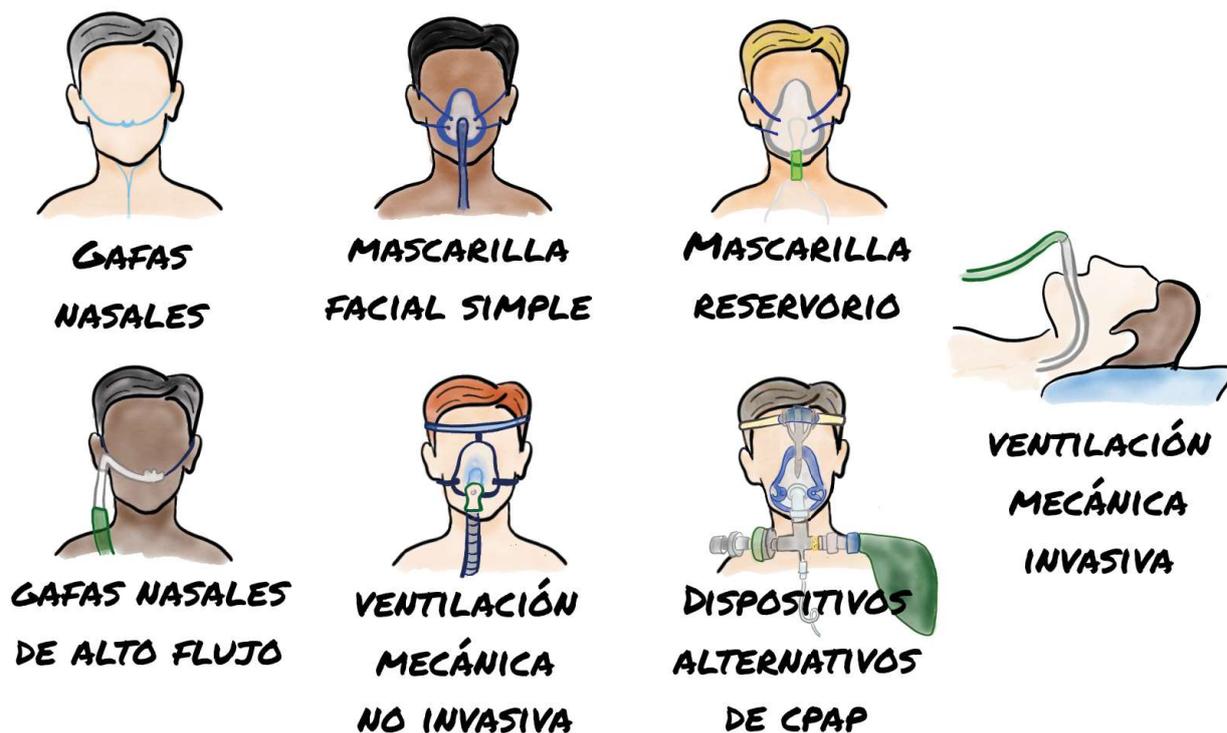


Imagen 3: Dispositivos de oxigenoterapia

## e. Tratamiento de soporte

Como tratamiento de soporte se utilizaba analgesia y antipiréticos convencionales, como paracetamol, metamizol o dexketoprofeno, sueroterapia si existe inestabilidad hemodinámica o como paso intermedio a nutrición parenteral en pacientes con insuficiencia respiratoria grave en los que no se podía mantener la tolerancia oral. Además, según la situación clínica, se utilizaban otros dispositivos como sondas vesicales para evitar la desaturación por el esfuerzo.

También se establecieron protocolos para la maniobra de decúbito prono, para favorecer la ventilación de todas las áreas pulmonares, en pacientes graves.

## 1.11. Cronología en España: Primera ola

Aunque desde finales de diciembre del 2019 se conocía la presencia de un nuevo coronavirus en China, que estaba produciendo un alto número de muertes, no es hasta el 24 de enero que el Ministerio de Sanidad define los criterios que debía cumplir un enfermo para realizar la RT-PCR de coronavirus: haber visitado recientemente la región de Wuhan (China) o contacto con personas que hubieran sido positiva en la prueba (RT-PCR), siendo el **31 de enero cuando se confirma el primer caso positivo importado** un turista alemán es ingresado en el hospital de Santa Cruz de Tenerife. En las primeras semanas de febrero se confirman los siguientes casos positivos, muchos de ellos relacionados con un partido de fútbol que se celebró en Milán el 19 de febrero entre el Atalanta de Bergamo y el Valencia futbol club, no siendo hasta el **26 de febrero** que se confirma el **primer caso de contagio local** un hombre de

62 años, reportado en Andalucía.

Tras este primer caso de contagio local los casos positivos comienzan a crecer rápidamente. A día 1 de marzo en la parte norte de Italia se encuentra el mayor brote europeo. El 3 de marzo se confirma la **primera muerte por COVID-19** en España y Europa, tras una investigación forense y una necropsia se confirma que un hombre fallecido el 13 de febrero en Valencia estaba infectado con coronavirus, había sido diagnosticado de una neumonía grave de origen desconocido tras un viaje a Nepal.

El día 14 de marzo del 2.020 el Gobierno de España decreta el **estado de alarma** iniciando la cuarentena del país con el confinamiento domiciliario obligatorio, con 5.232 casos confirmados y 133 muertos. El confinamiento duró un total de 98 días, siendo una situación sin precedentes que solo podía equipararse a la pandemia de gripe de 1.918, que infectó aproximadamente al 5% de la población mundial falleciendo el 2% (50 millones de personas).

Durante ese mes el aumento de los casos fue exponencial lo que provoca que el sistema sanitario sufra un colapso y estrés nunca vistos, llevando al desbordamiento de los hospitales, que en algunos casos triplicaron camas, con apertura de UCIs en zonas hospitalarias no destinadas a ello, como los quirófanos o zonas de reanimación, con los servicios de urgencias al límite, con más de 2.500 pacientes pendientes de ingreso solo en la comunidad de Madrid. En esta situación se decide el montaje de pequeñas carpas en los parkings de los hospitales como zonas de apoyo.

A mediados de marzo sin conseguir controlar aún la situación se decidió cerrar las fronteras españolas, ese mismo día Madrid habilitó en IFEMA (Institución Ferial de Madrid) 150 camas para personas sin hogar.

El día 19 de marzo se abre el primer **hotel medicalizado** con el objetivo de aliviar la presión asistencial permitiendo a los pacientes con síntomas leves e imposibilidad de aislamiento domiciliario realizar a la cuarentena en los hoteles. Dos días más tarde se inician las obras para la apertura de un hospital de campaña en el recinto IFEMA.

El pico de contagios se alcanzó a finales de este mes con 10.471 casos nuevos el día 20 de marzo, y el pico de mortalidad en la primera semana de abril con un registro en España de 950 muertes en un día.

En las siguientes semanas y con todas las medidas adoptadas se consiguió que la incidencia de nuevos casos comenzara a disminuir progresivamente. El día 26 de abril el número de casos nuevos fue de 653 a partir del 6 de mayo ya estaban por debajo de 500 contagios al día. Con estos datos se **inició la desescalada**, con un plan en el que progresivamente se disminuían las medidas de confinamiento y restricciones de la movilidad,

El día 21 de junio la mayoría de las provincias concluyen el plan de desescalada, alcanzando el menor número de contagios por día desde el inicio de la pandemia y finalizando así la llamada “primera ola de COVID-19” tras un total de 245.938 contagios con 28.315 muertes con COVID-19 confirmado y

150.376 recuperados.

### a. Primera Ola en Madrid

En la primera ola la Comunidad de Madrid sufrió la mayor tasa de incidencia de casos de COVID-19 en España, notificándose casi 65.000 casos, el primero de ellos a finales de febrero, de estos requirieron ingreso cerca de un 65%.

Antes de que se iniciara la pandemia los hospitales la Comunidad de Madrid contaban con un total de 13.482 camas de agudos y 522 camas de UCI<sup>129</sup>, repartidas en más de 40 hospitales públicos y privados. Este número se vio superado en las últimas semanas de marzo superando el 100% de ocupación de camas de agudos el 28 de marzo. El 2 de abril se alcanzó el número máximo de pacientes hospitalizados por COVID-19, con un total de pacientes hospitalizados de 16.174, unos días más tarde, el 5 de abril, se alcanzó el máximo de pacientes en camas de UCI 1.520 (casi el triple del total de camas con las que contaban los hospitales de la Comunidad de Madrid al inicio de la pandemia) (Imagen 4), a estos pacientes había que sumar los pacientes no COVID-19.

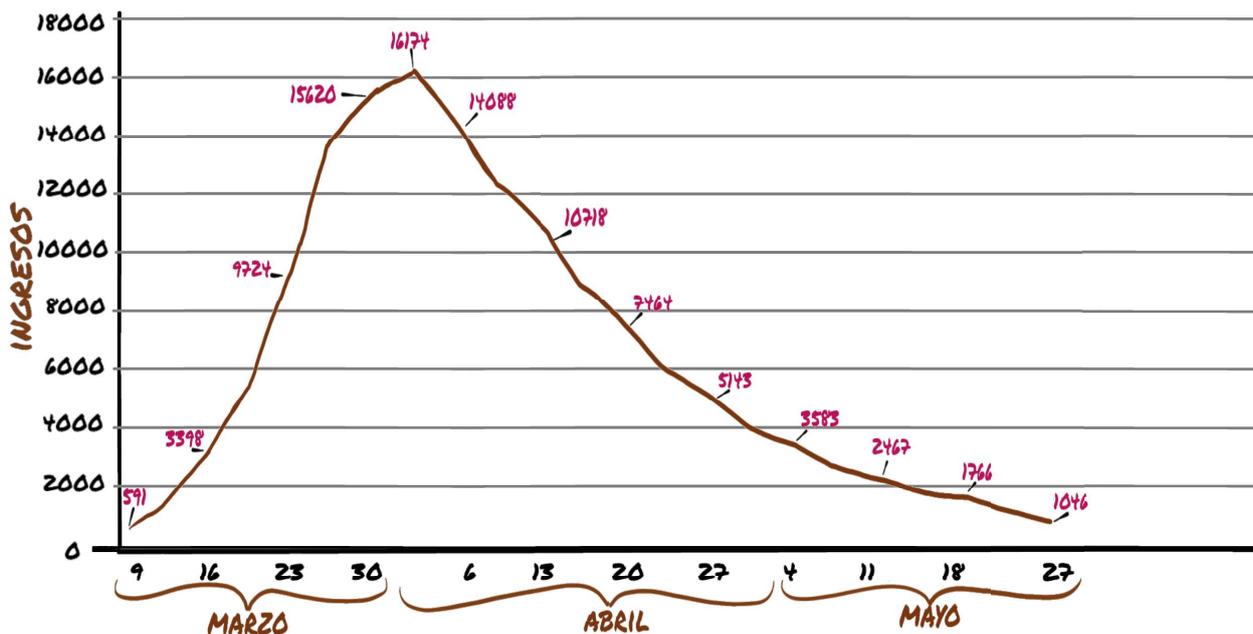


Imagen 4: Registro de ingresos (adultos) por COVID-19 Comunidad de Madrid

\*Datos compartidos por 62 hospitales madrileños a través de COVID19 MADRID-S.P.M (@covid19\_m)

Para hacer frente a esta oleada de pacientes agudos, se vieron obligados, los hospitales de la C. Madrid, a añadir camas adicionales en zonas de hospitalización improvisadas como gimnasios de fisioterapia, bibliotecas, carpas en los parkings de los hospitales, camas de UCI en zonas de quirófano o de reanimación y a la apertura del Hospital de Campaña COVID-19 IFEMA.

Durante este periodo se interrumpió casi con totalidad las actividades hospitalarias no relacionadas con el COVID-19.

## b. Hospital de Campaña COVID-19 IFEMA

El día 21 de marzo con 24.926 casos confirmados y 1.326 muertes, pese a las medidas tomadas en los centros hospitalarios de la Comunidad de Madrid, la capacidad de atención a los pacientes se había visto superada por la demanda, abriendo el **Hospital de Campaña COVID-19 IFEMA**, como dispositivo de emergencia, con el objetivo de descongestionar los hospitales.

A las 48 horas de la apertura había ingresados 350 pacientes en el hospital de campaña. Los pacientes eran derivados desde las urgencias de los hospitales convencionales. Inicialmente la gravedad de los mismos era leve y no presentaban factores de riesgo o comorbilidades que hicieran sospechar de la progresión de la enfermedad, pero a medida que aumentaron los casos, y las instalaciones del hospital de campaña mejoraron, incluyendo la apertura de la UCI, se permitió el traslado de cualquier tipo de paciente.

A su apertura contaba con un único pabellón, el pabellón 5 con un total de 350 camas, fue el pabellón provisional hasta que se finalizaron las obras, alojó a un total de 481 pacientes leves y cerró el día 30 de marzo (Imagen 5).

Posteriormente abrieron otros dos pabellones: el Pabellón 9, que abrió el 26 de marzo y contaba con 750 camas, y el Pabellón 7, abierto el 30 de marzo con 550 camas. Estos dos pabellones tenían una estructura más parecida a un hospital convencional, incluyendo las conducciones de gases medicinales, pruebas de laboratorio y de imagen urgentes, historia clínica electrónica y organización en controles de controles similar a como se organizan las zonas de críticos en urgencias (Imagen 5).



Imagen 5: Pabellón 5 provisional (a la izquierda) y Pabellón 9

El 1 de abril se abrieron las 16 camas de la UCI en el Pabellón 9, en esa fecha desde la apertura del hospital había habido 1.400 ingresos y 535 altas; cuando cerró sus puertas el día 1 de mayo, se había atendido un total de 3.817 pacientes.

# 2 | ECOGRAFÍA

**E**n el siglo VI. (a.C) Pitágoras escribió sobre la naturaleza de los intervalos musicales de los instrumentos de la cuerda, iniciándose aquí la acústica, la ciencia de las **ondas mecánicas**, siendo este el origen de la ecografía.

El sonido es una secuencia de ondas de presión que se propagan por medios sólidos, líquidos o gaseosos, produciendo una vibración o proceso de compresión-descompresión en estos medios elásticos que se irá transmitiendo a los medios vecinos hasta el agotamiento. Los **ultrasonidos** son ondas cuya frecuencia excede el límite superior de las frecuencias audibles para el oído humano, superando por tanto los 20.000 hertzios.

La **ecografía** es una técnica diagnóstica que permite estudiar la anatomía, creando imágenes bi-tridimensionales mediante haces de ultrasonidos. Cada órgano transmite los ultrasonidos de forma diferente, dependiendo de su arquitectura y composición, el ecógrafo analiza los ecos reflejados de estos ultrasonidos al chocar con cada estructura, y crea una imagen a partir de estos ecos<sup>130</sup>.

En 1.794 el biólogo italiano Spallanzani describió por primera vez cómo los murciélagos eran capaces de guiarse en la oscuridad mediante sonidos no audibles para los humanos. En los siguientes años se desarrolló el uso de los ultrasonidos, siendo uno de sus primeros usos la identificación de icebergs bajo el agua, tras el desastre del Titanic en 1.912. Llegando a la medicina el 1.940, utilizados para detectar tumores cerebrales por los hermanos Dussik. Desde entonces, la ecografía ha tenido una notable evolución hasta llegar a la ecografía que la conocemos hoy en día, empleándose con fines diagnósticos, terapéuticos y de seguimiento. Además, en las últimas dos décadas el desarrollo de equipos compactos y portátiles ha permitido que esta técnica sea más accesible, desarrollándose en estos últimos años la **ecografía clínica** o a pie de cama<sup>130</sup>, de la que hablaremos más adelante.

## 2.1. Ecografía en medicina, ventajas y limitaciones

La ecografía es una **técnica sencilla, accesible**, que puede realizarse en espacios pequeños, **rápida** y **bien tolerada**, que se adapta a la situación clínica del paciente, pudiendo además **desplazarse**, gracias a los equipos portátiles, por lo que se puede utilizar prácticamente en cualquier entorno, incluyendo en medios extrahospitalarios.

Es además **reproducible**, permitiendo que se realice por diversos profesionales siguiendo unas

pautas, obteniendo imágenes con alta concordancia.

También permite ver la **imagen en tiempo real y grabar** las pruebas para revisar las imágenes.

Al contrario que la radiación ionizante o el uso de contrastes, **carece de efectos secundarios** lo que hace a esta técnica ideal para el seguimiento en la gestación, y permite la repetición siempre que se necesite para, por ejemplo, objetivar la respuesta a un tratamiento.

Es importante decir que se trata de una **técnica económica**, una vez adquirido el equipo de ultrasonidos este permite la realización de múltiples estudios,

Existen **desventajas** como que hay estructuras que no pueden ser valoradas con la ecografía como puede ser las superficies óseas o en presencia de aire. Tiene una elevada sensibilidad para detectar lesiones, pero la especificidad es menor, especialmente en tumores, y además, en manos inexpertas existe riesgo de malinterpretar los hallazgos y los artefactos, siendo una técnica explorador-dependiente.

Con todo esto y con las escasas desventajas que presenta la ecografía se ha abierto paso como una herramienta de gran utilidad, siendo una técnica idónea para usarse como método diagnóstico, para valorar de la evolución clínica, la realización de procedimientos diagnósticos y terapéuticos y comprobar la respuesta a tratamientos<sup>130</sup>, entre otras utilidades.

### a. Seguridad de la ecografía

Aunque la ecografía se ha posicionado como una **técnica segura**, existen una serie de efectos como resultado de la interacción de los ultrasonidos con las moléculas biológicas a medida que atraviesan un tejido (bioefectos). Aunque con la evidencia científica disponible hasta la fecha **no se ha observado que exista riesgo con los ultrasonidos utilizados en la medicina**, es importante conocer los tipos de bioefectos que pueden producir los ultrasonidos y sus mecanismos:

- **Mecanismos térmicos:** el efecto más relevante es la **calefacción**, se produce por la absorción de una pequeña parte de la energía del haz de ultrasonidos por los tejidos y se transforma en energía calorífica. Esto dependerá de la intensidad, la duración y la concentración focal de los ultrasonidos sobre un tejido.
- **Mecanismos mecánicos:** el mecanismo más relevante es la **cavitación acústica**, que se produce por la propagación de ondas de presión en un fluido, formándose burbujas de gas o vapores en dicho fluido. La liberación de esta energía podría producir la destrucción de la materia que rodea a la cavidad, este mecanismo es el usado en la litotricia.

Para controlar estos efectos existen indicadores de seguridad en la pantalla de los ecógrafos, el índice térmico, que estima la elevación de la temperatura del tejido que podría ser posible bajo las denominadas “condiciones razonables en el peor de los casos” y el índice mecánico que se utiliza como indicador de la actividad de cavitación.

Como se ha dicho estos índices se mantienen dentro de los límites de seguridad en las técnicas ecográficas dentro de la medicina, pudiendo decir que **la ecografía en la práctica clínica es una técnica carente de efectos secundarios**, pero es importante recordar la regla de oro de la protección radiológica **ALARA** que corresponde a las siglas inglesas de la expresión “tan bajo como sea razonablemente posible” (*As Low As Reasonably Achievable*), es decir que la exposición a la técnica sea la menor posible teniendo en cuenta las necesidades sanitarias, los aspectos técnicos y económicos.

## 2.2. Ecografía clínica o POCUS

La ecografía clínica o POCUS “*point-of-care Ultrasound*”, es aquella que se realiza por el médico directamente responsable del paciente, de forma sistematizada como complemento a la exploración física habitual<sup>131</sup>. Este tipo de ecografía es el que realiza en médico internista<sup>132</sup>, y tiene las siguientes características<sup>133</sup>:

- Es realizada por el mismo médico que realiza la historia clínica, la exploración física y que toma las decisiones terapéuticas, lo que le permite integrar la información de la ecografía clínica en el contexto de cada paciente concreto, permitiendo tomar decisiones inmediatas.
- No pretende hacer una exploración anatómica completa y estructurada, si no que su objetivo es el de responder preguntas concretas, generalmente que se responden con un sí o un no, que afecten al manejo del paciente.
- Se realiza a la cabecera del paciente, es decir, el ecógrafo se traslada hasta el lugar dónde se encuentre el enfermo, sin necesidad de que este sea trasladado, pudiendo, además, realizarse el estudio tantas veces como sea necesaria.

En la ecografía clínica es esencial integrar los datos ecográficos con la clínica del paciente, la exploración física y resto de pruebas complementarias, y no guiarnos por los datos ecográficos de forma aislada.

En los siguientes apartados se explicarán los usos habituales de la ecografía clínica por el médico internista.

## 2.3. Ecografía pulmonar

La mayoría de los avances en este campo se deben a investigaciones a partir de los años 90. A finales de los años 70 se consideraba al pulmón un órgano inaccesible, ya que las ondas de ultrasonidos se propagan mal en el aire y tenía el inconveniente añadido de la presencia de estructuras óseas.

Por esto, la ecografía pulmonar no tiene base anatómica, si no que se basa en la detección de

algunos de los artefactos producidos al atravesar los haces de ultrasonidos la línea pleural<sup>134,135</sup> y en la interpretación de los mismos:

- **Reverberación:** cuando un haz de ultrasonidos rebota contra una estructura con gran reflexión (hiperecoica) y estos ecos son reflejados a nivel del transductor entrando de nuevo en el paciente. Se suele producir en zona con interfases muy distintas. Aparece como múltiples líneas hiperecoicas paralelas a la estructura original y que van disminuyendo de intensidad. Por ejemplo, a nivel del gas del tubo digestivo.
- **Cola de cometa:** se producen al interactuar el ultrasonidos con una interfase estrecha y muy ecogénica, son reverberaciones de la interfase que al ser muy pequeña produce una imagen que simula una cola de cometa. Aparecen líneas verticales hiperecogénicas que desaparecen al final de la pantalla. Por ejemplo, a nivel de la pleural cuando existe edema intersticial.

A continuación, se explicará la técnica de exploración y los principales usos de la ecografía pulmonar.

### a. Técnicas de exploración

En primer lugar, elegiremos la sonda que mejor se adapte a nuestro objetivo, en el caso de la ecografía pulmonar se puede utilizar la sonda lineal para estudiar la línea pleural o la sonda convex. Pudiendo realizar cortes longitudinales y transversales del pulmón.

La mayoría de los protocolos identifican **3 áreas de exploración** por cada pulmón: **anterior** (entre el esternón, línea axilar anterior, clavícula y diafragma) que se puede dividir en superior e inferior; **lateral** (entre la línea axilar anterior y posterior, la axila y el diafragma) que también se puede dividir en superior e inferior; y el área **posterior** (entre la línea axilar posterior, línea paravertebral, borde de trapecio y diafragma) en este caso al ser el área de mayor tamaño se suele dividir en superior, medio e inferior.

### b. Parénquima pulmonar normal- Patrones básicos

En un pulmón aireado se refleja aproximadamente el 99% de lo ultrasonidos al pasar a través de la pleural, generando artefactos.

Lo primero que nos vamos a encontrar es el denominado **signo del murciélago**, llamado así por la semejanza con un murciélago con las alas desplegadas. En un corte transversal observaremos las costillas como una línea hiperecoica con su sombra acústica posterior, aproximadamente a medio cm bajo la línea que une los bordes anteriores costales encontramos una línea hiperecoica, la **línea pleural**, que representa la pleura visceral y parietal.

Una vez el ultrasonidos atraviesa la línea pleural encontraremos las **líneas A**, líneas hiperecoicas

horizontales que se producen por el artefacto de reverberación de la línea pleural, son paralelas y equidistantes a esta. Aunque es el patrón habitual del pulmón sano, lo encontraremos siempre que exista aire, por lo que podremos verlo también en caso de neumotórax, embolia pulmonar, EPOC.

Si cambiamos del modo B ecográfico al modo M obtendremos el **signo de la orilla**, donde podremos observar el **deslizamiento pleural**.

Estos patrones se representan en la imagen 6



Imagen 6: patrones de la ecografía pulmonar

### c. Patrón intersticial

Este patrón se basa en el artefacto de cola de cometa, producido por el engrosamiento de los septos interlobulares (por fibrosis o edema intersticial) lo que da lugar a la presencia de **líneas B**, líneas hiperecoicas verticales que se inician en la pleura y alcanzan el final de la pantalla, en su transcurso borran las líneas A<sup>136,137</sup>.

El patrón intersticial ecográfico se definió en 2009<sup>138</sup> como la presencia de al menos 3 líneas B en al menos un área de cada hemitórax. El patrón intersticial puede evolucionar ecográficamente a la vez que el paciente evoluciona clínicamente, pudiéndose producir la fusión de las líneas B por empeo-

ramiento del engrosamiento de los septos, cuando estas líneas B se fusionan y ocupan por completo el espacio intercostal, de manera que solo se observa una única línea B muy gruesa sin pulmón sano en ese espacio se denomina **lung rocket** (signo de cohetes o pulmón blanco). A **nivel pleural** podemos observar alteraciones como engrosamiento o irregularidades de la línea pleural (imagen 7.).

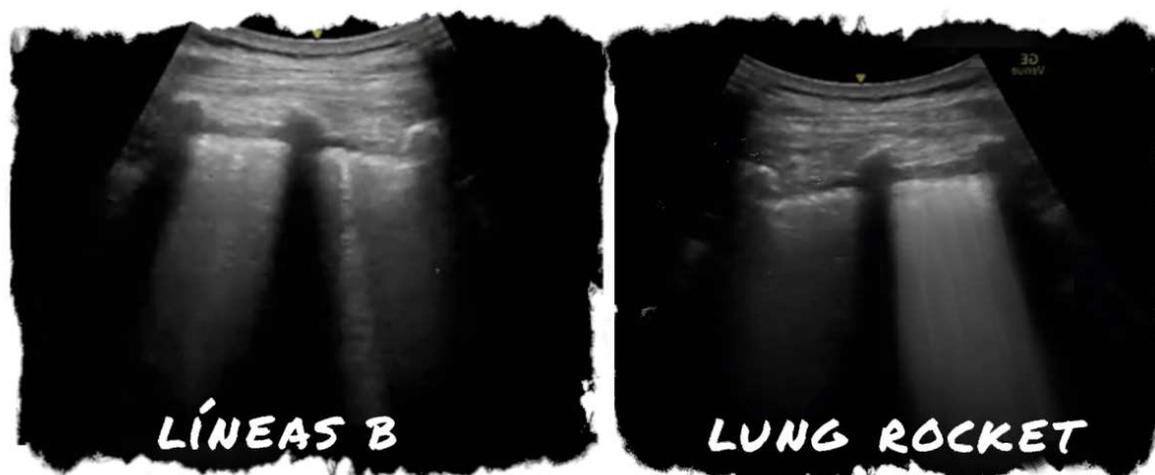


Imagen 7: patrón intersticial pulmonar

Este patrón se puede observar en otras patologías, en la tabla 2 se describen las principales características de las patologías que presentan síndrome intersticial.

Tabla 2: características de las etiologías del síndrome intersticial

	EAP cardiogénico	IC crónica	SDRA	Fibrosis pulmonar
<b>Disnea</b>	Aguda o empeoramiento brusco	Crónica	Aguda o empeoramiento brusco	Crónica
<b>Líneas B</b>	++++	+ / ++	++++	+ / ++
<b>Distribución</b>	Bilateral, difuso	Bilateral, en bases	Bilateral, difuso, no homogénea	Bilateral basal y posterior
<b>Otras alteraciones</b>	Derrame pleural, colapso vena cava inferior disminuido	Derrame pleural	Alteraciones línea pleural, consolidaciones	Alteraciones de la línea pleural
<b>Ecocardiografía</b>	Patológico	Patológico	Normal	Normal

EAP: edema agudo de pulmón; IC: insuficiencia cardíaca; SDRA: Síndrome de distrés respiratorio agudo

#### d. Consolidación

Cuando existe una consolidación pulmonar, siempre y cuando esta esté en contacto con la pleura, existe una auténtica ventana para valorar el parénquima pulmonar, sus estructuras vasculares y bronquiales, por la disminución del aire a dicho nivel. La sensibilidad ecográfica cuando se compara con la TC para el diagnóstico de consolidaciones está en torno al 83%<sup>139</sup>. Desde el punto de vista etiopatológico existen 4 tipos de consolidaciones:

- **De etiología inflamatoria:** las consolidaciones neumónicas en su fase precoz presentan estructuras homogéneas similar a la ecogenicidad del hígado (hepatización), por la ausencia del aire alveolar, a medida que se reaírea la zona afectada se observarán múltiples artefactos, el signo más característico es el **broncograma aéreo**, que se presenta como estructuras lineales hiperecogénicas en el seno de una consolidación, existiendo cambios con la ventilación. Suelen observarse además **líneas B** por la afectación intersticial local.
- **De etiología mecánica (atelectasias)** por compresión **extrínseca** en las que observaremos una morfología puntiaguda (por ejemplo, en el derrame pleural), u **obstructiva** por obstrucción del flujo aéreo en los bronquios centrales o periféricos, en la que observaremos hepatización del parénquima con broncograma aéreo periférico, pero no en el seno de la consolidación.
- **De etiología vascular:** en el caso del infarto pulmonar observaremos una evolución temporal, en primer lugar, por la ocupación de los alveolos por la hemorragia tendremos una imagen hipoeoica de bordes redondeados y con separación nítida del pulmón sano sin broncograma aéreo, posteriormente cuando se reabsorbe el contenido hemorrágico (por la fibrinólisis) tendremos una imagen heterogénea de morfología triangular con su base en la pleura. En ocasiones se puede observar en el vértice una estructura tubular hipoeoica que corresponde al vaso trombosado.
- **De etiología neoplásica:** en torno al 40% de los tumores son periféricos, lo que permite observarlos mediante ecografía, la ecogenicidad es variable y no presentan broncograma aéreo, su borde suele estar bien delimitado y en ocasiones muestran excrescencias hacia el pulmón sano pudiendo invadir otras estructuras.

### e. Otros

La ecografía pulmonar ha demostrado tener una sensibilidad y especificidad alta para el diagnóstico de **neumotórax**<sup>140</sup>. Existen distintos signos que nos deben hacer sospechar o descartar la presencia de neumotórax, en primer lugar, la presencia de deslizamiento pleural excluye el neumotórax, mientras que la ausencia de deslizamiento es muy sugerente del mismo. En el modo M la ausencia de deslizamiento pleural se denominará patrón en código de barras. Cuando el paciente está en apnea, tampoco existe deslizamiento pleural, sin embargo, al encontrarse ambas pleuras adheridas se transmite el impulso del latido cardíaco, y se observará en el modo M como pulso-pulmón, lo que descarta la presencia de neumotórax. Existe además un signo que es 100% específico de neumotórax, el denominado punto pulmón, que se produce cuando observamos en la misma imagen ecográfica hallazgos de pulmón sano (deslizamiento pleural y líneas A) junto con signos de neumotórax (ausencia de deslizamiento).

La ecografía tiene también alta capacidad para detectar colecciones líquidas, en el caso del **derrame pleural**<sup>140</sup> lo observaremos en zonas declives (siempre y cuando no esté encapsulado) entre las

hojas pleurales, como una imagen anecoica (en algunas ocasiones con ecos en su interior que harán sospechar de la presencia de tabiques o de derrames tipo exudativo). Si el derrame es lo suficientemente grande podremos observar una consolidación pulmonar de etiología mecánica extrínseca, observando el pulmón atelectasiado, que flota en el derrame y durante la inspiración (al expandirse el pulmón por la entrada de aire) podremos observar como la pleura visceral se acerca a la parietal, en el modo M a esto se le llama signo del sinusoides.

## 2.4. Ecografía multiórgano

En los últimos años se ha desarrollado el concepto de **ecografía multiórgano** cuando se combinan distintos tipos de ecografía para dar respuesta a una situación clínica concreta, por ejemplo, para valorar a un paciente con shock realizando una ecocardiografía, ecografía de vena cava inferior y la ecografía pulmonar o en sospecha de ETEV realizando ecografía de miembros inferiores buscando TVP y ecocardiografía buscando datos que sugieran TEP o en un paciente con disnea realizando un diagnóstico diferencial entre distintas patologías como puede ser neumonía, insuficiencia cardíaca, TEP...

Se puede entender como una **exploración física “ampliada”** mediante ecografía, que mejora la rentabilidad de la exploración física tradicional<sup>141,142</sup>, que aporta información muy valiosa permitiendo **englobar todos los hallazgos ecográficos**, tomando decisiones diagnósticas y terapéuticas de forma temprana, ya que se realiza **a pie de cama**, para un manejo adecuado de cada paciente.

Además de la ecografía pulmonar que se ha descrito más ampliamente en el apartado pulmonar, en la ecografía multiórgano se incluyen las siguientes ecografías:

### a. Ecografía de miembros inferiores

La valoración ecográfica del **sistema venoso profundo proximal de miembros inferiores** se utiliza para el diagnóstico de TVP<sup>143,144</sup>. Iniciaremos el estudio a nivel femoral proximal, cerca de la ingle, visualizando el paquete vascular (arteria femoral, vena femoral común y safena mayor), si con la compresión de la sonda las venas colapsan completamente, se excluye la presencia de trombo en su interior, si, por el contrario, no es colapsable significa que existe trombo en su interior. Las arterias por el contrario no son colapsables debido a la presión que existe en el interior de su luz.

Una vez realizada la compresión a nivel de la ingle desplazaremos la sonda hacia abajo, dejando de ver la vena safena mayor, viendo entonces la vena femoral común y la arteria femoral bifurcada en superficial y profunda, realizando de nuevo la compresión a dicho nivel, continuaremos desplazando la sonda hacia abajo donde se verá la división de la vena femoral en profunda y superficial, realizando de nuevo la compresión cuando observemos solo la arteria femoral superficial y vena femoral superficial.

Tras esto con el paciente en decúbito supino con flexión de la rodilla, o en decúbito prono si la situación clínica lo permite, se colocará la sonda en el hueco poplíteo para valorar la vena poplíteo que

estará acompañada por la arteria poplítea.

El estudio de la TVP distal (más allá de la vena poplítea) tiene una sensibilidad inferior a la proximal y el riesgo de evolución a TVP proximal es menor del 20% y aún menor de que evolucione a TEP, además tampoco hay evidencia de que el tratamiento de esta disminuya la progresión, por lo que no está indicado de rutina su estudio, si se sospecha TVP se puede repetir el estudio en 10-14 días para ver si existe progresión de una TVP distal no detectada previamente.

En los casos en los que se sospeche **embolia de pulmón**, también puede ser útil el estudio de trombos a nivel del sistema venoso profundo de extremidades inferiores, dado que, en una situación de sospecha clínica, si existe TVP, se puede establecer el diagnóstico de ETEV e iniciar anticoagulación, aun en el caso de no poder confirmar la existencia de TEP por ejemplo por inestabilidad del paciente que impide la realización de Angio-TC o por contraindicación del mismo, por ejemplo, por embarazo o por imposibilidad del uso de contraste por enfermedad renal, alergia...

## b. Ecocardioscopia

La ecocardiografía básica puede evaluar de forma simplificada parámetros de interés, no para realizar un estudio completo del corazón, si no para dar respuesta a una pregunta concreta que permita orientar el diagnóstico y tratamiento de una situación clínica concreta. Existen múltiples estudios en los que se demuestra que con entrenamiento y experiencia limitados, se pueden realizar exámenes con un elevado grado de concordancia y reproductividad<sup>145,146</sup>

De forma general, con la sonda sectorial, buscaremos el corazón en la proyección paraesternal en su eje largo y eje corto, en la proyección apical 4 cámaras y en la proyección subcostal o subxifoidea.

A continuación, se resumen los usos básicos de la ecocardioscopia:

- **Valoración de la función del ventrículo izquierdo:** permite realizar una estimación de la fracción de eyección de un paciente sin necesidad de hacer mediciones complejas, respondiendo a la pregunta de si el paciente tiene una fracción de eyección de ventrículo izquierdo normal, ligeramente deprimida o gravemente disminuida. Los métodos para esto son la medición de la excursión sistólica del anillo mitral o MAPSE (“*mitral annular plane systolic excursion*”)<sup>147</sup>, la distancia e-septum<sup>147,148</sup>, y de forma subjetiva el engrosamiento del endocardio en sístole.
- **Valoración de la función del ventrículo derecho:** mediante la excursión sistólica del anillo tricuspideo o TAPSE (“*tricuspid annular plane systolic excursion*” o desplazamiento del anillo tricuspídeo).
- Datos indirectos de **aumento de la presión del ventrículo derecho:** sus paredes se arquean hacia el ventrículo izquierdo, iguala o incluso supera el tamaño del ventrículo izquierdo o existe un movimiento anormal a nivel del septo interventricular,

que se dirigirá hacia el ventrículo izquierdo en diástole.

- Valoración de la **vena cava inferior**: Existe una relación directa entre el diámetro máximo de la vena cava inferior y su colapsabilidad con la presión venosa central y la presión de la aurícula derecha<sup>149</sup>, también ha demostrado utilidad en la respuesta a fluidos<sup>150</sup>. Hay que tener en cuenta que existen otras causas de aumento de la presión auricular derecha, en la que no se recomienda tratamiento depletivo como el taponamiento pericárdico, neumotórax a tensión, pericarditis constrictiva, TEP agudo e infarto del ventrículo derecho, que se valorarán según la situación clínica del paciente.
- **Derrame pericárdico**: se observa entre las dos capas del pericárdico, presentándose como una franja anecoica. De esta forma, en la situación clínica adecuada, podemos reconocer signos precoces de **taponamiento cardiaco** como son la aurícula derecha colapsada en sístole y el ventrículo derecho en diástole, junto con una vena cava inferior distendida sin cambios inspiratorios, y el signo del bamboleo cardiaco.

### c. Ecografía abdominal

La ecografía clínica también se puede utilizar para valorar los **órganos abdominales**, para ello se utilizará la sonda convex deslizando la sonda por el abdomen con el paciente en decúbito supino.

Con este examen se puede valorar si existe alteraciones de la estructura hepática o del bazo (lesiones ocupantes de espacio como quistes o abscesos, infartos, o rotura esplénica), si existe aumento del tamaño de los mismos puede valorarse y medirse. También se puede valorar la vía biliar extra e intrahepática (presencia de cálculos biliares, datos de colecistitis, dilatación del colédoco...), los riñones y la vía urinaria (cólico renoureteral, hidronefrosis o retención aguda de orina). Además, se puede valorar la **aorta abdominal** estudiar su diámetro a lo largo de todo su recorrido para descartar la presencia de aneurisma.

Por último, hay que destacar que se puede utilizar para valorar la presencia de líquido libre abdominal, mediante el **protocolo FAST** dirigido a pacientes traumatológicos en un escenario de inestabilidad hemodinámica, pero que se puede ampliar a otras situaciones de emergencia. Se estudiará la presencia de líquido libre en la fosa de Morrison (entre hígado y riñón derecho), en el receso esplenorenal, en la pelvis a nivel del fondo del saco de Douglas, y en la cavidad pericárdica a través de la ventana subxifoidea.

## 2.5. Ecografía multiórgano en la COVID-19

Durante la epidemia por SARS-CoV-2 la ecografía clínica, especialmente la ecografía pulmonar,

dada la predilección del virus por producir daño a dicho nivel, ha ganado importancia, sin embargo, aunque la principal causa de muerte en esta infección es la insuficiencia respiratoria, existe afectación a otros niveles, con un curso clínico variable y múltiples complicaciones, pudiendo utilizar la ecografía multiórgano para la valoración de los enfermos.

A continuación, se explicará brevemente, la utilidad de la ecografía clínica en la infección por SARS-CoV-2.

### a. Ecografía pulmonar en la COVID-19

Al inicio de la pandemia, varios autores, destacando Volpicelli<sup>151</sup> y Soldati<sup>152</sup>, recalcaron la importancia del uso de la ecografía en la COVID-19 dado que permite la identificación temprana de la neumonía. Además describieron, junto con otros autores como Peng, una serie de hallazgos típicos y patrones ecográficos en la COVID-19<sup>151,153-155</sup>, similares al patrón intersticial. Estos hallazgos, que suelen presentarse de predominio bilateral y posterobasal, son los siguientes:

- **Líneas B no homogéneas** con áreas de pulmón normal.
- Irregularidad y disrupción pleural.
- Consolidaciones periféricas de pequeño tamaño (<1 cm), denominadas **consolidaciones subpleurales**.

Diferenciándose etapas cronológicas de la enfermedad mediante ecografía que tienen buena correlación con la TC<sup>117,151</sup>:

- **Enfermedad leve:** caracterizado por presencia de líneas B, irregularidades de la pleural y consolidaciones subpleurales, con áreas de pulmón sanas. En la TC se observa opacidades con aspecto de vidrio deslustrado.
- **Enfermedad moderada:** aumento de las líneas B que confluyen entre sí. En la TC se observa confluencia de las opacidades en vidrio deslustrado.
- **Enfermedad grave:** aumento de las líneas B, con imágenes de lung rocket, con presencia de consolidaciones > 3 cm. En la TC se observan consolidaciones neumónicas y vidrio deslustrado de generalizado.

Se han descrito múltiples sistemáticas para llevar a cabo la exploración torácica. Al inicio de la pandemia, Soldati et al<sup>155</sup> y Volpicelli et al<sup>154</sup>, propusieron, de forma independiente unas sistemáticas en el paciente con COVID-19 y diferentes puntuaciones que se asignaba a cada hallazgo para valorar la afectación y la evolución. La importancia de esto es, que la exploración que se lleve a cabo, sea reproducible y homogénea. Por ejemplo, en el caso Soldati et al<sup>155</sup> propusieron una exploración pulmonar que incluía 14 campos: 4 anteriores (2 en cada pulmón), 4 laterales (2 en cada pulmón) y 6 posteriores (superior, medial e inferior en cada pulmón), y puntuaciones diferentes según los hallazgos de cada uno de los 14 campos pulmonares. Las puntuaciones de Soldati et al<sup>155</sup> fueron las siguientes:

- Score 0: sin afectación.
- Score 1: líneas B aisladas o pleura irregular.
- Score 2: líneas B confluyente y/o consolidación subpleural.
- Score 3: consolidación >1cm.

Hay que añadir, que la ecografía pulmonar, nos ayudará a hacer **diagnóstico diferencial** con otras enfermedades que produzcan clínica similar a la COVID-19 e insuficiencia respiratoria aguda, como puede ser la insuficiencia cardíaca o infecciones respiratorias; y a valorar otros diagnósticos cuando los hallazgos ecográficos no sean los habituales en esta infección, como puede ser la presencia de derrame pleural (raro en la infección por SARS-CoV-2)<sup>156</sup>.

### b. Ecografía de extremidades inferiores en la COVID-19

En la infección por SARS-CoV-2 como ya se ha explicado es muy frecuente la presencia de enfermedad tromboembólica, es por ello que la ecografía de miembros inferiores cobra utilidad especialmente en dos escenarios clínicos:

- Para confirmar la presencia de TVP a pie de cama en pacientes con signos clínicos, evitando la necesidad de realizar otras pruebas y pudiendo iniciar el tratamiento de forma inmediata.
- Ante la sospecha de TEP con imposibilidad de realizar TC por inestabilidad clínica que no recomiende el traslado del paciente o contraindicación de contraste. En el caso de que se detecte una TVP proximal se puede asumir la presencia de TEP en pacientes con síntomas compatibles con el mismo.

### c. Ecocardiografía en la COVID-19

Aunque la mayoría de los pacientes que presentan afectación cardíaca en la COVID-19 no presentaban cardiopatía estructural, como ya se ha descrito previamente, la ecocardiografía puede ser útil para detectar, por ejemplo, la disfunción ventricular en casos de miocarditis asociada a la infección o de síndromes coronarios agudos, también para valorar el compromiso de las cavidades derechas en sospecha de TEP (se ha constatado que la detección de signos de sobrecarga derecha en el ecocardiograma se asocia a una alta probabilidad de ETEV<sup>75</sup>), o para el diagnóstico diferencial ante la sospecha de insuficiencia cardíaca.

Por otro lado se puede emplear también para valorar la gravedad del paciente y adecuar la vigilancia y monitorización, como ya se explicó en el apartado de “complicaciones” del primer tema, en un estudio prospectivo en el que se incluyeron 100 pacientes<sup>75</sup> tanto la disfunción sistólica del ventrículo izquierdo como el tiempo de aceleración de la arteria pulmonar se asociaron con peor pronóstico.

#### **d. Otras exploraciones ecográficas útiles en la COVID-19**

En estos pacientes con COVID-19 por el riesgo de desarrollar la tormenta de citoquinas con la situación de hipercoagulabilidad, se recomienda el empleo de enoxaparina, en ocasiones a dosis más altas de las profilácticas, esto lleva, junto con la alteración de la coagulación (CID-like) al aumento de riesgo de sangrado, entre ellos sangrado retroperitoneal, la ecografía abdominal, puede ayudarnos a diagnosticar este tipo de sangrado visualizando el hematoma a nivel retroperitoneal.

Además, en múltiples infecciones virales pueden presentarse como complicaciones hepatitis o esplenomegalia, permitiéndonos también la ecografía valorar la anatomía de estos órganos.

Al igual que pacientes con otras enfermedades agudas, los pacientes con COVID-19 pueden presentar otras complicaciones, no directamente producidas por el virus, como reagudización de enfermedades de base (insuficiencia cardíaca, EPOC...) o shock séptico por infecciones secundarias, con la ecografía multiórgano se podría realizar diagnóstico diferencial de otras enfermedades, valorar la volemia del paciente, etc.

# III. HIPOTESIS Y JUSTIFICACIÓN DEL ESTUDIO



La ecografía clínica, es una técnica segura, rápida, reproducible, que se puede realizar a pie de la cama del paciente, tanto en hospitales como de forma ambulatoria, y que puede dar información integrada multiórgano, pudiendo situarse como herramienta de gran utilidad para el manejo de los pacientes con infección por SARS-CoV-2<sup>133,157</sup>. En concreto la ecografía pulmonar es una técnica ideal para el diagnóstico de neumonía<sup>113-116</sup> y que tiene buena correlación con los hallazgos de la TC<sup>117,118</sup>, habiéndose identificado al inicio de la pandemia las alteraciones ecográficas características asociadas a la neumonía por COVID-19<sup>153,154</sup>. Además, los hallazgos observados en la ecografía pulmonar se relacionan con la gravedad clínica de los pacientes y con su evolución clínica<sup>158-160</sup>, no existiendo estudios que valoraran la utilidad de la ecografía pulmonar en el seguimiento de los pacientes con neumonía COVID-19 cuando iniciamos nuestro trabajo. Por otro lado la COVID-19 presenta múltiples complicaciones destacando la ETEV, siendo la exploración del sistema venoso profundo de las extremidades inferiores mediante ecografía Doppler importante para el cribado y diagnóstico de la enfermedad tromboembólica<sup>143</sup>, pudiendo además valorar datos indirectos de TEP o complicaciones cardiacas mediante ecocardiografía, u otras complicaciones derivadas de la infección mediante ecografía clínica abdominal.

Por estos motivos consideramos que la **ecografía clínica pulmonar** en el paciente con **infección por SARS-CoV-2, es de utilidad** para el **diagnóstico** de la enfermedad, la valoración de la **gravedad** y **evolución clínica, la detección de complicaciones** (junto con la ecografía multiórgano), la **toma de decisiones en el manejo** del paciente y el **seguimiento** tras el alta hospitalaria.



A horizontal watercolor graphic with a torn-edge effect, transitioning from purple on the left to blue and then light green on the right. The text is centered on this graphic.

# **III. OBJETIVOS DEL ESTUDIO**



# 1 | Objetivos primarios

- **V**alorar si existe relación entre las lesiones pulmonares observadas con la ecografía pulmonar en el momento agudo de la infección por SARS-CoV-2 con la gravedad del paciente medida mediante insuficiencia respiratoria:  $PaO_2/FiO_2$  (PaFi). Secundariamente, calcular el riesgo relativo de requerir ventilación mecánica no invasiva, ingreso en UCI e intubación orotraqueal, de complicaciones durante el ingreso y de mortalidad en los pacientes con mayor afectación ecográfica pulmonar respecto a los de menor afectación.
- **V**alorar la utilidad de la ecografía pulmonar en el seguimiento a corto plazo (3 meses) en la identificación de lesiones residuales pulmonares tras el ingreso previo por neumonía por SARS-CoV-2.

# 2 | Objetivos secundarios

- Valorar la utilidad de la ecografía multiórgano como complemento a la exploración física y pruebas complementarias para identificar complicaciones del paciente con infección por SARS-CoV-2 aguda.
- Describir los hallazgos ecográficos pulmonares más relevantes asociados a la neumonía por SARS-CoV-2 aguda y a la evolución de la misma.
- Analizar qué comorbilidades y características demográficas, clínicas y analíticas se relacionan con mayor gravedad de las lesiones pulmonares.
- Describir la clínica persistente (post-COVID) en el seguimiento a corto plazo.
- Analizar si existe relación entre la clínica post-COVID y los hallazgos ecográficos.





# V. MATERIAL Y MÉTODOS



# 1 | Diseño del estudio

**S**e ha llevado a cabo un estudio prospectivo, longitudinal, observacional, en pacientes ingresados en el Hospital de campaña COVID-19 IFEMA (Madrid, España).

## 1.1. Periodo del estudio y ámbito

El periodo de reclutamiento se llevó a cabo durante el mes de abril del 2.020 en el Hospital de campaña COVID-19 IFEMA, abierto durante la primera ola de COVID-19, del 21/03/20 al 01/05/20 en Madrid, por la sobrecarga asistencial de los hospitales de la comunidad. Contó con un total de 1.300 camas.

El estudio continuó hasta 3 meses desde el último alta de los pacientes incluidos, durante los meses de junio, julio y agosto del 2.020

# 2 Población a estudio, criterios de inclusión y exclusión

**E**l hospital de campaña no contaba con una población fija, si no que se derivaban pacientes desde las urgencias de todos los hospitales de la Comunidad de Madrid.

## 2.1. Criterios de inclusión

Los **criterios de inclusión** eran los siguientes:

1. Enfermedad por COVID-19:
  - Enfermedad confirmada según la definición del Ministerio de Sanidad de España<sup>101</sup>.
  - Caso probable según la definición del Ministerio de Sanidad de España<sup>101</sup>.
2. Enfermedad leve, moderada o grave según la clasificación de la Guía de COVID-19 del NIH<sup>26</sup>.
3. Ausencia de enfermedad crítica en el momento de la entrada en el estudio según la clasificación de la Guía de COVID-19 del NIH<sup>26</sup>.
4. Edad mayor a 18 años de edad.
5. Firma de consentimiento informado para participar en el estudio.

## 2.2. Criterios de exclusión

Los **criterios de exclusión** eran los siguientes:

1. Negación por parte del paciente de participar en el estudio.

2. Deterioro cognitivo o incapacidad del paciente para entender los objetivos del estudio.

## **2.3. Criterios de retirada y análisis previsto de las retiradas y los abandonos**

Los criterios que obligaron a la retirada de pacientes del estudio fueron: no cumplir los criterios de inclusión y la retirada del consentimiento por parte del paciente o tutores legales. Estos pacientes no se consideraron evaluables y sus datos no se tuvieron en cuenta para ningún análisis.

# 3 Variables analizadas

Las variables a estudio están recogidas en las tablas 3-9.

La definición de las comorbilidades incluidas en la tabla 3, se encuentra definidas en el ANEXO 5.

**Tabla 3: Variables de los datos demográficos y comorbilidades**

Tipo de variable	Variable (unidades)
Cualitativas dicotómicas	Sexo (hombre/mujer), HTA (sí/no), DL (sí/no), DM (sí/no), obesidad (sí/no), sobrepeso (sí/no), IC crónica (sí/no), cardiopatías (sí/no), EPOC/Asma (sí/no), otras neumopatías (sí/no), Enfermedad rena crónica (sí/no), ETEV previa (sí/no), hepatopatía (sí/no), enfermedad cerebral vascular (sí/no), enfermedad AI (sí/no), enfermedad oncológica (sí/no), VIH (sí/no), depresión-ansiedad (sí/no), otros antecedentes psiquiátricos (sí/no), trasplante de órgano (sí/no).
Cualitativas de más de dos categorías	RT-PCR (Positiva/Negativa/no realizada), Etnia (africano/caribeño, árabe/egipcio/magrebí, caucásico, asiático, hispano, indio/pakistaní, otras), Enfermedad al ingreso (leve/moderada/grave/crítica), I. Charlson (leve/moderado/grave)(Anexo 7) Municipio de Madrid (Anexo 6)
Cuantitativas	Edad (años), fecha de ingreso, peso (kg), talla (cm).

HTA: hipertensión arterial; DL: dislipemia; DM: diabetes mellitus; IC: Insuficiencia cardiaca; EPOC: enfermedad obstructiva pulmonar crónica; ETEV: enfermedad tromboembólica venosa; AI: autoinmune; VIH: virus de la inmunodeficiencia humana; RT-PCR: reacción en cadena de la polimerasa con transcriptasa inversa

**Tabla 4: Variables de la clínica y exploración física**

Tipo de variable	Variable (unidades)
Cualitativas dicotómicas	Temperatura > 37,7°C (sí/no), Tos (sí/no), disnea (sí/no), artromialgias (sí/no), astenia (sí/no), anosmia o disgeusia (sí/no), cefalea (sí/no), clínica digestiva (sí/no), dolor faríngeo (sí/no), asintomático (sí/no), caída de pelo (sí/no), parestesias en extremidades (sí/no), síndrome de estrés postraumático (sí/no), confusión (sí/no), taquipnea (sí/no), oxigenoterapia (sí/no).
Cualitativas de más de dos categorías	Disnea (no/pequeños esfuerzos/moderados esfuerzos/grandes esfuerzos)
Cuantitativas	Fecha de inicio de los síntomas, fecha de exploración física, temperatura (°C), frecuencia cardiaca (lpm), frecuencia respiratoria (rpm), tensión arterial sistólica y diastólica (mmHg), saturación de oxígeno (%), FiO2 (%), PaFi.

FiO2: fracción inspirada de O2; PaFi: presión arterial de oxígeno/fracción inspirada de oxígeno

Tabla 5: Variables relacionadas con las pruebas complementarias

Tipo de variable	Variable (unidades)
Cualitativas de más de dos categorías	Condensación en radiografía de tórax (no/unilateral/bilateral), localización de la condensación izquierda (no/superior/inferior), localización de la condensación derecha (no/superior/media/inferior).
Cuantitativas	Fecha de realización de la prueba, Hb (g/dL), plaquetas (/L), leucocitos ( $\times 10^3/L$ ), neutrófilos ( $\times 10^3/L$ ), linfocitos ( $\times 10^3/L$ ), INR, tiempo de cefalina (segundos), dímero D ( $>$ (ng/mL), fibrinógeno (mg/dL), glucemia (mg/dL), creatinina (mg/dL), GOT (U/L), GPT (U/L), GGT (U/L), LDH (U/L), CPK (U/L), troponina (U/L), PCR (mg/L), PCT (ng/mL), ferritina (mcg/L), IL-6 (pg/mL), pH, pCO <sub>2</sub> (mmHg), pO <sub>2</sub> (mmHg), FiO <sub>2</sub> (%), PaFi.

GOT: aspartato aminotransferasa; GPT: alanina aminotransferasa; GGT: gamma-glutamil transferasa; LDH: lactato deshidrogenasa; CPK: creatina-fosfocinasa; PCR: proteína C-reactiva; PCT: procalcitonina; IL: interleuquina; pCO<sub>2</sub> presión parcial de CO<sub>2</sub>; pO<sub>2</sub>: presión parcial de O<sub>2</sub>; FiO<sub>2</sub>: fracción inspirada de O<sub>2</sub>; PaFi: presión arterial de oxígeno/fracción inspirada de oxígeno

Tabla 6: Variables del estudio ecográfico

Tipo de variable	Variable (unidades)
Cualitativas dicotómicas	Afectación pleural (sí/no), FEVI ( $\geq 50\%$ / $< 50\%$ ), por cada cavidad cardiaca: AI, AD, VI, VD (normal/dilatada), vena cava (normal/no colapsa o $> 2$ cm), derrame pericárdico (sí/no), MAPSE (normal/disminuido), TAPSE (normal/disminuido), datos indirectos de hipertensión pulmonar (sí/no), TVP (sí/no), líquido libre abdominal (sí/no), alteraciones renales ecográficas (sí/no), esplenomegalia (sí/no), hepatomegalia (sí/no), retención aguda de orina (sí/no).
Cualitativas de más de dos categorías	Por cada campo pulmonar: Líneas B (no/ $\leq 3$ / $> 3$ / lung rocket), consolidación (no/ $< 1$ cm/ $\geq 1$ cm). Derrame pleural (no/derecho/izquierdo/bilateral), TVP derecha (no/femoral/poplítea /ambos niveles), TVP izquierda (no/femoral/poplítea /ambos niveles).
Cuantitativas	Fecha de realización de la ecografía, Score pulmonar

FEVI: Fracción de eyección del ventrículo izquierdo; AI: aurícula izquierda; AD: aurícula derecha, VI: ventrículo izquierdo, VD: ventrículo derecho; MAPSE: excursión sistólica del anillo mitral; TAPSE: excursión sistólica del anillo tricúspide; TEP: tromboembolismo pulmonar; TVP: trombosis venosa profunda

Tabla 7: Variables relacionadas con el tratamiento recibido

Tipo de variable	Variable (unidades)
Cualitativas dicotómicas	Hidroxiclороquina (sí/no), antibiótico (sí/no), azitromicina (sí/no), betalactámico (sí/no), macrólido (sí/no), quinolona (sí/no), lopinavir/ritonavir (sí/no), oseltamivir (sí/no), remdesivir (sí/no), corticoides sistémicos (sí/no), metilprednisolona (sí/no), dexametasona (sí/no), tocilizumab (sí/no), interferón beta (sí/no), anakinra (sí/no).
Cualitativas de más de dos categorías	Heparina (no/dosis profilácticas /dosis intermedias / dosis terapéuticas), Pauta de corticoides sistémicos (no/bolos 3 días/ bolos 3 días + pauta descendente/otra)

**Tabla 8: Variables relacionadas con la evolución clínica**

Tipo de variable	Variable (unidades)
<b>Cualitativas dicotómicas</b>	Prono (sí/no), VMI (sí/no), neumonía bacteriana (sí/no), IC descompensada (sí/no), arritmia (sí/no), IAM (sí/no), miocarditis (sí/no), fracaso renal agudo (sí/no), complicaciones neurológicas (sí/no), sepsis (sí/no), hemorragia anemizante(sí/no).
<b>Cualitativas de más de dos categorías</b>	Oxigenoterapia máxima (basal/Gafas nasales/ Ventimask/reservorio/VMNI), TEP (no/unilateral/bilateral), localización TEP (no/ arteria principal/arteria lobar/arteria subsegmentaria),
<b>Cuantitativas</b>	Fecha de peor PaFi, peor PaFi

VMI: ventilación mecánica invasiva; IC: insuficiencia cardiaca; IAM: infarto agudo de miocardio; TEP tromboembolismo pulmonar; VMNI: ventilación mecánica no invasiva; PaFi: presión arterial de oxígeno/fracción inspirada de oxígeno

**Tabla 9: Variables relacionadas con el seguimiento**

Tipo de variable	Variable (unidades)
<b>Cualitativas dicotómicas</b>	Ingreso en UCI (sí/no), reingreso en los siguientes 90 días (sí/no), consulta en urgencias en los siguientes (90 días)
<b>Cualitativas de más de dos categorías</b>	Alta (éxito/domicilio/hotel medicalizado/traslado a otro centro)
<b>Cuantitativas</b>	Fecha del alta, Fecha de la revisión del mes, Fecha de la revisión de los 3 meses, Fecha de éxito, Días de ingreso (días), Sat O2 al alta (%), PaFi al alta, Sat O2 revisión del mes (%), PaFi revisión del mes, Sat O2 revisión de los 3 meses (%), PaFi revisión de los 3 meses

UCI: unidad de cuidados intensivos; PaFi: presión arterial de oxígeno/fracción inspirada de oxígeno; Sat O2: saturación parcial de oxígeno

# 4 | Protocolo de estudio

La selección de los pacientes se hizo de forma aleatorizada entre los 1.710 pacientes ingresados en el Hospital de Campaña COVID-19 IFEMA, que cumplían los criterios de inclusión, durante un periodo de 14 días (desde el 7 de abril hasta el 20 de abril del 2020).

Todos los enfermos incluidos firmaron el consentimiento informado.

En una base de datos de datos anonimizada se incluyeron los datos de la historia clínica electrónica recogida mediante el formulario en el momento del ingreso de cada enfermo.

Se recogieron, también, la clínica previa referida a su llegada a urgencias, la exploración física y constantes, y las pruebas complementarias iniciales, como la analítica y la radiografía de tórax, realizadas a su llegada a urgencias de su hospital de origen.

En el momento de inclusión en el estudio se recogieron las constantes, la saturación O<sub>2</sub> y la pO<sub>2</sub> (en aquellos que motivos clínicos precisaban de gasometría arterial), la FiO<sub>2</sub> y el tipo de oxigenoterapia que estaban recibiendo y se les realizaba a todos los pacientes una ecografía multiórgano que incluía exploración pulmonar, cardíaca, de extremidades inferiores y abdominal (Imagen 8).

Se recogieron además los datos de las analíticas realizadas el día de la inclusión o en ausencia de la misma 24h horas antes o después del día de inclusión, la radiografía realizada el día de la inclusión o en su ausencia 48 horas antes o después, y la menor pO<sub>2</sub> (o Sat O<sub>2</sub> en ausencia de esta) y la máxima FiO<sub>2</sub> requerida, en las siguientes 24-60 horas desde la realización de la ecografía.



Imagen 8: Realización de ecografía clínica

\*Permiso del paciente para la realización de la fotografía y su uso

Se incluyeron en la base de datos la evolución clínica del paciente, las complicaciones durante el ingreso, la necesidad de ingreso en UCI y de ventilación mecánica invasiva, el tratamiento recibido, las pruebas de imagen solicitadas por sospecha de complicaciones, el tiempo de ingreso, día del alta y el motivo del alta.

Además, a estos pacientes se les realizó un seguimiento tanto clínico como ecográfico tras el alta hospitalaria, con una visita al mes y a los tres meses.

## 4.1. Medidas de protección

Para la valoración de los pacientes se tomaron medidas de protección respiratoria por gotas y contacto mediante el uso de equipos de protección individuales o EP. En nuestro caso se usó la mascarilla quirúrgica para todos los pacientes y mascarilla tipo FFP2 para el personal, guantes, bata y gafas. A la salida de la planta de hospitalización se retiraba todo el equipo a excepción de las mascarillas y se procedía al lavado de manos.

## 4.2. Exploración ecográfica

Todas las exploraciones ecográficas se realizaron por un único equipo investigadores constituido por tres especialistas en Medicina Interna con experiencia contrastada en ecografía clínica y un cardiólogo.

Los estudios ecográficos se realizaron a pie de cama con dos ecógrafos portátiles (SONOSCAPE X3 Exp™ y Esaote MyLab Omega™), la ecografía pulmonar y abdominal se llevó a cabo con la sonda convex 3C-A, la ecografía de miembros inferiores con la sonda lineal L741, y la ecocardiografía con la sonda sectorial 3P-A.

### a. Exploración pulmonar

La exploración ecográfica pulmonar se hizo en 13 áreas (3 en la región posterior de cada pulmón, 2 en la región lateral de cada pulmón, 2 en la región anterior de pulmón derecho y 1 en la región antero-superior de pulmón izquierdo)<sup>155</sup>. No incluimos la zona antero-inferior izquierda por la presencia del corazón en dicho campo (imagen 9).

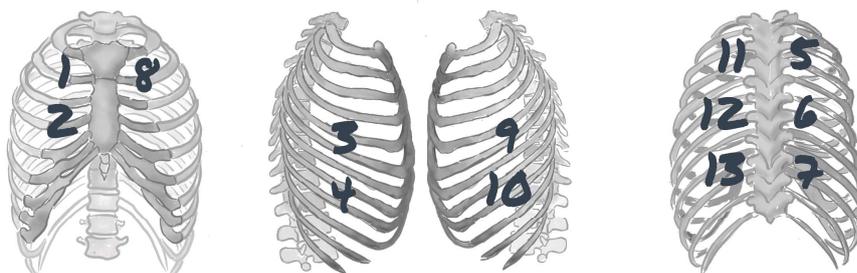


Imagen 9: áreas de exploración ecográfica pulmonar

La ecografía se realizó con el paciente en sedestación siempre que la situación clínica del mismo lo permitía.

En la valoración ecográfica analizamos la presencia de los siguientes hallazgos que caracterizan a las lesiones pulmonares asociadas a COVID-19 <sup>153,154</sup> (Imagen 10):

1. Engrosamiento e irregularidades de la línea pleural.
2. Líneas B (aisladas o confluentes).
3. Consolidaciones subpleurales (menor de 1 cm) o consolidaciones mayores de 1 cm.

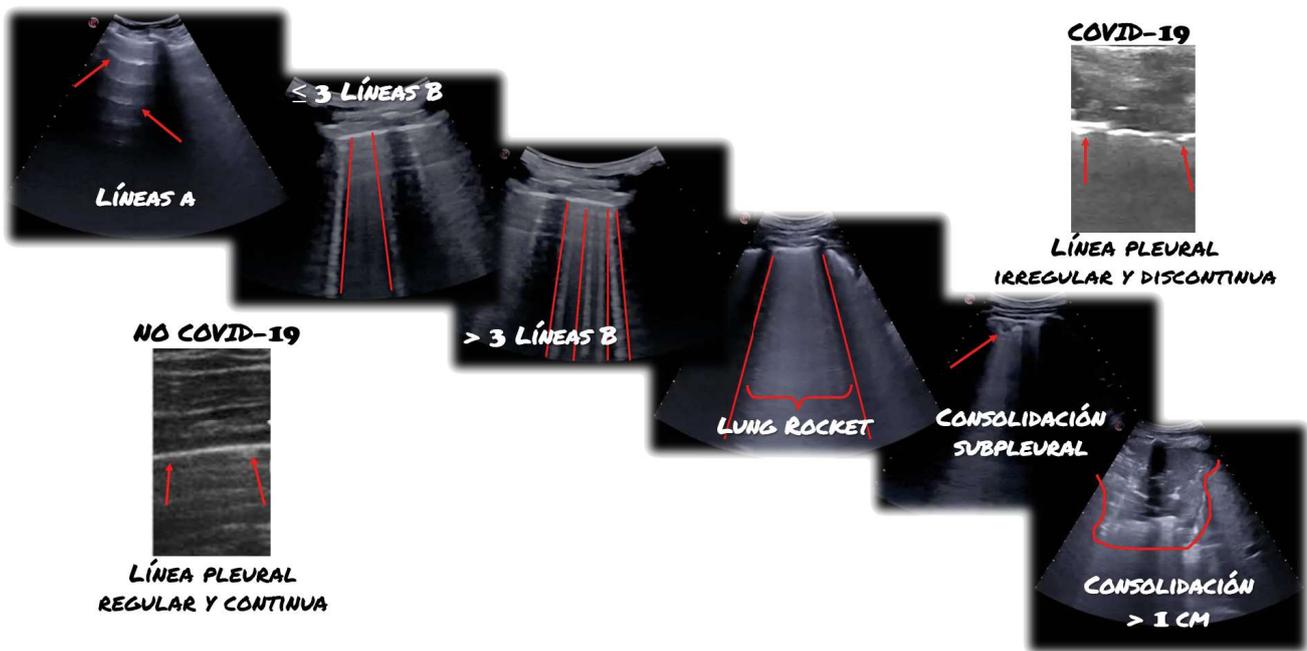


Imagen 10: lesiones pulmonares típicas de la COVID-19

A cada hallazgo en las diferentes zonas o áreas del pulmón le asignamos una puntuación:

- Afectación intersticial:
  - **2 puntos:** línea pleural irregular-discontinua y/o  $\leq 3$  líneas B.
  - **4 puntos:**  $> 3$  líneas B.
  - **6 puntos:** líneas B confluentes (pulmón blanco: lung rocket).
- Consolidación:
  - Consolidación subpleural (**+0,5 puntos**)
  - Consolidación  $> 1$  cm (**+1 punto**)
- Distribución bilateral: **+1 punto.**

Sumando las puntuaciones de cada una de las 13 áreas pulmonares se obtiene un número que denominamos “**Score pulmonar ecográfico**”, pudiéndose obtener una puntuación mínima de 0 puntos, si no existe afectación ecográfica pulmonar en ninguna de las áreas, y una puntuación máxima de 92 puntos si existe afectación intersticial máxima con consolidaciones > 1cm en todas las áreas, y afectación bilateral. Este Score ecográfico fue diseñado por los investigadores de este estudio.

Se recogió también la presencia o ausencia de derrame pleural (uni o bilateral), pero se interpretó de forma aislada dada la baja frecuencia de este en relación con la COVID-19<sup>156</sup>, además se recogió también otros posibles hallazgos patológicos en la exploración.

## **b. Exploración del sistema venoso**

La exploración del sistema venoso profundo de las extremidades inferiores se realizó con el paciente en decúbito supino mediante la **tecnica de compresión simplificada**, realizándose a nivel inguinal y poplíteo, de forma bilateral.

## **c. Exploración cardiaca**

La ecografía cardiaca básica se realizó con el paciente en decúbito supino y decúbito lateral (siempre que lo permitiera la situación clínica).

Se realizaron cuatro planos básicos: plano subxifoideo, apical cuatro cámaras, paraesternal eje largo y corto. Se estudió en los planos correspondientes, la fracción de eyección de ventrículo izquierdo (por cualquiera de las técnicas descritas previamente en el apartado de Introducción), el tamaño de las cavidades cardiacas, la función del ventrículo derecho, datos indirectos de hipertensión pulmonar, derrame pericárdico y la colapsabilidad de la vena cava inferior

## **d. Exploración abdominal**

La ecografía abdominal se realizó con el paciente en decúbito supino estudiando 4 áreas: la región epigástrica para estudiar la vena cava inferior y aorta abdominal; la región hepatorenal para estudiar el hígado, la vía biliar, el riñón derecho y el espacio de Morrison; la región esplenorenal estudiando el bazo, riñón izquierdo y espacio esplenorenal y la región hipogástrica para valorar la vejiga y el fondo de saco de Douglas.

## **e. Protección, limpieza y desinfección del equipo**

Dado que la ecografía clínica se realiza a pie de cama en rangos menores de 2 metros existe riesgo de contaminación del equipo, por esta razón es importante proteger y limpiar el equipo de ecografía.

La primera barrera que utilizamos, fue reorientar al paciente para disminuir la transmisión por gotas, colocando mascarilla quirúrgica al paciente (siempre que fue posible) e indicándole que mire en otra dirección. Utilizamos además fundas que protegían la sonda y el cable de esta.

Tras el uso, se procedía a su limpieza y desinfección. En el Hospital de Campaña COVID-19 IFEMA, todos los pacientes era SARS-CoV-2 positivos, por lo que no era necesario limpiar todo el ecógrafo entre un paciente y otro, si no que se realizaba la misma cuando se acababan todas las exploraciones y se sacaba el equipo ecográfico de la zona de hospitalización.

Para su limpieza y desinfección, tras la retirada del protector de la sonda, con una gasa o papel limpios (no tenían que ser estériles) y con el desinfectante hospitalario habitual, se realizaba limpieza de la sonda, el cable, la pantalla y teclado del ecógrafo (todo aquello que había sido manipulado durante la exploración ecográfica), y también del gel ecográfico.

### 4.3. PaFi (PaO<sub>2</sub>/FiO<sub>2</sub>)

Se recogió la fracción inspirada de oxígeno (FiO<sub>2</sub>) y la presión parcial de oxígeno (PaO<sub>2</sub>) medida por gasometría arterial de cada paciente, para obtener la relación entre estos parámetros mediante la PaFi (PaO<sub>2</sub>/FiO<sub>2</sub>x100) como indicador de SDRA según la clasificación de Berlín<sup>29</sup>.

Este valor se recogió en el momento agudo, escogiendo el peor parámetro de PaFi, para cada paciente, en el periodo de 24 a 60 horas tras de la realización de la ecografía.

En el caso de los pacientes en los que no se disponía de gasometría arterial, y que no precisaban de la misma por motivos clínicos, se obtuvo esta relación mediante la saturación de oxígeno medida por pulsioxímetro por la ecuación de equivalencia SaFi-PaFi de Severinhause-Ellis<sup>161,162</sup>.

### 4.4. Seguimiento

Tras el alta hospitalaria se realizó a los pacientes un seguimiento a corto plazo, tanto clínico como ecográfico pulmonar. Esto fue al mes y a los tres meses desde el alta hospitalaria, realizándose en esos momentos una ecografía ambulatoria, llevada a cabo en el domicilio de los pacientes por un único médico internista (Imagen 11).



Imagen 11: Realización de ecografía de seguimiento ambulatoria  
\*Permiso del paciente para la realización de la fotografía y su uso

Se recogieron la clínica persistente al mes y a los tres meses de los pacientes y se realizó una exploración ecográfica pulmonar siguiendo el mismo protocolo de exploración que durante el proceso agudo en el ingreso hospitalario, con el ecógrafo portátil SONOSCAPE X3 Exp™ con la sonda convex 3C-A.

Para realizar el seguimiento se agruparon a los pacientes en función al día del alta y en zonas, por municipios y distritos madrileños en los que vivieran los pacientes tras el ingreso (Imagen 12). Se realizó un mapa con código de colores y un calendario con código numérico para la organización de las visitas. Cada visita se acordaba por teléfono con el paciente unos días antes confirmándose la dirección.

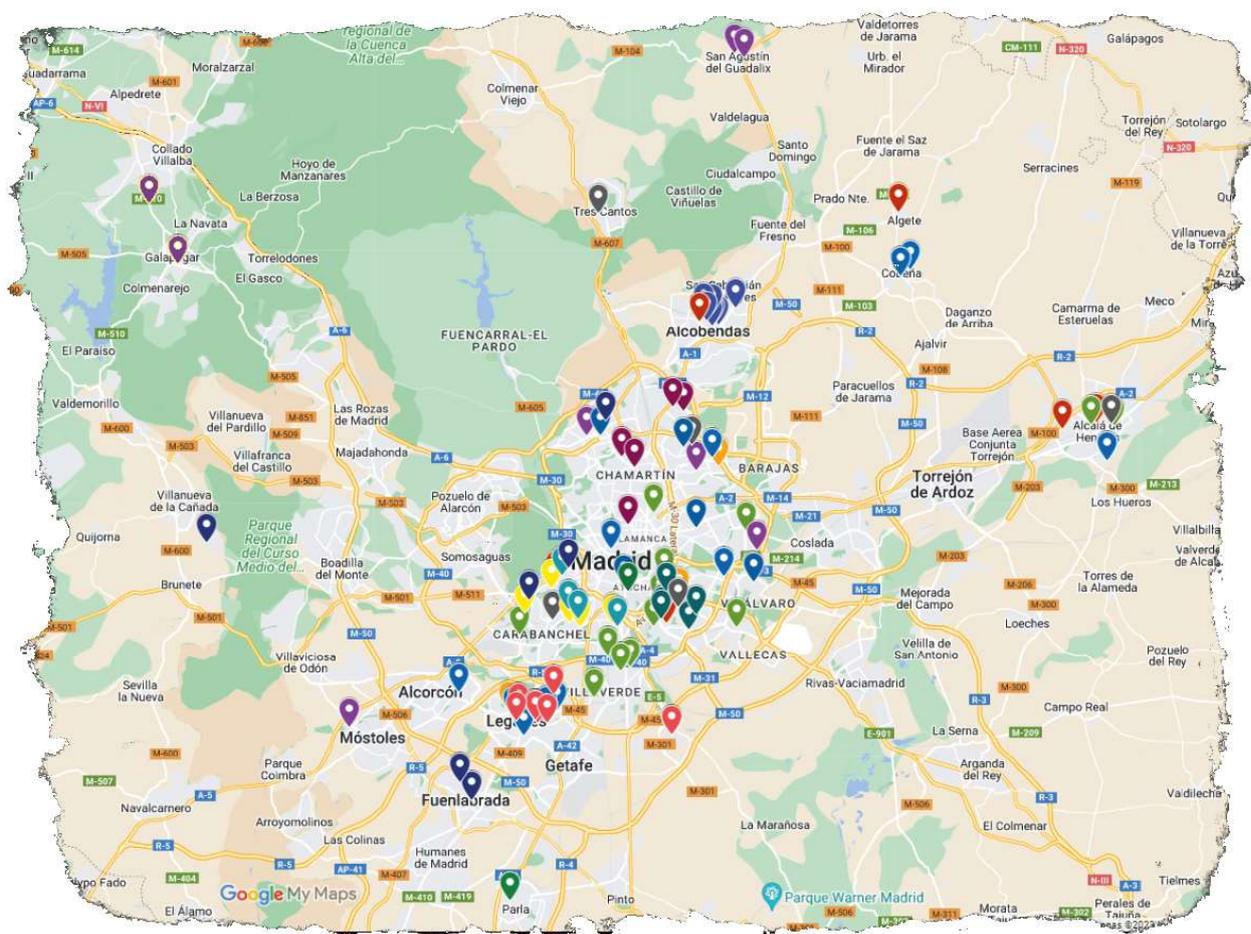


Imagen 12: Mapa de localización para el seguimiento ambulatorio de los pacientes  
\*Mapa obtenido de: Google Maps. Madrid [Mapa online].  
Recuperado de: <https://www.google.es/maps/@40.4607845,-3.9373342,10z>

# 5 | Hoja de recogida de datos

**E**n el Anexo 8 se puede encontrar la hoja de recogida de datos a cumplimentar en el momento de realización de la ecografía pulmonar y multiórgano. En ella se incluyeron datos relativos a la situación clínica del paciente en el momento de la ecografía.

Se utilizó la misma hoja de recogida de datos de la ecografía pulmonar para las ecografías de seguimiento, en ellas se anotó además, la anamnesis realizada a los pacientes en el momento de la visita de seguimiento sobre la clínica persistente.

# 6 Consideraciones éticas

**E**l estudio fue aprobado por el Comité Ético de Investigación del Hospital Universitario de Fuenlabrada (Madrid) (expediente 20/16) (Anexo 9).

Se mantuvo la confidencialidad de los datos del estudio según la Ley Orgánica 15/1999 del 13 de diciembre de Protección de Datos de Carácter Personal (LOPD). Los registros de este estudio no estarán disponibles para el público y se tomaron todas las medidas posibles para garantizar la Ley Orgánica 3/2018, de 5 de diciembre, de Protección de Datos Personales y garantía de los derechos digitales (LOPD-GDD), el Reglamento Unión Europea 2016/279 del Parlamento Europeo y del Consejo de 27 de abril de 2016 de Protección de Datos (RGPD), así como el resto de normativa de desarrollo, y las previsiones al respecto contempladas en la Ley 41/2002, de 14 de noviembre, básica reguladora de la autonomía del paciente y de derechos y obligaciones en materia de información y documentación clínica.

Se acataron las normas dispuestas en la Declaración de Helsinki sobre investigación clínica. Se respetaron íntegramente los derechos fundamentales de la persona, de acuerdo con las normas esenciales de la Bioética, normas sanitarias y de Buena Práctica aplicables al estudio.

En cumplimiento de lo establecido en la declaración del Helsinki y de la legislación vigente en España en materia de investigación con seres humanos, se informó al paciente sobre su participación en un estudio clínico, que esta participación es voluntaria y no supone ningún cambio ni en su tratamiento ni en su atención médica respecto a los que recibiría de no participar, obteniéndose el consentimiento informado y voluntario del paciente (modelo de hoja de información para el paciente y de consentimiento informado por escrito (Anexo 10 y 11).

El presente estudio se desarrolló dentro de la práctica clínica habitual. El médico participante, a su criterio, prescribió aquellas intervenciones terapéuticas que consideró oportunas según su práctica clínica habitual asegurando el protocolo de buena práctica clínica.

# 7 | Tamaño muestral

**E**l objetivo del estudio es valorar si existe relación entre las lesiones pulmonares observadas con la ecografía pulmonar en el momento agudo de la infección por SARS-CoV-2 con la gravedad del paciente medida mediante insuficiencia respiratoria con la ecuación  $PaO_2/FIO_2$  (PaFi).

Concretamente, se desea determinar si nuestro el Score ecográfico pulmonar es capaz de discriminar entre los pacientes con SDRA de moderada a grave respecto a los pacientes sin SDRA o SDRA leve, de forma que en el punto de corte óptimo determinado, según la regla de Youden, la sensibilidad y especificidad sean  $\geq 0,9$  y el área bajo la curva ("*area under the curve*" o AUC) de la curva ROC ("*Receiver-Operating-Characteristic*") sea  $\geq 0,7$ .

Bajo el supuesto de que el AUC obtenido será de 0,9 y de que el 75% de los pacientes presentarán insuficiencia respiratoria aguda, utilizando un nivel alfa de 0,05 y beta de 0,2 (potencia, 0,8) se requiere una muestra de 98 pacientes (73 positivos y y 25 negativos). En previsión de posibles pérdidas por cualquier causa se estima una muestra de 110 pacientes.

# 8 | Análisis estadístico

Las variables cuantitativas se expresaron como media aritmética y desviación estándar “media  $\pm$  DE”, o con la mediana y su rango intercuartílico “mediana [RIQ]”, según la distribución de las mismas fuera normal o no. Las variables cualitativas fueron expresadas como recuentos y porcentajes “recuento (%)”.

Se realizó la prueba de Kolmogorov-Smirnov para comprobar si las variables tenían una distribución normal.

Se describieron en el análisis univariable las características basales de cada grupo: edad, sexo, antecedentes, datos de la exploración física, parámetros analíticos y tratamiento.

A las variables continuas se les aplicó el test de contraste de hipótesis T-Student para muestras independientes. Para las que presentaban más de 2 grupos se utilizó el análisis de varianza (ANOVA) y, si no se ajustaban a la normalidad, con sus equivalentes no paramétricos (Kruskal-Wallis). Si existían diferencias se utilizaron las pruebas de rango post hoc (prueba de Tukey).

A las variables categóricas se les aplicó el test de contraste de hipótesis Chi cuadrado, cuando se encontraban casillas con valores esperados menores de 5 se les aplicó el test exacto de Fisher.

Se compararon las variables clínicas, analíticas y antecedentes de los pacientes en función a su afectación ecográfica utilizando el Score ecográfico pulmonar. Así como el Score ecográfico pulmonar y la PaFi en función de la gravedad del SDRA.

También se calculó el riesgo de presentar una complicación durante la evolución en función de la afectación ecográfica pulmonar, y se buscó relación entre estas variables y el resto de las variables ecográficas recogidas durante el estudio.

Los resultados se expresan como riesgo relativo (RR) y su intervalo de confianza al 95%

Se compararon las variables epidemiológicas, antecedentes tratamiento recibido complicaciones y evolución de los pacientes según el grado de mejoría del Score ecográfico pulmonar, y se buscó relación entre la evolución de la afectación ecográfica pulmonar y la insuficiencia respiratoria

(PaFi) y los síntomas post-COVID.

La correlación entre las variables continuas se ha analizado mediante la correlación de Pearson, y las variables ordinales se ha analizado mediante Rho-Sperman.

Estos dos test estadísticos miden la correlación entre dos variables con un coeficiente que oscila entre  $-1$  y  $+1$ , el valor  $0$  que indica que no existe asociación lineal entre las dos variables en estudio.

Se calcularon las curvas ROC y su AUC para buscar el punto de corte que maximiza la sensibilidad y especificidad de la ecografía pulmonar (mediante el Score ecográfico pulmonar) para identificar a los pacientes con insuficiencia respiratoria más graves (SDRA moderado y grave).

Utilizando este punto de corte se calculó la sensibilidad, especificidad, valor predictivo positivo (VPP) y valor predictivo negativo (VPN) para las variables de interés

Una  $p < 0,05$  se consideró estadísticamente significativa.

Todos los análisis de datos se realizaron con el programa Statistical Package for Social Sciences (IBM-SSPS versión 24).



A horizontal watercolor splash with a gradient from purple on the left to light green on the right, with irregular, torn edges. The text "VI. RESULTADOS" is centered within this splash.

# VI. RESULTADOS



# 1 Resultados del momento agudo (ingreso)

**D**urante el periodo de reclutamiento se seleccionaron de forma aleatoria a 115 pacientes que cumplían los criterios de inclusión. Ocho de ellos decidieron no firmar el consentimiento informado, por lo que finalmente se incluyeron 107 enfermos a los que se les realizó una ecografía multiórgano durante el ingreso.

## 1.1. Descripción de la población.

Las características de la población y sus comorbilidades están resumidas en la tabla 10.

## 1.2. Descripción de los hallazgos ecográficos

La inclusión en el estudio y por tanto la realización de la ecografía multiórgano se hizo a los  $11,93 \pm 4,51$  días de media desde el inicio de los síntomas.

### a. Hallazgos de la exploración ecográfica pulmonar

Los hallazgos ecográficos pulmonares por zonas ecográficas se muestran en la tabla 11.

Mediante ecografía pulmonar, el 100% de los enfermos tenían lesiones y en el 93,4% de los casos, eran bilaterales.

Lo más frecuente fue encontrar afectación pulmonar intersticial en forma de  $>3$  líneas B (30,48% de los campos), seguido de  $\leq 3$  líneas B (24,16%) y por último la presencia de lung rocket (17,69%).

En un 6,97% de los campos pulmonares solo existía alteración de la línea pleural y en un 20,70% de los campos no se observó afectación.

Tabla 10: Características generales y comorbilidades

Total (107) Frecuencia absoluta (%); media $\pm$ DE; mediana [RIQ]	
SEXO	
Hombre	61 (57,01)
Mujer	46 (42,99)
EDAD	
Edad (años)	55,64 $\pm$ 13,28
20-35 años	8 (7,48)
35-50 años	24 (22,43)
50-65 años	45 (42,06)
65-80 años	26 (24,30)
$\geq$ 80 años	4 (3,74)
RAZA	
Caucásico	56 (52,34)
Hispano	50 (46,73)
Árabe	1 (0,93)
COMORBILIDADES	
Ninguna	31 (28,97)
1 comorbilidad	30 (28,04)
Pluripatológico	48 (42,99)
Índice de Charlson leve	25 (23,40)
I. Charlson moderado	27 (25,2)
I. Charlson grave	25 (23,4)
Obesidad	38 (35,51)
Hipertensión arterial	33 (30,84)
Sobrepeso	22 (20,56)
Dislipemia	19 (17,76)
EPOC/asma	18 (16,82)
Diabetes mellitus	11 (10,28)
Otras cardiopatías	10 (9,34)
Otras neumopatías	7 (6,54)
Neoplasia	8 (7,48)
ERC	3 (2,80)
Ictus	3 (2,80)
ICC	2 (1,87)
Hepatopatía	2 (1,87)
ETEV	1 (0,93)
E. AI	1 (0,93)

I. Charlson leve: 1 punto; I. Charlson moderado: 2 puntos, I. Charlson grave:  $\geq$ 3 puntos; ERC: enfermedad renal crónica; ICC: Insuficiencia cardíaca crónica; ETEV: enfermedad tromboembólica venosa; E. AI: enfermedad autoinmune

Tabla 11: Hallazgos ecográficos por zonas pulmonares

	Anterior	Lateral	Postero-superior	Postero-medial	Postero-Inferior
Total (107); Frecuencia absoluta (%)					
<b>AFECTACIÓN INTERSTICIAL</b>					
<b>Engrosamiento pleural o ≤3 líneas B</b>	23 (21,50)	18 (16,82)	42 (39,25)	24 (22,43)	16 (14,95)
<b>&gt; 3 líneas B</b>	27 (25,23)	43 (40,19)	30 (28,04)	47 (43,93)	47 (43,93)
<b>Lung Rocket</b>	38 (35,51)	35 (32,71)	16 (14,95)	21 (19,63)	38 (35,51)
<b>Total (107)</b>	88 (82,24)	96 (89,72)	88 (82,24)	92 (85,98)	101 (94,39)
<b>CONSOLIDACIÓN</b>					
<b>Consolidación Subpleural</b>	17 (15,89)	27 (25,23)	12 (11,21)	33 (30,84)	39 (36,45)
<b>Consolidación &gt;1cm</b>	4 (3,74)	5 (4,67)	3 (2,80)	6 (5,61)	23 (21,50)
<b>Total (107)</b>	21 (19,63)	32 (29,91)	15 (14,02)	39 (36,45)	62 (57,94)

El 94,39% de los pacientes presentaban afectación de la zona postero-inferior, que fue la zona más frecuentemente afectada. En frecuencia le sigue de la zona lateral 89,72% y postero-medial 85,98%.

Las zonas menos afectadas fueron las zonas anteriores y superiores (82,24% cada uno). El tipo de afectación por zona ecográfica pulmonar está representado en la Imagen 13.

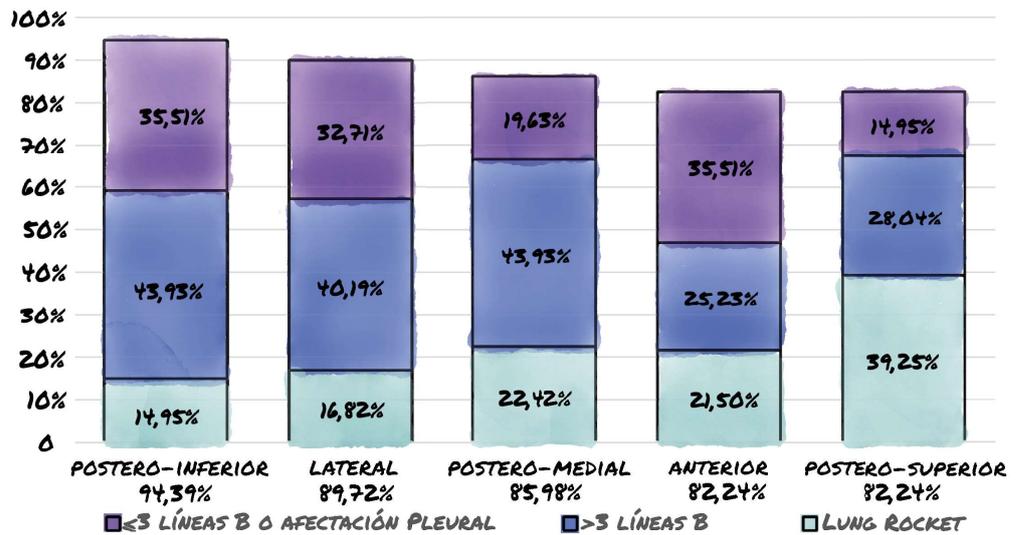


Imagen 13: afectación intersticial por área pulmonar

En 79 pacientes (73,8%) se observaron consolidaciones. 76 (71%) de ellos presentaban consolidaciones subpleurales y 27 (25%) tenía consolidaciones superiores a 1cm. La zona con mayor porcentaje de consolidaciones fue la postero-inferior (57,94% de los pacientes), seguido

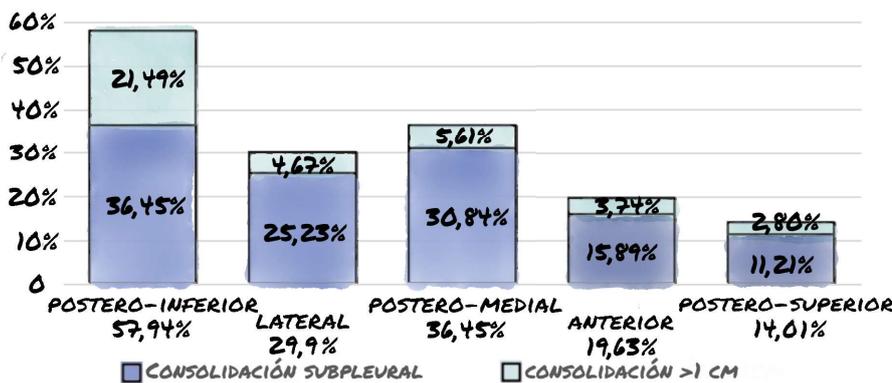


Imagen 14: consolidaciones por área pulmonar

de la postero-medial (36,45%) y la lateral (29,9%). Las zonas con menos consolidaciones fueron la anterior (19,63%) y la postero-superior (14,01%), esto está representado en la imagen 14.

Únicamente en 4 enfermos observamos derrame pleural leve. En dos de ellos bilateral uno leve y el otro moderado.

### **b. Score ecográfico pulmonar**

Siguiendo la puntuación descrita en el apartado de protocolo Exploración pulmonar, se obtuvo un Score ecográfico pulmonar para cada uno de los pacientes (ANEXO 12).

La distribución del Score pulmonar fue la siguiente: media de  $40 \pm 19,91$  puntos, el mínimo fue de 2 puntos y el máximo de 78 puntos. Los percentiles:  $P_{25}$  31 puntos,  $P_{50}$  40 puntos y  $P_{75}$  53,50 puntos

### **c. Hallazgos de exploraciones ecográficas de extremidades inferiores, cardíaca y abdominal**

De los 107 pacientes se observó la presencia de TVP proximal en extremidades inferiores mediante ecografía Doppler en 2 pacientes, ambos en vena poplítea.

En cuanto a la ecografía cardíaca 75 pacientes tenían una ecocardiografía normal.

En los pacientes con alteraciones en la ecocardiografía, la más frecuente fue la alteración en la relajación del ventrículo izquierdo con 19 pacientes, 8 de los cuales tenían más de 65 años. Se objetivó hipertrofia ventricular izquierda en 9 pacientes. Un enfermo presentaba función sistólica del ventrículo izquierdo significativamente reducida y no conocida previamente.

Otros hallazgos relevantes, aunque poco frecuentes, fueron: la presencia de derrame pericárdico leve ( $<7\text{mm}$ ) en dos pacientes, dilatación auricular en 3 pacientes, presencia de hipoquinesia de ventrículo izquierdo en 2 pacientes, datos de sobrecarga hídrica mediante la medición de la vena cava y su colapsabilidad en 4 pacientes.

En un paciente se objetivó miocardiopatía hipertrófica obstructiva, la cual ya era conocida.

En ninguno de los pacientes se observó insuficiencia tricúspidea para valorar la posibilidad de hipertensión pulmonar, ni acortamiento tiempo de aceleración de la arteria pulmonar.

Los pacientes con ETEV confirmada no presentaron dilatación de cavidades derechas, fracción de eyección de ventrículo derecho reducida, ni probabilidad alta de hipertensión pulmonar.

En cuanto a la ecografía abdominal no existía esplenomegalia ni hepatomegalia en ningún paciente. Dos pacientes tenían datos compatibles con hepatopatía crónica ya conocida, y 4 alteración de la ecogenicidad hepática compatible con esteatosis hepática.

En un paciente se observó hidronefrosis derecha, y dos pacientes presentaban retención

aguda de orina.

Un paciente presentaba líquido libre abdominal de cuantía escasa.

No se observaron otros hallazgos relevantes en la ecografía abdominal.

## 1.3. Relación entre el Score ecográfico pulmonar y la insuficiencia respiratoria

Se ha analizado la relación entre el Score ecográfico pulmonar y la insuficiencia respiratoria en el momento agudo de la realización de la ecográfica.

En la tabla 12 se muestra las puntuaciones medias de la PaFi clasificada por grado de SDRA. La PaFi por paciente está reflejada en el ANEXO 12.

Se ha realizado una comparación múltiple de la puntuación media del Score ecográfico pulmonar según el grado de SDRA, encontrando diferencias significativas entre todos los grupos. (tabla 13).

Tabla 12: SDRA y PaFi

SDRA		PaFi
	n	Media ±DE
No SDRA	23	403,13 ±55,73
SDRA leve	12	246,33 ±22,62
SDRA moderado	40	149,65 ±33,37
SDRA grave	32	87,53 ± 7,91

SDRA: síndrome de distrés respiratorio del adulto.

Tabla 13: SDRA y Score ecográfico pulmonar

SDRA		Score
	n	Media ±DE
No SDRA	23	10,28 ±8,11
SDRA leve	12	32,21 ±6,89 <sup>α</sup>
SDRA moderado	40	41,96 ±6,10 <sup>α, β</sup>
SDRA grave	32	61,81 ±8,51 <sup>α β γ</sup>

SDRA: síndrome de distrés respiratorio del adulto.  
Diferencias significativas halladas mediante test post Hoc Tukey  $\alpha$ : No SDRA;  $\beta$ : SDRA leve;  $\gamma$ : SDRA moderado; con un  $p < 0,001$  en todos los casos

### a. Correlación y regresión no lineal entre el Score ecográfico y PaFi

Se ha estudiado también si existe asociación entre la PaFi y el Score ecográfico pulmonar, encontrando que existe una muy buena correlación, con una correlación de Pearson-0,897 ( $p < 0,001$ ) por tanto, se trata de una correlación de tipo inverso muy alta.

Se ha representado esta correlación mediante una regresión no-lineal (Imagen 15) y se ha obtenido una relación cuadrática mediante la siguiente ecuación:

$$PaFi = 0,07 * Score^2 - 10,87 * Score + 487,38$$

Esta ecuación tiene una  $R^2 = 0,872$ , lo que significa que hasta un 87,2% de la varianza total de la variable PaFi es explicada por la ecuación de la regresión no-lineal.

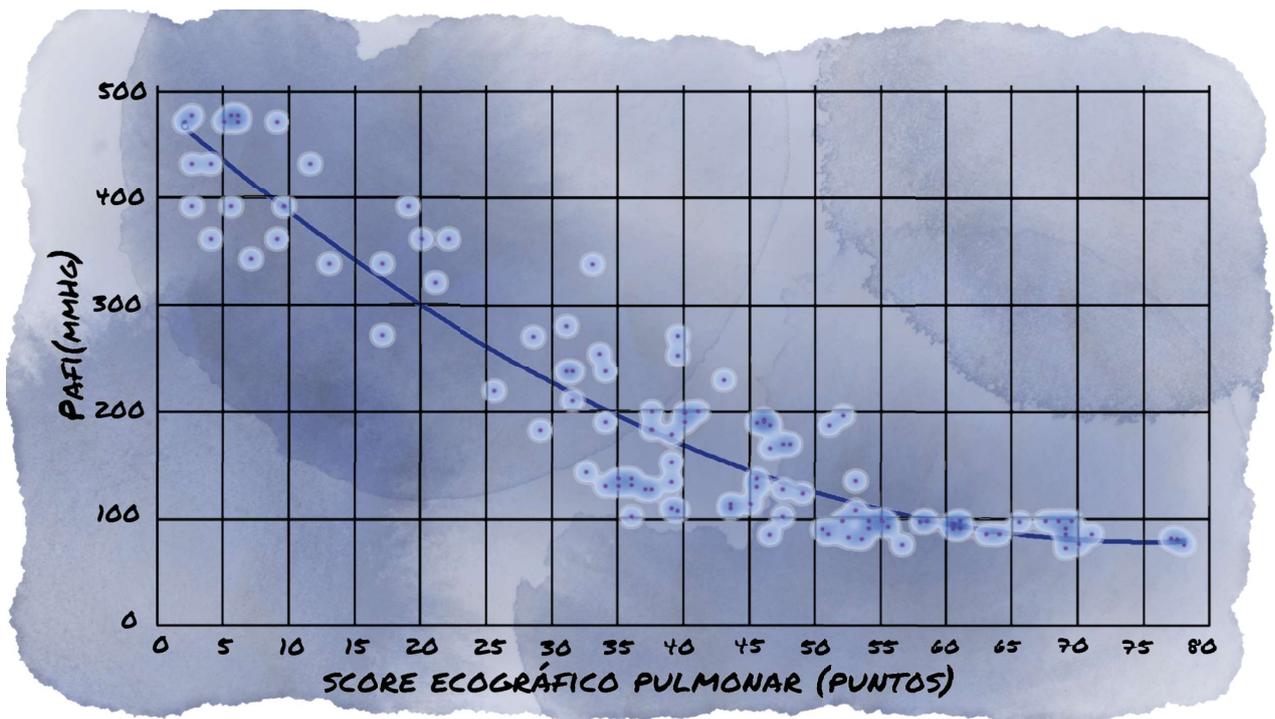


Imagen 15: representación de la regresión no-lineal mediante una relación cuadrática

### b. Curva ROC para identificar pacientes con insuficiencia respiratoria más grave mediante Score pulmonar

Una vez confirmada la relación que existe entre ambas variables, se planteó la posibilidad de utilizar el Score ecográfico como método para identificar los pacientes con insuficiencia respiratoria más grave. Utilizando como patrón de referencia de insuficiencia respiratoria grave la definición del SDRA moderado y grave según la clasificación de Berlin<sup>29</sup>, es decir aquella insuficiencia respiratoria que tuviera una PaFi <200 mmHg, dada la importancia de identificar a estos pacientes en los que está descrito una mortalidad mayor del 32%.

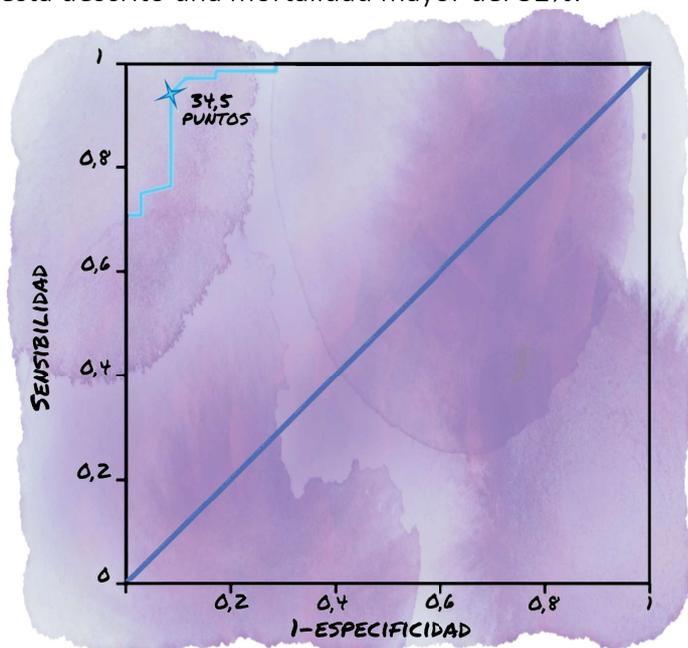


Imagen 16: Curva ROC

Para ello realizamos una curva ROC que nos ayudara a elegir el punto de corte del Score ecográfico con mayor sensibilidad y especificidad para la identificación de estos pacientes. El área bajo la curva fue de 0,97 (IC 95%: 0,95-1)  $p < 0,001$ , y el punto de corte óptimo para la identificación de estos pacientes fue de 34,5 puntos del Score ecográfico pulmonar, para el cual se obtuvo una sensibilidad del 0,94 y una especificidad de 0,91 (imagen 16).

Con esta curva ROC se puede representar la tabla de frecuencias para conocer el valor predictivo positivo y negativo de nuestra prueba (Score pulmonar) (Tabla 14), obteniendo un valor predictivo positivo de 0,96 y un valor predictivo negativo de 0,89.

**Tabla 14: Tabla Frecuencia del Score ecográfico pulmonar como método diagnóstico de Insuficiencia respiratoria grave**

	SDRA moderado o grave	No SDRA o SDRA leve	Total
<b>Test positivo</b> (Score pulmonar $\geq 34,5$ puntos)	68	3	71
<b>Test negativo</b> (Score pulmonar $< 34,5$ puntos)	4	32	36
<b>Total</b>	72	35	107

SDRA: síndrome de distrés respiratorio agudo.

### c. Grupos de Score pulmonar mediante diagrama de caja

Además, dado que en el SDRA existen 4 grupos, con distintos riesgos de mortalidad, se decidió representar la relación entre el Score pulmonar y el SDRA mediante un diagrama de cajas (Imagen 17), con esta representación se pueden inferir 4 grupos en el Score pulmonar, clasificando a los pacientes según la afectación pulmonar ecográfica en 4 grupos:

- Score  $< 24$  puntos:  
**Afectación ecográfica leve.**
- Score 24-34,9 puntos:  
**Afectación ecográfica moderada.**
- Score 35-49,9: puntos:  
**Afectación ecográfica grave.**
- Score  $\geq 50$  puntos:  
**Afectación ecográfica muy grave.**

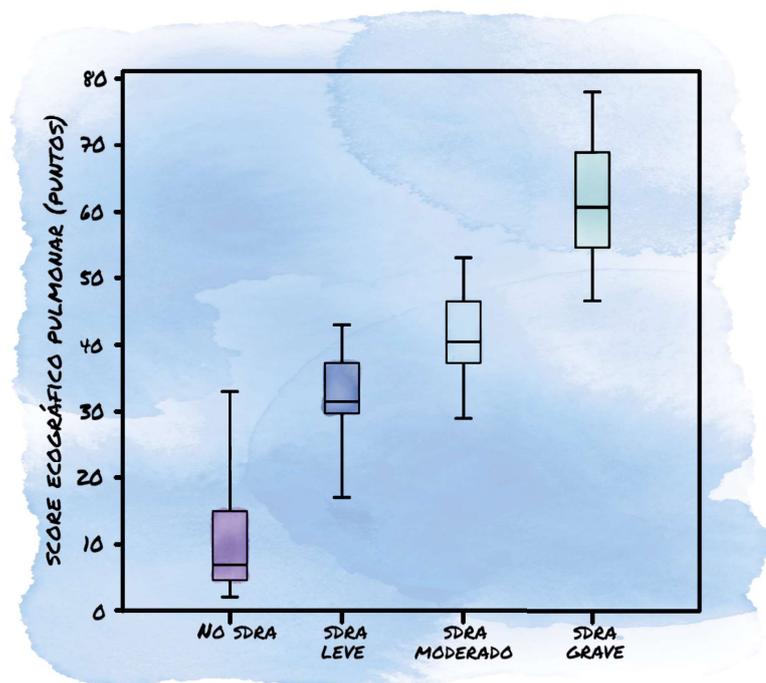


Imagen 17: diagrama de cajas de grupos por afectación ecográfica

Clasificando a los pacientes mediante la gravedad del Score pulmonar, en nuestra serie existen 23 pacientes con afectación leve frente a 23 sin SDRA, 10 pacientes con afectación moderada frente a 12 con SDRA leve, 39 pacientes con afectación grave frente a 40 con SDRA moderado y 35 pacientes con afectación muy grave frente a 32 con SDRA grave.

## d. Comparación y concordancia entre grupos de Score pulmonar y SDRA

En la Imagen 18 están representadas las medias de Score pulmonar en función a la clasificación de SDRA y la media del Score pulmonar en función a la clasificación por afectación ecográfica. Se compararon estas medias entre ambas clasificaciones por parejas: ausencia de SDRA y afectación ecográfica leve, SDRA leve y afectación ecográfica moderada, SDRA moderado y afectación ecográfica grave y SDRA grave y afectación ecográfica muy grave, no encontrando diferencias significativas en las puntuaciones del Score entre ambas clasificaciones con  $p > 0,49$  en todos los casos.

Por último, se estudió el grado de asociación que existe estas dos clasificaciones, SDRA y afectación ecográfica pulmonar, encontrando una asociación muy alta, con un coeficiente Rho de Spearman de 0,942 ( $p < 0,001$ ), lo que quiere decir que existe una correlación directa.

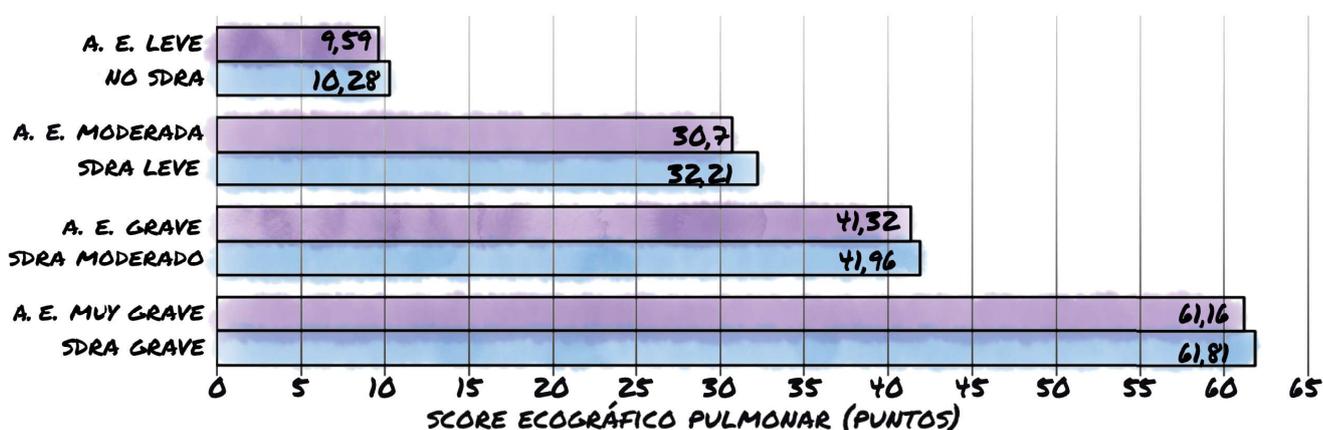


Imagen 18: Medias de Score ecográfico pulmonar por grupos (Afectación ecográfica vs SDRA)

## 1.4. Relación entre Score ecográfico y la evolución durante el ingreso

### a. Tratamientos recibidos durante el ingreso

El 97,19% de los pacientes recibieron hidroxiquina, 36 pacientes recibieron lopinavir/ritonavir y ningún paciente recibió interferón- $\beta$ , remdesivir ni oseltamivir.

En cuanto a la **anticoagulación** todos los pacientes recibieron heparina a dosis profiláctica. En 49 pacientes se aumentó la dosis a intermedias y 20 pacientes precisaron aumento a dosis terapéuticas.

14 pacientes desarrollaron ETEV durante el ingreso, todos estaban en tratamiento previo con heparina: 4 con heparina a dosis profiláctica y 10 a dosis intermedias. Tras la confirmación diagnóstica se subió la dosis de heparina a rango terapéutico en todos los casos.

La media del Score pulmonar de los pacientes que recibieron heparina a dosis intermedia fue de  $42,28 \pm 18,51$  puntos y, de los que recibieron dosis terapéuticas fue de  $52,28 \pm 15,49$  puntos.

72 pacientes recibieron una pauta de **antibioterapia**, lo más frecuente fue un betalactámico (68 pacientes).

La media del Score pulmonar de los pacientes que recibieron antibioterapia fue de  $42,53 \pm 18,98$  puntos, mientras que la de aquellos que no recibieron una pauta de antibiótico durante el ingreso fue de  $34,77 \pm 21,06$  puntos.

80 pacientes recibieron **corticoides**, la pauta más frecuentemente utilizada (en aproximadamente el 80% de estos pacientes), fue: bolos de corticoide (metilprednisolona o dexametasona) durante tres días continuando con una pauta descendente.

41 pacientes recibieron una dosis de **tocilizumab**, todos ellos con tratamiento corticoideo asociado. 5 pacientes fueron tratados con anakinra, los 5 habían recibido previamente corticoides y tocilizumab.

La media del Score pulmonar de los pacientes que recibieron corticoides fue de  $47,63 \pm 15,23$  puntos, de los que recibieron tocilizumab fue  $55,38 \pm 11,96$  puntos, y de los que recibieron anakinra fue  $55,7 \pm 4,64$  puntos.

## b. Complicaciones durante el ingreso

Las complicaciones desarrolladas durante el ingreso están reflejadas en la tabla 15.

La media del Score ecográfico pulmonar en función a los grupos de SDRA está reflejada en la tabla 13.

La media de Score ecográfico pulmonar en función al pronóstico fue de  $50,23 \pm 13,59$  puntos en los pacientes que precisaron pronóstico durante el ingreso y de  $31,02 \pm 20,32$  puntos en los que no ( $p < 0,001$ ).

Para los pacientes que precisaron **ventilación mecánica no invasiva** o dispositivos alternativos fue de  $56,20 \pm 10,46$  puntos frente a  $36,04$

Tabla 15: Complicaciones durante el ingreso

	Frecuencia (%)
<b>Complicaciones respiratorias</b>	
No SDRA	23 (21,5)
SDRA leve	12 (11,21)
SDRA moderado	40 (37,38)
SDRA grave	32 (29,91)
Prono	50 (46,73)
VMNI o dispositivos alternativos de CPAP	21 (19,63)
Ingreso en UCI	13 (12,15)
IOT (VMI)	11 (10,28)
<b>Complicaciones tromboembólicas y hemorrágicas</b>	
TVP	2 (1,87)
TEP	14 (13,08)
Hemorragia	7 (6,54)

SDRA: síndrome de distrés respiratorio agudo; VMNI: ventilación mecánica no invasiva; UCI: unidad de cuidados intensivos; IOT: intubación orotraqueal; VMI: ventilación mecánica invasiva; TVP: trombosis venosa profunda; TEP: tromboembolismo pulmonar

$\pm 19,7$  puntos en los que no la precisaron ( $p < 0,001$ ).

Los pacientes que **ingresaron en UCI** tuvieron una media de Score ecográfico pulmonar de  $58,53 \pm 7,67$  puntos, mientras que en los que no ingresaron en UCI de  $37,20 \pm 19,58$  puntos ( $p < 0,001$ ). Los que precisaron **intubación orotraqueal** tuvieron una media de  $59,95 \pm 7,88$  puntos, los que no  $37,71 \pm 19,60$  puntos ( $p < 0,001$ ).

En cuanto a la **ETEV**, se realizaron 27 angio-TC de arterias pulmonares por sospecha clínica de TEP junto con elevación de Dímero D en la analítica de sangre. Se confirmó esta sospecha en 14 pacientes, de estos, 2 tenían TVP proximal. En el 64,29% de los pacientes con hallazgo de TEP se trataban de trombos múltiples en los lechos distales de las arterias pulmonares segmentarias y en más del 50% la trombosis era bilateral. En 5 pacientes se detectó en el angio-TC repleción a nivel de arterias lobares, 3 de ellos con enfermedad trombótica pulmonar bilateral.

La media del Score pulmonar en estos pacientes fue de  $51,86 \pm 13,18$  puntos, los pacientes sin ETEV tuvieron una media de Score ecográfico pulmonar de  $39,21 \pm 20,19$  puntos ( $p = 0,016$ ). Todos los pacientes con ETEV tenían un Score pulmonar  $> 30$  puntos, y el 64,29% era  $> 40$  puntos.

7 pacientes presentaron **hemorragia activa anemizante**:

- 2 pacientes rectorragia, uno de ellos por prolapso hemorroidal que precisó reducción mediante cirugía.
- 2 pacientes hematuria, uno de ellos con inestabilidad hemodinámica.
- 2 pacientes hematoma en músculos iliopsoas y a nivel retroperitoneal, ambos fueron trasladados para realización de embolización por sangrado activo e inestabilidad hemodinámica.
- El último paciente presentó anemia grave con inestabilidad hemodinámica por hemorragia digestiva alta en contexto de úlceras duodenales y esofagitis grave.

Todos los pacientes que presentaron hemorragia estaban en tratamiento con heparina a dosis terapéuticas, 6 de ellos por diagnóstico previo de ETEV, el otro paciente tenía dosis terapéuticas de anticoagulación por antecedente de fibrilación auricular. Uno de los pacientes en contexto de shock hemorrágico y ETEV aguda precisó de la colocación de un filtro de vena cava ante la imposibilidad de reanudar el tratamiento anticoagulante a dosis plenas. Todos los pacientes habían recibido tratamiento con corticoides.

El score ecográfico pulmonar de estos pacientes fue  $60,00 \pm 11,59$  puntos, los que no presentaron hemorragia anemizante tenían un Score ecográfico pulmonar de  $38,6 \pm 19,65$  puntos ( $p=0,005$ )

El resto de complicaciones menos frecuentes se resumen en la tabla 16. En nuestra serie de pacientes no se observaron complicaciones neurológicas.

Tabla 16: Otras complicaciones

Complicación		Observaciones
	Frecuencia (%)	
<b>Fracaso renal agudo</b>	7 (6,54)	2 sobre enfermedad renal crónica. 2 en relación a retención aguda de orina.
<b>Neumonía bacteriana</b>	7 (6,54)	
<b>IC descompensada</b>	4 (3,78)	En dos pacientes se trataba del primer episodio
<b>Lesiones dermatológicas</b>	3 (2,8)	Tipo urticariformes
<b>Síndrome coronario agudo</b>	2 (1,87)	En un paciente no se halló alteraciones en las arterias coronarias tras realización de cateterismo
<b>Neumotórax espontáneo</b>	2 (1,87)	1 paciente presentaba además neumomediastino y neumopericardio.
<b>FA de novo</b>	1 (0,9)	
<b>Diagnóstico de infección por VIH</b>	1 (0,9)	Con sobreinfección por <i>Pneumocistis jirovecii</i>

IC: insuficiencia cardiaca; FA: fibrilación auricular; VIH: virus de la inmunodeficiencia humana

### c. Estancia media y mortalidad en los primeros 60 días desde el ingreso.

La media de días de ingreso fue de  $17,72 \pm 10,50$  días. Los pacientes que no precisaron ingreso en UCI tuvieron una estancia media de  $16,13 \pm 9,15$  días. La estancia media de los 13 pacientes que precisaron ingreso UCI fue de  $30,08 \pm 12,04$  días. El ingreso en UCI duró una media de  $22 \pm 25,34$  días.

El destino al alta fue el domicilio del paciente en 74 pacientes, 5 de los cuales se fueron de alta con oxígeno domiciliario; 30 pacientes fueron dados de alta a un hotel medicalizado por imposibilidad de aislamiento en domicilio.

3 pacientes fallecieron durante el ingreso, un paciente falleció a los 39 días del alta.

El primer éxitus fue una mujer de 72 años, exfumadora, con comorbilidades de hipertensión arterial, dislipemia y obesidad. Falleció tras 11 días de ingreso en UCI y 34 días de ingreso total.

El segundo de ellos un varón de 76 años, como comorbilidades tenía hipertensión arterial, miocardiopatía hipertrófica con fracción de eyección de ventrículo izquierdo conservada y enfermedad oncológica no metastásica (cáncer de próstata) libre de enfermedad en el momento del ingreso. Falleció tras 21 días de ingreso en UCI y 41 días de ingreso total.

El último éxitus durante el ingreso fue un varón de 63 años exfumador también pluripatológico, con hipertensión arterial, dislipemia, obesidad y antecedente de infarto agudo de miocardio

previo. Falleció tras 39 días de ingreso en UCI y 44 días de ingreso total.

Los 3 pacientes fallecieron por insuficiencia respiratoria aguda en contexto de SDRA grave, precisando ingreso en UCI para intubación orotraqueal y ventilación mecánica invasiva. El Score pulmonar de estos pacientes fue 68,5 puntos, 69 puntos y 53,5 puntos respectivamente.

Dos de estos pacientes presentaron ETEV los dos en forma de TEP, uno de ellos con TVP asociada, ambos presentaron entre las complicaciones durante el ingreso hemorragia con anemia.

El paciente que falleció tras el alta se trataba de un varón de 82 años, institucionalizado en residencia, como comorbilidades presentaba hipertensión arterial, dislipemia, diabetes mellitus, obesidad, insuficiencia cardiaca con fracción de eyección de ventrículo izquierdo conservada e ic-tus previo sin secuelas. Como complicación durante el ingreso presentó SDRA moderado y descompensación de insuficiencia cardiaca. Al alta precisó oxígeno domiciliario que no tenía previamente. El paciente reingresó a los 35 días del alta, falleciendo a los 57 días del ingreso por COVID-10, por insuficiencia respiratoria en contexto de post-covid e insuficiencia cardiaca descompensada con fracción de eyección de ventrículo izquierdo deprimida en dicho momento.

#### **d. Relación entre la afectación ecográfica pulmonar y la evolución durante el ingreso**

Se analizó la evolución de los pacientes en función a los dos grupos obtenidos mediante la curva ROC y también en función a los 4 grupos de afectación ecográfica.

Se estudiaron si existían diferencias en los tratamientos recibidos en función a los dos grupos obtenidos mediante la curva ROC. Se encontraron diferencias significativas en la variable corticoide: 72 (97,29%) en los pacientes con Score pulmonar  $\geq 34,5$  puntos frente a 8 (24,24%) en el otro grupo ( $p < 0,001$ ); en la variable tocilizumab: 40 (54,04) en los pacientes con Score pulmonar  $\geq 34,5$  puntos frente a 1 (3,03%) en el otro grupo ( $p < 0,001$ ); y en la variable heparina a dosis terapéutica: 18 (24,32%) en los pacientes con Score pulmonar  $\geq 34,5$  puntos frente a 2 (6,06%) en el otro grupo ( $p = 0,025$ ). Existía tendencia a la significación ( $p = 0,061$ ) en la variable antibioterapia: 54 (72,97%) en los pacientes con Score pulmonar  $\geq 34,5$  puntos frente a 18 (54,55%) en el otro grupo.

En función a la afectación ecográfica en 4 grupos existían diferencias significativas en las variables corticoides ( $p < 0,001$ ), tocilizumab ( $p < 0,001$ ), anakinra ( $p = 0,013$ ), y heparina a dosis terapéuticas ( $p = 0,023$ ).

El análisis entre las complicaciones y la evolución durante el ingreso en función a los dos grupos obtenidos mediante la curva ROC está resumida en la tabla 17.

Tabla 17: , complicaciones y evolución clínica y Score ecográfico pulmonar

	Score ecográfico pulmonar <34.5 puntos	Score ecográfico pulmonar ≥34.5 puntos	Sig. bil
	n 33	n 74	
	Frecuencia absoluta (%), media ±DE		
<b>TVP</b>	0	2 (2,74)	p=0,337
<b>TEP</b>	1 (3,03)	13 (17,57)	<b>p=0,039</b>
<b>Hemorragia</b>	0	7 (9,46)	p=0,068
<b>Neumonía bacteriana</b>	0	7 (9,46)	p=0,068
<b>IC</b>	1 (3,03)	3 (3,19)	p=0,797
<b>VMNI</b>	0	21 (28,34)	<b>p=0,001</b>
<b>UCI</b>	0	13 (17,57)	<b>p=0,010</b>
<b>UCI (VMI)</b>	0	11 (14,86)	<b>p=0,019</b>
<b>Días de ingreso total</b>	9,79 ±5,12 días	22,84 ±15	<b>p=0,006</b>
<b>Días de ingreso UCI</b>	0	22,30±36,77	
<b>Éxito</b>	0	4 (5,41)	p=0,173

TVP: trombosis venosa profunda; TEP: tromboembolismo pulmonar; IC: insuficiencia cardíaca; VMNI: ventilación mecánica no invasiva; UCI: unidad de cuidados intensivos; VMI: ventilación mecánica invasiva

Se analizaron estas variables en función a los 4 grupos de afectación ecográfica encontrando diferencias significativas en las variables ventilación mecánica no invasiva ( $p < 0,001$ ), ventilación mecánica invasiva ( $p < 0,001$ ), ingreso en UCI ( $p < 0,001$ ) y neumonía bacteriana ( $p < 0,021$ ). Se realizó el estudio post Hoc (prueba de tukey) observándose diferencias significativas entre el grupo muy grave, frente a los otros tres grupos, en las complicaciones ventilación mecánica no invasiva, ventilación mecánica invasiva y UCI ( $p < 0,005$ ) y también tendencia a la significación en las variables TEP, hemorragia y neumonía en el grupo muy grave frente al leve ( $p < 0,07$ ). Las frecuencias de estas variables por grupos están recogidas en la tabla 18. En cuanto a los días de ingreso tanto en UCI como del ingreso existían diferencias significativas ( $p < 0,001$ ) en el análisis de los 4 grupos.

En base a estos resultados y a los obtenidos en el apartado de Complicaciones durante el ingreso, dónde la media del Score ecográfico pulmonar de los pacientes que habían presentado las complicaciones más frecuentes era  $> 50$  puntos en todos los casos; se decidió calcular el riesgo relativo de desarrollar estas complicaciones durante ingreso en los pacientes con afectación ecográfica pulmonar muy grave (con un Score pulmonar  $\geq 50$  puntos), los resultados de este análisis se encuentran en la tabla 18.

Tabla 18: riesgo relativo de complicaciones del grupo de afectación ecográfica muy grave

	Afectación leve n 23	Afectación moderada n 10	Afectación grave n 39	Afectación muy Grave n 35	Afectación muy grave frente al resto
	Frecuencia absoluta (%) media $\pm$ DE				RR (IC95%)
<b>TVP</b>	0	0	1 (2,56)	1 (2,86)	2,03 (IC95% 0,13-31,48)
<b>TEP</b>	0	1 (10)	6 (15,38)	7 (20)	2,06 (IC95% 0,78-5,41)
<b>Hemorragia</b>	0	0	2 (5,13)	5 (14,29)	5,83 (IC95% 1,07-31,762)
<b>Neumonía bacteriana</b>	0	0	1 (2,56)	6 (17,14)	12,34 (IC95% 1,55-98,61)
<b>IC</b>	1 (4,3)	0	2 (5,13)	1 (2,86)	0,675 (IC95% 0,68-6,748)
<b>VMNI</b>	0	0	6 (15,38)	15 (42,86)	5,14 (IC95% 2,18-12,11)
<b>UCI</b>	0	0	2 (5,13)	11 (31,43)	11,31 (IC95% 2,65-48,31)
<b>UCI (VMI)</b>	0	0	1 (2,56)	10 (28,57)	20,57 (IC95% 2,74-154,39)
<b>Días de ingreso total</b>	8,47 $\pm$ 4,92	12,8 $\pm$ 4,39	19,21 $\pm$ 8,87	26,89 $\pm$ 19,05	
<b>Días de ingreso UCI</b>	0	0	8 $\pm$ 7,07	24,91 $\pm$ 39,61	
<b>Éxito</b>	0	0	1 (2,63)	3 (8,57)	6,17 (IC95% 0,67- 57,21)

TVP: trombosis venosa profunda; TEP: tromboembolismo pulmonar; IC: insuficiencia cardíaca; VMNI: ventilación mecánica no invasiva; UCI: unidad de cuidados intensivos; VMI: ventilación mecánica invasiva

## 1.5. Relación entre el Score ecográfico pulmonar y el descriptivo de la población

Se analizaron las variables descriptivas de la población en función a la afectación ecográfica. Se utilizó para este análisis el punto de corte obtenido mediante la curva ROC para la identificación de pacientes con SDRA moderado y grave (34,5 puntos). Además, todos los análisis se repitieron realizando una comparación múltiple entre los cuatro grupos de clasificación del Score ecográfico pulmonar: afectación ecográfica leve, moderada, grave y muy grave.

se analizaron las posibles diferencias entre el sexo, edad, raza y comorbilidades, entre los 2 grupos de afectación pulmonar ecográfica según el punto de corte obtenido en la curva ROC, los resultados de este análisis están reflejados en la tabla 19.

No se hallaron diferencias significativas en el sexo, aunque sí se observó una mayor frecuencia de hombres en el grupo de Score  $\geq$ 34,5 puntos. Tampoco se encontraron diferencias en la edad, aunque se observa una edad mayor en el grupo de mayor Score ecográfico pulmonar. Por rangos de edad no se hallaron diferencias significativas entre los grupos. En cuanto a la raza tampoco se observaron diferencias significativas.

Se analizaron también las comorbilidades de los pacientes, encontrando diferencias signifi-

cativas en la comorbilidad EPOC/Asma, y tendencia a la significación en la comorbilidad diabetes mellitus. En el resto de las variables analizadas no se hallaron diferencias significativas entre estos dos grupos.

Tabla 19: Descriptivo poblacional y afectación ecográfica (2 grupos)

	Score Pulmonar <34.5 puntos n 33	Score Pulmonar ≥34.5 puntos n 74	
	Frecuencia absoluta (%) media ±DE; mediana [RIQ]		Sig. Bil.
<b>SEXO</b>			
Hombre	17 (51,51)	44 (59,46)	0,443
Mujer	16 (48,48)	30 (40,54)	
<b>EDAD</b>			
Edad media años	54,30 ±14,64	56,23±12,68	0,753
20-35 años	4 (12,12)	4 (5,41)	0,660
35-50 años	6 (18,18)	18 (24,32)	
50-65 años	14 (42,42)	31 (41,89)	
65-80 años	7 (21,21)	19 (25,68)	
≥80 años	2 (6,06)	2 (2,70)	
<b>RAZA</b>			
Caucásico	19 (57,58)	37 (50,0)	0,218
Hispano	13 (39,40)	37 (50,0)	
Árabe	1 (3,03)	0 (0)	
<b>COMORBILIDADES</b>			
Ninguna comorbilidad	10 (30,3)	21 (28,4)	0,979
1 comorbilidad	9 (27,3)	21 (28,4)	
Pluripatología	14 (42,4)	32 (43,2)	
Índice de Charlson leve	13 (26,5)	12 (20,7)	0,871
I. Charlson moderado	11 (22,4)	16 (27,6)	
I. Charlson corregido grave	11 (22,4)	14 (24,1)	
Sobrepeso y obesidad	16 (48,5)	44 (59,5)	0,291
Hipertensión arterial	10 (30,3)	23 (31,1)	0,936
Otras cardiopatías	4 (12,1)	6 (8,1)	0,510
EPOC/asma	19 (30,3)	8 (10,8)	<b>0,013</b>
Otras neumopatías	2 (6,06)	5 (6,76)	0,893
Diabetes mellitus	6 (18,18)	5 (6,76)	<u>0,072</u>
Dislipemia	3 (9,09)	16 (21,62)	0,117
ERC	2 (6,1)	1 (1,4)	0,173
Neoplasia	1 (3,03)	7 (9,46)	0,243
E. AI	1 (3)	0	0,132
Ictus	1 (3)	2 (2,7)	0,924
Hepatopatía	0	2 (2,7)	0,340
EDEV	0	1 (1,4)	0,502

I. Charlson leve: 1 punto; I. Charlson moderado: 2 puntos, I. Charlson grave: ≥3 puntos; ERC: enfermedad renal crónica; E. AI: enfermedad autoinmune; EDEV: enfermedad tromboembólica venosa

Se realizó el análisis de varianza de estas variables en los 4 grupos de afectación ecográfica pulmonar Tabla 20.

**Tabla 20: Descriptivo poblacional y afectación ecográfica**

	Afectación ecográfica Leve n 23	Afectación ecográfica Moderada n 10	Afectación ecográfica Grave n 39	Afectación ecográfica Muy grave n 35	
Frecuencia absoluta (%) media ±DE; mediana [RIQ]					Sig.
<b>SEXO</b>					
<b>Hombre</b>	9 (39,1)	8 (80)	24 (61,5)	20 (57,1)	0,140
<b>Mujer</b>	14 (60,9)	2(10)	15 (38,5)	15 (42,9)	
<b>EDAD</b>					
<b>Edad media años</b>	51,52 ±15,57	60,70 ±10,12	55,44 ±13,54	57,11 ±11,78	0,252
<b>20-35 años</b>	4 (17,4)	0	3 (7,7)	2 (5,7)	0,127
<b>35-50 años</b>	6 (26,1)	0	13 (33,3)	5 (14,3)	
<b>50-65 años</b>	8 (34,8)	8 (80)	13 (33,3)	20 (57,1)	
<b>65-80 años</b>	4 (17,4)	1 (10)	8 (20,5)	8 (22,9)	
<b>≥80 años</b>	1 (4,3)	1 (10)	2 (5,1)	0	
<b>RAZA</b>					
<b>Caucásico</b>	14 (60,9)	5 (50)	18 (46,2)	19 (54,3)	0,084
<b>Hispano</b>	9 (39,1)	4 (40)	21 (53,8)	16 (45,7)	
<b>Árabe</b>	0	1 (10)	0	0	
<b>COMORBILIDADES</b>					
<b>Ninguna</b>	8 (34,8)	2 (20)	13 (33,3)	8 (22,9)	0,845
<b>1 comorbilidad</b>	6 (26,1)	3 (30)	12 (30,8)	9 (25,7)	
<b>Pluripatológico</b>	9 (39,1)	5 (50)	14 (35,9)	18 (51,4)	
<b>Índice de Charlson leve</b>	4 (17,4)	4 (40)	9 (23,1)	8 (22,9)	0,378
<b>I. Charlson moderado</b>	6 (26,1)	4 (40)	7 (17,9)	10 (28,6)	
<b>I. Charlson grave</b>	4 (17,4)	2 (20)	9 (23,1)	10 (28,6)	
<b>Sobrepeso y obesidad</b>	11 (47,8)	5 (50)	20 (51,3)	24 (68,6)	0,333
<b>Hipertensión arterial</b>	6 (26,1)	4(40)	11 (28,2)	12 (34,3)	0,811
<b>Otras cardiopatías</b>	2 (8,7)	2 (20)	3 (7,7)	3 (8,6)	0,682
<b>EPOC/asma</b>	8 (34,8)	2 (20)	3 (7,7)	5 (14,3)	<b>0,049</b>
<b>Otras neumopatías</b>	2 (8,7)	0	2 (5,1)	3 (8,6)	0,744
<b>Diabetes mellitus</b>	3 (13)	3(10)	2 (5,1)	3 (8,6)	0,131
<b>Dislipemia</b>	1 (4,3)	2 (20)	7 (17,9)	9 (25,7)	0,223
<b>ERC</b>	1 (4,3)	1 (10)	0	1 (2,9)	0,358
<b>Neoplasia</b>	1 (4,3)	0	4 (10,3)	3 (8,6)	0,653
<b>E. Autoinmune</b>	1 (4,3)	0	0	0	0,297
<b>Ictus</b>	0	1 (10)	2 (5,1)	0	0,225
<b>Hepatopatía</b>	0	0	1 (2,6)	1 (2,9)	0,821
<b>ETE V</b>	0	0	0	1 (2,9)	0,557

I. Charlson leve: 1 punto; I. Charlson moderado: 2 puntos, I. Charlson grave:≥3 puntos; ERC: enfermedad renal crónica; E. AI: enfermedad autoinmune; ETEV: enfermedad tromboembólica venosa;

De nuevo no se hallaron diferencias significativas en el sexo, aunque sí se observó una mayor frecuencia de mujeres en la afectación ecográfica leve frente al resto de grupos y una mayor frecuencia de hombres en los grupos grave y muy grave. En cuanto a la edad se puede observar en este análisis también edad menor en el grupo de afectación leve, con respecto al resto sin ser esta diferencia significativa.

Se observan diferencias significativas en la comorbilidad sobrepeso, sin observarse diferencias en la variable obesidad. Se analizó, por este motivo, las variables obesidad y sobrepeso juntas, desapareciendo esta diferencia e igualándose la frecuencia entre grupos.

Existen también diferencias, al igual que en el análisis realizado en dos grupos, en la comorbilidad de patología respiratoria (EPOC/ASMA).

No se encontraron diferencias relevantes en el resto de patologías, ni en la variable pluri-patología o el índice de Charlson corregido entre los grupos, aunque se observó que el índice de Charlson grave era más frecuente en los pacientes con mayor afectación ecográfica.

## **1.6. Relación entre el Score ecográfico pulmonar y la situación clínica al ingreso hospitalario**

### **a. Situación clínica al ingreso hospitalario (urgencias)**

En el momento del ingreso hospitalario la media de días desde el inicio de los síntomas fue de  $5,37 \pm 2,65$  días. Los traslados desde los hospitales de origen a el Hospital de Campaña COVID-19 IFEMA se realizaron en una media de  $2,51 \pm 3,95$  días.

De los 107 pacientes 81 tenían RT-PCR positiva, en 15 pacientes no se realizó la prueba diagnóstica dada la situación de pandemia asumiéndose como positivo por la clínica y el contexto epidemiológico, en 11 pacientes la primera prueba resultó negativa, repitiéndose en 4 casos a las 24 horas con resultado positivo, los otros 5 casos de prueba negativa se interpretaron como falsos negativos por clínica compatible, pruebas de laboratorio e imagen compatibles y el contexto epidemiológico, sin otras causas más probables.

La situación clínica a su llegada a urgencias y la clínica referida en la anamnesis realizada está resumida en la tabla 21.

Los pacientes que presentaban insuficiencia respiratoria tenían una mediana de edad de

62,85 ± 12,55 años y el 65% tenían dos o más comorbilidades. Los pacientes con hipoxemia tenían una media de edad de 58,36 ± 12,58 años y el 41,88% presentaban dos o más comorbilidades. Los pacientes sin insuficiencia respiratoria ni hipoxemia a su llegada a urgencias, tenían una media de edad de 51,31 ± 12,54 años con dos o más comorbilidades el 37,04%.

Los pacientes con insuficiencia respiratoria fueron ingresados tras una media de días de síntomas de 5,33 ± 2,97 días, mientras que aquellos sin insuficiencia respiratoria llevaban una media de 4,6 ± 2,6 días de síntomas.

**Tabla 21 Situación clínica al ingreso y síntomas referidos.**

	Total (107) Frecuencia absoluta (%); media ±DE; mediana [RIQ]
<b>ESTADO DEL PACIENTE (según NIH<sup>26</sup>)</b>	
<b>Enfermedad leve</b>	15 (14,02)
<b>E. Moderada</b>	72 (67,29)
<b>E. Grave</b>	20 (18,69)
<b>CLÍNICA</b>	
<b>Fiebre</b>	85 (79,44)
<b>Tos</b>	80 (74,77)
<b>Disnea</b>	64 (59,81)
<b>Clínica Abdominal</b>	56 (52,34)
<b>Astenia</b>	50 (46,73)
<b>Anosmia o ageusia</b>	33 (30,84)
<b>Artromialgias</b>	29 (27,10)
<b>Cefalea</b>	17 (15,89)
<b>EXPLORACIÓN FÍSICA</b>	
<b>Saturación O<sub>2</sub></b>	95 [4]
<b>Hipoxemia</b>	33 (30,84)
<b>I. respiratoria</b>	20 (18,69)
<b>Temperatura (T<sup>a</sup>)</b>	37,03 ±0,83
<b>T<sup>a</sup> &lt;37<sup>o</sup></b>	52 (48,60)
<b>T<sup>a</sup> 37<sup>o</sup>-37,7<sup>o</sup></b>	37 (34,58)
<b>T<sup>a</sup> 37,7<sup>o</sup>-40<sup>o</sup></b>	18 (16,82)

## **b. Relación entre la situación clínica a su llegada a urgencias con la afectación ecográfica**

Se analizaron también las posibles diferencias entre los 2 grupos obtenidos mediante la curva ROC, según su situación clínica inicial, valorando la presencia de insuficiencia respiratoria y el estado de la enfermedad de cada paciente a su llegada a urgencias (tabla 22).

Se observó una diferencia significativa en el grado de enfermedad entre los dos grupos y tendencia a la significación en la diferencia de insuficiencia respiratoria.

Cuando se analizaron estas variables entre los 4 grupos de afectación ecográfica se observan los mismos resultados que en el análisis por dos grupos tabla 22. En las pruebas post hoc, se observa diferencias significativas en el grupo leve con los grupos graves y muy graves (p<0,04).

Tabla 22: Situación clínica en urgencias y afectación ecográfica

	Score ecográfico pulmonar < 34.5 puntos n 33	Score ecográfico pulmonar ≥34.5 puntos n 74			
	Frecuencia absoluta (%)				Sig. (bil.)
<b>EXPLORACIÓN FÍSICA URGENCIAS</b>					
<b>I. respiratoria</b>	3 (9,1)	17 (23)			<u>0,089</u>
<b>ESTADO DEL PACIENTE (según NIH<sup>26</sup>)</b>					
<b>Enfermedad leve</b>	15 (45,5)	0			<b>0,001</b>
<b>E.Moderada</b>	15 (45,5)	57 (77)			
<b>E. Grave</b>	3 (9,1)	17 (23)			
	<b>Afectación ecográfica Leve</b> n 23	<b>Afectación ecográfica Moderada</b> n 10	<b>Afectación ecográfica Grave</b> n 39	<b>Afectación ecográfica Muy grave</b> n 35	
	Frecuencia absoluta (%)				Sig.
<b>EXPLORACIÓN FÍSICA URGENCIAS</b>					
<b>I. respiratoria</b>	0	3 (30)	8 (20,5)	9 (25,7)	0,062
<b>ESTADO DEL PACIENTE (según NIH<sup>26</sup>)</b>					
<b>Leve</b>	14 (60,9)	1 (10)	0	0	<b>0,001</b>
<b>Moderada</b>	9 (39,1)	6 (60)	31 (79,5)	26 (74,3)	
<b>Grave</b>	0	3 (30)	8 (39)	9 (25,7)	

## 1.7. Relación entre el Score ecográfico pulmonar y las pruebas complementarias

### a. Pruebas complementarias

En el momento de llegada al hospital de origen (urgencias) se les realizó una analítica de sangre y una radiografía a todos los pacientes. En la tabla 23 se resumen estos resultados.

Solo a 10 pacientes se les sacó gasometría arterial, el resto fueron gasometrías venosas, se analizaron los resultados de estas gasometrías sin observarse alteraciones del equilibrio ácido-base.

Los pacientes que presentaban en urgencias insuficiencia respiratoria o hipoxemia tenían valores medios de linfocitos disminuidos ( $909 \pm 764/\mu\text{L}$  y  $987 \pm 382/\mu\text{L}$  respectivamente), aquellos con saturación O<sub>2</sub> normal tenían niveles normales de linfocitos. También se observó niveles medios alterados de dímero D en los pacientes con insuficiencia respiratoria  $843 [451]\text{ng/dL}$ , siendo normales en los pacientes sin insuficiencia respiratoria, el fibrinógeno, la proteína c reactiva y la ferritina estaban elevados independientemente de la saturación O<sub>2</sub> de los pacientes, la interleuquina-6 estaba elevada en los pacientes con hipoxemia e insuficiencia respiratoria, siendo normal en los pacientes con saturaciones normales.

Solo dos pacientes presentaban derrame pleural en la radiografía, ambos unilateral, estos dos pacientes presentaban infiltrados bilaterales.

En la tabla 24 se resume las pruebas de laboratorio en el momento de la realización de la ecografía.

**Tabla 23: Pruebas complementarias de urgencias**

	Total (107) media $\pm$ DE; mediana [RIQ]
<b>PRUEBA DE LABORATORIO</b>	
Hemoglobina g/dL	14,46 $\pm$ 1,53
Leucocitos / $\mu$ L	6.790 $\pm$ 2.955
Neutrófilos/ $\mu$ L	4.700 [3.860]
Linfocitos / $\mu$ L	1.000 [690]
Plaquetas / $\mu$ L	200.000 [99.500]
Cefalina seg.	29,1 [6,15]
Fibrinógeno mg/dL	557 [226]*
Dímero-D ng/mL	722 [548]*
Creatinina mg/dL	0,92 [0,33]
AST/GOT UI/L	45,65 $\pm$ 22,05*
ALT/GPT UI/L	42,05 [34]*
GGT UI/L	48,50 [49,25]*
LDH UI/L	309 [125]*
Bilirrubina mg/dL	0,55 [0,3]
CPK UI/L	105 [95,25]
PCR mg/L	68,25 [90,1]*
PCT ng/dL	0,09 [0,16]
Ferritina ng/mL	805 $\pm$ 695*
Interleuquina-6 pg/dL	56 $\pm$ 65,19*
<b>PRUEBA DE IMAGEN (RADIOGRAFÍA)</b>	
Afectación bilateral	72 (67,29%)
Afectación unilateral	16 (14,95%)
Sin neumonía	19 (17,76%)

GOT: aspartato aminotransferasa; GPT: alanina aminotransferasa; GGT: gamma-glutamil transferasa; LDH: lactato deshidrogenasa; CPK: creatina-fosfocinasa; PCR: proteína C-reactiva; PCT: procalcitonina  
\*: parámetro alterado según niveles de laboratorio

**Tabla 24: Pruebas de laboratorio en el momento de la ecografía**

<b>PRUEBA DE LABORATORIO</b>	
	Total (107) media $\pm$ DE; mediana [RIQ]
Hemoglobina g/dL	13,36 $\pm$ 1,6
Leucocitos / $\mu$ L	7185 [4330]
Neutrófilos/ $\mu$ L	5230 [4085]
Linfocitos / $\mu$ L	945 [892]
Plaquetas / $\mu$ L	296000 [168000]
Cefalina seg	27,30 [5,1]
Fibrinógeno mg/dL	587 [448] *
Dímero-D ng/mL	702 [830] *
Creatinina mg/dL	0,67 [0,31]
AST/GOT UI/L	34,25 [29]
ALT/GPT UI/L	49,5 [51] *
GGT UI/L	71,08 [94,25]*
LDH UI/L	296 [134] *
Bilirrubina mg/dL	0,53 [0,31]
CPK UI/L	55,50 [56,50]
PCR mg/L	36,40 [81,65] *
PCT ng/dL	0,05 [0,09]
Ferritina ng/mL	965 [736] *
interleuquina-6 pg/dL	35,40 [347] *

GOT: aspartato aminotransferasa; GPT: alanina aminotransferasa; GGT: gamma-glutamil transferasa; LDH: lactato deshidrogenasa; CPK: creatina-fosfocinasa; PCR: proteína C-reactiva; PCT: procalcitonina.  
\*: parámetro alterado según niveles de laboratorio

## b. Relación entre las pruebas complementarias con la afectación ecográfica

Se analizó las diferencias entre las pruebas complementarias (pruebas de laboratorio y prueba de imagen) entre los dos grupos obtenidos mediante la curva ROC, recogiendo en la tabla 25 aquellos resultados más relevantes.

Tabla 25: Pruebas complementarias y afectación ecográfica (2 grupos)

	Score ecográfico pulmonar <34.5 puntos n 33	Score ecográfico pulmonar ≥34.5 puntos n 74	
	Frecuencia absoluta (%) media ±DE; mediana [RIQ]		Sig. bil
<b>PRUEBA DE LABORATORIO AL INGRESO (URGENCIAS)</b>			
Linfocitos /μL	1.400 [805]	900 [532]	<b>0,001</b>
Fibrinógeno mg/dL	479 [140]	611 [231]	<b>0,017</b>
AST/GOT UI/L	37,73 ± 18	49,43 ± 22	<b>0,040</b>
CPK UI/L	92 [61,50]	108,5 [117]	0,229
PCR mg/L	44 [83,28]	81,35 [121]	<b>0,007</b>
<b>PRUEBA DE LABORATORIO EN EL MOMENTO DE LA ECOGRAFÍA</b>			
Leucocitos /μL	6.853 ± 2400	8.261 ± 4061	0,088
Neutrófilos/μL	3.855 [3.372]	5.330 [4.417]	<b>0,003</b>
Linfocitos /μL	1.630 [1.020]	795 [707]	<b>0,001</b>
Dímero D ng/mL	710 [473]	1.297 [1378]	0,005
AST/GOT UI/L	28 [20]	36 [35]	<b>0,025</b>
GGT UI/L	71,64 ± 43	131,64 ± 142	<b>0,002</b>
LDH UI/L	256 [64]	315 [130]	<b>0,010</b>
PCR mg/L	11,05 [40,08]	39,7 [99,55]	0,161
Ferritina ng/mL	658 [757]	1060 [594]	<b>0,005</b>
<b>PRUEBA DE IMAGEN (RADIOGRAFÍA DE TÓRAX)</b>			
Bilateral	9 (27,3)	63 (85,1)	<b>0,001</b>
Unilateral	5 (15,3)	11 (14,9)	
No	19 (57,6)	0	

GOT: aspartato aminotransferasa; CPK: creatina-fosfoquinasa; GGT: gamma-glutamil transferasa; LDH: lactato deshidrogenasa; PCR: proteína C-reactiva

Posteriormente se analizaron si existían diferencias en estas pruebas complementarias entre los 4 grupos de afectación ecográfica, en la tabla 26 se destacan los resultados más relevantes.

En la analítica de sangre al ingreso hospitalario (urgencias) cuando se analizaron las diferencias por parejas entre grupos (test post Hoc de Tukey) se hallaron diferencias significativas en los siguientes parámetros:

- Cifra de linfocitos: entre el grupo de afectación ecográfica muy grave con los grupos leve y moderado ( $p < 0,04$ ). En el grupo de afectación ecográfica grave con respecto al grupo de afectación ecográfica leve ( $p = 0,004$ ).
- Valor del fibrinógeno: entre los grupos de afectación ecográfica moderado, grave y muy grave frente al grupo leve ( $p < 0,05$ ).
- Valor de proteína C reactiva: entre el grupo de afectación muy grave y grave frente al grupo de afectación leve ( $p < 0,04$ ).

- Valor de CK: entre el grupo de afectación leve y el resto ( $p < 0,05$ )

En el caso de la analítica de sangre en el momento de la realización de la ecografía, en el análisis por parejas entre grupos (test post Hoc de Tukey) se hallaron diferencias significativas en los siguientes parámetros:

- Cifras de linfocitos: entre el grupo de afectación muy grave frente a los otros 3 grupos ( $p < 0,01$ ) y también en el grupo de afectación grave frente al de afectación leve ( $p = 0,03$ )
- Valor de fibrinógeno: en el grupo de afectación leve con respecto al grupo de afectación muy grave ( $p = 0,016$ ).
- Valor de proteína C reactiva: entre el grupo de afectación muy grave frente a los otros 3 grupos ( $p < 0,04$ ).
- Cifras de neutrófilos: entre el grupo de afectación ecográfica muy grave con respecto al grupo leve ( $p > 0,025$ ).
- Cifra de lactato deshidrogenasa: entre el grupo muy grave frente a los grupos leve y moderado ( $p < 0,02$ ) entró en 2 campos (0.16%).

**Tabla 26: Pruebas complementarias y afectación ecográfica**

	Afectación ecográfica Leve n 23	Afectación ecográfica Moderada n 10	Afectación ecográfica Grave n 39	Afectación ecográfica Muy grave n 35	
Frecuencia absoluta (%); mediana [RIQ]					Sig
<b>LABORATORIO AL INGRESO</b>					
<b>Linfocitos /<math>\mu</math>L</b>	1.500 [940]	1.264 [435]	900 [570]	900 [490]	<b>0,001</b>
<b>Fibrinógeno mg/dL</b>	465 [89]	557 [404]	706 [159]	501 [137]	<b>0,001</b>
<b>CPK UI/L</b>	70,5 [52,5]	160 [198]	117 [250]	112 [63]	<b>0,045</b>
<b>PCR mg/L</b>	35,15 [71,48]	46,50 [127]	97,5 [133]	71,65 [82,93]	<b>0,002</b>
<b>LABORATORIO EN EL MOMENTO DE LA ECOGRAFÍA</b>					
<b>Neutrófilos /<math>\mu</math>L</b>	3.855 [3.372]	3.999 [3515]	5.300 [2.872]	6.040 [4950]	<b>0,016</b>
<b>Linfocitos /<math>\mu</math>L</b>	1.720 [1.210]	1.565 [492]	1.020 [757]	690 [380]	<b>0,001</b>
<b>Fibrinógeno mg/dL</b>	412 [241]	650 [359]	533 [433]	782 [401]	<b>0,008</b>
<b>LDH UI/L</b>	259 [90]	256 [61]	296 [1013]	361 [178]	<b>0,022</b>
<b>PCR mg/L</b>	16,85 [38,9]	10 [44,85]	19 [52]	84,40 [140,53]	<b>0,001</b>
<b>RADIOGRAFÍA DE TÓRAX AL INGRESO (CONDENSACIÓN NEUMÓNICA)</b>					
<b>Bilateral</b>	5 (21,7)	4 (40)	33 (84,6)	30 (85,7)	<b>0,001</b>
<b>Unilateral</b>	2 (8,7)	3 (30)	6 (15,4)	5 (14,3)	
<b>No</b>	16 (23)	3 (30)	0	0	

CPK: creatina-fosfoquinasa; PCR: proteína C-reactiva; LDH: lactato deshidrogenasa

# 2 Resultados y análisis del seguimiento a corto plazo tras el ingreso

Tras el alta se realizó seguimiento clínico y ecográfico pulmonar de los pacientes, con visitas domiciliarias al mes y a los 3 meses.

De los 107 pacientes que se incluyeron en el estudio, 6 se perdieron tras el alta hospitalaria (no respondiendo al teléfono), 3 fallecieron durante el ingreso y un paciente permaneció ingresado durante más de 4 meses siendo trasladado posteriormente a un centro de media estancia para recuperación funcional, no siendo posible realizar el seguimiento de este paciente. Finalmente se realizó el seguimiento al alta de 97 enfermos. Uno de los pacientes falleció tras el primer mes desde el alta, por lo que finalmente se realizaron un total de 290 ecografías pulmonares.

En el Anexo 13 se pueden ver los Scores pulmonares ecográficos y la PaFi de cada una de las ecografías por paciente.

Para describir la evolución ecográfica de forma más precisa se ha definido “recuperación completa” a la ausencia de afectación pulmonar ecográfica o a la presencia de 3 o menos líneas B en un máximo de 3 de los 13 campos.

## 2.1. Descripción de la población de seguimiento.

Las variables de descripción de la población fueron similares a las descritas en la primera parte de este apartado, en “ Resultados del momento agudo (ingreso)”, y están descritas en la tabla 30.

## 2.2. Descriptivo de los hallazgos ecográficos

Los hallazgos ecográficos por zonas ecográficas y por ecografía (ingreso, al mes y a los 3 meses del alta) se muestran en la tabla 27.

Tabla 27: Hallazgos ecográficos por zona

	Anterior			Lateral			Postero-superior			Postero-medial			Postero-Inferior		
	AFECTACIÓN INTERSTICIAL														
	Ingreso	1 mes	3 meses	Ingreso	1 mes	3 meses	Ingreso	1 mes	3 meses	Ingreso	1 mes	3 meses	Ingreso	1 mes	3 meses
<b>Alteración pleural o ≤3 líneas B</b>	24 (24,74)	32 (32,99)	20 (20,62)	16 (16,49)	42 (43,30)	19 (19,59)	38 (39,18)	37 (38,14)	6 (6,19)	22 (22,68)	35 (36,08)	10 (10,31)	16 (16,49)	47 (48,45)	23 (23,71)
<b>&gt; 3 líneas B</b>	23 (23,71)	28 (28,87)	5 (5,15)	40 (40,21)	21 (21,65)	2 (2,06)	27 (27,84)	9 (9,28)	1 (1,03)	43 (44,33)	20 (20,62)	5 (5,15)	42 (43,30)	22 (22,68)	7 (7,22)
<b>Lung Rocket</b>	32 (32,99)	12 (12,37)	1 (1,03)	31 (31,96)	8 (8,25)	0	14 (14,43)	0	0	18 (18,56)	6 (6,19)	0	33 (34,02)	11 (11,34)	0
<b>Total (97)</b>	79 (81,44)	72 (74,23)	26 (26,80)	86 (88,66)	71 (73,20)	21 (21,65)	79 (81,44)	46 (47,42)	7 (7,22)	83 (85,57)	61 (62,89)	15 (15,46)	91 (93,81)	80 (82,47)	30 (30,93)
	CONSOLIDACIÓN														
	Ingreso	1 mes	3 meses	Ingreso	1 mes	3 meses	Ingreso	1 mes	3 meses	Ingreso	1 mes	3 meses	Ingreso	1 mes	3 meses
<b>Consolidación Subpleural</b>	15 (15,46)	12 (12,37)	1 (1,03)	24 (24,74)	9 (9,28)	0	11 (11,34)	5 (5,15)	0	32 (32,99)	14 (14,43)	0	33 (34,02)	15 (15,46)	0
<b>Consolidación &gt;1cm</b>	3 (3,09)	1 (1,03)	0	5 (5,15)	0	0	2 (2,06)	0	0	5 (5,15)	0	0	20 (20,62)	0	0
<b>Total (97)</b>	18 (18,56)	13 (13,40)	1 (1,03)	29 (29,90)	9 (9,28)	0	13 (13,40)	5 (5,15)	0	37 (38,14)	14 (14,43)	0	53 (54,64)	15 (15,46)	0

### a. Ecografía pulmonar en el ingreso

De los 97 pacientes, el 100% presentaban afectación pulmonar ecográfica, y de estos 90 pacientes (92,78%) tenían afectación bilateral en la ecografía inicial.

Lo más frecuente fue encontrar afectación pulmonar intersticial en forma de >3 líneas B, en un 29,98% de los campos, seguido de ≤3 líneas B, 21,42% y por último la presencia de “lung rocket” 16,73%.

En un 7,21% de los campos pulmonares solo existía alteración de la línea pleural y en un 21,65% de los campos no se observó afectación ecográfica.

La zona pulmonar más frecuentemente afectada en la ecografía realizada durante el ingreso fue la postero-inferior, seguida de la lateral y postero medial. Las zonas anterior y superior fueron las menos afectadas.

En esta ecografía 69 pacientes presentaban consolidaciones de las cuales 24 eran > 1 cm, el resto presentaban consolidaciones subpleurales. La zona con mayor porcentaje de consolidaciones fue la postero-inferior, seguido de la postero-medial y la lateral. Las zonas con menos consolidaciones fueron la anterior y la postero-superior.

Los mismos 4 pacientes que en los resultados de los 107 pacientes presentaban derrame pleural.

### b. Ecografía pulmonar al mes del alta

Al mes del alta lo más frecuente fue encontrar afectación intersticial en forma de <3 líneas B (18.79% de los campos) y en forma de >3 líneas B (16.02% de los campos), seguido de afectación pleural aislada (15.62% de los campos). Lo menos frecuente fue la afectación en forma de “lung rocket” (4.04% de los campos). Al mes, un 45.52% de los campos no presentaban afectación ecográfica.

La zona postero-inferior era la más afectada seguida por la zona anterior y lateral.

30 pacientes presentaban consolidaciones. Sólo en un caso era > 1 cm. En el resto las consolidaciones eran subpleurales. La zona con mayor porcentaje de consolidaciones continuaba siendo la postero-inferior, seguido de la postero-medial y la anterior.

En 3 de los 4 pacientes que presentaban derrame pleural se seguía se manteniendo, incluyendo el paciente que presentaba derrame pleural bilateral.

**La evolución ecográfica de los pacientes al mes del alta** fue la siguiente:

- 20,62% (20 pacientes) presentaban recuperación completa, de los cuales 12 no presentaban ninguna afectación ecográfica
- 48,45% (47 pacientes) mantenían afectación bilateral, sin consolidaciones. De estos:
  - 28 tenían afectación de menos de 8 campos: 22 pacientes presentaban  $\leq 3$  líneas B por campo, 5 pacientes tenían un máximo de 2 campos con  $>3$  líneas B, y el último paciente presentaba 3 campos con  $>3$  líneas B. Ninguno de estos 28 pacientes presentaba lung rocket
  - 6 pacientes tenían afectación de 8 a 9 campos, sin presencia de lung rocket en ninguno de ellos.
  - 13 pacientes tenían afectación de 10 o más campos, con lung rocket en al menos 2 campos cada uno.
- 29,9% (29 pacientes) presentaban afectación bilateral con al menos una consolidación subpleural. De estos: 25 tenían afectación de 10 o más campos con una media de 3 campos con presencia de consolidaciones subpleural.
- 1 paciente mantenía afectación bilateral de los 13 campos con una consolidación  $> 1\text{cm}$  en uno de ellos.

### c. Ecografía pulmonar a los 3 meses del alta

A los tres meses lo más frecuente fue encontrar afectación intersticial en forma de  $<3$  líneas B (9.62% de los campos) y en forma de  $>3$  líneas B o afectación pleural aislada (2% de los campos en ambos casos), la afectación en forma de “lung rocket” solo se encontró en 2 campos (0.16%). A los 3 meses el 86% de los campos no presentaban afectación ecográfica.

Se mantenía el orden de frecuencia de afectación en las zonas pulmonares con respecto a la ecografía al mes, y un solo paciente mantenía una consolidación, en este caso subpleural.

El derrame pleural se mantenía en 2 pacientes, encontrándose prácticamente resuelto en uno de ellos. El paciente con el derrame bilateral falleció antes de la tercera ecografía.

**La evolución ecográfica de los pacientes a los 3 meses del alta** fue la siguiente:

- 68,04% (66 pacientes) presentaban recuperación completa de los cuales 56 no tenían afectación ecográfica.
- 29,9% (29 pacientes) mantenía afectación bilateral sin consolidaciones y de estos:
  - 27 pacientes tenían afectación de menos de 8 campos (18 pacientes presentaban  $<3$  líneas B por campo y 9 pacientes tenían un máximo de dos campos

- con >3líneas B)
  - 2 pacientes tenían afectación de 10 o más campos con > 3 líneas B o lung rocket en al menos 2 de ellas.
- 1 paciente mantenía una consolidación subpleural con afectación intersticial bilateral de 12 campos.
- 1 paciente falleció en este periodo

## 2.3. Relación entre la evolución ecográfica y la insuficiencia respiratoria.

En la tabla 28 se muestran las medias de la PaFi en el momento de cada ecografía y la media del Score ecográfico pulmonar de cada una de las tres ecografías, en función al grado de SDRA del paciente en el ingreso.

Tabla 28: Pafi y Score evolución al mes y a los tres meses

	Ingreso		Al mes		A los 3 meses	
	media ±DE					
SDRA	PaFi (mmHg)	Score	PaFi (mmHg)	Score	PaFi (mmHg)	Score
<b>Todos</b>	201 ± 125,13	39,08 ± 19,94	388 ± 49,80	21,6 ± 17,66	424 ± 39,81	4,51 ± 7,58
<b>No SDRA (n=22)</b>	405 ± 56,23	9,84 ± 8,01	430 ± 36,76	3,25 ± 4,89	444 ± 31,87	0
<b>SDRA leve (n=11)</b>	249 ± 21,81	32,82 ± 6,91	393 ± 44,23	17,82 ± 10,23	415 ± 46,38	2,73 ± 4,86
<b>SDRA moderado (n=37)</b>	148 ± 33,85	41,95 ± 5,93	379 ± 37,31	24,22 ± 15,98	423 ± 36,43	4,50 ± 7,13
<b>SDRA grave (n=27)</b>	88 ± 6,93	61,52 ± 8,67	364 ± 56,24	34,50 ± 16,26	415 ± 43,65	8,91 ± 9,69

SDRA: síndrome de diestrés respiratorio agudo

En la Imagen 19 se representa la evolución del Score ecográfico pulmonar.

En la Imagen 20 se representa las características de la afectación ecográfica y la evolución de esta afectación, en función, al grado de SDRA de los pacientes en el ingreso.

Lo primero que se estudió fue si existía relación entre la presencia de insuficiencia respiratoria de los pacientes, con la persistencia en la evolución de lesiones ecográficas (mediante el Score ecográfico pulmonar) fuera del momento

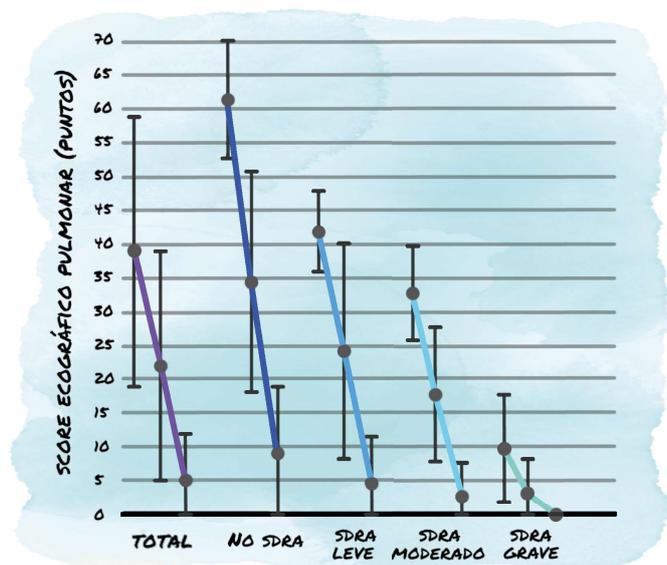


Imagen 19: evolución Score ecográfico pulmonar

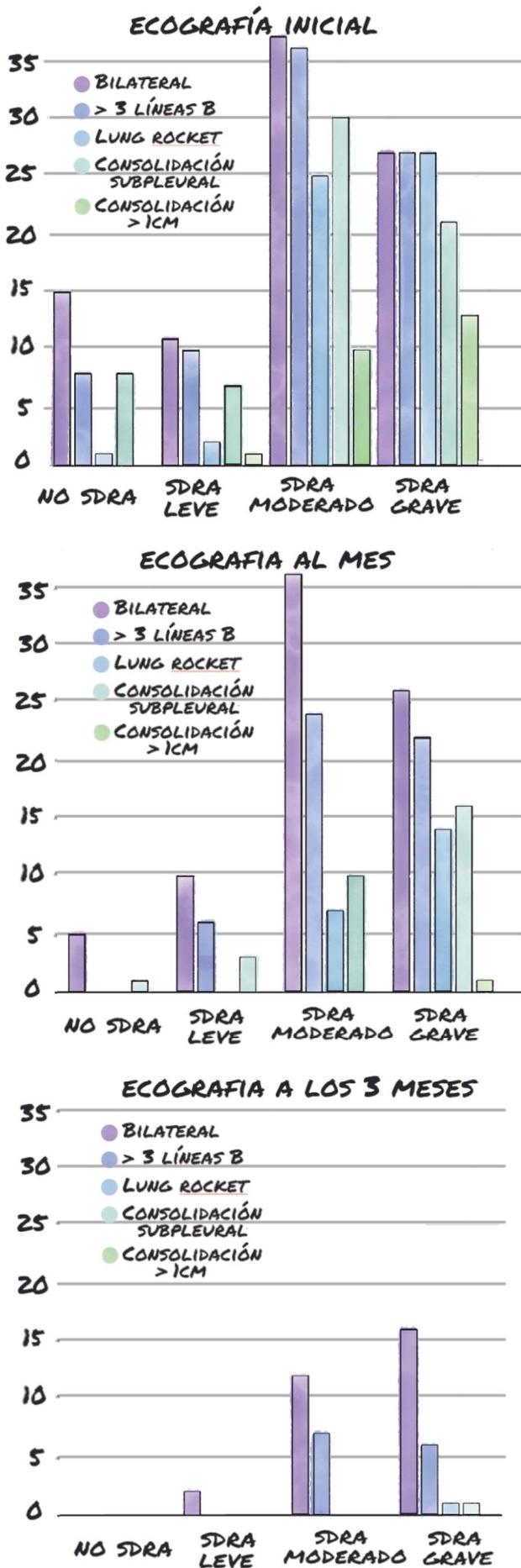


Imagen 20: evolución de la afectación pulmonar

agudo, es decir, al mes y a los tres meses del alta.

En el momento del alta 5 pacientes presentaban insuficiencia respiratoria precisando oxigenoterapia en domicilio y 15 pacientes hipoxemia.

Al mes del alta 18 pacientes mantenían hipoxemia, y 2 insuficiencia respiratoria (continuando con oxigenoterapia en domicilio). Se analizó si estos 20 pacientes presentaban diferencias en la media del Score ecográfico al mes, frente a los que no presentaban ni insuficiencia respiratoria ni hipoxemia. Detectamos diferencias significativas ( $p < 0,001$ ), con una media de Score ecográfico pulmonar al mes de  $38,2 \pm 1$  puntos los pacientes con hipoxemia o insuficiencia respiratoria, y de  $17,29 \pm 15$  puntos los pacientes con niveles de oxígeno normales.

A los tres meses solo 3 pacientes presentaban hipoxemia, ninguno de los 96 pacientes precisaba oxígeno domiciliario.

En este momento las diferencias en la afectación ecográfica pulmonar entre los pacientes con niveles de oxígeno normales frente a los que presentaban hipoxemia se mantenían ( $p < 0,001$ ), con una media de Score ecográfico a los 3 meses de los pacientes con hipoxemia de  $24,83 \pm 19,81$  puntos, frente a una media de  $3,85 \pm 6,07$  puntos de aquellos pacientes con niveles de oxígeno normal.

También se estudió si existían diferencias en el Score ecográfico inicial entre los pacientes que presentaban insuficiencia respiratoria o hipoxemia al mes y a los 3 meses. Los pacientes que tenían insuficiencia respiratoria o hipoxemia

al mes (20) tenían un Score pulmonar inicial de  $52,50 \pm 15,11$  puntos frente a  $35,59 \pm 19,64$  puntos siendo esta diferencia significativa ( $p=0,001$ ). A los 3 meses los pacientes con niveles de oxígeno bajos (3) presentaban un Score ecográfico inicial  $52,33 \pm 20$  puntos frente a  $38,65 \pm 19$  puntos esta diferencia no era estadísticamente significativa ( $p=0,244$ ).

Para facilitar el estudio de la evolución ecográfica de los pacientes, se agruparon a los pacientes según el porcentaje de mejoría en el Score pulmonar de las ecografías tras el alta con respecto a la puntuación de la primera ecografía. De esta manera se clasificaron en 4 grupos en función a la mejoría de los Scores pulmonares al mes y a los tres meses, frente al primero:

- **Ausencia de mejoría:** mejoría  $\leq 25\%$ .
- **Mejoría leve:** mejoría 25-50%.
- **Notable mejoría:** mejoría 50%- 75%.
- **Gran mejoría:** mejoría  $\geq 75\%$ .

Con esta clasificación se observó en la ecografía al mes del alta 26 pacientes con ausencia de mejoría, 16 con mejoría leve, 26 con notable mejoría y 29 con gran mejoría.

En la ecografía a los tres meses del alta existían 3 pacientes con mejoría leve, 10 con mejoría notable, y 83 con gran mejoría con respecto a la ecografía inicial, no existiendo a los 3 meses pacientes con ausencia de mejoría.

Se estudió si existía relación entre el Score ecográfico pulmonar inicial con el grado de mejoría de este en las ecografías de seguimiento.

Observamos diferencias significativas en la ecografía al mes, en el análisis de varianza entre los 4 grupos ( $p<0,001$ ). En el análisis post hoc (test tukey) por parejas se observó diferencias en el grupo de gran mejoría frente a los grupos de ausencia de mejoría y mejoría leve ( $p<0,001$ ).

Se estudió también si la evolución del Score ecográfico pulmonar al alta tenía relación con el grado de insuficiencia respiratoria en el momento de la primera ecografía, observando que al mes existía diferencias significativas en la mejoría ecográfica en función a la PaFi inicial y en función al grado de SDRA (tabla 29).

Se estudiaron estas relaciones en la ecografía a los 3 meses. Los pacientes con leve mejoría tenían un Score ecográfico inicial de  $58,66 \pm 10,20$  puntos, los de notable mejoría  $44,85 \pm 9,04$  puntos, y los de gran mejoría  $37,72 \pm 20,03$  puntos no siendo significativa estas diferencias ( $p=0,13$ ).

Para analizar el tipo de correlación que presentan la variable PaFi inicial (al ingreso) y la evolu-

Tabla 29: Evolución ecográfica al mes e insuficiencia respiratoria del ingreso y primera ecografía

	ECOGRAFÍA AL MES					Sig.
	Total n 97	Ausencia de mejoría (<25%) n26	Leve mejoría (25-50%) n16	Notable me- joría (50-75%) n 26	Gran mejoría (75-100%) n29	
	Frecuencia absoluta (%) media ±DE					
<b>PaFi (mmHg)</b>	201,24 ±125,13	161,53 ±87,81	132 ±55,03	199,15 ±121,54	276,9 ±147,49	<b>0,001</b>
<b>No SDRA</b>	22 (22,7)	2 (7,7)	0 (0,0)	6 (23,1)	14 (48,3)	<b>0,01</b>
<b>SDRA leve</b>	11 (11,3)	4 (15,4)	1 (6,3)	4 (15,4)	2 (6,9)	
<b>SDRA moderado</b>	37 (38,1)	11 (42,3)	9 (56,3)	8 (30,8)	9 (31)	
<b>SDRA grave</b>	27 (27,8)	9 (34,6)	6 (37,5)	8 (30,8)	4 (13,8)	
<b>Score ecográfico Pulmonar inicial</b>	39,08 ±19,94	45,07 ± 14,5	47,94 ±12,49	41,96 ±21,46	26,22 ± 20,6	<b>0,001</b>
<b>Afectación eco- gráfica leve</b>	22(22,7)	2 (7,7)	0	6 (23,1)	14 (48,3)	<b>0,002</b>
<b>Afectación eco- gráfica moderada</b>	8 (8,2)	3 (11,5)	1 (6,3)	4 (15,4)	0	
<b>Afectación eco- gráfica grave</b>	37 (38,1)	11 (42,3)	7 (43,8)	7 (26,9)	12 (41,4)	
<b>Afectación eco- gráfica muy grave</b>	30 (30,9)	10 (38,5)	8 (50)	9 (34,6)	3 (10,3)	

PaFi: presión arterial de oxígeno/fracción inspirada de oxígeno (PaO<sub>2</sub>/FiO<sub>2</sub>); SDRA: síndrome de distrés respiratorio agudo

ción del Score ecográfico pulmonar se utilizó el test de correlación de Pearson obteniendo una correlación de tipo inverso con un valor de -0,647 para el Score ecográfico pulmonar al mes ( $p < 0,001$ ). A los tres meses esta correlación inversa moderada se mantiene, pero es más débil con un coeficiente de Pearson de -0,501 ( $p < 0,001$ ).

## 2.4. Relación entre el Score ecográfico y otros factores pronósticos.

Analizamos también, si el grado de mejoría del Score ecográfico se veía influido por las características de la población, la situación clínica a su llegada a urgencias, las complicaciones o el tratamiento recibido durante el ingreso y la evolución. Se analizaron tanto para el Score en la ecografía al mes como para la ecografía a los 3 meses.

No se encontraron diferencias significativas en la mejoría de la ecografía pulmonar en función del sexo, raza o comorbilidades al mes ni a los 3 meses, pero sí observamos que al mes existía diferencias significativas en la edad de los pacientes y en el estado del paciente a su llegada a urgencias (tabla 30).

Tabla 30: Evolución ecográfica al mes y descriptivo poblacional, situación clínica en urgencias

	<b>Total</b> n 97	<b>Ausencia de mejoría</b> (<25%) n26	<b>Leve mejoría</b> (25-50%) n16	<b>Notable mejoría</b> (50-75%) n 26	<b>Gran mejoría</b> (75-100%) n29	
Frecuencia absoluta (%) media ±DE						Sig.
<b>SEXO</b>						
<b>Hombre</b>	54 (55,7)	15 (57,7)	10 (62,5)	17 (65,4)	12 (41,4)	0,291
<b>Mujer</b>	43 (44,3)	11 (42,3)	6 (37,5)	9 (34,6)	17 (58,6)	
<b>EDAD</b>						
<b>Edad media años</b>	55,93 ±13,25	63,27 ±11,08	55,69 ±11,35	53,88 ±13,77	51,31 ±13,35]	<b>0,002</b>
<b>20-35 años</b>	8 (8,2)	1 (3,8)	1 (6,3)	3 (11,5)	3 (10,3)	<b>0,034</b>
<b>35-50 años</b>	21 (21,6)	1 (3,8)	3 (18,8)	5 (19,2)	12 (46,2)	
<b>50-65 años</b>	45 (46,4)	12 (46,2)	9 (56,3)	14 (53,8)	10 (34,5)	
<b>65-80 años</b>	19 (19,6)	10 (38,5)	3 (18,8)	4 (15,4)	2 (6,9)	
<b>≥80 años</b>	4 (4,1)	2 (7,7))	0	0	2 (6,9)	
<b>RAZA</b>						
<b>Caucásico</b>	52 (53,6)	14 (53,8)	8 (50)	15 (57,7)	15 (51,7,8)	0,96
<b>Hispano</b>	45 (46,4)	12 (46,2)	8 (50)	11 (42,3)	14 (48,3)	
<b>COMORBILIDADES</b>						
<b>Ninguna</b>	28 (28,9)	6 (23,1)	4 (25)	9 (34,6)	9 (31)	0,566
<b>1 comorbilidad</b>	27 (27,8)	5 (19,2)	7 (43,8)	7 (26,9)	8 (27,6)	
<b>Pluripatología</b>	42 (43,3)	15 (57,7)	5 (31,3)	10 (38,5)	12 (41,4)	
<b>Índice Charlson leve</b>	24 (24,7)	6 (23,1)	5 (31,3)	5 (19,2)	8 (27,6)	0,183
<b>I. Charlson moderado</b>	26 (26,8)	9 (34,6)	4 (25)	9 (34,6)	4 (13,8)	
<b>I. Charlson grave</b>	22 (22,7)	9 (34,6)	3 (18,8)	4 (15,4)	5 (17,2)	
<b>Obesidad+ sobrepeso</b>	54 (55,7)	15 (57,7)	10 (62,5)	16 (61,5)	13 (44,8)	0,554
<b>HTA</b>	29 (29,9)	9 (34,6)	4 (25)	7 (26,9)	9 (31)	0,899
<b>Dislipemia</b>	17 (17,5)	9 (34,6)	2 (12,5)	2 (7,7)	4 (13,8)	<u>0,056</u>
<b>EPOC/asma</b>	18 (18,6)	6 (23,1)	1 (6,3)	3 (11,5)	8 (27,6)	0,224
<b>Diabetes mellitus</b>	10 (10,3)	3 (11,5)	1 (6,3)	2 (7,7)	4 (13,8)	0,825
<b>Cardiopatía</b>	8 (8,2)	4 (15,4)	1 (6,3)	1 (3,8)	2 (6,9)	0,463
<b>Otras neumopatías</b>	7 (7,2)	4 (15,4)	0	0	3 (10,3)	0,099
<b>Neoplasia</b>	6 (6,2)	2 (7,7)	1 (6,3)	2 (7,7)	1 (3,4)	0,901
<b>ERC</b>	3 (3,1)	2 (7,7)	0	0	1 (3,4)	0,364
<b>Ictus</b>	3 (3,1)	2 (7,7)	0	1 (3,8)	0	0,345
<b>Hepatopatía</b>	2 (2,1)	0	2 (12,5)	0	0	<b>0,016</b>
<b>EDEV</b>	1 (1)	0	0	1 (3,8)	0	0,43
<b>E. AI</b>	1 (1)	0	0	1 (3,8)	0	0,43
<b>EXPLORACIÓN FÍSICA Y ESTADO DE LA ENFERMEDAD EN URGENCIAS</b>						
<b>I. respiratoria</b>	17 (17,5)	8 (30,8,9)	4 (25)	3 (11,5)	2 (6,9)	0,083
<b>Enfermedad leve</b>	15 (15,5)	0	0	5 (19,2)	10 (34,5)	<b>0,003</b>
<b>Enfermedad moderada</b>	65 (67)	18 (69,2)	12 (75)	18 (69,2)	17 (58,6)	
<b>Enfermedad grave</b>	17 (17,5)	8 (30,8)	4 (25)	3 (11,5)	2 (6,9)	

I. Charlson leve: 1 punto; I. Charlson moderado: 2 puntos, I. Charlson grave: ≥3 puntos; HTA: hipertensión arterial; EPOC: enfermedad pulmonar obstructiva crónica; ERC: enfermedad renal crónica; EDEV: enfermedad tromboembólica venosa; E. AI: enfermedad autoinmune; TVP: trombosis venosa profunda;

En cuanto a los tratamientos recibidos durante el ingreso se encontraron diferencias significativas en el tratamiento con corticoides, y tendencia a la significación en la variable tocilizumab. No existieron diferencias significativas en el desarrollo de complicaciones con respecto a la evolución ecográfica posterior (tabla 31).

**Tabla 31: Evolución ecográfica al mes y complicaciones y evolución clínica**

	<b>Total</b> N 97	<b>Ausencia de mejoría</b> (<25%) n26	<b>Leve mejoría</b> (25-50%) n16	<b>Notable mejoría</b> (50-75%) n 26	<b>Gran mejoría</b> (75-100%) n29	
Frecuencia absoluta (%) media ±DE						Sig.
<b>TRATAMIENTO RECIBIDO</b>						
<b>Lopinavir-ritonavir</b>	24 (35,1)	9 (34,6)	7 (43,8)	11 (42,3)	7 (24,1)	0,448
<b>Hidroxicloroquina</b>	94 (96,9)	26 (100)	15 (93,8)	24 (92,3)	29 (100)	0,249
<b>Antibiótico</b>	65 (67)	18 (69,2)	13 (81,3)	16 (61,5)	18 (62,1)	0,532
<b>Corticoides</b>	72 (74,2)	22 (84,6)	15 (93,8)	19 (73,1)	16(55,2)	<b>0,017</b>
<b>Tocilizumab</b>	35 (36,1)	11 (42,3)	8 (50)	11 (42,3)	5 /17,2)	<u>0,083</u>
<b>Anakinra</b>	4 (4,1)	2 (7,7)	1 (6,3)	1 (3,8)	0	0,518
<b>COMPLICACIONES</b>						
<b>TVP</b>	1 (1)	0	0	1 (3,8)	0	0,437
<b>TEP</b>	12 (12,4)	4 (15,4)	3 (18,8)	3 (11,5)	2 (6,9)	0,651
<b>Hemorragia</b>	5 (5,2)	1 ((3,8)	3 (18,8)	0	1 (3,4)	<u>0,052</u>
<b>Neumonía bacteriana</b>	4 /4,1)	1 (3,4)	1 (6,3)	1 (3,8)	1 (3,4)	0,973
<b>IC</b>	4 (4,1)	2 (7,7)	1 (6,3)	0	1 (3,4)	0,537
<b>VMNI</b>	15 (15,5)	4(15,4)	3 (18,8)	6 (23,1)	2 (6,9)	0,405
<b>UCI</b>	8 (8,2)	2 (7,7)	2 (12,5)	3 (11,5)	1 (3,4)	0,649
<b>UCI (VMI)</b>	6 (6,2)	2 (7,7)	2 (12,5)	2 (7,7)	0	0,36

TEP: tromboembolismo pulmonar; IC: insuficiencia cardiaca; VMNI: ventilación mecánica no invasiva; UCI: unidad de cuidados intensivos; VMI: ventilación mecánica invasiva

En el análisis de estas variables, con respecto a la mejoría en la ecografía a los tres meses, desaparecen estas diferencias excepto para la variable tocilizumab ( $p=0,037$ ) con 3, 5 y 27 pacientes en los grupos de leve, notable y gran mejoría respectivamente, y con tendencia a la significación en la variable corticoides ( $p=0,071$ ) con 3, 10 y 58 pacientes en los grupos de leve, notable y gran mejoría respectivamente.

El tiempo de ingreso total fue de media:  $22,92 \pm 11,84$  días de ingreso el grupo de ausencia de mejoría,  $21,44 \pm 11,07$  grupo de mejoría leve,  $15,27 \pm 8,77$  días grupo de mejoría moderada y  $12,35 \pm 6,19$  días el grupo de gran mejoría; existiendo diferencias significativas entre estos tiempos ( $p<0,001$ ).

En la duración de los ingresos en UCI no hubo diferencias entre grupos ( $p=0,591$ ).

## 2.5. Relación entre la afectación ecográfica y los síntomas persistentes o síndrome Post-COVID

De los 96 pacientes que finalizaron el estudio de seguimiento, 47 se encontraban asintomáticos a los 3 meses. 49 pacientes (51,1%) describían clínica persistente a los 3 meses del alta hospitalaria, en el momento de la segunda ecografía ambulatoria.

De los pacientes sintomáticos el 61,22% presentaban más de un síntoma. El síntoma más frecuente fue la caída del pelo en 29 pacientes (67,4%), seguido por la astenia en 28 enfermos (65,1%) y la disnea en 23 pacientes (53,4%). Estos tres síntomas coincidieron simultáneamente en 10 pacientes. Otros síntomas menos frecuentes fueron las parestesias en las extremidades en 15 pacientes, las mialgias en 6 pacientes y malestar general inespecífico en dos pacientes. En dos pacientes se objetivó febrícula persistente sin clínica que orientara a un foco infeccioso.

En cuanto a la disnea lo más frecuente fue la disnea de medianos esfuerzos en 12 pacientes y disnea de grandes esfuerzos en 8 pacientes, que les permitía mantener su actividad diaria sin dificultad. 3 pacientes tenían disnea de pequeños esfuerzos, que dificultaba la realización de sus tareas habituales.

Por otro lado, dos pacientes fueron diagnosticados de trastorno de estrés postraumático tras el ingreso, precisando seguimiento por psiquiatría. Uno de estos pacientes fue diagnosticado además de agorafobia y depresión mayor y otros 4 pacientes fueron diagnosticados de ansiedad. Estos 6 pacientes presentaron un Score ecográfico pulmonar inicial (al ingreso)  $> 37,5$  puntos, con una media de  $46,33 \pm 8,42$  puntos. Ninguno de estos pacientes había requerido ingreso en UCI y solo uno de ellos requirió ventilación mecánica no invasiva.

Se analizó si existían diferencias en el Score pulmonar inicial entre los pacientes que se encontraban asintomáticos a los 3 meses frente a los que presentaban algún síntoma. Detectamos diferencias significativas en la media del Score entre estos dos grupos de pacientes ( $p < 0,001$ ), con una media de Score ecográfico pulmonar inicial de  $31,36 \pm 20,07$  puntos en los pacientes asintomáticos y de  $48,66 \pm 15,5$  puntos en los pacientes con algún tipo de síntomas ( $p < 0,001$ ).

Por último, se estudió si la presencia de síntomas post-COVID tenían relación con la persistencia de afectación ecográfica, por lo que se analizó si existía relación entre la presencia de algún síntoma y el Score ecográfico pulmonar en la última ecografía de seguimiento (a los 3 meses) y de cada uno de los síntomas con este Score (tabla 32).

Tabla 32: Relación entre Score ecográfico pulmonar a los 3 meses y síntomas Post-COVID

	Score ecográfico pulmonar 3 meses		
	media $\pm$ DE		Sig bil.
	Presencia de síntoma	Ausencia de síntoma	
<b>Sintomático (43)</b>	7,52 $\pm$ 9,3	2,06 $\pm$ 4,63	<b>&lt;0,001</b>
<b>Caída de pelo (29)</b>	7,82 $\pm$ 9,067	3,07 $\pm$ 6,39	<b>0,002</b>
<b>Astenia (28)</b>	7,53 $\pm$ 7,1	3,26 $\pm$ 7,46	<b>0,001</b>
<b>Disnea (23)</b>	8,54 $\pm$ 9,68	3,23 $\pm$ 6,35	<b>0,041</b>
<b>Parestesias (15)</b>	4,07 $\pm$ 6,01	4,57 $\pm$ 7,87	0,292
<b>Mialgias (6)</b>	4,83 $\pm$ 6,11	4,83 $\pm$ 7,69	0,08
<b>Malestar general (2)</b>	6,5 $\pm$ 3,53	4,46 $\pm$ 7,65	0,547

A horizontal watercolor splash with a color gradient from purple on the left to light green on the right, with various shades of blue in between. The edges are irregular and feathered.

# VII. DISCUSIÓN



# 1 Conclusiones generales

La principal forma de presentación de la COVID-19 es la infección respiratoria, más de un 50% de los pacientes pueden desarrollar neumonía<sup>23</sup>, y de estos hasta un 20% desarrollan insuficiencia respiratoria aguda. Dada su variabilidad clínica, el diagnóstico precoz de la infección es un auténtico desafío tanto para identificar y prevenir formas más graves de la enfermedad como para evitar la expansión del virus.

Para el diagnóstico de la afectación pulmonar por la infección de SARS-CoV-2 la TC pulmonar es la prueba de imagen más fiable<sup>110,112</sup>. Sin embargo, dada la situación de emergencia sanitaria, como ha sido la primera ola del COVID-19, el uso de la TC de forma rutinaria resulta imposible en la mayoría de los centros hospitalarios. Existen dos alternativas a la TC torácica para valorar el parénquima pulmonar: la radiografía y la ecografía. Históricamente, la radiografía de tórax ha sido la prueba más usada, sin embargo, la gran expansión del uso de la ecografía clínica se advierte en todas las áreas de la Medicina<sup>132,133</sup>.

En los últimos años se ha demostrado de forma fehaciente que la ecografía clínica mejora la rentabilidad diagnóstica de la exploración física<sup>157,163-165</sup> y que es una herramienta muy útil en el proceso de toma de decisiones en medicina. Además, especialmente en el COVID-19, la ecografía tiene una buena relación con los hallazgos de la TC<sup>117,166-168</sup>.

En el presente estudio **se evaluó la utilidad de la ecográfica clínica pulmonar** en los pacientes ingresados por **infección por SARS-CoV-2**, como **herramienta para valorar la gravedad del paciente durante el ingreso** (grado de la insuficiencia respiratoria, necesidad de ventilación mecánica no invasiva, intubación orotraqueal, complicaciones...) y posteriormente mediante un seguimiento prospectivo, como **herramienta para identificar lesiones residuales tras el alta hospitalaria**. Con este fin se realizó a pacientes con COVID-19 una ecografía multiórgano que incluía ecografía pulmonar durante el ingreso y 2 ecografías pulmonares de seguimiento en los 3 meses siguientes tras el alta, asignándole a cada ecografía una puntuación en función a los hallazgos (**Score ecográfico pulmonar**).

En los siguientes apartados vamos a resumir e interpretar los resultados obtenidos, pudiendo adelantar que **nuestro estudio demuestra que la ecografía pulmonar presenta una excelente relación con la insuficiencia respiratoria y las complicaciones** que se desarrollan durante el ingreso hospitalario por COVID-19, **y permite valorar de forma fiable la evolución de las lesiones pulmonares tras el alta.**

Invitando estos hallazgos a considerar la **ecografía clínica pulmonar como una herramienta útil para valorar la gravedad y pronóstico de los pacientes ingresados por infección por SARS-CoV-2 y para el seguimiento de los mismos tras el alta.**

## 2 Características generales de nuestra muestra

**A**ntes de iniciar el análisis de los resultados ecográficos, la primera pregunta que nos hacemos es si las características basales de los pacientes incluidos en nuestro estudio durante la primera ola COVID-19 son similares a los de otros trabajos.

En comparación con estudios realizados en grandes poblaciones realizados en nuestro país durante la primera ola de la pandemia, como puede ser el registro SEMI-COVID<sup>28</sup> que incluyó 15.111 pacientes de 150 hospitales españoles o el estudio realizado sobre una gran cohorte de 2.226 pacientes ingresados en un hospital madrileño, el Hospital Universitario La Paz<sup>169</sup>, observamos que existen similitudes y diferencias:

- En nuestra población existe mayor porcentaje de varones que de mujeres, similar a lo descrito en la mayoría de las cohortes<sup>17,104,170</sup>, con un porcentaje similar al registro SEMI-COVID (57,01% en nuestro estudio frente a 57,21%) aunque en el trabajo de Borobia et al<sup>169</sup> el porcentaje de mujeres es discretamente mayor, pudiendo ser esto resultado de las características demográficas propias de su población de referencia, no reflejando las diferencias de género descritas en otros estudios.
- La edad de nuestros pacientes fue algo menor que las dos series españolas: mediana de edad de 56 [47,0; 65,0] años frente a mediana de 61 [56,4; 79,9] años del trabajo de Borobia et al<sup>169</sup> y a la mediana de 69,4 [56,4;79,9] años del registro SEMI-COVID. A pesar de esto, al igual que en otras series occidentales<sup>170</sup>, nuestra edad fue muy superior a lo descrito en series chinas<sup>23,104</sup>.
- En el registro SEMI-COVID el 90,2% de pacientes eran de raza caucásica. En nuestro estudio casi el 50% eran de raza hispana. En el caso del trabajo de Borobia

et al<sup>169</sup> no especifican la raza de los pacientes y en los trabajos orientales la principal raza era asiática.

- Las comorbilidades más frecuentes fueron similares a las descritas en las demás series<sup>23,28,104,169</sup>, destacando la hipertensión arterial, obesidad y dislipemia. Nuestra muestra tenía menos pacientes con diabetes mellitus. El índice de Charlson corregido leve y moderado fue similar al registro SEMI-COVID aunque existía un porcentaje menor de pacientes con Índice de Charlson grave, presentando, también, menos pluripatología con respecto a otras series occidentales<sup>170</sup>, aunque más que las series orientales<sup>104</sup>.

En cuanto a la situación clínica a su llegada a urgencias fue similar a las descritas en otros estudios:

- Los síntomas más frecuentes fueron: fiebre, tos y disnea.
- La presencia de insuficiencia respiratoria en el momento de su llegada a urgencias fue similar a otros estudios (18,69% en nuestra muestra, 17,9% en el registro SEMI-COVID<sup>28</sup>, 20,4% del trabajo de Richardson et al<sup>170</sup>). En el trabajo de Borobia et al<sup>169</sup> hubo menor grado de insuficiencia respiratoria 10,5%.
- Existía neumonía en la radiografía de tórax en urgencias en el 82,24% de nuestros pacientes frente al 86,8% del registro SEMI-COVID<sup>28</sup>, o al 89,6% del estudio de Zhang et al<sup>17</sup>.
- En cuanto a la analítica en urgencias los resultados de nuestra muestra fueron muy similares a lo descrito en otros estudios, destacando la linfopenia, el aumento de lactato deshidrogenasa, Dímero D, proteína C reactiva y ferritina<sup>23,28,65,104,105,169,170</sup>.

A la vista de los datos expuestos, las características de nuestros pacientes son similares a las características basales del conjunto global de pacientes con COVID-19 en la primera ola, aunque presentan algunas diferencias destacables con el registro SEMI-COVID<sup>28</sup>: nuestros pacientes eran más jóvenes y presentaban menos comorbilidades. Estas diferencias puede deberse a que, al realizar el estudio en un hospital de campaña, la situación basal de los pacientes era una característica a tener en cuenta a la hora del traslado desde su hospital de origen. Los pacientes dependientes para las actividades de la vida diaria o con limitaciones en la movilidad no fueron candidatos al traslado por las características técnicas del hospital. Generalmente estos pacientes suelen ser personas más mayores y con más comorbilidades. Es preciso tener esta consideración en cuenta a la hora de extrapolar las conclusiones a la población general.

# 3 Utilidad de la ecografía en el momento agudo de la infección

**G**racias al uso cada vez más extendido de la ecografía clínica, las lesiones que pueden observarse en la neumonía por SARS-CoV-2 mediante la ecografía pulmonar están bien definidas desde los primeros meses tras la declaración por parte de la OMS de emergencia sanitaria. Entre estas lesiones destaca: la afectación intersticial, que observaremos en forma de diversos patrones de líneas B, la presencia de consolidaciones subpleurales, consolidaciones > 1cm, y la irregularidad a nivel de la línea pleural<sup>151,153,171</sup> (Imagen 10). Ninguna de estas lesiones es específica de la infección por SARS-CoV-2 aunque en un contexto clínico adecuado pueden ser bastante características o sugerentes de esta infección.

En función a lo observado en otros estudios existe distintos patrones de afectación pulmonar. Su presencia va a depender de varios factores entre los que destaca: la gravedad de la infección, la respuesta inmune del huésped y sus comorbilidades, la capacidad de respuesta ventilatoria del paciente a la hipoxemia y el tiempo transcurrido desde el inicio de la enfermedad hasta la exploración ecográfica<sup>154,172</sup>. La interacción entre estos factores es lo que conduce al amplio espectro clínico y ecográfico de la enfermedad, existiendo tres fases de la enfermedad (imagen 2): Fase inicial o de **infección respiratoria viral** con síntomas de vías respiratorias altas y fiebre, tras la cual solo algunos pacientes evolucionan a la segunda fase o intermedia, en la que se desarrolla la **neumonía viral** en algunos casos con insuficiencia respiratoria con una “estabilidad clínica” tras la cual, solo algunos pacientes evolucionan a la tercera fase con una respuesta inmune no controlada (tormenta de citoquinas) que lleva al **SDRA**.

Estas distintas etapas cronológicas de la enfermedad tienen una relación con lo observado a nivel de la TC torácica y con los hallazgos ecográficos pulmonares<sup>117</sup>.

Para el uso de la ecografía pulmonar en la valoración de las lesiones pulmonares es esencial estandarizar las zonas pulmonares que se deben explorar y establecer un sistema de puntuación de las lesiones que permita valorar la evolución de estas.

Al inicio de la pandemia varios autores propusieron una sistemática de exploración ecográfica pulmonar y un sistema de puntuación o “score”. Desafortunadamente, no hay unanimidad de criterios en este sentido y distintos investigadores usan formas diferentes de sectorizar los pulmones<sup>155,173-175</sup>.

En nuestro estudio hemos seguido la exploración propuesta por Soldati et al<sup>155</sup>, en la que se divide a cada pulmón en 7 campos pulmonares (3 posteriores, 2 axilares y 2 anteriores), excluyendo en nuestra exploración ecográfica el campo antero-inferior izquierdo ya que en la mayoría de los pacientes en esta zona suele observarse el corazón (Imagen 9).

Como se ha explicado previamente, tampoco existen criterios uniformes en lo referente al “score”. La mayoría de los investigadores otorgan mayor puntuación a las consolidaciones, especialmente a aquellas >1cm, que a la gravedad de la afectación intersticial<sup>155,174,176</sup>, a pesar de que el hallazgo más frecuente en la COVID-19 y el hallazgo típico del SDRA (que es la principal causa de muerte en los pacientes por COVID-19) es la presencia de líneas B (afectación intersticial), siendo también típico aunque menos frecuente en esta infección las consolidaciones subpleurales.

Soldati propuso un sistema de puntuación “Score” para los pacientes con infección por SARS-CoV-2, por el cual cada uno de los 14 cuadrantes pulmonares recibía una puntuación distinta<sup>155</sup>. Con este sistema cada paciente tiene 14 puntuaciones distintas por cada uno de estos campos pulmonares, lo cual puede hacer difícil la interpretación de esa ecografía pulmonar y convertir el seguimiento ecográfico de cada paciente en un complejo problema de matemáticas.

En nuestro Score ecográfico, hemos considerado más importante, a la hora de valorar la gravedad de las lesiones pulmonares en la COVID-19, analizar la extensión de la afectación intersticial (porcentaje de zonas pulmonares afectadas) que la presencia de consolidaciones, dado que como hemos dicho previamente, es la afectación ecográfica más frecuentemente observada en los pacientes con COVID-19<sup>154</sup>. Por ello, en nuestro sistema de puntuación hemos priorizado el número de zonas pulmonares afectadas, otorgando puntuación adicional a la bilateralidad de las lesiones, y hemos ampliado la diferencia en puntos entre el grado de afectación intersticial (líneas B  $\leq 3$ , >3 líneas B o “lung rocket”). De esta forma la presencia de consolidaciones matiza la puntuación de la zona lesionada, y no da una puntuación por sí sola independientemente de si esa zona presenta otras alteraciones ecográficas o no, como pasa con otros “scores”.

Además, para hacer más fácil el uso de nuestro Score ecográfico pulmonar, las puntuaciones de los 13 campos pulmonares se suman con un mínimo de 0 puntos y un máximo de 92 puntos. Al

dar una puntuación conjunta permite una interpretación rápida de la situación ecográfica pulmonar global del paciente. Esto hace más sencilla la comparación de la puntuación del Score pulmonar de un paciente a lo largo del tiempo.

Para entender esta diferencia entre los dos Scores pulmonares en la tabla 33 están los patrones ecográficos de 5 pacientes y el cálculo de los dos Scores pulmonares. Se ha eliminado en la puntuación de Soldati el campo pulmonar antero-inferior izquierdo, para igualar el número de campos estudiados en ambos Scores y a modo de resumen se han sumado las puntuaciones de todos sus campos, para facilitar de esta forma la comparación entre ambos Scores.

**Tabla 33: Ejemplo de patrones ecográficos pulmonares en 5 pacientes**

Campos pulmonares	Paciente 1	Paciente 2	Paciente 3	Paciente 4	Paciente 5
1	LA	AP	LA	LA	≤3 LB
2	LA	AP	LA	LA	>3 LB + Cs
3	AP	≤ 3 LB	> 3 LB	> 3 LB	>3 LB
4	≤ 3 LB + Cs	≤ 3 LB	> 3 LB + Cs	≤ 3 LB	LR + Cs
5	LA	≤ 3 LB	LA	> 3 LB	≤3 LB
6	≤ 3 LB + Cs	>3 LB + Cs	> 3 LB	> 3 LB + Cs	>3 LB + Cs
7	>3 LB	≤ 3 LB + Cs	LR + Cs	LR + C >1cm	LR + C >1cm
8	LA	AP	LA	LA	LR + Cs
9	LA	≤ 3 LB	LA	> 3 LB	≤3 LB
10	> 3 LB	≤ 3 LB	> 3 LB + Cs	>3 LB + Cs	LR + Cs
11	≤ 3 LB	AP	>3 LB	> 3 LB	>3 LB + Cs
12	≤ 3 LB	> 3 LB + Cs	LR + Cs	LR + Cs	LR + Cs
13	> 3 LB	≤ 3 + Cs	LR >1cm	LR + C >1cm	LR + C >1cm
	<b>Puntuación Score</b>				
<b>Nuestro Score ecográfico</b>	24 puntos	33 puntos	42 puntos	48,5 puntos	63 puntos
<b>Score Soldati et al<sup>155</sup></b>	0+0+1+2+0+2+1 +0+0+1 +1+1+1 (10 puntos)	1+1+1+1+1+2+2 +1+1+1 +1+2+2 (17 puntos)	0+0+1+2+0+1+2 +0+0+2 +1+2+3 (14 puntos)	0+0+1+1+1+2+3 +0+1+2+1+2+3 (17 puntos)	1+2+1+2+1+2+3 +2+1+2+2+2+3 (24 puntos)

LB: Líneas B; LA: líneas A; AP: afectación pleural; Cs: consolidación subpleural; LR: lung rocket; C: consolidación

Como podemos observar, aunque ambos Scores están calculados sobre las mismas ecografías pulmonares, la puntuación difiere de uno a otro, de manera que, aunque coinciden en ambos casos el paciente con mayor y menor puntuación, en los pacientes con puntuaciones intermedias el Score de Soldati<sup>155</sup> da más puntuación al *Paciente 2* que al *Paciente 3* e igual puntuación que al *Paciente 4*, mientras que nuestro Score da una puntuación menor al *Paciente 2* que a los otros dos.

Si observamos detenidamente la afectación de estos pacientes podemos ver que el *Paciente*

2 tiene una afectación intersticial generalizada, pero de escasa cuantía (casi un tercio de los campos presenta únicamente afectación de la línea pleural, y más del 38% presentan afectación en forma de  $\leq 3$  líneas B, observando afectación en forma de  $> 3$  líneas B solo en 2 campos pulmonares) y presenta 4 consolidaciones de tipo subpleural, sin consolidaciones  $> 1$ cm.

Por su parte el *Paciente 3* tiene menos campos afectados que el *Paciente 2*, presentando 5 campos sin lesiones. Sin embargo, los campos que sí tiene afectados presentan lesiones intersticiales de alto grado (más del 38% con afectación intersticial  $> 3$  líneas B y un 23% de los campos con lung rocket), además, presenta 4 consolidaciones subpleurales y una consolidación  $> 1$ cm.

Por último, el *Paciente 4* presenta afectación prácticamente de todos los campos pulmonares (no tiene afectación de los campos anteriores) con afectación intersticial de alto grado (con más de un 30% en forma de  $> 3$  líneas B y el mismo porcentaje de lung rocket), además, presenta 3 consolidaciones subpleurales y 2 consolidación  $> 1$ cm.

Una vez analizados los 3 pacientes se puede concluir de inicio, que el *Paciente 2* tiene una afectación ecográfica menor que los otros dos, ya que, aunque el *Paciente 2* tiene una afectación de todos los campos pulmonares la afectación intersticial es leve, mientras que los *Pacientes 3* y *4*, que tienen alguna zona libre, presentan una afectación intersticial grave de las zonas que tienen afectadas, en especial a nivel de las bases pulmonares, dónde además presentan consolidaciones pulmonares  $> 1$ cm.

Nuestro Score por el contrario ha asignado puntuaciones distintas a estos 3 pacientes, especialmente al *Paciente 2* y *Paciente 4*, clasificando de menor gravedad al *Paciente 2*, que, a los otros dos, al darle más importancia al grado de afectación intersticial y permitir que las consolidaciones no puntúen independientemente al resto de afectación pulmonar, por lo que de inicio se podría decir que **nuestro Score representa más fielmente la situación de gravedad de los pacientes**. Esto lo analizaremos en los siguientes apartados.

### 3.1. Características de la ecografía pulmonar en el paciente SARS-CoV-2

Durante el ingreso se realizaron 107 ecografías pulmonares.

En nuestra serie hemos observado afectación ecográfica pulmonar en el 100% de los pacientes, incluso en aquellos en los que no se observaba afectación pulmonar por radiografía (17,75%).

La afectación era bilateral en el 93% de los pacientes y la forma más frecuente fueron las lesiones intersticiales (> 3 líneas B por campo).

Casi un 74% de los pacientes presentaban consolidaciones, fundamentalmente subpleurales (71%). Resulta muy llamativo el alto porcentaje de este tipo de consolidaciones, ya que son relativamente poco frecuentes en las ecografías pulmonares que se realizan a enfermos con otros procesos infecciosos pulmonares. Únicamente en los enfermos con embolia de pulmón las consolidaciones subpleurales son relativamente frecuentes<sup>113</sup>. Diversas teorías apuntan a que estas consolidaciones observadas en la COVID-19 pueden corresponder en realidad con focos de embolia de pulmón en arterias pulmonares de pequeño calibre, no detectables mediante angio-TC pulmonar<sup>177,178</sup>, como comentaremos más adelante.

Tanto las lesiones intersticiales como las consolidaciones tenían una distribución similar: la zona postero inferior fue la más afectada, seguida de las laterales y postero-mediales. Las zonas con menor afectación fueron las anteriores y postero-superiores, aunque en la zona anterior detectamos un alto porcentaje de afectación intersticial en forma de lung rocket.

Como ya se ha descrito previamente, la frecuencia de derrame pleural en nuestros pacientes fue muy baja, solo 4 pacientes, que concuerda con lo descrito en la bibliografía<sup>156, 179</sup>. Hay que destacar que en dos de estos pacientes el derrame pleural era unilateral y leve (<1cm), mientras que en los otros dos pacientes era bilateral (moderado en uno de ellos). Estos dos últimos pacientes desarrollaron insuficiencia cardiaca aguda durante el ingreso. Esto confirma que la ecografía pulmonar puede ayudar en el diagnóstico diferencial. Dada la baja prevalencia del derrame pleural, su presencia, especialmente si es bilateral y en cuantía significativa, puede orientar especialmente a insuficiencia cardiaca, cuyo patrón ecográfico pulmonar es similar a la infección por SARS-CoV-2, pero en el que es más frecuente el derrame pleural.

Las características de las lesiones ecográficas asociadas a la COVID-19 y la distribución de las mismas de los pacientes incluidos en nuestra serie, no difieren demasiado con los artículos publicados al respecto<sup>151,153,179,180</sup>, la mayoría de los pacientes presentaban afectación bilateral, con predominio de la afectación intersticiales en forma de líneas B, siendo las regiones más afectadas las posteroinferiores.

Como ya se ha comentado, ninguna de las lesiones pulmonares asociadas a la COVID-19 son específicas. Sin embargo, en un **contexto clínico adecuado, la afectación bilateral parcheada** (líneas B), **en ausencia de derrame pleural o con derrame pleural mínimo, junto con la presencia de consolidaciones subpleurales debe hacernos sospechar de infección por SARS-CoV-2**<sup>151,154,167,179-181</sup>.

Por otro lado, estas ecografías se realizaron en el momento agudo de la infección con una

media de  $11,93 \pm 4,51$  días desde el inicio de los síntomas. Según el curso clínico descrito de la infección por SARS-CoV-2, explicado previamente, sabemos que, tras la infección viral inicial existe un periodo de “estabilidad clínica” o fase intermedia, que puede durar en torno a 7-14 días, tras el cual unos pacientes presentan mejoría y resolución de la neumonía mientras que otros evolucionan a una situación de respuesta inmune descontrolada con insuficiencia respiratoria grave y SDRA.

La mayoría de nuestras ecografías se realizaron en este periodo de “estabilidad clínica”, antes de conocer si los pacientes iban a evolucionar hacia un SDRA o a la mejoría clínica con resolución de la infección sin alcanzar la tercera fase de respuesta inmune descontrolada. De esta forma, podemos valorar si los hallazgos de las mismas son útiles para predecir el pronóstico de los pacientes, como se va a explicar en los siguientes apartados.

## 3.2. Utilidad del Score ecográfico pulmonar

Tras la realización de la ecografía pulmonar a cada paciente se le asignó una puntuación en función al grado de afectación. Solo 5 pacientes tenían un Score pulmonar  $\geq 70$  puntos (máxima puntuación 78) y en el 48.6% de los mismos el Score era inferior a 50 puntos.

### a. Predicción de la gravedad de la insuficiencia respiratoria

Nuestro Score ecográfico pulmonar ha tenido una excelente relación con la gravedad de la insuficiencia respiratoria (medida mediante la PaFi), con un coeficiente de correlación de Pearson de  $-0,897$ , esto quiere decir que a medida que disminuye la PaFi (mayor grado de distrés respiratorio) aumenta la puntuación en el Score ecográfico pulmonar (más lesiones pulmonares).

En otros estudios también se ha observado una aceptable relación entre la gravedad y extensión de las lesiones pulmonares y la insuficiencia respiratoria, pero con coeficientes de correlación más modestos<sup>175,176,182</sup>.

Esta relación también se confirma mediante la representación con una regresión no lineal (Imagen 15), por la cual a mayor afectación ecográfica (mayor Score pulmonar ecográfico) el paciente presenta una menor PaFi (mayor insuficiencia respiratoria).

En varios estudios se ha observado que la ecografía pulmonar identifica las lesiones producidas por COVID-19 antes que la radiografía y, en ocasiones, estas lesiones preceden al empeoramiento clínico<sup>151</sup>. Ya que en nuestro estudio el Score pulmonar se obtuvo durante el periodo de “estabilidad clínica” y la PaFi con la que se ha relacionado ha sido el peor parámetro del paciente recogido en las siguientes 24-60 horas. Esta relación cuadrática (ecuación de correlación no li-

neal) puede **ayudar a predecir la gravedad de la insuficiencia respiratoria durante el ingreso**, permitiendo que nos adelantemos al empeoramiento respiratorio y así implementar las medidas adecuadas.

Mediante la curva ROC (con un área bajo la curva de 0.97) obtuvimos un punto de corte del Score ecográfico pulmonar para identificar a los pacientes con SDRA moderado-grave con una sensibilidad del 94% y especificidad del 91%. Esto quiere decir que cuando un paciente presenta SDRA moderado o grave en el 94% de las veces presentará un test positivo (Score ecográfico pulmonar  $\geq 34,5$  puntos) mientras que cuando pertenezca al grupo de SDRA leve o no SDRA tendrá un test negativo (Score ecográfico  $< 34,5$  puntos) el 91% de las ocasiones.

Para este punto de corte observamos que de los pacientes con test positivo, el 96% desarrollarán SDRA moderado o grave (VPP 0,96), mientras que el 89% de los pacientes con test negativo no lo desarrollarán (VPN 0,89). Por tanto, podríamos **identificar con fiabilidad a los enfermos con mayor riesgo de desarrollar SDRA moderado y grave e instaurar las medidas de vigilancia y terapéuticas más adecuadas**.

Hay que tener en cuenta que en estudios previos con otras patologías la mortalidad asociada a SDRA moderado-grave era mayor del 32%<sup>29</sup>, de ahí la importancia de identificar a estos pacientes. La limitación más importante a esta conclusión es que el número de pacientes incluidos en nuestro estudio es relativamente pequeño.

Otros trabajos han tenido como objetivo la identificación de estos pacientes mediante el uso de distintas puntuaciones<sup>30,183,184</sup>, aunque con sensibilidades y especificidades menores que las nuestras (ambas mayores del 90%). El estudio Pred-Echovid<sup>184</sup>, tiene unos resultados que se asemejan a los nuestros, en este estudio se realiza una ecografía en las primeras 48 horas de ingreso en el hospital y se repite a las 72-96 horas. A cada una de estas ecografías se le asigna una puntuación, observando que a mayor puntuación en cualquiera de ellas más probabilidades de precisar ventilación mecánica invasiva y de éxitus. Otros estudios no son de tanta utilidad, por ejemplo, el estudio de Bauman et al<sup>30</sup> con una sensibilidad y especificidad que no alcanza el 80%, se realizó en pacientes críticos que estaban en unidades de cuidados intensivos con intubación endotraqueal. Su Score ("*lung injury prediction Score*") demostró que podía predecir la mortalidad en estos pacientes con SDRA, a mayor Score más riesgo de éxitus. Sin embargo, la principal ventaja de usar un Score para predecir la gravedad en estos pacientes, consiste en intentar evitar algunas de las complicaciones graves derivadas del SDRA moderado-grave, como lo son el ingreso en UCI o la ventilación mecánica, en este caso, el hecho de que los pacientes ya habían presentado estas complicaciones cuando se les incluye en el estudio, hace que este score ecográfico tenga poca utilidad en la práctica clínica.

## b. Riesgo de desarrollo de complicaciones

Nuestro Score ecográfico pulmonar también nos ha permitido clasificar a los pacientes en 4 grupos en función a la gravedad ecográfica: afectación ecográfica leve, moderada, grave o muy grave (Imagen 17).

23 de nuestros pacientes fueron clasificados al grupo de afectación leve, 10 pacientes al grupo de afectación moderada, 39 pacientes al grupo de afectación grave y 35 al de afectación muy grave. Esta clasificación presenta una alta concordancia en con los grupos de SDRA (ausencia, leve, moderado y grave), con un coeficiente Rho de Spearman de 0,9432 (grado de asociación muy alta).

Gracias a esta clasificación hemos podido observar que los pacientes con un Score pulmonar  $\geq 50$  puntos; es decir, aquellos con afectación ecográfica muy grave, tenían un mayor riesgo de desarrollo de complicaciones durante el ingreso que los otros grupos, tal y como se observa en la tabla 17.

Destacaba, entre estas complicaciones, un riesgo significativamente superior de desarrollar insuficiencia respiratoria más grave durante el ingreso que requiriera soporte ventilatorio. Se observó en este grupo de Score ecográfico pulmonar  $\geq 50$  puntos un riesgo de hasta 5 veces más de precisar ventilación mecánica no invasiva y 20 veces más de requerir ventilación mecánica invasiva con intubación orotraqueal, además de un riesgo aumentado de precisar ingreso en UCI, hasta 11 veces más que el resto.

Este grupo también presentaba mayor riesgo de otro tipo de complicaciones como el desarrollo de neumonía bacteriana (riesgo 12 veces mayor), presentación de hemorragias con anemización en la analítica de sangre (riesgo 5 veces mayor) y de enfermedad tromboembólica. Con respecto a esta última complicación se observó un riesgo relativo del doble, aunque el intervalo de confianza no fue significativo, probablemente por tratarse nuestra serie de una muestra pequeña con un bajo porcentaje de TEP (13.08%) (tabla 17).

Todos estos hallazgos concuerdan con lo descrito en estudios previos, y con la fisiopatología de la infección por SARS-CoV-2 descrita en la Introducción. Los pacientes cuya respuesta inmune innata no logra controlar la infección, pueden llegar a presentar la tormenta de citoquinas que lleva a una situación de hiperinflamación (mayor insuficiencia respiratoria), microangiopatía y formación de inmutrombos (mayor ETEV) y una coagulopatía por consumo CID-like en la que es más frecuente la presentación en forma de hemorragia.

El grupo de mayor afectación ecográfica (Score ecográfico pulmonar  $\geq 50$  puntos), además de presentar complicaciones más frecuentes, como es esperable, también presentaban ingresos

hospitalarios más largos y mayor mortalidad en los primeros 2 meses desde el ingreso. En el caso de la mortalidad podemos observar que existe un riesgo 6 veces mayor en este grupo, aunque al igual que ocurre en la ETEV, probablemente por la *n* pequeña, el intervalo de confianza no alcanza un rango significativo.

Hay que destacar que los 4 pacientes fallecidos pertenecían a los grupos de afectación ecográfica pulmonar grave o muy grave. Ninguno tenía un Score pulmonar <34.5 puntos, punto de corte obtenido de la curva ROC para identificar a pacientes con más probabilidad de desarrollar SDRA moderado o grave. Además 3 de estos pacientes tenían un Score pulmonar >53 puntos y los 3 presentaron durante el ingreso SDRA grave. El paciente con Score <50 puntos presentó SDRA moderado y falleció después del alta hospitalaria.

Estos hallazgos, tienen una indudable importancia clínica, ya que nos permiten estratificar mejor la gravedad de los pacientes y de nuevo adecuar la vigilancia de cada paciente en función a la afectación ecográfica. **Los pacientes con mayores lesiones pulmonares tienen más riesgo de complicaciones médicas y mayor letalidad.**

Todos estos datos apoyan la utilidad de la ecografía clínica pulmonar en el paciente con COVID-19 y también, la fiabilidad de nuestro Score ecográfico pulmonar, ya que nos permite identificar a los pacientes con mayor afectación ecográfica pulmonar, lo cual puede traducirse en mayor insuficiencia respiratoria, con mayor probabilidad de desarrollo de SDRA moderado o grave y por tanto mayor gravedad de la infección por SARS-CoV-2 que deriva a más riesgo de precisar ventilación mecánica no invasiva, ingreso en UCI y ventilación mecánica invasiva. Además, estos pacientes tienen un riesgo más elevado de presentar una evolución clínica tórpida con más complicaciones a otros niveles durante el ingreso y mayor letalidad en los primeros 60 días desde el ingreso.

### 3.3. Utilidad de la ecografía multiórgano

La COVID-19 es una enfermedad con curso clínico variable y que puede presentar complicaciones en distintos órganos. La ecografía multiórgano puede ser de gran utilidad en este aspecto.

#### a. Complicaciones tromboembólicas

Una de las complicaciones más frecuentes es el desarrollo de enfermedad tromboembólica<sup>33,185</sup>, siendo esta más frecuente cuanto mayor sea la gravedad del paciente<sup>37</sup>. En nuestro estudio, de los 14 pacientes diagnosticados de enfermedad tromboembólica, 13 de ellos tenían un Score

pulmonar >35 puntos (afectación pulmonar grave o muy grave). Esta es otra utilidad de nuestro Score ecográfico pulmonar, permite identificar a pacientes con COVID-19 con mayor riesgo de complicaciones.

La forma más frecuente de presentación de ETEV en la COVID-19 es el TEP<sup>33,185</sup>. Es controvertido la necesidad de realizar un cribado para la detección de TVP en los enfermos hospitalizados<sup>49,186</sup>. Además de los niveles elevados de dímero-D, en los pacientes con lesiones ecográficas pulmonares graves o muy graves, podría estar justificado el cribado ecográfico de TVP dada la sencillez de la prueba y el riesgo elevado de estos pacientes a presentar ETEV.

En nuestra serie, igual que en otros estudios en SARS-CoV-2<sup>48,49</sup>, la relación entre TEP y TVP era menor a lo descrito previamente en otras patologías agudas o a lo recogido en registros de embolia de pulmón. De nuestros 14 pacientes diagnosticados de ETEV, solo 2 tenían TVP (14%). En otras series de SARS-CoV-2 se ha descrito asociación en un 10-20%<sup>60,62,63</sup> mientras que en series clásicas de otras patologías la asociación era mayor (generalmente > 50%)<sup>58,59</sup>.

Esta baja relación entre la TVP y la presencia de TEP apoya la hipótesis de que en la ETEV asociada a COVID-19 están implicados fenómenos locales<sup>39,40</sup>. Es decir, que estos trombos no proceden del sistema venoso profundo de las extremidades inferiores<sup>41</sup>, si no que su formación está ligada a los procesos inflamatorios que ocurren en el endotelio vascular de los vasos pulmonares de pequeño calibre<sup>42</sup>. Estos cambios inflamatorios, favorecen la formación de microtrombos a dicho nivel. En nuestra serie el 64% de los trombos pulmonares eran a nivel de arterias distales (arterias segmentarias y subsegmentarias), además, los pacientes se encontraban anticoagulados a dosis profilácticas o intermedias en todos los casos, esto último también apoyaría una base fisiopatológica inflamatoria (inmunotrombosis) en la que la profilaxis antitrombótica no es tan efectiva como en la ETEV clásica.

La hipótesis de la inmunotrombosis, se sustenta con las observaciones de algunos estudios necrópsicos<sup>42,43</sup>, en los que se demuestra que los trombos en los capilares pulmonares son prácticamente universales en el COVID-19. Con estos hallazgos la infección por SARS-CoV-2 podría considerarse como una enfermedad endotelial (endotelitis) con especial afinidad por las arterias y capilares pulmonares.

Existen diversas teorías que apuntan a que las consolidaciones subpleurales que se observan mediante ecografía pulmonar en la COVID-19 se corresponden en realidad a estos microtrombos<sup>177,178</sup>. La repercusión clínica de los mismos, desde el punto de vista respiratorio, es incierta ya que se trata de pequeños trombos en unos enfermos que en su mayoría presentan gran afectación pulmonar intersticial con insuficiencia respiratoria grave.

Por otro lado, al tratarse de microtrombos en vasos de pequeño calibre, no producirían un aumento de presión significativo a nivel de las arterias pulmonares. Estos focos de microembolia de pulmón, pueden no dar datos de sobrecarga, e incluso no ser detectables en el angio-TC pulmonar. Lo cual, podría explicar la ausencia de datos de sobrecarga de cavidades cardíacas derechas en la ecocardiografía en nuestra serie.

Con estos datos, aunque la relación entre TVP y TEP es baja y los hallazgos de la ecocardiografía son escasos, consideramos que puede ser útil realizar una ecografía multiórgano que incluya ecocardiografía y ecografía de sistema venoso de extremidades inferiores en los pacientes ingresados con COVID-19 con insuficiencia respiratoria grave o afectación ecográfica pulmonar grave o muy grave. Ya que el cribado de ETEV mediante la ecografía es sencillo, rápido e inocuo y puede evitar el traslado a los servicios centrales. También recomendamos repetir esta prueba siempre que sea necesario, especialmente en caso de alta sospecha de ETEV.

### **b. Otras complicaciones**

La ecografía multiórgano además de ser útil en la sospecha de complicaciones tromboembólicas, también es importante para realizar un diagnóstico diferencial en pacientes con infección por SARS-CoV-2 y deterioro respiratorio, permitiendo descartar o confirmar otras patologías o complicaciones.

En nuestra serie no observamos complicaciones cardíacas secundarias a la COVID-19 a excepción de insuficiencia cardíaca aguda. A nivel de la ecocardiografía no observamos hallazgos relevantes excepto en un paciente en el que se observó fracción de eyección del ventrículo izquierdo reducida no conocida. Estos resultados podrían explicarse por el pequeño tamaño muestral y por las características de los pacientes, que procedían de una planta de hospitalización convencional, ya que, las complicaciones cardíacas en otras series no son muy frecuentes en estos enfermos, cobrando importancia en los pacientes ingresados en UCI<sup>60</sup>.

En cuanto a la insuficiencia cardíaca aguda, observamos datos de sobrecarga hídrica (con diámetro de la vena cava inferior aumentado con colapso menor del 50%) en 4 pacientes. Dos de ellos presentaban además derrame pleural bilateral. Uno de estos cuatro pacientes fue en el que se observó fracción de eyección del ventrículo izquierdo deprimida que no presentaba previo al ingreso. La infección por SARS-CoV-2 debió ser, en estos pacientes, el factor precipitante del episodio de insuficiencia cardíaca, solo uno de estos enfermos tenía antecedente de insuficiencia cardíaca, en el resto se trataba del primer episodio de insuficiencia cardíaca aguda.

Con respecto a la ecografía abdominal, al igual que en el caso de la ecocardiografía, no hemos hallado alteraciones destacables atribuibles a la propia infección por SARS-CoV-2, aunque sí

otras complicaciones relativamente frecuentes en enfermos hospitalizados. En nuestra serie, por ejemplo, la ecografía abdominal sirvió para la detección de retención aguda de orina en dos enfermos con insuficiencia renal aguda y en otro observamos hidronefrosis unilateral no conocida, que fue remitido para su estudio al alta.

Por tanto, con estos hallazgos, podemos afirmar que **la ecografía multiórgano es una herramienta útil a la hora del diagnóstico de complicaciones en los pacientes ingresados por infección SARS-CoV-2**. En otros estudios ya se ha demostrado la rentabilidad de la ecografía multiórgano en enfermos hospitalizados, independientemente del motivo de ingreso<sup>187</sup>. Por ello recomendamos realizar una ecografía de extremidades inferiores y ecocardiografía de forma rutinaria en los pacientes ingresados por COVID-19, especialmente en aquellos más graves para descartar la presencia de enfermedad tromboembólica; y una ecografía abdominal en el caso de sospecha de complicaciones, aunque no sean las propias de la infección por SARS-CoV-2.

### 3.4. Predictores de mayor afectación ecográfica pulmonar

Además de la utilidad de la ecografía en el momento agudo, con nuestro estudio hemos podido observar que existen determinados factores que se relacionan con una mala evolución ecográfica, asociándose, por tanto, a un alto riesgo de mala evolución desde el punto de vista respiratorio.

Aunque las diferencias no han sido significativas, hemos observado que los varones presentaban Scores pulmonares ecográficos más altos. Algo parecido sucede con los enfermos de mayor edad. El sexo masculino y la edad elevada son dos factores de riesgo ya descritos en otros estudios<sup>27,65</sup>.

En nuestra serie no se han confirmado las comorbilidades que están descritas como factor de riesgo para COVID-19 grave<sup>94</sup>. Sí se observa que el índice de Charlson grave es más frecuente en los pacientes con mayor afectación ecográfica, aunque la diferencia no fue estadísticamente significativa. Además, llama la atención que se han observado infecciones más leves en pacientes con EPOC/ASMA y con diabetes mellitus. Con respecto a las enfermedades respiratorias ya en otras series de la primera ola se ha observado una baja prevalencia de pacientes con EPOC/Asma en pacientes con infección por SARS-CoV-2<sup>17,188</sup>, llegando a plantearse si podría tratarse de un factor protector<sup>189</sup>. Estas teorías se basan en la posibilidad de que el tratamiento con corticoides inhalados, que muchos de estos enfermos mantienen de forma crónica, pudiera actuar como “protector” para evitar

formas más graves de la enfermedad. Otra posibilidad es que estos pacientes presenten una respuesta inmune modificada con menos respuesta inflamatoria a nivel pulmonar. Sin embargo, no se puede olvidar que, desde el inicio de la primera ola, las autoridades identificaron a estos pacientes como de alto riesgo y se ha confirmado posteriormente en diversos estudios<sup>99,190</sup>. Las medidas de confinamiento especialmente estrictas en los pacientes con patologías respiratorias conllevan una menor exposición y menor riesgo de contagio. Debido a este posible sesgo y a la baja prevalencia en nuestra muestra consideramos que este resultado no es valorable.

En cuanto a la diabetes, en algunos estudios también se ha observado que podría estar asociada a menor riesgo de desarrollo de SDRA con respecto a las personas no diabéticas<sup>191-193</sup>. No obstante, en la mayoría de los registros la diabetes mellitus se relaciona con peor pronóstico<sup>99,194,195</sup>. Este resultado podría explicarse por el azar dado que por las características del estudio no se puede.

Por otro lado, la situación clínica de los enfermos a su llegada a urgencias también se ha relacionado con el grado de afectación ecográfica pulmonar. En torno al 93% de los pacientes con situación clínica leve presentaron afectación ecográfica leve (Score ecográfico pulmonar < 24 puntos) durante el ingreso; existiendo un pequeño porcentaje de estos pacientes que puede desarrollar mayor afectación ecográfica pulmonar. Con estos datos se puede afirmar que lo más probable es que estos pacientes tengan buena evolución ecográfica pulmonar durante el ingreso y con ello extrapolamos que también una buena evolución desde el punto de vista respiratorio. Por lo que en estos pacientes, tras confirmar mediante ecografía pulmonar que la evolución está siendo favorable, con una afectación ecográfica leve, y si no existen otras complicaciones ni factores de riesgo podría plantearse alta precoz.

En nuestro estudio hemos podido ratificar la utilidad de algunos parámetros analíticos sanguíneos más frecuentemente alterados (tabla 23 y tabla 24), con resultados similares a otros estudios<sup>23,102,104</sup>. Se han identificado los parámetros analíticos de urgencias que se relacionan con una afectación ecográfica mayor durante el ingreso: la linfopenia, la elevación de la CPK, de la proteína C reactiva, del fibrinógeno y de la AST. Algo parecido sucede con los parámetros analíticos obtenidos en el momento de realizar la ecografía, generalmente obtenidos durante la fase intermedia o de estabilidad clínica. En ese momento la linfopenia, la elevación del dímero D, de la AST, de la GGT, lactato deshidrogenasa y ferritina se asocian con afectación ecográfica pulmonar más grave. En esta analítica también se relaciona con mayor afectación ecográfica pulmonar la elevación de neutrófilos y desaparece o disminuye la asociación con la elevación de la proteína C reactiva. Sin embargo, consideramos que existe un factor de confusión en estos dos últimos casos: el tratamiento con corticoides. Los corticoides se administraban a los pacientes mayor insuficiencia respiratoria. El tratamiento con corticoides puede disminuir la producción de proteína C reactiva<sup>196,197</sup> y elevar

la cifra de neutrófilos<sup>103</sup>.

Por último, en cuanto a las pruebas complementarias hemos observado que la ausencia de neumonía en la radiografía de tórax de urgencias, o neumonías unilaterales se relacionan con menor afectación ecográfica pulmonar y la presencia de neumonía bilateral con mayor afectación ecográfica. Esto tiene sentido dado que, aunque la ecografía pulmonar es más sensible para detectar la afectación pulmonar, ambas pruebas están “midiendo” lo mismo: la presencia de lesiones pulmonares por la infección de SARS-CoV-2.

En resumen, en nuestra serie hemos observado que existen una serie de características que se relacionan con el desarrollo de una afectación ecográfica pulmonar mayor. Recomendamos por ellos una vigilancia más estrecha durante el ingreso en pacientes con SARS-CoV-2 que cumplen las siguientes características:

- Varones, edad avanzada e índice de Charlson grave.
- Analítica en urgencias que presente linfopenia, elevación de la CPK, elevación de reactantes de fase aguda (proteína C reactiva y fibrinógeno) y alteración del perfil hepático (AST).
- Analítica durante la fase intermedia o de “estabilidad clínica” con linfopenia, elevación de dímero D, alteración del perfil hepático (AST y GGT), y elevación de reactantes de fase aguda (proteína C reactiva, lactato deshidrogenasa, fibrinógeno y ferritina).
- Neumonía bilateral en la radiografía a su llegada al hospital.

# 4 | Evolución durante el ingreso

Los pacientes incluidos en nuestro estudio tienen características basales parecidas al conjunto de la población con COVID-19 incluida en otros trabajos. No obstante, existen dos diferencias relevantes: son más jóvenes y tienen menos comorbilidades con respecto a otras series. Por tanto, cabría pensar que su evolución durante el ingreso debiera ser más favorable que los resultados de otros estudios<sup>27,28</sup>. Sin embargo, en nuestra serie hubo más SDRA moderado y grave, y más pacientes que precisaron ingreso en UCI e intubación orotraqueal, aunque la letalidad haya sido menor a lo teóricamente esperado<sup>28,95,169,170</sup>. Esta diferencia puede deberse al tamaño muestral o también al sesgo en la derivación de los pacientes al hospital de campaña. A nuestro centro no se derivaba enfermos dependientes y por tanto había menor porcentaje de pacientes que, por situación basal o riesgo/beneficio, no fueran candidatos a ingreso en UCI a ventilación mecánica invasiva o a otras medidas agresivas. También podría haber un sesgo de selección no identificado durante el diseño del estudio.

Cabe destacar, que en algunos estudios se ha observado que la raza hispánica puede tener peor evolución que la caucásica. Esto se ha relacionado con motivos socio-económicos<sup>198,199</sup>. No obstante, a pesar de una peor evolución durante el ingreso, con más desarrollo de SDRA y más necesidad de soporte ventilatorio, en estas series no se ha objetivado mayor letalidad. Dado que en nuestro estudio casi el 50% eran de raza hispánica, esto podría también explicar parte de estas diferencias en la evolución clínica, en la que hemos observado una peor evolución con respecto a otras series durante el ingreso sin presentar un aumento de la mortalidad.

# 5 Utilidad de la ecografía pulmonar en el seguimiento de la infección por SARS-CoV-2

**A**unque se han publicado muchos trabajos sobre la utilidad diagnóstica y pronóstica de las pruebas de imagen en el COVID-19, al inicio de este estudio eran pocos los que analizaban la evolución de las lesiones pulmonares a lo largo del tiempo.

Es posible que las lesiones pulmonares residuales en el COVID-19 superen a las del MERS<sup>200</sup>, en el que se observó que hasta un 33% de los supervivientes mantenían alteraciones en la radiografía de tórax a los 80 días del alta hospitalaria<sup>201</sup>. En investigaciones realizadas con TC en enfermos con neumonía grave asociada a COVID-19 se han detectado lesiones fibróticas y opacidades en vidrio deslustrado entre el 20% y el 45% de los pacientes a los 3-6 meses del inicio de la enfermedad<sup>200,202-205</sup>. Estos porcentajes varían dependiendo del tiempo de seguimiento y de la gravedad inicial de la neumonía. En el estudio de Stewart et al<sup>205</sup> se realizó un TC en los siguientes 8 meses al alta (mediana 140 días [106-170]) a pacientes de la primera ola de COVID-19 del registro PHOSP-COVID-19, de los 3700 pacientes del registro solo 255 tenían TAC torácica tras al alta, incluyéndose finalmente 209 pacientes. De los 209 pacientes en 166 (79.4%) se objetivaron lesiones residuales mayores de un 10% y afectación pulmonar en forma de vidrio deslustrado en una media de 25,5 ± 5,9% del pulmón.

La ecografía pulmonar también puede ser útil para el seguimiento de las lesiones pulmonares asociadas a la COVID-19 y tiene la gran ventaja de que puede realizarse de forma ambulatoria. Además, se relaciona con bastante fiabilidad con los hallazgos del TC<sup>117,151</sup> y puede ayudar a identificar qué pacientes mantienen lesiones pulmonares residuales y por tanto seleccionar a cuáles de ellos

podría estar más indicado realizar TC torácico y pruebas de función respiratoria<sup>206,207</sup>.

## 5.1. Lesiones residuales tras el alta por COVID-19

Tras el alta realizamos un seguimiento clínico y ecográfico pulmonar de los pacientes de nuestra serie, con dos visitas domiciliarias con un ecógrafo portátil al mes y a los 3 meses después del alta. De los 107 pacientes iniciales se realizó seguimiento a 97 enfermos, uno de estos falleció tras la primera visita no realizándose la ecografía de los tres meses, por lo que finalmente se realizaron un total de 290 ecografías pulmonares.

En nuestro estudio objetivamos que **en un número significativo de pacientes con COVID-19 persisten lesiones pulmonares** perfectamente detectables **en la ecografía pulmonar** especialmente en la ecografía **al mes del alta, existiendo una mejoría ecográfica más evidente a los 3 meses del alta** (tabla 27).

En la primera ecografía al mes, podemos observar que se mantiene una afectación intersticial en más de la mitad de los campos. Las zonas más afectadas son la lateral, anterior y postero-inferior, en las que se detectan lesiones en el 70% de esos campos. En otras zonas las lesiones son menos persistentes (postero-medial 62,89% y postero-superior 47,42%). No obstante, con respecto a la ecografía pulmonar del momento agudo, el grado de afectación intersticial y la presencia de lung rocket fue significativamente menor. Al mes, la ausencia de afectación ecográfica se multiplica por 6, pasando de 7,21% a 45,52% de campos sin lesiones.

En esta primera ecografía de control solo el 12,37% de los pacientes no presentaban ningún tipo de afectación ecográfica mientras que el 78,35% de los pacientes presentaban lesiones pulmonares bilaterales.

En la ecografía a los tres meses la mayoría de los pacientes están libres de afectación ecográfica, mientras que al mes solo un 20% de los pacientes presentan recuperación completa ecográfica (ausencia de afectación pulmonar ecográfica o presencia de  $\leq 3$  líneas B en un máximo de 3 campos pulmonares).

A los 3 meses en 56 pacientes (68%) se objetivó recuperación completa a nivel de la ecografía pulmonar, en el resto se continuaban observando lesiones bilaterales, especialmente líneas B, compatibles con afectación intersticial. En este momento la afectación intersticial es de bajo grado (lo más frecuente es  $< 3$  líneas B con “lung rocket” solo en 2 de los campos del total de los pacientes). Las zonas con más lesiones residuales seguían siendo las postero-inferiores.

Por otro lado, observamos que las consolidaciones, tanto subpleurales como las de mayor tamaño, mejoran más rápidamente que la afectación intersticial. Al mes del alta han desaparecido casi en su totalidad las consolidaciones mayores de un centímetro, estando presente en un único paciente. Las consolidaciones subpleurales, aunque en menor medida que en la ecografía inicial, aún están presentes en 29 pacientes, existiendo un 6,11% de los campos con este tipo de consolidación. A los 3 meses, las consolidaciones subpleurales desaparecen en el 99% de los campos pulmonares (sólo en un enfermo se detectaron lesiones subpleurales y en ninguno consolidaciones >1 cm).

Estos porcentajes son superponibles a los observados cuando el seguimiento se hace con TC torácico<sup>200</sup> o con ecografía pulmonar en estudios similares al nuestro<sup>207</sup> en pacientes que han sobrevivido a la COVID-19. En el estudio de Stewart et al<sup>205</sup> estimaron el grado de afectación residual pulmonar en la cohorte completa del PHOSP-COVID-19 (3.700 pacientes) mediante los factores de riesgo identificados en los 209 pacientes con TC torácica (radiografía anormal, DLCO previsto < 80% y ventilación mecánica invasiva durante el ingreso), con esto calculan que hasta un 11% de los pacientes ingresados por COVID-19 presentarán lesiones pulmonares residuales tras el alta.

## 5.2. Condiciones que influyen en la evolución ecográfica de las lesiones residuales por COVID-19.

Como ya se ha visto en otros estudios<sup>200,206,207</sup>, y en nuestra serie, aunque las lesiones pulmonares mejoran a medida que pasa el tiempo, existen pacientes en los que persiste esta afectación.

En nuestro estudio hemos podido observar que **hasta en un 30% de los pacientes se mantiene afectación intersticial bilateral a los 3 meses**. En ese sentido es interesante conocer que pacientes tienen más riesgo de mantener lesiones residuales a los 3 meses y cuáles son sus consecuencias. Para ello estudiamos la relación entre la afectación ecográfica inicial y otras variables, con el grado de mejoría de las lesiones pulmonares a lo largo del tiempo.

### a. Evolución ecográfica pulmonar y afectación ecográfica inicial

En la ecografía al mes del alta se observó que los pacientes que presentaban mayor mejoría de las lesiones observadas con ecografía pulmonar (grupo “gran mejoría”) partían de un Score ecográfico inicial menor con respecto al resto de los grupos. Esta diferencia también se observó entre el grupo de notable mejoría frente a los grupos de menor mejoría del Score ecográfico (tabla 29).

A los 3 meses seguía manteniéndose estas diferencias, observando que los pacientes con mayor mejoría del Score pulmonar, habían presentado un Score inicial menor.

Estos resultados se traducen en que, **a menor Score ecográfico en el momento agudo de la enfermedad, mejor será la evolución ecográfica pulmonar con Scores menores al mes y a los tres meses**. Por tanto, a mayor gravedad de las lesiones ecográficas durante el ingreso, mayor riesgo de afectación pulmonar residual.

### **b. Evolución ecográfica pulmonar e insuficiencia respiratoria**

Como podemos observar en la tabla 28, a pesar de la persistencia de las lesiones pulmonares ecográficas (medidas con el Score ecográfico pulmonar), a los tres meses del seguimiento todos los grupos, incluso los que basalmente partían de una SDRA grave, tenían una PaFi > 400 mmHg, que se relaciona con una excelente saturación basal de oxígeno. Aunque la saturación media de oxígeno se normalizaba en prácticamente todos los pacientes, sí observamos que **la recuperación de la insuficiencia respiratoria fue más lenta en función a la gravedad del Score ecográfico pulmonar inicial**.

También, encontramos diferencias significativas en la relación entre insuficiencia respiratoria al alta hospitalaria y la afectación ecográfica pulmonar. Los pacientes que mantenían insuficiencia respiratoria al alta tenían un Score ecográfico inicial mayor. Esta relación se mantenía al mes del alta, observando que los 20 pacientes que continuaban presentando hipoxemia o insuficiencia respiratoria, presentaban un Score ecográfico pulmonar al mes mayor que los que presentaban niveles de oxígeno normales en ese momento. A los 3 meses, de nuevo, se mantenía esta diferencia, solo 3 pacientes continuaban presentando hipoxemia, con un Score ecográfico en la segunda ecografía de seguimiento significativamente mayor que los pacientes con oxígeno basal normal.

Estos resultados se podían observar también con la insuficiencia respiratoria, medida mediante la PaFi inicial, siendo esta relación del tipo inverso, de manera que a mayor PaFi inicial (menor grado de insuficiencia respiratoria) menor será la puntuación del Score pulmonar (menor afectación ecográfica) en las ecografías de seguimiento y viceversa. Esta relación es más fuerte en la primera ecografía de seguimiento al mes (coeficiente de correlación de Pearson de -0,647), que a los 3 meses (coeficiente de correlación de Pearson de -0,501).

En cuanto al Score inicial observamos que los pacientes que mantenían insuficiencia respiratoria o hipoxemia al mes y a los 3 meses tenían una puntuación de la ecografía inicial mayor que los que tenían niveles normales de oxígeno. Al mes esta diferencia era estadísticamente significativa, a los 3 meses, aunque persistía siendo una puntuación mayor, se perdía la significación, probablemente porque el número de pacientes que mantenía insuficiencia respiratoria en ese momento era bajo.

### c. Evolución ecográfica pulmonar y síndrome post-COVID

Estudiamos, además, si la persistencia de estas lesiones podría relacionarse con algún otro síntoma que mantuviera el paciente, por lo que recogimos la persistencia de clínica relacionada con el síndrome post-COVID al realizar la última ecografía de seguimiento. Observamos que un porcentaje significativo de pacientes presentaban síntomas a los tres meses del alta (51%) siendo lo más frecuente la disnea, la astenia y la caída del pelo. **Estos pacientes que presentaban síntomas característicos del síndrome post-COVID, tenían mayor afectación pulmonar a los 3 meses del alta.** En otros estudios, también se ha constado la relación entre la persistencia de consolidaciones subpleurales y la sensación de disnea<sup>208</sup>.

En el seguimiento de los pacientes, en otros estudios han realizado pruebas funcionales pulmonares a pacientes que mantenían disnea tras el alta en relación con el síndrome post-COVID. En estas pruebas de seguimiento de los enfermos con COVID-19 se ha objetivado que el parámetro más habitualmente alterado es la capacidad de difusión<sup>200,209</sup>, que generalmente se asocia a alteraciones del intersticio pulmonar y/o de la microvasculatura pulmonar. Esto puede relacionarse con la formación de microtrombos en arterias pulmonares de pequeño calibre como se ha podido demostrar en las autopsias<sup>42</sup>.

En nuestro estudio no se realizó pruebas funcionales, aunque hubiese sido muy interesante estudiar si existe relación entre las lesiones pulmonares persistentes que observamos en nuestra serie con la alteración de la capacidad de difusión en las pruebas funcionales pulmonares que describen en otros estudios.

### d. Otros predictores de peor evolución ecográfica

También estudiamos la relación entre otros factores pronósticos y la evolución ecográfica de los pacientes.

Pudimos observar que la edad influye en la evolución del Score ecográfico, de manera que, a menor edad, la mejoría de la afectación pulmonar ecográfica es más marcada y rápida. Esta evolución no se ve influida por el sexo, la raza ni las comorbilidades.

Igualmente se encontró relación entre la gravedad de la enfermedad en urgencias (estado clínico a su llegada a urgencias) con la evolución ecográfica: aquellos con mayor gravedad en urgencias tenían una evolución más lenta con mayor Score pulmonar durante el seguimiento.

Sin embargo, no se observó influencia por la presencia de insuficiencia respiratoria en urgencias, ni tampoco por el desarrollo de complicaciones (independientemente de la complicación), ingreso en UCI o intubación orotraqueal durante el ingreso.

Observamos que los pacientes con ingresos más largos tenían una mejoría más lenta del Score, y también aquellos que habían recibido corticoides o tocilizumab.

Esto probablemente se debiera a que los pacientes con mayor gravedad en urgencias, ingresos prolongados y los que eran tratados con corticoides y tocilizumab, eran pacientes que con formas más graves de la enfermedad.

### 5.3. Recomendaciones para el seguimiento del paciente tras el alta hospitalaria por COVID-19

La relación entre la afectación ecográfica pulmonar y su evolución, con el grado de insuficiencia respiratoria y los síntomas persistentes son de gran importancia, puesto que nos permiten optimizar los recursos a la hora del seguimiento de los pacientes. Dado el gran número de pacientes con COVID-19, es muy importante seleccionar en cuáles está justificado realizar un seguimiento más estrecho y cuándo estaría indicado realizar otras pruebas complementarias (TC pulmonar, pruebas funcionales respiratorias).

Hemos observado que en la ecografía a los 3 meses muchas de las lesiones que aún existían al mes del alta han desaparecido. En nuestro estudio de los 12 pacientes que no presentan lesiones al mes, pasamos a 56 pacientes sin lesiones a los 3 meses.

Por tanto, consideramos que el seguimiento al alta se debería hacer, si no hay otras indicaciones, a partir de los 3 meses, dado que, al mes, muchos pacientes van a mantener afectación ecográfica pulmonar y se podrían realizar pruebas innecesarias en pacientes en los que aún se están resolviendo estas lesiones. Además, es importante priorizar este seguimiento más estrecho en los pacientes que tienen más riesgo de mantener lesiones residuales. Con los resultados de nuestro estudio recomendamos realizar un **seguimiento más estrecho en los pacientes que cumplen las siguientes características:**

- Mayor afectación ecográfica pulmonar durante el ingreso, utilizando como punto de corte el obtenido en la curva ROC para identificar a los pacientes con SDRA más grave (Score ecográfico pulmonar  $\geq 34,5$  puntos). Como hemos objetivado, estos enfermos tienen una evolución más lenta, y más probabilidades de mantener lesiones residuales.
- Pacientes que presentan síntomas característicos del síndrome post-COVID, especialmente disnea, astenia y caída de pelo. Los pacientes sintomáticos a los 3

meses tienen mayor grado de lesiones residuales pulmonares tras el alta. No hay que olvidar, que si el síntoma persistente es disnea, astenia o “fatiga” habría que plantearse la realización de pruebas funcionales respiratorias, para descartar alteración de la difusión.

- Pacientes con mayor grado de insuficiencia respiratoria durante el ingreso o aquellos que mantienen insuficiencia respiratoria o hipoxemia al alta.
- Pacientes con ingresos prolongados, especialmente pacientes ancianos y los que llegaran en situación de gravedad a urgencias.

En estos pacientes consideramos prudente realizar un seguimiento clínico y una ecografía pulmonar a partir de los 3 meses del alta o antes si existiera alguna incidencia o cambios clínicos.

Con los resultados de nuestro estudio podemos afirmar que **la ecografía pulmonar es una herramienta óptima para realizar este seguimiento**, siendo una técnica que actualmente está disponible en casi cualquier ámbito dentro de la salud (atención primaria, atención hospitalaria, urgencias, consultas de especialidades...) y tiene una **alta sensibilidad para detectar la afectación pulmonar persistente al alta** y mediante nuestro Score ecográfico pulmonar podemos valorar de forma sencilla la evolución de estas lesiones residuales.

Tras la realización de la ecografía en estos pacientes a partir de los 3 meses, si se detecta afectación pulmonar persistente, especialmente, si las lesiones son bilaterales, existen consolidaciones o persiste hipoxemia, sería recomendable valorar la realización de una TC torácica pulmonar y pruebas funcionales respiratorias para valorar mejor las secuelas.

Gracias a la selección de los pacientes mediante la ecografía podemos evitar realizar pruebas que implican radiación, alargar listas de esperas y un coste económico alto, que pueden no ser necesarias en los pacientes que no tengan lesiones pulmonares.

# 6 Evolución de la COVID-19 tras la primera ola

Para finalizar, hay que destacar que nuestro estudio ha analizado pacientes ingresados durante la primera ola de COVID-19. Ese momento de incertidumbre con un virus desconocido que daba lugar a una enfermedad muy contagiosa y grave, se produjo un colapso en la sanidad de todo el mundo, con un resultado devastador, con más de 528.000 muertes al finalizar esta primera ola.

Tras este periodo continuaron los contagios en forma de olas con meses en los que apenas había casos nuevos (en la Imagen 21 están representadas las primeras olas de la COVID-19) y con cambios importantes en el curso clínico de esta enfermedad, destacando una menor mortalidad, que se debió principalmente a tres causas:

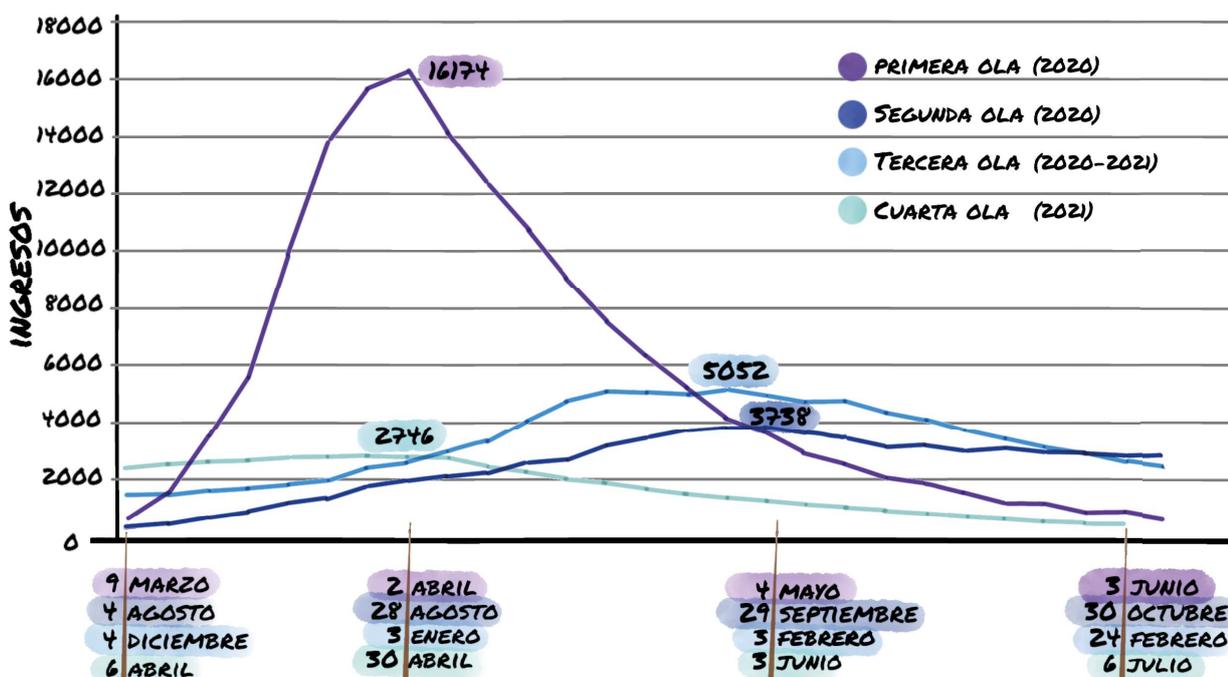


Imagen 21: Registro de ingresos (adultos) por COVID-19 Comunidad de Madrid

\*Datos compartidos por 62 hospitales madrileños y obtenidos a través de COVID19 MADRID-S.P.M (@covid19\_m)

- El **conocimiento, aprendizaje** y la **investigación** realizados durante los primeros meses de la pandemia que permitió un mejor manejo de los pacientes, optimización de los tratamientos y a una anticipación que no fue posible en la primera ola.
- La aparición de **nuevas cepas o variantes** del SARS-CoV-2: todos los virus cambian a lo largo del tiempo, a medida que se replican y se propagan entre poblaciones desarrollan mutaciones. La mayoría de estas, no modifican las propiedades del virus, pero existen algunas que son capaces de modificar la virulencia de este, o incluso la presentación clínica. Durante la pandemia se han definido múltiples variantes denominadas “variantes de preocupación” que son aquellas que tienen más transmisibilidad, presentan curso clínico más grave, o una menor eficacia de las vacunas o de la inmunidad adquirida mediante infecciones previas. Entre estas cepas destacan: la variante alfa, beta, delta y ómicron, esta última identificada por primera vez en marzo del 2021 y que continúa siendo una de las principales cepas en la actualidad (Imagen 22).
- El **desarrollo de las vacunas**: se convirtió en el pilar clave para el control de la epidemia<sup>210</sup> ya que permitió disminuir el número de contagios y la probabilidad de desarrollar enfermedad grave, lo cual ayudó a reducir la presión asistencia en los hospitales.

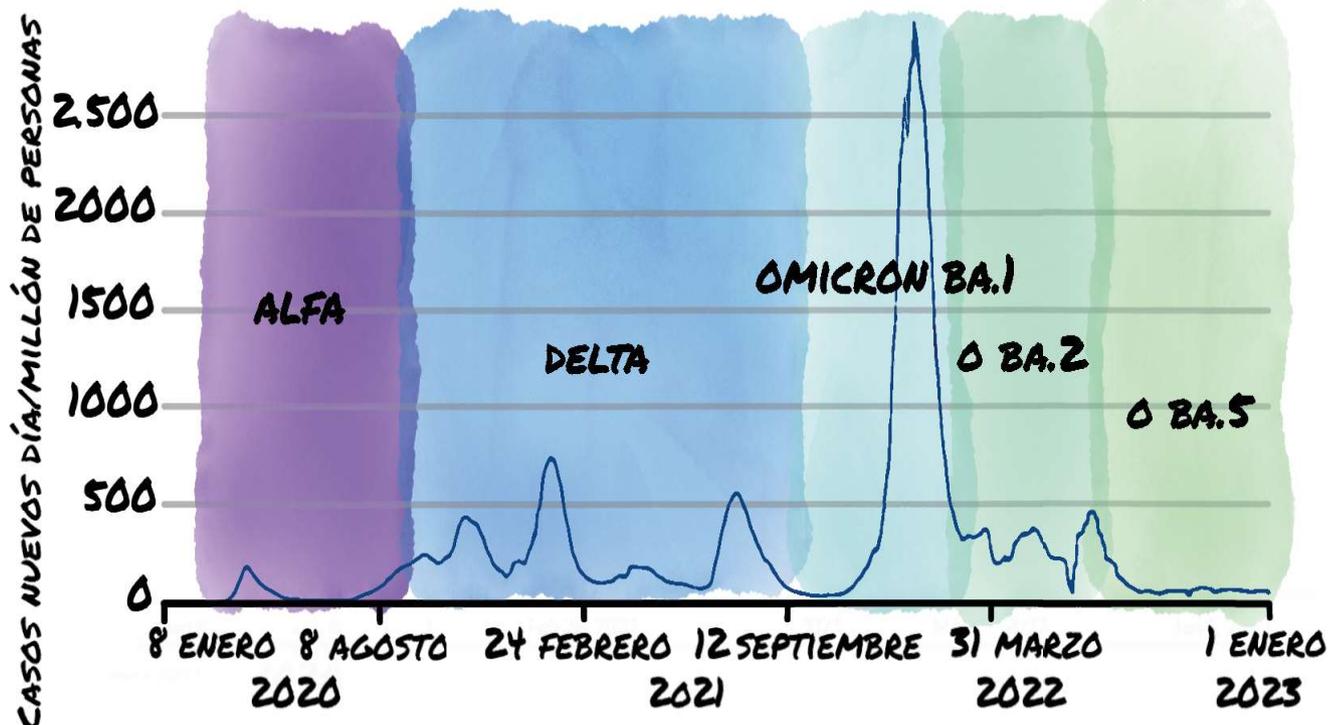


Imagen 22: casos nuevos por millón de habitantes y variantes del SARS-Cov-2 principales en España

\* Fuente: WHO COVID-19 Dashboard

A lo largo de estos 3 años hemos podido observar cómo, debido a todo esto, el perfil del

paciente que ingresa por infección por SARS-CoV-2 ha ido cambiando. Las mutaciones del virus que han dado lugar a distintas cepas y la vacunación de la población, han producido que el cuadro típico de presentación de la COVID-19 de la primera ola (neumonía bilateral con insuficiencia respiratoria grave) haya prácticamente desaparecido actualmente, disminuyendo la necesidad de ingresos hospitalarios y disminuyendo notablemente la mortalidad con respecto a las primeras cepas<sup>211</sup>. Según los informes epidemiológicos del Instituto de Salud Carlos III<sup>212</sup> ha bajado la mortalidad del 3% de los ingresados en las primeras olas a menos de un 1% en las últimas olas.

Con estos cambios la principal manifestación clínica actual son síntomas de vía respiratoria alta (tos, dolor de garganta, fiebre, congestión...) y el principal motivo de ingreso en contexto de la COVID-19 es las descompensaciones de enfermedades crónicas o la aparición de complicaciones en pacientes inmunodeprimidos<sup>211,213,214</sup>. Siendo estos pacientes con múltiples comorbilidades y factores de riesgo candidatos a recibir tratamiento en los primeros días de la infección, previo al deterioro clínico, para evitar la progresión de la enfermedad, el ingreso hospitalario y las complicaciones.

Gracias a estos cambios, la evolución actual de los pacientes que ingresan por COVID-19 es, en general, más favorable que la de los pacientes que ingresaron durante la primera ola, ya que desarrollan en menor medida SDRA, precisando en un porcentaje muy bajo intubación oro-traqueal. Estos cambios tan beneficiosos en el curso de la infección de SARS-CoV-2, significan, que proablemente nuestras conclusiones tienen menor validez en el espectro clínico actual de la infección por SARS-CoV-2, sin embargo, el proceso de estudio y obtención del Score ecográfico pulmonar podría ser de utilidad un futuro.

Además, sería interesante estudiar la validez de nuestro Score pulmonar ecográfico en la infección por las nuevas variantes de SARS-CoV-2 e incluso en otras causas de neumonía y SDRA.

# 7

## Limitaciones del estudio

**N**uestro estudio tiene varias limitaciones. La más importante es que el número de pacientes reclutados es relativamente pequeño, lo cual limita la potencia estadística de algunos resultados.

Los resultados de la ecografía en general dependen de la experiencia y habilidad del explorador y de las características y grado de cooperación de los pacientes. Aunque existen múltiples pruebas de validez de nuestro Score ecográfico pulmonar a lo largo del estudio, dadas las circunstancias, no fue posible realizar una validación completa, al no poder realizar pruebas de fiabilidad intrasujeto (variabilidad entre la ecografía pulmonar de un paciente entre distintos evaluadores), no pudiendo, nuestros resultados extrapolarse a los que pudieran obtener otros investigadores en otros centros. No obstante, esta es una limitación siempre inherente a los estudios que se realizan mediante ecografía. Hubiese sido de gran utilidad disponer de TC pulmonar (patrón de referencia) de los pacientes incluidos en el estudio, tanto durante el ingreso (en el momento de realizar la primera ecografía pulmonar), como en el seguimiento (ecografías ambulatorias tras el alta), ya que habría sido otra forma de validar el Score ecográfico pulmonar. Desafortunadamente, esto es prácticamente imposible en nuestro centro y en la gran mayoría de los hospitales de nuestro entorno.

Hay que destacar que al tratarse de un hospital de campaña los pacientes fueron trasladados desde la urgencia de su hospital en los primeros días de ingreso, no siendo posible realizar una ecografía inicial, en el primer momento de contacto con el medio hospitalario y tampoco realizar todas las ecografías en el mismo momento evolutivo de la enfermedad.

También habría sido interesante disponer de pruebas funcionales respiratorias en la última ecografía de seguimiento, para valorar la relación de los hallazgos ecográficos pulmonares, con las posibles alteraciones espirométricas. Sin embargo, dada la situación de saturación hospitalaria que se vivía en la primera ola de la pandemia, la posibilidad de realizar estas pruebas estaba muy restringida.

Por último, el seguimiento de los pacientes finalizó a los 3 meses del alta, lo cual no ha permitido valorar la evolución de las lesiones a más largo plazo.

A horizontal watercolor splash with a color gradient from purple on the left to light green on the right, with various shades of blue and teal in between. The edges are irregular and feathered.

# VIII. Conclusiones



# 1 | Sobre los objetivos primarios

- **L**a ecografía pulmonar es una herramienta muy útil a la hora de predecir la gravedad de los pacientes ingresados por SARS-CoV-2.
- **P**ermite identificar a los enfermos con peor pronóstico que precisen una monitorización más estrecha y adecuar las medidas diagnósticas y terapéuticas.
- **L**os pacientes con afectación ecográfica pulmonar más grave tienen un riesgo significativamente aumentado de evolución tórpida durante el ingreso.
- **L**a ecografía pulmonar es una técnica idónea para realizar el seguimiento los pacientes tras el ingreso por COVID-19.
- **P**ermite indentificar las lesiones residuales pulmonares y seleccionar los pacientes que se benefician de un seguimiento más estrecho, recomendando realizar el estudio a partir de los 3 meses tras el alta.

# 2 | Otras conclusiones

- La ecografía multiórgano es útil a la hora de diagnosticar complicaciones de la COVID-19.
- Las lesiones ecográficas pulmonares asociadas a la neumonía por SARS-CoV-2 se caracterizan por el predominio de patrón intersticial bilateral (líneas B), con una alta prevalencia de consolidaciones subpleurales, y localización preferente en las regiones postero-inferiores.
- El género masculino, la edad avanzada o la alteración de parámetros analíticos como la linfopenia, elevación de reactantes de fase aguda, dímero D y CPK o alteración del perfil hepático se relacionan con el desarrollo de una afectación ecográfica pulmonar más grave.
- Un porcentaje significativo de pacientes presentan síntomas característicos del síndrome post-COVID (disnea, astenia, caída de cabello...). Estos pacientes presentaban una mayor afectación pumonar en la ecografía de seguimiento (lesiones persistentes).



# **IX. Producción científica asociada a la tesis doctoral**



# 1 | Artículos originales

- **Importance of Ultrasound Follow-Up in Patients Who Had Recovered from Coronavirus Disease 2019: Results from a Prospective Study.**

Journal of Clinical Medicine. Julio 2021. 20;10(14):3196

DOI: 10.3390/jcm10143196

Revista indexada en JCR/SJR.

Factor de impacto 2021: 4.964

Posición 55/172 (Q2)

- **Usefulness of Lung Ultrasound in the Early Identification of Severe COVID-19: Results from a Prospective Study.**

Medical Ultrasonography. Mayo 2022 25;24(2):146-152.

DOI: 10.11152/mu-3263.

Revista indexada en JCR/SJR.

Factor de impacto 2021: 1.750

Posición 20/32 (Q3)

- **Ecografía multiórgano en infección por SARS-COV-2.**

Galicia clínica. Diciembre 2022; 83-4: 10-16.

DOI: 110.22546/67/2866

Revista no indexada en JCR/SIR

# 2 | Carta al editor

- **Respuesta a comentario sobre “Usefulness of lung ultrasound in the early identification**

Medical Ultrasonography. 2022, Vol. 24, no. 1, 120-128

# 3 | Comunicaciones a congresos

## 3.1. XXXXII Congreso Nacional de la Sociedad Española de Medicina Interna, Santiago de Compostela 2.021

- **Utilidad De La Ecografía En El Punto De Atención En COVID-19.**

Comunicación oral.

Revista Clínica Española. 2021;222(Espec Congr 2):619.

- **Importancia De La Ecografía Pulmonar En El Seguimiento De Los Pacientes Tras Ingreso Por Neumonía Por SARS COV2.**

Revista Clínica Española. 2021;222(Espec Congr 2):656

## 3.2. XXXXI Congreso Nacional de la Sociedad Española de Medicina Interna, Virtual 2.020

- **Ecografía clínica pulmonar para el diagnóstico de enfermedad por SARS-COV-2 en hospital de campaña COVID-19 IFEMA.**

Comunicación oral.

Revista Clínica Española. 2021;221(Espec Congr):98

- **Embolia de pulmón en pacientes con COVID-19.**

Revista Clínica Española. 2021;221(Espec Congr):794

- **Eventos tromboembólicos venosos en serie de casos de pacientes COVID19 de IFEMA.**

Revista Clínica Españolaev Clin Esp. 2021;221(Espec Congr):120

# X. BIBLIOGRAFÍA

1. Guarner J. Three Emerging Coronaviruses in Two Decades. *Am J Clin Pathol*. 2020;153(4):420-1.
2. Phelan AL, Katz R, Gostin LO. The Novel Coronavirus Originating in Wuhan, China: Challenges for Global Health Governance. *JAMA*. 2020;323(8):709-10.
3. McIntosh K. Severe acute respiratory syndrome (SARS)- UpToDate [Internet]. 2021 [citado 11 de noviembre de 2022]. Disponible en: [https://www.uptodate.com/contents/severe-acute-respiratory-syndrome-sars?search=coronavirus%20sars%201&source=search\\_result&selectedTitle=1~150&usage\\_type=default&display\\_rank=1](https://www.uptodate.com/contents/severe-acute-respiratory-syndrome-sars?search=coronavirus%20sars%201&source=search_result&selectedTitle=1~150&usage_type=default&display_rank=1)
4. McIntosh K. Middle East respiratory syndrome coronavirus: Virology, pathogenesis, and epidemiology- UpToDate [Internet]. 2020 [citado 11 de noviembre de 2022]. Disponible en: [https://www.uptodate.com/contents/middle-east-respiratory-syndrome-coronavirus-virology-pathogenesis-and-epidemiology?search=coronavirus%20mers&source=search\\_result&selectedTitle=1~43&usage\\_type=default&display\\_rank=1](https://www.uptodate.com/contents/middle-east-respiratory-syndrome-coronavirus-virology-pathogenesis-and-epidemiology?search=coronavirus%20mers&source=search_result&selectedTitle=1~43&usage_type=default&display_rank=1)
5. McIntosh K. Middle East respiratory syndrome coronavirus: Clinical manifestations and diagnosis- UpToDate [Internet]. 2020 [citado 11 de noviembre de 2022]. Disponible en: [https://www.uptodate.com/contents/middle-east-respiratory-syndrome-coronavirus-clinical-manifestations-and-diagnosis?search=coronavirus%20mers&source=search\\_result&selectedTitle=2~43&usage\\_type=default&display\\_rank=2](https://www.uptodate.com/contents/middle-east-respiratory-syndrome-coronavirus-clinical-manifestations-and-diagnosis?search=coronavirus%20mers&source=search_result&selectedTitle=2~43&usage_type=default&display_rank=2)
6. McIntosh K. Coronaviruses- UpToDate [Internet]. 2022 [citado 11 de noviembre de 2022]. Disponible en: [https://www.uptodate.com/contents/coronaviruses?search=coronavirus%20&source=search\\_result&selectedTitle=1~150&usage\\_type=default&display\\_rank=1](https://www.uptodate.com/contents/coronaviruses?search=coronavirus%20&source=search_result&selectedTitle=1~150&usage_type=default&display_rank=1)
7. Guo YR, Cao QD, Hong ZS, Tan YY, Chen SD, Jin HJ, et al. The origin, transmission and clinical therapies on coronavirus disease 2019 (COVID-19) outbreak- an update on the status. *Mil Med Res*. 2020;7(1):11.
8. Gobierno de España, Ministerio de Sanidad, Instituto de Salud Carlos III, Ministerio de Sanidad. INFORMACIÓN CIENTÍFICA-TÉCNICA Enfermedad por coronavirus, COVID-19 [Internet]. 2020 [citado 15 de noviembre de 2020]. Disponible en: [https://www.msbs.gob.es/profesionales/saludPublica/ccayes/alertasActual/nCov/documentos/COVID19\\_Estrategia\\_vigilancia\\_y\\_control\\_e\\_indicadores.pdf](https://www.msbs.gob.es/profesionales/saludPublica/ccayes/alertasActual/nCov/documentos/COVID19_Estrategia_vigilancia_y_control_e_indicadores.pdf)
9. Imai Y, Kuba K, Rao S, Huan Y, Guo F, Guan B, et al. Angiotensin-converting enzyme 2 protects from severe acute lung failure. *Nature*. 2005;436(7047):112-6.
10. Tay MZ, Poh CM, Rénia L, MacAry PA, Ng LFP. The trinity of COVID-19: immunity, inflammation and intervention. *Nat Rev Immunol*. 2020;20(6):363-74.
11. Sanz JM, Gómez Lahoz AM, Martín RO. Papel del sistema inmune en la infección por el SARS-CoV-2: inmunopatología de la COVID-19. *Medicine (Baltimore)*. 2021;13(33):1917-31.

12. Sweeney RM, McAuley DF. Acute respiratory distress syndrome. 2016;388:16.
13. Sáenz Morales OA, Rubio AM, Yomayusa N, Gamba N, Garay Fernández M. Coagulopatía en la infección por el virus SARS-CoV-2 (COVID-19): de los mecanismos fisiopatológicos al diagnóstico y tratamiento. *Acta Colomb Cuid Intensivo*. enero de 2022;22(1):44-54.
14. Creel-Bulos C, Hockstein M, Amin N, Melhem S, Truong A, Sharifpour M. Acute Cor Pulmonale in Critically Ill Patients with Covid-19. *N Engl J Med*. 2020;NEJMc2010459.
15. Zapata L, Suárez-Montero JC, Flores-Orella MN, Morales-Alarcón EM, Segarra A, Santos-Rodríguez JA. Cor pulmonale agudo en pacientes con síndrome de distrés respiratorio agudo secundario a COVID-19. *Med Intensiva*. 2022;46(11):645-7.
16. Lee DW, Gardner R, Porter DL, Louis CU, Ahmed N, Jensen M, et al. Current concepts in the diagnosis and management of cytokine release syndrome. *Blood*. 2014;124(2):188-95.
17. Zhang J jin, Dong X, Cao Y yuan, Yuan Y dong, Yang Y bin, Yan Y qin, et al. Clinical characteristics of 140 patients infected with SARS-CoV-2 in Wuhan, China. *Allergy*. 2020;75(7):1730-41.
18. WeissP, MurdochDR. Clinical course and mortality risk of severe COVID-19. *The Lancet*. 2020;395(10229):1014-5.
19. Wang W, Tang J, Wei F. Updated understanding of the outbreak of 2019 novel coronavirus (2019-nCoV) in Wuhan, China. *J Med Virol*. 2020;92(4):441-7.
20. Oran DP, Topol EJ. The Proportion of SARS-CoV-2 Infections That Are Asymptomatic. *Ann Intern Med*. 2021;M20-6976.
21. Hu Z, Song C, Xu C, Jin G, Chen Y, Xu X, et al. Clinical characteristics of 24 asymptomatic infections with COVID-19 screened among close contacts in Nanjing, China. *Sci China Life Sci*. 2020;63(5):706-11.
22. Salzberger B, Buder F, Lampl B, Ehrenstein B, Hitzenbichler F, Holzmann T, et al. Epidemiology of SARS-CoV-2. *Infection*. 2021;49(2):233-9.
23. Guan W jie, Ni Z yi, Hu Y, Liang W hua, Ou C quan, He J xing, et al. Clinical Characteristics of Coronavirus Disease 2019 in China. *N Engl J Med*. 2020;382(18):1708-20.
24. Siddiqi HK, Mehra MR. COVID-19 illness in native and immunosuppressed states: A clinical–therapeutic staging proposal. *J Heart Lung Transplant*. 2020;39(5):405-7.
25. Chen J, Qi T, Liu L, Ling Y, Qian Z, Li T, et al. Clinical progression of patients with COVID-19 in Shanghai, China. 2020;7.
26. NIH. Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) Treatment Guidelines. 2020;228.
27. Wu Z, McGoogan JM. Characteristics of and Important Lessons From the Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) Outbreak in China: Summary of a Report of 72 314 Cases From the Chinese Center for Disease Control and Prevention. *JAMA*. 2020;323(13):1239-42.
28. Casas-Rojo JM, Antón-Santos JM, Millán-Núñez-Cortés J, Lumbreras-Bermejo C, Ramos-Rincón JM, Roy-Vallero E, et al. Características clínicas de los pacientes hospitalizados con COVID-19 en España: resultados del Registro SEMI-COVID-19. *Rev Clínica Esp*. 2020;220(8):480-94.
29. Acute Respiratory Distress Syndrome: The Berlin Definition. *JAMA [Internet]*. 2012 [citado 11 de diciembre de 2020];307(23). Disponible en: <http://jama.jamanetwork.com/article.aspx?doi=10.1001/jama.2012.5669>
30. Bauman ZM, Gassner MY, Coughlin MA, Mahan M, Watras J. Lung Injury Prediction Score Is Useful in Pre-

- dicting Acute Respiratory Distress Syndrome and Mortality in Surgical Critical Care Patients. *Crit Care Res Pract.* 2015;2015:157408.
31. Chiumello D, Umbrello M, Sferrazza Papa GF, Angileri A, Gurgitano M, Formenti P, et al. Global and Regional Diagnostic Accuracy of Lung Ultrasound Compared to CT in Patients With Acute Respiratory Distress Syndrome\*. *Crit Care Med.* 2019;47(11):1599-606.
  32. Riviello ED, Kiviri W, Twagirumugabe T, Mueller A, Banner-Goodspeed VM, Officer L, et al. Hospital Incidence and Outcomes of the Acute Respiratory Distress Syndrome Using the Kigali Modification of the Berlin Definition. *Am J Respir Crit Care Med.* 2016;193(1):52-9.
  33. Middeldorp S, Coppens M, Haaps TF, Foppen M, Vlaar AP, Müller MCA, et al. Incidence of venous thromboembolism in hospitalized patients with COVID-19. *J Thromb Haemost.* 2020;18(8):1995-2002.
  34. Hill JB, Garcia D, Crowther M, Savage B, Peress S, Chang K, et al. Frequency of venous thromboembolism in 6513 patients with COVID-19: a retrospective study. *Blood Adv.* 2020;4(21):5373-7.
  35. Fauvel C, Weizman O, Trimaille A, Mika D, Pommier T, Pace N, et al. Pulmonary embolism in COVID-19 patients: a French multicentre cohort study. *Eur Heart J.* 2020;41(32):3058-68.
  36. Mansory EM, Srigunapalan S, Lazo-Langner A. Venous Thromboembolism in Hospitalized Critical and Non-critical COVID-19 Patients: A Systematic Review and Meta-analysis. *TH Open Companion J Thromb Haemost.* 2021;5(3):e286-94.
  37. Wu C, Liu Y, Cai X, Zhang W, Li Y, Fu C. Prevalence of Venous Thromboembolism in Critically Ill Patients With Coronavirus Disease 2019: A Meta-Analysis. *Front Med.* 2021;8:603558.
  38. Kollias A, Kyriakoulis KG, Lagou S, Kontopantelis E, Stergiou GS, Syrigos K. Venous thromboembolism in COVID-19: A systematic review and meta-analysis. *Vasc Med Lond Engl.* 2021;26(4):415-25.
  39. Lowenstein CJ, Solomon SD. Severe COVID-19 Is a Microvascular Disease. *Circulation.* 2020;142(17):1609-11.
  40. Teuwen LA, Geldhof V, Pasut A, Carmeliet P. COVID-19: the vasculature unleashed. *Nat Rev Immunol.* 2020;20(7):389-91.
  41. Thachil J, Srivastava A. SARS-2 Coronavirus–Associated Hemostatic Lung Abnormality in COVID-19: Is It Pulmonary Thrombosis or Pulmonary Embolism? *Semin Thromb Hemost.* 2020;46(07):777-80.
  42. Ackermann M, Verleden SE, Kuehnel M, Haverich A, Welte T, Laenger F, et al. Pulmonary Vascular Endothelialitis, Thrombosis, and Angiogenesis in Covid-19. *N Engl J Med.* 2020;383(2):120-8.
  43. Varga Z, Flammer AJ, Steiger P, Haberecker M, Andermatt R, Zinkernagel AS, et al. Endothelial cell infection and endotheliitis in COVID-19. *The Lancet.* 2020;395(10234):1417-8.
  44. Wichmann D, Sperhake JP, Lütgehetmann M, Steurer S, Edler C, Heinemann A, et al. Autopsy Findings and Venous Thromboembolism in Patients With COVID-19: A Prospective Cohort Study. *Ann Intern Med.* 2020;173(4):268-77.
  45. Menter T, Haslbauer JD, Nienhold R, Savic S, Hopfer H, Deigendesch N, et al. Postmortem examination of COVID-19 patients reveals diffuse alveolar damage with severe capillary congestion and variegated findings in lungs and other organs suggesting vascular dysfunction. *Histopathology.* 2020;77(2):198-209.
  46. Magro C, Mulvey JJ, Berlin D, Nuovo G, Salvatore S, Harp J, et al. Complement associated microvascular injury and thrombosis in the pathogenesis of severe COVID-19 infection: A report of five cases. *Transl Res J Lab Clin Med.* 2020;220:1-13.

47. Lax SF, Skok K, Zechner P, Kessler HH, Kaufmann N, Koelblinger C, et al. Pulmonary Arterial Thrombosis in COVID-19 With Fatal Outcome : Results From a Prospective, Single-Center, Clinicopathologic Case Series. *Ann Intern Med.* 2020;173(5):350-61.
48. Bourguignon A, Beaulieu C, Belkaid W, Desilets A, Blais N. Incidence of thrombotic outcomes for patients hospitalized and discharged after COVID-19 infection. *Thromb Res.* 2020;196:491-3.
49. Weinberg I, Fernández-Capitán C, Quintana-Díaz M, Demelo-Rodríguez P, García de Casasola G, Fidalgo Á, et al. Systematic testing for venous thromboembolism in hospitalized patients with COVID-19 and raised D-dimer levels. *Thromb Update.* 2021;2:100029.
50. Kearon C. The Role of Venous Ultrasonography in the Diagnosis of Suspected Deep Venous Thrombosis and Pulmonary Embolism. *Ann Intern Med.* 1998;129(12):1044.
51. Perrier A, Bounameaux H. Ultrasonography of leg veins in patients suspected of having pulmonary embolism. *Ann Intern Med.* 1998;128(3):243; author reply 244-245.
52. Hull RD, Hirsh J, Carter CJ, Jay RM, Dodd PE, Ockelford PA, et al. Pulmonary angiography, ventilation lung scanning, and venography for clinically suspected pulmonary embolism with abnormal perfusion lung scan. *Ann Intern Med.* 1983;98(6):891-9.
53. Jiménez D, Aujesky D, Díaz G, Monreal M, Otero R, Martí D, et al. Prognostic Significance of Deep Vein Thrombosis in Patients Presenting with Acute Symptomatic Pulmonary Embolism. *Am J Respir Crit Care Med.* 2010;181(9):983-91.
54. García-Lledó A, del Palacio-Salgado M, Álvarez-Sanz C, Pérez-Gil MM, Cruz-Díaz Á. Tromboembolismo pulmonar durante la pandemia por SARS-CoV-2: características clínicas y radiológicas. *Rev Clin Esp.* 2022;222(6):354-8.
55. Helms J, Tacquard C, Severac F, Leonard-Lorant I, Ohana M, Delabranche X, et al. High risk of thrombosis in patients with severe SARS-CoV-2 infection: a multicenter prospective cohort study. *Intensive Care Med.* 2020;46(6):1089-98.
56. Poissy J. Pulmonary Embolism in Patients With COVID-19 [Internet]. 2020 [citado 15 de noviembre de 2022]. Disponible en: <https://www.ahajournals.org/doi/epub/10.1161/CIRCULATIONAHA.120.047430>
57. Roy PM, Colombet I, Durieux P, Chatellier G, Sors H, Meyer G. Systematic review and meta-analysis of strategies for the diagnosis of suspected pulmonary embolism. *BMJ.* 2005;331(7511):259.
58. Miniati M, Monti S, Pratali L, Di Ricco G, Marini C, Formichi B, et al. Value of transthoracic echocardiography in the diagnosis of pulmonary embolism: results of a prospective study in unselected patients. *Am J Med.* 2001;110(7):528-35.
59. Perrier A, Tamm C, Unger PF, Lerch R, Sztajzel J. Diagnostic accuracy of Doppler-echocardiography in unselected patients with suspected pulmonary embolism. *Int J Cardiol.* 1998;65(1):101-9.
60. Guo T, Fan Y, Chen M, Wu X, Zhang L, He T, et al. Cardiovascular Implications of Fatal Outcomes of Patients With Coronavirus Disease 2019 (COVID-19). *JAMA Cardiol.* 2020;5(7):1.
61. Fried JA, Ramasubbu K, Bhatt R, Topkara VK, Clerkin KJ, Horn E, et al. The Variety of Cardiovascular Presentations of COVID-19. *Circulation.* 2020;141(23):1930-6.
62. Hu H, Ma F, Wei X, Fang Y. Coronavirus fulminant myocarditis treated with glucocorticoid and human immunoglobulin. *Eur Heart J.* 2020;42(2):206.
63. Inciardi RM, Lupi L, Zaccone G, Italia L, Raffo M, Tomasoni D, et al. Cardiac Involvement in a Patient With

- Coronavirus Disease 2019 (COVID-19). *JAMA Cardiol.* 2020;5(7):1-6.
64. Madjid M, Safavi-Naeini P, Solomon SD, Vardeny O. Potential Effects of Coronaviruses on the Cardiovascular System: A Review. *JAMA Cardiol.* 2020;5(7):831.
  65. Wang D, Hu B, Hu C, Zhu F, Liu X, Zhang J, et al. Clinical Characteristics of 138 Hospitalized Patients With 2019 Novel Coronavirus–Infected Pneumonia in Wuhan, China. *JAMA.* 17 de marzo de 2020;323(11):1061-9.
  66. Clerkin KJ, Fried JA, Raikhelkar J, Sayer G, Griffin JM, Masoumi A, et al. COVID-19 and Cardiovascular Disease. *Circulation.* 2020;141(20):1648-55.
  67. Libby P, Lüscher T. COVID-19 is, in the end, an endothelial disease. *Eur Heart J.* 2020;41(32):3038-44.
  68. Dong N, Cai J, Zhou Y, Liu J, Li F. End-Stage Heart Failure With COVID-19: Strong Evidence of Myocardial Injury by 2019-nCoV. *JACC Heart Fail.* 2020;8(6):515-7.
  69. Alvarez-Garcia J, Lee S, Gupta A, Cagliostro M, Joshi AA, Rivas-Lasarte M, et al. Prognostic Impact of Prior Heart Failure in Patients Hospitalized With COVID-19. *J Am Coll Cardiol.* 2020;76(20):2334-48.
  70. Huette P, Beyls C, Guilbart M, Haye G, Najid FZ, Mestan B, et al. Acute Cor Pulmonale in COVID-19-Related ARDS. *JACC Case Rep.* 2020;2(9):1311-4.
  71. Ullah W, Saeed R, Sarwar U, Patel R, Fischman DL. COVID-19 Complicated by Acute Pulmonary Embolism and Right-Sided Heart Failure. *JACC Case Rep.* 2020;2(9):1379-82.
  72. Giustino G, Croft LB, Oates CP, Rahman K, Lerakis S, Reddy VY, et al. Takotsubo Cardiomyopathy in COVID-19. *J Am Coll Cardiol.* 2020;76(5):628-9.
  73. Singh S, Desai R, Gandhi Z, Fong HK, Doreswamy S, Desai V, et al. Takotsubo Syndrome in Patients with COVID-19: a Systematic Review of Published Cases. *SN Compr Clin Med.* 2020;2(11):2102-8.
  74. Tsao CW, Strom JB, Chang JD, Manning WJ. COVID-19 Associated Stress (Takotsubo) Cardiomyopathy. *Circ Cardiovasc Imaging.* 2020;13(7):e011222.
  75. Szekely Y, Lichter Y, Taieb P, Banai A, Hochstadt A, Merdler I, et al. Spectrum of Cardiac Manifestations in COVID-19. *Circulation.* 2020;142(4):342-53.
  76. Kubin CJ, McConville TH, Dietz D, Zucker J, May M, Nelson B, et al. Characterization of Bacterial and Fungal Infections in Hospitalized Patients With Coronavirus Disease 2019 and Factors Associated With Health Care-Associated Infections. *Open Forum Infect Dis.* 2021;8(6):ofab201.
  77. Rawson TM, Moore LSP, Zhu N, Ranganathan N, Skolimowska K, Gilchrist M, et al. Bacterial and fungal co-infection in individuals with coronavirus: A rapid review to support COVID-19 antimicrobial prescribing. *Clin Infect Dis Off Publ Infect Dis Soc Am.* 2020;ciaa530.
  78. Pun BT, Badenes R, Heras La Calle G, Orun OM, Chen W, Raman R, et al. Prevalence and risk factors for delirium in critically ill patients with COVID-19 (COVID-D): a multicentre cohort study. *Lancet Respir Med.* 2021;9(3):239-50.
  79. Oxley TJ, Mocco J, Majidi S, Kellner CP, Shoirah H, Singh IP, et al. Covid-19 Cases: Large-Vessel Stroke as a Presenting Feature of Covid-19 in the Young. *N Engl J Med [Internet].* [citado 15 de noviembre de 2022]; Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7207073/>
  80. Beyrouiti R, Adams ME, Benjamin L, Cohen H, Farmer SF, Goh YY, et al. Letter: Characteristics of ischaemic stroke associated with COVID-19. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 2020;91(8):889.

81. Qureshi AI, Baskett WI, Huang W, Shyu D, Myers D, Raju M, et al. Acute Ischemic Stroke and COVID-19. *Stroke*. 2021;52(3):905-12.
82. Scheidl E, Canseco DD, Hadji-Naumov A, Bereznai B. Guillain-Barré syndrome during SARS-CoV-2 pandemic: A case report and review of recent literature. *J Peripher Nerv Syst*. 2020;10.1111/jns.12382.
83. Toscano G, Palmerini F, Ravaglia S, Ruiz L, Invernizzi P, Cuzzoni MG, et al. Guillain–Barré Syndrome Associated with SARS-CoV-2. *N Engl J Med*. 2020;NEJMc2009191.
84. Zhao H, Shen D, Zhou H, Liu J, Chen S. Guillain-Barré syndrome associated with SARS-CoV-2 infection: causality or coincidence? *Lancet Neurol*. 2020;19(5):383-4.
85. Pan X wu, Xu D, Zhang H, Zhou W, Wang L hui, Cui X gang. Identification of a potential mechanism of acute kidney injury during the COVID-19 outbreak: a study based on single-cell transcriptome analysis. *Intensive Care Med*. 2020;46(6):1114-6.
86. Tang Y, Liu J, Zhang D, Xu Z, Ji J, Wen C. Cytokine Storm in COVID-19: The Current Evidence and Treatment Strategies. *Front Immunol*. 2020;11:1708.
87. Su H, Yang M, Wan C, Yi LX, Tang F, Zhu HY, et al. Renal histopathological analysis of 26 postmortem findings of patients with COVID-19 in China. *Kidney Int*. 2020;98(1):219-27.
88. Hirsch JS, Ng JH, Ross DW, Sharma P, Shah HH, Barnett RL, et al. Acute kidney injury in patients hospitalized with COVID-19. *Kidney Int*. 2020;98(1):209-18.
89. Al-Samkari H, Karp Leaf RS, Dzik WH, Carlson JCT, Fogerty AE, Waheed A, et al. COVID-19 and coagulation: bleeding and thrombotic manifestations of SARS-CoV-2 infection. *Blood*. 2020;136(4):489-500.
90. Patell R, Khan AM, Bogue T, Merrill M, Koshy A, Bindal P, et al. Heparin induced thrombocytopenia antibodies in Covid-19. *Am J Hematol*. 2020;
91. Elikowski W, Fertala N, Zawodna-Marszałek M, Karoń J, Skrzywanek P, Mozer-Lisewska I, et al. Retroperitoneal hematoma in COVID-19 patients- case series. *Pol Merkur Lek Organ Pol Tow Lek*. 2022;50(296):118-23.
92. Hematoma retroperitoneal espontáneo en pacientes con neumonía bilateral grave por SARS-CoV-2 [Internet]. [citado 29 de noviembre de 2022]. Disponible en: <https://www.elsevier.es/es-revista-cirugia-espanola-36-pdf-S0009739X21002256>
93. Chen C, Hauptert SR, Zimmermann L, Shi X, Fritsche LG, Mukherjee B. Global Prevalence of Post-Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) Condition or Long COVID: A Meta-Analysis and Systematic Review. *J Infect Dis*. 2022;226(9):1593-607.
94. CDC. Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) [Internet]. Centers for Disease Control and Prevention. 2020 [citado 17 de noviembre de 2022]. Disponible en: <https://www.cdc.gov/coronavirus/2019-ncov/science/science-briefs/underlying-evidence-table.html>
95. Zhou F, Yu T, Du R, Fan G, Liu Y, Liu Z, et al. Clinical course and risk factors for mortality of adult inpatients with COVID-19 in Wuhan, China: a retrospective cohort study. *Lancet Lond Engl*. 2020;395(10229):1054-62.
96. CDC. COVID Data Tracker [Internet]. Centers for Disease Control and Prevention. 2020 [citado 17 de noviembre de 2022]. Disponible en: <https://covid.cdc.gov/covid-data-tracker>
97. Petrilli CM, Jones SA, Yang J, Rajagopalan H, O'Donnell L, Chernyak Y, et al. Factors associated with hospital admission and critical illness among 5279 people with coronavirus disease 2019 in New York City: prospective cohort study. *BMJ*. 2020;369:m1966.

98. Steenkamp L, Saggars RT, Bandini R, Stranges S, Choi YH, Thornton JS, et al. Small steps, strong shield: directly measured, moderate physical activity in 65 361 adults is associated with significant protective effects from severe COVID-19 outcomes. *Br J Sports Med.* 2022;56(10):568-76.
99. CDC. Healthcare Workers [Internet]. Centers for Disease Control and Prevention. 2020 [citado 29 de marzo de 2023]. Disponible en: <https://www.cdc.gov/coronavirus/2019-ncov/hcp/clinical-care/underlyingconditions.html>
100. Fang Y, Zhang H, Xie J, Lin M, Ying L, Pang P, et al. Sensitivity of Chest CT for COVID-19: Comparison to RT-PCR. *Radiology.* 19 de febrero de 2020;200432.
101. Gobierno de España, Ministerio de Sanidad, Instituto de Salud Carlos III, Ministerio de Sanidad, Instituto de Salud Carlos III. ESTRATEGIA DE DETECCIÓN PRECOZ, VIGILANCIA Y CONTROL DE COVID-19 [Internet]. 2020 [citado 15 de noviembre de 2020]. Disponible en: [https://www.mscbs.gob.es/profesionales/saludPublica/ccayes/alertasActual/nCov/documentos/COVID19\\_Estrategia\\_vigilancia\\_y\\_control\\_e\\_indicadores.pdf](https://www.mscbs.gob.es/profesionales/saludPublica/ccayes/alertasActual/nCov/documentos/COVID19_Estrategia_vigilancia_y_control_e_indicadores.pdf)
102. Lippi G, Plebani M. Laboratory abnormalities in patients with COVID-2019 infection. *Clin Chem Lab Med.* 2020;58(7):1131-4.
103. Frenkel A, Kachko E, Cohen K, Novack V, Maimon N. Estimations of a degree of steroid induced leukocytosis in patients with acute infections. *Am J Emerg Med.* 2018;36(5):749-53.
104. Huang C, Wang Y, Li X, Ren L, Zhao J, Hu Y, et al. Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China. *The Lancet.* 2020;395(10223):497-506.
105. Panigada M, Bottino N, Tagliabue P, Grasselli G, Novembrino C, Chantarangkul V, et al. Hypercoagulability of COVID-19 patients in intensive care unit: A report of thromboelastography findings and other parameters of hemostasis. *J Thromb Haemost.* 2020;18(7):1738-42.
106. Tang N, Li D, Wang X, Sun Z. Abnormal coagulation parameters are associated with poor prognosis in patients with novel coronavirus pneumonia. *J Thromb Haemost JTH.* 2020;18(4):844-7.
107. Pourbagheri-Sigaroodi A, Bashash D, Fateh F, Abolghasemi H. Laboratory findings in COVID-19 diagnosis and prognosis. *Clin Chim Acta Int J Clin Chem.* 2020;510:475-82.
108. Xu L, Liu J, Lu M, Yang D, Zheng X. Liver injury during highly pathogenic human coronavirus infections. *Liver Int Off J Int Assoc Study Liver.* 2020;40(5):998-1004.
109. Wong HYF, Lam HYS, Fong AHT, Leung ST, Chin TWY, Lo CSY, et al. Frequency and Distribution of Chest Radiographic Findings in Patients Positive for COVID-19. *Radiology.* 2020;296(2):E72-8.
110. Ai T, Yang Z, Hou H, Zhan C, Chen C, Lv W, et al. Correlation of Chest CT and RT-PCR Testing in Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) in China: A Report of 1014 Cases. :23.
111. ACR Recommendations for the use of Chest Radiography and Computed Tomography (CT) for Suspected COVID-19 Infection [Internet]. [citado 31 de mayo de 2020]. Disponible en: <https://www.acr.org/Advocacy-and-Economics/ACR-Position-Statements/Recommendations-for-Chest-Radiography-and-CT-for-Suspected-COVID19-Infection>
112. Long C, Xu H, Shen Q, Zhang X, Fan B, Wang C, et al. Diagnosis of the Coronavirus disease (COVID-19): rRT-PCR or CT? *Eur J Radiol.* 2020;126:108961.
113. Nazerian P, Volpicelli G, Vanni S, Gigli C, Betti L, Bartolucci M, et al. Accuracy of lung ultrasound for the diagnosis of consolidations when compared to chest computed tomography. *Am J Emerg Med.* 2015;33(5):620-5.

114. Amatya Y, Rupp J, Russell FM, Saunders J, Bales B, House DR. Diagnostic use of lung ultrasound compared to chest radiograph for suspected pneumonia in a resource-limited setting. *Int J Emerg Med*. 2018;11(1):8.
115. Cortellaro F, Colombo S, Coen D, Duca PG. Lung ultrasound is an accurate diagnostic tool for the diagnosis of pneumonia in the emergency department. *Emerg Med J*. 2012;29(1):19-23.
116. Orso D, Guglielmo N, Copetti R. Lung ultrasound in diagnosing pneumonia in the emergency department: a systematic review and meta-analysis. *Eur J Emerg Med*. 2018;25(5):312-21.
117. Tung-Chen Y, Martí de Gracia M, Díez-Tascón A, Alonso-González R, Agudo-Fernández S, Parra-Gordo ML, et al. Correlation between Chest Computed Tomography and Lung Ultrasonography in Patients with Coronavirus Disease 2019 (COVID-19). *Ultrasound Med Biol*. 2020;46(11):2918-26.
118. Poggiali E, Dacrema A, Bastoni D, Tinelli V, Demichele E, Mateo Ramos P, et al. Can Lung US Help Critical Care Clinicians in the Early Diagnosis of Novel Coronavirus (COVID-19) Pneumonia? *Radiology*. 2020;295(3):E6-E6.
119. Gobierno de España, Ministerio de Sanidad. PROCEDIMIENTO DE ACTUACIÓN FRENTE A CASOS DE INFECCIÓN POR EL NUEVO CORONAVIRUS. 2020.
120. Gobierno de España, Ministerio de Sanidad. Manejo clínico del COVID-19: tratamiento médico [Internet]. 2020. Disponible en: [https://www.semg.es/images/2020/Coronavirus/20200319\\_Protocolo\\_manejo\\_clinico\\_tto\\_COVID-19.pdf](https://www.semg.es/images/2020/Coronavirus/20200319_Protocolo_manejo_clinico_tto_COVID-19.pdf)
121. Repurposed Antiviral Drugs for Covid-19 — Interim WHO Solidarity Trial Results. *N Engl J Med*. 2 de diciembre de 2020;NEJMoa2023184.
122. PRINCIPLE Trial Collaborative Group. Azithromycin for community treatment of suspected COVID-19 in people at increased risk of an adverse clinical course in the UK (PRINCIPLE): a randomised, controlled, open-label, adaptive platform trial. *Lancet Lond Engl*. 2021;397(10279):1063-74.
123. Beigel JH, Tomashek KM, Dodd LE, Mehta AK, Zingman BS, Kalil AC, et al. Remdesivir for the Treatment of Covid-19 — Final Report. *N Engl J Med*. 8 de octubre de 2020;NEJMoa2007764.
124. Gottlieb RL, Vaca CE, Paredes R, Mera J, Webb BJ, Perez G, et al. Early Remdesivir to Prevent Progression to Severe Covid-19 in Outpatients. *N Engl J Med*. 2022;386(4):305-15.
125. Fadel R, Morrison AR, Vahia A, Smith ZR, Chaudhry Z, Bhargava P, et al. Early Short-Course Corticosteroids in Hospitalized Patients With COVID-19. *Clin Infect Dis*. 2020;71(16):2114-20.
126. The RECOVERY Collaborative Group. Dexamethasone in Hospitalized Patients with Covid-19. *N Engl J Med*. 25 de febrero de 2021;384(8):693-704.
127. Xu X, Han M, Li T, Sun W, Wang D, Fu B, et al. Effective treatment of severe COVID-19 patients with tocilizumab. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2020;117(20):10970-5.
128. Mateos-Rodríguez A, Ortega-Anselmi J, Candel-González FJ, Canora-Lebrato J, Fragiell-Saavedra M, Hernández-Píriz A, et al. Métodos alternativos de CPAP para el tratamiento de insuficiencia respiratoria grave secundaria a neumonía por COVID-19. *Med Clínica*. 2021;156(2):55-60.
129. Condes E, Arribas JR. Impact of COVID-19 on Madrid hospital system. *Enfermedades Infecc Microbiol Clínica*. 2021;39(5):256-7.
130. Moore CL, Copel JA. Point-of-Care Ultrasonography. *N Engl J Med*. 2011;364(8):749-57.
131. Díaz-Gómez JL, Mayo PH, Koenig SJ. Point-of-Care Ultrasonography. Ingelfinger JR, editor. *N Engl J Med*.

- 2021;385(17):1593-602.
132. Beltrán LM, García-Casasola G. La ecografía en manos del internista: ¿el estetoscopio del sigloxxi? *Rev Clínica Esp.* 2014;214(3):155-60.
  133. García de Casasola G, Casado López I, Torres-Macho J. Ecografía clínica en el proceso de toma de decisiones en medicina. *Rev Clínica Esp.* 2020;220(1):49-56.
  134. Lichtenstein DA, Mezière GA. Relevance of Lung Ultrasound in the Diagnosis of Acute Respiratory Failure\*: The BLUE Protocol. *Chest.* 2008;134(1):117-25.
  135. Dietrich CF, Mathis G, Blaivas M, Volpicelli G, Seibel A, Wastl D, et al. Lung B-line artefacts and their use. *J Thorac Dis.* 2016;8(6):1356-65.
  136. Lichtenstein, G M, P B, A G, O B. The comet-tail artifact. An ultrasound sign of alveolar-interstitial syndrome. *Am J Respir Crit Care Med [Internet].* 1997 [citado 28 de noviembre de 2022];156(5). Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/9372688/>
  137. Volpicelli G, Mussa A, Garofalo G, Cardinale L, Casoli G, Perotto F, et al. Bedside lung ultrasound in the assessment of alveolar-interstitial syndrome. *Am J Emerg Med.* 2006;24(6):689-96.
  138. Lichtenstein DA, Mezière GA, Lagoueyte JF, Biderman P, Goldstein I, Gepner A. A-lines and B-lines: lung ultrasound as a bedside tool for predicting pulmonary artery occlusion pressure in the critically ill. *Chest.* 2009;136(4):1014-20.
  139. Schenck EJ, Rajwani K. Ultrasound in the diagnosis and management of pneumonia. *Curr Opin Infect Dis.* 2016;29(2):223-8.
  140. International Liaison Committee on Lung Ultrasound (ILC-LUS) for the International Consensus Conference on Lung Ultrasound (ICC-LUS), Volpicelli G, Elbarbary M, Blaivas M, Lichtenstein DA, Mathis G, et al. International evidence-based recommendations for point-of-care lung ultrasound. *Intensive Care Med.* 2012;38(4):577-91.
  141. Kimura BJ, Demaria AN. Empowering physical examination: the «laying on» of ultrasound. *JACC Cardiovasc Imaging.* 2008;1(5):602-4.
  142. Stokke TM, Ruddox V, Sarvari SI, Otterstad JE, Aune E, Edvardsen T. Brief group training of medical students in focused cardiac ultrasound may improve diagnostic accuracy of physical examination. *J Am Soc Echocardiogr Off Publ Am Soc Echocardiogr.* 2014;27(11):1238-46.
  143. Nazerian P, Volpicelli G, Gigli C, Becattini C, Sferrazza Papa GF, Grifoni S, et al. Diagnostic Performance of Wells Score Combined With Point-of-care Lung and Venous Ultrasound in Suspected Pulmonary Embolism. Mark Courtney D, editor. *Acad Emerg Med.* 2017;24(3):270-80.
  144. Burnside PR, Brown MD, Kline JA. Systematic Review of Emergency Physician–performed Ultrasonography for Lower-Extremity Deep Vein Thrombosis. *Acad Emerg Med.* 2008;15(6):493-8.
  145. Manasia AR, Nagaraj HM, Kodali RB, Croft LB, Oropello JM, Kohli-Seth R, et al. Feasibility and potential clinical utility of goal-directed transthoracic echocardiography performed by noncardiologist intensivists using a small hand-carried device (SonoHeart) in critically ill patients. *J Cardiothorac Vasc Anesth.* 2005;19(2):155-9.
  146. Mjølstad OC, Andersen GN, Dalen H, Graven T, Skjetne K, Kleinau JO, et al. Feasibility and reliability of point-of-care pocket-size echocardiography performed by medical residents. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging.* 2013;14(12):1195-202.

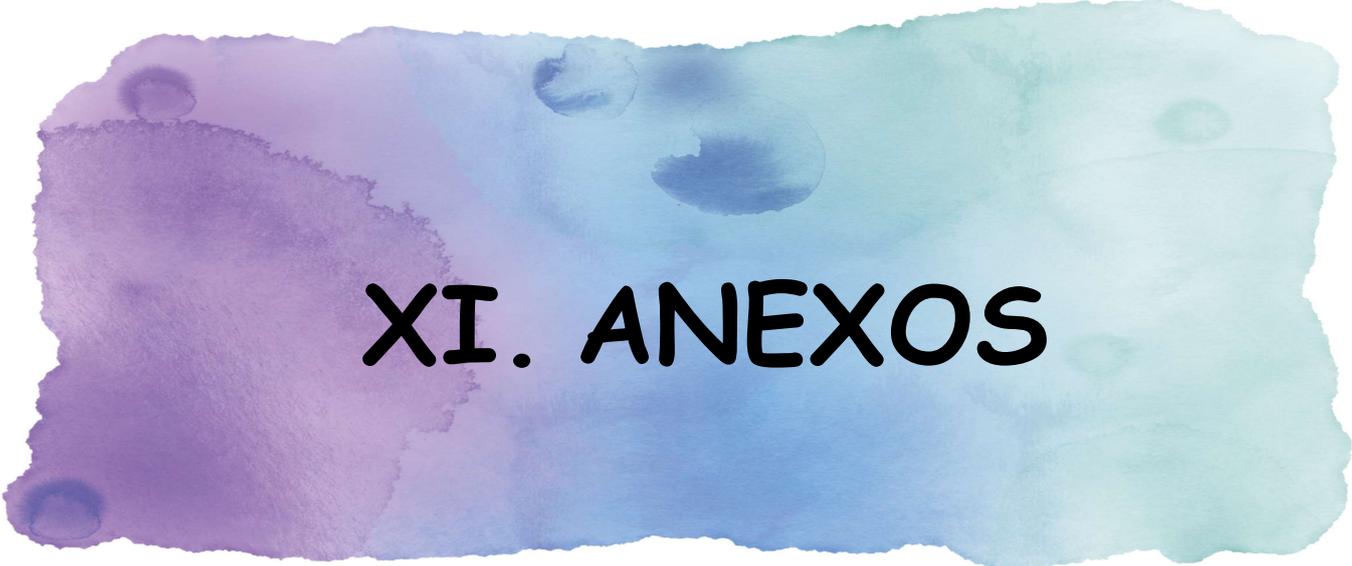
147. Pai RG, Bodenheimer MM, Pai SM, Koss JH, Adamick RD. Usefulness of systolic excursion of the mitral anulus as an index of left ventricular systolic function. *Am J Cardiol.* 1991;67(2):222-4.
148. Ahmadpour H, Shah AA, Allen JW, Edmiston WA, Kim SJ, Haywood LJ. Mitral E point septal separation: a reliable index of left ventricular performance in coronary artery disease. *Am Heart J.* 1983;106(1 Pt 1):21-8.
149. Ciozda W, Kedan I, Kehl DW, Zimmer R, Khandwalla R, Kimchi A. The efficacy of sonographic measurement of inferior vena cava diameter as an estimate of central venous pressure. *Cardiovasc Ultrasound.* 2016;14(1):33.
150. Zhang Z, Xu X, Ye S, Xu L. Ultrasonographic measurement of the respiratory variation in the inferior vena cava diameter is predictive of fluid responsiveness in critically ill patients: systematic review and meta-analysis. *Ultrasound Med Biol.* 2014;40(5):845-53.
151. Volpicelli G, Gargani L. Sonographic signs and patterns of COVID-19 pneumonia. *Ultrasound J.* 2020;12(1):22.
152. Soldati G, Smargiassi A, Inchingolo R, Buonsenso D, Perrone T, Briganti DF, et al. Is There a Role for Lung Ultrasound During the COVID-19 Pandemic? *J Ultrasound Med.* 2020;39(7):1459-62.
153. Peng QY, Wang XT, Zhang LN. Findings of lung ultrasonography of novel corona virus pneumonia during the 2019–2020 epidemic. *Intensive Care Med.* 2020;46(5):849-50.
154. Volpicelli G, Lamorte A, Villén T. What's new in lung ultrasound during the COVID-19 pandemic. *Intensive Care Med.* 2020;46(7):1445-8.
155. Soldati G, Smargiassi A, Inchingolo R, Buonsenso D, Perrone T, Briganti DF, et al. Proposal for International Standardization of the Use of Lung Ultrasound for Patients With COVID-19. *J Ultrasound Med.* 2020;7.
156. Parra Gordo ML, Weiland GB, García MG, Choperena GA. Aspectos radiológicos de la neumonía COVID-19: evolución y complicaciones torácicas. *Radiología.* 2021;63(1):74-88.
157. Kobal SL, Trento L, Baharami S, Tolstrup K, Naqvi TZ, Cercek B, et al. Comparison of Effectiveness of Hand-Carried Ultrasound to Bedside Cardiovascular Physical Examination. *Am J Cardiol.* 2005;96(7):1002-6.
158. Zieleskiewicz L. Comparative study of lung ultrasound and chest computed tomography scan in the assessment of severity of confirmed COVID-19 pneumonia. 2020;7.
159. Bonadia N. Lung Ultrasound Findings Are Associated with Mortality and Need for Intensive Care Admission in COVID-19 Patients Evaluated in the Emergency Department. *Ultrasound Med.* 2020;46(11):11.
160. Lichter Y, Topilsky Y, Taieb P, Banai A, Hochstadt A, Merdler I, et al. Lung ultrasound predicts clinical course and outcomes in COVID-19 patients. *Intensive Care Med.* 2020;46(10):1873-83.
161. Gadrey SM, Lau CE, Clay R, Rhodes GT, Lake DE, Moore CC, et al. Imputation of partial pressures of arterial oxygen using oximetry and its impact on sepsis diagnosis. *Physiol Meas.* 2019;40(11):115008.
162. Brown SM, Grissom CK, Moss M, Rice TW, Schoenfeld D, Hou PC, et al. Nonlinear Imputation of Pa o<sub>2</sub> /F io<sub>2</sub> From Sp o<sub>2</sub> /F io<sub>2</sub> Among Patients With Acute Respiratory Distress Syndrome. *Chest.* 2016;150(2):307-13.
163. Thomas F, Flint N, Setareh-Shenas S, Rader F, Kobal SL, Siegel RJ. Accuracy and Efficacy of Hand-Held Echocardiography in Diagnosing Valve Disease: A Systematic Review. *Am J Med.* 2018;131(10):1155-60.
164. Lichtenstein DA. BLUE-Protocol and FALLS-Protocol. *Chest.* 2015;147(6):1659-70.
165. Laursen CB, Sloth E, Lassen AT, Christensen R dePont, Lambrechtsen J, Madsen PH, et al. Point-of-care ultrasonography in patients admitted with respiratory symptoms: a single-blind, randomised controlled trial. *Lancet Respir Med.* 2014;2(8):638-46.

166. Yang Y, Huang Y, Gao F, Yuan L, Wang Z. Lung ultrasonography versus chest CT in COVID-19 pneumonia: a two-centered retrospective comparison study from China. *Intensive Care Med.* 2020;46(9):1761-3.
167. Haak SL, Renken IJ, Jager LC, Lameijer H, van der Kolk B (Britt) Y. Diagnostic accuracy of point-of-care lung ultrasound in COVID-19. *Emerg Med J.* 2021;38(2):94-9.
168. Lomoro P, Verde F, Zerboni F, Simonetti I, Borghi C, Fachinetti C, et al. COVID-19 pneumonia manifestations at the admission on chest ultrasound, radiographs, and CT: single-center study and comprehensive radiologic literature review. *Eur J Radiol Open.* 2020;7:100231.
169. Borobia AM, Carcas AJ, Arnalich F, Álvarez-Sala R, Monserrat-Villatoro J, Quintana M, et al. A Cohort of Patients with COVID-19 in a Major Teaching Hospital in Europe. *J Clin Med.* 2020;9(6):1733.
170. Richardson S, Hirsch JS, Narasimhan M, Crawford JM, McGinn T, Davidson KW, et al. Presenting Characteristics, Comorbidities, and Outcomes Among 5700 Patients Hospitalized With COVID-19 in the New York City Area. *JAMA.* 2020;323(20):2052-9.
171. Xing C, Li Q, Du H, Kang W, Lian J, Yuan L. Lung ultrasound findings in patients with COVID-19 pneumonia. *Crit Care.* 2020;24(1):174.
172. Gattinoni L, Chiumello D, Caironi P, Busana M, Romitti F, Brazzi L, et al. COVID-19 pneumonia: different respiratory treatments for different phenotypes? *Intensive Care Med.* 2020;46(6):1099-102.
173. Alharthy A, Faqihi F, Abuhamdah M, Noor A, Naseem N, Balhamar A, et al. Prospective Longitudinal Evaluation of Point-of-Care Lung Ultrasound in Critically Ill Patients With Severe COVID-19 Pneumonia. *J Ultrasound Med Off J Am Inst Ultrasound Med.* 2021;40(3):443-56.
174. Vetrugno L, Bove T, Orso D, Barbariol F, Bassi F, Boero E, et al. Our Italian experience using lung ultrasound for identification, grading and serial follow-up of severity of lung involvement for management of patients with COVID-19. *Echocardiogr Mt Kisco N.* 2020;37(4):625-7.
175. Rubio-Gracia J, Giménez-López I, Garcés-Horna V, López-Delgado D, Sierra-Monzón JL, Martínez-Lostao L, et al. Point-of-care lung ultrasound assessment for risk stratification and therapy guiding in COVID-19 patients: a prospective noninterventional study. *Eur Respir J.* 2021;58(3):2004283.
176. Yasukawa K, Minami T, Boulware DR, Shimada A, Fischer EA. Point-of-Care Lung Ultrasound for COVID-19: Findings and Prognostic Implications From 105 Consecutive Patients. *J Intensive Care Med.* 2021;36(3):334-42.
177. Zotzmann V, Lang CN, Bamberg F, Bode C, Staudacher DL. Are subpleural consolidations indicators for segmental pulmonary embolism in COVID-19? *Intensive Care Med.* 2020;46(6):1109-10.
178. Tee A, Wong A, Yusuf GT, Rao D, Sidhu PS. Contrast-enhanced ultrasound (CEUS) of the lung reveals multiple areas of microthrombi in a COVID-19 patient. *Intensive Care Med.* 2020;46(8):1660-2.
179. Volpicelli G, Gargani L, Perlini S, Spinelli S, Barbieri G, Lanotte A, et al. Lung ultrasound for the early diagnosis of COVID-19 pneumonia: an international multicenter study. *Intensive Care Med.* 2021;47(4):444-54.
180. Kameda T, Mizuma Y, Taniguchi H, Fujita M, Taniguchi N. Point-of-care lung ultrasound for the assessment of pneumonia: a narrative review in the COVID-19 era. *J Med Ultrason.* 2021;48(1):31-43.
181. Tung-Chen Y, Algora-Martín A, Llamas-Fuentes R, Rodríguez-Fuertes P, Martínez Virto AM, Sanz-Rodríguez E, et al. Point-of-care ultrasonography in the initial characterization of patients with COVID-19. *Med Clínica.* 2021;156(10):477-84.
182. Song G, Qiao W, Wang X, Yu X. Association of Lung Ultrasound Score with Mortality and Severity of CO-

- VID-19: A Meta-Analysis and Trial Sequential Analysis. *Int J Infect Dis.* 2021;108:603-9.
183. Zhao L, Yu K, Zhao Q, Tian R, Xie H, Xie L, et al. Lung Ultrasound Score in Evaluating the Severity of Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) Pneumonia. *Ultrasound Med Biol.* 2020;46(11):2938-44.
  184. Torres-Macho J, Sánchez-Fernández M, Arnanz-González I, Tung-Chen Y, Franco-Moreno AI, Duffort-Falcó M, et al. Prediction Accuracy of Serial Lung Ultrasound in COVID-19 Hospitalized Patients (Pred-Echovid Study). *J Clin Med.* 2021;10(21):4818.
  185. Di Minno A, Ambrosino P, Calcaterra I, Di Minno MND. COVID-19 and Venous Thromboembolism: A Meta-analysis of Literature Studies. *Semin Thromb Hemost.* 2020;46(07):763-71.
  186. Moores LK, Tritschler T, Brosnahan S, Carrier M, Collen JF, Doerschug K, et al. Prevention, Diagnosis, and Treatment of VTE in Patients With Coronavirus Disease 2019. *Chest.* 2020;158(3):1143-63.
  187. Casado-López I, Tung-Chen Y, Torres-Arrese M, Luordo-Tedesco D, Mata-Martínez A, Casas-Rojo JM, et al. Usefulness of Multi-Organ Point-of-Care Ultrasound as a Complement to the Decision-Making Process in Internal Medicine. *J Clin Med.* 2022;11(8):2256.
  188. Mehta N, Kalra A, Nowacki AS, Anjewierden S, Han Z, Bhat P, et al. Association of Use of Angiotensin-Converting Enzyme Inhibitors and Angiotensin II Receptor Blockers With Testing Positive for Coronavirus Disease 2019 (COVID-19). *JAMA Cardiol.* 2020;5(9):1020.
  189. Boixeda R, Campins L, Juanola J, Force L, Oyon J, Ferrer M, et al. ¿Es la enfermedad pulmonar obstructiva crónica un factor protector en la infección por SARS-CoV-2? La importancia del tratamiento broncodilatador. *Rev Clínica Esp.* 2020;220(8):526-9.
  190. Zhao Q, Meng M, Kumar R, Wu Y, Huang J, Lian N, et al. The impact of COPD and smoking history on the severity of COVID-19: A systemic review and meta-analysis. *J Med Virol.* 2020;92(10):1915-21.
  191. Moss M, Guidot DM, Steinberg KP, Duhon GF, Treece P, Wolken R, et al. Diabetic patients have a decreased incidence of acute respiratory distress syndrome. *Crit Care Med.* 2000;28(7):2187-92.
  192. Frank JA, Nuckton TJ, Matthay MA. Diabetes mellitus: a negative predictor for the development of acute respiratory distress syndrome from septic shock. *Crit Care Med.* 2000;28(7):2645-6.
  193. Yu S, Christiani DC, Thompson BT, Bajwa EK, Gong MN. Role of diabetes in the development of acute respiratory distress syndrome. *Crit Care Med.* 2013;41(12):2720-32.
  194. Remuzzi A, Remuzzi G. COVID-19 and Italy: what next? *The Lancet.* 2020;395(10231):1225-8.
  195. Hu Y, Sun J, Dai Z, Deng H, Li X, Huang Q, et al. Prevalence and severity of corona virus disease 2019 (COVID-19): A systematic review and meta-analysis. *J Clin Virol.* 2020;127:104371.
  196. Müller B, Peri G, Doni A, Perruchoud AP, Landmann R, Pasqualini F, et al. High circulating levels of the IL-1 type II decoy receptor in critically ill patients with sepsis: association of high decoy receptor levels with glucocorticoid administration. *J Leukoc Biol.* 2002;72(4):643-9.
  197. Rinaldi S, Adembri C, Grechi S, De Gaudio AR. Low-dose hydrocortisone during severe sepsis: effects on microalbuminuria. *Crit Care Med.* 2006;34(9):2334-9.
  198. Mackey K, Ayers CK, Kondo KK, Saha S, Advani SM, Young S, et al. Racial and Ethnic Disparities in COVID-19-Related Infections, Hospitalizations, and Deaths : A Systematic Review. *Ann Intern Med.* 2021;174(3):362-73.
  199. Gershengorn HB, Patel S, Shukla B, Warde PR, Bhatia M, Parekh D, et al. Association of Race and Ethnicity with COVID-19 Test Positivity and Hospitalization Is Mediated by Socioeconomic Factors. *Ann Am Thorac*

- Soc. 2021;18(8):1326-34.
200. So M, Kabata H, Fukunaga K, Takagi H, Kuno T. Radiological and functional lung sequelae of COVID-19: a systematic review and meta-analysis. *BMC Pulm Med*. 2021;21(1):97.
201. Das KM, Lee EY, Singh R, Enani MA, Al Dossari K, Van Gorkom K, et al. Follow-up chest radiographic findings in patients with MERS-CoV after recovery. *Indian J Radiol Imaging*. 2017;27(3):342-9.
202. Han X, Fan Y, Alwalid O, Li N, Jia X, Yuan M, et al. Six-month Follow-up Chest CT Findings after Severe COVID-19 Pneumonia. *Radiology*. 2021;299(1):E177-86.
203. Tabatabaei SMH, Rajebi H, Moghaddas F, Ghasemiadl M, Talari H. Chest CT in COVID-19 pneumonia: what are the findings in mid-term follow-up? *Emerg Radiol*. 2020;27(6):711-9.
204. Liu C, Ye L, Xia R, Zheng X, Yuan C, Wang Z, et al. Chest Computed Tomography and Clinical Follow-Up of Discharged Patients with COVID-19 in Wenzhou City, Zhejiang, China. *Ann Am Thorac Soc*. 2020;17(10):1231-7.
205. Stewart I, Jacob J, George PM, Molyneaux PL, Porter JC, Allen RJ, et al. Residual Lung Abnormalities after COVID-19 Hospitalization: Interim Analysis of the UKILD Post-COVID-19 Study. *Am J Respir Crit Care Med*. 2023;207(6):693-703.
206. Giovannetti G, De Michele L, De Ceglie M, Pierucci P, Mirabile A, Vita M, et al. Lung ultrasonography for long-term follow-up of COVID-19 survivors compared to chest CT scan. *Respir Med*. 2021;181:106384.
207. Alharthy A, Abuhamdah M, Balhamar A, Faqihi F, Nasim N, Ahmad S, et al. Residual Lung Injury in Patients Recovering From COVID-19 Critical Illness: A Prospective Longitudinal Point-of-Care Lung Ultrasound Study. *J Ultrasound Med Off J Am Inst Ultrasound Med*. 2021;40(9):1823-38.
208. Mafort TT, Rufino R, da Costa CH, da Cal MS, Monnerat LB, Litrento PF, et al. One-month outcomes of patients with SARS-CoV-2 infection and their relationships with lung ultrasound signs. *Ultrasound J*. 2021;13:19.
209. Torres-Castro R, Vasconcello-Castillo L, Alsina-Restoy X, Solis-Navarro L, Burgos F, Puppo H, et al. Respiratory function in patients post-infection by COVID-19: a systematic review and meta-analysis. *Pulmonology*. 2021;27(4):328-37.
210. Alagoz O, Sethi AK, Patterson BW, Churpek M, Alhanaee G, Scaria E, et al. The impact of vaccination to control COVID-19 burden in the United States: A simulation modeling approach. *PLOS ONE*. 2021;16(7):e0254456.
211. Nyberg T, Ferguson NM, Nash SG, Webster HH, Flaxman S, Andrews N, et al. Comparative analysis of the risks of hospitalisation and death associated with SARS-CoV-2 omicron (B.1.1.529) and delta (B.1.617.2) variants in England: a cohort study. *Lancet Lond Engl*. 2022;399(10332):1303-12.
212. Gobierno de España, Ministerio de Sanidad, Instituto de Salud Carlos III, Instituto de Salud Carlos III. Informes Previos COVID-19 [Internet]. 2022 [citado 17 de abril de 2023]. Disponible en: <https://www.isciii.es/QueHacemos/Servicios/VigilanciaSaludPublicaRENAVE/EnfermedadesTransmisibles/Paginas/-COVID-19.-Informes-previos.aspx>
213. Maslo C, Friedland R, Toubkin M, Laubscher A, Akaloo T, Kama B. Characteristics and Outcomes of Hospitalized Patients in South Africa During the COVID-19 Omicron Wave Compared With Previous Waves. *JAMA*. 2022;327(6):583-4.
214. Ulloa AC, Buchan SA, Daneman N, Brown KA. Estimates of SARS-CoV-2 Omicron Variant Severity in Ontario, Canada. *JAMA*. 2022;327(13):1286-8

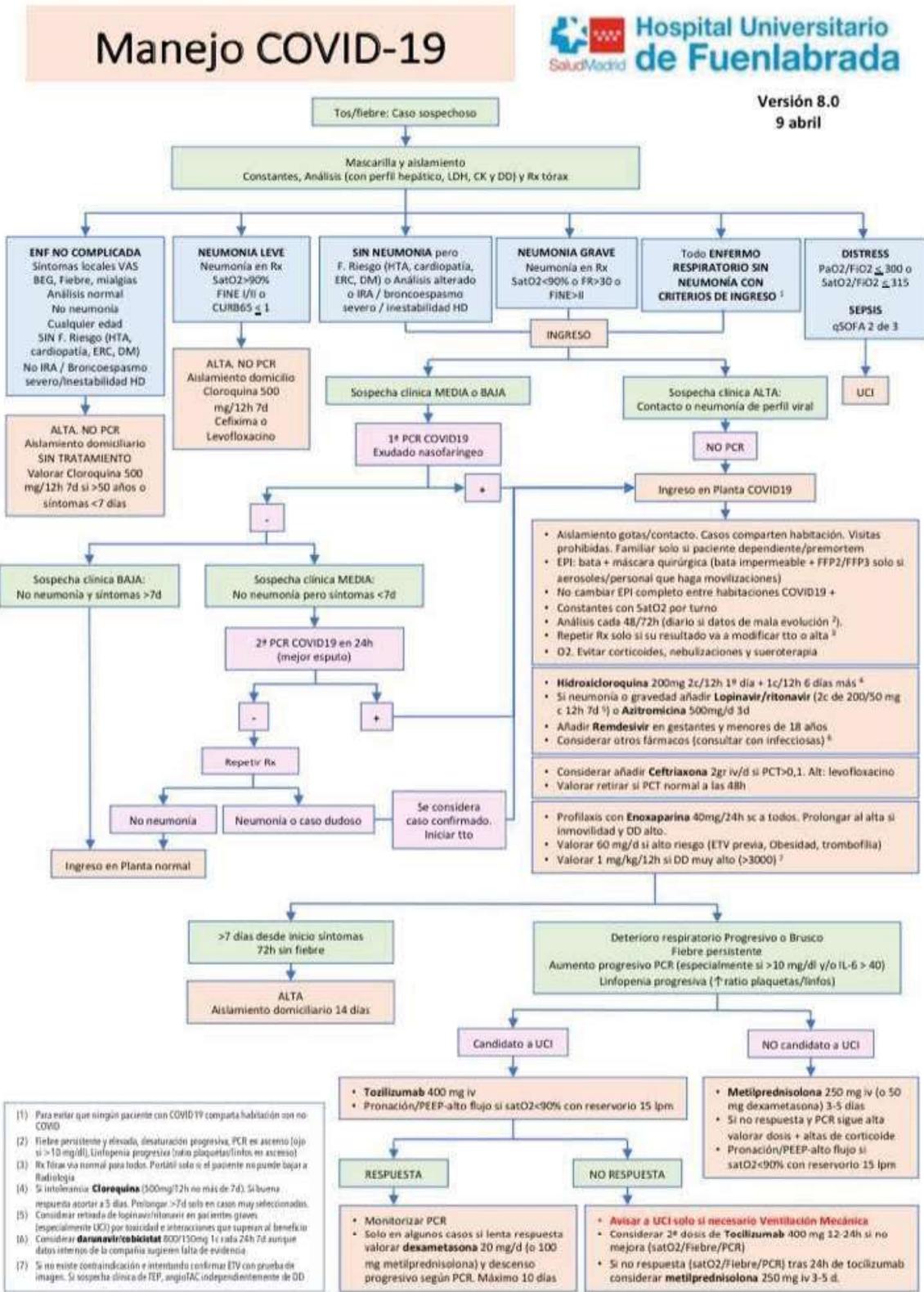




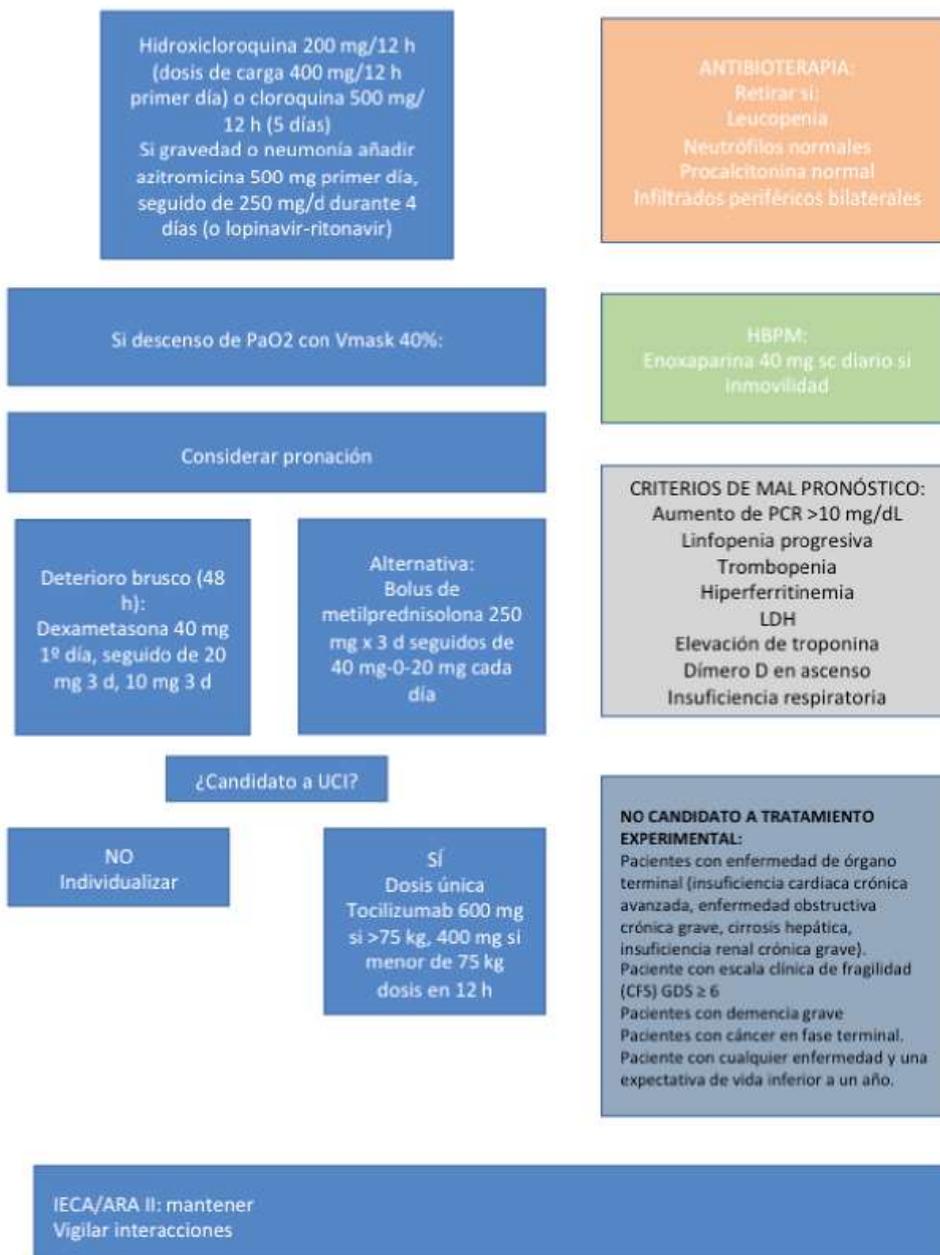
# XI. ANEXOS



# 1. Protocolo Manejo COVID-19 Hospital Universitario de Fuenlabrada



## 2. Protocolo Manejo Hospital de campaña COVID-19-IFEMA



### 3. Escalas pronósticas

#### Escala pronóstica de gravedad PSI (Fine)

Variables y características del paciente	Puntos asignados
<b>Factores demográficos</b>	
Edad Varon	No años
Edad mujer	No años-10
Institucionalizado	10
<b>Comorbilidad</b>	
Neoplasia	30
Hepatopatía	20
Insuficiencia cardíaca	10
Enfermedad cerebrovascular	10
Nefropatía	10
<b>Examen físico</b>	
Alteración del nivel de conciencia	20
FR $\geq$ 30 rpm	20
PA Sistólica $<$ 90mmHg	20
Temperatura $<$ 35°C o $\geq$ 40°C	15
FC $\geq$ 125lpm	10
<b>Pruebas complementarias</b>	
pH arterial $<$ 7,35	30
Urea $>$ 65mg/dl (Cr $<$ 1,5 mg/dl)	20
Sodio $<$ 130mEq/l	20
Glucemia $>$ 250mg/dl	10
Hematocrito $<$ 30%	10
PaO <sub>2</sub> $<$ 60mmHg o SatO <sub>2</sub> $<$ 90%	10
Derrame pleural	10

PSI (Pneumonia Severity Index); PA: presión arterial; FC: frecuencia cardíaca; lpm: latidos por minuto; FR: frecuencia respiratoria; rpm: respiraciones por minuto; OU: observación de urgencias; UCE: unidad de corta estancia; UCI: unidad de cuidados intensivos.

#### Grupo de riesgo escala FINE

Grupo de riesgo	Puntos
I (bajo)	$<$ 51
II (bajo)	52-70
III (bajo)	71-90
IV (alto)	91-130
V (alto)	$>$ 130

#### qSOFA

Hipotensión sistólica	Confusión	Frecuencia respiratoria
$<$ 100 mmHg	Escala glasgow $\leq$ 13 puntos	$>$ 22 respiraciones por minuto
1 punto	1 punto	1 punto

## 4. Protocolo de anticoagulación del Hospital Universitario La Paz

Medicina Interna Medicina Intensiva				
<p>*Valorar siempre riesgo de sangrado y contraindicación al uso de HBPM *En pacientes con anticoagulación oral previa, suspenderla y pasar a HBPM (sc) a dosis terapéuticas.</p>				
<p><b>TODO paciente</b></p> <p>Tratamiento PRECOZ. Empezar al decidir ingreso en Urgencias</p> <p><b>HBPM(sc) Dosis</b></p> <p>-Peso&lt;80kg: Enoxaparina 40mg(sc)/día ó Bemiparina 3500UI/día</p> <p>-Peso&gt;=80kg: Enoxaparina 60mg(sc)/día ó Bemiparina 5000UI/día</p> <p>-Peso&gt;=100kg: Enoxaparina 40mg(sc)/12h</p> <p>Si l.Renal (Clcr&lt;30ml/min): Enoxaparina 20mg/día ó Bemiparina 2500UI/día</p>	<p><b>Alto riesgo de trombosis</b> (Valoración al ingreso y reevaluación periódica)</p> <p><b>PACIENTE CON:</b></p> <p>-Infección COVID SEVERA: (PCR&gt;150;dD&gt;1500;IL6&gt;40 Ferritina&gt;1000 y Linfos&lt;800)</p> <p>-Dímero D&gt;= 6 veces el valor normal (3000ng/ml)</p> <p>-AP o AF de ETEV</p> <p>-AP de patología isquémica arterial (perif,cardio,neuro)</p> <p><b>HBPM(SC): a dosis intermedias (1 mg/Kg/día)</b> Si Insuf Renal FG&lt;30: 0.25mg/kg/12h</p>	<p><b>Sospecha clínica TEP</b></p> <p><b>PACIENTE CON:</b></p> <p>-Mantenimiento ó desarrollo brusco de hipoxemia (pO2&lt;=90%) y/o</p> <p>-taquicardia(fc&gt;110lpm) y/o</p> <p>-hipotensión(TAS&lt;100) y/o</p> <p>-Clínica de TVP</p> <p>-Iniciar ó subir HBPM (sc) (dosis terapéuticas) Enoxaparina 1.5 mg/Kg/día ó Bemiparina 115UI/Kg/día</p> <p>-Solicitar AngioTC ( si posible-mapa de todo</p>	<p><b>Paciente crítico UVI</b> (PRE-CRÍTICO EN PLANTA)</p> <p><b>PACIENTE CON:</b></p> <p>-Hipoxemia refractaria (prono; necesidad incrementpaFIO2...)</p> <p>-Inest hemodinámica -dD&gt;=4 veces VN (2000ng/ml) y/ó</p> <p>-ISTH score&gt;=4</p> <p><b>HBPM(sc) a dosis terapéuticas</b> Enoxaparina 1.5mg/kg/día ó Bemiparina 115 UI/kg/día</p>	<p><b>Paciente al Alta</b></p> <p>Valorar e individualizar indicación según persistencia de ALTO RIESGO trombótico</p> <p>Enoxaparina 40mg (sc)/día ó Bemiparina 3500UI/día (7días)</p> <p><b>Medidas generales:</b></p> <p>-Fomentar la demabulación dentro domicilio</p> <p>-Evitar estancia prolongada de pie o sentado</p> <p>-No cruzar piernas</p> <p>-Hacer ejercicios deflexoextensión y mov circulares con pies c/hora</p> <p>-Hidratación</p>

## 5. Definición de variables

- Insuficiencia cardíaca crónica:** Pacientes que han tenido disnea de esfuerzo o disnea paroxística nocturna y que han respondido sintomáticamente (o en la exploración física) a tratamiento con digital, diuréticos o agentes que reducen la postcarga. No incluye aquellos pacientes que están tomando estas medicaciones pero que no han experimentado mejoría en los síntomas y en los que no existe evidencia de mejoría en los signos físicos.
- Otras enfermedades cardíacas:** pacientes con angina, infarto de miocardio, evidencia angiográfica de enfermedad coronaria, antecedentes de angioplastia y/o antecedentes de cirugía de bypass, miocardiopatías, enfermedades cardíacas congénitas.
- Enfermedad vascular cerebral:** pacientes con historia de accidentes cerebrovasculares (con secuelas menores o sin secuelas) y de accidentes isquémicos tran-

sitorios Demencia: pacientes con déficit cognitivo crónico.

- **Enfermedad pulmonar crónica:** pacientes que tiene disnea, atribuible a su enfermedad pulmonar, con esfuerzos de intensidad moderada, estén o no con tratamiento, y aquellos con episodios agudos de disnea severa (p.e. asma).
- **Enfermedad autoinmune:** pacientes con lupus eritematoso sistémico, polimiositis, enfermedad mixta del tejido conectivo, polimialgia reumática y artritis reumatoide moderada o severa.
- **Enfermedad hepática:** pacientes con hepatitis crónica o cirrosis.
- **Diabetes:** pacientes diabéticos, tratados con antidiabéticos orales o insulina, que no presentan retinopatía, neuropatía ni nefropatía.
- **Enfermedad renal crónica:** pacientes con creatinina en plasma  $> 3$  mg/dl (moderada) y pacientes en insuficiencia renal crónica terminal, en diálisis o trasplantados (severa).
- **Enfermedades oncológicas:** pacientes con cualquier tipo de tumor hematológico (mieloma, leucemia, linfoma, Hodgkin, macroglobulinemia, etc.) o con un tumor sólido con/sin evidencia de metástasis.
- **Obesidad:** IMC  $\geq 30$  kg/m<sup>2</sup>

## 6. Municipios de Madrid

Municipio de Madrid		
Nombre		
La Acebeda	Cadalso de los Vidrios	Galapagar
Ajalvir	Camarma de Esteruelas	Garganta de los Montes
Alameda del Valle	Campo Real	Gargantilla del Lozoya y Pinilla de Buitrago
El Álamo	Canencia	Gascones
Alcalá de Henares	Carabaña	Getafe
Alcobendas	Casarrubuelos	Griñón
Alcorcón	Cenicientos	Guadalix de la Sierra
Aldea del Fresno	Cercedilla	Guadarrama
Algete	Cervera de Buitrago	La Hiruela
Alpedrete	Chapinería	Horcajo de la Sierra-Aoslos
Ambite	Chinchón	Horcajuelo de la Sierra
Anchuelo	Ciempozuelos	Hoyo de Manzanares
Aranjuez	Cobeña	Humanes de Madrid
Arganda del Rey	Collado Mediano	Leganés
Arroyomolinos	Collado Villalba	Loeches
El Atazar	Colmenar de Oreja	Lozoya
Batres	Colmenar del Arroyo	Lozoyuela-Navas-Sieteiglesias
Becerril de la Sierra	Colmenar Viejo	Madarcos
Belmonte de Tajo	Colmenarejo	Madrid
El Berrueco	Corpa	Majadahonda
Berzosa del Lozoya	Coslada	Manzanares el Real
Boadilla del Monte	Cubas de la Sagra	Meco
El Boalo	Daganzo de Arriba	Mejorada del Campo
Braojos de la Sierra	El Escorial	Miraflores de la Sierra
Brea de Tajo	Estremera	El Molar
Brunete	Fresnedillas de la Oliva	Los Molinos
Buitrago del Lozoya	Fresno de Torote	Montejo de la Sierra
Bustarviejo	Fuenlabrada	Moraleja de Enmedio
Cabanillas de la Sierra	Fuente el Saz de Jarama	Moralzarzal
La Cabrera	Fuentidueña de Tajo	Morata de Tajuña

## Municipios de Madrid (continuación)

Nombre		
Móstoles	Robledillo de la Jara	Valdaracete
Navacerrada	Robledo de Chavela	Valdeavero
Navalafuente	Robregordo	Valdelaguna
Navalagamella	Las Rozas de Madrid	Valdemanco
Navalcarnero	Rozas de Puerto Real	Valdemaqueda
Navarredonda y San Mamés	San Agustín del Guadalix	Valdemorillo
Navas del Rey	San Fernando de Henares	Valdemoro
Nuevo Baztán	San Lorenzo de El Escorial	Valdeolmos-Alalpardo
Olmeda de las Fuentes	San Martín de la Vega	Valdepiélagos
Orusco de Tajuña	San Martín de Valdeiglesias	Valdetorres de Jarama
Paracuellos de Jarama	San Sebastián de los Reyes	Valdilecha
Parla	Santa María de la Alameda	Valverde de Alcalá
Patones	Santorcaz	Velilla de San Antonio
Pedrezuela	Los Santos de la Humosa	El Vellón
Pelayos de la Presa	La Serna del Monte	Venturada
Perales de Tajuña	Serranillos del Valle	Villa del Prado
Pezuela de las Torres	Sevilla la Nueva	Villaconejos
Pinilla del Valle	Somosierra	Villalbilla
Pinto	Soto del Real	Villamanrique de Tajo
Piñuécar-Gandullas	Talamanca de Jarama	Villamanta
Pozuelo de Alarcón	Tielmes	Villamantilla
Pozuelo del Rey	Titulcia	Villanueva de la Cañada
Prádena del Rincón	Torrejón de Ardoz	Villanueva de Perales
Puebla de la Sierra	Torrejón de la Calzada	Villanueva del Pardillo
Puentes Viejas	Torrejón de Velasco	Villar del Olmo
Quijorna	Torrelaguna	Villarejo de Salvanés
Rascafría	Torreldones	Villaviciosa de Odón
Redueña	Torremocha de Jarama	Villavieja del Lozoya
Ribatejada	Torres de la Alameda	Zarzalejo
Rivas-Vaciamadrid	Tres Cantos	

## 7. Índice de Charlson modificado

Índice de Charlson Corregido

Patología	Puntos
Enfermedad Coronaria	1
Insuficiencia cardiaca congestiva	1
Enfermedad vascular periférica	1
Enfermedad vascular cerebral	1
Demencia	1
Enfermedad pulmonar crónica	1
Enfermedad del tejido conectivo	1
Úlcera péptica	1
Enfermedad hepática leve	1
Diabetes	1
Hemiplejia	2
Enfermedad renal moderada-severa	2
Diabetes con daño en órgano diana	2
Tumor, leucemia, linfoma	2
Enfermedad hepática moderada severa	3
Tumor sólido metastásico	6
SIDA	6
Por cada década de edad > 50 años	1

Puntuación índice de Charlson

Puntuación total	Probabilidad de mortalidad a 1 año
0	12%
1-2	26%
3-4	52%
≥5	85%

# 8. Hojas de recogida de datos

## Hoja de recogida de datos de la exploración ecográfica pulmonar

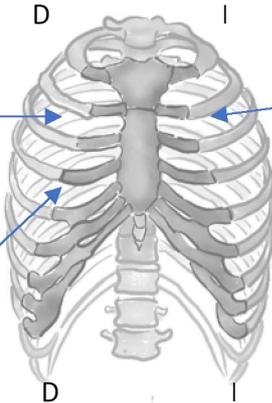
Numero de identificación del paciente:

Situación aguda Sat O2 \_\_\_ \_\_\_ lpm B / GN / VMK / R  
 Fecha: / /

Afectación pleural	s / n
Líneas B ≤ 3	s / n
Líneas B > 3	s / n
Lung rocket	s / n
Consolidación	n / ≤1cm / >1cm

Afectación pleural	s / n
Líneas B ≤ 3	s / n
Líneas B > 3	s / n
Lung rocket	s / n
Consolidación	n / ≤1cm / >1cm

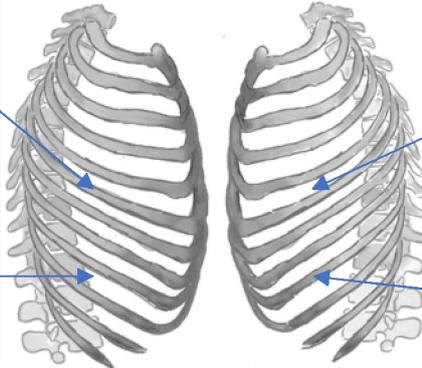


Afectación pleural	s / n
Líneas B ≤ 3	s / n
Líneas B > 3	s / n
Lung rocket	s / n
Consolidación	n / ≤1cm / >1cm

Afectación pleural	s / n
Líneas B ≤ 3	s / n
Líneas B > 3	s / n
Lung rocket	s / n
Consolidación	n / ≤1cm / >1cm

Afectación pleural	s / n
Líneas B ≤ 3	s / n
Líneas B > 3	s / n
Lung rocket	s / n
Consolidación	n / ≤1cm / >1cm



Afectación pleural	s / n
Líneas B ≤ 3	s / n
Líneas B > 3	s / n
Lung rocket	s / n
Consolidación	n / ≤1cm / >1cm

Afectación pleural	s / n
Líneas B ≤ 3	s / n
Líneas B > 3	s / n
Lung rocket	s / n
Consolidación	n / ≤1cm / >1cm

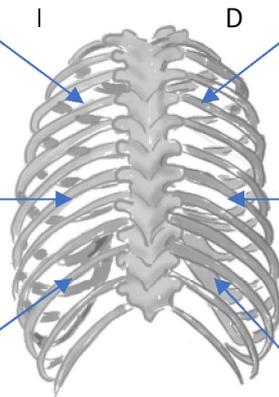
Afectación pleural	s / n
Líneas B ≤ 3	s / n
Líneas B > 3	s / n
Lung rocket	s / n
Consolidación	n / ≤1cm / >1cm

Afectación pleural	s / n
Líneas B ≤ 3	s / n
Líneas B > 3	s / n
Lung rocket	s / n
Consolidación	n / ≤1cm / >1cm

Afectación pleural	s / n
Líneas B ≤ 3	s / n
Líneas B > 3	s / n
Lung rocket	s / n
Consolidación	n / ≤1cm / >1cm



Afectación pleural	s / n
Líneas B ≤ 3	s / n
Líneas B > 3	s / n
Lung rocket	s / n
Consolidación	n / ≤1cm / >1cm

Afectación pleural	s / n
Líneas B ≤ 3	s / n
Líneas B > 3	s / n
Lung rocket	s / n
Consolidación	n / ≤1cm / >1cm

Afectación pleural	s / n
Líneas B ≤ 3	s / n
Líneas B > 3	s / n
Lung rocket	s / n
Consolidación	n / ≤1cm / >1cm

Derrame pleural  
 Derecho n / leve / moderado / abundante  
 Izquierdo n / leve / moderado / abundante

**Hoja de recogida de datos de la exploración ecográfica multiórgano:****Cuaderno de recogida de datos**

nº de identificación del paciente:

Fecha: / /		
<b>Ecocardiografía:</b>		
<b>FEVI visual:</b>	preservada	no preservada
<b>Aurícula izquierda</b>	dilatada	normal
<b>Aurícula derecha</b>	dilatada	normal
<b>Ventrículo izquierdo</b>	dilatada	normal
<b>Ventrículo derecho</b>	dilatada	normal
<b>Función diastólica</b>	Patrón normal	
	Alteración de la relajación	
	Patrón pseudonormal	
	Patrón restrictivo	
<b>Valvulopatía significativa</b>	Insuficiencia Tricuspúdea	sí / no
	Insuficiencia Mitral	sí / no
	Insuficiencia Aórtica	sí / no
	Estenosis aórtica:	sí / no
<b>Hipertensión pulmonar</b>	probabilidad baja	
	probabilidad moderada	
	probabilidad alta	
<b>Derrame pericárdico</b>		sí / no
<b>Vena cava inferior</b>	dilatada / no dilatada	
	Colapso >50% / Colapso ≤50%	
<b>Ecografía sistema venosa de extremidades inferiores</b>		
<b>Trombosis Femoral derecha</b>		sí / no
<b>Trombosis Poplitea derecha</b>		sí / no
<b>Trombosis Femoral izquierda</b>		sí / no
<b>Trombosis Poplitea izquierda</b>		sí / no
<b>Ecografía abdominal</b>		
<b>Líquido libre abdominal</b>		sí / no
<b>Esplenomegalia</b>		sí / no
<b>Hepatomegalia</b>		sí / no
<b>Hidronefrosis significativa derecha</b>		sí / no
<b>Hidronefrosis significativa izquierda</b>		sí / no
<b>Retención aguda de orina</b>		sí / no
<b>Otros hallazgos:</b>		

## 9. Aprobación del Comité de ética



Hospital Universitario  
de Fuenlabrada

COMITÉ ÉTICO DE INVESTIGACIÓN

APR 20/16

D. Francisco Javier Rivas Flores, Secretario Técnico del Comité Ético de Investigación del Hospital Universitario de Fuenlabrada.

### CERTIFICA

Que este Comité ha evaluado el Proyecto de Investigación titulado:

**“Rentabilidad de la ecografía clínica multi-órgano para la valoración integral del paciente con COVID-19 en un Hospital de Campaña”**

y considera que:

- 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.
- La capacidad del investigador y los medios disponibles son apropiados para llevar a cabo el estudio.
- Son adecuados tanto el procedimiento para obtener el consentimiento informado como la compensación prevista para los sujetos por daños que pudieran derivarse de su participación en el ensayo.
- El alcance de las compensaciones económicas previstas no interfiere con el respeto a los postulados éticos.

Y que este Comité acepta dicho Estudio, y como investigador principal:

**Dra. Alba Hernández Piriz**  
del Servicio de **Medicina Interna**  
del Hospital Universitario de Fuenlabrada

Fuenlabrada, 08 de mayo de 2020



Firmado: D. Francisco Javier Rivas Flores  
Secretario Técnico del CEI

# 10. Modelo de consentimiento informado

## Declaración y firma del paciente.

Título del estudio: **“Rentabilidad de la ecografía clínica multi-órgano para la valoración integral del paciente con COVID-19”**

Yo,.....

(Nombre y apellidos de paciente, de su puño y letra)

He leído la hoja de información que se me ha entregado.

He podido hacer preguntas sobre el estudio.

He recibido suficiente información sobre el estudio.

He recibido una copia de este documento.

Consiento la recogida y procesamiento de mis datos personales, y que estos datos puedan usarse

He hablado con:

.....

(Nombre y apellidos del investigador)

Comprendo que mi participación es voluntaria.

Comprendo que puedo retirarme del estudio:

Cuando quiera.

Sin tener que dar explicaciones.

Sin que esto repercuta en mis cuidados médicos.

Presto libremente mi conformidad para participar en el estudio.

PACIENTE

---

Firma del participante

---

Fecha

**INVESTIGADOR (El investigador, el que obtiene el consentimiento, debe firmar y fechar el impreso al mismo tiempo que el participante).**

---

Firma de la persona que obtiene el consentimiento

---

Fecha

# 11. Modelo de información al paciente

Se le pide que considere si desea participar en un estudio de investigación clínica llevado a cabo por sus médicos cuyo título es: **“Rentabilidad de la ecografía clínica multi-órgano para la valoración integral del paciente con COVID-19”**

SU DECISIÓN DE PARTICIPAR O NO PARTICIPAR, NO AFECTARÁ A LA ATENCIÓN MÉDICA QUE RECIBA.

## **Motivos para realizar la investigación**

El objetivo del estudio es valorar la utilidad de la ecografía del pulmón, corazón y abdomen como complemento de la valoración clínica que normalmente se debe hacer a todo paciente que ingresa en el hospital.

La ecografía permite el diagnóstico precoz de múltiples enfermedades y muy posiblemente permita la detección de complicaciones asociadas al COVID-19

## **Procedimiento del estudio.**

Si cumple los criterios de inclusión su médico procederá a realizar una ecografía tras el alta del pulmón, corazón y abdomen. La realización de esta prueba tardará unos 15-20 minutos.

## **Riesgos para el paciente**

La ecografía es una prueba indolora que no tiene ninguna repercusión para su salud y que puede repetirse en múltiples ocasiones sin problemas para usted.

Es preciso aclarar la ecografía puede permitir el hallazgo de enfermedades o lesiones que pueden no estar directamente relacionadas con el diagnóstico o enfermedad que ha motivado su ingreso. En esta situación usted puede tener la opción y el derecho a no ser informado.

## **Beneficios**

La ecografía puede facilitar una mejor orientación diagnóstica y terapéutica durante su ingreso hospitalario. También puede servir para ver la evolución de su enfermedad ya que puede repetirse en caso de que sea necesario.

## **Compensación**

No recibirá ningún tipo de compensación económica o de cualquier otro tipo por su participación

## **Confidencialidad.**

Los médicos que le atienden recogerán la información relativa a su estado de salud y al seguimiento clínico, así como los resultados de las pruebas complementarias. Toda la información que se obtenga de esta investigación se tratará de manera confidencial, siguiendo Ley Orgánica 3/2018, de 5 de diciembre, de Protección de Datos Personales y garantía de los derechos digitales.

De conformidad con la normativa vigente en materia de protección de datos, usted consiente expresamente la inclusión de datos de su historia clínica, así como los resultados de la participación del estudio en una base de datos bajo responsabilidad del centro. Toda la información que se obtenga, así como toda la información clínica referente a usted, será considerada confidencial y tratada en consecuencia.

Para garantizar el anonimato de su identidad la muestra irá identificada con un código, no con

su nombre. Sólo su código y nunca su nombre aparecerán en las bases de datos donde figure la información clínica referida a usted. La relación entre su código y su identidad quedará custodiada por alguna persona del equipo investigador.

Los resultados obtenidos pueden ser publicados en la literatura científica, pero entendiendo estos resultados como la totalidad de la muestra, no los resultados individuales. Si este fuese el caso su identidad permanecerá confidencial y nunca formará parte de una publicación.

Usted puede ejercer los derechos de acceso, rectificación, cancelación y oposición de datos, para lo cual debe dirigirse al Dr. ....(Hospital..... ).

Usted tiene el derecho de revisar la información del estudio y su historia médica, pudiendo solicitar cambios si la información no es correcta. Si tiene alguna pregunta relacionada con la recolección y uso de la información sobre usted o le gustaría ejercer los derechos que tiene con relación a esta información debe solicitarlo a los médicos encargados del estudio que se citan posteriormente.

### **Decisión de participar**

La decisión de participar en el proyecto depende totalmente de usted. Puede negarse o retirar su permiso en cualquier momento, sin tener que dar explicación alguna. En caso de que decida retirar su permiso de participar en el estudio o solicitar cualquier información adicional puede contactar con el Dr. .... (correo: ..... )

## 12. Score ecográfico pulmonar y PaFi por paciente

Score ecográfico pulmonar y PaFi por paciente

	Score ecográfico pulmonar	Afectación Ecográfica	PaFi	Sd. Distrés respiratorio agudo		Score ecográfico pulmonar	Afectación Ecográfica	PaFi	Sd. Distrés respiratorio agudo
<b>1</b>	2	Leve	470	0	<b>28</b>	31	Moderada	236	1
<b>2</b>	2,5	Leve	390	0	<b>29</b>	31,5	Moderada	209	1
<b>3</b>	2,5	Leve	476	0	<b>30</b>	31,5	Moderada	236	1
<b>4</b>	2,5	Leve	431	0	<b>31</b>	32,5	Moderada	142	2
<b>5</b>	4	Leve	431	0	<b>32</b>	33	Moderada	337	0
<b>6</b>	4	Leve	360	0	<b>33</b>	33,5	Moderada	253	1
<b>7</b>	5	Leve	470	0	<b>34</b>	35	Grave	189	2
<b>8</b>	5,5	Leve	476	0	<b>35</b>	35	Grave	236	1
<b>9</b>	5,5	Leve	390	0	<b>36</b>	35	Grave	129	2
<b>10</b>	6	Leve	470	0	<b>37</b>	35	Grave	129	2
<b>11</b>	6	Leve	476	0	<b>38</b>	36	Grave	136	2
<b>12</b>	7	Leve	341	0	<b>39</b>	36	Grave	101	2
<b>13</b>	9	Leve	360	0	<b>40</b>	36	Grave	130	2
<b>14</b>	9	Leve	470	0	<b>41</b>	36	Grave	136	2
<b>15</b>	9,5	Leve	390	0	<b>42</b>	37	Grave	126	2
<b>16</b>	11,5	Leve	431	0	<b>43</b>	37,5	Grave	199	2
<b>17</b>	13	Leve	337	0	<b>44</b>	37,5	Grave	182	2
<b>18</b>	17	Leve	270	1	<b>45</b>	37,5	Grave	126	2
<b>19</b>	17	Leve	337	0	<b>46</b>	39	Grave	108	2
<b>20</b>	19	Leve	390	0	<b>47</b>	39	Grave	133	2
<b>21</b>	20	Leve	360	0	<b>48</b>	39	Grave	151	2
<b>22</b>	21	Leve	319	0	<b>49</b>	39	Grave	177	2
<b>23</b>	22	Leve	360	0	<b>50</b>	39,5	Grave	106	2
<b>24</b>	25,5	Moderada	218	1	<b>51</b>	39,5	Grave	252	1
<b>25</b>	28,5	Moderada	269	1	<b>52</b>	39,5	Grave	270	1
<b>26</b>	29	Moderada	181	2	<b>53</b>	40	Grave	197	2
<b>27</b>	31	Moderada	279	1	<b>54</b>	40	Grave	189	2

PaFi: presión arterial de oxígeno/fracción inspirada de oxígeno

Score ecográfico pulmonar y PaFi por paciente (continuación)

	Score ecográfico pulmonar	Afectación Ecográfica	PaFi	Sd. Distrés respiratorio agudo		Score ecográfico pulmonar	Afectación Ecográfica	PaFi	Sd. Distrés respiratorio agudo
<b>55</b>	41	Grave	199	2	<b>82</b>	54	Muy Grave	89	3
<b>56</b>	43	Grave	228	1	<b>83</b>	54	Muy Grave	96	3
<b>57</b>	43,5	Grave	108	2	<b>84</b>	55	Muy Grave	96	3
<b>58</b>	43,5	Grave	112	2	<b>85</b>	55	Muy Grave	96	3
<b>59</b>	45	Grave	112	2	<b>86</b>	56,5	Muy Grave	91	3
<b>60</b>	45,5	Grave	128	2	<b>87</b>	58	Muy Grave	74	3
<b>61</b>	45,5	Grave	136	2	<b>88</b>	58,5	Muy Grave	95	3
<b>62</b>	45,5	Grave	188	2	<b>89</b>	59,5	Muy Grave	96	3
<b>63</b>	46	Grave	189	2	<b>90</b>	60,5	Muy Grave	94	3
<b>64</b>	46	Grave	191	2	<b>91</b>	60,5	Muy Grave	89	3
<b>65</b>	46,5	Grave	164	2	<b>92</b>	61	Muy Grave	96	3
<b>66</b>	46,5	Grave	186	2	<b>93</b>	61	Muy Grave	89	3
<b>67</b>	46,5	Grave	84	3	<b>94</b>	63	Muy Grave	84	3
<b>68</b>	47,5	Grave	101	2	<b>95</b>	64	Muy Grave	84	3
<b>69</b>	47,5	Grave	168	2	<b>96</b>	65,5	Muy Grave	95	3
<b>70</b>	47,5	Grave	126	2	<b>97</b>	67,5	Muy Grave	96	3
<b>71</b>	48	Grave	168	2	<b>98</b>	68,5	Muy Grave	96	3
<b>72</b>	49	Grave	122	2	<b>99</b>	69	Muy Grave	71	3
<b>73</b>	50,5	Muy Grave	89	3	<b>100</b>	69	Muy Grave	84	3
<b>74</b>	51	Muy Grave	186	2	<b>101</b>	69	Muy Grave	89	3
<b>75</b>	51	Muy Grave	84	3	<b>102</b>	69,5	Muy Grave	96	3
<b>76</b>	52	Muy Grave	96	3	<b>103</b>	70	Muy Grave	75	3
<b>77</b>	52	Muy Grave	195	2	<b>104</b>	71	Muy Grave	84	3
<b>78</b>	52,5	Muy Grave	81	3	<b>105</b>	77	Muy Grave	80	3
<b>79</b>	53	Muy Grave	134	2	<b>106</b>	77,5	Muy Grave	79	3
<b>80</b>	53	Muy Grave	106	2	<b>107</b>	78	Muy Grave	74	3
<b>81</b>	53,5	Muy Grave	79	3					

PaFi: presión arterial de oxígeno/fracción inspirada de oxígeno

## 13. ANEXO Score y PAFI evolución

Evolución del Score ecográfico pulmonar y PaFi por paciente

	Score pulmonar ingreso	PaFi (mmHg) al ingreso	Score pulmonar al mes	PaFi (mmHg) al mes	Score pulmonar 3 meses	PaFi (mmHg) a los 3 meses
1	36	101	19	431	5	470
2	53	134	36,5	431	2	390
3	46	189	40,5	470	2	431
4	58	95	47,5	390	11	431
5	47,5	101	36,5	337	2	470
6	64	84	45,5	470	0	431
7	77,5	79	38,5	337	7	360
8	31,5	209	25,5	390	2	390
9	33,5	253	11	390	0	431
10	36	189	15	360	2	390
11	53	106	17	360	0	431
12	58,5	96	2	431	0	470
13	77	80	20	337	0	390
14	61	96	54,5	228	37,5	319
15	39	108	31	390	7	390
16	61	89	27,5	360	0	470
17	29	181	9	390	0	470
18	55	96	33,5	360	8	431
19	67,5	96	56,5	319	35	337
20	43	228	19	360	2	390
21	37	126	25	360	9	431
22	37,5	199	19	390	0	470
23	45,5	128	19	337	0	431
24	52	96	37	390	9	470
25	70	75	37	337	11	360
26	78	74	29,5	360	9	390
27	63	84	47,5	360	9	431
28	60,5	94	19	431	5	390
29	37,5	182	5	390	0	431
30	51	186	54	431	19	470
31	52,5	81	11	390	0	470
32	47,5	168	64,5	319	27	390
33	39	133	27	360	0	470
34	39,5	106	7	390	0	431
35	36	130	5	390	0	470
36	54	89	23	390	7	431
37	50,5	89	46,5	218	4	390

Evolución del Score ecográfico pulmonar y PaFi por paciente (continuación 1)

	Score pulmonar ingreso	PaFi (mmHg) al ingreso	Score pulmonar al mes	PaFi (mmHg) al mes	Score pulmo- nar 3meses	PaFi (mmHg) a los 3 meses
<b>38</b>	35	129	45	319	15	360
<b>39</b>	43,5	108	25,5	360	0	360
<b>40</b>	51	84	53	390	13	431
<b>41</b>	65,5	95	13	390	0	431
<b>42</b>	55	96	43,5	337	19	431
<b>43</b>	71	84	61	319	11	431
<b>44</b>	69	84	42,5	337	17	360
<b>45</b>	39	151	17	390	0	431
<b>46</b>	35	136	27,5	337	--	--
<b>47</b>	49	122	47	337	7	390
<b>48</b>	35	236	7	360	0	431
<b>49</b>	39	177	27	390	7	431
<b>50</b>	45,5	136	9	431	0	431
<b>51</b>	59,5	91	56	431	15	390
<b>52</b>	39,5	252	36	470	15	431
<b>53</b>	37,5	126	7	360	0	390
<b>54</b>	41	199	33	319	15	431
<b>55</b>	54	96	29	390	0	470
<b>56</b>	46,5	164	2	431	0	431
<b>57</b>	46,5	186	9	390	0	470
<b>58</b>	40	197	9	390	0	470
<b>59</b>	45	112	46,5	337	17	360
<b>60</b>	36	136	11	390	0	390
<b>61</b>	46,5	84	9	360	0	390
<b>62</b>	52	195	27	431	7	431
<b>63</b>	43,5	112	9	390	0	431
<b>64</b>	40	189	55,5	360	19	360
<b>65</b>	45,5	188	15	337	0	390
<b>66</b>	47,5	126	23	390	0	390
<b>67</b>	60,5	89	17,5	431	4	476
<b>68</b>	39,5	270	6	470	0	431
<b>69</b>	69	89	31	337	9	431
<b>70</b>	7	341	2	431	0	470
<b>71</b>	2,5	390	0	470	0	470
<b>72</b>	5,5	476	2	470	0	476
<b>73</b>	4	431	0	431	0	431
<b>74</b>	4	360	0	390	0	390

## Evolución del Score ecográfico pulmonar y PaFi por paciente (continuación 2)

	Score pulmonar ingreso	PaFi (mmHg) al ingreso	Score pulmonar al mes	PaFi (mmHg) al mes	Score pulmonar 3 meses	PaFi (mmHg) a los 3 meses
<b>75</b>	2,5	476	0	470	0	470
<b>76</b>	31,5	236	29,5	390	9	360
<b>77</b>	28,5	269	25	319	2	319
<b>78</b>	9	360	0	431	0	431
<b>79</b>	9	470	4	431	0	431
<b>80</b>	21	319	9	390	0	470
<b>81</b>	31	279	19	390	0	476
<b>82</b>	22	360	9	431	0	431
<b>83</b>	5,5	390	0	470	0	470
<b>84</b>	9,5	390	13,5	431	0	390
<b>85</b>	17	270	7	390	0	431
<b>86</b>	2,5	431	0	470	0	470
<b>87</b>	5	470	0	431	0	431
<b>88</b>	6	470	0	476	0	476
<b>89</b>	6	476	0	470	0	470
<b>90</b>	2	470	0	431	0	431
<b>91</b>	31	236	11	390	0	470
<b>92</b>	11,5	431	0	390	0	390
<b>93</b>	19	390	15	431	0	431
<b>94</b>	33	337	11	337	0	390
<b>95</b>	17	337	4	390	0	476
<b>96</b>	13	337	2	390	0	470
<b>97</b>	35	129	21	390	0	431

PaFi: presión arterial de oxígeno/fracción inspirada de oxígeno

