



*Programa de Doctorado en Salud Pública,
Ciencias Médicas y Quirúrgicas*

La COVID-19 en los Servicios de Urgencias Hospitalarias:

**Epidemiología y utilidad de la ecografía
clínica pulmonar en el diagnóstico precoz**

Adriana Gil Rodrigo

Director de la tesis
José Manuel Ramos Rincón

Codirector
Pere Llorens Soriano

*Universidad Miguel Hernández de
Elche
Año 2021*

Advertencia: el acceso a los contenidos de esta tesis queda condicionado a la aceptación de las condiciones establecidas por la siguiente licencia Creative Commons:



TESIS DOCTORAL

**La COVID-19 en los
Servicios de Urgencias Hospitalarias:
Epidemiología y utilidad de la ecografía
clínica pulmonar en el diagnóstico precoz**

Doctoranda
Adriana Gil Rodrigo

Directores
José Manuel Ramos Rincón
Pere Llorens Soriano



Universidad Miguel Hernández de Elche

*Programa de Doctorado en Salud Pública,
Ciencias Médicas y Quirúrgicas
Alicante, 2021*



La COVID-19 en los Servicios de Urgencias Hospitalarias:

Epidemiología y utilidad de la ecografía clínica pulmonar en el diagnóstico precoz

Tesis doctoral presentada por la licenciada en Medicina:

Adriana Gil Rodrigo

para aspirar al grado de doctor en el programa de:

Doctorado en Salud Pública, Ciencias Médicas y Quirúrgicas

Directores de la tesis:

José Manuel Ramos Rincón

Pere Llorens Soriano

Universidad Miguel Hernández de Elche

Alicante, 2021







Universidad Miguel Hernández de Elche

Programa de Doctorado en Salud Pública, Ciencias Médicas y Quirúrgicas

La presente Tesis Doctoral, titulada: ***“La COVID-19 en los Servicios de Urgencias Hospitalarias: Epidemiología y utilidad de la ecografía clínica pulmonar en el diagnóstico precoz”***, se presenta bajo la modalidad de **tesis por compendio de las siguientes publicaciones.**

Publicación 1:

- Gil-Rodrigo A, Mirò O, Piñera P, Burillo-Putze G, Jiménez S, Martín A, Martín-Sánchez FJ, Jacob J, Guardiola JM, García-Lamberechts EJ, Espinosa B, Martín Mojarro E, González Tejera M, Serrano L, Agüera C, Soy E, Llauger L, Juan MA, Palau A, del Arco C, Rodríguez Miranda B, Maza Vera MT, Martín Quirós A, Tejada de los Santos L, Ruiz de Lobera N, Iglesias Vela M, Torres Garate R, Alquézar-Arbé A, González del Castillo J, Llorens P. Evaluación de las características clínicas y evolución de pacientes con COVID-19 a partir de una serie de 1000 pacientes atendidos en servicios de urgencias españoles. *Emergencias*. 2020;32:233-241. PMID: 32692000

Artículo Original

Revista científica: EMERGENCIAS. ISSN 1137-6821

Índice de impacto: 3.881 (2020)

Cuartil Journal Citation Report (JCR): primer cuartil (5 de 32)



Categoría JCR: *Emergency Medicine*

Publicación 2:

- Gil-Rodrigo A, Llorens P, Martínez Buendía C, Luque-Hernández MJ, Espinosa B, Ramos-Rincón JM. Capacidad diagnóstica de la ecografía clínica pulmonar en pacientes con COVID-19. *Emergencias*.2020;32:340-344. PMID: 33006834

Artículo Original

Revista científica: EMERGENCIAS. ISSN 1137-6821

Índice de impacto: 3.881 (2020)

Cuartil JCR: primer cuartil (5 de 32)

Categoría JCR: *Emergency Medicine*

Publicación 3:

- Gil-Rodrigo A, Llorens P, Luque-Hernández MJ, Martínez-Buendía MJ, Ramos-Rincón JM. Lung Ultrasound Integration in Assessment of Patients with Noncritical COVID-19. *J Ultrasound Med*. 2021; En prensa. doi: 10.1002/jum.15613

Artículo Original

Revista científica: *Journal of Ultrasound in Medicine*. ISSN 1550-9613

Índice de impacto: 2.153 (2020)

Cuartil JCR: segundo cuartil (12 de 32 - Acoustics), (96 de 134 - Radiology, Nuclear Medicine & Medical Imaging)

Categoría JCR: Medicine, Radiological and Ultrasound Technology; Radiology.

Publicación 4:

- Tung-Chen Y, Gil-Rodrigo A, Algora-Martín A, Llamas-Fuentes R, Rodríguez-Fuertes P, Marín-Baselga R, Alonso-Martínez B, Sanz Rodríguez E, Llorens Soriano P, Ramos-Rincón JM. The lung ultrasound “Rule of 7” in the prognosis of COVID-19 patients: results from a prospective multicentric study. *Med Clin (Barc)*. 2021; 4:S0025-7753(21)00471-1. En prensa. doi: 10.1016/j.medcli.2021.07.012

Artículo Original

Revista científica: *Medicina Clínica*. ISSN 0025-7753

Índice de impacto: 1.725 (2020)

Cuartil JCR: segundo cuartil (195 de 529)

Categoría JCR: General & Internal Medicine





El Dr. D. **José Manuel Ramos Rincón**, director/a, y el Dr. D. **Pere Llorens Soriano**, codirector/a de la tesis doctoral titulada ***“La COVID-19 en los Servicios de Urgencias Hospitalarias: Epidemiología y utilidad de la ecografía clínica pulmonar en el diagnóstico precoz”***,

INFORMAN:

Que Dña. **Adriana Gil Rodrigo**, ha realizado bajo nuestra supervisión el trabajo titulado ***“La COVID-19 en los Servicios de Urgencias Hospitalarias: Epidemiología y utilidad de la ecografía clínica pulmonar en el diagnóstico precoz”***, conforme a los términos y condiciones definidos en su Plan de Investigación y de acuerdo con el Código de Buenas Prácticas de la Universidad Miguel Hernández de Elche, cumpliendo los objetivos previstos de forma satisfactoria para su defensa pública como tesis doctoral.

Lo que firmamos para los efectos oportunos, en Alicante a 27 de octubre de 2021.

Director/a de la tesis
Dr. D. José Manuel Ramos Rincón.

Codirector/a de la tesis
Dr. D. Pere Llorens Soriano





El Dr. D. Vicente Francisco Gil Guillén, Coordinador/a del Programa de Doctorado en en Salud Pública, Ciencias Médicas y Quirúrgicas de la Universidad Miguel Hernández de Elche

INFORMA:

Que Dña. **Adriana Gil Rodrigo** ha realizado bajo la supervisión de nuestro Programa de Doctorado el trabajo titulado ***“La COVID-19 en los Servicios de Urgencias Hospitalarias: Epidemiología y utilidad de la ecografía clínica pulmonar en el diagnóstico precoz”***, conforme a los términos y condiciones definidos en su Plan de Investigación y de acuerdo al Código de Buenas Prácticas de la Universidad Miguel Hernández de Elche, cumpliendo los objetivos previstos de forma satisfactoria para su defensa pública como tesis doctoral.

Lo que firmo para los efectos oportunos, en Sant Joan d’Alacant a 27 de octubre de 2021

Prof. Dr. D. D. Vicente Francisco Gil Guillén,

Coordinador del Programa de Doctorado en en Salud Pública, Ciencias Médicas y Quirúrgicas de la Universidad Miguel Hernández de Elche



A mi madre y hermanas, Puri, Claudia y Eugenia,

siempre me acompañan en mi camino,

sin importar los obstáculos ni la distancia.

Sin ellas no sería lo que soy, ni ocuparía el lugar que ocupo.



“

Y cuando la tormenta de arena haya pasado, tú no comprenderás cómo has logrado cruzarla con vida. ¡No! Ni siquiera estarás seguro de que la tormenta haya cesado de verdad. Pero una cosa sí quedará clara. Y es que la persona que surja de la tormenta no será la misma persona que penetró en ella. Y ahí estriba el significado de la tormenta de arena. ”

(Fragmento de “Kafka en la orilla”, de Haruki Murakami)

“

No te rindas, por favor no cedas, aunque el frío queme, aunque el miedo muerda, aunque el sol se esconda, y se calle el viento, aún hay fuego en tu alma, aún hay vida en tus sueños. Porque la vida es tuya y tuyo también el deseo, porque cada día es un comienzo nuevo, porque esta es la hora y el mejor momento. ”

(Fragmento de “No te rindas”, de Mario Benedetti)



AGRADECIMIENTOS

En primer lugar, agradecer la colaboración a todos los pacientes y a todos sus familiares que durante estos meses de pandemia han pasado por nuestras manos. Me gustaría poder decir que todas sus batallas fueron ganadas, pero no es así. Sin ellos nada de mi trayectoria y de este trabajo que aquí presento tendría sentido.

Agradezco enormemente la dedicación de mis directores de tesis, el Dr. José Manuel Ramos Rincón y el Dr. Pere Llorens Soriano, ejemplos de inspiración, perseverancia y sin los cuales este trabajo no hubiera salido adelante. Más allá de su papel docente/académico, fundamental para mis primeros pasos en investigación, han sido y son un pilar fundamental en mi trayectoria profesional y personal. El Dr. Ramos Rincón, motor principal de esta idea y de su puesta en marcha, y al que agradezco especialmente los estímulos y sus acertadas aportaciones. Al Dr. Llorens, para mí un referente, y del que nunca me han faltado palabras de ánimo, aprobación y apoyo para avanzar frente a nuevos retos. En los momentos en los que los servicios sanitarios se vieron desbordados y la actividad asistencial dio un giro de 180 grados, a pesar de los cambios, los cada vez menos recursos, la incertidumbre y nuestra necesaria adaptación, siempre he encontrado en ellos, fuerza y ayuda para seguir adelante con el trabajo que aquí presento.

Agradezco a Carmen Martínez, referente para mí en el uso de la ecografía desde mis inicios en la práctica asistencial. Desde el comienzo de mi residencia tuve la fortuna de que nuestros caminos se juntasen y no hayamos dejado de avanzar en paralelo. Junto a ella, María José Luque, otra de mis referentes profesionales y personales y un ejemplo indudable de superación y excelencia.



Compartir proyectos y retos con ambas, amigas, compañeras y mis constantes maestras es todo un lujo para mí. Hacen que el trabajo sea un verdadero disfrute.

Agradezco también a Yale Tung, Pablo Rodríguez y Rafael Llamas, por contar conmigo para compartir logros y seguir avanzando en proyectos comunes.

Agradezco la colaboración de compañeros de otros centros, urgenciólogos de toda España que han contribuido a mantener una red de investigación tejida para seguir avanzando en la búsqueda de la excelencia. Nos une la pasión por la emergencia y por una asistencia de calidad y, una vez más queda demostrado.

Agradezco la colaboración de todos los profesionales que han hecho posible que el engranaje de la medicina de urgencias se mantuviera en pie durante los momentos complicados que esta pandemia nos ha hecho y nos hace pasar: médico/as, enfermero/as, técnico/as auxiliares de enfermería, celadores, personal de limpieza, mantenimiento, locutores... todos y cada uno de ellos con su fundamental papel han hecho posible el mantenimiento de un equipo necesario para poder dar lo mejor a nuestros enfermos, en una situación de especial vulnerabilidad.

Especial mención además aquellos profesionales que en el servicio a los demás han perdido su vida. Compañeros, y algunos buenos amigos que no han podido superar la huella que esta pandemia ha dejado sobre ellos.

A los compañeros fotógrafos que me cedieron sus trabajos para poder ilustrar todo lo que nuestra sociedad ha vivido durante estos meses. He querido mostrar una pequeñísima selección de los archivos que muchos de ellos han puesto a disposición de la sociedad. A pesar de las limitaciones a las que vieron sometidos sus trabajos, han logrado representar los duros momentos que hemos pasado. A Ana Jiménez, Sara de Antonio Feu, Lolo Vasco, Biel Aliño García, Rubén Serrallé, José Colón, Marc Sanye, Andoni Lubaki, Santi Palacios, Juan Carlos Lucas, Jesús Pérez Villoslada, Ángel García,

Joaquín Gómez Sastre, Ferran Nadeu y Anna Surinyach, gracias por generar emociones con vuestras imágenes. Sin ellas, únicamente quedarían recuerdos en nuestras mentes, y muchos se hubieran ido, con los que nos dejaron. Rememorar momentos, y percibir la cruda realidad, con su espectacular trabajo, nos ayuda a recordar que han sido muchas las víctimas de batallas, no siempre vencidas; y que no debemos bajar la guardia para vencer esta guerra.

Por último, agradezco a mi familia, a mi madre y a mis hermanas Claudia y Eugenia, su apoyo incondicional, su paciencia y su comprensión, tanto en los momentos bonitos, como en los no tan bonitos. Y muy especial agradecimiento a mi madre Puri, que con su incansable sacrificio, valentía y heroicidad ha ido forjando los cimientos de mi vida. Gracias a su incalculable ayuda, he conseguido alcanzar los logros profesionales que han sido puerta y camino a esta tesis doctoral.



La presente Tesis Doctoral se ha realizado conforme a las directrices de la normativa aprobada por el Real Decreto 99/2011 de la Universidad Miguel Hernández (UMH) bajo la modalidad de Tesis Doctoral por compendio de publicaciones, para optar a la mención de Doctor por la UMH a través del programa de Doctorado de Salud Pública, Ciencias Médicas y Quirúrgicas.

La investigación realizada ha dado como resultado la publicación de cuatro artículos científicos en revistas de difusión internacional bajo un proceso de revisión por pares. Estas revistas están indexadas en el Journal Citation Reports (JCR) e incluidas en el primer y segundo cuartil de sus categorías (año 2020); cumpliendo así con los criterios establecidos por la Agencia Nacional de Evaluación de la Calidad y Acreditación (ANECA).

Ya que esta tesis abarca dos aspectos de investigación en la línea de la infección por SARS-CoV-2, el trabajo ha sido estructurado en dos series. Por un lado, en una primera fase, y con el fin de saciar nuestra ansia y necesidad de conocimiento acerca de la enfermedad, se estableció una *serie clínica* enfocada en el estudio de la enfermedad, la población más vulnerable y potencialmente determinante en el control de la transmisión. Para ello fue llevado a cabo un estudio multicéntrico para una mejor representatividad de la población.

Por otro lado, los siguientes tres trabajos ponen el foco en las herramientas de detección precoz, como lo es la ecografía pulmonar. Para ello, bajo la denominada *serie ecográfica* presento 3 estudios de cohortes, uno de ellos multicéntrico, que pretenden determinar la validez diagnóstica de la técnica en los pacientes con



enfermedad por coronavirus (COVID-19), su valor pronóstico y la combinación de esta con otras técnicas en la definición de modelos predictivos de mortalidad, que faciliten la toma de decisiones de los profesionales.

Dicha diferenciación viene estructurada en el desarrollo de esta tesis doctoral.

A partir de esta distinción sobre estos aspectos, hemos generado las siguientes publicaciones:

Publicación 1:

- Gil-Rodrigo A, Mirò O, Piñera P, Burillo-Putze G, Jiménez S, Martín A, Martín-Sánchez FJ, Jacob J, Guardiola JM, García-Lamberechts EJ, Espinosa B, Martín Mojarro E, González Tejera M, Serrano L, Agüera C, Soy E, Llauger L, Juan MA, Palau A, del Arco C, Rodríguez Miranda B, Maza Vera MT, Martín Quirós A, Tejada de los Santos L, Ruiz de Lobera N, Iglesias Vela M, Torres Garate R, Alquézar-Arbé A, González del Castillo J, Llorens P. Evaluación de las características clínicas y evolución de pacientes con COVID-19 a partir de una serie de 1000 pacientes atendidos en servicios de urgencias españoles. *Emergencias*. 2020;32:233-241. PMID: 32692000

Artículo Original

Revista científica: EMERGENCIAS. ISSN 1137-6821

Índice de impacto: 3.881 (2020)

Cuartil Journal Citation Report (JCR): primer cuartil (5 de 32)

Categoría JCR: *Emergency Medicine*

Publicación 2:

- Gil-Rodrigo A, Llorens P, Martínez Buendía C, Luque-Hernández MJ, Espinosa B, Ramos-Rincón JM. Capacidad diagnóstica de la ecografía clínica pulmonar en pacientes con COVID-19. *Emergencias* 2020;32:340-344. PMID: 33006834

Artículo Original

Revista científica: EMERGENCIAS. ISSN 1137-6821

Índice de impacto: 3.881 (2020)

Cuartil JCR: primer cuartil (5 de 32)

Categoría JCR: *Emergency Medicine*

Publicación 3:

- Gil-Rodrigo A, Llorens P, Luque-Hernández MJ, Martínez-Buendía MJ, Ramos-Rincón JM. Lung Ultrasound Integration in Assessment of Patients with Noncritical COVID-19. *J Ultrasound Med.* 2021; 9999:1–10. En prensa: doi: 10.1002/jum.15613.

Artículo Original

Revista científica: Journal of Ultrasound in Medicine. ISSN 1550-9613

Índice de impacto: 2.153 (2020)



Cuartil JCR: segundo cuartil (12 de 32 - Acoustics), (96 de 134 - Radiology, Nuclear Medicine & Medical Imaging)

Categoría JCR: Medicine, Radiological and Ultrasound Technology; Radiology.

Publicación 4:

- Tung-Chen Y, Gil-Rodrigo A, Algora-Martín A, Llamas-Fuentes R, Rodríguez-Fuertes P, Marín-Baselga R, Alonso-Martínez B, Sanz Rodríguez E, Llorens Soriano P, Ramos-Rincón JM. The lung ultrasound “Rule of 7” in the prognosis of COVID-19 patients: results from a prospective multicentric study. *Med Clin.* 2021. En prensa. Doi: 10.1016/j.medcli.2021.07.012

Artículo Original

Revista científica: *Medicina Clínica*. ISSN 0025-7753

Índice de impacto: 1.725 (2020)

Cuartil JCR: segundo cuartil (195 de 529)

Categoría JCR: General & Internal Medicine



PREFACIO

La elaboración de la siguiente tesis doctoral surgió de la necesidad por ahondar en el conocimiento de una nueva entidad, para hacerle frente de una forma más eficaz. Para ello, lograr evidencia científica suficiente, mediante adecuadas estrategias de investigación se hace imprescindible.

La labor de los profesionales sanitarios debe cumplir dicha necesidad, más allá de la labor asistencial. Sólo de esta manera, es posible generar información, contrastarla y compartirla, para avanzar hacia la excelencia en los cuidados.

En momentos críticos, como los generados en la pandemia que azota el mundo desde finales de 2019, el conocimiento y redes de información se ha hecho especialmente importante. Una vez más, queda demostrado que la investigación y la colaboración van estrechamente ligadas a una buena labor asistencial. Las aportaciones surgidas han permitido y permiten avanzar en el control de la enfermedad y su transmisión. Y sólo así es posible cuestionar, comprender, descubrir y avanzar.

El estado de alarma decretado en marzo de 2020 complicó el acceso al sistema sanitario. Los servicios de urgencias, una vez más, fueron y son la puerta de entrada, sin entender de horas, lugares, raza y condición.

Profesionales de la urgencia y la emergencia, dedicados a la asistencia en equipos de 24/7/365 (24 horas, durante 7 días de la semana y 365 días). Este escenario convirtió a los servicios de urgencias y a sus profesionales, en los primeros combatientes de esta guerra contra el virus. Armar a cada uno de nuestros pacientes en su lucha contra el virus no fue ni sigue siendo fácil.



Han sido y siguen existiendo momentos duros, porque no siempre la munición fue suficiente para vencer a un enemigo desconocido y bien preparado. Por fortuna, también existen victorias, momentos tiernos, miradas que sonríen y expresiones que reconfortan.

Las características del virus SARS-CoV-2 y su comportamiento ha cambiado nuestra forma de actuar y de relacionarnos con nuestros pacientes. Hemos tenido que adaptarnos a trabajar con cierto recelo y con barreras peligrosamente franqueables. La limitación del movimiento, el aislamiento, la infectividad y el colapso de los recursos han sido uno de los puntos clave durante los últimos meses, y la razón por la que nos hemos visto obligados a considerar otras herramientas.

La inclusión de la técnica ecográfica como elemento de valoración ha sido propuesta y desarrollada con el fin de introducir y mostrar que la autonomía y la accesibilidad no van ligadas a una menor calidad asistencial, ni ponen en riesgo nuestra seguridad y la de nuestros pacientes. La estandarización de esta para el desarrollo de protocolos asistenciales es todavía un reto, y dado que se trata de una técnica emergente, encontrar su lugar requiere un recorrido cada vez más clarificador.

Con estos antecedentes surgió la necesidad de abordar la afectación de la infección por SARS-CoV-2 desde dos perspectivas. Por un lado, conociendo la enfermedad en nuestra población, mediante la denominada *serie clínica*, y por otro lado considerando la herramienta ecográfica como una opción diagnóstica en estos pacientes. A la vista de las circunstancias, en abril de 2020 fue tejida una red de investigación, por urólogos expertos investigadores, entre ellos el dr. Llorens, que posibilitaron el desarrollo del estudio de una amplia muestra de pacientes. Dicha colaboración permitió generar un registro, y definir las características de los

pacientes y de su evolución a corto plazo de una forma más representativa. Esto permitió conocer las características e identificar a la población que merecía especial atención. Por otro lado, considerando las herramientas diagnósticas de las que disponemos, surgió la necesidad de incluir la ecografía pulmonar en mi proyecto de tesis doctoral, con el fin de mostrar las posibilidades de esta, complementando el uso de otras. La radiografía torácica presenta ciertas limitaciones, y la poca disponibilidad de tomografía computarizada, así como los problemas logísticos y de transmisibilidad que acarrear pueden hacer de la ecografía una técnica de interés.

Así surgió la idea de mantener un registro ecográfico que, inicialmente unicéntrico, y que tras varios meses fue creciendo con la inclusión de otros dos centros, demostrase la validez de dicha herramienta.

De esta forma, esta Tesis Doctoral abarca dos aspectos de investigación en la línea de la infección por SARS-CoV-2. Por un lado, un estudio de las características clínicas (serie clínica) y, por otro lado, un estudio de las posibilidades diagnósticas de la ecografía pulmonar (serie ecográfica).



ÍNDICE GENERAL

LISTADO DE ABREVIATURAS.....	I
ÍNDICE DE FIGURAS.....	III
ÍNDICE DE TABLAS.....	VI
RESUMEN	IX
ABSTRACT	XIII
INTRODUCCIÓN	5
1.1. SITUACIÓN EPIDEMIOLÓGICA.....	5
1.2. EVOLUCIÓN EPIDEMIOLÓGICA Y COMPORTAMIENTO DEL VIRUS	8
1.2.1. Período de incubación e intervalo serial.....	9
1.2.2. Mecanismos de transmisión.....	9
1.3. COMPORTAMIENTO CLÍNICO DE LOS AFECTADOS POR SARS-CoV-2.....	13
1.4. RESPUESTA DE LOS SERVICIOS DE URGENCIAS HOSPITALARIOS (SUH) ESPAÑOLES..	17
1.5. PRUEBAS DIAGNÓSTICAS	18
1.5.1. Pruebas analíticas.....	18
1.5.2. Pruebas moleculares	19
1.5.3. Pruebas de imagen: radiografía torácica	22
1.5.4. Pruebas de imagen: tomografía axial computarizada	25
1.5.5. Otras pruebas de imagen: ecografía pulmonar	32
1.5.5.1. Técnica ecográfica	33
1.5.5.2. Hallazgos ecográficos.....	36
1.5.5.3. Patrones ecográficos de probabilidad diagnóstica	40
1.5.6. Ecografía multiórgano en pacientes con COVID-19.....	50
HIPÓTESIS.....	61
2.1. SERIE CLÍNICA.....	61
2.2. SERIE ECOGRÁFICA	61
OBJETIVOS.....	65
3.1. SERIE CLÍNICA	65



3.1.1. Objetivo general (OG 1).....	65
3.1.2. Objetivos específicos (OE).....	65
3.2. SERIE ECOGRÁFICA	66
3.2.1. Objetivo general (OG 2).....	66
3.2.2. Objetivos específicos (OE).....	66
METODOLOGÍA.....	71
4.1. SERIE CLÍNICA.....	71
4.1.1. Tipo de estudio. Diseño de estudio.....	71
4.1.2. Selección de sujetos	72
4.1.3. Criterios de Inclusión.....	72
4.1.4. Criterios de Exclusión	73
4.1.5. Tamaño muestral.....	73
4.1.6. Variables recogidas.....	74
4.1.7. Análisis estadístico.....	78
4.1.8. Aspectos éticos	79
4.2. SERIE ECOGRÁFICA	81
4.2.1. Tipo de estudio. Diseño de estudio.....	81
4.2.2. Selección de sujetos	85
4.2.3. Criterios de Inclusión.....	87
4.2.4. Criterios de exclusión.....	87
4.2.5. Tamaño muestral.....	88
4.2.6. Variables recogidas.....	89
4.2.7. Análisis estadístico.....	93
4.2.8. Aspectos éticos	96
RESULTADOS	101
5.1. SERIE CLÍNICA.....	101
5.1.1. Características basales	101
5.1.2. Características clínicas	104
5.1.3. Pruebas complementarias	107
5.2. SERIE ECOGRÁFICA.....	110
DISCUSIÓN	135

6.1. SERIE CLÍNICA	135
6.2. SERIE ECOGRÁFICA	138
FORTALEZAS Y LIMITACIONES	145
7.1. SERIE CLÍNICA	145
7.2. SERIE ECOGRÁFICA	149
REFLEXIONES FINALES.....	157
CONCLUSIONES.....	163
BIBLIOGRAFÍA.....	169
ANEXO 1. PUBLICACIONES DERIVADAS DE LA INVESTIGACIÓN. Artículo 1.....	193
ANEXO 2. PUBLICACIONES DERIVADAS DE LA INVESTIGACIÓN. Artículo 2.....	205
ANEXO 3. PUBLICACIONES DERIVADAS DE LA INVESTIGACIÓN. Artículo 3.....	213
ANEXO 4. PUBLICACIONES DERIVADAS DE LA INVESTIGACIÓN. Artículo 4.....	226
ANEXO 5. Patrones ecográficos en la afectación pulmonar por COVID-19.....	237
ANEXO 6. Regiones exploradas en la evaluación de pacientes con sospecha de afectación por COVID-19.....	240
ANEXO 7. Protocolo de actuación desde Urgencias ante COVID-19 de la Comisión de Enfermedades infecciosas del Hospital General Universitario de Alicante. Versión 4.0. Actualización 24/03/2020	243
ANEXO 8. Hoja de recogida de datos	245
ANEXO 9. Dictamen Comité de Ética para la Investigación con medicamentos (CEIm)	248
ANEXO 10. Dictamen Comité de Ética para la Investigación con medicamentos (CEIm)	250



LISTADO DE ABREVIATURAS

Abreviatura	Significado
ARN	Ácido ribonucleico
AUC	Area under curve (área bajo la curva)
BNP	Péptido natriurético cerebral
COVID 19	Enfermedad por coronavirus de 2019
CPK	Creatinfosfoquinasa
Curva ROC	Curva de característica operativa del receptor
DD	Dímero D
DE	Desviación estándar
E	Especificidad
FoCUS	Focused cardiac ultrasound
IC 95%	Intervalo de confianza del 95%
IOT	Intubación orotraqueal
LDH	Lactato deshidrogenasa
LR +	Razón de verosimilitud positiva
LR-	Razón de verosimilitud negativa
LUS	Lung ultrasound
MERS	Middle east respiratory syndrom
NT-proBNP	Porción N-terminal del pro-péptido natriurético tipo B
OE	Objetivo específico
OG	Objetivo general
OMS	Organización Mundial de la Salud
ORc	Odds ratio cruda
ORa	Odds ratio ajustada
PDIA	Pruebas diagnósticas de infección activa
PCR	Proteína C reactiva
POCUS	Point of care ultrasound
RADT	Rapid antigen detection tests
R0	Número básico
Re	Número efectivo
RT-PCR	Reacción en cadena de la polimerasa con transcriptasa inversa
S	Sensibilidad
SARS-CoV-2	Severe acute respiratory syndrome coronavirus 2
SIESTA	Spanish investigators in emergency situations team
SUH	Servicios de urgencias hospitalarios
TAC	Tomografía axial computarizada
TP	Tiempo de protrombina
TVP	Trombosis venosa profunda
UCI	Unidad de cuidados intensivos
VD	Ventrículo derecho
VI	Ventrículo izquierdo
VMI	Ventilación mecánica invasiva
VPN	Valor predictivo negativo
VPP	Valor predictivo positivo



ÍNDICE DE FIGURAS

FIGURA 1. CASOS DIARIOS CONFIRMADOS DE COVID-19 EN ESPAÑA DESDE EL 1.12.2021 AL 27.07.2021.....	7
FIGURA 2. NÚMERO DE FALLECIDOS DIRECTOS DIARIOS POR COVID-19 POR FECHA DE DEFUNCIÓN EN ESPAÑA DESDE EL 1.12.2021 AL 27.07.2021	7
FIGURA 3. NÚMERO DE REPRODUCCIÓN EFECTIVO (Re) EN ESPAÑA DESDE EL 25 DE FEBRERO HASTA AL 12 DE ABRIL DE 2020 Y MEDIDAS DE SALUD PÚBLICA IMPLEMENTADAS DURANTE LA PANDEMIA.	10
FIGURA 4. PERÍODOS MEDIOS DE TRANSMISIBILIDAD SEGÚN LA GRAVEDAD DE LOS CASOS DE COVID 19.	11
FIGURA 5. ESTIMACIÓN DE LA GRAVEDAD Y LA LETALIDAD EN DISTINTOS MOMENTOS DE LA PRIMERA OLA DE LA EPIDEMIA.....	12
FIGURA 6. HALLAZGOS RADIOLÓGICOS TÍPICOS DE LA NEUMONÍA POR SARS-CoV-2.....	24
FIGURA 7. HALLAZGOS TÍPICOS DE NEUMONÍA COVID-19 EN TOMOGRAFÍA COMPUTARIZADA (TC).....	28
FIGURA 8. HALLAZGOS TÍPICOS DE NEUMONÍA COVID-19 EN TOMOGRAFÍA COMPUTARIZADA (TC).....	29
FIGURA 9. TÉCNICA ECOGRÁFICA EXPLORATORIA.	34
FIGURA 10. PROPUESTA EXPLORATORIA DE 16 ÁREAS.	35
FIGURA 11. SIGNOS ECOGRÁFICOS EN LA AFECTACIÓN PULMONAR POR COVID-19.	38
FIGURA 12. CORRELACIÓN DE LA TOMOGRAFÍA COMPUTARIZADA (TC) DE TÓRAX CON LAS IMÁGENES DE LA ECOGRAFÍA PULMONAR (LUS).	39
FIGURA 13. CORRELACIÓN DE LA TOMOGRAFÍA COMPUTARIZADA (TC) DE TÓRAX CON LAS IMÁGENES DE LA ECOGRAFÍA PULMONAR (LUS).....	40
FIGURA 14. IMÁGENES REPRESENTATIVAS DE LOS CUATRO PATRONES DE PROBABILIDAD EN PACIENTES SINTOMÁTICOS	44
FIGURA 15. SISTEMÁTICA DE EXPLORACIÓN DE LUNG ULTRASOUND SCORE O LUSS..	46
FIGURA 16. HALLAZGOS EN LA ECOGRAFÍA PULMONAR DE ENFERMOS COVID-19.....	46
FIGURA 17. DISTRIBUCIÓN EXPLORATORIA EN 14 ÁREAS	48
FIGURA 18. ALGORITMO PARA LA INTERPRETACIÓN EN PRIMERA LÍNEA ASISTENCIAL DE LOS SIGNOS ECOGRÁFICOS ANTE SOSPECHA DE AFECTACIÓN PULMONAR POR COVID19	49



FIGURA 19. DIAGRAMA DE FLUJO DEL MANEJO PRECOZ	50
FIGURA 20. DIAGRAMA DE FLUJO DE PACIENTES	112
FIGURA 21. PATRONES ECOGRÁFICOS HABITUALES EN LA AFECTACIÓN PULMONAR POR COVID 19.....	113
FIGURA 22. COMPARACIÓN DE LOS PATRONES PULMONARES	114
FIGURA 23. DIAGRAMA DE FLUJO.....	116
FIGURA 24. DISTRIBUCIÓN DE LA PUNTUACIÓN OBTENIDA EN CADA REGIÓN PULMONAR	119
FIGURA 25. DIAGRAMA DE FLUJO.....	121
FIGURA 26. CURVAS ROC PARA EL MODELO PREDICTIVO DE MORTALIDAD, CON LUS SCORE MAYOR DE 10 PUNTOS, PCR MAYOR DE 70 MG/L Y EDAD MAYOR DE 70 AÑOS.....	125
FIGURA 27. CURVAS ROC PARA EL MODELO PREDICTIVO DE MORTALIDAD, CON LUS SCORE MAYOR DE 7 PUNTOS, PCR MAYOR DE 70 MG/L Y EDAD MAYOR DE 70 AÑOS	126
FIGURA 28. CURVAS ROC PARA EL MODELO PREDICTIVO DE MORTALIDAD, CON LUS SCORE MAYOR DE 7 PUNTOS, PCR MAYOR DE 70 MG/L Y EDAD MAYOR DE 70 AÑOS	127
FIGURA 29. CURVAS ROC PARA EL MODELO PREDICTIVO DE MORTALIDAD EN PACIENTES CON CLÍNICA COMPATIBLE CON COVID 19, CUYA RT-PCR RESULTÓ POSITIVA.	128
FIGURA 30. CURVAS ROC PARA EL MODELO PREDICTIVO DE MORTALIDAD EN PACIENTES CON CLÍNICA COMPATIBLE CON COVID 19, CUYA RT-PCR RESULTÓ NEGATIVA.	128
FIGURA 31. CURVAS ROC PARA EL MODELO PREDICTIVO DE MORTALIDAD EN PACIENTES CON CLÍNICA COMPATIBLE CON COVID 19, RADIOGRAFÍA TORÁCICA COMPATIBLE, PERO CUYA RT-PCR RESULTÓ NEGATIVA.....	129



ÍNDICE DE TABLAS

TABLA 1. CLASIFICACIÓN, EN FUNCIÓN DE LAS OBSERVACIONES CLÍNICAS, MECÁNICA PULMONAR E IMAGEN DE TC.	15
TABLA 2. PATRONES DE PROBABILIDAD DIAGNÓSTICA ANTE SOSPECHA COVID19.....	42
TABLA 3. CORRESPONDENCIA DE LA NOMENCLATURA ENTRE TÉCNICAS.....	43
TABLA 4. PUNTUACIÓN DE ECOGRAFÍA PULMONAR (LUNG ULTRASOUND SCORE O LUSS).....	46
TABLA 5. ASPECTOS PARA EVALUAR EN LA ECOGRAFÍA MULTIVENTANA EN EL PACIENTE CON COVID19	51
TABLA 5. RECOMENDACIONES DEL USO DE LA ECOGRAFÍA MULTIVENTANA	52
TABLA 6. CARACTERÍSTICAS BASALES DE LOS PACIENTES QUE ACUDE A URGENCIAS POR COVID-19.	102
TABLA 7. ESTUDIO DE LA ASOCIACIÓN DE LAS VARIABLES BASALES (DEMOGRÁFICAS Y DE COMORBILIDAD)	104
TABLA 8. CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS, ANALÍTICAS Y DE ALGUNAS DE LAS PRUEBAS COMPLEMENTARIAS	105
TABLA 9. TRATAMIENTOS Y EVOLUCIÓN CLÍNICA DE LOS PACIENTES CON COVID-19.....	106
TABLA 10. ESTUDIO DE LA ASOCIACIÓN DE LAS VARIABLES CLÍNICAS (SÍNTOMAS Y SIGNOS) ...	107
TABLA 11. CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS, ANALÍTICAS Y DE ALGUNAS DE LAS PRUEBAS COMPLEMENTARIAS SOLICITADAS A LOS PACIENTES CON COVID-19 QUE ACUDEN A URGENCIAS.	108
TABLA 12. ESTUDIO DE LA ASOCIACIÓN DE LAS VARIABLES DE EXPLORACIONES COMPLEMENTARIAS (RADIOLÓGICAS Y ANALÍTICAS)	109
TABLA 13. CARACTERÍSTICAS DE PACIENTES CON SOSPECHA DE INFECCIÓN RESPIRATORIA POR SARS-CoV-2 Y ANÁLISIS COMPARATIVO SEGÚN RESULTADOS DE RT-PCR.	111
TABLA 14. CARACTERÍSTICAS BASALES DE LOS PACIENTES SEGÚN SI FUERON O NO SOMETIDOS A ECOGRAFÍA PULMONAR	117
TABLA 15. CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS Y ANALÍTICAS DE LOS PACIENTES SEGÚN SI FUERON O NO SOMETIDOS A ECOGRAFÍA PULMONAR	117
TABLA 16. EVOLUCIÓN DE PACIENTES NO CRÍTICOS ATENDIDOS EN LOS SERVICIOS DE URGENCIAS POR COVID19.....	119

TABLA 17. CARACTERÍSTICAS BASALES, CLÍNICAS Y ANALÍTICAS Y EVOLUCIÓN DE LOS PACIENTES INCLUIDOS SOMETIDOS A EVALUACIÓN ECOGRÁFICA	121
TABLA 18. HALLAZGOS DE LAS PRUEBAS DE IMAGEN	123



RESUMEN

Introducción

Las características clínicas de la enfermedad causada por el coronavirus tipo 2 del síndrome respiratorio agudo grave (COVID-19), apenas fueron reportadas para la población europea y española al inicio de la pandemia.

Objetivos

El objetivo fue describir las características y la evolución a corto plazo de los pacientes con COVID-19 atendidos en los servicios de urgencias hospitalarias españoles (SUH), analizar algunos factores pronósticos y evaluar la validez diagnóstica de la integración de la ecografía pulmonar en la valoración de los pacientes con afectación pulmonar.

Métodos

Estudio multicéntrico, en una cohorte prospectiva de pacientes con COVID-19, atendidos en 61 SUH españoles entre el 1 de marzo y el 30 de abril de 2021. Se describen las características basales, clínicas, de exploraciones complementarias y terapéuticas. Se determinó la posible asociación de las variables con una evolución desfavorable (ingreso en unidad de cuidados intensivos, intubación orotraqueal o ventilación mecánica invasiva o la muerte intrahospitalaria).

Estudio observacional sobre una cohorte de pacientes con sospecha de COVID-19 no críticos sometidos a ecografía pulmonar. Se evaluó la validez diagnóstica de la ecografía pulmonar como herramienta diagnóstica. Se comparó, además, la evolución de aquellos pacientes con resultados de RT-PCR positivos, sometidos a ecografía pulmonar frente a aquellos no sometidos a dicha valoración para



determinar su valor pronóstico. Finalmente, mediante un análisis multicéntrico se propuso un modelo predictivo con una puntuación ecográfica en la valoración pulmonar, junto a la edad y el valor de proteína C reactiva (PCR), para predecir mortalidad entre los enfermos con COVID19.

Resultados

De los 1000 pacientes estudiados para establecer las características clínicas, obtuvimos que la edad media fue de 62 años (DE 18) y la mayoría manifestaron fiebre, tos seca, disnea, febrícula y diarrea. Las comorbilidades más frecuentes fueron las enfermedades cardiovasculares, seguidas de las respiratorias y el cáncer. Las variables basales que se asociaron de forma estadísticamente significativa a peores resultados evolutivos (tanto a mortalidad como a evento combinado) fueron la edad avanzada y la obesidad.

En lo que respecta al uso de la ecografía pulmonar incluida en la valoración de los pacientes no críticos con otras pruebas de imagen no concluyentes, encontramos que las regiones ecográficamente más afectadas en los casos con COVID-19 confirmada fueron las áreas posterobasales pulmonares. El diagnóstico de la COVID-19 mediante ecografía pulmonar tuvo una sensibilidad de un 92,6%, una especificidad del 85,2%, un valor predictivo positivo y negativo de 75,8% y de 92% respectivamente, con una razón de verosimilitud positiva de 6,25 y negativa de 0,1. Por si sola no presentó una asociación estadísticamente significativa con la mortalidad y complicaciones a corto plazo. Estableciendo un modelo predictivo bajo la "regla del 7" (LUS score >7, edad mayor de 70 años y proteína C reactiva >70 mg/L) podemos predecir la mortalidad y el ingreso hospitalario, con una sensibilidad del

56,8% y una especificidad del 87,6%, obteniendo un área bajo la curva de 0.813 ($p < 0,001$).

Conclusiones

Las características clínicas de los pacientes con COVID-19 atendidos en los servicios de urgencias españoles coinciden con el perfil descrito hasta la fecha. La edad avanzada y la obesidad pueden condicionar una evolución desfavorable.

La ecografía pulmonar contribuye a dicha detección precoz de la afectación pulmonar, incluso en pacientes no críticos en los que otras pruebas complementarias no muestran un resultado concluyente. Combinada con otros parámetros (LUS score >7 , edad >70 años y PCR >70 mg/L), puede formar parte de un buen modelo predictivo de mortalidad e ingreso hospitalario.

Palabras clave: SARS-CoV-2. COVID-19. Comorbilidades. Características clínicas. Servicio de urgencias. Ecografía pulmonar .



ABSTRACT

Background

Clinical characteristics of type 2 coronavirus infected disease, COVID-19, have hardly been reported for European and Spanish population.

Objectives

To describe the clinical characteristics and the short-term outcomes of patients with COVID-19, who were attended in the emergency department of Spanish hospitals, to evaluate prognosis factors and diagnosis accuracy of integration lung ultrasound in the COVID-19 patients management.

Methods

Multicenter nested case-control study, within prospective cohort of patients with COVID-19, that were include by emergency departments (ED) of 61 Spanish hospitals between March 1, 2020 and April,30 2020, inclusive. We described demographic, baseline comorbidities, clinical and analytical characteristics, as well as therapy. We calculated association with an unfavourable progress (admission to an intensive care unit, endotracheal intubation and the use of invasive mechanical ventilation, or death).

Observational study on a cohort of patients with suspected non-critical COVID19 who underwent pulmonary ultrasound, to evaluate the diagnostic accuracy of the lung ultrasound for managing patients with non-critical COVID-19. We take another diagnosis tools as a reference. Subsequently, we will compare outcomes of patients with positive RT-PCR underwent lung ultrasound and patients who were not



explored with ultrasound. Finally, we proposed a predictive model with an ultrasound score in the pulmonary assessment, together with age and C-reactive protein (CRP) value, to predict mortality among patients with COVID19.

Results

Of the 1000 patients studied to establish the clinical characteristics, we obtained that mean age was 62 years (SD 18) and the most had high or low grade-fever, dry cough, dyspnea, and diarrhea. The most common concomitant conditions were cardiovascular diseases, followed by respiratory diseases and cancer. Baseline patient characteristics that showed a direct and independent association with worse outcome (death and the composite outcome) were higher age and obesity. This profile of the clinical characteristics and comorbidity of patients with COVID-19 treated in emergency departments helps us predict outcomes and identify cases at risk of exacerbation. Regarding use of lung ultrasound in the assessment of patients in non-critical condition with other inconclusive imaging tests, we identify most common ultrasound findings in confirmed COVID-19 cases were in the basal and posterior areas of the lung. The sensitivity of point-of-care ultrasound in the diagnosis of COVID-19 was 92.6% , specificity was 85.2%; positive and negative predictive value 75.8% and 92%, respectively. Positive and negative likelihood ratios were 6.2 and 0.1. Statistical significance in its association with mortality and short-term complications were not demonstrated. Using others three parameters (age over 70 years, CRP over 70 mg/L and Lung Score over 7) we could predict mortality. We obtained a predictive model with a sensibility of 56.8% and specificity of 87,6%, with an AUC of 0,813 ($p < 0,001$).

Conclusions

This profile of the clinical characteristics and comorbidity of patients with COVID-19 treated in the emergency departments matches with what has been published to date. Higher age and obesity could condition an unfavorable evolution. Lung ultrasound helps us in this early detection of lung impairment due to SARS-CoV-2, even noncritical patients, in whom other tests used routinely showed no abnormalities. The combination of LUS, clinical and laboratory findings in this easy to apply “rule of 7” (LUS score >7, age >70 year-old and CRP >70 mg/L) showed a good to excellent performance to predict hospital admission and mortality.

Key Words: *Severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 (SARS-CoV-2). Coronavirus disease (COVID-19). Comorbidities. Clinical characteristics. Emergency health services. Lung. Ultrasonography.*



La vida a contrarreloj



© Ana Jiménez

I. Introducción



INTRODUCCIÓN

1.1. Situación epidemiológica

En diciembre de 2019 fueron reportados una serie de casos de pacientes hospitalizados por una enfermedad nueva caracterizada por neumonía e insuficiencia respiratoria, desde Wuhan, en la provincia de Hubei (China)¹. Se trataba de cuadros infectivos de rápida expansión con un cierto paralelismo con las epidemias previas por otros coronavirus como la generada con el síndrome respiratorio agudo severo (SARS-CoV), producida en 2003 y la acontecida en 2012, con el síndrome respiratorio del Medio Oriente (MERS)^{2,3}. Esta nueva epidemia, generaba más fallecimientos, aunque con una menor letalidad. Al virus causante, perteneciente a la familia Coronarividae, se le denominó, el 11 de febrero, coronavirus 2 del síndrome respiratorio agudo grave (SARS-CoV-2), y a la enfermedad, COVID-19.

El 1 de enero, instada por la Organización Mundial de la Salud (OMS), China declaró sus primeros fallecimientos, y fueron evaluadas las consecuencias de los hechos que estaban teniendo lugar, con el fin de definir el riesgo real de epidemia. Por aquel tiempo, y dado el desconocimiento del alcance, no fueron tomadas otras precauciones, más allá de las medidas establecidas frente a cualquier gripe e infección respiratoria. Será a partir del 10 de enero cuando, tomando como base la experiencia con el SARS y el MERS, así como las vías de transmisión conocidas de los virus respiratorios, se publican orientaciones sobre la prevención y el control de infecciones destinadas a proteger a los profesionales sanitarios, en las que se recomendó adoptar precauciones contra la transmisión por gotas y contacto al atender a los pacientes, así como precauciones contra la transmisión aérea en las

intervenciones asociadas a la generación de aerosoles. Se mantuvieron, sin embargo, las movilizaciones internacionales, ya que se consideró que el control local sería suficiente.

El primer caso fuera de China, se confirmó el día 13 de enero, en Tailandia. La llegada a Europa tuvo lugar el 24 de enero de 2020, cuando fue declarado el primer caso detectado en Francia. En España, fue el 31 de enero cuando se declaró el primer caso en la isla de La Gomera, tratándose de un caso importado de Alemania. Con ya un total de 8.096 casos declarados en Wuhan en esa misma fecha.

Dada la rápida y progresiva expansión, el 11 de marzo de 2020, en una rueda de prensa mundial liderada por Tedros Adhanom Ghebreyesus, director general de la OMS, fue decretado el estado de pandemia, y fueron emitidas algunas de las recomendaciones consideradas más eficaces para hacer frente a la situación. Posteriormente, y a pesar de las extensas medidas de contención, la enfermedad ha continuado avanzando hasta afectar al resto de los países del mundo.

A día 27 de julio de 2021, pasado algo más de un año del inicio de estos cuadros, han sido confirmados mediante test diagnósticos, un total de 195.079.027 casos en todo el mundo, con un total de muertes directas de 4.173.161, según datos de la Johns Hopkins University & Medicine⁴. España, que se ha encontrado entre los países más afectados, sobretodo al comienzo de la epidemia, alcanza a día 27 de julio de 2021, 4.368.453 casos confirmados, y en torno a 81.323 fallecidos declarados, por afectación directa por COVID-19^{4,5}. *(Figuras 1 y 2)*

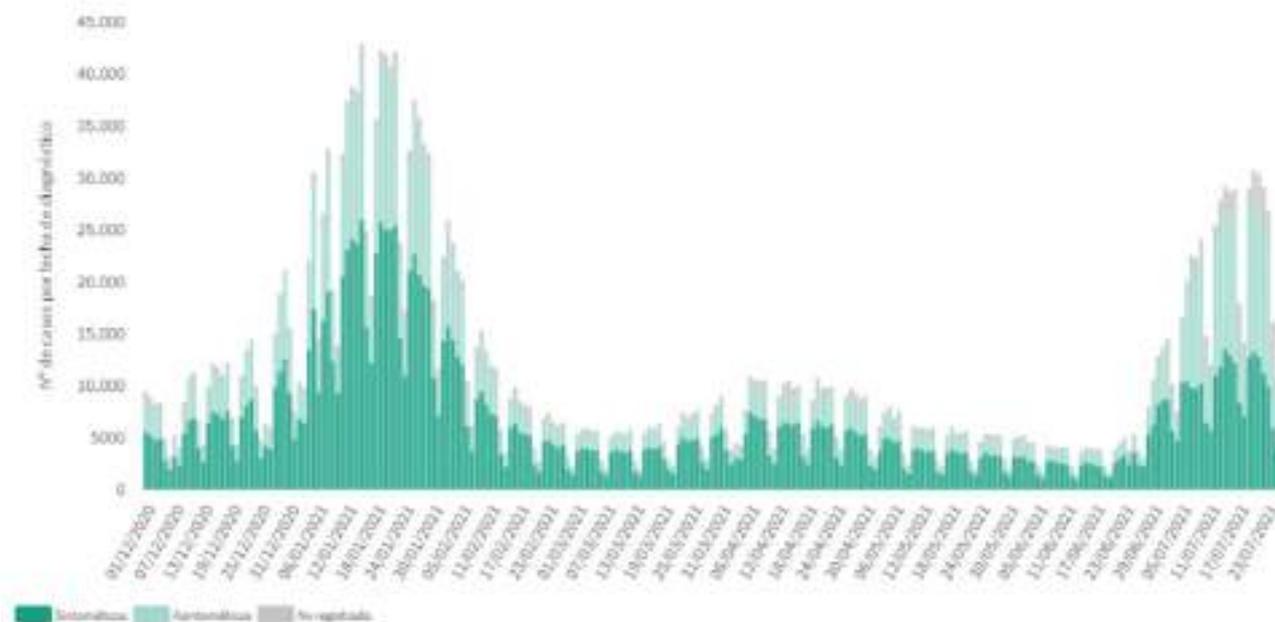


Figura 1. Casos diarios confirmados de COVID-19 en España desde el 1.12.2021 al 27.07.2021 (datos consolidados a las 14:00 horas del 27.07.2021). Fuente: Centro de Coordinación de Alertas y Emergencias Sanitarias. Ministerio de Sanidad. Gobierno de España. Consultado 15 de junio de 2021.

Disponible en:

https://www.mscbs.gob.es/profesionales/saludPublica/ccayes/alertasActual/nCov/documentos/Actualizacion_398_COVID-19.pdf 5

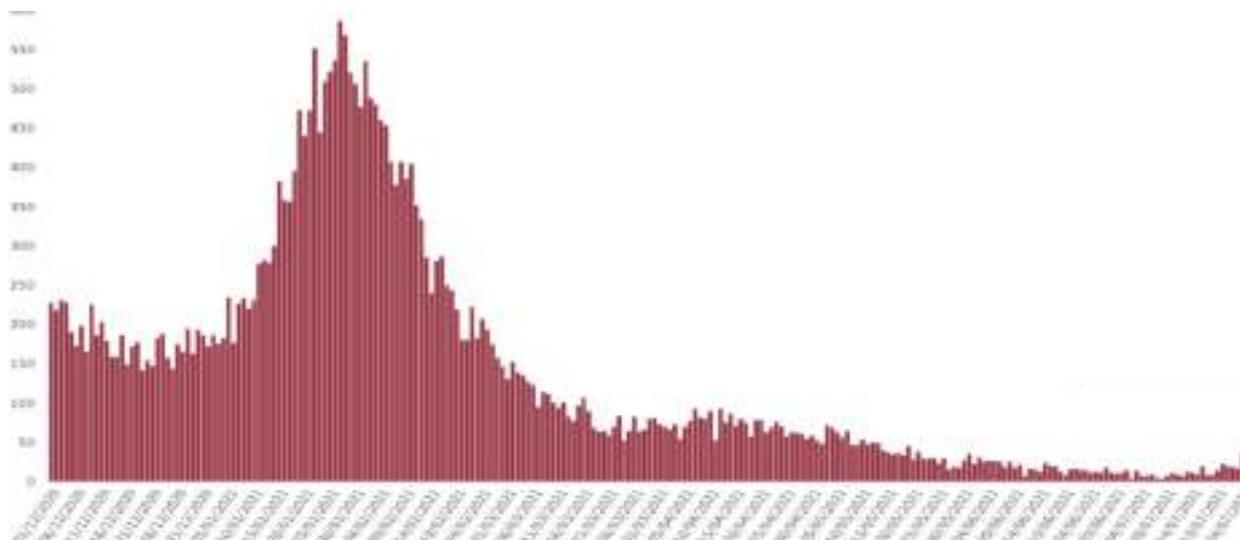


Figura 2. Número de fallecidos directos diarios por COVID-19 por fecha de defunción en España desde el 1.12.2021 al 27.07.2021 (datos consolidados a las 14:00 horas del 27.07.2021). Fuente: Centro de Coordinación de Alertas y Emergencias Sanitarias. Ministerio de Sanidad. Gobierno de España. Consultado 15 de junio de 2021. Disponible en:

https://www.mscbs.gob.es/profesionales/saludPublica/ccayes/alertasActual/nCov/documentos/Actualizacion_398_COVID-19.pdf

1.2. Evolución epidemiológica y comportamiento del virus

Todavía se desconoce el verdadero origen de la pandemia. Han sido revisadas las causas de muerte en las semanas previas y durante el período de agosto-diciembre de 2019 en China. Los datos de vigilancia de la mortalidad mostraron pocas fluctuaciones inesperadas en la mortalidad antes de diciembre de 2019.

Considerando que el período desde el inicio de la enfermedad hasta la muerte asociada a COVID-19 es de 17 días, las muertes específicas por neumonía en la semana 3 de 2020 en Wuhan sugieren que la transmisión se generalizó en la primera semana de enero de 2020. La tasa de mortalidad registrada en Wuhan y su comparación con las cifras ofrecidas para el resto de Hubei, sugieren que la transmisión en Wuhan aconteció de forma previa a la generalización en el resto de Hubei.

El impacto socio sanitario generó, desde el principio, numerosas dudas sobre el manejo, el comportamiento y la evolución de la pandemia. Incluso, hoy en día, con medidas de vacunación en proceso, siguen existiendo dudas sobre el futuro comportamiento del virus, y si cabe esperar una nueva oleada de la enfermedad, puesto que se siguen observando casos en pacientes asintomáticos e incluso en pacientes vacunados, que presentan resultados positivos mediante reacción en cadena de la polimerasa con transcriptasa reversa (RT-PCR) frente al SARS-CoV-2.

Sin embargo, las numerosas investigaciones y la ingente información reportada desde el inicio han facilitado la comprensión del virus y la implementación de medidas de protección y detección precoz de los casos, con el fin de controlar la transmisibilidad. Gracias al conocimiento del comportamiento del virus, y al estudio de su evolución han podido ser emitidas las recomendaciones generales de tratamiento y aislamiento.



1.2.1. Período de incubación e intervalo serial

El período de incubación es la duración entre la exposición inicial y el inicio de los síntomas de la enfermedad, y este ha sido empleado para calcular el tiempo de cuarentena que un contacto de un caso debe realizar para evitar la transmisión de la infección a otras personas. El período de incubación mediano de la COVID-19 es de 5,1 días (IC 95% 4,5 a 5,8). A los 11,7 días (IC 95% 9,7 a 14,2) el 95% de los casos sintomáticos han desarrollado ya sus síntomas^{6,7,8}.

El intervalo serial es el tiempo que transcurre desde que un caso inicia la enfermedad, hasta que lo hace un caso secundario o contacto de este. Se ha observado, en numerosos trabajos, que este es menor que el período de incubación, lo que ha llevado a constatar que existe un riesgo de transmisibilidad en los 1-2 días previos al inicio de los síntomas⁹⁻¹². Gracias a estas conclusiones, se han podido establecer estrategias de aislamiento y estudio de contactos de una manera más eficaz.

1.2.2. Mecanismos de transmisión

Los principales mecanismos de transmisión de humano a humano se generan principalmente mediante el contacto y la inhalación de las gotas y aerosoles respiratorios emitidos por un enfermo hasta las vías respiratorias superiores e inferiores de una persona susceptible. También se puede producir por contacto indirecto a través de las manos u objetos contaminados con las secreciones respiratorias del enfermo y con la conjuntiva del susceptible.

Incluso ha sido demostrada la presencia de partículas virales viables en el aire de ciertos habitáculos en los que ha habido presencia de individuos infectivos¹³⁻¹⁵ en

entornos cerrados y concurridos, especialmente mal ventilados, y en los que se realicen actividades que aumenten la generación de aerosoles como hacer ejercicio físico, hablar alto, gritar o cantar. El conocimiento de dichos patrones de contagio, así como el establecimiento del promedio de casos infectados a partir de un caso índice (número básico- R_0) y el número de infectados por día y contacto (número efectivo - R_e), nos ha permitido valorar la situación cambiante de la epidemia, y la eficacia de las medidas de aislamiento y distanciamiento social. (Figura 3)



Figura 3. Número de reproducción efectivo (R_e) en España desde el 25 de febrero hasta al 12 de abril de 2020 y medidas de salud pública implementadas durante la pandemia. Fuente: Fuente: Centro de Coordinación de Alertas y Emergencias Sanitarias. Ministerio de Sanidad. Gobierno de España. Consultado 15 de junio de 2021. Disponible en: https://www.mscbs.gob.es/profesionales/saludPublica/ccayes/alertasActual/nCov/documentos/IT_Coronavirus.pdf

Sin embargo, a pesar de existir estimaciones del potencial infectivo del virus, la transmisión del SARS-CoV-2 no es homogénea, ya que no todos los casos contribuyen de la misma forma a la transmisión de la enfermedad. Existirán casos que no producirán ningún caso secundario, otros producirán un número pequeño de

casos secundarios y, por último, un pequeño número de casos primarios producirán un gran número de casos secundarios, por encima de lo estimado como R_0 . Este fenómeno es lo que se conoce como eventos *superdiseminador*, y dependerán del factor de dispersión^{16,17}, así como de la gravedad del cuadro que desarrolle el caso enfermo primario; ya que la transmisión de la infección será más intensa y duradera en los casos más graves^{18,19} (Figura 4).

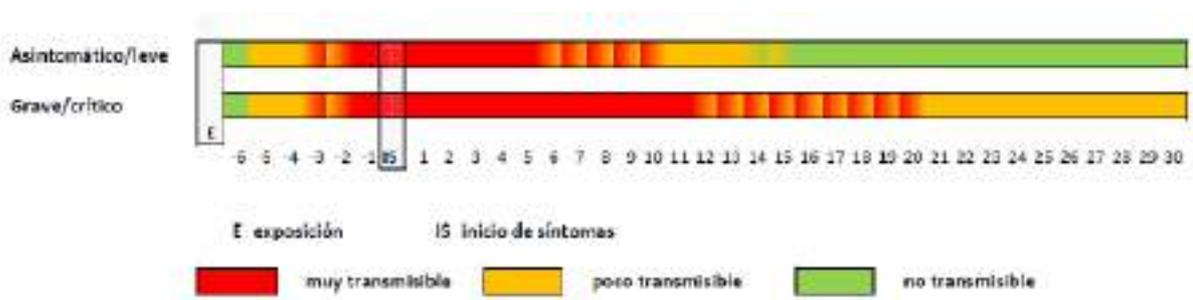


Figura 4. Períodos medios de transmisibilidad según la gravedad de los casos de COVID 19.

Fuente: Fuente: Centro de Coordinación de Alertas y Emergencias Sanitarias. Ministerio de Sanidad. Gobierno de España. Consultado 15 de junio de 2021. Disponible en: <https://www.mscbs.gob.es/profesionales/saludPublica/ccayes/alertasActual/nCov/documentos/IT Coronavirus.pdf>

Gracias a dichas estimaciones, se ha hecho posible la adecuación de medidas de aislamiento y restricción interpersonal, así como el establecimiento de protocolos de control y estudio de contactos. El hecho de que un paciente con un cuadro de mayor gravedad tenga un potencial infeccioso más elevado, no implica que debamos enfocar la atención mayoritaria en él, sino todo lo contrario. Estos datos nos sugieren que centremos muchas de nuestras estrategias en la población que con menor gravedad puede diseminar, en ocasiones inconscientemente, la enfermedad. Afortunadamente, dado el estado de alerta sanitaria, los individuos con afectación grave se encontraban aislados y bajo control en las áreas hospitalarias. Sin embargo, la población pauci o

asintomática e infectada, supone todavía un riesgo de transmisibilidad muy alto, y controlar a este tipo de población se ha convertido en un pilar fundamental de control de la pandemia. Esto pone de manifiesto la importancia en la gestión de herramientas de detección precoz. Además de las medidas de aislamiento, los programas de detección mediante pruebas diagnósticas moleculares masivas fueron una de las medidas más aplaudidas, y a la vez más complejas de establecer, dado el desabastecimiento de este tipo de tests.

Conforme se fue logrando una mayor obtención de tests moleculares, y se fue extendiendo a los niveles asistenciales ambulatorios, el porcentaje de infectados leves o asintomáticos fue creciendo. (Figura 5). En algunas poblaciones, estrategias de tests masivos ayudaron a un mayor control de los individuos potencialmente infectivos. Sin embargo, esto no ha sido posible de forma homogénea en todo el mundo, ni siquiera en todo el país.

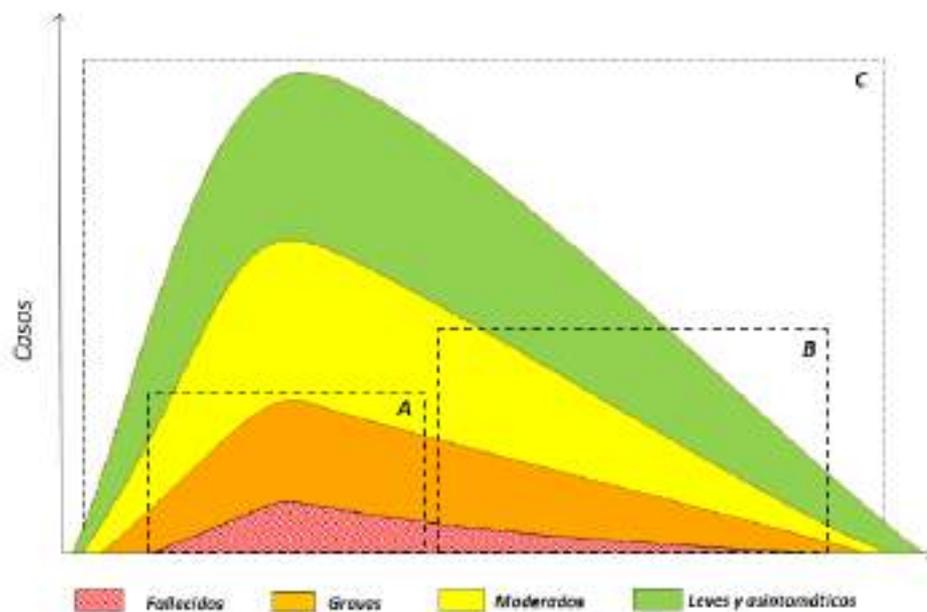


Figura 5. Estimación de la gravedad y la letalidad en distintos momentos de la primera ola de la epidemia: febrero a mayo de 2020. A: estimación en la fase inicial y el pico de la epidemia, sobre casos observados mayoritariamente graves. B: estimación en la fase posterior al pico de la epidemia



con la realización de pruebas diagnósticas a casos más leves o asintomáticos. C: estimación mediante estudios de seroprevalencia. Fuente: Fuente: Centro de Coordinación de Alertas y Emergencias Sanitarias. Ministerio de Sanidad. Gobierno de España. Consultado 15 de junio de 2021. Disponible en:
https://www.msbs.gob.es/profesionales/saludPublica/ccayes/alertasActual/nCov/documentos/IT_Coronavirus.pdf

Por otro lado, la limitación de la movilidad de los individuos potencialmente infectivos, las dificultades logísticas y necesidades de reubicación de los espacios asistenciales, así como el riesgo de contagio de profesionales, no siempre con las medidas de protección adecuadas a su disposición, hizo que se barajasen otros elementos diagnósticos.

1.3. Comportamiento clínico de los afectados por SARS-CoV-2

Desde el inicio de la pandemia, China y Estados Unidos (EE. UU.) han reportado una amplia información de las características clínicas y la evolución de la COVID-19 ^{6, 20-24}. El conocimiento de las características clínicas y los factores de mal pronóstico posibilita un mejor manejo y un mayor control de la transmisibilidad. En Europa, y más concretamente en España, durante los meses de marzo de 2020 no se disponía de datos ni de trabajos que describiesen las peculiaridades de nuestra población.

En muchas ocasiones, la extrapolación de los datos recopilados desde China y EE. UU. a la población española podría verse limitada. Las diferencias sociodemográficas de ambas poblaciones, de cada uno de los sistemas sanitarios y de la prevalencia de las comorbilidades presentadas en la población europea y española, hacían necesario un estudio diferenciado.

En la mayoría de los trabajos presentados, las características clínicas más frecuentes fueron la fiebre, la tos seca y la disnea. En lo que se refiere a las comorbilidades, la obesidad, las enfermedades respiratorias y cardiovasculares; así como la edad avanzada, fueron demostradas como variables de mal pronóstico, asociadas a una evolución desfavorable^{6,20-24}.

Los trabajos que posteriormente han continuado analizando las características de riesgo de los enfermos, siguen apuntando de forma consistente a que la presencia de enfermedades subyacentes como la diabetes, la hipertensión, las enfermedades cardiovasculares o las enfermedades respiratorias son factores de riesgo para la progresión de la enfermedad²⁵⁻²⁷.

Es importante destacar que los datos facilitados desde la comunidad científica durante los inicios de la pandemia provenían de las poblaciones descritas, y que, a pesar de la extensión a Europa, no disponíamos de datos ni de características de comportamiento en las regiones europeas inicialmente afectadas, como Lombardía. En lo que se refiere a la gravedad de los cuadros clínicos, el espectro clínico de la COVID-19 varía desde formas asintomáticas o pauci sintomáticas hasta formas más graves. Se ha estimado que la proporción de pacientes asintomáticos es del 30-40 %²⁸.

Los estudios epidemiológicos registrados en China apuntaron que en torno a un 81% de los infectados presentaban sintomatología leve. Dichos datos, hacían pensar que podría existir una infraestimación de los casos oligo sintomáticos entre la población general y un peor control de la transmisibilidad, consecuencia de la levedad de los síntomas⁶. El 14% presentó enfermedad grave en forma de disnea, hipoxia o afectación pulmonar mayor del 50 % detectada mediante pruebas de imagen. El 5%



presentó enfermedad crítica, manifestada por insuficiencia respiratoria, shock o disfunción multiorgánica²⁹.

Dicha población en estado crítico por neumonías graves alcanza estados de SDRA y casi todos cumplen los criterios de Berlín definitorios para esta entidad³⁰. Sin embargo, un alto porcentaje de pacientes presenta complianzas normales, algo poco habitual en casos de SDRA grave. Esa diferenciación, se ha visto relacionada con varios factores:

1. La gravedad de la infección, la respuesta del huésped, reserva fisiológica y comorbilidades.
2. Respuesta ventilatoria del paciente a la hipoxemia.
3. Tiempo existente entre el inicio de la enfermedad y la asistencia en el hospital.

Fueron planteados a partir de aquí dos fenotipos, denominados L (low) y H (high).

(tabla 1)

Tabla 1. Clasificación, en función de las observaciones clínicas, mecánica pulmonar e imagen de TC, de 2 tipos de fenotipos de pacientes con COVID-19. Tomado de Gattinoni et al³⁰.

	Tipo L (low)	Tipo H (high)
Aspectos clínicos	Inicialmente respiración normal, como si cursara como una hipoxemia "silente" . Marcadamente hipocápnico	Marcadamente disneico Normo o hipercápnico
Mecánica pulmonar	Baja elastancia, complianza normal Bajo ratio ventilación/perfusión Por pérdida de regulación de la perfusión con una vasoplejía que comporta una pérdida de la vasoconstricción hipóxica pulmonar	Alta elastancia, baja complianza, descenso en volumen de gas secundario al edema pulmonar "Alto" shunt derecha-izquierda Alta fracción del gasto cardíaco que perfunde tejido no ventilado en regiones pulmonares dependientes, por el edema pulmonar

	<p>“Bajo” peso pulmonar (sólo moderadamente incrementado)</p> <p>TAC opacidades en vidrio-deslustrado únicamente subpleurales y pericisurales</p> <p>Baja reclutabilidad pulmonar La cantidad de tejido no ventilado es baja, y por ello poco reclutable.</p>	<p>Alto peso pulmonar</p> <p>Alta reclutabilidad pulmonar Al tener más zonas no ventiladas, aumenta la capacidad para reclutar esas zonas pulmonares</p>
--	---	--

Dicha diferenciación permite de forma lógica prever la fisiopatología y poder adaptar el soporte ventilatorio de forma individualizada en el paciente crítico.

Otro de los grupos, al que debemos atender, por tratarse del grupo más numeroso de la población infectada, es el compuesto por los casos paucisintomáticos, con un potencial riesgo de transmisibilidad mayor, y cuya detección precoz podría contribuir de forma decisiva en la contención del virus. Los pacientes con clínica leve deben ser una diana diagnóstica y terapéutica si se pretende el control del virus.

Ante esto, surge una doble necesidad que motiva el desarrollo del proyecto planteado. Por un lado, disponer de datos clínicos y características basales que nos permitan conocer la enfermedad en nuestro medio, para su mejor detección y manejo y la mejor previsión y prevención de aquellos casos con una posible evolución desfavorable. Por otro lado, buscar y aplicar estrategias diagnósticas enfocadas a la detección precoz de la población oligosintomática, para un mayor control de la transmisibilidad.

La organización de los sistemas asistenciales, y la accesibilidad durante el período de pandemia, de los servicios de urgencias, disponibles todo el día y durante todos los días de año, para todo ciudadano, sea cual sea su condición, hace de estos, el mejor escenario posible para la extracción de datos epidemiológicos reales.



1.4. Respuesta de los servicios de urgencias hospitalarios (SUH) españoles.

Creación de la Red SIESTA (Spanish Investigators on Emergency Situations TeAm)

Desde que fuera declarado el estado de alarma que nos retuvo en nuestras casas durante meses, únicamente los servicios esenciales presentaban servicio a los ciudadanos. En materia de salud, los SUH fueron y siguen siendo el lugar de asistencia permanente, durante 24 horas, los 7 días de la semana y los 365 días del año. Independientemente de cualquier condición física, psíquica y social.

Acostumbrados a la incertidumbre y a la resiliencia, los profesionales de los servicios de urgencias y emergencias colaboran desde hace años para la mejora del conocimiento mediante la obtención de evidencia científica de calidad. El crecimiento científico en este ámbito se ha mostrado considerable en las últimas décadas.

Ante la necesidad de generar conocimiento de calidad que permitiese hacer frente a la pandemia de COVID-19 en todo su espectro clínico y organizativo, fue propuesta una red de investigación, en abril de 2020, con el propósito fundamental de aunar esfuerzos investigadores entre profesionales de urgencias y emergencias. Bajo el nombre de red SIESTA (Spanish Investigators on Emergency Situations TeAm) y gracias a 11 núcleos de investigación liderados por urgenciólogos con amplia experiencia investigadora y trabajo en redes, fue creada la primera red transversal de investigación española con amplia representatividad de la situación de todo el país. Fue elaborada una hoja de ruta basada en la rapidez de ejecución y obtención de resultados para una publicación exprés de la evidencia obtenida entre varios centros españoles. Finalmente 61 centros españoles de 12 comunidades autónomas españolas contribuirían al crecimiento de un registro digital de pacientes atendidos con COVID-19 o con sospecha de esta entidad en los SUH.

Este escenario asistencial hacía propiciado el estudio más cercano a la realidad de los enfermos infectados, ya que, se calcula que más del 10% de infectados por SARS-CoV-2 consultó en un SUH durante marzo y abril de 2020. El carácter multicéntrico de la red de investigación facilitó la consecución de objetivos y la mejoría de los tiempos de estudio.

A pesar del gran estrés que generó la avalancha de pacientes, las características inherentes a la propia enfermedad y el impacto en la organización en dichos servicios (desde la redefinición de espacios y circuitos asistenciales, la reorganización de recursos humanos y la provisión de los recursos esenciales para poder ofrecer una asistencia de calidad y segura tanto para el usuario como para el profesional de urgencias), la capacidad de respuesta fue rápida y eficaz y fueron logrados los objetivos planteados en su gestación³¹⁻³⁴.

Todo ello pone de manifiesto que la creación de redes de investigación en el mundo científico facilita la consecución de objetivos comunes, mejora la competitividad de los investigadores y acelera el proceso de investigación; algo que en momentos de crisis es fundamental.

1.5. Pruebas diagnósticas

1.5.1. Pruebas analíticas

Determinadas alteraciones analíticas se asocian a un peor pronóstico. Entre ellas, la linfopenia, la elevación de enzimas hepáticas (aspartato transaminasa- AST. y alanina transaminasa - ALT), lactato deshidrogenasa (LDH), de proteína C reactiva (PCR), de ferritina, dímero D (DD) (> 1 µg/ ml), de troponina y creatinquinasa (CPK), tiempo de protrombina (TP) alargado y el daño renal agudo^{6,7}.



En el caso de los pacientes ingresados, se recomienda la monitorización de marcadores de inflamación como el recuento de leucocitos, linfocitos, recuento de plaquetas, IL-6 y ferritina sérica como marcadores de progresión potencial a enfermedad crítica. Además de ello, podemos emplear la procalcitonina como marcador de sobreinfección bacteriana. Numerosos trabajos demuestran su asociación con un peor pronóstico^{25, 35-39}.

Además de ello, se ha demostrado que hasta el 20% de los pacientes con COVID-19 tienen una función de coagulación anormal. Dicha alteración viene determinada por la alteración de las células tisulares que, tras ser infectadas, provocan la liberación de citocinas y la expresión de factores tisulares, provocando finalmente un estado de hipercoagulabilidad. Esto incrementará el riesgo de trombosis, aumentando con ello la isquemia y la hipoxia tisular, lo que conduce a la progresión de la enfermedad a enfermedad crítica o muerte. Es por ello por lo que, cuando el dímero D se encuentra alterado ($> 0,5$ mg/L), indica hipercoagulabilidad de la sangre y sugiere el deterioro de los pacientes. Al mismo tiempo, el SARS-CoV-2 puede causar daño al miocardio por acción directa y / o indirecta. La lesión directa consiste en infectar cardiomiocitos mediante la identificación del receptor de la enzima convertidora de angiotensina-2 (ACE-2), mientras que la lesión indirecta puede ser causada por una tormenta inflamatoria inducida por la respuesta inmune y / o por un desequilibrio del suministro de oxígeno inducido por el síndrome de dificultad respiratoria aguda. Cuando $hs-cTnI > 28$ pg / mL, sugiere la posibilidad de un mayor deterioro de la condición del paciente²⁵.

1.5.2. Pruebas moleculares

Las pruebas empleadas para la detección de una infección activa (PDIA) están basadas en:

- Detección de antígenos (Rapid Antigen Diagnostic Test, RADT)
- Detección de ARN viral mediante una RT-PCR o una técnica molecular equivalente.

La realización de una u otra PDIA, o una secuencia de ellas, dependerá del ámbito de realización, de la procedencia del caso sospechoso, la disponibilidad y los días de evolución de los síntomas.

La prueba estándar para detectar SARS-CoV-2 fue y es la reacción en cadena de la polimerasa con transcriptasa inversa (RT-PCR) obtenida habitualmente de muestra nasofaríngea o de secreciones respiratorias. Dicha técnica es muy sensible y altamente específica, así como ampliamente utilizada y estandarizada en los laboratorios de microbiología para el diagnóstico de muchas infecciones, por lo que se considera la técnica de referencia, tanto para asintomáticos como para sintomáticos. La RT-PCR para la detección de RNA de SARS-CoV-2 fue cambiante desde la aparición de los primeros tests moleculares, se cree que es altamente específica, pero la sensibilidad puede oscilar del 60-70 %⁴⁰ al 95-97%⁴¹ por lo que los falsos negativos se hicieron un problema clínico real, especialmente en las fases precoces de la enfermedad. La sensibilidad varía según el tiempo transcurrido desde la exposición al SARS-CoV-2, con una tasa de falsos negativos del 100 % el primer día después de la exposición, que disminuye al 38% el día de inicio de los síntomas y al 20 % el tercer día de sintomatología, su nivel más bajo⁴². Su sensibilidad, además de ello, también depende de la carga viral en vías respiratorias, por lo que un resultado



negativo en un paciente con síntomas no descarta por completo la infección. Otra limitación importante radica en la obtención de la muestra, que requiere personal entrenado, que disponga de un equipo de protección individual adecuado, y la disponibilidad de laboratorios preparados para su procesamiento en los mismos centros de extracción. Estos hechos supusieron una verdadera limitación, y una heterogeneidad en el manejo, ya que el tiempo de espera del resultado, habitualmente no inferior a 12-24 horas, y el desabastecimiento de dichas pruebas a lo largo de la pandemia, dificultó enormemente la confirmación diagnóstica precoz en determinados centros. En muchas regiones de España no se disponían de pruebas para realizar, viéndose obligadas al envío de las muestras a laboratorios externos, lo que hacía imposible el diagnóstico precoz³¹.

La consideración de dichas pruebas, junto a los síntomas que sugieren infección, nos facilita la categorización en diferentes tipos de casos. Tiene interés detallarlo en nuestro trabajo, dado que, por el momento pandémico en el que fueron llevados a cabo los trabajos que conforman esta tesis doctoral, algunos de los pacientes incluidos fueron categorizados en cada una de las siguientes circunstancias.

- Caso sospechoso:

Cualquier persona con un cuadro clínico de infección respiratoria aguda de aparición súbita de cualquier gravedad que cursa, entre otros, con fiebre, tos o sensación de falta de aire. Otros síntomas como la odinofagia, anosmia, ageusia, dolor muscular, diarrea, dolor torácico o cefalea, entre otros, pueden ser considerados también síntomas de sospecha de infección por SARS-CoV-2 según criterio clínico.

- Caso probable:

Persona con infección respiratoria aguda grave con cuadro clínico y radiológico compatible con COVID-19 y resultados de PDIA negativos, o casos sospechosos con PDIA no concluyente.

- Caso confirmado con infección activa:

Persona que cumple criterio clínico de caso sospechoso y PDIA positiva.

Persona asintomática con PDIA positiva. En situaciones de cribado, únicamente se considerará caso confirmado si se obtiene una PCR positiva.

1.5.3. Pruebas de imagen: radiografía torácica

El diagnóstico de la infección por COVID-19 es microbiológico, sin embargo, las técnicas de imagen tienen un papel importante para apoyar el diagnóstico, graduar la gravedad de la enfermedad, guiar el tratamiento, detectar posibles complicaciones y valorar la respuesta terapéutica.

Por ello, el papel de las pruebas de imagen en estos enfermos es crucial. La radiografía torácica es la prueba más extendida, por su amplia accesibilidad y su bajo coste. La radiografía torácica óptima incluye las proyecciones anteroposterior y lateral en bipedestación, algo que en muchos casos y en los casos más críticos no es posible, por lo que se recurre a los aparatos portátiles, que permiten limitar la transmisión del virus y son accesibles a pacientes encamados con limitada



movilización. Es la prueba radiológica recomendada en primera instancia por el American College of Radiology⁴³.

Sin embargo, la sensibilidad de la radiografía torácica tiene un alto porcentaje de falsos negativos, especialmente cuando se trata de radiografías portátiles. Algunos trabajos demuestran un porcentaje de sensibilidad aproximado de 69%. [95% CI: 56-80, $p < 0.009$ ^{44,45}. Aunque esté demostrada su limitada sensibilidad, está aceptado que se obtenga como herramienta de triaje y método diagnóstico en numerosas sociedades⁴⁶⁻⁴⁹.

Los hallazgos suelen aparecer a los 10-12 días del inicio de los síntomas. Los más frecuentes son las opacidades del espacio aéreo, en forma de consolidaciones o, como opacidades en vidrio deslustrado^{50,51,52}.

Suelen presentar morfología redondeada y una distribución multifocal bilateral parcheada o confluyente, que afecta predominantemente a la periferia de campos inferiores (*Figura 6*).

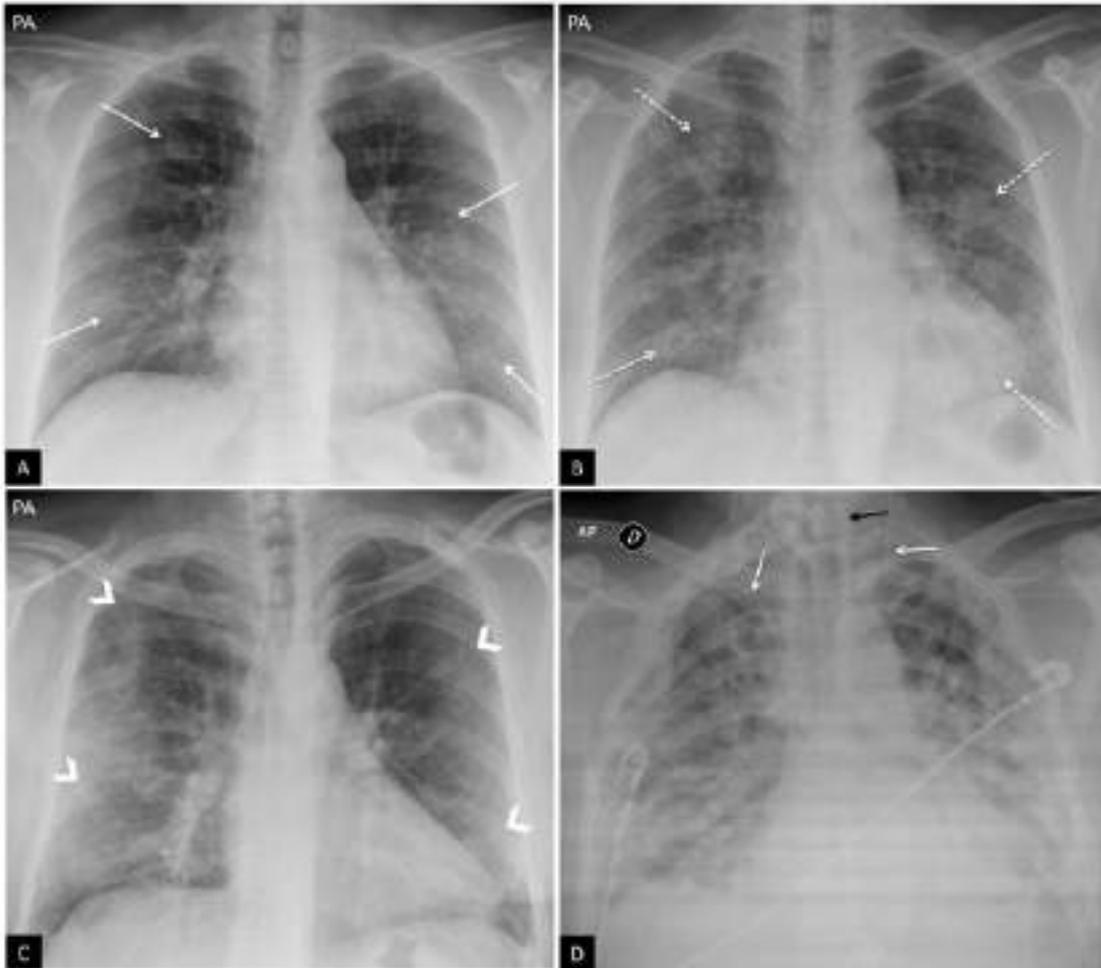


Figura 6. Hallazgos radiológicos típicos de la neumonía por SARS-CoV-2. Tomado de Martínez Chamorro E, et al.

A) Radiografía de tórax posteroanterior (PA). Patrón intersticial-reticular de predominio periférico (flechas). B) Misma paciente que en imagen A. Radiografía de tórax PA realizada 3 días después. Se objetivan tenues opacidades alveolares (flechas punteadas) redondeadas bilaterales y periféricas. C) Opacidades periféricas bilaterales en campos superiores, medios e inferiores (puntas de flecha), en paciente con COVID-19. D) Múltiples áreas de consolidación confluentes difusas bilaterales que afectan extensamente a ambos pulmones. Presencia de dos vías venosas centrales, una yugular izquierda y otra subclavia derecha (flechas blancas) y de sonda digestiva (flecha negra).

Han sido propuestos sistemas de puntuación de estadificación basados en los hallazgos radiológicos, todos ellos con el fin de generar un lenguaje común, monitorizar la evolución y estadificar la gravedad de estos enfermos⁵⁰⁻⁵⁴. Sin embargo, no existe por el momento consenso internacional para emplear uno sobre otro.



1.5.4. Pruebas de imagen: tomografía axial computarizada

La tomografía computarizada (TC) constituye un complemento necesario, en su mayoría para confirmar el diagnóstico, detectar complicaciones, así como valorar diagnósticos alternativos. Esta última constituye el *gold estándar*, y muestra de forma característica opacidades en vidrio deslustrado (80.0% [95% CI 67.3–90.4]) y afectación neumónica bilateral (73.2% [95% CI 63.4–82.1]) de predominio en regiones periféricas y posterobasales^{45,55}. La TC alcanza una precisión diagnóstica con sensibilidad (S) de hasta el 98% y especificidad (E) del 25%, con valores predictivos positivos (VPP) de 65% y negativo (VPN) de 83%^{24,55}. Muestra, además, evidencias radiológicas precoces, a los 6-11 días del inicio de los síntomas¹. Si bien es cierto que la TC podría generar un porcentaje de falsos positivos, en época de pandemia, considerando la exponencial transmisión, dicho porcentaje es asumible. Esto puede ser debido, por un lado, a la coincidencia de signos radiológicos con otras neumonías virales, y por otro, a la limitada S de las pruebas de RT-PCR (71%, con $p < 0.001$)^{24,56,57}.

Numerosos trabajos proponen, por todo ello, el uso de la TC como prueba inicial en el diagnóstico precoz, especialmente en áreas de pandemia^{24,45,58}. Sin embargo, existen varios aspectos que generan controversia al respecto: por un lado, a pesar de una alta sensibilidad, se ha descrito una especificidad del 25%, ya que los hallazgos pueden ser compatibles también con neumonías de otra etiología.

Además, la disponibilidad de la técnica y la necesaria reestructuración de los servicios de radiología, así como los efectos nocivos secundarios de la radiación y el riesgo que entraña la exposición infectiva del personal sanitario, podrían limitar las indicaciones e incluso llevarnos a valorar otras alternativas diagnósticas.

Las indicaciones recogidas por la Sociedad Española de Radiología Médica (SERAM)⁵⁹ contemplan los siguientes escenarios, como indicaciones para el estudio tomográfico:

- Discrepancia clínica/analítica/radiológica: pacientes graves con alta sospecha clínica o analítica, radiografía de tórax normal y dificultad para obtener PCR o con PCR negativa o no concluyente.
- Pacientes con COVID-19 confirmada y empeoramiento clínico y/o analítico con sospecha de embolia pulmonar, sobreinfección o aparición de derrame pleural.
- En pacientes graves con sospecha clínica, en quienes ha de tomarse una decisión en cuanto a su ubicación hospitalaria en UCI convencional (limpia) o UCI de aislamiento (infectados por COVID-19).
- En pacientes con otra patología crítica, con sospecha o duda diagnóstica de ser positivos, que requieren tomar una decisión terapéutica inmediata y, por tanto, un diagnóstico rápido para elevar la protección de los profesionales intervinientes (cirugía, técnicas intervencionistas).

Los hallazgos típicos encontrados en la TC son⁶⁰:

- Opacidades en vidrio deslustrado (*Fig. 7A*): consisten en un aumento tenue de la atenuación pulmonar que permite ver a su través sin llegar a borrar las estructuras vasculares subyacentes. Es el hallazgo predominante independiente del estadio de la enfermedad y el más precoz
- Consolidación (*Fig. 7B*): consiste en un aumento de la atenuación pulmonar que borra los vasos y las paredes de la vía aérea. Es el segundo patrón por frecuencia e indica progresión de la enfermedad.
- Reticulación periférica (*Fig. 7C*) por engrosamiento de los septos inter- e intralobulillares. Aumenta con el curso prolongado de la enfermedad.



- Patrón en empedrado (*Fig. 7D*): patrón lineal por engrosamiento de septos interlobulillares que se superpone a un patrón en vidrio deslustrado subyacente. Se debe a edema alveolar e inflamación intersticial aguda. Es un signo de progresión de la enfermedad.

Existen otros signos menos frecuentes (*Figura 8*)

- Signo del halo invertido
- Signo de la burbuja de aire-vacuola
- Cambios en la vía aérea, con dilataciones bronquiales en las áreas de vidrio deslustrado y engrosamiento de la pared bronquial por inflamación.
- Vasos prominentes
- Alteraciones pleurales y subpleurales

El derrame pleural, el derrame pericárdico, las linfadenopatías, los cambios quísticos y el neumotórax son algunos de los hallazgos poco comunes, pero posibles, generalmente asociados a los cuadros graves o progresión de la enfermedad.

La distribución de la afectación suele ser multifocal, bilateral, de distribución periférica y subpleural. Puede haber opacidades en vidrio deslustrado unilaterales, principalmente en las fases tempranas. Aunque todos los segmentos pulmonares pueden estar involucrados, existe predilección por los lóbulos inferiores.

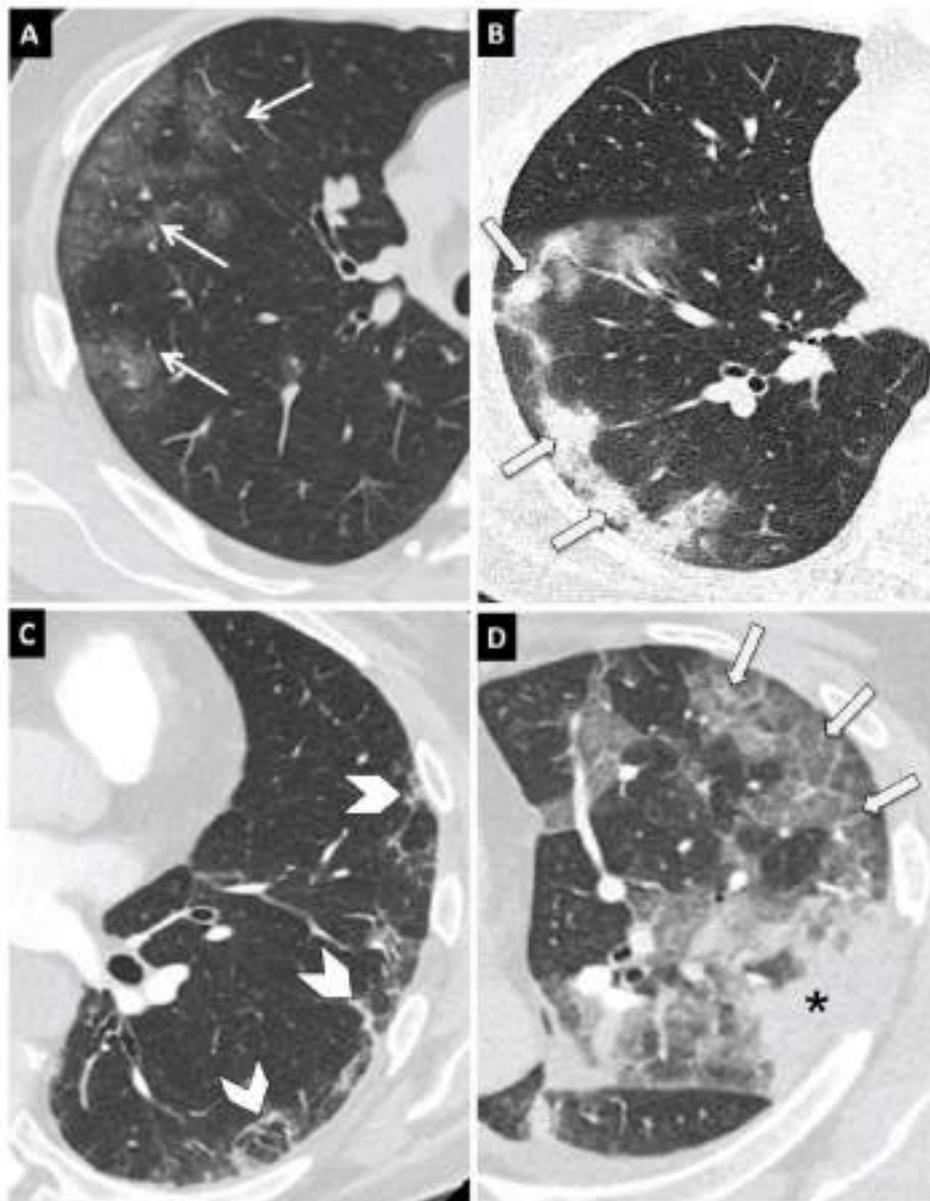


Figura 7. Hallazgos típicos de neumonía COVID-19 en tomografía computarizada (TC). Imágenes axiales de TC de tórax con cortes de 1 mm. Tomado de Martínez Chamorro E, et al.⁵⁴

- A) Opacidades en vidrio deslustrado de morfología redondeada y distribución periférica y subpleural (flechas). B) Consolidaciones de predominio periférico y subpleural (flechas). C) Reticulación de localización periférica y subpleural (puntas de flecha). D) Opacidades en vidrio deslustrado periféricas con engrosamiento de septos inter- e intralobulillares superpuesto en relación con patrón en empedrado (flecha). Se observa además una consolidación periférica (asterisco).

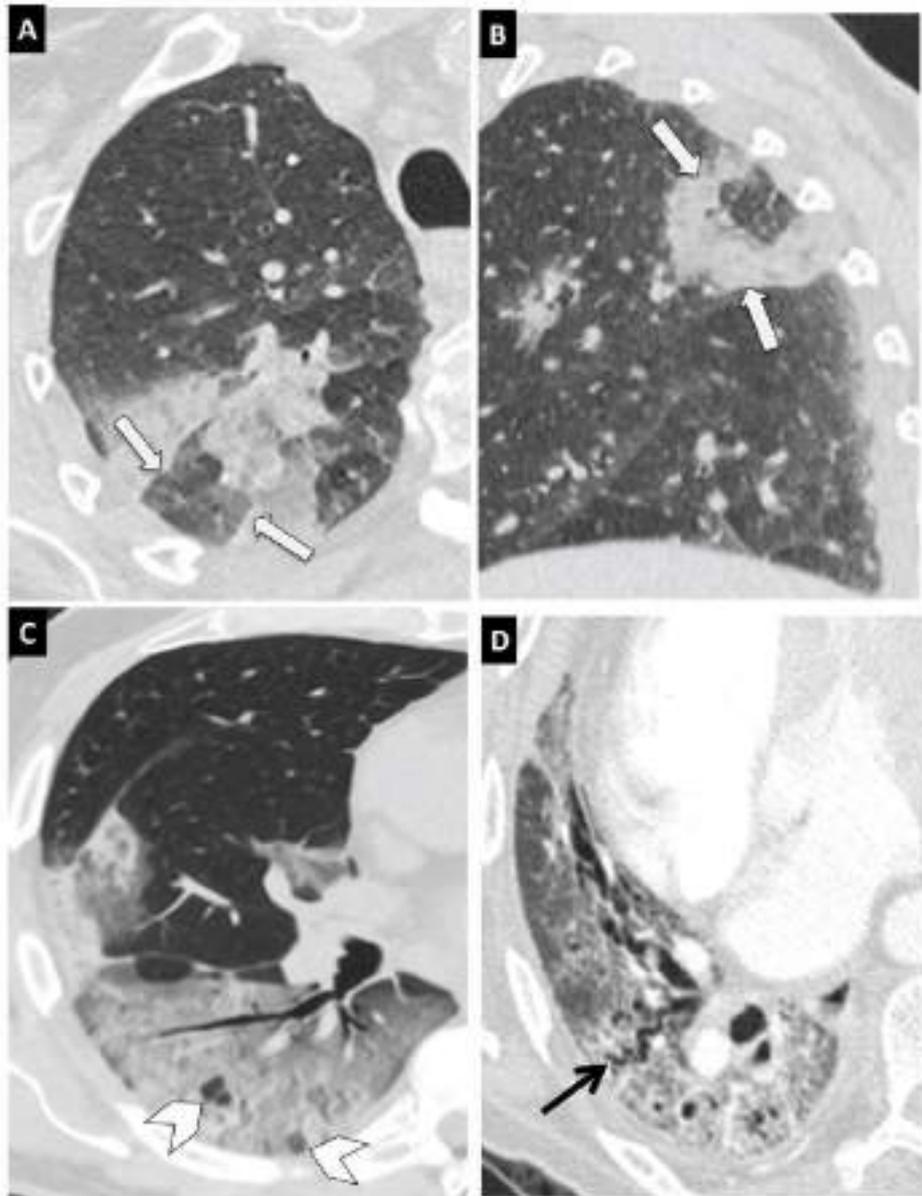


Figura 8. Hallazgos típicos de neumonía COVID-19 en tomografía computarizada (TC).

Imágenes de TC de tórax con cortes de 1 mm. Tomado de Martínez Chamorro E, et al.⁵⁴

A y B) Imágenes axial (A) y sagital (B) que muestran una lesión en el segmento posterior del lóbulo superior derecho con el signo del halo invertido (flechas). C) Extensa afectación en vidrio deslustrado con áreas de consolidación en lóbulo inferior derecho con el signo de la vacuola (puntas de flecha). D) Alteración de la arquitectura del lóbulo inferior derecho con patrón en empedrado y dilatación bronquial (flecha negra).

La TC ha demostrado una buena correlación cronológica con el avance o el retroceso de la enfermedad pulmonar, así como las secuelas establecidas⁶¹⁻⁶⁷. Aunque también se han demostrado casos de pacientes infectados que en los primeros días de la infección la TC no mostraba datos patológicos, por lo que debemos considerar que una TC normal no descarta la infección por SARS-CoV-2.

De la misma manera que con la radiografía torácica han surgido propuestas de métodos de estadificación, para la TC también se han descrito escalas semicuantitativas en función de la afectación tomográfica. El parámetro más asociado a la gravedad del cuadro es el nivel de extensión de la afectación pulmonar. Sin embargo, ninguna de las escalas sugeridas ha sido validada, ni se ha mostrado superior a la otra, por lo que no ha sido estandarizada la técnica.

La comunidad China abogó desde el inicio por emplear dicha técnica como elemento de cribado inicial, especialmente el área con una alta probabilidad pre-test⁶⁷, incluyendo los hallazgos de esta en la categorización de la gravedad de sus pacientes. Fue elaborada una Guía para el Diagnóstico y Tratamiento de la Neumonía por el Nuevo Coronavirus de la Comisión Nacional de Salud China distinguiendo cuatro niveles de gravedad, evaluados mediante clínica y pruebas radiológicas como la TC⁶⁸:

1. Leve. Pacientes con síntomas leves y sin alteraciones en la TC. El virus no ha llegado a los alvéolos y permanece en la vía respiratoria superior. No hay reacción pulmonar.

2. Común. Pacientes con fiebre o signos de infección respiratoria y con cambios de neumonía en la TC. Suelen presentar áreas de atenuación en vidrio deslustrado que representan una ocupación parcial de los espacios alveolares por exudado. La pared alveolar está intacta^{69,70}.



3. Grave. Pacientes con al menos uno de los siguientes criterios:

- Distrés respiratorio, frecuencia respiratoria ≥ 30 /min.
- Saturación de oxígeno en dedo (SaO₂) $\leq 93\%$ en reposo.
- Presión parcial de oxígeno arterial (PaO₂)/fracción de oxígeno inspirado (FiO₂) ≤ 300 mmHg.

En este estadio, la TC puede mostrar patrón en empedrado.

4. Crítico. Pacientes con al menos uno de los siguientes criterios:

- Fallo respiratorio con necesidad de ventilación mecánica.
- Shock.
- Fallo multiorgánico.

En la TC de este nivel de gravedad, se presentarán extensas consolidaciones difusas que pueden tener la apariencia de “pulmón blanco”.

Sin embargo, no todas las áreas disponen de tomografía para estadificar los enfermos con COVID19 y la extensa afectación en situación pandémica, así como los riesgos de la transmisibilidad han limitado el desarrollo de este sistema de estadificación. Usar una TC en cada paciente supone un gasto de recursos elevado y una exposición innecesaria a radiación a muchos pacientes con sintomatología leve: Por otro lado, muchos pacientes en estado crítico ven limitada su movilización a las áreas de radiología. Además, el desplazamiento y la transferencia de estos enfermos podría provocar una mayor propagación de la infección en el ámbito sanitario⁷¹.

Ante estas limitaciones surge el segundo objetivo de nuestro trabajo, enfocado en buscar y aplicar otros elementos diagnósticos alternativos a la radiografía torácica, la tomografía computarizada y las pruebas moleculares. Dicha alternativa es la

ecografía pulmonar, respaldada por su elevada sensibilidad para el diagnóstico de neumonía^{72,73}, y con una aceptable correlación con la tomografía, para la según muestran algunos estudios, en la detección de enfermos con COVID con afectación pulmonar^{71,74-78}.

1.5.5. *Otras pruebas de imagen: ecografía pulmonar*

En lo que se refiere al diagnóstico de neumonía, existen numerosos estudios que en las últimas décadas ponen de manifiesto el potencial diagnóstico de la ecografía pulmonar. En dicha entidad, la sensibilidad alcanza hasta un 85% (95% IC: 0.84–0.87) y un 93% (95% IC: 0.92–0.95) de especificidad, con LR- y LR+ de 0.08 (95% IC: 0.04–0.15) y 11.05 (95% IC: 3.76–32.5), respectivamente^{72,73}.

Aplicado a la afectación respiratoria por SARS-CoV-2, la ecografía pulmonar podría ser de utilidad, debido a la obtención temprana de imágenes, en pacientes con sintomatología leve^{78,79} y población específica como mujeres embarazadas⁸⁰⁻⁸² y población pediátrica^{83,84}. Las principales ventajas de un manejo sistemático con ecografía pulmonar a pie de cama, sobretodo en los momentos de mayor incidencia, son la menor exposición fuera de áreas de aislamiento, así como la rapidez y la fiabilidad en el diagnóstico y el dinamismo que permiten monitorizar la evolución. Especialmente cuando LUS se realiza con un dispositivo de ultrasonido portátil, constituyendo una herramienta económica, accesible, fácil de usar y fácil de desinfectar, que permite evaluar la progresión de la patología cardiopulmonar en pacientes con neumonía COVID-19, incluso cuando existe limitación de los desplazamientos del enfermo (áreas de críticos, domicilios, centros de salud, residencias de tercera edad, hospitales de campaña...), evitando así el transporte del



paciente al departamento de radiología, sobretodo en los momentos de mayor incidencia.

La distribución característicamente periférica de la entidad, la hace un cuadro ajustado al potencial diagnóstico de dicha técnica, especialmente sensible en la detección de hallazgos pulmonares que comprometan a la superficie pleural⁸⁵.

La demostrada buena correlación con la TC^{71,74-78}, convierte a la ecografía pulmonar en una alternativa eficiente en el diagnóstico de neumonía intersticial asociada a COVID19⁸⁶⁻⁸⁸.

A pesar de haberse demostrado como una técnica con elevada sensibilidad para el diagnóstico precoz⁸⁹⁻⁹¹, no existen signos específicos ni protocolos estandarizados para su implantación y su especificidad presenta algunas limitaciones; similares a las que presenta la TC; ya que ninguna de ellas es capaz de determinar la etiología de los hallazgos detectados (*Figura 9*).

1.5.5.1. Técnica ecográfica

En lo que respecta a la técnica exploratoria. Los primeros protocolos de ecografía pulmonar recogen 6 y 8 áreas^{92,93}. Concretamente en la afectación pulmonar por COVID 19, es esencial considerar su distribución. La afectación difusa predominantemente en áreas posteriores y basales obliga a los expertos a ampliar las regiones torácicas sometidas a estudio⁹¹. Han sido propuestos protocolos de 12⁹⁴ 14⁹⁵ y 16 áreas⁹⁶ (*Figura 12*), sin obtener ninguno de ellos validación. Si bien es cierto que todos coinciden en que las áreas posteriores han de ser estudiadas de forma cuidadosa, algo que no recogen los protocolos clásicos de ecografía pulmonar. (*Figura 9 y 10*)

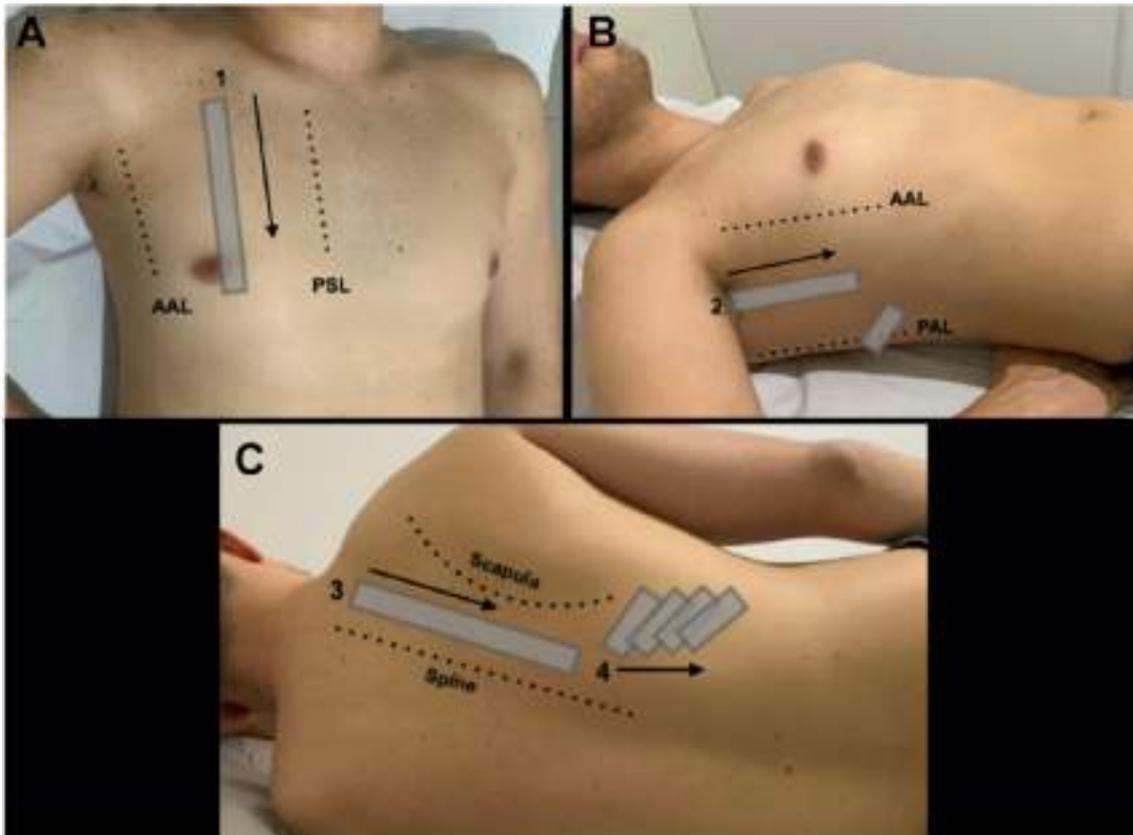


Figura 9. Técnica ecográfica exploratoria. Propuesta por Millington et al⁹¹, poniendo especial interés en las regiones pulmonares posteriores, dada la tendencia de la COVID-19 a afectar dichas áreas. A, Zona 1, los espacios intercostales en la línea clavicular media. B, Zona 2, los espacios intercostales en la línea axilar media, más el área justo por encima del diafragma en la línea axilar posterior. C, Zona 3 (los espacios intercostales entre la columna y la escápula) y la Zona 4 (el área debajo de la escápula). AAL 1/4 línea axilar anterior; PAL 1/4 línea axilar posterior; PSL 1/4 línea paraesternal

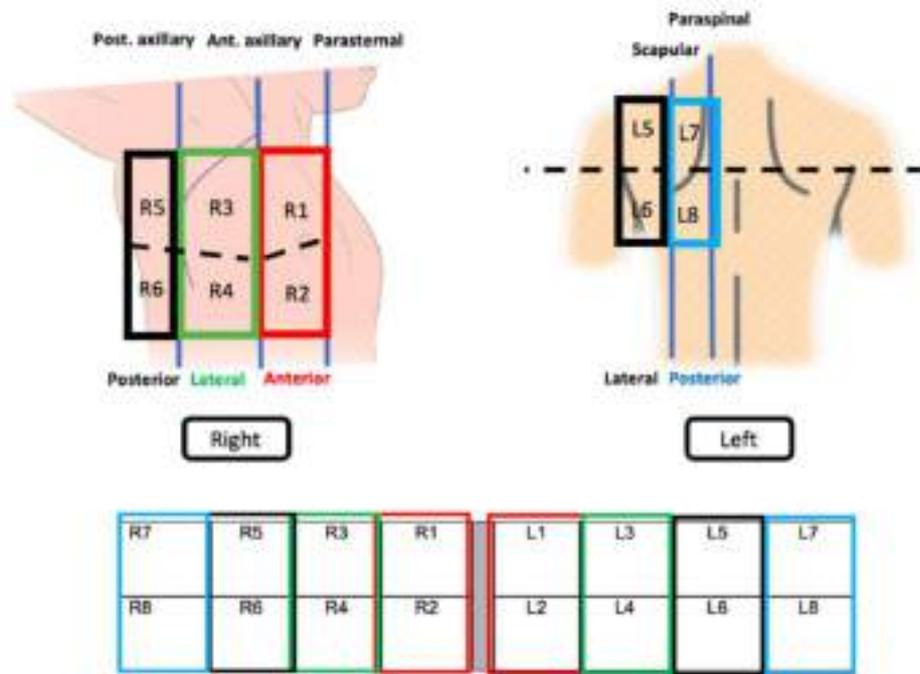


Figura 10. Propuesta exploratoria de 16 áreas. Tomada de Gargani, et al⁹⁰. Las áreas posteriores (L5 y R5, L6 y R6, L7 y R7, L8 y R8) han sido propuestas y divididas con el fin de que las zonas más predominantemente afectadas sean estudiadas. En pacientes en decúbito, con limitada movilización, las regiones R5 y R6 por detrás de la línea axilar se acercan a la valoración posterior.

A pesar de las diferentes propuestas, ninguna de las técnicas exploratorias presentadas ha sido validada ni ha demostrado superioridad.

En lo que respecta al equipo de sonografía, la mayoría de las series coinciden en el uso de una sonda convexa o microconvexa de baja frecuencia (3,5 – 6 MHz), o de una sonda sectorial. La profundidad torácica ajustada a la envergadura del paciente (8-10 cms) y la optimización de la imagen se hará mediante el ajuste de la ganancia y la desactivación de filtros (THI y MB). Se debe llevar a cabo un rastreo con la sonda en posición longitudinal, por todas las áreas pulmonares descritas. El transductor debe ser colocado de forma perpendicularmente al tórax del paciente.

La exploración debe ser rápida, dado el potencial infectivo de los pacientes y el explorador debe siempre realizarla con el equipo de protección individual correctamente colocado.

1.5.5.2. Hallazgos ecográficos

De entre los hallazgos ecográficos, las líneas B constituyen el principal hallazgo, traduciendo inflamación de los septos interlobulillares. Se trata de unos artefactos en forma de líneas verticales que parten de la línea pleural y alcanzan la profundidad del campo ecográfico. Pueden estar asociadas o no a la regularidad o irregularidad de la línea pleural. El análisis de la línea pleural tiene significado en la COVID19 en lo que se refiere a la fase de la enfermedad, dado que, las líneas B con pleura regular sugieren fase precoz. La irregularidad de la línea pleural sin líneas B está establecida en enfermedades crónicas, sin exentar al paciente de una infección aguda.

Los signos ecográficos descritos en la COVID-19 son los siguientes: (Figura 14)

- **Líneas B:** pueden distribuirse de forma focalizada o coalescente, formando haces más anchos⁴⁵, de distribución parcheada, alternantes con líneas A de pulmón sano.
- El signo denominado *light beam* es una banda ancha hiperecogénica de líneas B coalescentes no distinguibles entre sí. La banda parte de la línea pleural (habitualmente regular en fases iniciales) hasta final de pantalla, creando un efecto on/off, por el que aparecen y desaparecen con la respiración (*fenómeno on-off*), pudiendo visualizarse las líneas A a su través.



Dicho signo se corresponde con las opacidades periféricas en vidrio deslustrado objetivadas en la TAC en la fase intersticial más precoz. Aunque no es algo específico de la COVID19, es un predictor independiente de RT-PCR positiva y su presencia en pandemia debería generar un alto índice de sospecha^{85,89,97,98}

- **Irregularidad de la línea pleural.** Habitualmente acompañadas de líneas B en cualquiera de sus formas.
- **Fragmentación de la línea pleural,** habitualmente por pequeñas **consolidaciones subpleurales** a las que se asocian **pequeños derrames pleurales.**
- Podemos encontrar **grandes consolidaciones con broncograma aéreo.** Estas consolidaciones, sobretodo en lóbulos inferiores, acompañadas de afectación bilateral con los signos arriba mencionados, indicarían progresión de la enfermedad y/o sobreinfección en COVID 19. De lo contrario, su presentación aislada sugeriría neumonía bacteriana.
- El hallazgo de grandes derrames y atelectasias compresivas sugieren otras patologías que descartarían neumonía COVID 19 o asociadas a esta, en sus fases más tardías y en cuadros severos.

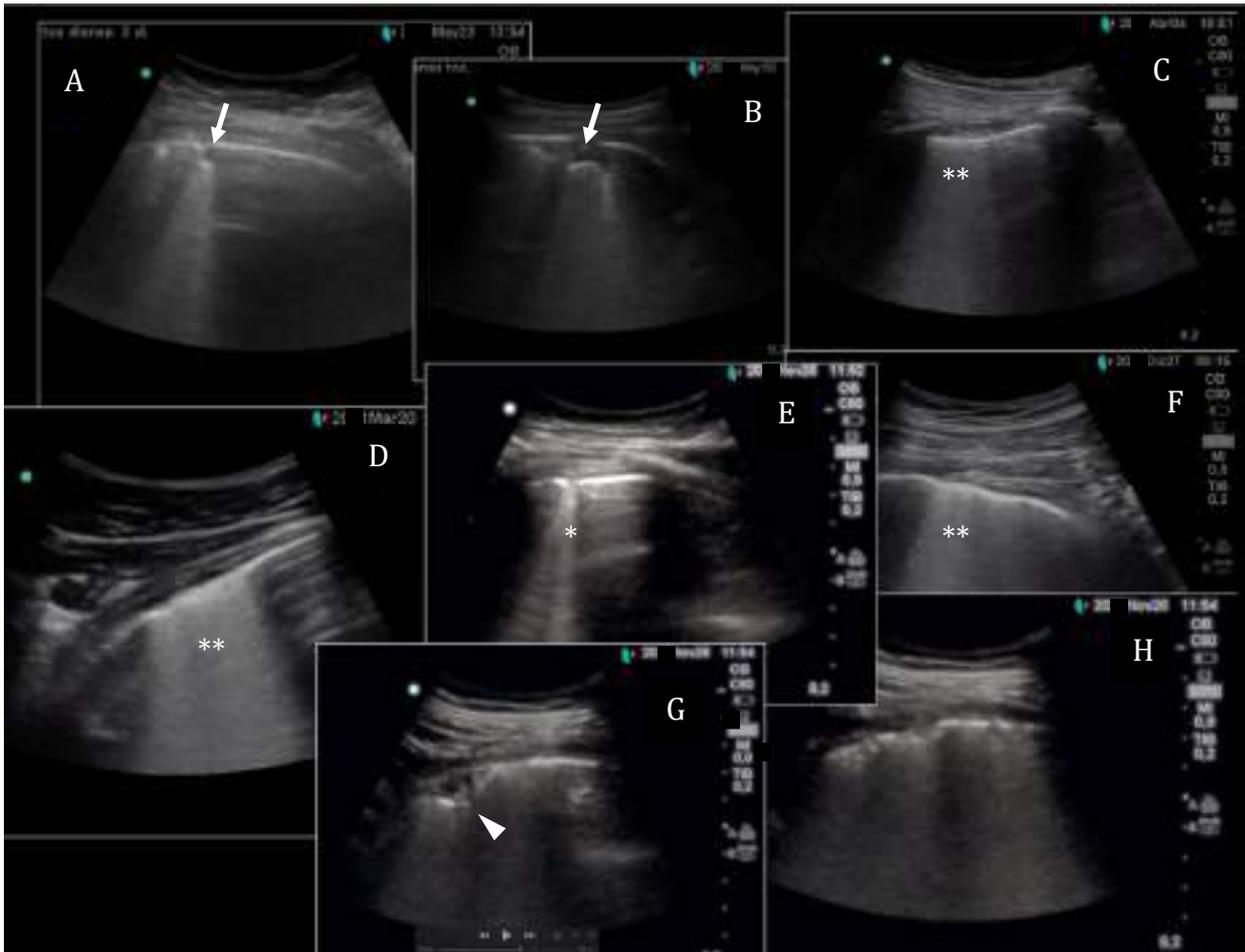


Figura 11. Signos ecográficos en la afectación pulmonar por COVID-19. A: Consolidación subpleural (flecha blanca). B: Consolidación subpleural mayor con pequeño derrame pleural asociado (flecha blanca). C, D y F: light beam (**). E: línea B (*). G: consolidación con broncograma aéreo (punta de flecha). H: Fragmentación de la línea pleural.

Todos ellos, combinados o de forma aislada y apoyados en la clínica, podrían ser considerados compatibles con COVID-19. Los signos detectados en la neumonía por SARS-CoV-2 no son específicos y pueden estar presentes en otras situaciones respiratorias; de ahí la importancia del contexto epidemiológico. La prevalencia y la probabilidad pre-test puede llegar a condicionar el diagnóstico y la utilidad de la técnica. Es por ello por lo que se ha propuesto como técnica de triaje inicial en momentos de alta incidencia.

Dichos hallazgos, como ya se ha mencionado en el texto, presentan una excelente correlación con los hallazgos de la TC (*Figura 12 y 13*).

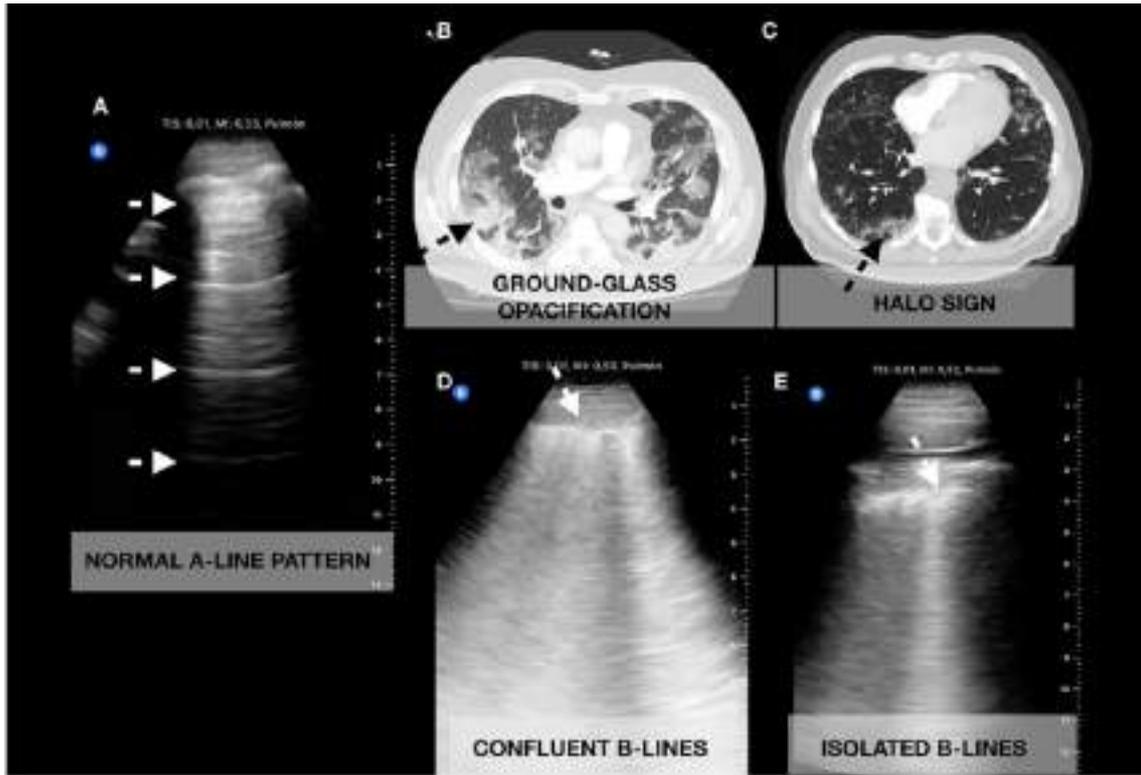


Figura 12. Correlación de la tomografía computarizada (TC) de tórax con las imágenes de la ecografía pulmonar (LUS). Imagen tomada de Tung-Chen Y, et al76.

A: patrón de líneas A compatible con la normalidad. B: Opacificación en vidrio esmerilado que se correlaciona con D. D: líneas B confluentes. C: Signo de halo que se correlaciona con E. E: líneas B aisladas.

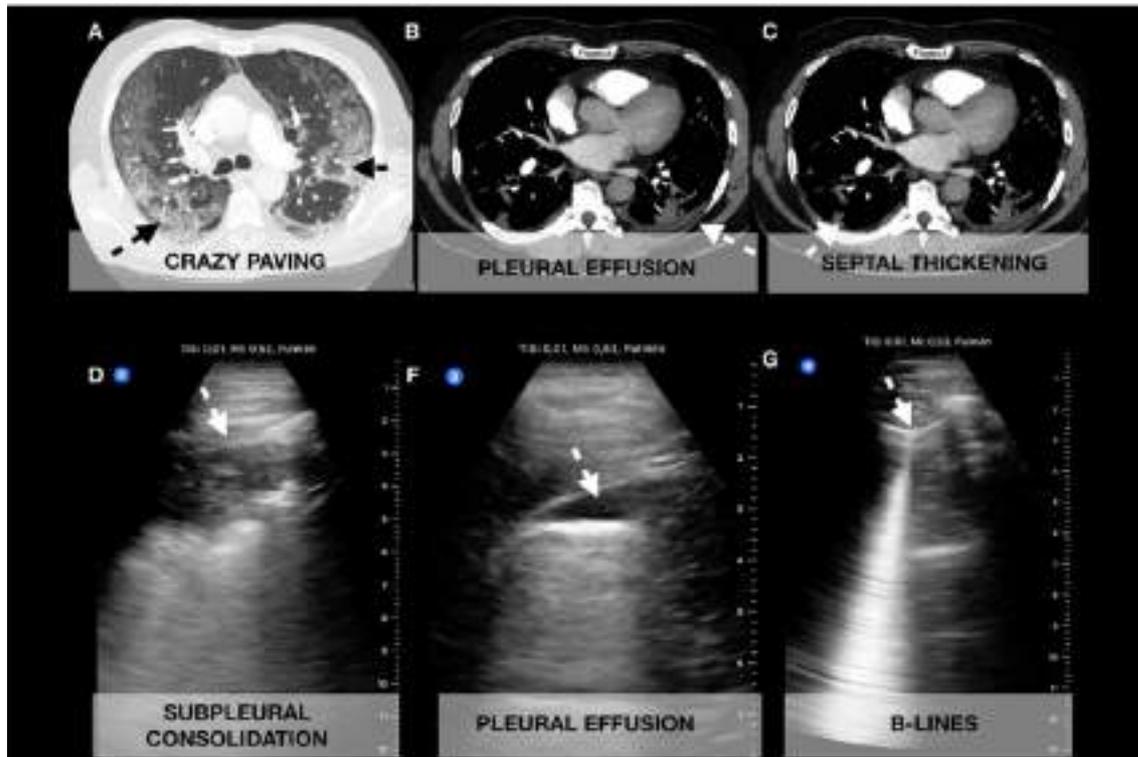


Figura 13. Correlación de la tomografía computarizada (TC) de tórax con las imágenes de la ecografía pulmonar (LUS). Imagen tomada de Tung-Chen Y, et al⁷⁶.

A: Pavimento loco que se correlaciona con D. D: consolidación subpleural. B: Pequeño derrame pleural visto en TC y correlacionado con los hallazgos ecográficos de F. F: derrame pleural ecográfico. C: Engrosamiento del tabique que se correlaciona con G. G: líneas B focalizada.

1.5.5.3. Patrones ecográficos de probabilidad diagnóstica

La combinación de diferentes hallazgos de los descritos previamente posibilita al observador determinar un nivel de probabilidad de afectación u otro. Numerosos trabajos apoyan la definición de dicha probabilidad en base a los hallazgos ecográficos^{91,97,98,99}. Son establecidos 3 tres niveles (baja, intermedia y alta), y un nivel indeterminado en los casos en los que los hallazgos no muestran tipicidad. En función de los hallazgos de la ecografía pulmonar a pie de cama podremos establecer cuatro categorías de probabilidad de presentar la enfermedad (*tabla 2 y figura 14*).



Ecográficamente estos hallazgos muestran correlación con la TC con su correspondencia con los hallazgos de la TAC (*tabla 3, figura 12 y 13*). Dichos hallazgos, deben ser valorados en su conjunto con el cuadro clínico de enfermo, así como junto al resto de pruebas diagnósticas realizadas.

Tabla 2. Patrones de probabilidad diagnóstica ante sospecha COVID19. Adaptado de Millington et al.⁹¹

<p>Patrón ecográfico de baja probabilidad (<i>LowLUS: low-probability lung ultrasound pattern</i>)</p>
<p>Los pacientes que presentan este patrón tienen poca o ninguna afectación pulmonar, y, por tanto, es poco probable que padezcan enfermedad por COVID19. Lo que no se puede descartar por ecografía es la infección por SARS-CoV2 y este patrón podría ser de un paciente portador de virus. Tampoco con este patrón podemos descartar tromboembolismo pulmonar, una entidad frecuente en estos pacientes. El patrón ecográfico podría corresponder a un pulmón normal</p>
<ul style="list-style-type: none"> - Deslizamiento pleural. - Líneas A en toda la superficie explorada - Ausencia de líneas B significativas
<p>Patrón ecográfico de intermedia probabilidad (<i>IntLUS: intermediate probability lung ultrasound. pattern</i>)</p>
<p>Los pacientes con este patrón podrían tener la enfermedad</p>
<ul style="list-style-type: none"> -Pequeñas consolidaciones irregulares en ambas bases, sin derrame o con derrame escaso sobre las consolidaciones subpleurales. - Patrón intersticial unilateral focal (líneas B múltiples separadas y/o coalescentes con/sin irregularidad pleural) -Áreas focales bilaterales de patrón intersticial con líneas B separadas con/sin consolidaciones asociadas.
<p>Patrón ecográfico de alta probabilidad (<i>HighLUS: high probability lung ultrasound pattern</i>)</p>
<ul style="list-style-type: none"> -Distribución parcheada bilateral de múltiples <i>cluster</i> con <i>light beam</i>, líneas B separadas y coalescentes que alternan con áreas pulmonares sin hallazgos patológicos. - Línea pleural irregular o fragmentada - Deslizamiento pleural generalmente conservado - Múltiples pequeñas consolidaciones de localización periférica. - Pequeñas consolidaciones periféricas, asociadas a irregularidad pleural y light beam.
<p>Patrón ecográfico de con diagnóstico alternativo (<i>AltLUS: alternative probability lung ultrasound pattern</i>)</p>
<p>En esta categoría se enmarcarían aquellos pacientes con patrones de ecografía sugestivos de otras patologías. Entre ellos:</p>
<ul style="list-style-type: none"> - Consolidaciones lobares con broncograma aéreo dinámico - Hepaticización pulmonar sin broncograma (atelectasia obstructiva) - Derrame pleural y consolidación subyacente (atelectasia compresiva) - Síndrome intersticial difuso homogéneo con líneas B separadas con/sin irregularidades pleurales



Este tipo de hallazgos pondrían orientar a patologías como estas:

- Edema pulmonar cardiogénico.
- Fibrosis pulmonar
- Neumonía intersticial por otros virus frecuentes

Dichos patrones han de ser buscados en cada una de las regiones exploradas, llevando a cabo un “barrido” ecográfico rápido a la vez que minucioso, en las zonas ya detalladas (*Figura 14*).

Tabla 3. Correspondencia de la nomenclatura entre técnicas.

Correspondencia entre patrones	
Ecografía pulmonar	Tomografía computarizada
Alta probabilidad	Típico
Intermedia probabilidad	Indeterminado
Baja probabilidad	Negativa para neumonía
Diagnóstico alternativo	Atípico

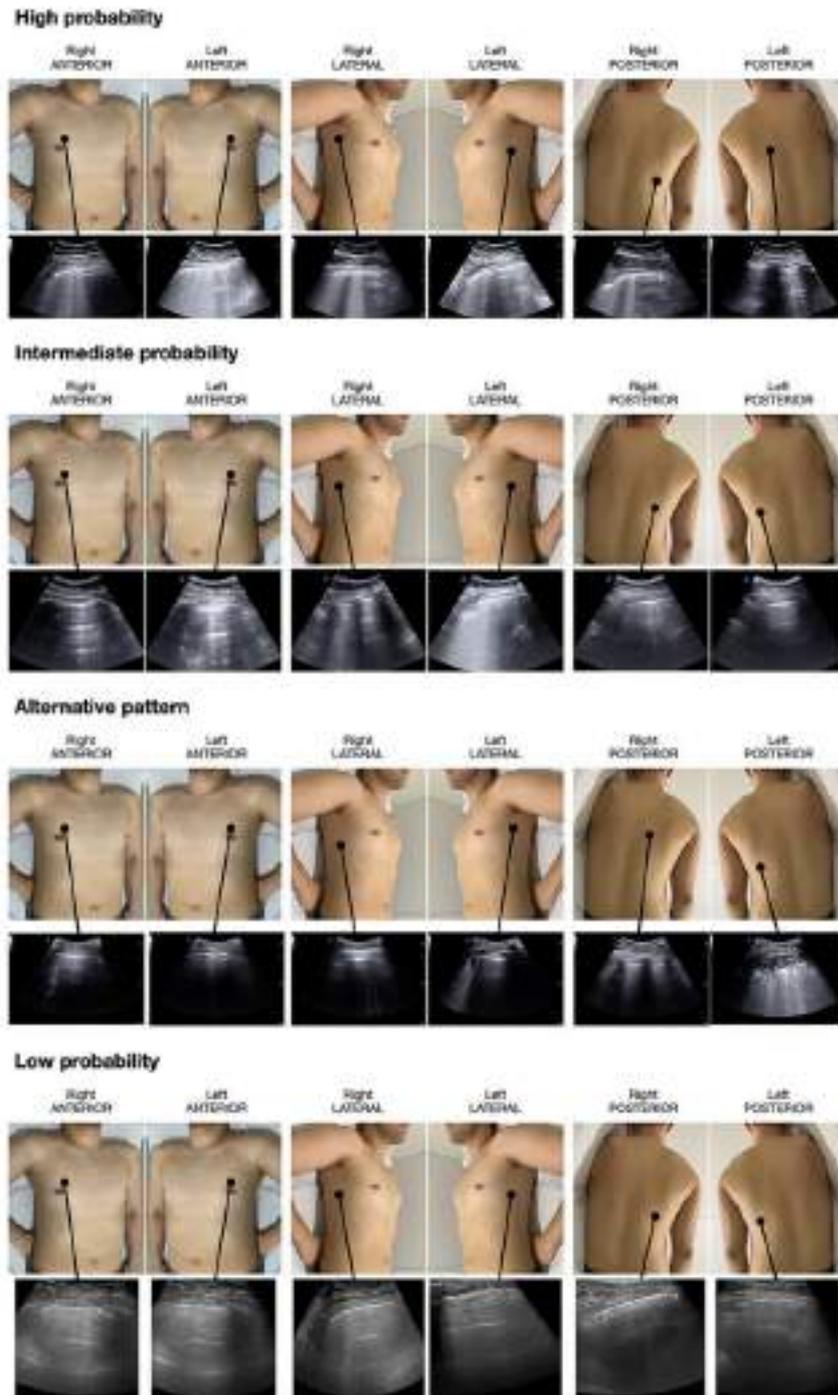


Figura 14. Imágenes representativas de los cuatro patrones de probabilidad en pacientes sintomáticos, que muestran la distribución de los signos LUS de la neumonía COVID-19. Tomado de Volpicelli et al⁹⁹.

Primera fila: distribución bilateral de los signos intersticiales de LUS típicos (alta probabilidad) en un caso RT - PCR positivo. Segunda fila: distribución monolateral de los signos de LUS intersticiales (probabilidad intermedia) en un caso RT - PCR positivo. Tercera fila: presencia de signos atípicos (probabilidad alternativa) en un caso que muestra una gran consolidación aislada con broncogramas aéreos, por neumonía bacteriana, y RT - PCR negativa. Cuarta fila: ausencia de signos de LUS intersticiales (baja probabilidad) en un caso RT - PCR negativo.



Muchos de los grupos de expertos han intentado definir un método cuantitativo para estratificar la gravedad.^{90,95,100,101,102,103} A pesar de que ninguno de ellos ha sido validado, definir un *score* y asignar una puntuación a cada una de las zonas exploradas, facilita el conocimiento de la extensión y la severidad. Ha sido empleado en pacientes con síndrome distress respiratorio del adulto el llamado *lung ultrasound aeration score*, que nos permite estimar la pérdida de aireación pulmonar^{102,104}. Para ello, se asigna el mayor valor numérico a cada una de las áreas anteriores, laterales y posteriores de cada pulmón, siendo examinadas en cortes oblicuos (intercostales) (*Tabla 3*).

- Puntuación: 0 = líneas A, o menos de 3 líneas B focalizadas.
- Puntuación 1 = múltiples líneas B separadas, al menos tres o más líneas B o líneas B coalescentes que ocupan < 50% o líneas B coalescentes que ocupan < 50% de la pantalla con línea pleural irregular.
- Puntuación 2= líneas B coalescentes que ocupan > 50% de la pantalla sin línea pleural claramente irregular, o líneas B coalescentes que ocupan > 50% de la pantalla con una línea pleural claramente irregular, incluyendo *light-beam*.
- Puntuación 3 = consolidaciones amplias (> 1 cm). Consolidaciones subpleurales, con broncograma aéreo o mínima línea de derrame pleural.

La suma de todas las áreas resulta en un *score* semicuantitativo que mide la pérdida de aireación de 0 a 36 puntos (*Figura 15 y 16*).

Reevaluaciones periódicas del índice o *score* de aireación permiten tanto cuantificar cambios dinámicos en la aireación por progresión de la patología

(consolidaciones neumónicas o atelectásicas) como monitorizar los efectos del soporte respiratorio y las maniobras de reclutamiento.

Tabla 4. Puntuación de ecografía pulmonar (lung ultrasound score o LUSS). Para obtener el LUSS, se suman los puntajes individuales de cada área explorada (el patrón de mayor gravedad). El valor mínimo de LUSS es de 0, y el máximo de 36.

PATRÓN	PUNTUACIÓN
Normal	0
Líneas B no coalescentes	1
Líneas B coalescentes	2
Consolidación	3

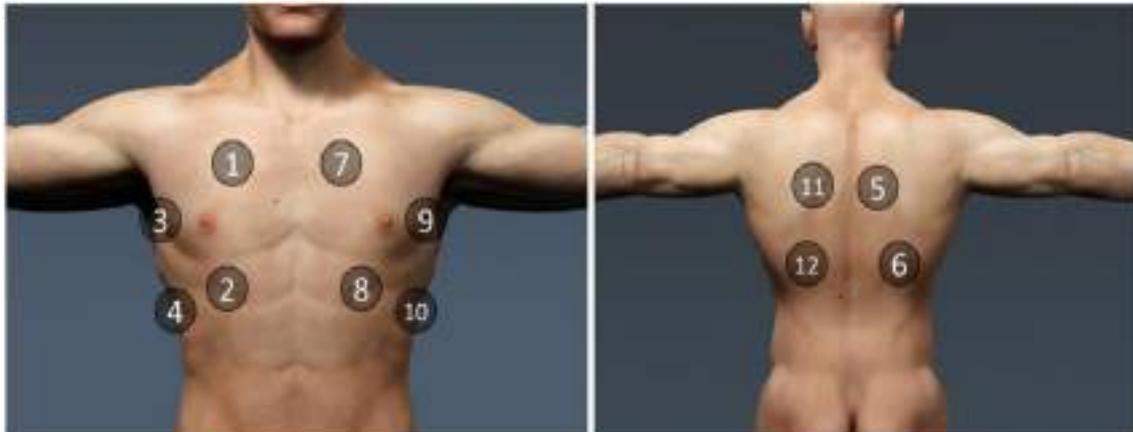


Figura 15. Sistemática de exploración de lung ultrasound score o LUSS. Tomado de Martínez-Buendía et al¹⁰⁴.

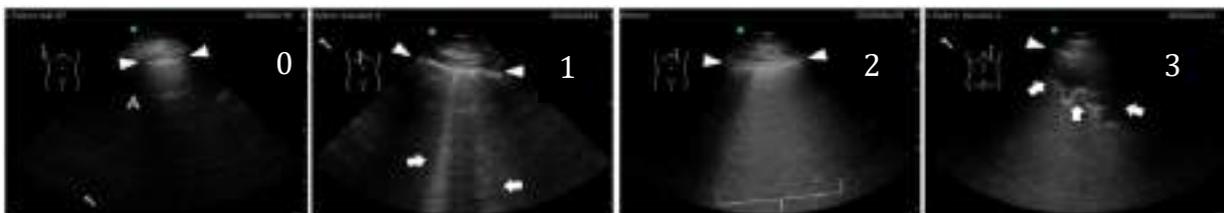


Figura 16. Hallazgos en la ecografía pulmonar de enfermos COVID-19 y puntuación según el lung ultrasound score (LUSS).

Score 0: pulmón normal (A líneas A) con deslizamiento pleural presente, score 1: líneas B no coalescentes (flechas), score 2: líneas B coalescentes (pulmón blanco, llave), score 3: consolidación (flechas); puntas de flechas línea pleural.

A cada región explorada se asignará un puntaje (el peor, p. ej., si en un área coexisten líneas B y una consolidación subpleural, se asigna un puntaje de 3 y con la sumatoria del puntaje de todas las áreas se calculará el LUSS. El valor mínimo de LUSS es de 0, y el máximo de 36.



Numerosos autores coinciden en las limitaciones de este score ^{95,100,101,104}. La naturaleza marcadamente intersticial de la COVID19 contribuye a la falta de aireación de forma similar a como lo hacen las consolidaciones subpleurales, a diferencia de lo que ocurre en el SDRA. De esta forma, pacientes con opacidades en vidrio deslustrado de distribución difusa en la TAC, con patrón en empedrado en fases de progresión y que corresponderían a un patrón ecográfico intersticial bilateral parcheado multifocal, tienen igual o peor pronóstico que otros con predominio de consolidaciones de menor extensión del parénquima involucrado. Por contra, la valoración de la afectación y pronóstico mediante dicho score (validado para SDRA) conduce a que COVID19 con patrón extenso intersticial bilateral tenga una puntuación infravalorada respecto a aquellos pacientes con menor extensión, pero con predominio en patrón de consolidaciones.

Esto condujo a la reformulación de otros scores como el de *Soldati et al*⁹⁵, descrito en los momentos iniciales de la pandemia. El score de *Soldati et al.*⁹⁵ valora 14 áreas (tres posteriores en vez de las dos posteriores del LUSS) y da un valor de 0, 1 ó 2 según la intensidad de la afectación intersticial (presencia de líneas B separadas con línea pleural irregular o fragmentada +/- consolidaciones subpleurales). El score 3 es para áreas con predominio de líneas B coalescentes independientemente de que existan o no consolidaciones. (*Figura 17*). Inicialmente, fue el único método de estandarización de la exploración ecográfica, y es por ello por lo que fue empleado como referencia en nuestros trabajos.

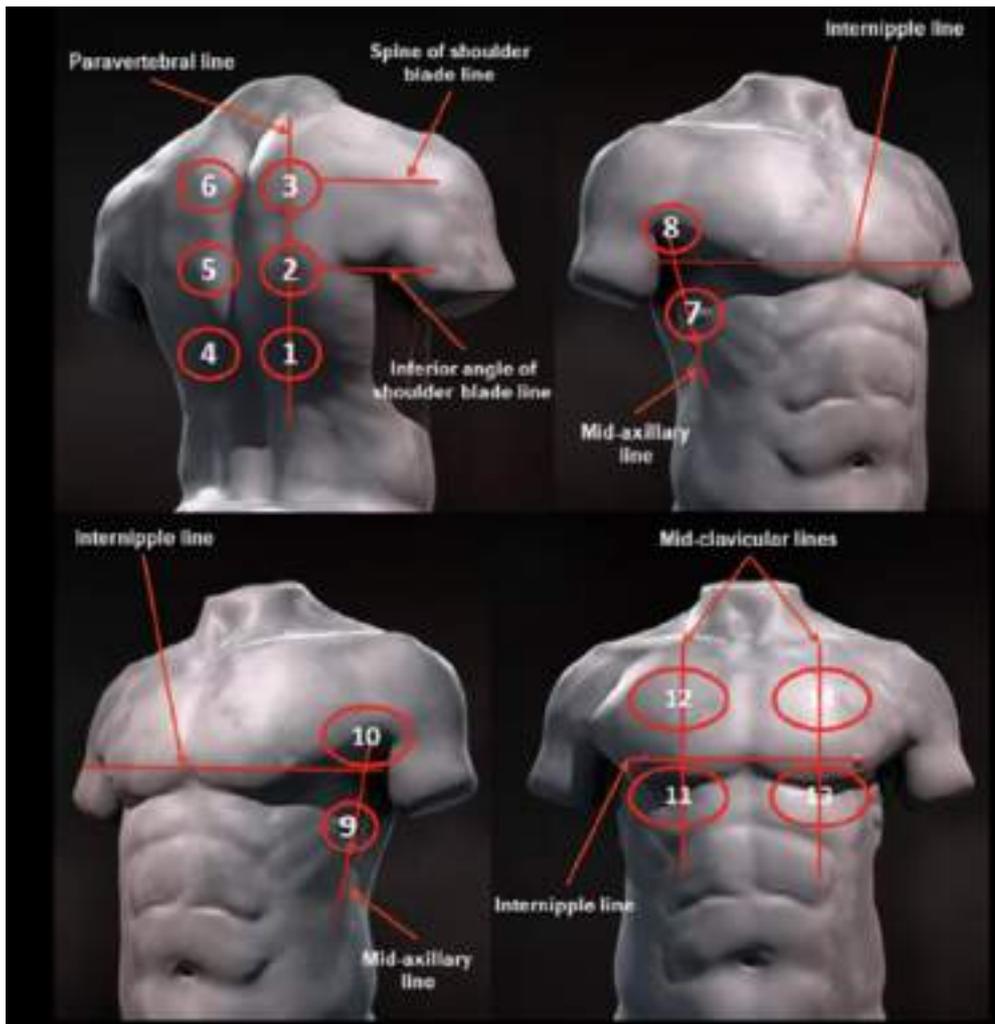


Figura 17. Distribución exploratoria en 14 áreas, propuestas por Soldati et al⁹⁵. Se obtiene el sumatorio de la puntuación obtenida en cada una de las 14 áreas expuestas.

Han sido definidos tres fenotipos ecográficos, (leve, grave y mixto), atendiendo a la caracterización de la enfermedad en los dos tipos de fenotipos descritos anteriormente:

- **Fenotipo leve:** pacientes con síntomas no respiratorios relativamente leves y sin signos de insuficiencia respiratoria
- **Fenotipo severo:** pacientes con disnea significativa en reposo o de esfuerzo, o signos de insuficiencia respiratoria.

Fenotipo mixto: pacientes con disnea o insuficiencia respiratoria pero con preexistentes. Enfermedad pulmonar o cardíaca crónica significativa que puede confundir su presentación. Otra variable relacionada a considerar es el momento de inicio de los síntomas. Los hallazgos de LUS más temprano en el curso de su enfermedad pueden estar en mayor riesgo de progresión a insuficiencia respiratoria.

Dichas definiciones insisten en la importancia de complementar la ecografía con la clínica^{91,99,105,106}. Tras varios meses de observación ecográfica llevada a cabo por expertos, han sido establecidos algoritmos de decisión mediante la combinación de patrones de probabilidad ecográficos, con el fenotipo (historia clínica y síntomas) a su llegada a urgencias. Esta sistemática combinada, podría optimizar la toma de decisiones, así como mejorar la estandarización de la exploración ecográfica⁹⁹ (Figura 18 y 19).

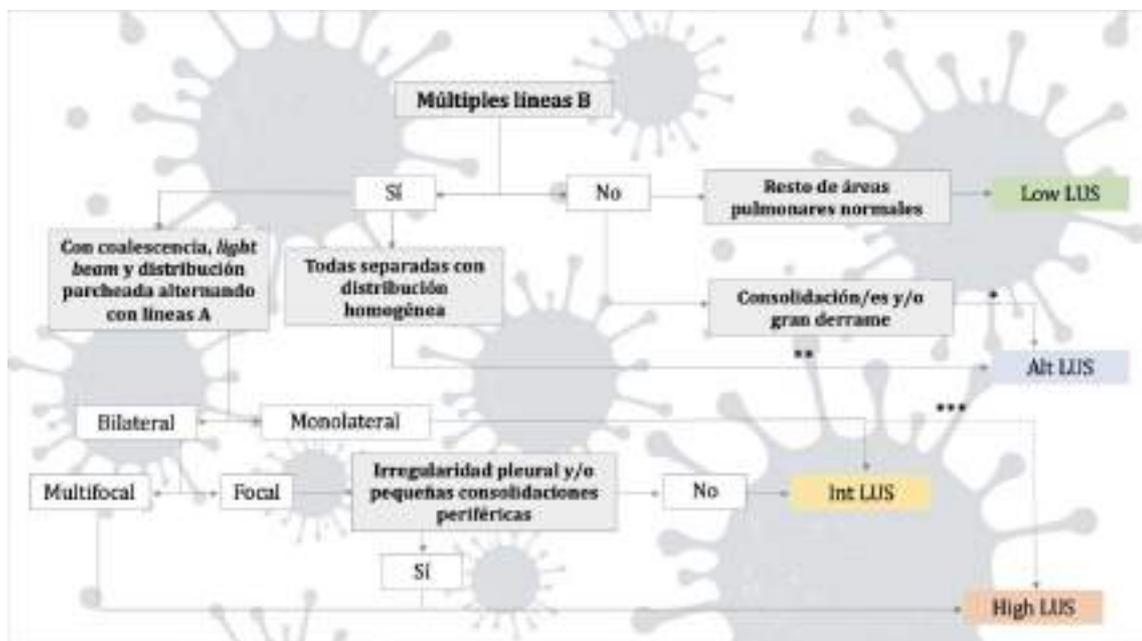


Figura 18. Algoritmo para la interpretación en primera línea asistencial de los signos ecográficos ante sospecha de afectación pulmonar por COVID19. Adaptado de Volpicelli et al.⁹⁹ Se debe considerar como guía esquemática a integrar clínicamente en el contexto del paciente. HighLUS high-probability lung ultrasound pattern, LowLUS low-probability lung ultrasound pattern, IntLUS

intermediate-probability lung ultrasound pattern, AltLUS alternative probability lung ultrasound pattern. Notas: * muy sugestivo de neumonía bacteriana cuando la consolidación aislada es de gran tamaño y presenta broncograma aéreo dinámico; ** sugestivo de edema cardiogénico cuando la distribución es bilateral, homogénea y dependiente del efecto gravitatorio; *** La detección de agrupados (clusters) con light beam, líneas B coalescentes e irregularidades de la línea pleural de forma unilateral (multifocal) podría clasificarse como HighLUS.

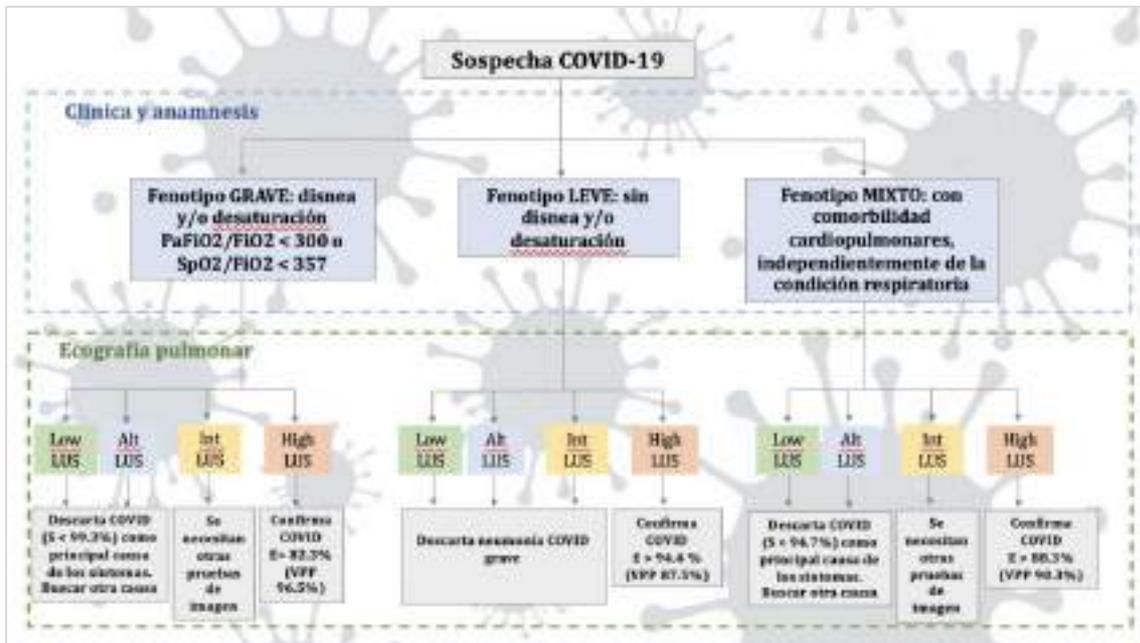


Figura 19. Diagrama de flujo del manejo precoz en ola pandémica de una sospecha COVID19, según historia clínica y patrón ecográfico correspondiente.

Modificado de Volpicelli et al⁹⁹.

Hay que señalar que lo que nos permite esta sistemática, es confirmar o descartar la COVID19 como la principal causa de los síntomas respiratorios agudos.

S: sensibilidad, E: especificidad, VPP: valor predictivo positivo

HighLUS high-probability lung ultrasound pattern, LowLUS low-probability lung ultrasound pattern, IntLUS intermediate-probability lung ultrasound pattern, AltLUS alternative probability lung ultrasound pattern.

1.5.6. Ecografía multiórgano en pacientes con COVID-19

A pesar de que la clínica respiratoria es la más frecuente, el cuadro inflamatorio sistémico acontecido en la infección por SARS-CoV-2 afectada a otros órganos y aparatos.



Numerosos estudios relacionan a este tipo de coronavirus con otras entidades como la miocarditis, la trombosis venosa profunda y otros cuadros trombóticos ^{32,33,34}.

Desde hace décadas, la ecografía multiórgano permite una mejor valoración de los pacientes con afectación respiratoria, incluso afectados por SARS-CoV2. Esta debe ser siempre integrada a la clínica y a otros hallazgos (grado de recomendación y nivel de evidencia II-B)^{106,107}.

El consenso internacional de expertos estableció una serie de recomendaciones sobre la integración de otras ventanas ecográficas junto a la pulmonar, en la asistencia a pacientes con COVID 19¹⁰⁶⁻¹¹⁰. La ecografía a pie de cama posibilita la valoración de estos enfermos en varias esferas, descrita en la tabla siguiente:

Tabla 5. Aspectos para evaluar en la ecografía multiventana en el paciente con COVID19

Valoración	Ventana empleada
Diagnóstico de afectación pulmonar/Sistema de triaje	Ecografía pulmonar Ecocardiografía dirigida <i>Focused Cardiac UltraSound (FoCUS)</i> Ecografía de miembros inferiores
Manejo de soporte ventilatorio <ul style="list-style-type: none"> - Reclutamiento alveolar - Predicción de la respuesta a la pronación 	Ecografía pulmonar Ecocardiografía dirigida (<i>FoCUS</i>)
Detección de complicaciones asociadas a la ventilación mecánica (neumotórax, atelectasias, sobreinfecciones...)	Ecografía pulmonar
Desconexión (<i>weaning</i>) ventilatoria	Ecografía pulmonar Ecocardiografía dirigida (<i>FoCUS</i>) Ecografía diafragmática Ecografía músculos intercostales
Disfunción secundaria de otros aparatos (renal, hepático...)	Ecografía pulmonar Ecocardiografía dirigida (<i>FoCUS</i>) Ecografía portal y abdominal

Asistencia cardiovascular - Diagnóstico de miocarditis, infarto agudo de miocardio, disfunción cardíaca	Ecocardiografía dirigida (<i>FoCUS</i>)
Trombosis venosa profunda (diagnóstico y seguimiento)	Ecografía de miembros inferiores
Manejo de la terapia con fluidos - Hipovolemia severa - Respuesta a fluidoterapia	Ecografía pulmonar Ecocardiografía dirigida (<i>FoCUS</i>)
Diagnóstico de accidentes cerebrovasculares - Diámetro de nervio óptico - Ecografía transcraneal	Ecografía doppler transcraneal Ecografía nervio óptico

Destacamos algunas recomendaciones relevantes del consenso¹⁰⁶ (tabla 5)

Tabla 5. Recomendaciones con el grado de recomendación y nivel de evidencia según el sistema Grading of Recommendations, Assessment, Development and Evaluation (GRADE). Tomado de Hussain et al.¹⁰⁶

	Nivel de evidencia Grado de recomendación
Se sugiere que en los pacientes con COVID19 moderado-grave, la valoración focused cardiac ultrasound (FoCUS) podría cambiar el manejo clínico o proporcionar información de riesgo vital .	II- B
Se sugiere valorar la inestabilidad hemodinámica del paciente COVID19 moderado-grave, mediante FoCUS.	II- B
Se recomienda FoCUS para diagnosticar disfunción sistólica de ventrículo derecho e izquierdo (VD /VI) y taponamiento cardíaco como causas de inestabilidad hemodinámica en COVID19.	II- B
Debido al alto riesgo tromboembólico que tiene el paciente crítico COVID19, se recomienda un screening regular de trombosis venosa profunda (TVP) incluyendo vasos centrales con catéteres , independientemente de la oxigenación y coagulación del paciente.	II- A



Se recomienda FoCUS para una búsqueda dirigida de cor pulmonale agudo en el paciente COVID19 moderado-grave, que empeora su estado hemodinámico de forma aguda.	II- B
Se recomienda el uso de la FoCUS para el manejo hemodinámico del paciente COVID19 severo.	II-B
Se recomienda guiar el soporte ventilatorio con ecografía pulmonar, junto a otros parámetros clínicos y analíticos	II-A
Se recomienda la monitorización pulmonar seriada con ecografía por encima de la radiografía torácica	II-A
Se recomienda el uso de la ecografía a pie de cama sobre la radiografía torácica y la TC, con el fin de limitar la exposición generada por las transferencias del enfermo, y reducir el riesgo de transmisibilidad	II-A

Se recomienda, además, la ecografía multiórgano en la monitorización hemodinámica de pacientes críticos con COVID19 para la valoración del gasto cardíaco y presiones de la arteria pulmonar¹⁰⁹⁻¹¹³.

	Grado de evidencia Nivel de recomendación
Se sugiere que un empeoramiento de la función ventricular derecha y/o aumento de la presión de la arteria pulmonar , podrían indicar embolia pulmonar en el paciente COVID19 moderado-grave.	II – A
Respecto a la monitorización de otros órganos en COVID19, se recomienda el uso de PoCUS para valorar causas pre-renales de IRA que incluyan hemodinamia, congestión sistémica y congestión venosa renal .	II – B

De lo expuesto anteriormente, y considerando el punto de partida, al inicio de la pandemia, se plantea la necesidad de definir las características clínicas de los pacientes con infección por SARS-CoV2 de los pacientes de la población española a partir de los usuarios que consultan en los SUH, perteneciente a la red de investigación nacional llamada SIESTA (*Spanish Investigators in Emergency Situations TeAm*, en español Equipo de Investigadores Españoles de Procesos Urgentes)^{31,32,33,34,114}.

Teniendo en cuenta el amplio grupo de población con clínica no crítica, paucisintomáticos y sin embargo infectados, el siguiente proyecto plantea la hipótesis de que integrar la ecografía pulmonar en la valoración de este perfil de pacientes con sintomatología respiratoria no crítica sospechosa de COVID-19, mejora el diagnóstico precoz de la afectación pulmonar por SARS-CoV-2. Mediante una sistemática exploratoria se podría detectar la afectación en pacientes no críticos, con el fin de optimizar el control de la transmisión del virus.

Considerando la accesibilidad de otros valores analíticos y el posible mayor rendimiento diagnóstico y pronóstico de la combinación de factores, el siguiente proyecto propone la búsqueda de un sistema de puntuación predictor de mortalidad, que pueda ayudar a determinar el alta o ingreso hospitalario desde los SUH.



*Tras jornadas extenuantes de
lágrimas, sudor, dolor e incertidumbre,
cada tarde, a las 20:00 horas, una dosis de energía
nos recordaba lo esencial del compromiso colectivo.*



II. Hipótesis



Se han planteado dos hipótesis de trabajo diferenciadas, para el desarrollo de la tesis doctoral, pero con estrecha relación. Las dividiremos en dos series: clínica y ecográfica, para facilitar el desarrollo de la estructura.

2.1. Serie clínica

Existen características clínicas y analíticas en los pacientes con COVID-19 que son valorados en los SUH, que se asocian a una evolución desfavorable (entendida por muerte, ingreso en unidad de cuidados intensivos-UCI y necesidad de ventilación mecánica invasiva-VMI- y/o intubación orotraqueal-IOT) a corto plazo; y que podrían contribuir a prever y predecir una mala evolución.

2.2. Serie ecográfica

La ecografía pulmonar integrada en la valoración de pacientes no críticos con sospecha de COVID-19, mejora el diagnóstico precoz de la afectación pulmonar frente a otras pruebas empleadas en la práctica habitual, reduciendo la incidencia de complicaciones, visitas a urgencias y el número de días de seguimiento ambulatorio que los pacientes con COVID-19 confirmada precisan.

*Una vez más, queda demostrada la importancia de los cuidados.
Necesidad inherente a la condición humana,
pilar fundamental para nuestra supervivencia.
Lecciones de reciprocidad, fraternidad, compasión, atención y
asistencia que han desmoronado el ideal de autonomía,
soberanía y autosuficiencia.*



III. Objetivos



OBJETIVOS

Los objetivos han sido recogidos siguiendo las dos series diferenciadas, que han permitido el desarrollo de los diferentes artículos remarcados bajo la descripción de cada uno de ellos:

3.1. Serie clínica

3.1.1. Objetivo general (OG 1)

Describir las características de la enfermedad COVID-19 en los pacientes atendidos inicialmente en los SUH españoles, así como su evolución a corto plazo (muerte intrahospitalaria y necesidad de ventilación mecánica invasiva y/o intubación orotraqueal -VMI/IOT- ingreso en unidad de cuidados intensivos -UCI).

3.1.2. Objetivos específicos (OE)

OE 1.1. Analizar las características basales, clínicas, analíticas y de otras pruebas complementarias, solicitadas desde los SUH; así como los tratamientos empleados en los pacientes con sospecha de COVID-19.

OE 1.2. Cuantificar la desfavorable evolución (entendida por muerte, ingreso en unidad de cuidados intensivos-UCI- y necesidad de ventilación mecánica invasiva) y evaluar su asociación con variables clínicas, analíticas y de otras pruebas recogidas desde los SUH.

Gil-Rodrigo A, Mirò O, Piñera P, et al. Evaluación de las características clínicas y evolución de pacientes con COVID-19 a partir de una serie de 1000 pacientes atendidos en servicios de urgencias españoles. *Emergencias*. 2020;32:233-241.

3.2. Serie ecográfica

3.2.1. Objetivo general (OG 2)

Evaluar la utilidad de la ecografía pulmonar en el SUH en el manejo de los pacientes con COVID-19.

3.2.2. Objetivos específicos (OE)

OE 2.1. Evaluar la validez diagnóstica de la ecografía pulmonar en el manejo de pacientes con afectación pulmonar leve-moderada por COVID-19, usando como método de referencia la TC realizada en las primeras 24 horas desde su asistencia en urgencias o los resultados de la RT-PCR.

OE 2.2. Correlacionar los hallazgos ecográficos con otros marcadores clínicos y analíticos significativos en los pacientes con la COVID-19.

OE 2.3. Estudiar el valor pronóstico de los hallazgos ecográficos y su distribución mediante su asociación con el ingreso hospitalario.

Gil-Rodrigo A, Llorens P, Martínez Buendía C, et al. Capacidad diagnóstica de la ecografía clínica pulmonar en pacientes con COVID-19. *Emergencias*.2020;32:340-344

OE 2.4. Comparar las complicaciones acontecidas (entendidas por muerte, visitas a urgencias, días de seguimiento ambulatorio) durante los siguientes 30 días después del alta del SUH de los pacientes no críticos con COVID19 confirmada por RT-PCR en los que se no se integró la ecografía pulmonar frente a los que se integró durante su valoración inicial.



Gil-Rodrigo A, Llorens P, Luque-Hernández MJ, et al. Lung Ultrasound Integration in Assessment of Patients with Noncritical COVID-19. *J Ultrasound Med.* 2021; 9999:1–10. En prensa. Doi: 10.1002/jum.15613.

OE 2.5. Determinar el impacto de la ecografía pulmonar, en combinación con otras variables clínicas y analíticas, como predictores de mortalidad, ingreso hospitalario y el alta desde SUH, en pacientes con sospecha alta y confirmación de enfermedad por de SARS-CoV-2.

Tung-Chen Y, Gil-Rodrigo A, Algora-Martín A, et al. The lung ultrasound “Rule of 7” in the prognosis of COVID-19 patients: results from a prospective multicentric study. *Med Clin.* 2021. En prensa. Doi: 10.1016/j.medcli.2021.07.012



*Empezamos a medir la distancia,
cuando algo nos obligó a separarnos*



IV. Metodología



4.1. Serie clínica

Recogida en la publicación enmarcada:

Gil-Rodrigo A, Mirò O, Piñera P, et al. Evaluación de las características clínicas y evolución de pacientes con COVID-19 a partir de una serie de 1000 pacientes atendidos en servicios de urgencias españoles. *Emergencias*. 2020;32:233-241.

4.1.1. Tipo de estudio. Diseño de estudio

Estudio multicéntrico observacional, anidado en una cohorte prospectiva de pacientes diagnosticados de COVID-19 entre el 1 de marzo y el 30 de abril de 2020 y extraídos de 61 SUH pertenecientes a la red de investigación SIESTA (*Spanish Investigators in Emergency Situations TeAm*, en español Equipo de Investigadores Españoles de Procesos Urgentes). Dicha red de investigación ha generado una cohorte de unos 1000 pacientes con COVID-19, diseñada para conocer las características de la enfermedad. Para ello, se recogieron características basales, clínicas, de exploraciones complementarias (analíticas y radiológicas) y terapéuticas de los pacientes atendidos en los SUH. Las variables de laboratorio se escogieron atendiendo a los datos disponibles en la literatura y a la disponibilidad de cada uno de los centros implicados. Las variables resultado escogidas para definir la evolución y para las cuales se estimó la asociación con las variables independientes fueron la mortalidad intrahospitalaria y el evento combinado formado por el ingreso en unidad de cuidados intensivos -UCI-, la intubación orotraqueal o ventilación mecánica invasiva (IOT/VMI) o la muerte intrahospitalaria, debido a la previsión de un bajo número de eventos.

Todas ellas se obtuvieron mediante la revisión de historias clínicas de urgencias y de hospitalización. Se diseñó una base de datos con un registro telemático al que 1 o 2 responsables de cada centro tuvo acceso, para la introducción de los datos recogidos de cada una de las variables seleccionadas.

La magnitud de la asociación se expresó con las odds ratio (OR) para cada variable independiente, cruda y ajustada con modelos de regresión logística para tres grupos de variables independientes: basales, clínicas y de exploraciones complementarias.

4.1.2. Selección de sujetos

La muestra de sujetos se recogió de forma aleatoria en los 61 SUH participantes en el proyecto, que forman parte de la red de investigación SIESTA, en un número entre 10 y 30 según el tamaño del SUH. Fueron hombres y mujeres mayores de 18 años, atendidos por COVID-19 en los SUH en el período que abarca del 1 de marzo al 30 de abril de 2020. Fueron recogidos mediante un muestreo no probabilístico consecutivo, por el que todos los pacientes que cumplieron los criterios de selección fueron introducidos en el registro nacional creado para tal fin. Se seleccionaron el número correspondiente a cada centro, de hasta 10 a 30 pacientes según el tamaño, para obtener la muestra de análisis.

4.1.3. Criterios de Inclusión

1. Pacientes mayores de 18 años.
2. Pacientes con un resultado positivo en la prueba de reacción en cadena de la polimerasa con transcriptasa inversa (RT-PCR) tomada mediante hisopo del aspirado nasofaríngeo en el momento de la admisión en urgencias o durante



su episodio de hospitalización en una segunda muestra de confirmación, si la sospecha clínica y los protocolos marcados lo recomendaban.

3. Pacientes mayores de 18 años.
4. Pacientes con un resultado positivo en la prueba de reacción en cadena de la polimerasa con transcriptasa inversa (RT-PCR) tomada mediante hisopo del aspirado nasofaríngeo en el momento de la admisión en urgencias o durante su episodio de hospitalización en una segunda muestra de confirmación, si la sospecha clínica y los protocolos marcados lo recomendaban.

4.1.4. Criterios de Exclusión

Los pacientes de los que no se pueda obtener información a través de la historia clínica.

4.1.5. Tamaño muestral

El cálculo del tamaño muestral se estimó para un estudio de cohortes, considerando que la proporción de complicaciones en pacientes con RT-PCR para SARS-CoV-2 confirmada es de 7-10% aproximadamente, según los datos extraídos de las cifras publicadas por el centro de coordinación de alertas y emergencias sanitarias del Ministerio de Sanidad en el momento de la puesta en marcha del estudio.

Se definió por parte de los investigadores:

1. Proporción de sujetos no expuestos que desarrollarán complicaciones: 0.10
2. Riesgo relativo estimado mínimo de 0.1
3. Tasa de pérdidas del 2%
4. Nivel de significación de un 5% y potencia estadística de 80%.

Para el estudio multicéntrico se recogieron un total de 1000 individuos, extraídos de la cohorte de la red SIESTA. La aportación de los diferentes hospitales en dicha cohorte se llevó a cabo según las dimensiones y la situación asistencial en el momento del estudio, variando de entre 10 a 50 pacientes por centro.

4.1.6. Variables recogidas

Para todos los casos con COVID-19, se recogieron variables basales, clínicas, de exploraciones complementarias (analíticas, radiológicas) y de tratamiento. Las variables de laboratorio fueron seleccionadas atendiendo a la literatura disponible^{1-3, 114} y a la disponibilidad técnica de cada centro.

Las variables independientes son las siguientes:

- Características basales

*Variables demográficas:

-Edad: variable cuantitativa discreta, expresada en años.

-Sexo: variable cualitativa dicotómica (Hombre/Mujer)

-Lugar de residencia: variable cualitativa dicotómica (Domicilio particular/Otra institución)

*Comorbilidad asociada: todas ellas variables dicotómicas, que recogen la presencia o ausencia de otras patologías concomitantes. Estas serán: Hipertensión arterial, dislipemia, obesidad, tabaquismo activo y no activo, diabetes mellitus, enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC), asma, cardiopatía isquémica, demencia,



insuficiencia renal, insuficiencia cardíaca, demencia, enfermedad cerebrovascular, hepatopatía, cáncer hematológico, sólidos, sólido metastásico, enfermedad reumatológica, vasculopatía, inmunosupresión, virus de la inmunodeficiencia humana (VIH) y trombosis previa.

- Características clínicas, analíticas y de otras pruebas solicitadas

*Variables clínicas de presentación

- Días desde el inicio de los síntomas: variable cuantitativa discreta, expresada en días.

- Visita previa en el último mes a urgencias: variable cualitativa dicotómica

- Contacto con casos confirmados de COVID-19: variable cualitativa dicotómica

- Síntomas descritos en la anamnesis inicial: variables cualitativas dicotómicas.

Comprenden los referenciados como habituales en los trabajos reportados hasta la fecha: Fiebre (temperatura $>$ o igual a 38°C), febrícula (temperatura de 37 a 38°C), tos seca, disnea, diarrea, tos con expectoración, dolor torácico, coriza, cefalea, vómitos, disgeusia, anosmia, dolor abdominal, confusión, síncope, deterioro de conciencia, hemoptisis.

*Signos en la exploración inicial.

Se recogen variables cuantitativas como la temperatura (medida en $^{\circ}\text{C}$), la frecuencia cardíaca (medida en latidos por minutos- lpm), la presión arterial sistólica (medida en mmHg) y el valor de la pulsioximetría de O_2 (en %).

Además, se detallan otros signos evidenciados en la exploración inicial como la presencia de roncus, sibilancias, crepitantes y focalidad neurológica.

*Variables analíticas

Se recogen variables cuantitativas continuas extraídas de la historia clínica de la asistencia en urgencias. Entre ellas se encuentran los valores:

- Leucocitos: expresado en células x $10^3/\mu\text{L}$
- Linfocitos: expresado en células x $10^3/\mu\text{L}$
- Hemoglobina: expresado en g/dL
- Plaquetas: expresado en células x $10^3/\mu\text{L}$
- Tiempo de trombina: expresado en segundos.
- Tiempo de tromboplastina parcial activado (APTT): expresado en segundos.

Además, se recoge la presencia de otras alteraciones analíticas como:

- Proteína C reactiva > 0,5 mg/dL: variable cualitativa dicotómica
- Dímero D > 500 mg/mL: variable cualitativa dicotómica
- Lactato deshidrogenasa > 250 U/L: variable cualitativa dicotómica
- Ferritina > 400 μL : variable cualitativa dicotómica
- Alanina aminotransferasa > 40 U/L: variable cualitativa dicotómica
- Aspartato aminotransferasa > 40 U/L: variable cualitativa dicotómica
- Creatinina plasmática > 1,5 mg/dL: variable cualitativa dicotómica
- Troponina T US o I elevadas: variable cualitativa dicotómica



- Procalcitonina > 0,5 ng/dL: variable cualitativa dicotómica

- NT – proBNP > 125 pg/mL: variable cualitativa dicotómica

- BNP > 35 pg/mL: variable cualitativa dicotómica

- Primera muestra de RT-PCR en aspirado nasofaríngeo positiva: variable cualitativa dicotómica.

- * Radiografía torácica: variable cualitativa dicotómica que recoge la presencia de los diferentes signos relacionados con la afectación pulmonar por SARS-CoV-2, como son infiltrados pulmonares bilaterales, opacidades pulmonares y su localización (periféricas, derechas, izquierdas, centrales, unilaterales, bilaterales), derrame pleural, cardiomegalia, neumotórax, elevación diafragmática (derecha e izquierda).

- * Tomografía computarizada: variable cualitativa dicotómica que recoge la presencia de los diferentes signos relacionados con la afectación pulmonar por SARS-CoV-2, como son opacidades en vidrio deslustrado, consolidaciones parcheadas, consolidaciones localizadas, tromboembolismo pulmonar y su localización (segmentario, lobar, central, derecho, izquierdo, bilateral), no tromboembolismo y prueba no concluyente.

- * Tratamientos administrados: variables cualitativas dicotómicas, que describen la presencia o ausencia de algunas de las terapias vigentes y aprobadas para el manejo de estos pacientes desde su intervención en urgencias y durante su hospitalización. Se enumeran las descritas y recogidas en el trabajo propuesto: lopinavir/ritonavir, hidroxiclороquina, azitromicina, tocilizumab, remdesivir, corticoides, anakinra, baricitinib, sarilumab, antiinflamatorios no esteroideos, otros antibióticos, heparina

de bajo peso molecular (dosis profiláctica estándar, dosis intermedia, dosis anticoagulante), colchicina, drenaje pleural, endoscopia, fibrinólisis y intubación orotraqueal.

* Evolución: variables cualitativas dicotómicas, que describen la presencia o ausencia de diferentes opciones en el transcurso de la evolución. Estas son: ingreso hospitalario, unidad de corta estancia, unidad de hospitalización domiciliaria, hospitalización convencional, ingreso en unidad de cuidados intensivos, alta hospitalaria desde urgencias, muerte en urgencias, muerte durante hospitalización, alta hospitalaria.

Las variables de resultado evolutivo escogidas y para las cuales se estimó la asociación con las variables independientes anteriormente mencionadas fueron la muerte intrahospitalaria y la variable de resultado combinada de ingreso en UCI, IOT/VMI o mortalidad intrahospitalaria. No se plantea un análisis individual de ingreso en UCI ni necesidad de IOT/VMI al preverse pocos eventos, lo que imposibilitaría su estudio multivariado. Todos los datos se obtuvieron mediante la revisión de las historias clínicas de urgencias y de hospitalización, se realizó en cada centro por los investigadores asociados al proyecto, y la asignación final del diagnóstico de COVID-19 y de los eventos adversos se realizó localmente.

4.1.7. Análisis estadístico

Para el análisis descriptivo se estimaron los porcentajes de las variables cualitativas y la media y desviación estándar (DE) para las variables continuas. Para establecer la asociación con las variables resultado se empleó la prueba ji-cuadrado, considerando un nivel de significación de $p < 0.05$. La magnitud de la asociación se



expresó como *odds ratio* (OR) cruda con un intervalo de confianza del 95% (IC 95%). Las variables continuas se dicotomizaron utilizando valores de corte con significado clínico allí donde sea posible o aproximándolo a mediana, según cada caso. Por otro lado, para averiguar las asociaciones independientes, se calcularon las OR ajustadas (ORa), para lo cual se introdujeron en el análisis multivariable aquellas variables que en el estudio univariable mostraron diferencias estadísticamente significativas. Tanto las OR crudas como ajustadas se calcularon mediante regresión logística.

Dado que el elevado número de variables que el presente estudio analiza y que la relación evento:variable en el estudio univariable superó la relación 10:1, para evitar un modelo sobreajustado o inestable; se decidió plantear el análisis de forma independiente para cada una de ellas por separado (demográficas y comorbilidad, clínicas y de resultados de pruebas complementarias).

Aquellas variables que pudieron no haber sido recogidas en los registros, dada la no disponibilidad en alguno de los centros implicados, se reemplazaron por el valor de la moda en cada variable; y de esta manera poder desarrollar un modelo multivariante ajustado que permitiera la inclusión de todos los pacientes.

El análisis estadístico fue realizado con el paquete estadístico SPSS Statistics V26 (IBM, New Castle, NY, EE.UU.).

4.1.8. Aspectos éticos

El protocolo presentado en este proyecto de investigación cumple los principios enunciados en la Declaración de Helsinki sobre los principios éticos para la

investigación médica con sujetos humanos, adoptada por la Asamblea Médica Mundial, Helsinki, en junio 1964.

En lo que respecta al tratamiento de los datos extraídos, se garantiza en todo momento el cumplimiento de la ley de protección de datos, y de acuerdo a las directrices establecidas por la Agencia Española de Protección de Datos en la Ley Orgánica 3/2018, de 5 de diciembre, de Protección de Datos personales y garantía de los derechos digitales, que contempla la posibilidad de realizar investigaciones sin consentimiento siempre que estas sean de interés general y estén autorizadas por los Comités de Ética de la Investigación (CEI) y que los datos se traten con ciertas garantías, como la permanencia del anonimato.

El estudio multicéntrico fue aprobado por el Comité Ético en Investigación Clínica del Hospital Clínic de Barcelona (protocolo HCB/2020/0534). En vista de la necesidad de recopilación urgente de datos, la exención del consentimiento informado escrito fue concedida. Los datos fueron analizados e interpretados por los autores. La utilización de la base de datos se realizó con los pacientes codificados, para preservar el anonimato.

Todos los autores que comparten autoría en los trabajos presentados dan su autorización para la presentación de esta tesis mediante compendio de publicaciones, sin existir un uso compartido de dichos artículos para otros doctorandos.



4.2. Serie ecográfica

4.2.1. Tipo de estudio. Diseño de estudio

Para el OG2 (OE 2.1, 2.2 y OE 2.3)

OG 2. Evaluar la utilidad de la ecografía pulmonar en el SUH en el manejo de los pacientes con COVID-19.

OE 2.1. Evaluar la validez diagnóstica de la ecografía pulmonar en el manejo de pacientes con afectación pulmonar leve-moderada por COVID-19, usando como método de referencia la TC realizada en las primeras 24 horas desde su asistencia en urgencias o los resultados de la RT-PCR.

OE 2.2. Correlacionar los hallazgos ecográficos con otros marcadores clínicos y analíticos significativos en los pacientes con la COVID-19.

OE 2.3. Estudiar el valor pronóstico de los hallazgos ecográficos y su distribución mediante su asociación con el ingreso hospitalario.

Gil-Rodrigo A, Llorens P, Martínez Buendía C, et al. Capacidad diagnóstica de la ecografía clínica pulmonar en pacientes con COVID-19. *Emergencias*. 2020;32:340-344

Estudio observacional analítico transversal, dado que se evaluó la ecografía clínica frente a otras pruebas de referencia, como la TAC y el análisis del aspirado nasofaríngeo mediante reacción de cadena de polimerasa con transcriptasa inversa a tiempo real (Real Time-Polimerase Chain Reaction- RT-PCR-), tomados ambos en el momento de la consulta en el servicio de urgencias. Fue llevado a cabo sobre una cohorte de pacientes de un único centro, con sintomatología no crítica, y cuyas pruebas radiológicas mediante radiografía torácica convencional no se mostraron patológicas o fueron poco concluyentes. Se extrajeron de los resultados obtenidos, parámetros de sensibilidad, especificidad y valores predictivos de la técnica, tomando

como referencia los resultados obtenidos mediante TC y/o el análisis molecular mediante RT-PCR. Se seleccionaron ambas pruebas de referencias ante la previsión de la escasa realización de TACs en el momento que el estudio comprende. De esta manera, fue posible obtener una muestra representativa, y mantener un análisis más cercano a la práctica clínica habitual en el período comprendido, dado que se trató de pacientes con clínica leve en los que la indicación de TC para la confirmación pudo verse cuestionada en momentos de pandemia; ya sea por la indicación como por la disponibilidad y la logística del centro.

En lo que se refiere a la técnica diagnóstica, se llevó a cabo una modificación de los protocolos de exploración hasta la fecha reportados, que será detallada en el apartado de las variables recogidas. Se consideró el score propuesto por *Soldati et al*⁹⁵, ante la ausencia de patrones estandarizados y validados en el momento de la investigación. Se elaboró, de acuerdo con los resultados, una sistemática de integración de la técnica, tras el análisis de las características de la afectación pulmonar evidenciada.

Se estableció la asociación de cada uno de los signos y de la región en la que estos aparecen, mediante un método de regresión logística.

Para el OG2 (OE 2.4)

OE 2.4. Comparar las complicaciones acontecidas (entendidas por muerte, revisitas a urgencias, días de seguimiento ambulatorio) durante los siguientes 30 días después del alta del SUH de los pacientes no críticos con COVID19 confirmada por RT-PCR en los que se no se integró la ecografía pulmonar frente a los que se integró durante su valoración inicial.



Gil-Rodrigo A, Llorens P, Luque-Hernández MJ, et al. Lung Ultrasound Integration in Assessment of Patients with Noncritical COVID-19. *J Ultrasound Med.* 2021; 9999:1–10. En prensa: doi: 10.1002/jum.15613.

Estudio analítico observacional, de tipo cohortes, prospectivo; diseñado para evaluar la asociación de la ecografía pulmonar integrada en la valoración de pacientes con sintomatología respiratoria leve-moderada asociada a la infección por SARS-CoV-2, sin neumonía radiológica, que consultaron en el servicio de urgencias hospitalarias del Hospital General Universitario de Alicante.

Para ello se establecieron dos cohortes diferenciadas, todas ellas tomadas durante el período temporal de marzo a abril de 2020:

- Cohorte 1: constituida por pacientes que ante sospecha de COVID-19 fueron sometidos a valoración clínica, ecografía pulmonar, radiografía torácica sin hallazgos concluyentes de COVID-19 y cuya prueba de aspirado con PCR fue positiva.
- Cohorte 2: conformada por los pacientes que ante sospecha de COVID-19 fueron sometidos a evaluación clínica, radiografía torácica sin hallazgos concluyentes de COVID19, y a los que se les solicitó prueba de RT-PCR de aspirado nasofaríngeo, resultando este positivo. En dicha cohorte la ecografía clínica pulmonar no estuvo incluida entre las herramientas de evaluación empleadas.

Ambas cohortes poseían similares características basales y clínicas. En el grupo de población sometida a ecografía pulmonar, la detección de hallazgos compatibles con afectación pulmonar implicó cambios en la decisión de tratamiento;

siempre siguiendo las recomendaciones establecidas por las autoridades sanitarias y la comisión de infecciosas del hospital en este momento de la pandemia. Aquellos pacientes con datos ecográficos de afectación pulmonar fueron tratados como enfermos con neumonía, y se tomaron las medidas al respecto, recogidas en los protocolos del hospital, considerando su edad y otras comorbilidades en el inicio de antibioterapia y otras medidas. Se adjunta anexo de actuación aprobado por el hospital y por su comisión de enfermedades infecciosas, vigente durante el período comprendido en el estudio (Anexo 8). A su vez, en aquellos casos en los que el tratamiento no varió a pesar de la detección de neumonitis ecográfica, por las características del enfermo, es posible que las medidas de aislamiento y la alarma social se vieran condicionadas por los hallazgos ecográficos de afectación pulmonar.

En ambas cohortes el seguimiento se llevó a cabo en los siguientes 30 días, atendiendo a las consultas en urgencias, ingresos y número de días de seguimiento ambulatorio, en su mayoría telefónico, que cada individuo de ambas cohortes precisó tras su valoración en urgencias. Para ello se consultó la historia clínica digital.

Para el OG2 (OE 2.5)

OE 2.5. Determinar el impacto de la ecografía pulmonar, en combinación con otras variables clínicas y analíticas, como predictores de mortalidad, ingreso hospitalario y el alta desde SUH, en pacientes con sospecha alta y confirmación de enfermedad por de SARS-CoV-2.

Tung-Chen Y, Gil-Rodrigo A, Algorta-Martín A, et al. The lung ultrasound “Rule of 7” in the prognosis of COVID-19 patients: results from a prospective multicentric study. *Med Clin*. 2021. En prensa. Doi: 10.1016/j.medcli.2021.07.012



Estudio analítico observacional, de tipo cohortes, prospectivo; diseñado para evaluar la asociación de la ecografía pulmonar combinada con otras variables analíticas y basales como la edad, en la valoración de pacientes con infección por SARS-CoV-2 o alta sospecha de esta, que consultaron en el SUH de 3 hospitales universitarios de España por clínica compatible con infección por SARS-CoV-2 durante los meses de Marzo a Septiembre de 2020.

Fueron recogidas características basales, clínicas y analíticas, de todos los pacientes incluidos. Todos ellos fueron sometidos a evaluación mediante ecografía pulmonar durante su asistencia en el SUH, por expertos ecografistas en las técnicas. La detección de datos ecográficos de afectación pulmonar supuso el manejo de enfermos con neumonía, y se tomaron las medidas establecidas en los protocolos del hospital, considerando su edad y otras comorbilidades en el inicio de antibioterapia y otras medidas. A su vez, en aquellos casos en los que el tratamiento no varió a pesar de la detección de afectación pulmonar ecográfica, por las características del enfermo, y fueron dados de alta, se recomendaron las medidas de aislamiento correspondientes.

Se llevó a cabo el seguimiento en los siguientes 30 días contemplando el desenlace deceso, ingreso hospitalario y alta desde el servicio de urgencias. Aquellos pacientes que no fueron ingresados fueron seguidos durante 30 días atendiendo a mortalidad. Para ello se consultó la historia clínica digital.

4.2.2. Selección de sujetos

Para el objetivo OG 2 (OE 2.1, 2.2, 2.3, 2.4)

La población de sujetos se compuso de pacientes hombres y mujeres mayores de 18 años, que consultaron en el servicio de urgencias del Hospital General Universitario de Alicante en el período que abarca del 1 de marzo al 30 de abril de 2020, por cuadro compatible con proceso infeccioso respiratorio leve-moderado, en los que la radiografía torácica resultó no patológica o poco concluyente para COVID-19.

La cohorte evaluada con ecografía fue obtenida de los pacientes evaluados por la urgencióloga que desempeñará la exploración ecográfica. Fueron recogidos de forma consecutiva, mediante un muestreo no probabilístico consecutivo, por el que todos los pacientes que cumplieron los criterios de selección formaron parte de la muestra. En el momento de la exploración, la ecografista evaluadora desconoce el diagnóstico final y el resultado de la RT-PCR.

Para el objetivo OG 2 (OE 2.5)

La población de sujetos comprendía los pacientes hombres y mujeres mayores de 18 años, que consultaron en el SUH del Hospital General Universitario de Alicante, el Hospital Universitario La Paz de Madrid y el Hospital Universitario Reina Sofía de Córdoba, en el período comprendido entre 1 de marzo al 30 de septiembre de 2020, por cuadro compatible con infección respiratoria por SARS-CoV-2. Todos ellos fueron sometidos a exploración ecográfica por expertos ecografistas y reclutados de forma consecutiva, mediante un muestreo no probabilístico consecutivo, mediante el que todos los pacientes que cumplieron los criterios de selección formaron parte de la muestra. Todos los ecografistas implicados desconocen el diagnóstico final y los resultados de la RT-PCR en el momento de la exploración.



4.2.3. Criterios de Inclusión

Para el objetivo OG 2 (OE 2.1, 2.2, 2.3, 2.4)

Serán incluidos en el estudio:

1. Pacientes que hayan dado el consentimiento informado oral, quedando reflejada la consulta en la historia clínica del sistema Abucasis®.
2. Pacientes mayores de 18 años.
3. Pacientes con síntomas compatibles con infección respiratoria no crítica, con sospecha de infección por SARS-CoV-2 y con solicitud de RT-PCR nasofaríngea.
4. Pacientes con radiografía torácica no patológica o poco concluyente.

Para el objetivo OG 2 (OE 2.5)

1. Pacientes que hayan dado el consentimiento informado oral, quedando reflejada la consulta en la historia clínica de cada centro.
2. Pacientes mayores de 18 años.
3. Pacientes con síntomas compatibles con infección respiratoria, con sospecha de infección por SARS-CoV-2 y con solicitud de RT-PCR nasofaríngea.

4.2.4. Criterios de exclusión

Para el objetivo OG 2 (OE 2.1, 2.2, 2.3, 2.4)

Los pacientes que cumplieran los siguientes criterios enumerados, no serían elegibles para ser incluidos en este estudio. Para asegurar que la población del estudio

fuera representativa de todos los pacientes elegibles, el investigador no podrá aplicar ninguna exclusión adicional.

1. Pacientes con patología respiratoria evidenciada en la radiografía torácica.
2. Pacientes con patología pulmonar que dificulte la exploración ecográfica.
3. Pacientes de los que no se pueda obtener información o incapaces de cumplir instrucciones.
4. Pacientes con patología respiratoria es estado severo, que precise ingreso en unidad de cuidados intensivos.

Para el objetivo OG 2 (OE 2.5)

Los pacientes que cumplieran los siguientes criterios enumerados, no serían elegibles para ser incluidos en este estudio. Para asegurar que la población del estudio fuera representativa de todos los pacientes elegibles, el investigador no podrá aplicar ninguna exclusión adicional:

1. Pacientes con patología respiratoria evidenciada en la radiografía torácica.
2. Pacientes con patología pulmonar que dificulte la exploración ecográfica.
3. Pacientes de los que no se pueda obtener información o incapaces de cumplir instrucciones.
4. Pacientes con patología respiratoria es estado severo, que precise ingreso en unidad de cuidados intensivos.

4.2.5. Tamaño muestral



Para el estudio de cohortes llevado a cabo para demostrar la utilidad de la ecografía, utilizando la aproximación de Poisson, se precisarían 86 sujetos en el grupo de expuestos y 172 en el de no expuestos para poder extraer diferencias estadísticamente significativas.

El cálculo del tamaño muestral tuvo en consideración que se trató de un estudio de cohortes en el que se pretendió comparar proporciones, con un nivel de significación del 5% y una potencia del 80%. Consideró los datos aportados anteriormente expuestos, para la valoración de las posibles complicaciones.

Se decidió una técnica de muestreo no probabilístico a criterio del investigador principal, en la que se seleccionaron los sujetos de ambas cohortes en función de los resultados de la RT-PCR obtenidos y de forma consecutiva hasta la obtención del tamaño muestral necesario para hacer los grupos homogéneos.

4.2.6. Variables recogidas

Para el OE 2.1, 2.2 y 2.3

Además de los datos recogidos en la serie previa clínica, se incluyeron datos ecográficos. Para ello se registró la presencia o ausencia de datos ecográficos compatibles con afectación pulmonar por SARS-CoV-2 (Anexo 6). Fueron recogidos los hallazgos en las 13 regiones descritas en la Anexo 7. Se registró el score de 0 a 3 en cada una de las 13 regiones⁹⁵. Al no existir técnica exploratoria estandarizada, se adaptó la distribución propuesta por *Soldati et al*⁹⁵ Para ello se suprimió el área 14, situada en el campo anterior inferior a la altura de la línea medioclavicular. Se hizo debido a la escasa rentabilidad de dicho campo, por la interposición de silueta cardíaca, con el fin de minimizar el tiempo exploratorio, reduciendo así la exposición

del operador. Somos conscientes de las limitaciones del empleo de un método de medida no validado. Es por ello por lo que uno de los objetivos de este estudio es establecer una sistemática exploratoria que pueda llegarse a protocolizar. Ha sido tomado el protocolo de *Soldati et al*⁹⁵. que a su vez sigue la línea recogida por los diferentes consensos internacionales.

Sin embargo, hoy en día, y a pesar de las décadas y de dichos consensos reportados, no existe una validación vigente en la estandarización de exploración pulmonar en los pacientes con neumonía o sospecha de esta. A lo largo de los meses de pandemia, los grupos de expertos han propuestos distintos métodos exploratorios.

Todas las propuestas existentes coinciden en que la distribución guiada por la clínica que el paciente presente (dolor pleurítico) mejora la sensibilidad de la técnica. Sin embargo, consideramos las dificultades de estandarizar dicha técnica en la patología, dadas las peculiaridades de la distribución de la afectación y las consideraciones en materia de seguridad, que el facultativo debe tener presentes. Hemos de recordar, además, que la ecografía pulmonar clínica aplicada en estos y en otros pacientes, es una herramienta paciente y clínico-dependiente, como pudieran serlo otras herramientas exploratorias, como el fonendoscopio; y que, por tanto, es complicado establecer una técnica aplicable a todos ellos.

En cualquier caso, el score propuesto por *Soldati et al*⁹⁵. podría contribuir a crear un lenguaje común entre profesionales, que nos permitan una mejor evaluación de la progresión de la afectación, tanto en el empeoramiento como en la resolución de la afectación pulmonar, algo que es necesario para las valoraciones periódicas que se recomiendan en estos enfermos.

Para ello se recogieron las siguientes variables (Anexo 9):



*Datos ecográficos: se registraron la presencia o ausencia de los datos ecográficos asociados a neumonía. Serán recogidos en las 13 regiones descritas (6 regiones izquierdas y 7 regiones derechas), situadas de forma gráfica en el Anexo 7.

Líneas A, líneas B, irregularidad pleural, consolidación subpleural, consolidación translobar y derrame pleural.

Los vídeos de cada una de las regiones fueron grabados en secuencias de 5-6 segundos. Fueron realizados por una urgencióloga con experiencia en ecografía pulmonar de unos 5-6 años, y habituada al uso de la técnica en su práctica habitual. La exploración pulmonar fue llevada a cabo en el momento de la extracción de la muestra del exudado nasofaríngeo. Se concedió un margen de 24 horas para la realización de otras pruebas de imagen como la TC, para evitar posibles cambios evolutivos de la enfermedad y facilitar su disponibilidad y la reestructuración de la dotación radiológica.

Los exploradores ecografistas desconocían los resultados de las pruebas tomadas como referencia, en el momento de su exploración, así como de los resultados analíticos recogidos en el resto de pruebas complementarias.

Se empleó para ello un ecógrafo portable Sonosite Edge II con sonda convexa con rango de frecuencias de 2-5 MHz, con un preset abdominal y desactivación de filtros (MB y THI). Se emplearon coberturas no estériles y material de desinfección para el equipo ecográfico autorizadas por el fabricante (solución de hipoclorito sódico), así como material de protección individual, siguiendo las pautas internacionales y las propuestas por el ministerio de sanidad y las organizaciones internacionales. /web Canadá)¹¹⁵.

Se obtuvieron 5-6 segundos de cada unas de las 12-14 regiones exploradas, para su análisis posterior, así como el registro de los hallazgos, que se hizo constar en la historia clínica.

Aquellos casos dudosos, fueron sometidos a revisión posteriormente por 2 revisoras expertas en ecografía pulmonar, en los que también fue mantenido el enmascaramiento.

Para el OE 2.4 y 2.5

Se evaluó la incidencia de complicaciones en los siguientes 30 días, entendiendo por complicaciones: reingresos, consultas a urgencias en las siguientes 72 horas o muerte por causas atribuibles a infección respiratoria por SARS-CoV-2, consultando los datos de su historia clínica.

Para ello serán tomadas como variables de estudio las descritas anteriormente, y entre las variables resultado, el destino de los pacientes:

- Ingreso hospitalario: variable cualitativa dicotómica.
- Ingreso en Unidad de Hospitalización Domiciliaria (UHD): variable cualitativa dicotómica.
- Ingreso en Hospital medicalizado: variable cualitativa dicotómica.
- Alta con seguimiento en Medicina de Atención primaria: variable cualitativa dicotómica.
- Reingreso: variable cualitativa dicotómica.
- Muerte: variable cualitativa dicotómica.
- Reconsulta en urgencias a las 72 horas: variable cualitativa dicotómica.
- Reconsulta en urgencias a los 30 días: variable cualitativa dicotómica.



- Días de seguimiento telefónico hasta el alta: variable cuantitativa discreta, que recoge los días que ha precisado de consultas telefónicas por parte de los servicios de control ambulatorio, hasta dar por finalizado su intervención. La valoración de este perfil de pacientes que son remitidos a su domicilio se extiende hasta la mejoría de los síntomas y hasta la normalización de las pruebas de confirmación de resolución en muchos casos solicitadas (RT-PCR sucesivas hasta la negativización).

Los exploradores ecografistas desconocían los resultados de las pruebas tomadas como referencia, en el momento de su exploración, así como de los resultados analíticos recogidos en el resto de las pruebas complementarias. Además del equipo descrito previamente, el resto de ecografistas, empleó un equipo GE LOGIQ con una sonda convexa (1.5–4.5 MHz) (General Electrics Healthcare, Madrid, Spain) y un equipo Butterfly IQ (Butterfly Network, Guilford, CT, USA) con un transductor adecuado a la exploración pulmonar. Los clips fueron almacenados de la misma manera, en secuencias de 4-5 segundos, para evaluar dudas de interpretación en el caso de que las hubiera.

4.2.7. Análisis estadístico

Para el OE 2.1, 2.2 y 2.3

Estudiamos únicamente la cohorte 1 y en ella evaluamos los hallazgos ecográficos obtenidos. Se analizó la validez de la técnica, empleando como prueba de referencias los resultados de la RT-PCR en aspirado nasofaríngeo que se extrajo siguiendo los protocolos marcados por las autoridades sanitarias y por la comisión de enfermedades infecciosas del hospital, en el momento de la evaluación inicial en el

SUH. Se consideró a su vez los hallazgos obtenidos en la tomografía computarizada realizada en las primeras 24 horas desde su consulta en urgencias, considerada el *gold estándar* en el estudio de neumonía.

Para evaluar la validez diagnóstica, se calculó sensibilidad(S), especificidad(E), valores predictivos positivo (VPP) y negativo (VPN) y razón de verosimilitud positiva (LR +) y negativa (LR -), tomando como prueba de referencia la RT-PCR o los resultados obtenidos en la tomografía computarizada realizada en las 24 primeras horas, y expresando su valor con intervalo de confianza del 95% (IC 95%).

Se evaluaron las características ecográficas y se determinaron los hallazgos en aquellos para los que el test de aspirado nasofaríngeo fue positivo o los hallazgos evidenciados en la tomografía computarizada sean compatibles con la afectación por SARS-CoV-2; a pesar de que en estos las pruebas de RT-PCR no fuera positiva en la primera extracción.

Se realizó un análisis descriptivo, de frecuencias para variables categóricas y de medianas para las continuas. Para valorar la asociación se empleó la prueba ji-cuadrado y exacto de Fisher para las categóricas, y el test U de Mann-Whitney para las continuas; considerando un nivel de significación de $p < 0.05$.

Para establecer la asociación con las variables resultado descritas anteriormente se utilizó la prueba ji-cuadrado. Se expresó la asociación *odds ratio* (OR) cruda con un intervalo de confianza del 95% (IC 95%). Para averiguar las asociaciones independientes, se calcularon las OR ajustadas (ORa), mediante un análisis multivariante predictivo por regresión logística, con en aquellas variables que en el estudio univariable habían mostrado diferencias estadísticamente significativas.



Considerando las áreas más afectadas y los patrones ecográficos, se elaboró una sistemática de exploración más rápida, eficaz y segura, en este perfil de pacientes, tras el análisis de la distribución de las zonas más afectadas.

Para el OE 2.4

Se comparó la aparición de complicaciones (visitas a urgencias en las siguientes 72 horas y 30 días, reingresos y muerte) y los días de seguimiento ambulatorio precisados entre la cohorte de pacientes con RT-PCR + valorados con la integración de la ecografía pulmonar, y la cohorte de pacientes con RT-PCR + valorados sin la integración de la ecografía pulmonar. La extracción de los datos en su evolución fue recogida del análisis de la historia clínica digital.

Se utilizó el test de ji-cuadrado para variables cualitativas y el test T-student para variables cuantitativas. La magnitud de la asociación se expresó mediante la *odds ratio* (OR) cruda con un intervalo de confianza del 95% (IC 95%). En aquellas variables que en el estudio univariable se demostró la asociación estadística significativa, se llevó a cabo un análisis multivariante, presentando la OR crudas y ajustadas, mediante un método de regresión logística.

El procesamiento se realizó mediante el paquete estadístico SPSS Statistics V26 (IBM, New Castle, NY, EE.UU.).

Para el OE 2.5

Se realizó un análisis descriptivo, de frecuencias para variables categóricas y de medianas para las continuas. Para valorar la asociación se empleó la prueba ji-

cuadrado y exacto de Fisher para las categóricas, y el test U de Mann-Whitney para las continuas; considerando un nivel de significación de $p < 0.05$.

Fueron descritos los hallazgos ecográficos encontrados y su distribución según las correlaciones entre variables continuas se probaron utilizando la prueba ρ de Spearman para variables categóricas. Nuestro objetivo fue determinar el impacto del LUS, en combinación con otras variables clínicas y parámetros de laboratorio en la predicción de la mortalidad, el ingreso hospitalario y el alta del SU de pacientes con COVID-19 altamente sospechado o confirmado, como variables resultado. Para establecer la asociación con dichas variables resultado de mortalidad, ingreso hospitalario y alta desde el servicio de urgencias, se realizó un análisis de regresión logística, con el fin de obtener un modelo que pudiera predecir las variables de resultado.

Se estableció un modelo predictivo con las variables consideradas relevantes, como la edad avanzada, los valores de PCR y la puntuación de LUS score. Estas fueron seleccionadas en base a la evidencia actual. Tras el análisis de la sensibilidad de la puntuación del LUS score, fue seleccionado el valor de referencia más adecuado, así como el punto de corte de cada uno de los parámetros del modelo predictivo expuesto. Estos fueron incluidos en un modelo de regresión logística representado mediante curvas de característica operativa del receptor o curvas ROC.

El procesamiento se realizó mediante el paquete estadístico SPSS Statistics V26 (IBM, New Castle, NY, EE.UU.).

4.2.8. Aspectos éticos



El protocolo presentado en este proyecto de investigación cumple los principios enunciados en la Declaración de Helsinki sobre los principios éticos para la investigación médica con sujetos humanos, adoptada por la Asamblea Médica Mundial, Helsinki, en junio 1964.

En lo que respecta al tratamiento de los datos extraídos, se garantiza en todo momento el cumplimiento de la ley de protección de datos, y de acuerdo a las directrices establecidas por la Agencia Española de Protección de Datos en la Ley Orgánica 3/2018, de 5 de diciembre, de Protección de Datos personales y garantía de los derechos digitales, que contempla la posibilidad de realizar investigaciones sin consentimiento siempre que estas sean de interés general y estén autorizadas por los Comités de Ética de la Investigación (CEI) y que los datos se traten con ciertas garantías, como la permanencia del anonimato.

El estudio unicéntrico para la evaluación de la utilidad de la ecografía pulmonar fue aprobado por el Comité Ético de Investigación del medicamento del Hospital General Universitario de Alicante (protocolo PI2020/070) (Anexo 10). A pesar de ser concedida la exención de consentimiento informado escrito, dada la premura de la recogida de datos, se informó a los pacientes del empleo y la revisión de los hallazgos ecográficos, y se notificó su consentimiento oral en la historia clínica digitalizada.

El estudio multicéntrico para la evaluación del impacto de la ecografía pulmonar y del score LUS combinado con otras variables, fue aprobado por el Comité Ético de Investigación del medicamento del Hospital General Universitario La Paz de Madrid (código de promotor: URGG/HULP_2020_03) (Anexo 11).



El “virus de las sensaciones”:

Sensaciones de miedo, desesperación, incertidumbre, impotencia...

nos han invadido durante meses,

junto a otras de

compañerismo, cooperación, amor, compasión y solidaridad



V. Resultados



RESULTADOS

Continuando con el alcance de nuestros objetivos, presentamos los resultados según cada uno de ellos. Enmarcamos los objetivos que han llevado a la consecución de dichos resultados y la referencia del artículo.

5.1. Serie clínica

OG 1. Describir las características de la enfermedad COVID-19 en los pacientes atendidos inicialmente en los SUH españoles, así como su evolución a corto plazo (muerte intrahospitalaria y necesidad de ventilación mecánica invasiva y/o intubación orotraqueal -VMI/IOT- ingreso en unidad de cuidados intensivos -UCI).

OE 1.1. Analizar las características basales, clínicas, analíticas y de otras pruebas complementarias, solicitadas desde los SUH; así como los tratamientos empleados en los pacientes con sospecha de COVID-19.

OE 1.2. Cuantificar la desfavorable evolución (entendida por muerte, ingreso en unidad de cuidados intensivos-UCI- y necesidad de ventilación mecánica invasiva) y evaluar su asociación con variables clínicas, analíticas y de otras pruebas recogidas desde los SUH.

Gil-Rodrigo A, Mirò O, Piñera P, et al. Evaluación de las características clínicas y evolución de pacientes con COVID-19 a partir de una serie de 1000 pacientes atendidos en servicios de urgencias españoles. *Emergencias*. 2020;32:233-241

5.1.1. *Características basales*

Del primer trabajo podemos extraer las características basales y clínicas de los pacientes. Del total de los 1.000 pacientes aportados por los 61 SUH españoles, 438 fueron mujeres (43,8%) y la edad media fue de 62 años (DE 18). La mayoría de los

pacientes acudieron desde su domicilio habitual, y solo un 8,7% de los pacientes provenían de instituciones residenciales (tabla 6).

Tabla 6. Características basales de los pacientes que acude a urgencias por COVID-19. Obtenido de: Gil-Rodrigo A. Emergencias. 2020;32:233-241

	Total N = 1.000 n (%)
Variables demográficas	
Edad [media (DE)]	62,3 (17,8)
Grupos de edad:	
0 a 14 años	1 (0,1)
15 a 49 años	257 (25,7)
50 a 64 años	271 (27,1)
65 a 79 años	279 (27,9)
80 a 95 años	182 (18,2)
> 95 años	10 (1,0)
Sexo	
Hombre	562 (56,2)
Mujer	438 (43,8)
Lugar de residencia	
Domicilio particular	913 (91,3)
Otra institución	87 (8,7)
Comorbilidad asociada	
Hipertensión arterial	446 (44,6)
Dislipemia	335 (33,5)
Diabetes mellitus	188 (18,8)
Obesidad	143 (14,3)
Tabaquismo	
Activo	69 (6,9)
No activo	931(93,1)
EPOC	101 (10,1)
Asma	73 (7,3)
Cardiopatía isquémica	77 (7,7)
Demencia	76 (7,6)
Insuficiencia renal	73 (7,3)
Insuficiencia cardíaca	73 (7,3)
Enfermedad cerebrovascular	64 (6,4)
Hepatopatía	37 (3,7)
Cáncer	97 (9,7)
Hematológico	17 (1,7)
Sólido	70 (7)
Sólido metastásico	9 (0,9)
Enfermedad reumatológica	55 (5,5)
Vasculopatía	43 (4,3)
Inmunosupresión	49 (4,9)
VIH	5 (0,5)
Trombosis previa	34 (3,4)

DE: desviación estándar; EPOC: enfermedad pulmonar obstructiva crónica; VIH: virus de la inmunodeficiencia humana.



Los factores cardiovasculares como la hipertensión arterial (44,6%), la dislipemia (33,5%), la diabetes mellitus (18,8%) y la obesidad (14,3%) fueron las comorbilidades más prevalentes, seguidas de las enfermedades respiratorias (17,3%) y el cáncer (9,7%).

En la búsqueda de asociación con los factores de mal pronóstico, fueron diferenciados según dichas variables: basales (demográficas y de comorbilidad), clínicas (síntomas y signos) y de exploraciones complementarias (radiológicas y analíticas), para poder llevar a cabo un análisis multivariante metodológicamente adecuado.

Entre las variables basales que mostraron asociación estadísticamente significativa en el análisis multivariante con la mortalidad intrahospitalaria y con el evento combinado estuvo la edad, con unas ORa para pacientes entre 50 y 74 años (en relación con los menores de 50 años) de 4,76 (1,93-11,8) y 5,02 (2,21-11,4), respectivamente, y con unas ORa para los pacientes de 75 o más años de 22,6 (8,64-59,1) y 14,3 (6,06-33,8). La otra variable basal relacionada con ambos eventos adversos fue la obesidad (ORa 2,53; 1,47-4,35; y ORa 2,38; 1,51-3,74). No se mostraron otras variables, significativas al pronóstico desfavorable. (*Tabla 7*)

Tabla 7. Estudio de la asociación de las variables basales (demográficas y de comorbilidad) del paciente con la mortalidad intrahospitalaria y con el evento combinado de muerte intrahospitalaria, ingreso en unidad de cuidados intensivos o necesidad de ventilación mecánica invasiva. Obtenido de: Gil-Rodrigo A. Emergencias. 2020;32:233-241

	Muerte IH		OR cruda (IC95%)	OR ajustada (IC95%)	Evento combinado		OR cruda (IC95%)	OR ajustada (IC95%)
	Sí N = 119 n (%)	No N = 881 n (%)			Sí N = 161 n (%)	No N = 839 n (%)		
Grupo de edad								
0 a 49 años	1 (0,8)	257 (29,2)	1 (referencia)	1 (referencia)	7 (4,3)	251 (29,9)	1 (referencia)	1 (referencia)
50 a 74 años	36 (30,3)	424 (48,1)	21,8 (2,9-160,1)	4,76 (1,93-11,8)	65 (40,4)	395 (47,1)	5,90 (2,66-13,07)	5,02 (2,21-11,4)
≥ 75 años	82 (68,9)	200 (22,7)	105 (14,5-764)	22,6 (8,64-59,1)	89 (55,3)	193 (23)	16,54 (7,50-36,5)	14,3 (6,06-33,8)
Sexo								
Mujer	44 (37)	394 (44,7)	1 (referencia)	-	62 (38,5)	376 (44,8)	1 (referencia)	-
Hombre	75 (63)	487 (55,3)	1,33 (0,94-1,89)	-	99 (61,5)	463 (55,2)	1,24 (0,93-1,67)	-
Hipertensión arterial	78 (65,5)	368 (41,8)	2,36 (1,65-3,38)	0,69 (0,42-1,15)	42 (26,1)	146 (17,4)	1,52 (1,11-2,09)	0,79 (0,52-1,22)
Diabetes mellitus	31 (26,1)	157 (17,8)	1,52 (1,04-2,22)	0,95 (0,54-1,67)	14 (30,4)	174 (18,2)	1,89 (1,03-3,47)	0,86 (0,54-1,36)
Obesidad	29 (24,4)	114 (12,9)	1,93 (1,32-2,82)	2,53 (1,47-4,35)	40 (24,8)	103 (12,3)	1,98 (1,45-2,70)	2,38 (1,51-3,74)
Dislipemia	61 (51,3)	274 (31,1)	2,09 (1,49-2,92)	1,58 (0,98-2,56)	81 (50,3)	254 (30,3)	2,01 (1,52-2,67)	1,46 (0,98-2,18)
Tabaquismo	13 (15,3)	56 (7,8)	1,65 (0,98-2,79)	-	14 (8,7)	55 (6,6)	1,29 (0,79-2,1)	-
EPOC	22 (18,5)	79 (9)	2,02 (1,33-3,06)	1,2 (0,56-2,57)	24 (14,9)	77 (9,2)	1,56 (1,06-2,28)	0,89 (0,53-1,53)
Asma	6 (5)	67 (7,6)	0,68 (0,31-1,48)	-	12 (7,5)	61 (7,3)	1,02 (0,59-1,75)	-
Cardiopatía isquémica	24 (20,2)	53 (6)	3,03 (2,07-4,44)	1,62 (0,75-3,47)	25 (15,5)	52 (6,2)	2,2 (1,54-3,15)	1,35 (0,75-2,42)
Demencia	25 (21)	51 (5,8)	3,23 (2,23-4,7)	0,86 (0,45-1,65)	25 (15,5)	51 (6,1)	2,23 (1,56-3,19)	1,25 (0,71-2,2)
Insuficiencia renal	20 (16,8)	53 (6)	2,57 (1,69-3,89)	0,75 (0,35-1,59)	20 (12,4)	53 (6,3)	1,8 (1,20-2,69)	0,84 (0,45-1,57)
Insuficiencia cardíaca	27 (22,7)	46 (5,2)	3,73 (2,61-5,32)	1,39 (0,67-2,88)	27 (16,8)	46 (5,5)	2,56 (1,83-3,59)	1,66 (0,92-3)
Hepatopatía	8 (6,7)	29 (3,3)	1,88 (0,99-3,55)	-	9 (5,6)	28 (3,3)	1,54 (0,86-2,77)	-

OR: odds ratio; EPOC: enfermedad pulmonar obstructiva crónica; IH: intrahospitalaria.

5.1.2. Características clínicas

Del análisis descriptivo que se obtuvo de las características clínicas analíticas y de otras pruebas de imagen obtenidas. (tablas 8) podemos extraer que el período de días con síntomas hasta su consulta en urgencias fue de 7,8 (DE 6,3). La fiebre (64,2%), la tos seca (58,1%), la disnea (55,9%), la febrícula (26,4%) continuaron siendo las manifestaciones más habituales por las que consultaron en los SUH. La diarrea también ocupó un porcentaje no desdeñable de consultas (18,6%).



Tabla 8. Características clínicas, analíticas y de algunas de las pruebas complementarias solicitadas a los pacientes con COVID-19 que acuden a urgencias. Obtenido de: Gil-Rodrigo A. Emergencias. 2020;32:233-241

	Total N = 1,000 n (%)
Variables clínicas de presentación	
Días desde el inicio de síntomas [media (DE)]	7,8 (6,3)
Visita previa a urgencias en el último mes	222 (22)
Fiebre	642 (64,2)
Tos seca	581 (58,1)
Dysnea	559 (55,9)
Febrícula	264 (26,4)
Diarrea	186 (18,6)
Tos con expectoración	159 (15,9)
Dolor torácico	140 (14)
Cefalea	116 (11,6)
Coriza	101 (10,1)
Vómitos	75 (7,5)
Disgeusia	72 (7,2)
Dolor abdominal	66 (6,6)
Anosmia	66 (6,6)
Confusión	55 (5,5)
Deterioro conciencia	35 (3,5)
Síncope	22 (2,2)
Hemoptisis	7 (0,7)
Signos en la exploración inicial	
Temperatura (° C) [media (DE)]	
< 37,5° C	785 (78,5)
> 37,5° C	206 (20,6)
Frecuencia cardíaca (lpm) [media (DE)]	89 (17)
PAS (mmHg)	128 (21)
SpO ₂ (%)	94,5 (5,3)
Frecuencia respiratoria (rpm) [media (DE)]	20 (8)
Roncus	72 (7,2)
Sibilancias	55 (5,5)
Crepitantes	369 (36,9)
Focalidad neurológica	11 (1,1)

En cuanto a su evolución, destaca que el 78,2 % fueron ingresados. La mayoría ocuparon áreas convencionales de hospitalización en su mayoría diferenciados. (69,9%). Hasta un 11,4% de los casos fueron hospitalizados en unidades de corta estancia o de hospitalización a domicilio (4,2 y 7,2%, respectivamente) y unidades de corta estancia. Solo 62 pacientes de los analizados (6,2%) precisaron ingreso en UCI y un 4,6% precisaron intubación IOT/VMI. La mortalidad global fue del 11,9%. En los SUH murieron un 1,1% y durante su hospitalización un 10,7 % (tabla 9).

Tabla 9. Tratamientos y evolución clínica de los pacientes con COVID-19. Obtenido de: Gil-Rodrigo A. Emergencias.2020;32:233-241

	Total N = 1.000 n (%)
Tratamientos	
Lopinavir/ritonavir	315 (31,5)
Hidroxicloroquina	698 (69,8)
Azitromicina	561 (56,1)
Tocilizumab	71 (7,1)
Remdesivir	4 (0,4)
Corticoides	276 (27,6)
Anakinra	2 (0,2)
Baricitinib	8 (0,8)
Sarilumab	1 (0,1)
AINE	61 (6,1)
Otros antibióticos	581 (58,1)
HBPM dosis profiláctica estándar	458 (45,8)
HBPM dosis intermedia	90 (9)
HBPM dosis anticoagulante	82 (8,2)
Colchicina	4 (0,4)
Drenaje pleural	2 (0,2)
Endoscopia	4 (0,4)
Fibrinólisis	3 (0,3)
IOT	46 (4,6)
Evolución	
Ingreso hospitalario	782 (78,2)
Unidad corta estancia	42 (4,2)
Unidad hospitalización domiciliaria	72 (7,2)
Hospitalización convencional	699 (69,9)
UCI	62 (6,2)
Alta hospitalaria desde urgencias	218 (21,8)
Muerte	119 (11,9)
Urgencias	11 (1,1)
Durante hospitalización	107 (10,7)
Alta hospitalaria	881 (88,1)

AINE: anti-inflamatorios no esteroideos; HBPM: heparina bajo peso molecular; UCI: unidad de cuidados intensivos; IOT: Intubación orotraqueal.

De las 11 manifestaciones clínicas que resultaron significativas en el análisis univariable se introdujeron en el modelo ajustado, observando que tres de ellas mantuvieron su asociación significativa con la mortalidad intrahospitalaria: cefalea (ORa = 0,17, 0,04-0,72), disminución de la consciencia (ORa = 4,14, 1,70-8,05) y crepitanes inspiratorios a la auscultación (ORa = 1,63, 1,08-2,46). La disnea, los roncus y las sibilancias, mostraron asociación con el evento combinado (Tabla 10).



Tabla 10. Estudio de la asociación de las variables clínicas (síntomas y signos) del paciente con la mortalidad intrahospitalaria y con el evento combinado de muerte intrahospitalaria, ingreso en unidad de cuidados intensivos o necesidad de ventilación mecánica invasiva o intubación orotraqueal. Obtenido de: Gil-Rodrigo A. *Emergencias*. 2020;32:233-241

	Muerte IH		OR cruda (IC95%)	OR ajustada (IC95%)	Evento combinado		OR cruda (IC95%)	OR ajustada (IC95%)
	Sí N = 119 n (%)	No N = 881 n (%)			Sí N = 161 n (%)	No N = 839 n (%)		
Fiebre	77 (64,7)	565 (64,1)	1,02 (0,72-1,46)	-	112 (69,6)	530 (63,2)	1,28 (0,94-1,77)	-
Tos seca	60 (50,4)	521 (59,1)	0,73 (0,52-1,03)	-	91 (56,5)	490 (58,4)	0,94 (0,71-1,25)	-
Disnea	82 (68,9)	477 (54,1)	1,75 (1,21-2,53)	1,56 (0,99-2,46)	112 (69,6)	447 (53,3)	1,80 (1,32-2,46)	1,59 (1,07-2,37)
Diarrea	13 (10,9)	173 (19,6)	0,54 (0,31-0,93)	0,71 (0,78-1,33)	20 (12,4)	166 (19,8)	0,62 (0,40-0,96)	0,79 (0,47-1,34)
Dolor abdominal	8 (6,7)	58 (6,6)	1,02 (0,52-1,99)	-	14 (8,7)	52 (6,2)	1,35 (0,83-2,20)	-
Disgeusia	0 (0)	72 (8,2)	0,05 (0,00-0,76)*	No calculable**	2 (1,2)	70 (8,3)	0,16 (0,04-0,64)	0,38 (0,08-1,83)
Anosmia	0 (0)	66 (7,5)	0,05 (0,00-0,84)*	No calculable**	1 (0,6)	65 (7,7)	0,09 (0,01-0,62)	0,21 (0,02-1,86)
Cefalea	2 (1,7)	114 (12,9)	0,13 (0,03-0,52)	0,17 (0,04-0,72)	3 (1,9)	113 (13,5)	0,15 (0,05-0,45)	0,17 (0,05-0,55)
Confusión	17(14,3)	38 (4,3)	2,86 (1,85-4,43)	1,45 (0,65-3,25)	18 (11,2)	37 (4,4)	2,16 (1,44-3,25)	1,17 (0,54-2,54)
Deterioro nivel conciencia	16 (13,4)	19 (2,2)	4,28 (2,86-6,42)	4,14 (1,70-8,05)	17 (10,6)	18 (2,1)	3,26 (2,24-4,73)	3,64 (1,53-8,66)
Crepitantes	61 (51,3)	308 (35)	1,79 (1,29-2,52)	1,63 (1,08-2,46)	84 (52,2)	285 (34)	1,87 (1,41-2,47)	1,80 (1,25-2,59)
Roncus	17 (14,3)	55 (6,2)	2,15 (1,36-3,38)	1,59 (0,84-2,99)	23 (14,3)	49 (5,8)	2,15 (1,48-3,11)	1,78 (1,01-3,16)
Sibilancias	12 (10,1)	43 (4,9)	1,93 (1,13-3,28)	1,89 (0,91-3,91)	16 (9,9)	39 (4,6)	1,90 (1,22-2,94)	1,96 (1,01-6,77)
Focalidad neurológica	5 (4,2)	6 (0,7)	3,94 (2,02-7,71)	1,90 (0,46-8,05)	5 (3,1)	6 (0,7)	2,88 (1,49-5,59)	1,63 (0,39-6,77)

*Calculada utilizando el test exacto de Fisher con la aproximación de Woolf.

**El valor de OR proporcionado por el modelo ajustado de regresión logística fue extremadamente bajo (0,000) y no pudo calcularse el intervalo de confianza del 95%.

OR: odds ratio; IH: intrahospitalaria.

5.1.3. Pruebas complementarias

En el análisis descriptivo de las variables incluidas en nuestra muestra, podemos destacar que los hallazgos analíticos encontrados con mayor frecuencia en estos pacientes fueron la elevación de proteína C reactiva (PCR) la ferritina, el dímero D (DD) y lactato deshidrogenasa (LDH) con un 90%, 58,4%, 60,1% y 66,7%; respectivamente (tabla 11).

Tabla 11. Características clínicas, analíticas y de algunas de las pruebas complementarias solicitadas a los pacientes con COVID-19 que acuden a urgencias. Continuación. Obtenido de: Gil-Rodrigo A. Emergencias. 2020;32:233-241

	Total N = 1.000 n (%)
Variables clínicas de presentación	
Días desde el inicio de síntomas [media (DE)]	7,8 (6,3)
Visita previa a urgencias en el último mes	222 (22)
Fiebre	642 (64,2)
Tos seca	581 (58,1)
Disnea	539 (53,9)
Febícula	264 (26,4)
Diarrea	186 (18,6)
Tos con expectoración	139 (13,9)
Dolor torácico	140 (14)
Cefalea	116 (11,6)
Coriza	101 (10,1)
Vómitos	75 (7,5)
Disgeusia	72 (7,2)
Dolor abdominal	66 (6,6)
Anosmia	66 (6,6)
Confusión	55 (5,5)
Deterioro conciencia	35 (3,5)
Síncope	22 (2,2)
Hemoptisis	7 (0,7)
Signos en la exploración inicial	
Temperatura (° C) [media (DE)]	
< 37,5° C	785 (78,5)
> 37,5° C	206 (20,6)
Frecuencia cardiaca (lpm) [media (DE)]	89 (17)
PAS (mmHg)	128 (21)
SpO ₂ (%)	94,5 (5,1)
Frecuencia respiratoria (rpm) [media (DE)]	20 (8)
Roncus	72 (7,2)
Sibilancias	55 (5,5)
Crepitantes	369 (36,9)
Focalidad neurológica	11 (1,1)
Variables analíticas [media (DE)]	
Leucocitos (x 10 ³ /μL)	7,28 (3,73)
Linfocitos (x 10 ³ /μL)	1,28 (1,02)
Hemoglobina (g/dL)	13,68 (1,78)
Plaquetas (x 10 ³ /μL)	220,9 (96,7)
Tiempo trombina (seg)	24,3 (130)
APTT (seg)	29,8 (17,9)
Distribución de otros hallazgos (n/N (%))	
Proteína C reactiva > 0,5 mg/dL	775/861 (90,0)
Dímero-D > 500 mg/mL	443/759 (58,4)
Lactato deshidrogenasa > 250 U/L	432/719 (60,1)
Ferritina > 400 μL	250/375 (66,7)
Alanina aminotransferasa > 40 U/L	215/773 (27,8)
Aspartato aminotransferasa > 40 U/L	210/644 (32,6)
Creatinina	134/915 (14,6)
Troponina TUS o I elevadas	80/447 (17,9)
Procalcitonina > 0,5 ng/mL	54/469 (11,5)
Bilirrubina > 1,20 mg/dL	45/635 (7,0)
NT-proBNP > 125 pg/mL	70/129 (5,4)
BNP > 35 pg/mL	6/8 (75,0)
Primera muestra de RT-PCR en aspirado nasofaríngeo positiva	809 (80,9)

(Continúa)

	Total N = 1.000 n (%)
Radiografía torácica	
Infiltrados pulmonares bilaterales	423 (43,2)
Opacidades pulmonares	605 (61,7)
Periféricas	513 (52,4)
Centrales	77 (7,8)
Unilaterales	200 (20,4)
Derechas	134 (13,6)
Izquierdas	68 (6,9)
Bilaterales	391 (39,9)
Derrame pleural	37 (3,8)
Cardiomegalia	75 (7,6)
Neumotórax	1 (0,1)
Elevación diafragma	12 (1,2)
Derecho	10 (0,1)
Izquierdo	2 (0,2)
Tomografía computarizada (TC)	
Opacidades en vidrio deslustrado	36 (3,6)
Consolidaciones parcheadas	17 (1,7)
Consolidaciones localizadas	7 (0,7)
TEP	10 (1)
Segmentario	2 (0,2)
Lobar	5 (0,5)
Central	2 (0,2)
Derecho	3 (0,3)
Izquierdo	1 (0,1)
Bilateral	5 (0,5)
No TEP	87 (8,7)
No concluyente	1 (0,1)
Otras pruebas solicitadas	
Electrocardiograma	626 (62,6)
Intervalo QTc (seg) [media (DE)]	0,407 (0,49)
Ecocardiografía	18 (1,8)
TC abdominal	23 (2,3)
TC craneal	20 (2)
Ecografía doppler miembros inferiores	8 (0,8)

PAS: presión arterial sistólica; SpO₂: saturación de oxígeno por pulsioximetría; APTT: tiempo de tromboplastina parcial activado; NT-proBNP y BNP: péptidos natriuréticos; TEP: Tromboembolismo pulmonar; TC: tomografía computarizada; N: nódulos; RT-PCR: reacción en cadena de la polimerasa por transcriptasa inversa.

Un 97,9% fue sometido a radiografía torácica, siendo el patrón de infiltrados bilaterales y opacidades periféricas el más frecuente en la mitad de los casos.



Solo en el 9,8 % de los casos se llevó a cabo un estudio mediante tomografía computarizada.

En el estudio de asociación de las pruebas complementarias con las variables resultado, la presencia de infiltrados pulmonares y la cardiomegalia en la radiografía de tórax, la linfopenia, la hiperplaquetosis y la elevación de creatinina, dímero-D y lactato-deshidrogenasa mantuvieron una asociación directa y estadísticamente significativa, tanto para la mortalidad, como para el evento combinado. (Tabla 12)

Tabla 12. Estudio de la asociación de las variables de exploraciones complementarias (radiológicas y analíticas) del paciente obtenidas en urgencias con la mortalidad intrahospitalaria y con el evento combinado de muerte intrahospitalaria, ingreso en unidad de cuidados intensivos o necesidad de ventilación mecánica invasiva. Obtenido de: Gil-Rodrigo A. Emergencias. 2020;32:233-241

	Muerte IH		OR cruda (IC95%)	OR ajustada (IC95%)	Evento combinado		OR cruda (IC95%)	OR ajustada (IC95%)
	Sí N = 119 n (%)	No N = 881 n (%)			Sí N = 161 n (%)	No N = 839 n (%)		
Infiltrados bilaterales	80 (67,2)	343 (39,9)	2,70 (1,88-3,87)	2,41 (1,54-3,77)	109 (67,2)	314 (38,4)	2,76 (2,03-3,74)	2,74 (1,84-4,08)
Cardiomegalia	24 (21,1)	51 (6,2)	3,05 (2,08-4,48)	2,69 (1,46-4,95)	25 (16,2)	50 (6,4)	2,22 (1,55-3,17)	1,99 (1,10-3,60)
Leucocitos < 4,5 (x 10 ³ /µL)	15 (12,7)	171 (21,3)	0,58 (0,34-0,97)	0,41 (0,21-0,79)	28 (17,5)	158 (20,7)	0,84 (0,58-1,22)	-
Linfocitosis < 1 (x 10 ³ /µL)	79 (71,2)	341 (43,7)	2,77 (1,88-4,09)	2,11 (1,35-3,31)	109 (72,2)	311 (42)	2,92 (2,10-4,06)	2,29 (1,54-3,40)
Hemoglobina < 12 g/dL	31 (26,3)	140 (17,5)	1,56 (1,07-2,27)	1,33 (0,79-2,23)	39 (24,4)	132 (17,4)	1,41 (1,02-1,94)	1,24 (0,77-1,99)
Plaquetas > 150 (x 10 ³ /µL)	36 (31)	168 (21)	1,57 (1,09-2,25)	1,87 (1,12-3,11)	50 (31,6)	154 (20,3)	1,61 (1,20-2,17)	1,56 (1,02-2,41)
Tiempo trombina < 12 seg	27 (29,7)	209 (34,5)	0,82 (0,54-1,25)	-	39 (31,7)	197 (34,4)	0,91 (0,64-1,28)	-
TTPA (ratio) < 0,8	1 (1,1)	1 (0,2)	3,87 (0,96-15,7)	-	1 (0,8)	1 (0,2)	2,83 (0,70-11,4)	-
Proteína C reactiva > 0,5 mg/dL	111 (99,1)	664 (88,7)	12,3 (1,74-87,1)	3,46 (0,45-26,5)	149 (98,7)	626 (88,2)	8,27 (2,09-32,8)	2,30 (0,53-9,97)
Dímero-D > 500 mg/mL	69 (84,1)	374 (55,2)	3,79 (2,13-6,73)	2,96 (1,58-5,54)	91 (81,3)	352 (54,4)	3,09 (1,97-4,86)	2,42 (1,44-4,06)
LDH > 250 U/L	62 (82,7)	370 (57,5)	3,17 (1,78-5,65)	2,35 (1,23-4,49)	92 (86)	340 (55,6)	4,08 (2,41-6,89)	3,37 (1,84-6,18)
Ferritina > 400 µ/L	26 (74,3)	224 (65,9)	1,44 (0,69-2,99)	-	41 (77,4)	209 (64,9)	1,71 (0,93-3,13)	-
Creatinina > 1,3 mg/dL	40 (34,2)	94 (11,8)	3,89 (2,51-15,1)	2,64 (1,61-4,34)	43 (12,0)	91 (27,2)	2,74 (1,81-4,14)	1,48 (0,90-2,42)
ALAT > 40 U/L	21 (21,9)	189 (27,9)	0,75 (0,48-1,19)	-	30 (22,7)	180 (28,1)	0,79 (0,54-1,15)	-
ASAT > 40 U/L	37 (43,5)	178 (31,8)	1,54 (1,04-2,29)	0,98 (0,60-1,61)	53 (47,3)	162 (30,5)	1,79 (1,29-2,50)	0,92 (0,59-1,42)
Bilirubina > 1,20 mg/dL	10 (12,5)	35 (6,3)	1,87 (1,04-3,38)	1,51 (0,66-3,49)	12 (10,9)	33 (6,3)	1,61 (0,96-2,69)	-
Procalcitonina > 0,5 ng/mL	27 (22,7)	156 (17,7)	1,31 (0,88-1,95)	-	26 (30,2)	28 (7,3)	3,33 (2,32-4,79)	0,29 (0,15-0,56)
Troponina elevada	18 (40,9)	62 (15,4)	3,18 (1,83-5,51)	1,28 (0,67-2,45)	26 (37,7)	54 (14,3)	2,77 (1,82-4,23)	1,65 (0,91-2,98)
NT-proBNP > 125 pg/mL	14 (87,5)	56 (49,6)	5,90 (1,39-24,9)	0,97 (0,48-1,97)	20 (87)	50 (47,2)	5,62 (1,76-18,0)	1,13 (0,59-2,17)

OR: odds ratio; IH: intrahospitalaria; TTPA: tiempo de tromboplastina parcial activado; NT-proBNP: péptidos natriuréticos; LDH: lactato deshidrogenasa; ALAT: alanina aminotransferasa; ASAT: aspartato aminotransferasa.

5.2. Serie Ecográfica

Los resultados de esta serie han sido obtenidos de las 3 referencias siguientes, detalladas en cada uno de los apartados en los que se exponen los resultados.

Para el OG 2 y OE 2.1, 2.2, 2.3

OG 2. Evaluar la utilidad de la ecografía pulmonar en el SUH en el manejo de los pacientes con COVID-19.

OE 2.1. Evaluar la validez diagnóstica de la ecografía pulmonar en el manejo de pacientes con afectación pulmonar leve-moderada por COVID-19, usando como método de referencia la TC realizada en las primeras 24 horas desde su asistencia en urgencias o los resultados de la RT-PCR.

OE 2.2. Correlacionar los hallazgos ecográficos con otros marcadores clínicos y analíticos significativos en los pacientes con la COVID-19.

OE 2.3. Estudiar el valor pronóstico de los hallazgos ecográficos y su distribución mediante su asociación con el ingreso hospitalario.

Gil-Rodrigo A, Llorens P, Martínez Buendía C, et al. Capacidad diagnóstica de la ecografía clínica pulmonar en pacientes con COVID-19. *Emergencias* 2020;32:340-344

El estudio integró la ecografía pulmonar en la valoración en una cohorte unicéntrica de pacientes que asistieron al SUH. Compuesta por un total de 58 pacientes, de los que 42 (72,4%) fueron mujeres y 4 de ellas, gestantes. Veintisiete casos (46,5%) tuvieron una RT-PCR positiva para SARSCoV- 2. (*Tabla 13*)

Las características clínicas no mostraron hallazgos significativos en el análisis univariante, pero sí los hallazgos ecográficos. Solo 5 pacientes (8,5%) no fueron sometidos a radiografía torácica, 4 de ellos por su estado de gestación. El resto de la



muestra fue sometido a dicha exploración y esta fue informada por un radiólogo experto, como normal o poco concluyente.

Tabla 13. Características de los 58 pacientes con sospecha de infección respiratoria por SARS-CoV-2 y análisis comparativo según los resultados de la prueba RT-PCR. Obtenido de: Gil-Rodrigo A, et al. *Emergencias*. 2020;32:340-344

	Total N = 58 n (%)	RT-PCR+ N = 27 n (%)	RT-PCR- N = 31 n (%)	p
Sexo (mujer)	42 (72,4)	18 (66,7)	26 (83,9)	0,127
Edad [mediana (RIC)]	44 (34-67)	48 (38-66)	45 (33-72)	0,882
Días de síntomas [mediana (RIC)]	5 (2-10)	5 (3-10)	6 (2-10)	0,913
Disnea	42 (72,4)	20 (74,1)	21 (67,7)	0,597
Tos	48 (82,8)	23 (85,2)	23 (74,2)	0,303
Fiebre	27 (46,6)	15 (55,6)	11 (35,5)	0,125
Anosmia/ageusia	8 (13,8)	7 (25,9)	1 (3,2)	0,020
Diarrea	8 (13,8)	6 (22,2)	2 (6,5)	0,128
Otros	4 (6,9)	9 (33,3)	9 (29)	0,724
Contacto de riesgo	20 (34,5)	17 (63)	3 (9,7)	< 0,001
Leucocitosis por cels/mm ³ [mediana (RIC)]	6.800 (5.512-9.095)	6.160 (5.560-7.580)	7.590 (5.050-9.520)	0,127
Linfocitosis UI [mediana (RIC)]	1.745 (1.195-2.460)	1.550 (1.002-2.060)	1.740 (1.240-2.500)	0,440
PCR mg/L [mediana (RIC)]	1,31 (0,1-4,3)	1,32 (0,1-4,6)	0,77 (0,2-2,3)	0,782
LDH [mediana (RIC)]	197 (155-261)	201 (167-274)	195 (143-211)	0,220
Dímero D ng/L [mediana (RIC)]	0,44 (0,29-0,88)	0,53 (0,33-1,15)	0,39 (0,23-0,72)	0,140
Ferritina ng/ml [mediana (RIC)]	95 (0,0-361,2)	161 (0-486)	92 (19-292)	0,590
Radiografía tórax				0,070
Normal	29 (49,2)	11 (42,3)	18 (66,7)	
Patológica	25 (42,4)	15 (62,5)	9 (37,5)	
No realizada	5 (8,5)	16 (59,3)	16 (9,4)	
Ecografía torácica				< 0,001
Patológica compatible	34 (57,6)	25 (92,6)	8 (25,8)	
Normal/No compatible	25 (42,4)	0 (0)	63 (17)	

RT-PCR: reacción en cadena de la polimerasa con transcriptasa inversa, obtenida en aspirado nasofaríngeo; PCR: proteína C reactiva; LDH: lactado deshidrogenasa; RIC: rango intercuartil.

Según muestra el diagrama de flujo, se le realizó ecografía pulmonar a toda la muestra (*Figura 20*).

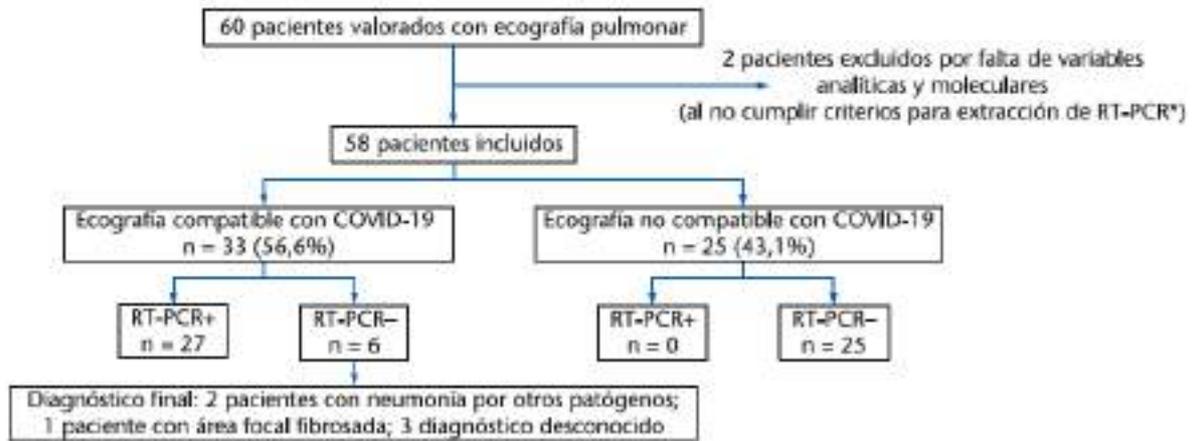


Figura 20. Diagrama de flujo de pacientes

Obtenido de: Gil-Rodrigo A, et al. *Emergencias* 2020;32:340-344

De ello cabe destacar que, a pesar de las pruebas de imagen poco concluyentes, 33 casos (56,9%) tuvieron hallazgos ecográficos de neumonía intersticial compatibles con COVID-19 (Figura 21). De ellos, 27 (81,8%) obtuvieron un resultado de RT-PCR positivo. Ninguno de los pacientes confirmados mediante RT-PCR mostró hallazgos ecográficos compatibles con la normalidad.

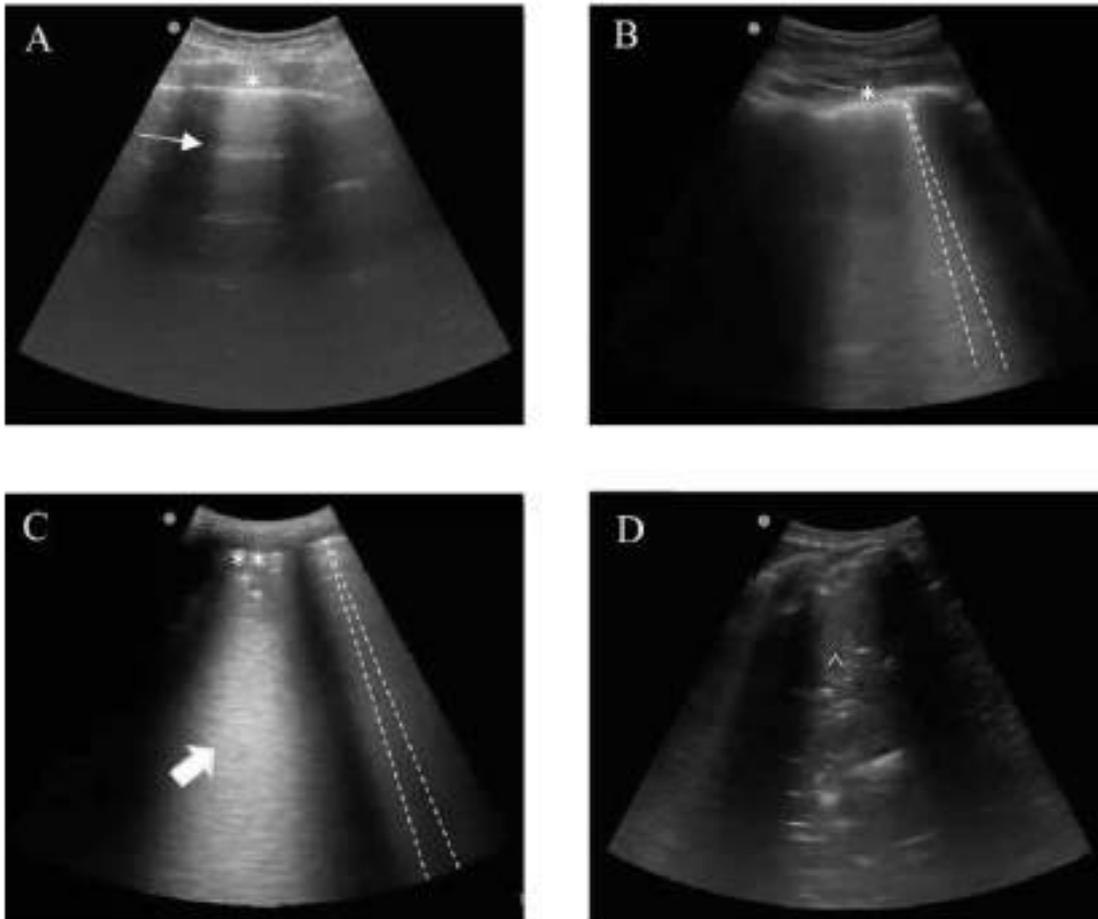


Figura 21. Patrones ecográficos habituales en la afectación pulmonar por COVID 19. Score tomado de Soldati, et al.11. Ecografía pulmonar en pacientes con COVID-19. A. Score 0. Líneas A/pleura regular: Patrón de líneas horizontales (flecha fina), paralelas a la pleura y equidistantes entre sí. Compatibles con la normalidad. Pleura línea, con conservación de deslizamiento pleural (*). B. Score 1. Líneas B focal/pleura irregular: patrón de líneas verticales que alcanzan la profundidad del campo y parten de la línea pleural (línea discontinua). Se localizan de forma parcheada, alternando con áreas con patrón normal. Pueden aparecer y desaparecer con la respiración (“light beam”⁹) en las fases más iniciales de la COVID-19. La línea pleural se encuentra “fragmentada” (*). C. Score 2. Líneas B confluentes y/o consolidación subpleural: en forma de “pulmón blanco” (flecha gruesa), las líneas B confluyen y la irregularidad pleural se incrementa, generando un patrón de consolidación (**). D. Score 3: Consolidación translobar: en casos severos o con sobreinfección, la consolidación subpleural adopta una imagen hepatizada “tissue like” (^).

Pudimos a partir de ahí calcular la precisión diagnóstica, obteniendo valores de S del 92,6% (IC 95%: 75,7-99,1%), una E del 85,2% (IC 95%: 66,2- 95,8%), un VPP fue del 75,8% (IC 95%: 59,6- 91,9%), un VPN del 92% (IC 95%: 74,0-99,0%), una RV+ de 6,2 (IC 95%: 6,0-6,5) y una RV- de 0,1 (IC 95%: 0,1-0,1).

En el estudio de la distribución de la afectación pulmonar, los hallazgos más frecuentes se localizaron en áreas posterobasales (regiones R1, R2, L1, L2), en forma de líneas B focalizadas y confluentes (85,2%, 77,8%, 88,9% y 88,9%, respectivamente), con irregularidad pleural asociada (70,4%, 70,4%, 81,5% y 85,2%, respectivamente). Se hallaron diferencias estadísticamente significativas en función de las regiones (R1-R4 y L1 y L2). (Figura 22)

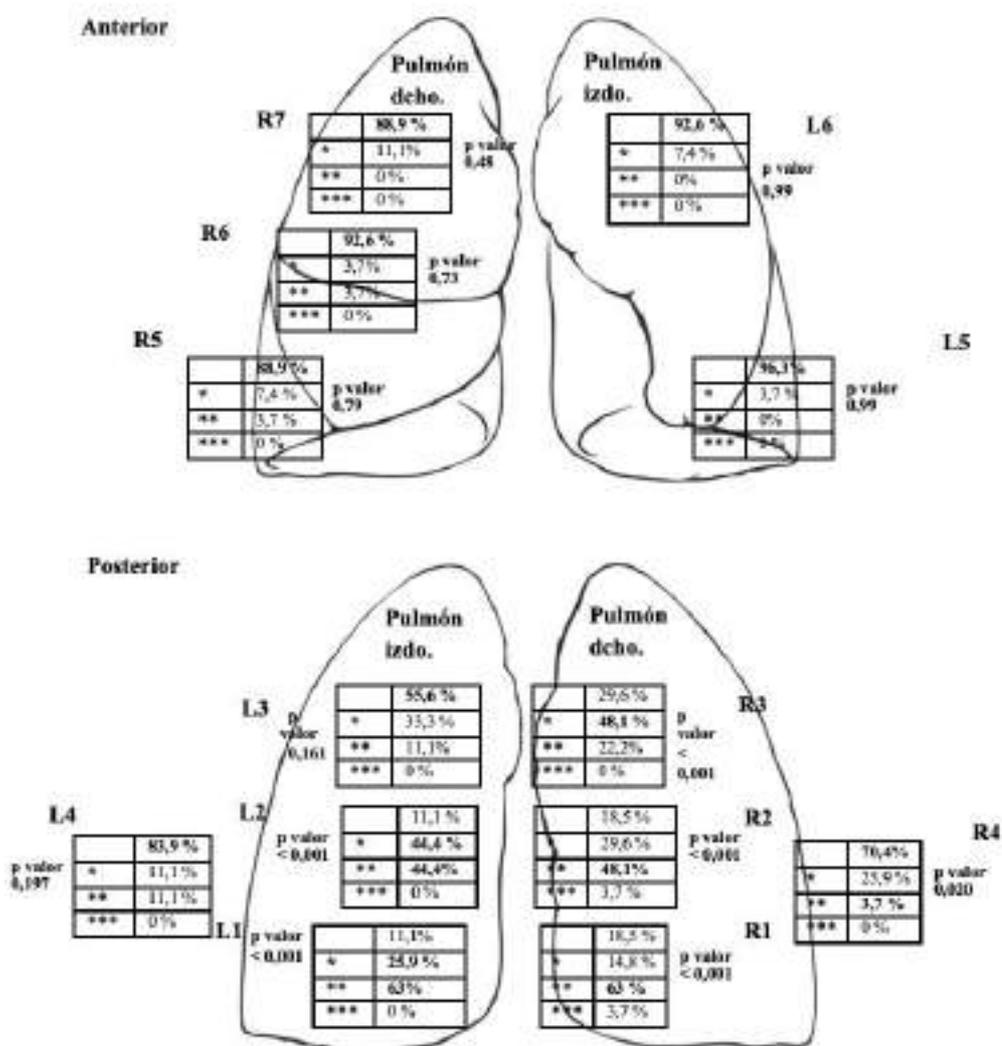


Figura 22. Comparación de los patrones pulmonares según la escala de puntuación de Soldati et al. en función del resultado del test SARS-CoV-2.

*Se presentan los % de distribución de puntuación en cada una de las regiones exploradas y el valor de p, obtenido de la comparación de la frecuencia de hallazgos, en pacientes con RT-PCR positiva y



negativa. Distribución en 13 regiones exploradas en ambos hemitórax: R1 a R7 en hemitórax derecho (right) y L1 a L6 en izquierdo (left). Puntuación 0: líneas A y pleura regular; Puntuación 1 (*): líneas B focalizadas y pleura irregular; Puntuación 2 (**): líneas B confluentes (pulmón blanco) y patrón de consolidación subpleural; Puntuación 3 (***) : líneas B confluentes y densas (pulmón blanco) y patrón de consolidación translobar. Suma de la puntuación, de 0 a 3, según los hallazgos evidenciados en cada una de las regiones, siendo 39 la puntuación máxima.

Obtenido de: Gil-Rodrigo A, et al. *Emergencias* 2020;32:340-344

Para el OE 2.4

OE 2.4. Comparar las complicaciones acontecidas (entendidas por muerte, revisitas a urgencias, días de seguimiento ambulatorio) durante los siguientes 30 días después del alta del SUH de los pacientes no críticos con COVID19 confirmada por RT-PCR en los que se no se integró la ecografía pulmonar frente a los que se integró durante su valoración inicial.

Gil-Rodrigo A, Llorens P, Luque-Hernández MJ, et al. Lung Ultrasound Integration in Assessment of Patients with Noncritical COVID-19. *J Ultrasound Med.* 2021; 9999:1–10. En prensa: doi: 10.1002/jum.15613.

En dicho estudio se incluyó un total de 88 pacientes con edad media de 51,2 años, que fueron divididos en dos grupos, siguiendo el diagrama expuesto. (*Figura 23*)

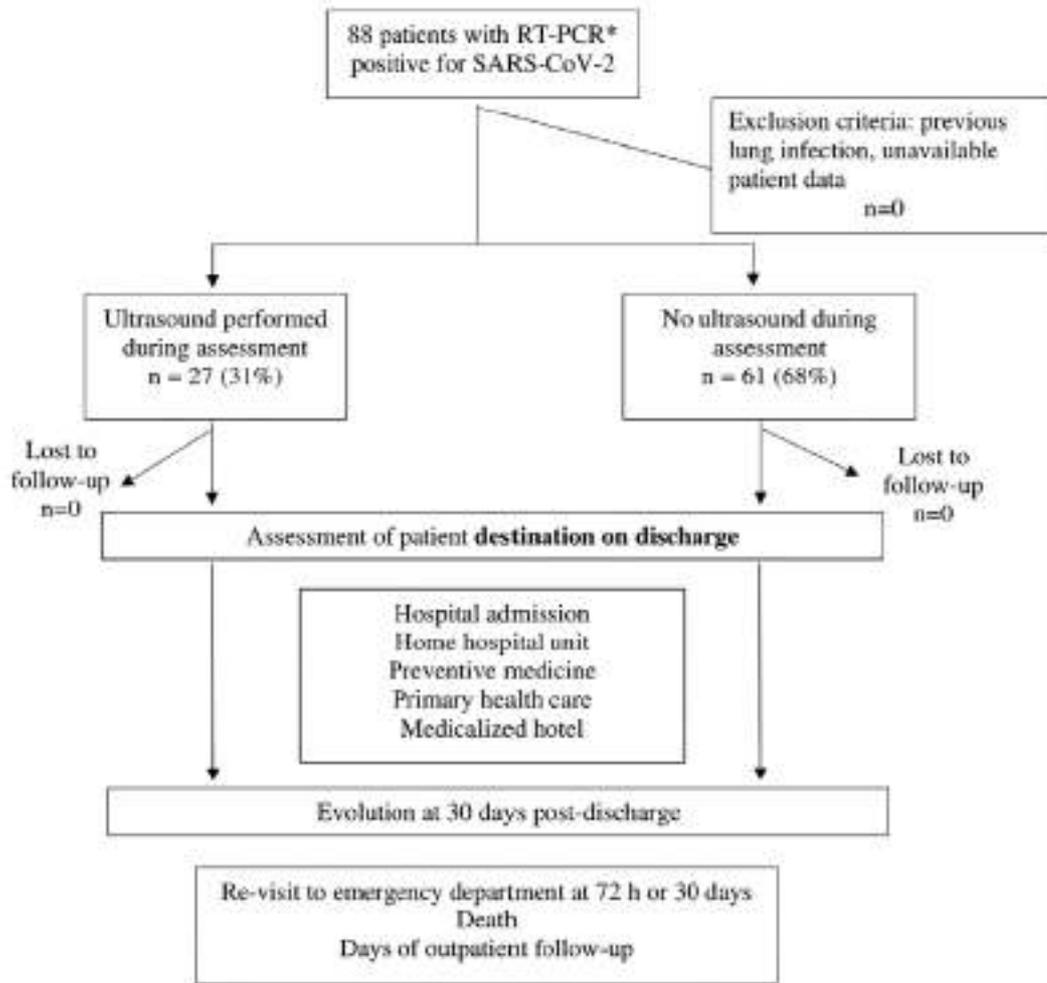


Figura 23. Diagrama de flujo.

Obtenido de: Gil-Rodrigo et al. J Ultrasound Med 2021; 9999:1-10

El 31% de ellos fue sometido a ecografía pulmonar integrada en su valoración habitual, frente al 68% de la muestra que siguió el manejo sin evaluación ecográfica. La distribución de características basales fue similar en ambos grupos (*Tabla 14*).



Tabla 14. Características basales de los pacientes según si fueron o no sometidos a ecografía pulmonar en su valoración. Obtenido de: Gil-Rodrigo et al. J Ultrasound Med 2021; 9999:1-10

Variables	Total N = 88	Lung ultrasound		p value
		Yes N = 27	No N = 61	
Age in years, mean (SD)	51.2 (18.1)	50.2 (18.6)	51.5	
Gender, n (%)				
Women	48 (54.5)	17 (63)	31 (51.7)	0.33
Men	40 (45.5)	10 (37)	29 (48.3)	
Contact with COVID-19	53 (60.22)	17 (63)	35 (57.4)	0.79
Comorbidities				
Hypertension, n (%)	21 (23.9)	8 (29.6)	13 (21.3)	0.4
Diabetes mellitus, n (%)	10 (11.4)	3 (11.1)	7 (11.5)	0.99
Obesity, n (%)	14 (15.9)	8 (29.6)	6 (9.8)	0.028
Lung disease, n (%)	10 (11.4)	3 (11.1)	7 (11.5)	0.99
NSAIDs, n (%)	2 (2.3)	1 (3.7)	1 (1.6)	0.52
ACE inhibitors, n (%)	6 (6.8)	2 (7.4)	4 (6.6)	0.99

RT-PCR: real time-polymerase chain reaction; COVID-19: coronavirus disease 2019; NSAID: nonsteroidal anti-inflammatory drug; ACE: angiotensin-converting enzyme; SD: standard deviation

Tabla 15. Características clínicas y analíticas de los pacientes según si fueron o no sometidos a ecografía pulmonar en su valoración. Obtenido de: Gil-Rodrigo et al. J Ultrasound Med 2021; 9999:1-10

Variables	Total N = 88	Ultrasound		p value
		Yes N = 27	No N = 61	
Clinical variables				
Duration of symptoms at diagnosis, days, median (IQR)	4.5 (2.25-7)	5 (3-10)	4 (2-7)	
Dyspnea, n (%)	68 (77.3)	20 (74.1)	48 (78.7)	0.63
Cough, n (%)	72 (81.8)	23 (85.2)	49 (80.3)	0.77
Fever, n (%)	64 (72.7)	16 (59.3)	48 (78.7)	0.06
Loss of smell/taste, n (%)	15 (17)	7 (25.9)	8 (13.1)	0.22
Diarhea, n (%)	13 (14.8)	6 (22.2)	7 (11.5)	0.21
Myalgia, n (%)	40 (45.5)	10 (37)	30 (49.2)	0.29
Contact with COVID-19, n (%)	53 (60.22)	17 (63)	35 (57.4)	0.79
Analytical variables, median (IQR)				
Leucocytes (cells/μL)	6210 (4970-7807.5)	6210 (5555-8165)	6250 (4540-9442)	0.46
Lymphocytes (cells/μL)	1535 (1180-2067.5)	1550 (1002-2050)	1530 (1205-2017.5)	0.81
C-reactive protein (mg/dL)	0.94 (0.2-2.1)	1.18 (0.1-4.62)	0.69 (0.19-1.2)	0.21
Procalcitonin (ng/mL)	0.05 (0.03-0.08)	0.05 (0.04-0.08)	0.05 (0.02-0.08)	0.88
Lactate dehydrogenase (U/L)	189.5 (160.75-243.75)	204.5 (164.5-217.75)	177.5 (150-217.75)	0.078
Ferritin (μg/L)	140 (49.5-380.25)	139.5 (0-555)	153 (77.25-255.75)	0.82
D-dimer (ng/mL)	0.39 (0.32-0.6)	0.425 (0.33-0.58)	0.465 (0.24-0.81)	0.36
Troponin T (ng/L)	5 (5-8)	5 (5-7)	6 (5-7.75)	0.53
Pro-BNP (pg/mL) median (IQR)	53 (21-96)	54.5 (29.5-71.25)	43 (17-85.5)	0.95

BNP: B-type natriuretic peptide; IQR: Interquartile range

Los síntomas más manifiestos fueron la disnea, la tos y la fiebre, seguimos de un contacto claramente identificado con un paciente con COVID19 (Tabla 15). La distribución y la asociación con el resto de las variables se mantuvo similar a los

estudios previos expuestos. No se mostraron diferencias significativas en ambas series.

Al tratarse de una muestra en estado no crítico, ninguno de los pacientes requirió ingreso en unidad de cuidados intensivos. De los pacientes evaluados con ecografía pulmonar, la detección de patrón neumónico en ellos, por encima de la ausencia de hallazgos radiográficos, condicionó un mayor porcentaje de ingresos hospitalarios. Un 55,6% de los pacientes ecografiados fue ingresado en la planta convencional, frente al solo 1,6% de los 61 pacientes evaluados sin ecografía en los que se indicó ingreso hospitalario. Considerando este aspecto y dicha asociación significativa en el estudio univariante, se evidenció asociación del uso de la ecografía como variable estadísticamente asociada al ingreso hospitalario, con una *odds ratio* de 5.63 (IC 95% 3.31 a 9.57, con *p* valor de < 0.001). Sin embargo, no encontraron diferencias significativas en lo que respecta la mortalidad y en otras complicaciones en los siguientes 30 días del alta hospitalaria (*Tabla 16*).

Un score de 2 (líneas B confluentes como pulmón blanco), según la clasificación de *Soldati et al.* fue encontrado en su mayoría y con un claro predominio en regiones posterobasales (L1, L2, R1 y R2) (*Figura 24*).



Tabla 16. Evolución de los pacientes no críticos atendidos en los servicios de urgencias por COVID19. Obtenido de: Gil-Rodrigo et al. J Ultrasound Med 2021; 9999:1-10

Variables	Total N = 88	Ultrasound		p value
		Yes N = 27	No N = 61	
<i>Destination upon discharge</i>				
Hospital admission, n (%)	16 (18.2)	15 (55.6)	1 (1.6)	< 0.001
Home hospital unit, n (%)	9 (10.2)	4 (14.8)	5 (8.2)	0.45
Preventive medicine, n (%)	76 (86.4)	23 (85.2)	53 (86.9)	0.99
Primary health care, n (%)	39 (44.3)	13 (48.1)	26 (42.6)	0.63
Medical hotel, n (%)	1 (1.1)	1 (3.7)	0	0.31
<i>Evolution at 30 days</i>				
Revisit to emergency department				
At 72 h	11 (12.5)	2 (7.4)	9 (14.8)	0.49
At 30 days	26 (29.5)	5 (18.5)	21 (34.4)	0.13
Death	0 (0)	-	-	-
Days to discharge from the preventive medicine service, median (IQR)	26.5 (19-34.75)	25 (21-35)	27 (17.5-34.5)	0.48

IQR: interquartile range

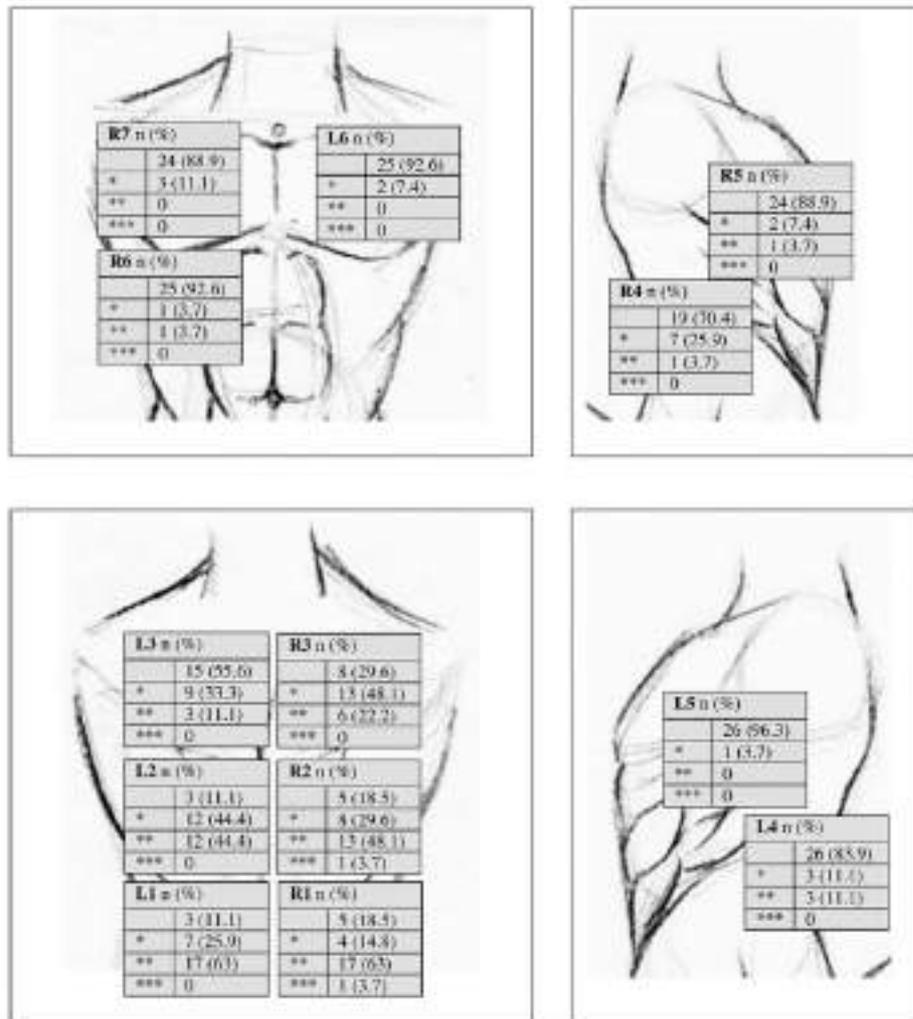


Figura 24. Distribución de la puntuación obtenida en cada región pulmonar, siguiendo el score de Soldati et al. en aquellos pacientes con infección por SARS-CoV-2 confirmada por RT-PCR. Obtenido de: Gil-Rodrigo et al. J Ultrasound Med 2021; 9999:1-10

Para el OE 2.5

OE 2.5. Determinar el impacto de la ecografía pulmonar, en combinación con otras variables clínicas y analíticas, como predictores de mortalidad, ingreso hospitalario y el alta desde SUH, en pacientes con sospecha alta y confirmación de enfermedad por de SARS-CoV-2.

Tung-Chen Y, Gil-Rodrigo A, Algora-Martín A, et al. The lung ultrasound “Rule of 7” in the prognosis of COVID-19 patients: results from a prospective multicentric study. *Med Clin.* 2021. En prensa. Doi: 10.1016/j.medcli.2021.07.012

Los datos presentados han sido obtenidos de un estudio que se encuentra pendiente de aprobación por los revisores, tras las correcciones sugeridas en una primera revisión por pares. Se ha incluido entre los anexos, el último manuscrito pendiente de aprobación.

El estudio multicéntrico incluyó un total de 228 pacientes con una edad media de 61,9 años (DE 21,1), que fueron incluidos entre marzo y septiembre de 2020 (*Figura 25*). Un 57,5% fueron mujeres. El síntoma de presentación más común fue la disnea, que aconteció en las 82,9 horas previas (DE 130,7) a la consulta en urgencias y la fiebre, presente a las 86,6 horas (DE 129,4) de su llegada a urgencias. La tos fue uno de los síntomas más frecuentes, siendo un motivo de consulta en más de la mitad de la muestra (56.1%). En lo que se refiere a los estudios analíticos, el recuento medio de linfocitos fue de $1,561 \times 10^9$ (DE 1,5), la PCR fue de 53,2 mg/dL (DE 83,3, Valor normal: 0-10 mg /dL) y LDH 281 U/ L (DE 184,6; NV: 140-280 U / L) en su extracción en el SUH. (*Tabla 17*)

Fueron ingresados un 56,6% de los pacientes, siendo dados de alta desde SUH un porcentaje de 39,9%. La mortalidad desde SUH aconteció en un 16,7% de los casos. (Figura 25 y tabla 17)

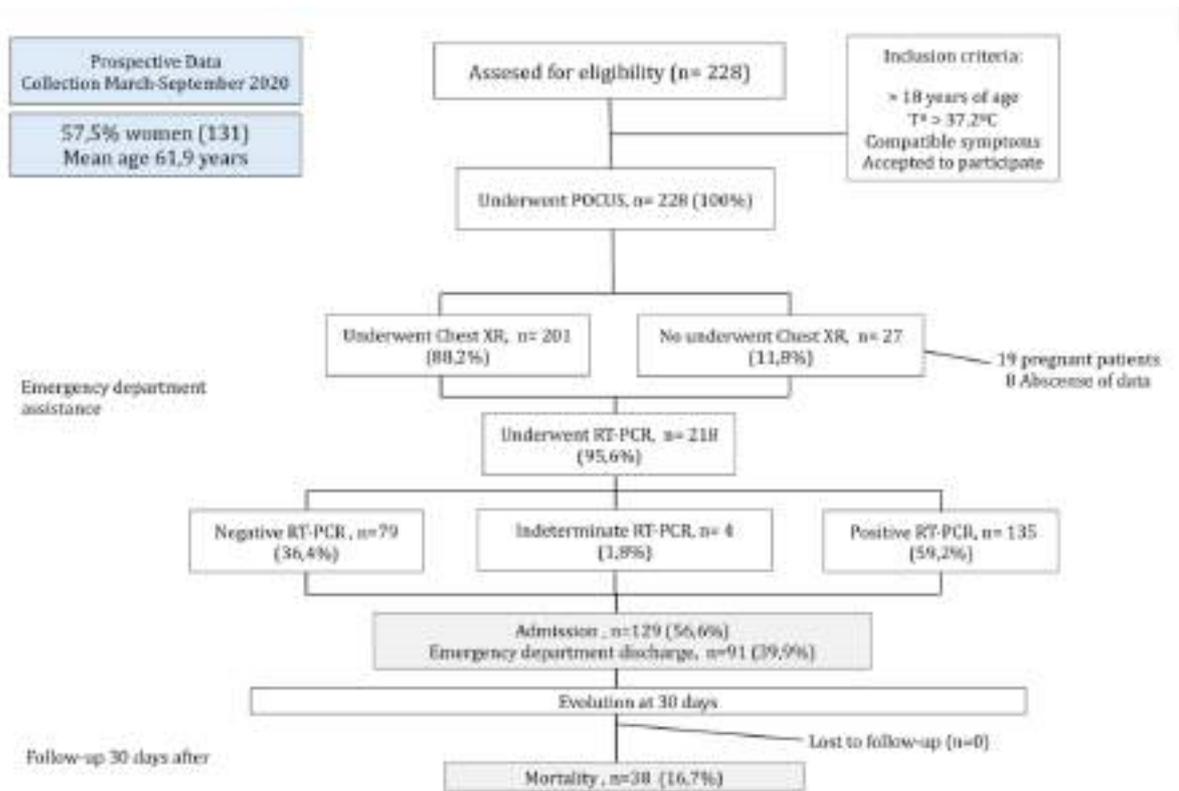


Figura 25. Diagrama de flujo

Tabla 17. Características basales, clínicas y analíticas y evolución de los pacientes incluidos (N=228)

Demographics	
Gender (female) - N (%)	131 (57.5)
Age (years) mean (SD)	61.9 (21.2)
Past Medical History - N (%)	
Pulmonary disease	53 (23.2)
Diabetes Mellitus	42 (18.4)
Hypertension	92 (40.4)
Obesity	29 (12.7)
Previous NSAID therapy	17 (7.5)
Previous ACEi/ARB therapy	55 (24.1)
Symptoms	
Dyspnea - mean (SD)	82.9 (130.7)
Fever - mean (SD)	86.6 (129.4)

Myalgias - N (%)	87 (38.2)
Gastrointestinal symptom - N (%)	32 (14)
Cough - N (%)	128 (56.1)
Chest Pain - N (%)	39 (17.1)
Anosmia / ageusia - N (%)	15 (6.6)
Physical exam	
SBP (mmHg) mean (SD)	129.5 (22.8)
DBP (mmHg) mean (SD)	76.5 (13.3)
Respiratory rate (rpm) mean (SD)	15.6 (4.1)
Temperature (°C) mean (SD)	39.9 (4.3)
SO2 (%) mean (SD)	93.9 (5.9)
Laboratory results - Mean (SD)	
WBC x 10 ⁹ /L	7617.1 (3714.3)
Lymphocyte x 10 ⁹ /L	1561.6 (1520.1)
LDH - U/L	281.2 (184.6)
pO2 - mmHg	75.2 (41.5)
pCO2 - mmHg	31.3 (13.9)
D-dimer - ng/mL	3595.8 (13750.7)
PCT - ng/mL	1.6 (9.8)
C-Reactive Protein - mg/L	57.2 (86.3)
Troponin I - ng/mL	73.2 (544.3)
NT-proBNP - pg/mL	1443.9 (3752.1)
Ferritin - ng/mL	508.3 (861.4)
C- Reactive Protein > 70 mg/L. N (%)	72 (39.6)
SARS-CoV-2 (PCR) test - N (%)	
Positive	135 (59.2)
Negative	79 (34.6)
Indeterminate	4 (1.8)
Follow-up - N (%)	
Admission	129 (56.6)
Discharge from E.D.	91 (39.9)
Mortality	38 (16.7)
ACEi: Angiotensin-converting-enzyme inhibitors. ARB: Angiotensin receptor blockers; ED: Emergency Department; LDH: Lactate dehydrogenase; NT-ProBNP: N-terminal pro-brain natriuretic peptide; PCR: Polymerase chain reaction; PCT: procalcitonin; SD: standard deviation; WBC: white blood cell count	

Todos los pacientes incluidos fueron sometidos a estudio ecográficos y hasta a un 88,2% se les realizó radiografía de tórax (*Tabla 18*). El patrón más frecuente en la radiografía de tórax fue el patrón intersticial evidente en 71 de 201 pacientes (31,1%)



y opacidades en vidrio deslustrado (GGO) (30,3% [69 pacientes de 201]). El 37,7% (86 pacientes de 228) de ellos tenían una radiografía de tórax normal. Hubo 10 pacientes que no se sometieron a radiografía de tórax, debido a circunstancias clínicas, embarazo y/o disponibilidad

En cuanto a los hallazgos ecográficos, predominaron las líneas pleurales irregulares aisladas en región posteroinferior derecha (53,9%, siendo un total de 123 pacientes), seguidas de las líneas pleurales irregulares aisladas a nivel posteroinferior izquierdo (52,6% [120 pacientes de 228]). Sólo un 3,6% (31 pacientes de 228) pacientes tuvieron derrame pleural (*Tabla 18*).

Tabla 18. Hallazgos de las pruebas de imagen (N= 228)

Imaging modalities	
Chest X-ray - N(%)	201 (88.2)
Normal	86 (37.7)
Ground-Glass Opacity (GGO)	69 (30.3)
Interstitial Pattern	71 (31.1)
Unilobar	18 (7.9)
Multilobar	11 (4.8)
Bilateral	85 (37.3)
Point-of-care Ultrasonography (POCUS) results	228 (100)
Pleural effusion	31 (13.6)
Right posteroinferior confluent B-lines	77 (33.8)
Left posteroinferior confluent B-lines	82 (36)
Right posteroinferior focal B-lines	86 (37.7)
Left posteroinferior focal B-lines	76 (33.3)
Right posteroinferior irregular pleural B-lines	123 (53.9)
Right posterosuperior irregular pleural B-lines	86 (37.7)
Left posteroinferior irregular pleural B-lines	120 (52.6)
Left posterosuperior irregular pleural B-lines	89 (39)
Right posteroinferior subpleural consolidation	63 (27.6)
Left posteroinferior subpleural consolidation	66 (28.9)

En el grupo de pacientes que fallecieron, la puntuación pulmonar media fue 13,9 (DE 7,1), PCR de 122,8 mg/L (DE 102,3) y edad de 81,8 años (DE 12,9). En el caso de los pacientes que sobrevivieron, la puntuación pulmonar fue de 9,1 (DE 7,3), la PCR de 43,3 (DE 75,9) y la edad media de 57,9 años (DE 20,1), siendo estos datos estadísticamente significativos (p valor <0,001).

En el grupo de pacientes ingresados en el hospital, la puntuación pulmonar media fue de 12,9 (DE 6,9), la PCR de 86,4 mg/L (DE 96,6) y la edad de 70,2 años (DE 18,3) en comparación con una puntuación de pulmón de 6,0 (6,2), PCR de 15,2 mg/L (DE 42,4) y edad de 51,0 años (DE 19,4) en el grupo de pacientes dados de alta del SUH (p <0,001).

El objetivo del estudio fue demostrar el valor predictivo de la ecografía mediante el sistema de puntuación LUS score, combinado con otros parámetros de fácil obtención, para las variables resultado de mortalidad, ingreso hospitalario y alta desde el servicio de urgencias. La puntuación combinada que propusimos incluyó, por lo tanto, tres factores (edad, hallazgos de PCR y LUS), dado que su obtención podría generarse en muchos entornos tanta edad como PCR se han demostrado factores predictores independientes de resultados adversos con una alta sensibilidad y especificidad^{67,68}. La elevación de la PCR también se ha correlacionado positivamente con los hallazgos de la TC de tórax y la gravedad de COVID-19.

Fue evaluada la sensibilidad de la puntuación LUS score para cada una de las puntuaciones límite, para la variable de mortalidad, con el fin de establecer un umbral más adecuado. Con una puntuación de 7, encontramos una sensibilidad de 76,3% y una especificidad de 48,4% (con un p valor de 0,005). Al incrementar el nivel de puntuación a 10 en el LUS score, la especificidad se incrementó a 63,7%, pero no así la sensibilidad, que decreció a 63,7% (p = 0.002), por lo que se definió el umbral de

LUS score en 7 puntos. Comparamos el modelo de regresión con ambas puntuaciones de LUS score, para confirmar que el modelo predictivo de mayor rentabilidad incluía el valor de 7 frente al de 10 (*Figura 26 y 27*).

Ante la similitud de ambos resultados y considerando la facilidad del modelo predictivo, fue seleccionada finalmente la puntuación 7 para dicho modelo predictivo bajo “la regla del 7”.

Generamos un modelo de regresión logística utilizando edad mayor de 70 años, PCR mayor de 70 mg / L y puntuación pulmonar mayor de 7 para predecir la mortalidad, el ingreso hospitalario y el alta del SUH.

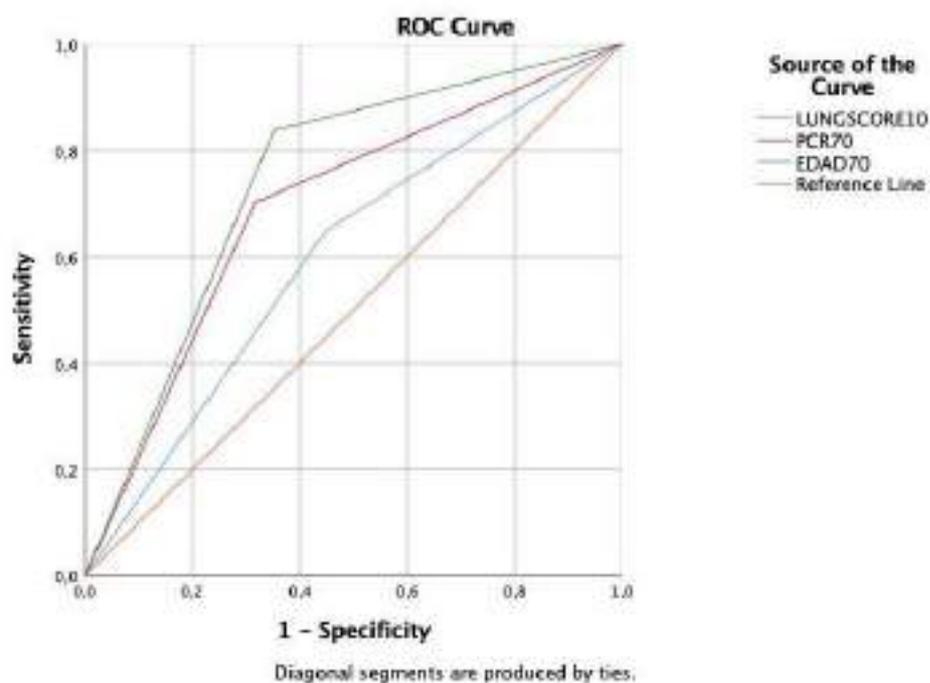


Figura 26. Curvas ROC para el modelo predictivo de mortalidad, con LUS score mayor de 10 puntos, PCR mayor de 70 y edad mayor de 70 años.. Considerando los parámetros de LUS score > 10, PCR de 70 mg/L y edad mayor de 70 años, Area under the curve (AUC) para LUS > 10, 60% (p=0,06). Línea naranja = línea de referencia, línea azul = LUS score por encima de 7; línea roja = PCR por encima de 70 mg/L; línea verde= edad mayor de 70 años

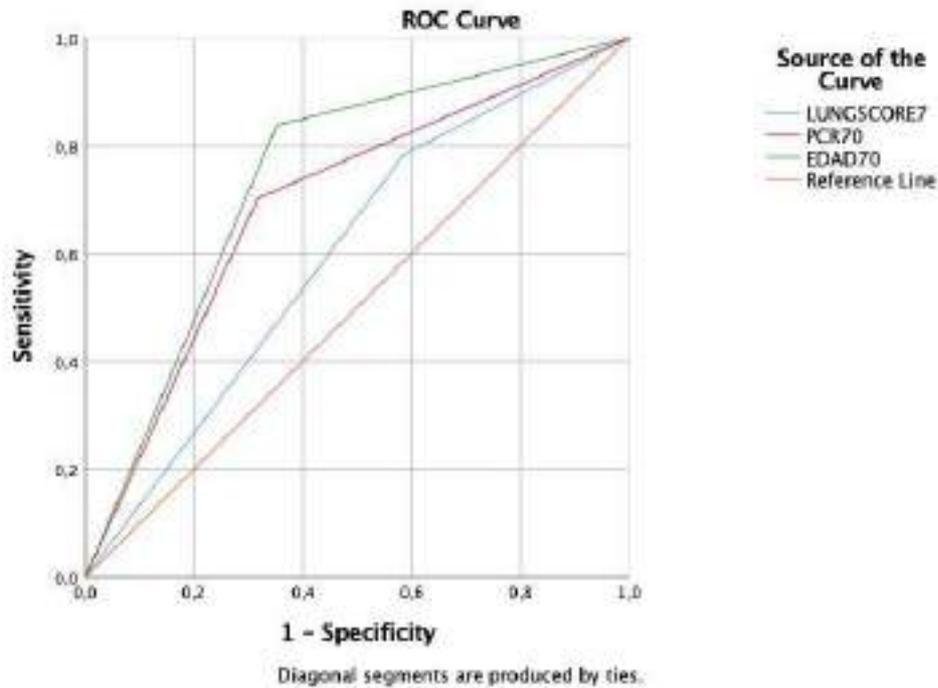


Figura 27. Curvas ROC para el modelo predictivo de mortalidad. Considerando los parámetros de LUS score > 7, PCR de 70 mg/L y edad mayor de 70 años, presentando un AUC de 60% ($p=0,064$). Línea naranja = línea de referencia, línea azul = LUS score por encima de 7; línea roja = PCR por encima de 70 mg/L; línea verde= edad mayor de 70 años

- *Mortalidad*

Se estudio la mortalidad entre otras variables resultado El valor de 7 fue establecido al estudiar la validez diagnóstica mediante S y E para la puntuación de 7 y de 10. Encontramos una S del 76.3% y una E del 48.4% ($p = 0.005$) para la puntuación de LUS de 7. El valor de 10 mostró una E del 63.7% pero un descenso de S al 63.7% ($p = 0.002$). Fueron considerados el resto de los parámetros predictores y su área bajo la curva, representada mediante las curvas ROC de la imagen adjunta. (Figura 28).

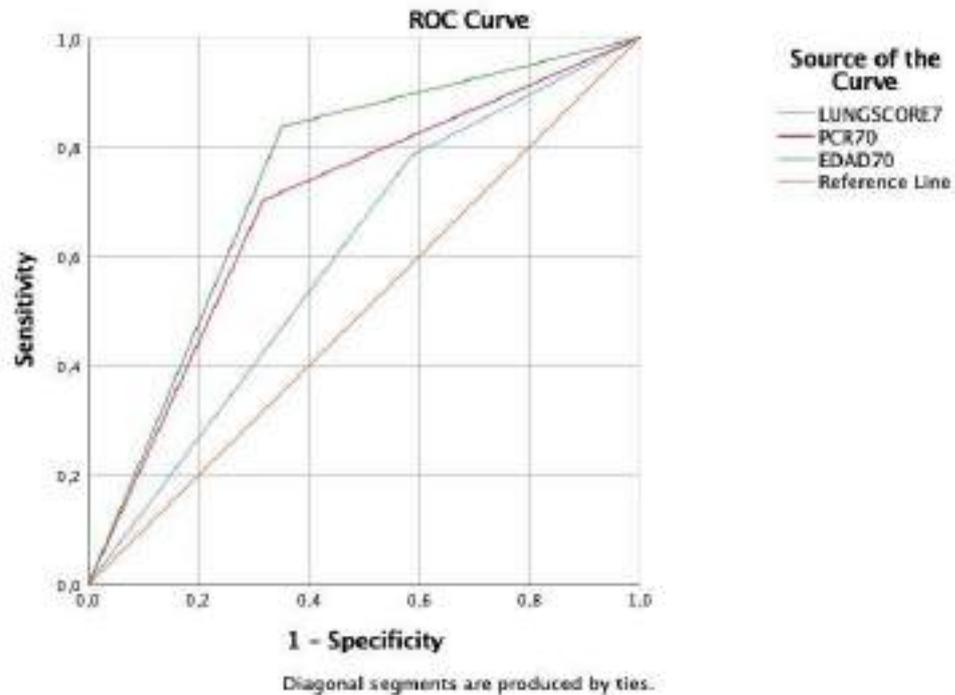


Figura 28. Curvas ROC para el modelo predictivo de mortalidad, con LUS score mayor de 7 puntos, PCR mayor de 70 y edad mayor de 70 años. correlacionada con la ecografía pulmonar mediante el score LUS score por encima de 7 puntos, obteniéndose un área bajo la curva (area under the curve-AUC-) de 59.9%, [p = 0.064], valor de PCR por encima de 70 mg/L con AUC of 69.3%, [p = < 0.001] y la edad por encima de 70 años, con un AUC de 74.3%, [p < 0.001]. Línea naranja = línea de referencia, línea azul = LUS score por encima de 7; línea roja = PCR por encima de 70 mg/L; línea verde= edad mayor de 70 años

Con el fin de observar cómo se comportan dicha curvas ROC en aquellos pacientes en los que se confirma su positividad en la RT-PCR, y en los que no se confirma, se presenta la representación gráfica del modelo predictivo para ambas poblaciones: aquellos individuos con sospecha de COVID19 con prueba molecular negativa y aquellos con RT-PCR positiva (*Figuras 29 y 30*).

Además de ello, hemos querido añadir una representación el modelo en aquellos casos en los que las pruebas moleculares no son concluyentes, pero sí la clínica y la tan empleada radiografía torácica (*Figura 31*).

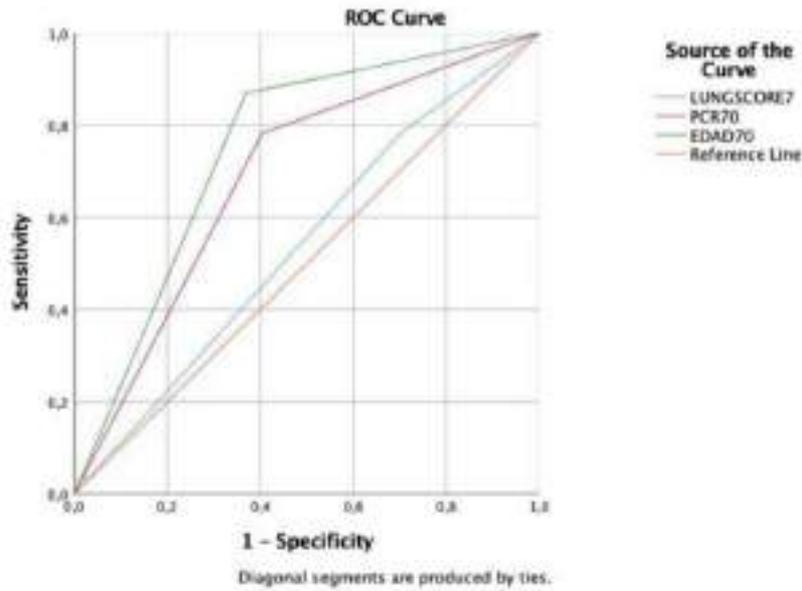


Figura 29. Curvas ROC para el modelo predictivo de mortalidad en pacientes con clínica compatible con COVID 19, cuya RT-PCR resultó positiva. Dicho modelo presenta la combinación de la ecografía pulmonar mediante el score LUS score, junto a por encima de 7 puntos, obteniéndose un área bajo la curva (area under the curve-AUC-) de 54%, [p = 0.557], valor de PCR por encima de 70 mg/L con AUC of 68.9%, [p = 0.006] y la edad por encima de 70 años, con un AUC de 75%, [p < 0.001].

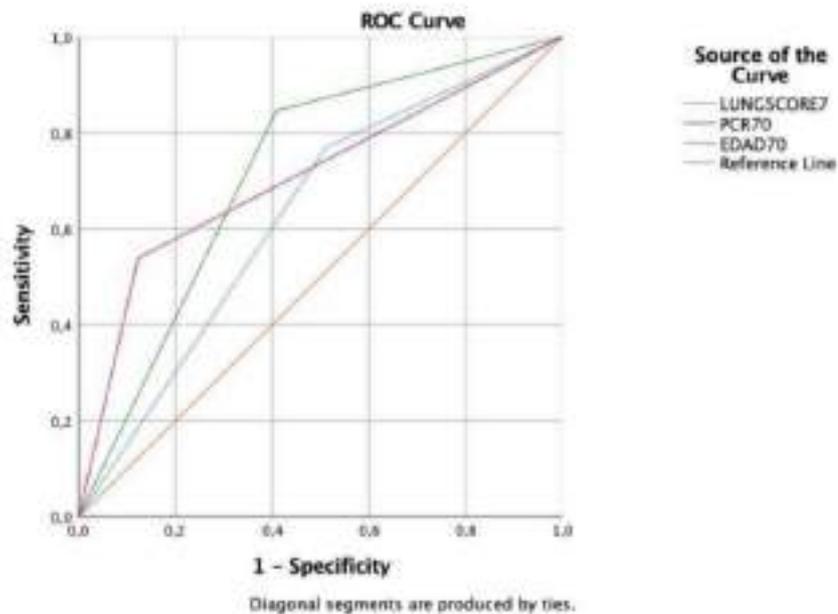


Figura 30. Curvas ROC para el modelo predictivo de mortalidad en pacientes con clínica compatible con COVID 19, cuya RT-PCR resultó negativa. Dicho modelo presenta la combinación de la ecografía pulmonar mediante el score LUS score, junto a por encima de 7 puntos, obteniéndose un área bajo la curva (area under the curve-AUC-) de 63%, [p = 0.154], valor de PCR por encima de 70 mg/L con AUC of 70.8%, [p = 0.022] y la edad por encima de 70 años, con un AUC de 71.9%, [p = 0.0016].

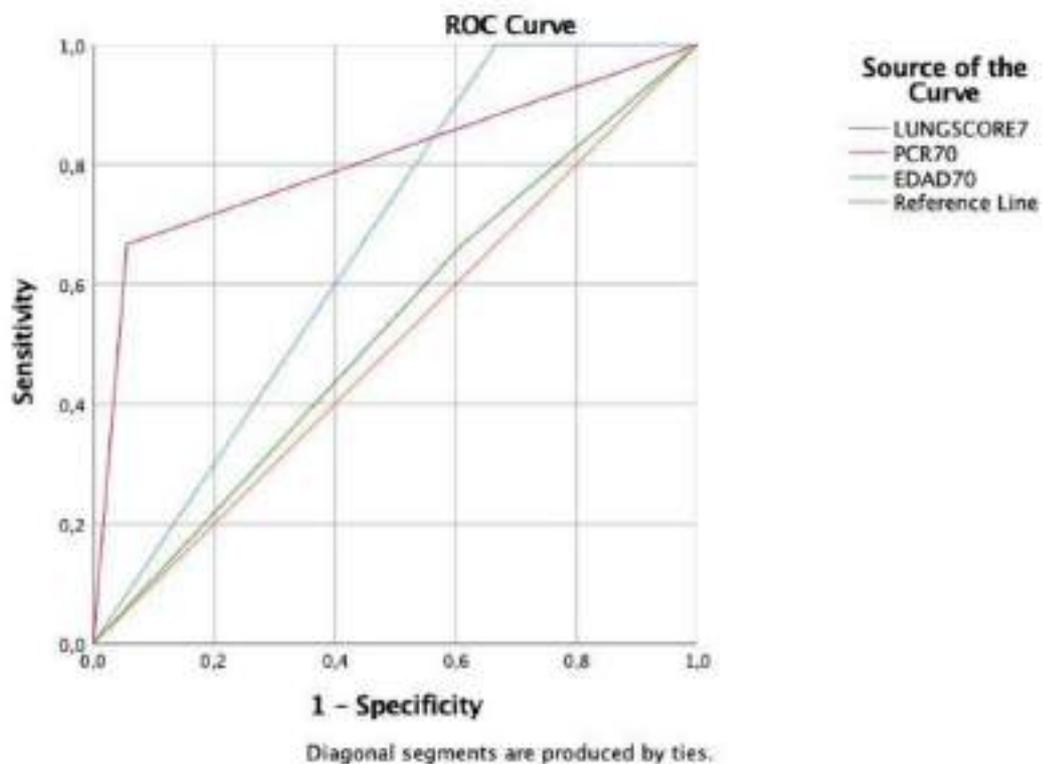


Figura 31. Curvas ROC para el modelo predictivo de mortalidad en pacientes con clínica compatible con COVID 19, radiografía torácica compatible, pero cuya RT-PCR resultó negativa. Dicho modelo presenta la combinación de la ecografía pulmonar mediante el score LUS score, junto a por encima de 7 puntos, obteniéndose un área bajo la curva (area under the curve-AUC-) de 66.7%, [p = 0.230], valor de PCR por encima de 70 mg/L con AUC of 80.6%, [p = 0.028] y la edad por encima de 70 años, con un AUC de 52.8%, [p =0.0841].

- *Ingreso hospitalario*

Aplicando el modelo predictivo establecido para la mortalidad, utilizando los tres parámetros (edad mayor de 70 años, PCR mayor de 70 mg / L y Lung Score mayor de 7) se predijo el ingreso hospitalario, obteniendo en el modelo predictivo con una sensibilidad del 88,5% y una especificidad del 53,3%, con un AUC de 0,769 (p <0,001).

- *Alta hospitalaria desde SUH*

En el caso del alta hospitalaria, también utilizamos un modelo de regresión logística predictiva utilizando Lung Score > 7, PCR mayor de 70 mg/L y edad mayor de 70 años; obteniendo un AUC de 0,800 [IC 95% 0,740-0,859, $p < 0,001$]. Estableciendo el umbral del Lung Score en 7 puntos, encontramos una sensibilidad del 70,3% y una especificidad del 73% ($p < 0,001$), que aumentó a una sensibilidad del 85,7%, reduciendo su especificidad al 58,4% ($p < 0,001$) si el Lung Score era de 10 puntos.



Un día recordaremos la época en la que prohibieron los abrazos.

Días tristes.

*Porque no hay fuerza más redentora
que la del contacto humano,
y hasta de eso nos ha privado esta pandemia.*



VI. Discusión



6.1. Serie clínica

El primero de los estudios presentados, muestra las características clínicas, basales y algunas de las herramientas diagnósticas y terapéuticas que fueron llevadas a cabo desde los servicios de urgencias al inicio de la pandemia. La numerosa información de la que disponíamos únicamente provenía de poblaciones con características sociodemográficas diferentes a la española, que podrían limitar su extrapolación. Por ello fue planteado el proyecto como algo necesario.

Se trata del primer estudio descriptivo de la COVID19 en nuestra población española, con una muestra extensa y variada, perteneciente a 12 comunidades autónomas de todo el territorio español.

Enmarcar el estudio en los servicios de urgencias posibilita una extracción de datos más cercana a la realidad, dada la accesibilidad de dichos departamentos durante todos los meses de pandemia, sin existir descanso alguno. Nuestro sistema sanitario universal, añadido a ello, elimina el posible sesgo de selección aplicable a la población de otros sistemas sanitarios, dado que desde los SUH españoles no existe discriminación ni distinción asistencial por la condición social. Es por ello por lo que los datos son extrapolables a la totalidad de la población española.

Coincidiendo con otras series presentadas hasta la fecha en otras regiones ^{1,3,6,20,21,23,116,117}, nuestro estudio mostró que los síntomas clínicos era la fiebre, la tos y la disnea. A pesar de mostrarse infrecuentes en las series chinas y estadounidenses presentadas previamente las manifestaciones gastrointestinales, estas pueden asociarse al SARS-CoV-2 y a otros virus¹¹⁸⁻¹²⁰. Sin embargo, en nuestra serie, la diarrea

es una de las características diferenciadas, presentando mayor frecuencia frente a otras series reportadas. Dichos hallazgos, así como otras líneas de investigación abiertas en otros ámbitos, condujeron a la ampliación de vías de estudio y la apertura de líneas de investigación en torno a los residuos, el control de la transmisibilidad y la detección de áreas de brotes epidémicos mediante el estudio molecular del virus en aguas residuales¹²¹⁻¹²². Esto pudo condicionar el desarrollo de pruebas diagnósticas en heces, ampliamente extendidas durante el transcurso de la pandemia. Como manifestaciones clínicas asociadas a buen pronóstico, nuestra serie obtuvo una diferencia estadísticamente significativa en el caso de la cefalea, que mostró disminuir el riesgo de desfavorable evolución hasta 5 veces. Este hallazgo constituye una distinción con respecto a las series previas descritas, y podría ser un factor a tener en cuenta en la valoración de nuestros pacientes.

En lo que respecta a la comorbilidad, estudios publicados en la población de China y de Estados Unidos asociaron la edad y las enfermedades cardiovasculares y las respiratorias con un peor pronóstico y una mortalidad superior en varones mayores de 60 años con diabetes e hipertensión arterial^{20,21,22}. Sin embargo, la diferente prevalencia de estas entidades en nuestra población hace que los resultados puedan no ser extrapolables. Generar conocimiento a cerca de aquellos factores de riesgo que pueden condicionar un peor pronóstico es fundamental en entidades de tal magnitud.

En nuestra serie, tras el estudio de la asociación con una mayor mortalidad intrahospitalaria y evento combinado para la evolución desfavorable queda demostrada que la edad avanzada, con mayor riesgo por encima de los 75 años puede condicionar una evolución desfavorable. Además de ello, coincide con las series previamente reportadas en que la obesidad presenta una asociación estadísticamente



significativa. Sin embargo, la diabetes, otras enfermedades cardiovasculares y respiratorias no demostraron significación estadística, y esto puede deberse a las diferencias en lo que a prevalencia se refiere, de ambas entidades.

Existen numerosos trabajos que apuntan a la realización de una TAC para la detección precoz, constituyendo este el patrón oro para el diagnóstico de la afectación pulmonar^{123,124}. Desde el inicio de la pandemia, en determinadas sociedades chinas, en su mayoría, la TAC constituyó una herramienta de triaje en los pacientes con clínica respiratoria. Sus series demuestran que los pacientes fueron sometidos a tales estudios de forma generalizada. Sin embargo, esto no se ve reflejado en nuestra serie, pues su realización resultó muy escasa. Entendemos que existen diferencias en la organización sanitaria y en los recursos disponibles, lo que podría explicar dicha diferencia. El funcionamiento y la disponibilidad de recursos material y personales puede ser una de las razones que condicionen la realización de estudios de imagen en dicha población. Se suma a ello la dificultad infectiva que obliga a redistribuir y generar circuitos asistenciales que garanticen un aislamiento adecuado. Dichas modificaciones fueron surgiendo de forma individualizada en cada uno de los centros asistenciales. Con el fin de disponer de una muestra amplia de población para una mayor representatividad, han sido incluidos 61 centros con diferente nivel de ocupación, con recursos diferenciados y distribuidos por todo el territorio, considerando las diferencias en incidencia de contagios e ingresos en todo el país. Los recursos disponibles y el empleo de ellos se ajustan, por tanto, a la realidad de todo el territorio nacional. En lo que se refiere a los hallazgos descritos en las pruebas de imagen, no se muestran diferencias con las series descritas.

Analíticamente, nuestros datos coinciden con resultados de otros informes, mostrando un predominio de la elevación de proteína C reactiva, y de dímero-D,

así como anormalidades de función hepática y renal; algo coincidente con los resultados de otros informes^{1,6,20,45}. Somos conscientes de que existen otros parámetros de inflamación que se han demostrado asociados a la actividad de la COVID, pero cuya disponibilidad en los SUH es excepcional, por lo que algunos de ellos no han sido recogidos en nuestra muestra.

La mortalidad intrahospitalaria registrada en el presente estudio (11,9%) coincide con las cifras reportadas por las autoridades sanitarias^{4,5}. Sin embargo, la ausencia de pruebas diagnósticas, y el elevado porcentaje de pacientes con clínica leve-intermedia que no solicitan valoración médica podría disminuir la verdadera letalidad del virus. Asimismo, el porcentaje de ingresos en UCI (6,2%) coincide con los datos publicados por las autoridades durante el período comprendido, si bien nuestro estudio tiene la ventaja de ser el resultado de una muestra amplia de centros, algunos sin UCI estructural, lo cual corrobora los resultados anteriormente mencionados. No se ha considerado la carga asistencial de las UCIs, por las limitaciones generadas por el flujo de pacientes al inicio de la pandemia. No obstante, ninguno de los análisis publicados hasta la fecha ha considerado la diversidad de la carga asistencial en cada centro, el porcentaje de ocupación de las UCIs y otras unidades y el grado de aplicación de limitación del esfuerzo terapéutico. Aunque entendemos que esto pudo haber generado heterogeneidad entre diversas zonas a la hora de acceder a la estancia en UCI, ninguna de los datos reportados pone en foco en este aspecto.

6.2. Serie ecográfica

El amplio porcentaje de población no crítica y el infra diagnóstico de esta, obliga a buscar herramientas con mayor sensibilidad para la detección precoz de



dicha población, que permita el correcto aislamiento y el control de la transmisibilidad. El hecho de que sea población paucisintomática, sugiere elementos diagnósticos al alcance de ámbitos asistenciales ambulatorio e incluso domiciliarios. Por otro lado, los momentos de mayores tasas de infectados y la limitación de recursos diagnósticos moleculares condiciona las herramientas de detección en gran medida. Las pruebas de imagen son un pilar fundamental en aquellos pacientes con afectación pulmonar. A pesar de que algunas series apuntan al uso de la TAC como herramienta inicial de estudio, existe una limitación logística. Además de ello, el estado no crítico de este perfil de enfermos puede cuestionar la realización de la TAC como herramienta diagnóstica. Por otro lado, la accesibilidad y la portabilidad cada vez mayor del ultrasonido, así como su perfil de seguridad hacen de la ecografía pulmonar una alternativa diagnóstica a considerar en este tipo de pacientes. El estudio presentado conforma el primer estudio descriptivo realizado en España sobre la evaluación de la capacidad de la ecografía pulmonar clínica para el diagnóstico de la infección por SARS-CoV-2.

Su sensibilidad, demostrada superior a la de la radiografía torácica en el diagnóstico de neumonía^{72,73}, así como su accesibilidad y su seguridad, hacen de ella una técnica idónea. Especialmente en entornos en los que los traslados de los enfermos y las transferencias de los pacientes pueden generar un potencial riesgo infeccioso. Por otro lado, la cada vez más sofisticada tecnología y la creación de equipos portátiles facilita el transporte a áreas ampliadas de hospitalización, centros de tercera edad, residencias, domicilios, hospitales de campaña, camas aisladas en hospitalización convencional y crítica, sin la necesidad de movilizar a los enfermos.

En nuestro estudio, los resultados muestran que existen hallazgos de afectación pulmonar en un grupo de pacientes con síntomas respiratorios leves-

moderados donde la radiografía de tórax fue normal o poco concluyente, según radiólogos expertos. Esto convierte a la ecografía pulmonar clínica en una potencial herramienta para la evaluación de los casos, incluso en las en fases iniciales de la COVID-19, pudiendo llegar a considerarse una herramienta de triaje. Son muchos los centros y los niveles asistenciales que han recurrido a la ecografía pulmonar como elemento exploratorio integrado en la evaluación de los pacientes con clínica respiratoria y la sospecha de infección por SARS-CoV-2. Los métodos de diagnóstico fiables y de fácil acceso que pueden predecir el pronóstico en COVID-19 son vitales en entornos no hospitalarios y áreas con recursos limitados.

Se describen los patrones pulmonares característicos más frecuentemente encontrados y se comparan según la positividad o negatividad de la RT-PCR a la que fueron sometidos. Los patrones más frecuentemente encontrados y las regiones de mayor afectación coinciden con los trabajos presentados hasta la fecha, en forma de líneas B confluentes, en forma de pulmón blanco, con patrón de consolidación subpleural en áreas posterobasales³⁷. Todos ellos coinciden con los hallazgos descritos hasta la fecha.

Han surgido recomendaciones y consensos de expertos para estandarizar la sistemática de estudio e integrar la ecografía pulmonar junto a otras ventanas ecográficas⁹⁹. El sistema de puntuación exploratoria propuesto por *Soldati et al*⁹⁵ no ha obtenido una validación clara y se emplea junto con otros elementos de estratificación como el propuesto por *Volpicelli et al.* y el establecido en el consenso internacional^{97,99}. Todos ellos van encaminados a detectar a la población potencialmente vulnerable y con mayor riesgo de mortalidad. Para ello evalúan los hallazgos que traducen mayor extensión de la enfermedad en función de las áreas afectadas y con signos de consolidación establecida.



En la valoración del valor pronóstico de la ecografía pulmonar en el estudio de los pacientes no críticos con afectación pulmonar por SARS-CoV-2 tras 30 días del alta hospitalaria, nuestros resultados muestran que la alta sensibilidad pudo generar un mayor porcentaje de ingresos hospitalarios, sin un valor pronóstico en lo que a mortalidad se refiere.

Sin embargo, reforzando el carácter clínico de la ecografía pulmonar empleada por los facultativos, consideramos que es probable que dicho valor pronóstico necesite de otras variables combinadas. Es por ello por lo que se planteó un modelo predictivo hacia la desfavorable evolución. Dicho modelo pretende facilitar la toma de decisiones y estandarizar el manejo, incluso en entornos no hospitalarios y de áreas de menores ingresos. La combinación de variables asociadas a una mayor mortalidad puede contribuir a priorizar qué pacientes necesitaban ser trasladados a un centro médico para un seguimiento más estrecho.

La puntuación combinada que produjimos incluía tres factores con demostrado valor pronóstico (edad avanzada, hallazgos de PCR y LUS score) que podrían obtenerse en muchos entornos. En cuanto a la edad, es bien sabido que es un factor pronóstico negativo en los pacientes con COVID-19, elevándose a una tasa de mortalidad del 32,5% en los casos graves¹¹⁷. Sin embargo, la edad de forma aislada es un método de clasificación deficiente, ya que la población mundial de mayor edad supera con creces la capacidad de los sistemas de salud. El valor de la proteína C reactiva se ha demostrado eficiente para la detección de los pacientes con mayor actividad inflamatoria¹²⁵, siendo además un parámetros accesible y disponible en muchos ámbitos asistenciales. En cuanto al examen ecográfico LUS, existe una creciente literatura que sugiere que el LUS es una herramienta segura y de fácil

acceso, que ayuda en el diagnóstico correcto temprano, el manejo apropiado y una correlación positiva con el pronóstico¹²⁶⁻¹³⁰.

Los resultados obtenidos en nuestro estudio muestran la capacidad predictiva de dichas variables combinadas en cuestión de mortalidad, ingreso hospitalario y alta desde el SUH, contribuyendo a la estratificación que simplifique el uso de la técnica. Tras el análisis de sensibilidad que permitió un punto de corte más eficaz, se ha concluido generando un modelo fácil de recordar. De forma sencilla podemos concluir que los parámetros combinados bajo la “regla del 7” (LUS score mayor de 7, una PCR por encima de 70 mg/L y una edad por encima de 70 años) presentan un rendimiento bueno para predecir mortalidad e ingreso hospitalario.



*Cuántas lecciones aprendimos mientras cuidábamos
de los que siempre nos han cuidado.*

*La dignidad de nuestros mayores, angustiados,
solos y vulnerables nos enseñó a ser su consuelo.*



VII. Fortalezas y limitaciones



FORTALEZAS Y LIMITACIONES

7.1. Serie clínica

Fortalezas

1. Considerando el momento en el que fue publicado el estudio, en abril de 2020, al inicio de la pandemia, constituía el primer análisis descriptivo de las características de la COVID-19 presentado en una muestra extensa y variada de población española que acudió a 61 SUH de 12 comunidades autónomas diferentes. El estudio de la población atendida en los SUH constituía una muestra más cercana a la realidad, de los pacientes afectados por infección respiratoria, dado que otros niveles asistenciales se hicieron menos accesibles a la población en busca de recursos sanitarios. Disponer de una muestra más cercana a nuestras características, y las características de nuestro sistema sanitario, facilitó el conocimiento de los factores de mal pronóstico y contribuyó a optimizar la asistencia en muchos centros.

2. La colaboración y el carácter multicéntrico del estudio presentado permite extraer resultados aplicables a la población general, dado que fueron recogidas diferentes comunidades con incidencias de infección variables y con organizaciones asistenciales de distintos niveles de complejidad, algo que confiere a nuestra serie una mayor representatividad.

3. Creemos que nuestros resultados pudieron resultar relevantes para un mejor conocimiento del cuadro clínico y una mejor detección de la población más vulnerable. En un momento en el que los recursos sanitarios se mostraron limitados

y la optimización de estos era una pieza clave, describir dichos elementos pudo ser un condicionante en la toma de decisiones asistenciales.

4. La gestación de una red de investigación que englobase a 61 centros españoles facilitó la adquisición de objetivos de investigación de forma más potente, eficaz y rápida.

5. El trabajo publicado constituye el primero de los varios estudios publicados dentro de esta red de investigación formada por profesionales urgenciólogos, aunados en el objetivo común de ampliar y difundir conocimiento de calidad a cerca de esta nueva entidad. A pesar de su inmerecida falta de reconocimiento por las autoridades españolas, queda demostrado de nuevo que la unidad, la resiliencia y la calidad asistencial son elementos característicos de la especialidad en urgencias y emergencias.

6. Enmarcar el estudio durante un momento de estado de alarma permitió que pudieran ser obviadas las variables de transmisibilidad que en otros momento de la pandemia, con medidas menos restrictivas, pudieran condicionar nuestros resultados.



Limitaciones

Sin embargo, son varias las limitaciones que surgieron en este trabajo:

1. Una de las limitaciones principales fue la selección de la muestra, ya que en el momento del desarrollo de la investigación, un elevado porcentaje de pacientes asintomáticos y paucisintomáticos no acudieron a los SUH, ya que nos encontrábamos en un estado de alarma en el que el confinamiento total pudo condicionar el acceso al servicio de urgencias.

2. Considerando la distribución y la densidad poblacional del mayor número de casos en algunas regiones, podría verse limitada la extrapolación de algunos datos. Sin embargo, el diseño multicéntrico del primero de los estudios, que incluye a 61 centros españoles de 12 comunidades autónomas pretende minimizar dicho sesgo.

3. Las pruebas realizadas fueron clínicamente dirigidas ajustándose a los protocolos cambiantes dictados por las autoridades y a la infraestructura y disponibilidad de cada centro. Esto puede haber contribuido a la pérdida de algunos datos y al empleo de otras técnicas que no han sido evaluadas en el registro multicéntrico, como pudiera ser la ecografía pulmonar.

4. El escaso número de eventos en relación con el número de variables independientes recogidas pudo limitar los resultados del estudio, pudiendo haber sido excluidas variables pronósticas potencialmente importantes y obviada la colinealidad entre algunas de ellas. Con el fin de minimizar este hecho, fueron agrupadas las variables, atendiendo a su naturaleza basal, clínica y analítica; y se han aplicado restricciones en el análisis. En este mismo sentido, es posible que haya existido un error tipo-II y que algunas de las relaciones encontradas entre las variables independientes y el pronóstico no hayan alcanzado significación estadística dado el tamaño limitado de la muestra.

5. No fue recogida la terapia ventilatoria de los pacientes (tan solo si recibieron VMI y/IOT), algo que podría condicionar la evolución. Dado que el objetivo del estudio se centró en establecer las características clínicas y comorbilidades que permitieran prever la evolución desfavorable desde los SUH con los datos del paciente disponibles de forma rápida a su llegada, no fue evaluada la asociación de las variables de resultado con las variables terapéuticas empleadas en los SUH ni tampoco se recogió la medicación pautada durante su estancia hospitalaria en otras unidades.

6. Tampoco fueron consideradas otras condiciones que se han demostrado eficaces en el control de la transmisión, por no ser un claro objetivo del estudio y por considerar la cierta homogeneidad conferida por el estado de alarma durante un confinamiento total, período durante el cuál fue realizado el estudio. Valorar las condiciones de aislamiento y la exposición familiar o laboral también podría haber contribuido tanto al diagnóstico como al manejo precoz, sin embargo, dichas variables no fueron consideradas en ninguno de los trabajos presentados.



7.2. Serie ecográfica

Fortalezas.

1. El estudio de la ecografía pulmonar conforma uno de los primeros estudios descriptivos realizados en España sobre la evaluación de la capacidad de la ecografía pulmonar clínica para el diagnóstico de la infección por SARS-CoV-2 y refleja que la ecografía pulmonar clínica puede ser una herramienta de utilidad en la COVID-19.

2. Demuestra que desde cualquier nivel asistencial la ecografía pulmonar podría aportar de forma inmediata un diagnóstico precoz, limitándose así la movilidad e incluso optimizando el estudio epidemiológico posterior.

3. El momento pandémico en el que fue llevado a cabo, con desabastecimiento de pruebas diagnósticas, hizo de esta técnica una herramienta idónea para la evaluación de estos pacientes.

4. Fueron muchos los centros y unidades que adoptaron la ecografía pulmonar como herramienta en el diagnóstico y la monitorización de este tipo de pacientes, y esta entró a formar parte de los protocolos asistenciales de muchos centros hospitalarios, ambulatorios y domiciliarios.

5. Si bien es cierto que la muestra de ambos trabajos es pequeña como para extraer resultados, a lo largo de los meses de pandemia han sido llevados a cabo numerosos estudios en los que se busque además correlación con el *gold estándar*. Por nuestro grupo, han surgido redes de expertos que continúan con el estudio de estos pacientes y las posibilidades de estandarización de protocolos asistenciales.

6. La valoración de la técnica ecográfica de forma conjunta con otros registros nacionales posibilita la consecución de objetivos y la eliminación de algunos sesgos inherentes a la técnica ecográfica.

7. La generación de modelos predictivos sencillos de aplicar en diferentes ámbitos y compuestos por variables diagnósticas de fácil acceso, facilita el manejo de estos pacientes.

8. El último de los trabajos publicados constituye el primer registro en el que factores independientes de mortalidad, como la PCR y la edad avanzada, se combinan con la ecografía pulmonar para formular un modelo predictivo de fácil aplicabilidad.



Limitaciones

Sin embargo, existen varias limitaciones que nos obligan a ser cautos a la hora de generalizar nuestros resultados.

1. En primer lugar, se trata de un estudio de un tamaño muestra limitado debido al bajo número de pacientes que cumplieron los criterios de inclusión. E

2. En segundo lugar, la dependencia del operador en la técnica podría justificar variaciones en los resultados y la limitación de profesionales que lleven a cabo la técnica ante la falta de estandarización y la limitación en infraestructura y formación en la técnica. Con el fin de evitar de heterogeneidad, se limitó dicho objetivo a un único centro.

3. La alta prevalencia de infección respiratoria atribuida al SARS-CoV-2 en una situación de pandemia pudo generar un sesgo a la hora de considerar el diagnóstico. Dado que los hallazgos ecográficos no pueden diferenciar la etiología, los hallazgos compatibles fueron considerados y atribuidos desde el inicio a la COVID-19.

4. No se hizo una comparación con otras pruebas complementarias más sensibles, como la TAC, en el diagnóstico de la enfermedad pulmonar, algo complejo en el momento en el que fue llevado a cabo el estudio. Hemos de recordar que el objetivo fue detectar a la población de mayor riesgo infectivo, en estado no crítico. Además de ello, la realización de TAC en este tipo de pacientes y las limitaciones logísticas de cada centro en el momento de pandemia hizo complicado poder establecer un circuito que nos permitiera establecer la comparación con la TAC.

5. El hecho de incluir varios centros sin considerar la incidencia en cada uno de ellos, la ocupación y la carga asistencial que pudo condicionar las decisiones de

ingreso o alta hospitalaria, así como el establecimiento de criterios propios de cada centro, pudo generar limitaciones a la hora de generalizar resultados. Los estudios adicionales entendemos que deben explorar las puntuaciones combinadas propuestas en otros niveles asistenciales y con un mayor tamaño de muestra.

6. El desabastecimiento de pruebas moleculares, y la adquisición desesperada de estas, hizo que la sensibilidad de la RT-PCR pudiera ser cambiante, así como las indicaciones y la realización de estas, algo que pudo limitar la confirmación de algunos infectados.

7. A pesar de que la muestra de este trabajo es pequeña para extraer conclusiones extrapolables, hemos de considerar los beneficios de la técnica para la detección precoz y la monitorización de estos enfermos, por los riesgos que puede acarrear movilizar a estos enfermos e incluso someterlos a radiación continuada. Es por ello por lo que se hace necesario implantar y generalizar recomendaciones al respecto para estandarizar los protocolos y garantizar la formación necesaria para generar ecografistas expertos en la técnica.



*La vida, experiencia inédita e irrepetible
que debemos saber apreciar.*



© Andoni Lubaki

VIII. Reflexiones finales



REFLEXIONES FINALES

1. Las publicaciones presentadas ponen de manifiesto la necesidad en tiempos críticos de compartir conocimiento mediante grupos y redes de investigación multicéntricas, que permitan alcanzar objetivos de mayor impacto y de una forma más rápida y eficaz.

2. La medicina de urgencias y emergencias ha sido, durante este más de año y medio de pandemia, la vía fundamental y en muchos casos la única, para la asistencia a los pacientes afectados críticos y no tan críticos por la enfermedad por SARS-CoV-2. Esto nos ha concedido la posibilidad de obtener mucha y muy valiosa información sobre nuestra experiencia asistencial con estos pacientes. Como en cualquier otra disciplina, y en los momentos de pandemia esto ha sido claramente puesto de manifiesto, la información no tiene límites. Es por ello por lo que, tras crear una red de investigación entre servicios de emergencia^{55,56,57,64}, han podido ser alcanzados objetivos metodológicos y puestos a disposición de la comunidad científica en un período muy corto de tiempo. El primer estudio presentado es uno de los ejemplos de la producción de dicha red transversal de investigación, que recoge el compromiso de 61 servicios de urgencias hospitalarias españoles, aunados hacia un mismo objetivo: mejorar el conocimiento en situaciones de crisis, para una mayor calidad asistencial.

3. En la búsqueda de nuevos métodos diagnósticos, la ecografía clínica pulmonar es, sin ninguna duda, un complemento a la clínica de enorme y demostrada utilidad.

La característica afectación pulmonar periférica del SARS-CoV-2 la hace la técnica idónea: dinámica, inocua, accesible en cualquier nivel asistencial, limitando traslados, transferencias y radiación.

4. Con una curva relativamente corta de aprendizaje, permite a profesionales de diferentes ámbitos asistenciales diagnosticar de forma precoz y mantener una monitorización dinámica, segura y eficaz en el transcurso de la enfermedad. A pesar de que todavía son necesarios estudios que faciliten el establecimiento de recomendaciones generales en lo que a su implementación se refiere, queda demostrado que es una herramienta diagnóstica de gran valor, cada vez más accesible y ampliamente extendida.

5. Tras los trabajos presentados, y con el fin de continuar aportando evidencia, hemos seguido llevando a cabo nuestro registro de pacientes. Ha sido puesto en común nuestra contribución con el registro desarrollado en otros dos centros españoles, para lograr una extrapolación de mayor calado. Ha sido elaborado otro trabajo, que adjunto a continuación, que se encuentra a la espera de evaluación para su publicación (Anexo 4)

6. A pesar de ello, consideramos que deben seguir desarrollándose estrategias que faciliten la implementación de la ecografía pulmonar y ecografía multiventana en estos pacientes.



La pandemia sobrepasó con creces todo lo que hasta entonces podía considerarse asumible



© Santi Palacios

IX. Conclusiones



CONCLUSIONES

De los trabajos presentados, podemos concluir que:

1. Las características basales de los pacientes con COVID-19 atendidos en los SUH españoles eran pacientes de edad media de 61 años y presentaban fiebre, tos seca, disnea y diarrea. Las comorbilidades más frecuentes fueron las enfermedades cardiovasculares, seguidas de las respiratorias y el cáncer.

2. Las variables basales de los pacientes con COVID-19 atendidos en el SUH que se asociaron de forma independiente con muerte intrahospitalaria y necesidad de ventilación mecánica invasiva y/o ingreso en unidad de cuidados intensivos) fueron la edad avanzada y la obesidad.

3. El diagnóstico de la COVID-19 mediante ecografía pulmonar tuvo una sensibilidad por encima del 90 %, una especificidad mayor del 85 %. Su alto valor predictivo negativo, mayor del 90%, nos permitiría descartar, con cierta seguridad y de manera precoz, la afectación pulmonar en pacientes no críticos.

4. Las regiones pulmonares ecográficamente más afectadas en los pacientes con COVID 19 en situación no crítica, son las áreas posterobasales, en forma de líneas B focalizadas y confluentes con patrón de consolidación subpleural.

5. La ecografía en el SUH no presenta una asociación independiente con la mortalidad y las complicaciones a corto plazo.

6. Los parámetros ecográficos, clínicos y analíticos, combinados bajo la “regla del 7” (LUS score de 7, PCR mayor de 70 mg/L, edad por encima de 70 años) demuestran constituir un modelo predictivo excelente para el ingreso hospitalario y la mortalidad en enfermos con COVID-19.



*Toda crisis hace aflorar oportunidades.
La pandemia ha puesto de manifiesto
nuestra capacidad de creación, adaptación y resiliencia.*



© Juan Carlos Lucas

X. Bibliografía



BIBLIOGRAFÍA

1. 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. *Lancet* 2020; 395: 497-506.
2. Lu R, Zhao X, Li J, Niu P, Yang B, Wu H, et al. Genomic characterisation and epidemiology of 2019 novel coronavirus: implications for virus origins and receptor binding. *Lancet* 2020; 395: 565-74.
3. Zhu N, Zhang D, Wang W, Li X, Yang B, Song J, et al. A novel coronavirus from patients with pneumonia in China, 2019. *N Engl J Med.* 2020; 382: 727-33.
4. Informes nacionales del Centro de Coordinación de Alertas y Emergencias Sanitarias (CCAES), sobre la enfermedad por nuevo coronavirus. COVID-19 Ministerio de Sanidad de Consumo. <https://cnecovid.isciii.es/covid19/> (consultado el 14 de junio de 2021).
5. The Center for Systems Science and Engineering (CSSE) at Johns Hopkins University. Coronavirus COVID-19 global cases. Accessed March 30, 2020. <https://gisanddata.maps.arcgis.com/apps/opsdashboard/index.html#/bda7594740fd40299423467b48e9ecf63>. (consultado el 14 de junio del 2021)
6. Guan W, Ni Z, Hu Y, Liang W, Ou C, He J, et al. Clinical Characteristics of Coronavirus Disease 2019 in China. *N Engl J Med.* 2020;382:1708-20.
7. Lauer SA, Grantz KH, Bi Q, Jones FK, Zheng Q, Meredith HR, et al. The Incubation Period of Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) From Publicly Reported Confirmed Cases: Estimation and Application. *Ann Intern Med.* 2020; 172(9):577-582

8. McAloon C, Collins Á, Hunt K, Barber A, Byrne AW, Butler F, et al. Incubation period of COVID-19: a rapid systematic review and meta-analysis of observational research. *BMJ Open*. 2020;10(8):e039652.
9. Anderson RM, Heesterbeek H, Klinkenberg D, Hollingsworth TD. How will country-based mitigation measures influence the course of the COVID-19 epidemic?. *Lancet*. 2020;395(10228):931-934.
10. Hellewell J, Abbott S, Gimma A, Bosse NI, Jarvis CI, Russell TW, et al. Feasibility of controlling COVID-19 outbreaks by isolation of cases and contacts. *Lancet Glob Health*. 2020; 8: e488–96
11. Bai Y, Yao L, Wei T, Tian F, Jin D-Y, Chen L, et al. Presumed Asymptomatic Carrier Transmission of COVID-19. *JAMA*. 2020;323(14):1406-1407.
12. Tong Z-D, Tang A, Li K-F, Li P, Wang H-L, Yi J-P, et al. Potential Presymptomatic Transmission of SARS-CoV-2, Zhejiang Province, China. *Emerg Infect Dis* .2020;26(5):1052-54.
13. Doremalen N van, Bushmaker T, Morris D, Holbrook M, Gamble A, Williamson B, et al. Aerosol and surface stability of HCoV-19 (SARS-CoV-2) compared to SARS-CoV-1. *N Engl J Med*. 2020; 382(16):1564-1567.
14. Fears AC, Klimstra WB, Duprex P, Hartman A, Weaver SC, Plante KS, et al. Persistence of Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2 in Aerosol Suspensions. *Emerg Infect Dis*. 2020; 26(9):2168-71.
15. Santarpia JL, Rivera DN, Herrera VL, Morwitzer MJ, Creager HM, Santarpia GW, et al. Aerosol and surface contamination of SARS-CoV-2 observed in quarantine and isolation care. *Sci Rep*. 2020; 10(1):12732.



16. Adam DC, Wu P, Wong JY, Lau EHY, Tsang TK, Cauchemez S, et al. Clustering and superspreading potential of SARS-CoV-2 infections in Hong Kong. *Nat Med.* 2020;26:1714–1719
17. Hasan A, Susanto H, Kasim MF, Nuraini N, Lestari B, Triany D, et al. Superspreading in early transmissions of COVID-19 in Indonesia. *Sci Rep.* 2020;10(1):1-4.
18. He X, Lau EHY, Wu P, Deng X, Wang J, Hao X, et al. Temporal dynamics in viral shedding and transmissibility of COVID-19. *Nat Med.* 2020 May;26(5):672-675
19. Liu Y, Yan L-M, Wan L, Xiang T-X, Le A, Liu J-M, et al. Viral dynamics in mild and severe cases of COVID-19. *Lancet Infect Dis.* 2020;20(6):656-657.
20. Richardson S, Hirsch JS, Narasimhan M, Crawford JM, McGinn Th, Davidson KW. Presenting characteristics, comorbidities, and outcomes among 5700 patients hospitalized with COVID-19 in the New York City Area. *JAMA.* 2020; 323:2052-2059.
21. Zhu J, Zhong Z, Ji P, Li H, Li B, Pang J, et al. Clinicopathological characteristics of 8697 patients with COVID-19 in China: a meta- analysis. *Fam Med Com Health.* 2020; 8: e000406.
22. Yang J, Zheng Y, Gou X, Pu K, Chen Z, Guo O, et al. Prevalence of comorbidities and its effects in patients infected with SARS-CoV-2: a systematic review and meta-analysis. *Int J Infect Dis.* 2020;94: 91-5.
23. Fu L, Wang B, Yuan T, et al. Clinical characteristics of coronavirus disease 2019 (COVID-19) in China: A systematic review and meta-analysis. *J Infect.* 2020;80(6):656-665.

24. 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. *Lancet*. 2020; 395: 1054–62
25. Zheng Z, Peng F, Xu B, Zhao J, Liu H, Peng J, et al. Risk factors of critical & mortal COVID-19 cases: A systematic literature review and meta-analysis. *J of Infect*. 2020; 81: 16–25
26. Shi Y, Yu X, Zhao H, Wang H, Zhao R, Sheng J. Host susceptibility to severe COVID-19 and establishment of a host risk score: findings of 487 cases outside Wuhan. *Crit Care* 2020;24(1):108.
27. Mo P, Xing Y, Xiao Y, et al. Clinical characteristics of refractory COVID-19 pneumonia in Wuhan, China. *Clin Infect Dis*. 2020..
28. Oran DP, Topol EJ. Prevalence of Asymptomatic SARS-CoV-2 Infection. *Ann Intern Med*. 2020;173:362-7.
29. Wu Z, McGoogan JM. Characteristics of and Important lessons From the Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) Outbreak in China. *JAMA*. 2020;323:1239-42.
30. Gattinoni L, Chiumello D, Pietro Caironi, Busana M, Romitti F, Brazzi L, et al. COVID-19 pneumonia: different respiratory treatments for different phenotypes? *Intensive care medicine*. Springer Berlin Heidelberg; 2020 Apr 11;382:1–4.
31. Aitor Alquézar A, Piñera P, Jacob J, et al. Impacto organizativo de la pandemia COVID-19 de 2020 en los servicios de urgencias hospitalarios españoles: resultados del estudio ENCOVUR. *Emergencias* 2020; 32:320-331



32. Mirò O, González del Castillo J. Colaboración entre servicios de urgencias españoles para fomentar la investigación: a propósito de la creación de la red SIESTA (Spanish Investigators on Emergency Situations TeAm) y de la coordinación del macroproyecto UMC-19 (Unusual Manifestations of COVID-19). *Emergencias* 2020;32:269-277.
33. Mirò O, Llorens P, Jiménez S, Piñera P, Burillo-Putze G, Martín A, Martín-Sánchez FJ, González del Castillo J, on behalf of the Spanish Investigators in Emergency Situations TeAm (SIESTA) network (2020). Frequency of five unusual presentations in patients with COVID-19: results of the UMC-19-S1. *Epidemiology and Infection* 148, e189, 1–4.
34. Miró Ò, Llorens P, Jiménez S, Piñera P, Burillo-Putze G, Martín A et al. Frequency of five cardiovascular/hemostatic entities as primary manifestations of SARS-CoV-2 infection: Results of the UMC-19-S. *International Journal of Cardiology*. 2021
35. Henry BM, Santos de Oliveira MH, Benoit S, Plebani M, Lippi G. Hematologic, biochemical and immune biomarker abnormalities associated with severe illness and mortality in coronavirus disease 2019 (COVID-19): a meta-analysis. *Clin Chem Lab Med* 2020; 58(7): 1021–1028.
36. Rubio-Rivas M, Corbella X, Mora-Luján JM, Loureiro-Amigo J, López Sampalo A, Yera Bergua C, et al. Predicting Clinical Outcome with Phenotypic Clusters in COVID-19 Pneumonia: An Analysis of 12,066 Hospitalized Patients from the Spanish Registry SEMI-COVID-19. *J. Clin. Med.* 2020, 9, 3488
37. Ramos-Rincón JM, Buonaiuto V, Ricci M, Martín-Carmona J, Paredes-Ruiz D, Calderón-Moreno M, et al. Clinical Characteristics and Risk Factors for

- Mortality in Very Old Patients Hospitalized With COVID-19 in Spain. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci*, 2021; 76 (3):28–37.
38. Lippi G, Plebani M. Laboratory abnormalities in patients with COVID-2019 infection. *Clin Chem Lab Med*. 2020; 58(7):1131-1134.
39. Lippi G, Plebani M. The critical role of laboratory medicine during coronavirus disease 2019 (COVID-19) and other viral outbreaks. *Clin Chem Lab* 25;58(7):1063-1069.
40. Kanne JP, Little BP, Chung JH, Elicker BM, Ketai LH. Essentials for Radiologists on COVID-19: An Update-Radiology Scientific Expert Panel. *Radiology*. 2020:200527.
41. Mossa-Basha M, Meltzer CC, Kim DC, Tuite MJ, Kolli KP, Tan BS. Radiology Department Preparedness for COVID-19: Radiology Scientific Expert Panel. *Radiology*. 2020;296:E106-12.
42. Kucirka LM, Lauer SA, Laeyendecker O, Boon D, Lessler J. Variation in False-Negative Rate of Reverse Transcriptase Polymerase Chain Reaction-Based SARS-CoV-2 Tests by Time Since Exposure. *Ann Intern Med*. 2020; 173:262-7.
43. Manna S, Wruble J, Maron SZ, Toussie D, Voutsinas N, Finkelstein M, et al. COVID-19: A Multimodality Review of Radiologic Techniques. *Clinical Utility, and Imaging Features*. *Radiol Cardiothorac Imaging*. 2020;2:200-210.
44. Wong HYF, Lam HYS, Fong AH-T, Leung ST, Chin TW-Y, Lo CSY, et al. Frequency and Distribution of Chest Radiographic Findings in COVID-19 Positive Patients. *Radiology*. 2020;296:72-8
45. Chen N, Zhou M, Dong X, Qu J, Gong F, Han Y, et al. Epidemiological and clinical characteristics of 99 cases of 2019 novel coronavirus pneumonia in Wuhan, China: a descriptive study. *Lancet*. 2020;395:507-13.



46. Rubin GD, Haramati LB, Kanne JP, Schluger NW, Yim J-J, Anderson DJ, et al. The Role of Chest Imaging in Patient Management during the COVID-19 Pandemic: A Multinational Consensus Statement from the Fleischner Society. *Radiology*. 2020;296:172---80.
47. Jacobi A, Chung M, Bernheim A, Eber C. Portable chest X-ray in coronavirus disease-19 (COVID-19): A pictorial review. *Clin Imaging*. 2020;64:35-42.
48. Kooraki S, Hosseiny M, Myers L, Gholamrezanezhad A. Coronavirus (COVID-19) Outbreak: What the Department of Radiology Should Know. *J Am Coll Radiol*. 2020;17:447---51.
49. Schiaffino S, Tritella S, Cozzi A, Carriero S, Blandi L, Ferraris L, et al. Diagnostic Performance of Chest X-Ray for COVID-19 Pneumonia During the SARS-CoV-2 Pandemic in Lombardy. Italy. *J Thorac Imaging*. 2020;35:105---6.
50. Ming-Yen NG. EY. Imaging Profile of the COVID-19 Infection: Radiologic Findings and Literature Review. *Radiol Cardiothorac Imaging*. 2020;2:34
51. Vancheri SG, Savietto G, Ballati F, Maggi A, Canino C, Bortolotto C, et al. Radiographic findings in 240 patients with COVID-19 pneumonia: time-dependence after the onset of symptoms. *Eur Radiol*. 2020;30:6161-9.
52. Borghesi A, Maroldi R. COVID-19 outbreak in Italy: experimental chest X-ray scoring system for quantifying and monitoring disease progression. *Radiol Medica*. 2020;125:509-13.
53. Warren MA, Zhao Z, Koyama T, *et al*. Severity scoring of lung oedema on the chest radiograph is associated with clinical outcomes in ARDS. *Thorax* 2018;73:840-846.

54. Martínez Chamorro E, Díez Tascón A, Ibáñez Sanz L, Ossaba Vélez S, Borrue Nacenta S. Diagnóstico radiológico del paciente con COVID-19. Radiología. 2021; 63: 56-73.
55. 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. 2020;323:1061-9.
56. 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. 2020;296:E115---7.
57. Simpson S, Kay FU, Abbara S, Bhalla S, Chung JH, Chung M, et al. Radiological Society of North America Expert Consensus Statement on Reporting Chest CT Findings Related to COVID-19. Endorsed by the Society of Thoracic Radiology, the American College of Radiology, and RSNA. Radiol Cardiothorac Imaging. 2020;2:e200152.
58. Li Q, Guan X, Wu P, Wang X, Zhou L, Tong Y, et al. Early transmission dynamics in Wuhan, China, of novel coronavirus-infected pneumonia. N Engl J Med. 2020;382:1199-207.
59. Sociedad Española de Radiología Médica (SERAM). Guía básica de indicaciones de pruebas de imagen en la infección COVID-19 (V1. 21/3/2020). [consultado 13 Junio 2021]. p. 1-9. Disponible en: https://seram.es/images/site/Recomendaciones_imagen_SERAM_COVID_19.pdf
60. Ojha V, Mani A, Pandey NN, Sharma S, Kumar S. CT in coronavirus disease 2019 (COVID-19): a systematic review of chest CT findings in 4410 adult patients. Eur Radiol. 2020;30:6129-38.



61. Li K, Fang Y, Li W, Pan C, Qin P, Zhong Y, Liu X, Huang M, Liao Y, Li S. CT image visual quantitative evaluation and clinical classification of coronavirus disease (COVID-19). *Eur Radiol* 2020;30: 4407–4416.
62. Prokop M, van Everdingen W, van Rees Vellinga T, Quarles van Ufford J, Stöger L, Beenen L, et al. CO-RADS --- A categorical CT assessment scheme for patients with suspected COVID-19: definition and evaluation. *Radiology*. 2020;296:97-104.
63. Wu J, Wu X, Zeng W, Guo D, Fang Z, Chen L, et al., Chest CT. Findings in Patients With Coronavirus Disease 2019 and Its Relationship With Clinical Features. *Invest Radiol*. 2020;55:257-61.
64. Salehi S, Abedi A, Balakrishnan S, Gholamrezanezhad A. Coronavirus Disease 2019 (COVID-19): A Systematic Review of Imaging Findings in 919 Patients. *AJR Am J Roentgenol*. 2020;215:87-93.
65. Zhao W, Zhong Z, Xie X, Yu Q, Liu J. Relation Between Chest CT Findings and Clinical Conditions of Coronavirus Disease (COVID- 19) Pneumonia: A Multicenter Study. *AJR Am J Roentgenol*. 2020;214:1072-7.
66. Hani C, Trieu NH, Saab I, Dangeard S, Bennani S, Chassagnon G, et al. COVID-19 pneumonia: A review of typical CT findings and differential diagnosis. *Diagn Interv Imaging*. 2020;101:263-8.
67. Ai T, Yang Z, Hou H, Zhan C, Chen C, Lv W, Tao Q, Sun Z, Xia L. Correlation of Chest CT and RT-PCR testing in coronavirus disease 2019 (COVID-19) in China: A report of 1014 cases. *Radiology*. 2020;296
68. Lin L, Li TS. [Interpretation of “Guidelines for the Diagnosis and Treatment of Novel Coronavirus (2019-nCoV) Infection by the National Health Commission (Trial Version 5)”. *Zhonghua Yi Xue Za Zhi*. 2020;100:805-7.

69. Shi H, Han X, Jiang N, Cao Y, Alwalid O, Gu J, et al. Radiological findings from 81 patients with COVID-19 pneumonia in Wuhan. China: a descriptive study. *Lancet Infect Dis.* 2020;20:425-34.
70. Guo L, Wei D, Zhang X, Wu Y, Li Q, Zhou M, et al. Clinical Features Predicting Mortality Risk in Patients With Viral Pneumonia: The MuLBSTA Score. *Front Microbiol.* 2019;10:2752.
71. Lepri G, Orlandi M, Lazzeri C, Bruni C, Hughes M, Bonizzoli M, et al. The emerging role of lung ultrasound in COVID-19 pneumonia. *Eur J Rheumatol* 2020; 7(Suppl 2): 129-33.
72. Alzahrani SA, Al-Salamah MA, Al-Madani WH, Elbarbary MA. Systematic review and meta-analysis for the use of ultrasound versus radiology in diagnosing of pneumonia. *Crit Ultrasound J.* 2017; 9:6.
73. Xia Y, Ying Y, Wang S, Li W, and Shen H. Effectiveness of lung ultrasonography for diagnosis of pneumonia in adults: a systematic review and meta-analysis. *J Thorac Dis.* 2016; 8(10): 2822–2831.
74. Du G, Wang Y, Chen Z, Chen Y, Zhang Q, Lin D, Wang L. Lung ultrasound correlates with radiographic severity and pattern in COVID-19 pneumonia: a preliminary study. *Ann Palliat Med.* 2021;10(7):8147-54.
75. Schmid B, Feuerstein D, Lang CN, Fink K, Steger R, Rieder M, et al. Lung ultrasound in the emergency department - a valuable tool in the management of patients presenting with respiratory symptoms during the SARSCoV-2 pandemic. *BMC Emergency Medicine.* 2020;20:96
76. 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; 46:2918–26.
77. Poggiali E, Dacrema A, Bastoni D, Tinelli V, Demichele E, Mateo Ramos P, Marciano T, Silva M, Vercelli A, Magnacavallo A. Can lung US help critical care clinicians in the early diagnosis of novel coronavirus (COVID-19) pneumonia? *Radiology* 2020;296:55–64.
78. Brusasco C, Santori G, Bruzzo E, Trò R, Robba Ch, Tavazzi G, et al. Quantitative lung ultrasonography: a putative new algorithm for automatic detection and quantification of B-lines. *Crit Care.*2019;23:288.
79. Huanh Y, Wang S, Liu Y, Zhang Y, Zheng Ch, Zheng Y, et al. A preliminary study on the ultrasonic manifestations of peripulmonary lesions of non-critical novel coronavirus pneumonia (COVID-19). *BMC Med.* 2020.
80. Moro F, Buonsenso D, Moruzzi MC, Inchingolo R, Smargiassi A, Demi L, et al. How to perform lung ultrasound in pregnant women with suspected COVID-19 infection. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2020; 55: 593–8
81. Tremblay E, Thérèse E, Thomassin-Naggara I, Trop I. Quality initiatives: guidelines for use of medical imaging during pregnancy and lactation. *Radiographics.* 2012;32: 897-911.
82. Inchingolo R, Smargiassi A, Moro F, Buonsenso D, Salvi S, Del Giacomo P, Scoppettuolo G, Demi L, Soldati G, Testa AC. The diagnosis of pneumonia in a pregnant woman with COVID-19 using maternal lung ultrasound. *Am J Obstet Gynecol* 2020;20:30463–68.
83. Musolino AM, Supino MC, Buonsenso D, Ferro V, Valentini P, Magistrelli A, Lombardi MH, Romani L, D'Argenio P, Campana A, on behalf of the ROMULUS

- COVID Team. Lung ultrasound in children with COVID-19: Preliminary findings. *Ultrasound Med Biol* 2020;46:2094–98.
84. De Rose C, Inchingolo R, Smargiassi A, Zampino G, Valentini P, Buonsenso D. How to perform pediatric lung ultrasound examinations in the time of COVID_19. *J Ultrasound Med* 2020; 39:2081–82
85. Zhang R, Ouyang H, Fu L, Wang S, Han J, Huang K, et al. CT features of SARS-CoV-2 pneumonia according to clinical presentation: a retrospective analysis of 120 consecutive patients from Wuhan city. *Eur Radiol.* 2020; 1-10.
86. 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.* 2021; 46:1873–1883
87. de Almeida Monteiro RA, Duarte-Neto AN, Ferraz da Silva LF, de Oliveira EP, do Nascimento ECT, Mauad T, et al. (2021) Ultrasound assessment of pulmonary fibroproliferative changes in severe COVID-19: a quantitative correlation study with histopathological findings. *Intensive Care Med* 3:1–9.
88. Zieleskiewicz L, Markarian T, Lopez A, Taguet C, Mohammedi N, Boucekine M, et al. Network AZUREA Comparative study of lung ultrasound and chest computed tomography scan in the assessment of severity of confirmed COVID-19 pneumonia. *Intensive Care Med.* 2020; 46:1707–1713
89. Volpicelli G, Elbarbary M, Blaivas M, Lichtenstein DA, Mathis G, Kirkpatrick AW, et al. International Liaison Committee on Lung Ultrasound (ILC-LUS) for International Consensus Conference on Lung Ultrasound (ICC-LUS). International evidence-based recommendations for point-of-care lung ultrasound. *Intensive Care Med.* 2012; 38:577–591



90. Gargani L, Soliman-Aboumarie H, Volpicelli G, Corradi F, Pastore MC, Cameli M. Why, when, and how to use lung ultrasound during the COVID-19 pandemic: enthusiasm and caution. *Eur Heart J Cardiovasc.* 2020;21:941–948
91. Millington SJ, Koenig S, Mayo P y Volpicelli G. Lung Ultrasound for Patients with Coronavirus Disease 2019 Pulmonary Disease. *Chest.* 2021; 159: 205-11.
92. Lichtenstein DA, Mezière GA. Relevance of lung ultrasound in the diagnosis of acute respiratory failure: the BLUE protocol. *Chest.* 2008 134(1):117-25.
93. Lichtenstein D. Lung ultrasound in the critically ill. *Curr Opin Crit Care.* 2014 Jun;20(3):315-22.
94. Bouhemad B, Mongodi S, Via G, Rouquette I. Ultrasound for 'lung monitoring' of ventilated patients. *Anesthesiology* 2015;122:437–447.
95. 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 COVID-19. patients; a simple, quantitative, reproducible method. *J Ultrasound Med.* 2020; 9999:1–7
96. Soldati G, Smargiassi A, Inchingolo R, Buonsenso D, Perrone T, Briganti DF, Perlini S, Torri E, Mariani A, Mossolani E, Tursi F, Mento F, Demi L. Is there a role for lung ultrasound during the COVID-19 pandemic?. *Clin Letter J Ultrasound Med.* 2020;39:1459–62.
97. Volpicelli G, Lamorte A, Villén T. What's new in lung ultrasound during the COVID-19 pandemic. *Intensive Care Med.* 2020;46:1445-1448.
98. Volpicelli G, Gargani L. Sonographic signs and patterns of COVID-19 pneumonia. *Ultrasound J.* 2020.12:22.

99. 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. 2021; 47(4):444-454.
100. de Alencar JCG, Marchini JFM, Marino LO, Correa Da CostaRibeiro S, Gasparotto Bueno C, Paro da Cunha V, *et al.* Lung ultrasound score predicts outcomes in COVID-19 patients admitted to the emergency department. *Ann Intensive Care.* 2021;11(1):6.
101. Bello G, Blanco P. Lung Ultrasonography for Assessing Lung Aeration in Acute Respiratory Distress Syndrome: A Narrative Review. *J Ultrasound Med.* 2019; 38(1):27-37.
102. Bitar ZI, Shamsah M, Maadarani O, Bamasood OM, Bitar AZ, Alfoudri H. Lung Ultrasound and Sonographic Subpleural Consolidation in COVID-19 Pneumonia Correlate with Disease Severity. *Crit Care Res Pract.* 2021; 2021
103. Xue H, Li C, Cui L, Tian C, Li S, Wang Z, *et al.* M-BLUE protocol for coronavirus disease-19 (COVID-19) patients: interobserver variability and correlation with disease severity. *Clinical Radiology.* 2021;76: 379-383
104. Martínez Buendía C, Martínez López F. Ecografía pulmonar en enfermos con coronavirus COVID-19. *Rev Hosp Emilio Ferreyra.* 2020; 1 (1):22-24.
105. Denault AY, Delisle S, Canty D, Royse A, Royse C, Serra XC *et al.* A proposed lung ultrasound and phenotypic algorithm for the care of COVID-19 patients with acute respiratory failure. *Can J Anaesth.* 2020;67:1393-1404.
106. Hussain A, Via G, Melniker L, Goffi A, Tavazzi G, Neri L, *et al.* Multi-organ point-of-care ultrasound for COVID-19 (PoCUS4COVID): international expert consensus. *Crit Care.* 2020;24(1):702.



107. Via G, Hussain A, Wells M, Reardon R, ElBarbary M, Noble VE, Tsung JW, Neskovic AN, Price S, Oren-Grinberg A et al: International evidence-based recommendations for focused cardiac ultrasound. *J Am Soc Echocardiogr* 2014, 27(7):683
108. Johry AGB, Kirkpatrick JN, Lanspa M, Mulvagh S, Thamman R. ASE Statement on point-of-care ultrasound (PoCUS) during the 2019 novel coronavirus pandemic. *J Am Soc Echocardiogr* 2020, in press.
109. Cosyns B, Lochy S, Luchian ML, Gimelli A, Pontone G, Allard SD, de Mey J, Rosseel P, Dweck M, Petersen SE, et al. The role of cardiovascular imaging for myocardial injury in hospitalized COVID-19 patients. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging*. 2020;21(7):709–14.
110. Szekely Y, Lichter Y, Taieb P, Banai A, Hochstadt A, Merdler I, Gal Oz A, Rothschild E, Baruch G, Peri Y, et al. Spectrum of cardiac manifestations in COVID-19: a systematic echocardiographic study. *Circulation*. 2020;142(4):342–53.
111. Cecconi M, De Backer D, Antonelli M, Beale R, Bakker J, Hofer C, Jaeschke R, Mebazaa A, Pinsky MR, Teboul JL et al: Consensus on circulatory shock and hemodynamic monitoring. Task force of the European Society of Intensive Care Medicine. *Intensive Care Med* 2014, 40(12):1795–1815.
112. Price S, Platz E, Cullen L, Tavazzi G, Christ M, Cowie MR, Maisel AS, Masip J, Miro O, McMurray JJ, et al. Expert consensus document: Echocardiography and lung ultrasonography for the assessment and management of acute heart failure. *Nat Rev Cardiol*. 2017;14(7):427–440.
113. Michard FM, Martin GS, Fumeaux T, Lobo S, Gonzalez F, Pinho-Oliveira V, Constantin JM. Haemodynamic Monitoring and Management in COVID-19

- Intensive Care Patients/ An International Survey. *Anaesth Crit Care Pain Med.* 2020 39(5):563-569
114. Burbano Santos P, Fernández-Guerrero IM, Martín-Sánchez FJ, Burillo G, Miró O. Análisis de redes de colaboración españolas en la investigación en Medicina de Urgencias y Emergencias (2010-2014). *Emergencias.* 2017;29:320-326.
115. Canadian Point of Care Ultrasound Society :: Disinfecting Protocols for COVID-19 <https://www.cpocus.ca/covid-19/disinfecting-protocols/>.
116. Li Q, Guan X, Wu P, Wang X, Zhou L, Tong Y, et al. Early transmission dynamics in Wuhan, China, of novel coronavirus–infected pneumonia. *N Engl J Med* 2020; 382:1199-1207.
117. Li X, Xu S, Yu M, et al. Risk factors for severity and mortality in adult COVID-19 inpatients in Wuhan. *J Allergy Clin Immunol.* 2020;146 (1):110-118.
118. Minodier L, Charrel RN, Ceccaldi PE, van der Werf S, Blanchon T, Hanslik T, et al. Prevalence of gastrointestinal symptoms in patients with influenza, clinical significance, and pathophysiology of human influenza viruses in faecal samples: what do we know? *Virol J.*2015;12:215.
119. Leung WK, To KF, Chan PK, Chan HL, Wu AK, Lee N, et al. Enteric involvement of severe acute respiratory syndrome-associated coronavirus infection. *Gastroenterology.* 2003;125:1011-7.
120. Jin X, Lian J-S, Hu J-h, Gao J, Zheng L, Yi-Min Zhang Y-M. et al. Epidemiological, clinical and virological characteristics of 74 cases of coronavirus-infected disease 2019 (COVID-19) with gastrointestinal symptoms. *Gut.* 2020;69:1002-9.



121. Randazzo, W, et al. SARS-CoV-2 RNA in wastewater anticipated COVID-19 occurrence in a low prevalence area. *Water Research*. 2020; 181:115942.
122. Farkas K, Hillary LS, Malham SK, McDonald JE and Jones DL. Wastewater and public health: the potential of wastewater surveillance for monitoring COVID-19. *Current Opinion in Environmental Science & Health*. 2020, 17:14–20
123. 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*. 2020; 296:115–7
124. Xu X, Yu Ch, Qu J, Zhang L, Jiang S, Huang D, et al. Imaging and clinical features of patients with 2019 novel coronavirus SARS-CoV-2. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2020;47:1275-80.
125. Luo X, Zhou W, Yan X, et al. Prognostic value of C-reactive protein in patients with COVID-19. *Clin Infect Dis*. 2020; 71 (16):2174-2179.
126. Peyrony O, Marbeuf-Gueye C, Truong V, et al. Accuracy of Emergency Department clinical findings for diagnostic of coronavirus disease-2019. *Ann Emerg Med*. 2020;76 (4):405-12.
127. Piliengo C, Strumia A, Stone MB, et al. The ultrasound guided triage: a new tool for prehospital management of COVID-19 pandemic. *Anesthesia & Analgesia*. 2020;131 (2): 93-94.
128. Gil-Rodrigo A, Llorens P, Martínez-Buendía C, et al. Capacidad diagnóstica de la ecografía clínica pulmonar en pacientes con COVID-19. *Emergencias* 2020;32:340-344
129. Liu RB, Tayal VS, Panebianco NL, et al. Ultrasound on the Frontlines of COVID-19: Report from an International Webinar. *Acad Emerg Med*. 2020;27:523–526.

130. Zhao Z, Jiang L, Xi X, Jiang Q, Zhu B, Wang M, Xing J, Zhang D. Prognostic value of extravascular lung water assessed with lung ultrasound score by chest sonography in patients with acute respiratory distress syndrome. *BMC Pulm Med.* 2015;23;15
131. Miró O, Alquézar-Arbé A, Llorens P, Martín-Sánchez FJ, Jiménez S, Martín A, Burillo-Putze G, Jacob J, García-Lamberechts EJ, Piñera P y González del Castillo J, en representación de la red de investigación SIESTA. Comparación de las características demográficas y comorbilidad de los pacientes con COVID-19 fallecidos en hospitales españoles, en función de si ingresaron o no en Cuidados Intensivos. *Med Intensiva.* 2021;(45):14-26
132. Miró O, Llorens P, Jiménez S, Piñera P, Burillo-Putze G, Martín A, et al. A case-control emergency department-based analysis of acute pancreatitis in Covid-19: Results of the UMC-19-S6. *J Hepatobiliary Pancreat Sci.* 2021;00:1-14.
133. Miró O, Llorens P, Jiménez S, Piñera P, Burillo-Putze G, Martín A, et al. Frequency, Risk Factors, Clinical Characteristics, and Outcomes of Spontaneous Pneumothorax in Patients With Coronavirus Disease 2019. A Case-Control, Emergency Medicine-Based Multicenter Study. *Chest.* 2021;159(3): 1241-1255.
134. González González R, Jacob J, MD, Miró O, Llorens P, Jiménez S, González del Castillo J, et al. Incidence, Clinical Characteristics, Risk Factors, and Outcomes of Upper Gastrointestinal Bleeding in Patients With COVID-19. Results of the UMC-19-S12. *J Clin Gastroenterol.* 2020. Online ahead of print. doi: 10.1097/MCG.0000000000001465.





*De nuevo la ciencia demuestra
que puede salvar el mundo*



© Jesús Pérez Villoslada

XI. Anexos



ANEXO 1. PUBLICACIONES DERIVADAS DE LA INVESTIGACIÓN. Artículo 1.

- Gil-Rodrigo A, Mirò O, Piñera P, Burillo-Putze G, Jiménez S, Martín A, Martín-Sánchez FJ, Jacob J, Guardiola JM, García-Lamberechts EJ, Espinosa B, Martín Mojarro E, González Tejera M, Serrano L, Ag era C, Soy E, Llauger L, Juan MA, Palau A, del Arco C, Rodríguez Miranda B, Maza Vera MT, Martín Quirós A, Tejada de los Santos L, Ruiz de Lobera N, Iglesias Vela M, Torres Garate R, Alquézar-Arbé A, González del Castillo J, Llorens P. Evaluación de las características clínicas y evolución de pacientes con COVID-19 a partir de una serie de 1000 pacientes atendidos en servicios de urgencias españoles. *Emergencias*. 2020;32:233-241. PMID: 32692000

Artículo Original

Revista científica: EMERGENCIAS. ISSN 1137-6821

Índice de impacto: 3.881 (2020)

Cuartil JCR: 1er cuartil (5 de 32)

Categoría JCR: *Emergency Medicine*

ORIGINAL

Evaluación de las características clínicas y evolución de pacientes con COVID-19 a partir de una serie de 1000 pacientes atendidos en servicios de urgencias españoles

Adriana Gil-Rodrigo¹, Óscar Miró², Pascual Piñera³, Guillermo Burillo-Putze⁴, Sònia Jiménez², Alfonso Martín⁵, Francisco Javier Martín-Sánchez⁶, Javier Jacob⁷, Josep María Guardiola⁸, Eric Jorge García-Lamberechts⁶, Begoña Espinosa¹, Enrique Martín Mojarro⁹, Matilde González Tejera¹⁰, Leticia Serrano¹¹, Carmen Agüera¹², Ester Soy¹³, Lluís Llauger¹⁴, María Ángeles Juan¹⁵, Anna Palau¹⁶, Carmen del Arco¹⁷, Belén Rodríguez Miranda¹⁸, María Teresa Maza Vera¹⁹, Alejandro Martín Quirós²⁰, Laura Tejada de los Santos²¹, Noemí Ruiz de Lobera²², Marta Iglesias Vela²³, Raquel Torres Garate⁵, Aitor Alquézar-Arbé⁸, Juan González del Castillo⁶, Pere Llorens¹ (en representación de la red de investigación SIESTA)

Objetivo. Describir las características clínicas de los pacientes con COVID-19 atendidos en los servicios de urgencias hospitalarios (SUH) españoles y evaluar su asociación con los resultados de su evolución.

Métodos. Estudio multicéntrico, anidado en una cohorte prospectiva. Participaron 61 SUH que incluyeron pacientes seleccionados aleatoriamente de todos los diagnosticados de COVID-19 entre el 1 de marzo y el 30 de abril de 2020. Se recogieron características basales, clínicas, de exploraciones complementarias y terapéuticas del episodio en los SUH. Se calcularon las *odds ratio* (OR) asociadas a la mortalidad intrahospitalaria y al evento combinado formado por el ingreso en unidad de cuidados intensivos (UCI), la intubación orotraqueal o ventilación mecánica invasiva (IOT/VMI), crudas y ajustadas con modelos de regresión logística para tres grupos de variables independientes: basales, clínicas y de exploraciones complementarias.

Resultados. La edad media fue de 62 años (DE 18). La mayoría manifestaron fiebre, tos seca, disnea, febrícula y diarrea. Las comorbilidades más frecuentes fueron las enfermedades cardiovasculares, seguidas de las respiratorias y el cáncer. Las variables basales que se asociaron independientemente y de forma directa a peores resultados evolutivos (tanto a mortalidad como a evento combinado) fueron edad y obesidad; las variables clínicas fueron disminución de consciencia y crepitantes a la auscultación pulmonar, y de forma inversa cefalea; y las variables de resultados de exploraciones complementarias fueron infiltrados pulmonares bilaterales y cardiomegalia radiológicos, y linfopenia, hiperplaquetosis, dímero-D > 500 mg/dL y lactato-deshidrogenasa > 250 UI/L en la analítica.

Conclusiones. Conocer las características clínicas y la comorbilidad de los pacientes con COVID-19 atendidos en urgencias permite identificar precozmente a la población más susceptible de empeorar, para prever y mejorar los resultados.

Palabras clave: COVID-19. Características clínicas. Comorbilidades. SARS-CoV-2. Servicios de urgencias.

Analysis of clinical characteristics and outcomes in patients with COVID-19 based on a series of 1000 patients treated in Spanish emergency departments

Objectives. To describe the clinical characteristics of patients with coronavirus disease 2019 (COVID-19) treated in hospital emergency departments (EDs) in Spain, and to assess associations between characteristics and outcomes.

Methods. Prospective, multicenter, nested-cohort study. Sixty-one EDs included a random sample of all patients diagnosed with COVID-19 between March 1 and April 30, 2020. Demographic and baseline health information, including concomitant conditions; clinical characteristics related to the ED visit and complementary test results; and treatments were recorded throughout the episode in the ED. We calculated crude and adjusted odds ratios for risk of in-hospital death and a composite outcome consisting of the following events: intensive care unit admission, orotracheal intubation or mechanical ventilation, or in-hospital death. The logistic regression models were constructed with 3 groups of independent variables: the demographic and baseline health characteristics, clinical characteristics and complementary test results related to the ED episode, and treatments.

⁶Servicio de Urgencias, Hospital Clínico San Carlos, IDISSC, Universidad Complutense, Madrid, España. ⁷Servicio de Urgencias, Hospital Universitario de Bellvitge, L'Hospitalet de Llobregat, Barcelona, España. ⁸Servicio de Urgencias, Hospital de la Santa Creu i Sant Pau, Barcelona, España. ⁹Servicio de Urgencias, Hospital Santa Tecla, Tarragona, España. ¹⁰Servicio de Urgencias, Hospital General de Elche, Alicante, España. ¹¹Servicio de Urgencias, Hospital Politécnico La Fe, Valencia, España. ¹²Servicio de Urgencias, Hospital Costa del Sol, Marbella, Málaga, España. ¹³Servicio de Urgencias, Hospital Universitari Doctor Josep Trueta, Girona, España. ¹⁴Servicio de Urgencias, Hospital Universitari de Vic, Barcelona, España. ¹⁵Servicio de Urgencias, Hospital Doctor Peset, Valencia, España. ¹⁶Servicio de Urgencias, Hospital Universitari Joan XXIII, Tarragona, España. ¹⁷Servicio de Urgencias, Hospital La Princesa, Madrid, España. ¹⁸Servicio de Urgencias, Hospital Rey Juan Carlos, Madrid, España. ¹⁹Servicio de Urgencias, Complejo Hospitalario Universitario de Vigo. Hospital Álvaro Cunqueiro de Vigo, Pontevedra, España. ²⁰Servicio de Urgencias, Hospital Universitario La Paz, Madrid, España. ²¹Servicio de Urgencias, Complejo Asistencial de Soria, España. ²²Servicio de Urgencias, Hospital San Pedro, Logroño, España. ²³Servicio de Urgencias, Hospital de León, España.

Filiación de los autores:

¹Servicio de Urgencias, Hospital General Universitario de Alicante, Universidad Miguel Hernández, Elche, Alicante, Instituto de Investigación Sanitaria y Biomédica de Alicante (ISABIAL), España.

²Servicio de Urgencias, Hospital Clínic, IDIBAPS, Universitat de Barcelona, Barcelona, España.

³Servicio de Urgencias, Hospital General Universitario Reina Sofía, Murcia, España.

⁴Servicio de Urgencias, Hospital Universitario de Canarias, Tenerife, España.

⁵Servicio de Urgencias, Hospital Universitario Severo Ochoa, Leganés, Madrid, España. (Continúa a pie de página)

Contribución de los autores:

Todos los autores han confirmado su autoría en el documento de responsabilidades del autor, acuerdo de publicación y cesión de derechos a EMERGENCIAS.

Autora para correspondencia:

Adriana Gil.
Servicio de Urgencias
Generales-UCÉ.
Hospital General de Alicante.
C/ Pintor Baeza, 12
03010 Alicante, España.

Correo electrónico:
adri.gil.rodrigo@gmail.com

Información del artículo:

Recibido: 4-6-2020
Aceptado: 5-6-2020
Online: 19-6-2020

Editor responsable:
Agustín Julián-Jiménez

Results. The mean (SD) age of patients was 62 (18) years. Most had high- or low-grade fever, dry cough, dyspnea, and diarrhea. The most common concomitant conditions were cardiovascular diseases, followed by respiratory diseases and cancer. Baseline patient characteristics that showed a direct and independent association with worse outcome (death and the composite outcome) were age and obesity. Clinical variables directly associated with worse outcomes were impaired consciousness and pulmonary crackles; headache was inversely associated with worse outcomes. Complementary test findings that were directly associated with outcomes were bilateral lung infiltrates, lymphopenia, a high platelet count, a D-dimer concentration over 500 mg/dL, and a lactate-dehydrogenase concentration over 250 IU/L in blood.

Conclusion. This profile of the clinical characteristics and comorbidity of patients with COVID-19 treated in EDs helps us predict outcomes and identify cases at risk of exacerbation. The information can facilitate preventive measures and improve outcomes.

Keywords: Coronavirus disease 2019 (COVID-19). Clinical characteristics. Comorbidity. Severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 (SARS-CoV-2). Emergency health services.

Introducción

A principios de diciembre de 2019 fueron descritos siete casos de neumonía de origen desconocido en Wuhan, provincia de Hubei, en posible relación con la exposición común a un mercado mayorista de marisco, pescado y animales vivos¹. El 7 de enero identificaron un patógeno como agente causal, denominado coronavirus tipo 2 del síndrome respiratorio agudo grave (SARS-CoV-2), por su parecido con el virus asociado al síndrome respiratorio agudo grave (SARS-CoV) aislado en Asia en 2003^{2,3}. Se denominó COVID-19 a la enfermedad causada por dicho patógeno. La transmisión del nuevo virus se fue extendiendo progresivamente y la Organización Mundial de la Salud (OMS) declaró el 30 de enero la COVID-19 como una emergencia sanitaria de importancia internacional y el 11 de marzo como una pandemia global⁴. En España el primer caso fue notificado el 31 de enero, y desde esa fecha, se encuentra entre los países más afectados, con 236.259 casos confirmados a 25 de mayo, y en torno a 28.000 fallecidos declarados^{5,6}.

La información de las características clínicas y la evolución de la COVID-19 ha sido publicada en su mayoría desde China y Estados Unidos⁷⁻¹⁰. Sin embargo, las diferencias sociodemográficas y la prevalencia de otras comorbilidades en la población europea y española pueden limitar la extrapolación de la información desde dichos países. Este estudio pretende describir las características clínicas y la evolución a corto plazo de la COVID-19 en una cohorte de pacientes con asistencia inicial en los servicios de urgencias hospitalarios (SUH) españoles, una de las principales vías de acceso de estos pacientes, en estadios moderados y graves. Además, lo hace a partir de una muestra extraída aleatoriamente de SUH de 12 comunidades autónomas diferentes, pues la presentación de la enfermedad difirió de forma significativa entre zonas. Se pretende establecer una asociación de los principales factores pronóstico y la evolución desfavorable (entendida por muerte, ingreso en unidad de cuidados intensivos –UCI– y necesidad de intubación orotraqueal –IOT– o ventilación mecánica invasiva –VMI–), con el fin de conocer el perfil clínico y evolutivo de los pacientes infectados en España.

Método

Se realizó un estudio multicéntrico observacional, anidado en una cohorte estudiada de forma prospectiva. Dicha cohorte forma parte del proyecto UMC-19 (Unusual Manifestations of COVID-19, en español Manifestaciones Inusuales del COVID-19) el cual se está llevando a cabo por parte de la red de investigación SIESTA (Spanish Investigators in Emergency Situations TeAm, en español Equipo de Investigadores Españoles de Procesos Urgentes), de los cuales puede encontrarse información más extensa en otra publicación¹¹. Dicho proyecto ha generado un grupo control de pacientes con COVID-19 elegidos al azar, y que han sido aportados por los 61 SUH participantes en el proyecto, en un número entre 10 y 30 según el tamaño del SUH. Dicha cohorte, denominada cohorte SIESTA, está integrada por 1.198 pacientes. El estudio 13 del proyecto UMC-19 (UMC-19-S13) fue específicamente diseñado para conocer las características de la enfermedad COVID-19 en los pacientes atendidos en SUH españoles a partir de una muestra aleatoria de 1.000 pacientes extraída a partir de la cohorte SIESTA. Este tamaño de la muestra fue calculado considerando la proporción de muertes e ingresos en UCI aportada por el centro de coordinación de alertas y emergencias sanitarias del Ministerio de Sanidad, asumiendo un nivel de significación del 5% y una potencia de la prueba del 80%.

El periodo de inclusión de pacientes abarcó el periodo del 1 de marzo al 30 de abril de 2020. Los casos con COVID-19 fueron definidos como aquellos pacientes con un resultado positivo en la prueba de reacción en cadena de la polimerasa con transcriptasa inversa (RT-PCR) tomada mediante hisopo del aspirado nasofaríngeo en el momento de la admisión en urgencias o durante su episodio de hospitalización en una segunda muestra de confirmación, si la sospecha clínica y los protocolos marcados lo recomendaban. Sin embargo, debido a la baja disponibilidad de reactivos durante el pico de pandemia en España y la posibilidad de falsos negativos en la prueba de PCR, también se aceptaron los casos con diagnóstico clínico realizado en urgencias sin confirmación microbiológica.

Para todos los casos COVID-19, se recogieron variables basales, clínicas, de exploraciones complementarias (analíticas, radiológicas) y de tratamiento. Las variables de laboratorio fueron seleccionadas atendiendo a la literatura disponible^{7-10,12} y a la disponibilidad técnica de cada centro. Las variables de resultado evolutivo escogidas y para las cuales se estimó la asociación con las variables independientes anteriormente mencionadas fueron la muerte intrahospitalaria y la variable de resultado combinada de ingreso en UCI, IOT/VMI o mortalidad intrahospitalaria. No se analizó individualmente el ingreso en UCI ni la necesidad de IOT/VMI al preverse que habría pocos eventos y que no sería posible su estudio multivariado. Todos los datos se obtuvieron mediante la revisión de las historias clínicas de urgencias y de hospitalización, se realizó en cada centro por los investigadores asociados al proyecto, y la asignación final del diagnóstico de COVID-19 y de los eventos adversos se realizó localmente.

Para el análisis descriptivo se calcularon los porcentajes de las variables cualitativas y la media y desviación estándar (DE) para las variables continuas. Para establecer la asociación con las variables resultado se utilizó la prueba ji-cuadrado con un nivel de significación de $p < 0,05$. La magnitud de la asociación se expresó como *odds ratio* (OR) cruda con un intervalo de confianza del 95% (IC 95%). Las variables continuas se dicotomizaron utilizando valores de corte con significado clínico allí donde fue posible o aproximándolo a mediana, según cada caso. Por otro lado, para averiguar las asociaciones independientes, se calcularon las OR ajustadas (ORa), para lo cual se introdujeron en el análisis multivariable aquellas variables que en el estudio univariable habían mostrado diferencias estadísticamente significativas. Dado que el elevado número de variables que el presente estudio analiza y que previsiblemente el número de ellas que mostrarían diferencias estadísticamente significativas en el estudio univariable superaría la relación 10:1 para eventos:variables (hecho que haría el modelo sobreajustado e inestable), se decidió analizar independientemente las relaciones para las variables basales (demográficas y comorbilidad), clínicas (síntomas y signos) y de resultados de exploraciones complementarias (radiológicas y analíticas) de manera separada, utilizando modelos ajustados para cada uno de los bloques anteriormente mencionados. Con respecto a los datos radiológicos y analíticos faltantes, por no haberse solicitado en urgencias, se reemplazaron dichos valores perdidos por el valor de la moda en cada variable con la finalidad de poder desarrollar el modelo multivariado ajustado incluyendo a todos los pacientes. Tanto las OR crudas como ajustadas se calcularon mediante regresión logística. El procesamiento se realizó mediante el paquete estadístico SPSS Statistics V26.

El estudio fue aprobado por el Comité Ético en Investigación Clínica del Hospital Clínic de Barcelona (protocolo HCB/2020/0534). En vista de la necesidad de recopilación urgente de datos, la exención del consentimiento informado escrito fue concedida. Los datos fueron analizados e interpretados por los autores. La utilización de la base de datos se realizó con los pacientes codificados, para preservar el anonimato.

Resultados

Características basales y clínicas de los pacientes

Las características basales de los pacientes se muestran en la Tabla 1. Del total de los 1.000 pacientes aportados por los 61 SUH españoles, 438 fueron mujeres (43,8%) y la edad media fue de 62 años (DE 18). La mayoría de los pacientes acudieron desde su domicilio habitual, y solo un 8,7% de los pacientes provenían de instituciones residenciales. Los factores cardiovasculares como la hipertensión arterial (44,6%), la dislipemia (33,5%), la diabetes mellitus (18,8%) y la obesidad (14,3%) fueron las comorbilidades más prevalentes, seguidas de las enfermedades respiratorias (17,3%) y el cáncer (9,7%).

Tabla 1. Características basales de los pacientes con COVID-19 que acuden a urgencias

	Total N = 1.000 n (%)
Variables demográficas	
Edad [media (DE)]	62,3 (17,8)
Grupos de edad:	
0 a 14 años	1 (0,1)
15 a 49 años	257 (25,7)
50 a 64 años	271 (27,1)
65 a 79 años	279 (27,9)
80 a 95 años	182 (18,2)
> 95 años	10 (1,0)
Sexo	
Hombre	562 (56,2)
Mujer	438 (43,8)
Lugar de residencia	
Domicilio particular	913 (91,3)
Otra institución	87 (8,7)
Comorbilidad asociada	
Hipertensión arterial	446 (44,6)
Dislipemia	335 (33,5)
Diabetes mellitus	188 (18,8)
Obesidad	143 (14,3)
Tabaquismo	
Activo	69 (6,9)
No activo	931 (93,1)
EPOC	101 (10,1)
Asma	73 (7,3)
Cardiopatía isquémica	77 (7,7)
Demencia	76 (7,6)
Insuficiencia renal	73 (7,3)
Insuficiencia cardiaca	73 (7,3)
Enfermedad cerebrovascular	64 (6,4)
Hepatopatía	37 (3,7)
Cáncer	97 (9,7)
Hematológico	17 (1,7)
Sólido	70 (7,0)
Sólido metastásico	9 (0,9)
Enfermedad reumatológica	55 (5,5)
Vasculopatía	43 (4,3)
Inmunosupresión	49 (4,9)
VIH	5 (0,5)
Trombosis previa	34 (3,4)

DE: desviación estándar; EPOC: enfermedad pulmonar obstructiva crónica; VIH: virus de la inmunodeficiencia humana.

Tabla 2. Características clínicas, analíticas y de algunas de las pruebas complementarias solicitadas a los pacientes con COVID-19 que acuden a urgencias

	Total N = 1.000 n (%)
Variables clínicas de presentación	
Días desde el inicio de síntomas [media (DE)]	7,8 (6,3)
Visita previa a urgencias en el último mes	222 (22)
Fiebre	642 (64,2)
Tos seca	581 (58,1)
Disnea	559 (55,9)
Febrícula	264 (26,4)
Diarrea	186 (18,6)
Tos con expectoración	159 (15,9)
Dolor torácico	140 (14)
Cefalea	116 (11,6)
Coriza	101 (10,1)
Vómitos	75 (7,5)
Disgeusia	72 (7,2)
Dolor abdominal	66 (6,6)
Anosmia	66 (6,6)
Confusión	55 (5,5)
Deterioro conciencia	35 (3,5)
Síncope	22 (2,2)
Hemoptisis	7 (0,7)
Signos en la exploración inicial	
Temperatura (° C) [media (DE)]	
< 37,5° C	785 (78,5)
> 37,5° C	206 (20,6)
Frecuencia cardiaca (lpm) [media (DE)]	89 (17)
PAS (mmHg)	128 (21)
SpO ₂ (%)	94,5 (5,3)
Frecuencia respiratoria (rpm) [media (DE)]	20 (8)
Roncus	72 (7,2)
Sibilancias	55 (5,5)
Crepitantes	369 (36,9)
Focalidad neurológica	11 (1,1)
Variables analíticas [media (DE)]	
Leucocitos (x 10 ³ /μL)	7,28 (3,73)
Linfocitosis (x 10 ³ /μL)	1,28 (1,02)
Hemoglobina (g/dL)	13,68 (1,78)
Plaquetas (x 10 ³ /μL)	220,9 (96,7)
Tiempo trombina (seg)	24,3 (130)
APTT (seg)	29,8 (17,9)
Distribución de otros hallazgos [n/N (%)]	
Proteína C reactiva > 0,5 mg/dL	775/861 (90,0)
Dímero-D > 500 mg/mL	443/759 (58,4)
Lactato deshidrogenasa > 250 U/L	432/719 (60,1)
Ferritina > 400 μ/L	250/375 (66,7)
Alanina aminotransferasa > 40 U/L	215/773 (27,8)
Aspartato aminotransferasa > 40 U/L	210/644 (32,6)
Creatinina	134/915 (14,6)
Troponina TUS o I elevadas	80/447 (17,9)
Procalcitonina > 0,5 ng/mL	54/469 (11,5)
Bilirrubina > 1,20 mg/dL	45/635 (7,0)
NT-proBNP > 125 pg/mL	70/129 (5,4)
BNP > 35 pg/mL	6/8 (75,0)
Primera muestra de RT-PCR en aspirado nasofaríngeo positiva	809 (80,9)

(Continúa)

El periodo de incubación fue de 7,8 días de media (DE 6,3). Las manifestaciones descritas con mayor frecuencia fueron la fiebre (64,2%), la tos seca (58,1%), la disnea (55,9%), la febrícula (26,4%) y la diarrea

Tabla 2. Características clínicas, analíticas y de algunas de las pruebas complementarias solicitadas a los pacientes con COVID-19 que acuden a urgencias (Continuación)

	Total N = 1.000 n (%)
Radiografía torácica	
Infiltrados pulmonares bilaterales	423 (43,2)
Opacidades pulmonares	605 (61,7)
Periféricas	513 (52,4)
Centrales	77 (7,8)
Unilaterales	200 (20,4)
Derechas	134 (13,6)
Izquierdas	68 (6,9)
Bilaterales	391 (39,9)
Derrame pleural	37 (3,8)
Cardiomegalia	75 (7,66)
Neumotórax	1 (0,1)
Elevación diafragma	12 (1,2)
Derecho	10 (0,1)
Izquierdo	2 (0,2)
Tomografía computarizada (TC)	
Opacidades en vidrio deslustrado	36 (3,6)
Consolidaciones parcheadas	17 (1,7)
Consolidaciones localizadas	7 (0,7)
TEP	10 (1)
Segmentario	2 (0,2)
Lobar	5 (0,5)
Central	2 (0,2)
Derecho	3 (0,3)
Izquierdo	1 (0,1)
Bilateral	5 (0,5)
No TEP	87 (8,7)
No concluyente	1 (0,1)
Otras pruebas solicitadas	
Electrocardiograma	626 (62,6)
Intervalo QTc (seg) [media (DE)]	0,407 (0,49)
Ecocardiografía	18 (1,8)
TC abdominal	23 (2,3)
TC craneal	20 (2)
Ecografía doppler miembros inferiores	8 (0,8)

PAS: presión arterial sistólica; SpO₂: saturación de oxígeno por pulsioximetría; APTT: tiempo de tromboplastina parcial activado; NT-proBNP y BNP: péptidos natriuréticos; TEP: Tromboembolismo pulmonar; TC: tomografía computarizada; N: válidos. RT-PCR: reacción en cadena de la polimerasa por transcriptasa inversa.

(18,6%). Los síntomas menos frecuentes fueron la hemoptisis (0,7%) y las melenas (0,5%) (Tabla 2). El diagnóstico se realizó microbiológicamente mediante PCR en 809 casos (80,9%). Se hospitalizaron un total de 782 pacientes (78,2%) y fueron dados de alta desde urgencias 218 (21,8%).

Hallazgos analíticos y radiológicos

La Tabla 2 muestra los hallazgos radiológicos y analíticos en el momento del ingreso. Los hallazgos analíticos más frecuentes revelaron un aumento de la proteína C reactiva (90%), del dímero-D (58,4%) y del lactato deshidrogenasa (60,1%). El estudio de imagen se llevó a cabo mediante radiografía torácica en el 97,9% de los casos, mostrando opacidades periféricas bilaterales en su mayoría. En 200 pacientes (20,4%) mostró afectación unilateral de predominio derecho.

Tabla 3. Tratamientos y evolución clínica de los paciente con COVID-19

	Total N = 1.000 n (%)
Tratamientos	
Lopinavir/ritonavir	315 (31,5)
Hidroxicloroquina	698 (69,8)
Azitromicina	561 (56,1)
Tocilizumab	71 (7,1)
Remdesivir	4 (0,4)
Corticoides	276 (27,6)
Anakinra	2 (0,2)
Baricitinib	8 (0,8)
Sarilumab	1 (0,1)
AINE	61 (6,1)
Otros antibióticos	581 (58,1)
HBPM dosis profiláctica estándar	458 (45,8)
HBPM dosis intermedia	90 (9)
HBPM dosis anticoagulante	82 (8,2)
Colchicina	4 (0,4)
Drenaje pleural	2 (0,2)
Endoscopia	4 (0,4)
Fibrinólisis	3 (0,3)
IOT	46 (4,6)
Evolución	
Ingreso hospitalario	782 (78,2)
Unidad corta estancia	42 (4,2)
Unidad hospitalización domiciliaria	72 (7,2)
Hospitalización convencional	699 (69,9)
UCI	62 (6,2)
Alta hospitalaria desde urgencias	218 (21,8)
Muerte	119 (11,9)
Urgencias	11 (1,1)
Durante hospitalización	107 (10,7)
Alta hospitalaria	881 (88,1)

AINE: anti-inflamatorios no esteroideos; HBPM: heparina bajo peso molecular; UCI: unidad de cuidados intensivos; IOT: Intubación orotraqueal.

Solo en 98 pacientes (9,8%) se realizó tomografía computarizada (TC), objetivando en su mayoría patrón en vidrio deslustrado (36 pacientes) y consolidaciones de distribución parcheada (17 pacientes). Fueron llevadas a cabo otras pruebas, en función del curso clínico de la enfermedad, destacando la realización de electrocardiograma y el registro del intervalo QTc.

Tratamiento y evolución clínica

La terapéutica más empleada fue hidroxicloroquina en 698 pacientes (69,8%), azitromicina en 561 (56,1%) y otros antibióticos asociados, que se emplearon en 581 pacientes (58,1%) (Tabla 3). Se administró en su mayoría, una pauta de heparina de bajo peso molecular (HBPM) a dosis estándar de profilaxis (45,8%), frente a las dosis intermedias o la dosis de anticoagulación completa que fue empleada en el 9% y 8,2% de la muestra, respectivamente. Se asoció corticoterapia en 276 pacientes (27,6%). Otros fármacos como tocilizumab, remdesivir, anakinra, baricitinib y sarilumab fueron empleados en la mayoría de los casos en pacientes subsidiarios de ingreso en UCI.

En lo que respecta a la evolución de los pacientes, 782 pacientes (78,2%) precisaron ingreso hospitalario.

La mayoría ocuparon áreas convencionales de hospitalización (69,9%), en muchos casos reorganizadas con circuitos diferenciados, seguido de unidades de hospitalización a domicilio (7,2%) y unidades de corta estancia (4,2%). Solo 62 pacientes de los analizados (6,2%) precisaron ingreso en UCI y 46 de ellos (4,6%) precisaron intubación IOT/VMI. La mortalidad global fue de 119 pacientes (11,9%), de los cuales 11 (1,1%) murieron en el propio SUH y 107 durante su hospitalización (10,7%). Finalmente, 881 pacientes (88,1%) recibieron el alta hospitalaria. No existieron pérdidas de seguimiento durante el estudio.

Factores asociados a mala evolución

Entre las variables basales que mostraron asociación estadísticamente significativa en el análisis multivariante con la mortalidad intrahospitalaria y con el evento combinado estuvo la edad, con unas ORa para pacientes entre 50 y 74 años (en relación a los menores de 50 años) de 4,76 (1,93-11,8) y 5,02 (2,21-11,4), respectivamente, y con unas ORa para los pacientes de 75 o más años de 22,6 (8,64-59,1) y 14,3 (6,06-33,8). La otra variable basal relacionada con ambos eventos adversos fue la obesidad (ORa 2,53; 1,47-4,35; y ORa 2,38; 1,51-3,74). No hubo más variables basales asociadas al pronóstico de los pacientes (Tabla 4).

Por otro lado, de las 11 manifestaciones clínicas que resultaron significativas en el análisis univariable y que se introdujeron en el modelo ajustado, tres de ellas mantuvieron su asociación significativa con la mortalidad intrahospitalaria: cefalea (ORa = 0,17, 0,04-0,72), disminución de la consciencia (ORa = 4,14, 1,70-8,05) y crepitanes inspiratorios a la auscultación (ORa = 1,63, 1,08-2,46). Con respecto al evento combinado, a estas tres variables se añadieron además disnea y roncus y sibilantes espiratorios a la auscultación pulmonar (Tabla 5).

Finalmente, las entre las 14 variables de exploraciones complementarias practicadas en urgencias integrantes del modelo ajustado para mortalidad intrahospitalaria, mantuvieron una asociación directa y estadísticamente significativa los infiltrados pulmonares y la cardiomegalia en la radiografía de tórax y la linfopenia, la hiperplaquetosis y la elevación de creatinina, dímero-D y lactato-deshidroge-nasa, mientras que la leucocitosis tuvo una relación inversa. Por otro lado, entre las 13 variables integradas en el modelo de predicción de evento combinado, los resultados fueron muy similares (Tabla 6).

Discusión

El UMC-19-S₁₃ se trata del primer análisis descriptivo de las características de la COVID-19 presentado en una muestra extensa y variada de población española que acudió a 61 SUH de 12 comunidades autónomas diferentes. Todavía se desconocen los factores asociados a la gravedad del cuadro, y que hacen a algunos individuos más susceptibles a la infección. Únicamente disponemos de datos de poblaciones con condiciones socio-

Tabla 4. Estudio de la asociación de las variables basales (demográficas y de comorbilidad) del paciente con la mortalidad intrahospitalaria y con el evento combinado de muerte intrahospitalaria, ingreso en unidad de cuidados intensivos o necesidad de ventilación mecánica invasiva

	Muerte IH		OR cruda (IC95%)	OR ajustada (IC95%)	Evento combinado		OR cruda (IC95%)	OR ajustada (IC95%)
	Sí N = 119 n (%)	No N = 881 n (%)			Sí N = 161 n (%)	No N = 839 n (%)		
Grupo de edad								
0 a 49 años	1 (0,8)	257 (29,2)	1 (referencia)	1 (referencia)	7 (4,3)	251 (29,9)	1 (referencia)	1 (referencia)
50 a 74 años	36 (30,3)	424 (48,1)	21,8 (2,9-160,1)	4,76 (1,93-11,8)	65 (40,4)	395 (47,1)	5,90 (2,66-13,07)	5,02 (2,21-11,4)
≥ 75 años	82 (68,9)	200 (22,7)	105 (14,5-764)	22,6 (8,64-59,1)	89 (55,3)	193 (23)	16,54 (7,50-36,5)	14,3 (6,06-33,8)
Sexo								
Mujer	44 (37)	394 (44,7)	1 (referencia)	-	62 (38,5)	376 (44,8)	1 (referencia)	-
Hombre	75 (63)	487 (55,3)	1,33 (0,94-1,89)	-	99 (61,5)	463 (55,2)	1,24 (0,93-1,67)	-
Hipertensión arterial	78 (65,5)	368 (41,8)	2,36 (1,65-3,38)	0,69 (0,42-1,15)	42 (26,1)	146 (17,4)	1,52 (1,11-2,09)	0,79 (0,52-1,22)
Diabetes mellitus	31 (26,1)	157 (17,8)	1,52 (1,04-2,22)	0,95 (0,54-1,67)	14 (30,4)	174 (18,2)	1,89 (1,03-3,47)	0,86 (0,54-1,36)
Obesidad	29 (24,4)	114 (12,9)	1,93 (1,32-2,82)	2,53 (1,47-4,35)	40 (24,8)	103 (12,3)	1,98 (1,45-2,70)	2,38 (1,51-3,74)
Dislipemia	61 (51,3)	274 (31,1)	2,09 (1,49-2,92)	1,58 (0,98-2,56)	81 (50,3)	254 (30,3)	2,01 (1,52-2,67)	1,46 (0,98-2,18)
Tabaquismo	13 (15,3)	56 (7,8)	1,65 (0,98-2,79)	-	14 (8,7)	55 (6,6)	1,29 (0,79-2,1)	-
EPOC	22 (18,5)	79 (9)	2,02 (1,33-3,06)	1,2 (0,56-2,57)	24 (14,9)	77 (9,2)	1,56 (1,06-2,28)	0,89 (0,53-1,53)
Asma	6 (5)	67 (7,6)	0,68 (0,31-1,48)	-	12 (7,5)	61 (7,3)	1,02 (0,59-1,75)	-
Cardiopatía isquémica	24 (20,2)	53 (6)	3,03 (2,07-4,44)	1,62 (0,75-3,47)	25 (15,5)	52 (6,2)	2,2 (1,54-3,15)	1,35 (0,75-2,42)
Demencia	25 (21)	51 (5,8)	3,23 (2,23-4,7)	0,86 (0,45-1,65)	25 (15,5)	51 (6,1)	2,23 (1,56-3,19)	1,25 (0,71-2,2)
Insuficiencia renal	20 (16,8)	53 (6)	2,57 (1,69-3,89)	0,75 (0,35-1,59)	20 (12,4)	53 (6,3)	1,8 (1,20-2,69)	0,84 (0,45-1,57)
Insuficiencia cardíaca	27 (22,7)	46 (5,2)	3,73 (2,61-5,32)	1,39 (0,67-2,88)	27 (16,8)	46 (5,5)	2,56 (1,83-3,59)	1,66 (0,92-3)
Hepatopatía	8 (6,7)	29 (3,3)	1,88 (0,99-3,55)	-	9 (5,6)	28 (3,3)	1,54 (0,86-2,77)	-

OR: odds ratio; EPOC: enfermedad pulmonar obstructiva crónica; IH: intrahospitalaria.

demográficas diferentes a las españolas, lo que podría limitar su aplicabilidad. Por ello creemos que nuestros resultados pueden resultar relevantes para un mejor conocimiento del cuadro clínico.

En lo que respecta a la comorbilidad, estudios publicados en la población de China y de Estados Unidos asocian la edad y las enfermedades cardiovasculares y las respiratorias con un peor pronóstico y una mortalidad superior en varones mayores de 60 años con diabetes e hipertensión arterial⁷⁻⁹. Sin embargo, la diferen-

te prevalencia de estas entidades en nuestra población hace que los resultados puedan no ser extrapolables. En nuestra serie, la asociación con una mayor mortalidad intrahospitalaria y evento combinado para la evolución desfavorable queda demostrada en pacientes de edad avanzada, con mayor riesgo por encima de los 75 años y en la obesidad; sin embargo, la diabetes y otras enfermedades cardiovasculares y respiratorias no demostraron significación estadística. Recientes estudios demostraron la obesidad como una comorbilidad

Tabla 5. Estudio de la asociación de las variables clínicas (síntomas y signos) del paciente con la mortalidad intrahospitalaria y con el evento combinado de muerte intrahospitalaria, ingreso en unidad de cuidados intensivos o necesidad de ventilación mecánica invasiva o intubación orotraqueal

	Muerte IH		OR cruda (IC95%)	OR ajustada (IC95%)	Evento combinado		OR cruda (IC95%)	OR ajustada (IC95%)
	Sí N = 119 n (%)	No N = 881 n (%)			Sí N = 161 n (%)	No N = 839 n (%)		
Fiebre	77 (64,7)	565 (64,1)	1,02 (0,72-1,46)	-	112 (69,6)	530 (63,2)	1,28 (0,94-1,77)	-
Tos seca	60 (50,4)	521 (59,1)	0,73 (0,52-1,03)	-	91 (56,5)	490 (58,4)	0,94 (0,71-1,25)	-
Disnea	82 (68,9)	477 (54,1)	1,75 (1,21-2,53)	1,56 (0,99-2,46)	112 (69,6)	447 (53,3)	1,80 (1,32-2,46)	1,59 (1,07-2,37)
Diarrea	13 (10,9)	173 (19,6)	0,54 (0,31-0,93)	0,71 (0,78-1,33)	20 (12,4)	166 (19,8)	0,62 (0,40-0,96)	0,79 (0,47-1,34)
Dolor abdominal	8 (6,7)	58 (6,6)	1,02 (0,52-1,99)	-	14 (8,7)	52 (6,2)	1,35 (0,83-2,20)	-
Disgeusia	0 (0)	72 (8,2)	0,05 (0,00-0,76)*	No calculable**	2 (1,2)	70 (8,3)	0,16 (0,04-0,64)	0,38 (0,08-1,83)
Anosmia	0 (0)	66 (7,5)	0,05 (0,00-0,84)*	No calculable**	1 (0,6)	65 (7,7)	0,09 (0,01-0,62)	0,21 (0,02-1,86)
Cefalea	2 (1,7)	114 (12,9)	0,13 (0,03-0,52)	0,17 (0,04-0,72)	3 (1,9)	113 (13,5)	0,15 (0,05-0,45)	0,17 (0,05-0,55)
Confusión	17 (14,3)	38 (4,3)	2,86 (1,85-4,43)	1,45 (0,65-3,25)	18 (11,2)	37 (4,4)	2,16 (1,44-3,25)	1,17 (0,54-2,54)
Deterioro nivel conciencia	16 (13,4)	19 (2,2)	4,28 (2,86-6,42)	4,14 (1,70-8,05)	17 (10,6)	18 (2,1)	3,26 (2,24-4,73)	3,64 (1,53-8,66)
Crepitantes	61 (51,3)	308 (35)	1,79 (1,29-2,52)	1,63 (1,08-2,46)	84 (52,2)	285 (34)	1,87 (1,41-2,47)	1,80 (1,25-2,59)
Roncus	17 (14,3)	55 (6,2)	2,15 (1,36-3,38)	1,59 (0,84-2,99)	23 (14,3)	49 (5,8)	2,15 (1,48-3,11)	1,78 (1,01-3,16)
Sibilancias	12 (10,1)	43 (4,9)	1,93 (1,13-3,28)	1,89 (0,91-3,91)	16 (9,9)	39 (4,6)	1,90 (1,22-2,94)	1,96 (1,01-6,77)
Focalidad neurológica	5 (4,2)	6 (0,7)	3,94 (2,02-7,71)	1,90 (0,46-8,05)	5 (3,1)	6 (0,7)	2,88 (1,49-5,59)	1,63 (0,39-6,77)

*Calculada utilizando el test exacto de Fisher con la aproximación de Woolf.

**El valor de OR proporcionado por el modelo ajustado de regresión logística fue extremadamente bajo (0,000) y no pudo calcularse el intervalo de confianza del 95%.

OR: odds ratio; IH: intrahospitalaria.

Tabla 6. Estudio de la asociación de las variables de exploraciones complementarias (radiológicas y analíticas) del paciente obtenidas en urgencias con la mortalidad intrahospitalaria y con el evento combinado de muerte intrahospitalaria, ingreso en unidad de cuidados intensivos o necesidad de ventilación mecánica invasiva

	Muerte IH		OR cruda (IC95%)	OR ajustada (IC95%)	Evento combinado		OR cruda (IC95%)	OR ajustada (IC95%)
	Sí N = 119 n (%)	No N = 881 n (%)			Sí N = 161 n (%)	No N = 839 n (%)		
Infiltrados bilaterales	80 (67,2)	343 (39,9)	2,70 (1,88-3,87)	2,41 (1,54-3,77)	109 (67,7)	314 (38,4)	2,76 (2,03-3,74)	2,74 (1,84-4,08)
Cardiomegalia	24 (21,1)	51 (6,2)	3,05 (2,08-4,48)	2,69 (1,46-4,95)	25 (16,2)	50 (6,4)	2,22 (1,55-3,17)	1,99 (1,10-3,60)
Leucocitos < 4,5 (x 10 ³ /μL)	15 (12,7)	171 (21,3)	0,58 (0,34-0,97)	0,41 (0,21-0,79)	28 (17,5)	158 (20,7)	0,84 (0,58-1,22)	-
Linfocitosis < 1 (x 10 ³ /μL)	79 (71,2)	341 (43,7)	2,77 (1,88-4,09)	2,11 (1,35-3,31)	109 (72,2)	311 (42)	2,92 (2,10-4,06)	2,29 (1,54-3,40)
Hemoglobina < 12 g/dL	31 (26,3)	140 (17,5)	1,56 (1,07-2,27)	1,33 (0,79-2,23)	39 (24,4)	132 (17,4)	1,41 (1,02-1,94)	1,24 (0,77-1,99)
Plaquetas > 150 (x 10 ³ /μL)	36 (31)	168 (21)	1,57 (1,09-2,25)	1,87 (1,12-3,11)	50 (31,6)	154 (20,3)	1,61 (1,20-2,17)	1,56 (1,02-2,41)
Tiempo trombina < 12 seg	27 (29,7)	209 (34,5)	0,82 (0,54-1,25)	-	39 (31,7)	197 (34,4)	0,91 (0,64-1,28)	-
TPPA (ratio) < 0,8	1 (1,1)	1 (0,2)	3,87 (0,96-15,7)	-	1 (0,8)	1 (0,2)	2,83 (0,70-11,4)	-
Proteína C reactiva > 0,5 mg/dL	111 (99,1)	664 (88,7)	12,3 (1,74-87,1)	3,46 (0,45-26,5)	149 (98,7)	626 (88,2)	8,27 (2,09-32,8)	2,30 (0,53-9,97)
Dímero-D > 500 mg/mL	69 (84,1)	374 (55,2)	3,79 (2,13-6,73)	2,96 (1,58-5,54)	91 (81,3)	352 (54,4)	3,09 (1,97-4,86)	2,42 (1,44-4,06)
LDH > 250 U/L	62 (82,7)	370 (57,5)	3,17 (1,78-5,65)	2,35 (1,23-4,49)	92 (86)	340 (55,6)	4,08 (2,41-6,89)	3,37 (1,84-6,18)
Ferritina > 400 μ/L	26 (74,3)	224 (65,9)	1,44 (0,69-2,99)	-	41 (77,4)	209 (64,9)	1,71 (0,93-3,13)	-
Creatinina > 1,3 mg/dL	40 (34,2)	94 (11,8)	3,89 (2,51-15,1)	2,64 (1,61-4,34)	43 (12,0)	91 (27,2)	2,74 (1,81-4,14)	1,48 (0,90-2,42)
ALAT > 40 U/L	21 (21,9)	189 (27,9)	0,75 (0,48-1,19)	-	30 (22,9)	180 (28,1)	0,79 (0,54-1,15)	-
ASAT > 40 U/L	37 (43,5)	178 (31,8)	1,54 (1,04-2,29)	0,98 (0,60-1,61)	53 (47,3)	162 (30,5)	1,79 (1,29-2,50)	0,92 (0,59-1,42)
Bilirrubina > 1,20 mg/dL	10 (12,5)	35 (6,3)	1,87 (1,04-3,38)	1,51 (0,66-3,49)	12 (10,9)	33 (6,3)	1,61 (0,96-2,69)	-
Procalcitonina > 0,5 ng/mL	27 (22,7)	156 (17,7)	1,31 (0,88-1,95)	-	26 (30,2)	28 (7,3)	3,33 (2,32-4,79)	0,29 (0,15-0,56)
Troponina elevada	18 (40,9)	62 (15,4)	3,18 (1,83-5,51)	1,28 (0,67-2,45)	26 (37,7)	54 (14,3)	2,77 (1,82-4,23)	1,65 (0,91-2,98)
NT-proBNP > 125 pg/mL	14 (87,5)	56 (49,6)	5,90 (1,39-24,9)	0,97 (0,48-1,97)	20 (87)	50 (47,2)	5,62 (1,76-18,0)	1,13 (0,59-2,17)

OR: *odds ratio*; IH: intrahospitalaria; TPPA: tiempo de tromboplastina parcial activado; NT-proBNP: péptidos natriuréticos; LDH: lactato deshidrogenasa; ALAT: alanina aminotransferasa; ASAT: aspartato aminotransferasa.

frecuente en estos enfermos⁷, sugiriendo que se estudiase su potencial papel como factor de riesgo, algo que queda demostrado en el presente estudio.

De manera conjunta con estudios recientes^{1,12-16}, encontramos que las características clínicas imitan las de SARS-CoV, destacando la fiebre, la tos y la disnea como síntomas principales^{7-10,12}. Sin embargo, en la COVID-19 la ausencia de fiebre (en el 36% de pacientes en este estudio) es más frecuente que en la infección por SARS-CoV (1%) y la MERS-CoV (2%)^{17,18}, por lo que, empleado como único método de vigilancia, podría infradiagnosticar cerca de un 40% de los casos¹⁹.

A pesar de mostrarse infrecuentes en estas series presentadas las manifestaciones gastrointestinales, estas pueden asociarse al SARS-CoV-2 y a otros virus²⁰⁻²². Los datos del UMC-19-S₁₃ demuestran que en la población española la diarrea es un síntoma más frecuente. Este hecho podría abrir nuevas vías de estudio en lo que se refiere a transmisibilidad y eliminación del virus^{2,23}. De entre las manifestaciones con un posible factor protector, la cefalea mostró una asociación significativa (p < 0,05) para ambas variables resultado, pudiendo actuar como factor de buen pronóstico (OR de 0,17 en ambos casos, esto es, una disminución de más de 5 veces el riesgo). Existen numerosos trabajos que apuntan a la realización de una TC para la detección precoz, constituyendo este el patrón oro para el diagnóstico de la afectación pulmonar^{24,25}. Sin embargo, esto no se ve reflejado en nuestras cifras, pues su realización resultó muy escasa. Análíticamente, nuestros datos coinciden con resultados de otros informes, mostrando un predominio de la elevación de proteína C reactiva, y de dímero-D, así como anomalías de función hepática y

renal; algo coincidente con los resultados de otros informes^{1,7,12,13}.

La mortalidad intrahospitalaria registrada en el presente estudio (11,9%) coincide con las cifras reportadas por las autoridades sanitarias⁵. Sin embargo, la ausencia de pruebas diagnósticas, y el elevado porcentaje de pacientes con clínica leve-intermedia que no solicitan valoración médica podría disminuir la verdadera letalidad del virus. Asimismo, el porcentaje de ingresos en UCI (6,2%) coincide con los datos publicados por las autoridades durante el periodo comprendido, si bien nuestro estudio tiene la ventaja de ser el resultado de una muestra amplia de centros, algunos sin UCI estructural, lo cual corrobora los resultados anteriormente mencionados. No obstante, en ninguno de los análisis publicados hasta ahora se ha considerado la diversidad de carga asistencial en cada centro y el grado de aplicación de limitación del esfuerzo terapéutico, que puede haber generado heterogeneidad entre diversas zonas a la hora de acceder a la estancia en UCI.

Nuestro estudio presenta varias limitaciones. Una de las limitaciones principales fue la selección de la muestra, ya que existe un elevado porcentaje de pacientes asintomáticos y paucisintomáticos que no consultan en urgencias²⁶. Aunque su inclusión podría contribuir a trazar un perfil más real de los infectados, creemos que nuestra cohorte representa el perfil de pacientes con un estado final moderado-grave entre todos los afectados por COVID-19. Considerando la distribución y la densidad poblacional del mayor número de casos en algunas regiones, podría verse limitada la extrapolación de algunos datos. Sin embargo, el diseño multicéntrico del UMC-19-S₁₃ pretende minimizar dicho sesgo. En segundo lugar, las pruebas realizadas fueron clínicamente di-

rigidas ajustándose a los protocolos cambiantes dictados por las autoridades y a la infraestructura y disponibilidad de cada centro. Esto puede haber contribuido a la pérdida de algunos datos y al empleo de otras técnicas que no han sido evaluadas en el registro, como pudiera ser la ecografía pulmonar²⁷ o algunos marcadores analíticos como la IL-6²⁸. Sin embargo, no ha habido limitación en el análisis de los datos presentados. En tercer lugar, el escaso número de eventos en relación con el número de variables independientes recogidas podría limitar los resultados del estudio, pudiendo haber sido excluidas variables pronósticas potencialmente importantes y obviada la colinealidad entre algunas de ellas. Con el fin de minimizar este hecho, han sido agrupadas las variables, atendiendo a su naturaleza basal, clínica y analítica; y se han aplicado restricciones en el análisis. En este mismo sentido, es posible que haya existido un error tipo-II y que algunas de las relaciones encontradas entre las variables independientes y el pronóstico no hayan alcanzado significación estadística dado el tamaño limitado de la muestra. Futuros esfuerzos de colaboración podrían vencer esta limitación y arrojar resultados más sólidos. En cuarto lugar, no ha sido recogida la terapia ventilatoria de los pacientes (tan solo si recibieron VMI), algo que podría condicionar la evolución. Dado que el objetivo del estudio se centra en establecer las características que permitan prever la evolución desfavorable desde los SUH con los datos del paciente disponibles de forma rápida a su llegada, no ha sido evaluada la asociación de las variables de resultado con las variables terapéuticas empleadas en los SUH ni tampoco se recogió la medicación pautaada durante su estancia hospitalaria en otras unidades. Por último, no se han considerado otras condiciones que se han demostrado eficaces en el control de la transmisión²⁹, por no ser un objetivo del estudio. Valorar las condiciones de aislamiento y la exposición familiar o laboral podría contribuir tanto al diagnóstico como al manejo precoz, logrando así reducir la aparición de nuevos brotes.

En conclusión, el conocimiento de las características basales de los pacientes que presenta una infección con SARS-CoV-2 puede contribuir a prever una mala evolución e incluso prevenirla. A pesar de que son necesarios más estudios que establezcan los factores pronósticos, definir el perfil clínico considerando nuestro sistema sanitario y nuestras condiciones sociodemográficas es necesario para reorganizar la asistencia en cualquiera de los niveles asistenciales, identificar a la población más susceptible y lograr así el control de la transmisión.

Conflicto de intereses: Los autores declaran la ausencia de conflictos de intereses en relación con el presente artículo.

Financiación: Los autores declaran la no existencia de financiación en relación al presente artículo.

Responsabilidades éticas: Todos los autores han confirmado el mantenimiento de la confidencialidad y respeto de los derechos de los pacientes en el documento de responsabilidades del autor, acuerdo de publicación y cesión de derechos a EMERGENCIAS. El estudio fue aprobado por el Comité Ético en Investigación Clínica del Hospital Clínico de Barcelona (protocolo HCB/2020/0534).

Artículo no encargado por el Comité Editorial y con revisión externa por pares.

Adenda

***La red SIESTA está formada por los siguientes investigadores y centros:** *Comité directivo:* Óscar Miró, Sònia Jiménez (Hospital Clínic, Barcelona), Juan González del Castillo, Francisco Javier Martín-Sánchez (Hospital Clínico San Carlos, Madrid), Pere Llorens (Hospital General de Alicante), Guillermo Burillo-Putze (Hospital Universitario de Canarias, Tenerife), Alfonso Martín (Hospital Universitario Severo Ochoa de Leganés, Madrid), Pascual Piñera Salmerón (Hospital General Universitario Reina Sofía, Murcia). *Centros participantes:* 1) Complejo Asistencial de Soria (Jorge Pablo Viscarra Gambarte, Jenifer Garrafa Delgado); 2) Hospital Universitario Rey Juan Carlos –Madrid– (Verónica Prieto Cabezas, Alejandra Sánchez Arias); 3) Hospital San Pedro –Logroño– (Noemí Ruiz de Lobera); 4) Hospital de León (Alberto Álvarez Madrigal, Begoña Carmona Ayuela); 5) Hospital de la Princesa –Madrid– (Guillermo Fernández Jiménez); 6) Hospital Clínico San Carlos –Madrid– (Marcos Fernáñez); 7) Hospital de Fuenlabrada –Madrid– (María Jesús Domínguez, María Eugenia Barrero Ramos); 8) Hospital Clínico Universitario Lozano Blesa (José María Ferreras Amez, Belén Arribas Entrala); 9) Hospital Clínico Universitario de Salamanca (Manuel Ángel Palomero Martín, Cristina Gil Castillo); 10) Complejo Hospitalario Universitario de A Coruña (Ricardo Calvo López); 11.-Hospital Universitario de Bellvitge de l’Hospitalet de Llobregat –Barcelona– (Carles Ferré-Losa, Antonio Haro-Bosch); 12) Hospital de la Vega Baja de Orihuela –Alicante– (María Carmen Ponce); 13) Hospital Virgen de los Lirios de Alcoy –Alicante– (Napoleón Meléndez, Patricia Borrás Albero); 14) Hospital Francesc de Borja de Gandía –Valencia– (María José Fortuny Bayarri, Francisco José Salvador Suárez); 15) Hospital Doctor Peset –Valencia– (María Luisa López Grima); 16) Hospital la Fe –Valencia– (Javier Millán, Jessica Mansilla Collado); 17) Hospital General Universitario Reina Sofía –Murcia– (Paula Lázaro Aragón, Pedro Alarcón Martínez); 18) Hospital General de Albacete (Francisco Javier Lucas-Imberón, Francisco Javier Lucas-Galán); 19) Hospital del Vinalopó de Elche –Alicante– (Blas Jiménez); 20) Hospital de Torreveja –Alicante– (Rigoberto del Río); 21) Hospital Universitari de Vic –Barcelona– (Lluís Llauger García); 22) Hospital General Universitario de Alicante (José Manuel Ramos, Ana Belén Payá); 23) Hospital Marina Baixa de Villajoyosa –Alicante– (Rosa María Hernández Sánchez, Ana María Romero Romero); 24) Hospital Arnau de Vilanova –Valencia– (María José Cano Cano, Rosa Sorando Serra); 25) Hospital Clínic de Barcelona (Carlos Cardozo); 26) Hospital Universitario Lucus Augusti –Lugo– (Juan José López Díaz); 27) Hospital de Henares –Madrid– (M.ª Aránzazu Galindo Martín, Carmen Puerta Castellano); 28) Hospital Comarcal El Escorial –Madrid– (Sara Gayoso Martín, Silvia Ortiz Zamorano); 29) Hospital Universitario de Burgos (María Pilar López Díez); 30) Hospital Costa del Sol de Marbella –Málaga– (Elisa Delgado Padiál, Ana Belén García Soto); 31) Hospital de Liria –Valencia– (Ana Peiró Gómez, Elena González Bellver); 32) Hospital de Requena –Valencia– (Carol Cuenca Valero, Luis Martínez Giménez); 33) Hospital Clínico de Valencia (José Noceda); 34) Hospital Universitario La Ribera –Valencia– (José Vicente Brasó Aznar, José Luis Ruiz López); 35) Hospital del Mar –Barcelona– (Alfons Aguirre Tejado, Isabel Cirera Lorenzo); 36) Hospital Universitario La Paz –Madrid– (Paloma Romero Gallego Acho, Francisco Marqués González); 37) Hospital Santa Tecla –Tarragona– (Silvia Flores Quesada, Brigitte Silvana Alarcón Jiménez); 38) Hospital Río Hortega –Valladolid– (Inmaculada García Rupérez, María Jesús Giraldo Pérez); 39) Hospital General de Elche –Alicante– (Matilde González Tejera); 40) Hospital Universitario Central Asturias –Oviedo– (Beatriz Martínez Bautista, Desire María Velarde Herrera); 41) Hospital de Parla –Madrid– (Ángel Iván Díaz Salado, Saúl Pampa-Saico); 42) Hospital Virgen de la Luz –Cuenca– (Félix González Martínez, Diana Moya Olmeda); 43) Hospital Universitari Joan XXIII –Tarragona– (Ruth Gaya Tur y Anna Palau-Vendrell); 44) Hospital Universitario de Canarias –Tenerife– (Patricia Eiroa Hernández, Marcos Expósito Rodríguez); 45) Clínica Universidad Navarra –Madrid– (Nieves López Laguna, María García-Uría); 46) Hospital de la Santa Creu i Sant Pau –Barcelona– (Sergio Herrera Mateo, Juan Antonio Arroyo Díaz); 47) Hospital Juan Ramón Jiménez –Huelva– (José María Santos Martín, Juan José Cordero Soriano); 48) Hospital Universitari Doctor Josep Trueta –Girona– (María Adroher Muñoz); 49) Clínica Sagrada Familia –Barcelona– (Arturo Huertas); 50) Hospital Severo Ochoa de Leganés –Madrid– (Esther Álvarez Rodríguez, Teresa Agudo Villa); 51) Hospital Germans Trias i Pujol de Badalona –Barcelona– (Marta Alujas Rovira, Anna Sales Montufo); 52) Hospital Universitario Sant Joan –Alicante– (Elena Díaz Fernández); 53) Hospital Doctor Negrín –Las Palmas de Gran Canaria– (José Pavón Monzón, Naya Cabrera González); 54) Hospital Nuestra Señora del Prado de Talavera de la Reina –Toledo– (Ricardo Juárez); 55) Hospital Valle de los Pedroches de Pozoblanco –Córdoba– (Jorge Pedraza García); 56) Hospital Regional Universitario de Málaga (Lorena Muñoz González, Infantes Ramos Rafael); 57) Hospital Lluís Alcanyis de Xàtiva –Valencia– (Carles Pérez García, Pilar Sánchez Amador); 58) Complejo Hospitalario Universitario de Vigo. Hospital Álvaro Cunqueiro de Vigo –Pontevedra– (Raquel Rodríguez Calveiro);

59) Consorci Hospitalari de Terrassa –Barcelona– (Josep Tost); 61) Hospital de Gijón –Asturias– (Carmen Elvira Menéndez, Ana Murcia Olagüenaga); 62) Hospital Virgen de la Arrixaca –Murcia– (Eva Quero Motto).

Bibliografía

- 1 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. *Lancet*. 2020;395:497-506.
- 2 Lu R, Zhao X, Li J, Niu P, Yang B, Wu H, et al. Genomic characterisation and epidemiology of 2019 novel coronavirus: implications for virus origins and receptor binding. *Lancet*. 2020;395:565-74.
- 3 Zhu N, Zhang D, Wang W, Li X, Yang B, Song J, et al. A novel coronavirus from patients with pneumonia in China, 2019. *N Engl J Med*. 2020;382:727-33.
- 4 World Health Organization. Coronavirus disease (COVID-2019) situation reports. (Consultado 30 Mayo 2020). Disponible en: <https://www.who.int/emergencies/diseases/novel-coronavirus-2019/situation-reports/>.
- 5 Informes nacionales del Centro de Coordinación de Alertas y Emergencias Sanitarias (CCAES), sobre la enfermedad por nuevo coronavirus. COVID-19 Ministerio de Sanidad de Consumo. (Consultado 30 Mayo 2020). Disponible en: <https://cnecovid.isciii.es/covid19/>
- 6 The Center for Systems Science and Engineering (CSSE) at Johns Hopkins University. Coronavirus COVID-19 global cases. Accessed March 30, 2020. (Consultado 30 mayo del 2020). Disponible en: <https://gisanddata.maps.arcgis.com/apps/opsdashboard/index.html#/bda7594740fd40299423467b48e9ecf63>
- 7 Richardson S, Hirsch JS, Narasimhan M, Crawford JM, McGinn Th, Davidson KW. Presenting characteristics, comorbidities, and outcomes among 5700 patients hospitalized with COVID-19 in the New York City Area. *JAMA*. 2020;323:2052-9.
- 8 Zhu J, Zhong Z, Ji P, Li H, Li B, Pang J, et al. Clinicopathological characteristics of 8697 patients with COVID-19 in China: a meta-analysis. *Fam Med Com Health*. 2020;8: e000406.
- 9 Yang J, Zheng Y, Gou X, Pu K, Chen Z, Guo O, et al. Prevalence of comorbidities and its effects in patients infected with SARS-CoV-2: a systematic review and meta-analysis. *International Journal of Infectious Diseases*. 2020;94:91-5.
- 10 Fu L, Wang B, Yuan T, Chen X, Ao Y, Fitzpatrick, T, et al. Clinical characteristics of coronavirus disease 2019 (COVID-19) in China: a systematic review and meta-analysis. *Journal of Infection*. 2020. doi: 10.1016/j.jinf.2020.03.041.
- 11 Miró O, González del Castillo J. Colaboración entre servicios de urgencias españoles para fomentar la investigación: A propósito de la creación de la red SIESTA (Spanish Investigators on Emergency Situations TeAm) y de la coordinación del macroproyecto UMC-19 (Unusual Manifestations of COVID-19). *Emergencias* 2020;32:258-68.
- 12 Guan W, Ni Z, Hu Y, Liang W, Ou C, He J, et al. Clinical Characteristics of Coronavirus Disease 2019 in China. *N Engl J Med*. 2020;382:1708-20.
- 13 Chen N, Zhou M, Dong X, Qu J, Gong F, Han Y, et al. Epidemiological and clinical characteristics of 99 cases of 2019 novel coronavirus pneumonia in Wuhan, China: a descriptive study. *Lancet*. 2020;395:507-13.
- 14 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*. 2020;323:1061-9.
- 15 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*. 2020;395:1054-62.
- 16 Li Q, Guan X, Wu P, Wang X, Zhou L, Tong Y, et al. Early transmission dynamics in Wuhan, China, of novel coronavirus-infected pneumonia. *N Engl J Med*. 2020;382:1199-207.
- 17 Otter JA, Donskey C, Yezli S, Douth- Waite S, Goldenberg SD, Weber DJ. Transmission of SARS and MERS coronaviruses and influenza virus in healthcare settings: the possible role of dry surface contamination. *J Hosp Infect*. 2016;92:235-50.
- 18 Zumla A, Hui DS, Perlman S. Middle East respiratory syndrome. *Lancet*. 2015;386:995-1007.
- 19 World Health Organization. Clinical management of severe acute respiratory infection when novel coronavirus (2019-nCoV) infection is suspected: interim guidance. January 28, 2020. (Consultado 30 Mayo 2020). Disponible en: <https://www.who.int/docs/default-source/coronaviruse/clinical-management-of-novel-cov.pdf>.
- 20 Minodier L, Charrel RN, Ceccaldi PE, van der Werf S, Blanchon T, Hanslik T, et al. Prevalence of gastrointestinal symptoms in patients with influenza, clinical significance, and pathophysiology of human influenza viruses in faecal samples: what do we know? *Virology*. 2015;12:215.
- 21 Leung WK, To KF, Chan PK, Chan HL, Wu AK, Lee N, et al. Enteric involvement of severe acute respiratory syndrome-associated coronavirus infection. *Gastroenterology*. 2003;125:1011-7.
- 22 Jin X, Lian J-S, Hu J-h, Gao J, Zheng L, Yi-Min Zhang Y-M. et al. Epidemiological, clinical and virological characteristics of 74 cases of coronavirus-infected disease 2019 (COVID-19) with gastrointestinal symptoms. *Gut*. 2020;69:1002-9.
- 23 Gu J, Han B, Wang J. COVID-19: Gastrointestinal Manifestations and Potential Fecal-Oral Transmission. *Gastroenterology*. 2020;158:1518-9.
- 24 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*. 2020. doi: 10.1148/radiol.2020200432.
- 25 Xu X, Yu Ch, Qu J, Zhang L, Jiang S, Huang D, et al. Imaging and clinical features of patients with 2019 novel coronavirus SARS-CoV-2. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2020;47:1275-80.
- 26 Park M, Cook AR, Lim JT, Sun Y, Dickens BL. A systematic review of COVID-19 epidemiology based on current evidence. *J Clin Med*. 2020;9:967.
- 27 Smith MJ, Hayward SA, Innes SM, Miller A. Point-of-care lung ultrasound in patients with COVID-19 – a narrative review. *Anaesthesia*. 2020 (en prensa). doi.org/10.1111/anae.15082.
- 28 Gao Y, Li T, Han M, Li X, Wu D, Xu Y, et al. Diagnostic utility of clinical laboratory data determinations for patients with the severe COVID-19. *J Med Virol*. 2020 (en prensa). doi:10.1002/jmv.25770
- 29 Hellewell J, Abbott S, Gimma A, Bosse N, Jarvis CI, Russell TW, et al. Feasibility of controlling COVID-19 outbreaks by isolation of cases and contacts. *Lancet*. 2020;8:488-96.





ANEXO 2. PUBLICACIONES DERIVADAS DE LA INVESTIGACIÓN. Artículo 2.

- Gil-Rodrigo A, Llorens P, Martínez Buendía C, Luque-Hernández MJ, Espinosa B, Ramos-Rincón JM. Capacidad diagnóstica de la ecografía clínica pulmonar en pacientes con COVID-19. *Emergencias*. 2020;32:340-344. PMID: 33006834

Artículo Original

Revista científica: EMERGENCIAS. ISSN 1137-6821

Índice de impacto: 3.881 (2020)

Cuartil JCR : Q1 (5 de 32)

Categoría JCR: *Emergency Medicine*

ORIGINAL BREVE

Capacidad diagnóstica de la ecografía clínica pulmonar en pacientes con COVID-19

Adriana Gil-Rodrigo¹, Pere Llorens^{1,2}, Carmen Martínez-Buendía³, María-José Luque-Hernández⁴, Begoña Espinosa¹, José Manuel Ramos-Rincón^{2,5}

Objetivo. Evaluar el rendimiento diagnóstico de la ecografía clínica pulmonar en pacientes con sospecha de infección respiratoria no crítica por SARS-CoV-2 sin alteraciones evidentes en la radiografía de tórax.

Método. Estudio de una serie de casos con análisis transversal que incluyó pacientes con sospecha de infección respiratoria por SARS-CoV-2, sintomatología respiratoria leve-moderada y sin hallazgos patológicos concluyentes en la radiografía torácica, que consultaron en un servicio de urgencias durante marzo y abril de 2020. Se realizó una ecografía clínica pulmonar a todos los participantes como parte de la práctica clínica asistencial. Se compararon los hallazgos ecográficos en función del resultado del test SARS-CoV-2.

Resultados. Se estudiaron 58 pacientes [mediana de edad 44,5 (RIC 34-67) años; 42 (72,4%) mujeres], 27 (46,5%) con infección por SARS-CoV2 confirmada. Treinta y tres (56,9%) presentaron hallazgos ecográficos de neumonía intersticial por COVID-19, siendo más frecuente en los casos con COVID-19 confirmada (22,2% vs 100%; $p < 0,001$). Los hallazgos más frecuentes en los casos con COVID-19 confirmada fueron en áreas posterobasales (regiones R1, R2, L1, L2), en forma de líneas B focalizadas y confluentes (85,2%, 77,8%, 88,9% y 88,9%, respectivamente), con irregularidad pleural asociada (70,4%, 70,4%, 81,5% y 85,2%, respectivamente). El diagnóstico del COVID-19 mediante ecografía pulmonar clínica tuvo una sensibilidad de un 92,6% (IC 95%: 75,7-99,1%), una especificidad de un 85,2% (IC 95%: 66,3-95,8%), un valor predictivo positivo fue de un 75,8% (IC 95%: 59,6-91,9%), un valor predictivo negativo de un 92% (IC 95%: 74,0-99,0%), una razón de verosimilitud positiva de un 6,25 (IC 95%: 6,0-6,5) y una negativa de 0,1 (IC 95%: 0,1-0,1).

Conclusiones. El uso de la ecografía clínica pulmonar podría ser de ayuda diagnóstica en pacientes con sospecha de infección respiratoria no crítica por SARS-CoV-2 donde la radiografía de tórax no es diagnóstica.

Palabras clave: COVID-19. Neumonía. Pulmón. Ultrasonidos. *Point-of-care*. Servicio de urgencias.

Diagnostic yield of point-of-care ultrasound imaging of the lung in patients with COVID-19

Objective. To assess the diagnostic yield of point-of-care ultrasound imaging in patients suspected of having noncritical severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 (SARS-CoV-2) infection but no apparent changes on a chest radiograph.

Methods. Cross-sectional analysis of a case series including patients coming to an emergency department in March and April 2020 with mild-moderate respiratory symptoms suspected to be caused by SARS-CoV-2. A point-of-care ultrasound examination of the lungs was performed on all participants as part of routine clinical care. Ultrasound findings were compared according to the results of SARS-CoV-2 test results.

Results. Fifty-eight patients with a median (interquartile range) age of 44.5 (34–67) years were enrolled; 42 (72.4%) were women. Twenty-seven (46.5%) had confirmed SARS-CoV-2 infection. Ultrasound findings were consistent with interstitial pneumonia due to coronavirus disease 2019 (COVID-19) in 33 (56.9%). Most were in cases with test-confirmed COVID-19 (100% vs 22.2% of cases with no confirmation; $P < .001$). The most common ultrasound findings in confirmed COVID-19 cases were focal and confluent B-lines in the basal and posterior regions of the lung (R1, 85.2%; R2, 77.8%; L1, 88.9%; and L2, 88.9%) and associated pleural involvement (70.4%, 70.4%, 81.5%, and 85.2%, respectively). The sensitivity of point-of-care ultrasound in the diagnosis of COVID-19 was 92.6% (95% CI, 75.7–99.1%). Specificity was 85.2% (95% CI, 66.3–95.8%); positive predictive value, 75.8% (95% CI, 59.6–91.9%); negative predictive value, 92% (95% CI, 74.0–99.0%); and positive and negative likelihood ratios, 6.2 (95% CI, 6.0–6.5) and 0.1 (95% CI, 0.1–0.1), respectively.

Conclusion. Point-of-care lung ultrasound could be useful for the diagnosis of noncritical SARS-CoV-2 infection when chest radiographs are inconclusive.

Keywords: Coronavirus disease 2019. COVID-19. Pneumonia. Lung. Ultrasound, point-of-care. Emergency department.

Filiación de los autores:

¹Servicio de Urgencias, Hospital General Universitario de Alicante-ISABIAL, Alicante, España.

²Departamento de Medicina, Universidad Miguel Hernández, Elche, Alicante, España.

³Servicio de Urgencias, Hospital QuirónSalud, Málaga, España.

⁴Servicio de Urgencias, Empresa Pública para Emergencias Sanitarias, Andalucía, España.

⁵Departamento de Medicina Interna, Hospital General Universitario de Alicante-ISABIAL, Alicante, España.

Contribución de los autores:

Todos los autores han confirmado su autoría en el documento de responsabilidades del autor, acuerdo de publicación y cesión de derechos a EMERGENCIAS.

Autor para correspondencia:

Adriana Gil Rodrigo
Servicio de Urgencias
Hospital General Universitario de Alicante
Av. Pintor Baeza, 12
03010 Alicante, España

Correo electrónico:

adri.gil.rodrigo@gmail.com

Información del artículo:

Recibido: 12-5-2020

Aceptado: 3-7-2020

Online: 4-9-2020

Editor responsable:

Francisco Javier Martín-Sánchez

Introducción

La pandemia ocasionada por la enfermedad debida al virus SARS-CoV-2 (COVID-19) supone uno de los mayores retos sociosanitarios a nivel mundial. Los estudios registrados en China indican que un 80% de los infectados presentaron sintomatología leve. El diagnóstico inadecuado en este grupo de población podría tener consecuencias en un menor control de la transmisibilidad¹.

Las pruebas de imagen tienen un rol importante en el COVID-19. El grado de afectación pulmonar es valorado mediante radiografía de tórax y tomografía computarizada (TC) torácica. La TC constituye la prueba de referencia, y son los hallazgos característicos las opacidades en vidrio deslustrado con afectación bilateral, periférica y posterobasal²⁻⁵. Estas alteraciones suelen aparecer a los 6-11 días de evolución de la enfermedad⁵. La radiografía de tórax muestra consolidaciones basales, más evidentes a los 10-12 días^{3,5}. La sensibilidad en el diagnóstico de neumonía por SARS-CoV-2 alcanza un 69%³. Numerosos trabajos proponen la TC como prueba inicial en el diagnóstico precoz, dada la limitada correlación clínica y radiológica en estas fases iniciales de la enfermedad^{4,6}. La disponibilidad y la necesaria reestructuración de los servicios de radiología, los efectos de la radiación y el riesgo de exposición del personal sanitario obligaron a valorar otras alternativas a la hora de la detección de la afectación pulmonar en la COVID-19⁷.

La ecografía pulmonar ha mostrado ser una herramienta diagnóstica en la COVID-19⁷. Los hallazgos ecográficos más frecuentes son un patrón intersticial con líneas B, focalizadas, separadas o coalescentes (“pulmón blanco”) en los casos graves, con distribución parcheada, alternando con áreas respetadas en forma de líneas A⁸. En las fases iniciales de la enfermedad, se ha descrito un signo ecográfico, denominado *light beam* (haz ligero), que consiste en bandas verticales de líneas B en forma de haces de luz, que aparecen y desaparecen con la respiración (fenómeno *on-off*)^{6,9}. A nivel pleural, se documenta irregularidad, fragmentación, consolidaciones subpleurales e incluso translobares en casos graves o con sobreinfección. Los patrones ecográficos descritos y su distribución podrían ayudar a estimar la gravedad y su extensión de forma semicuantitativa^{9,10}. Todos ellos, combinados o de forma aislada, y en conjunción con los datos clínicos, podrían facilitar el diagnóstico precoz de la COVID-19 (Figura 1).

La hipótesis del presente estudio es que la integración de la ecografía pulmonar en la valoración clínica de los pacientes con sintomatología respiratoria no crítica sospechosa de COVID-19 mejoraría el diagnóstico precoz de la infección por SARS-CoV-2 en el grupo de casos donde los hallazgos radiológicos no son concluyentes. El objetivo principal fue evaluar el rendimiento diagnóstico de la ecografía pulmonar clínica en los pacientes con sospecha de infección respiratoria no crítica por SARS-CoV-2 sin alteraciones evidentes en la radiografía de tórax. El objetivo secundario fue describir los signos ecográficos más frecuentes y su distribución en este grupo de pacientes.

Método

Estudio de una serie de casos con análisis transversal que consultaron por sospecha de COVID-19 en el servicio de urgencias hospitalario (SUH) del Hospital General Universitario de Alicante durante marzo y abril de 2020. El estudio fue aprobado por el Comité Ético de Investigación del medicamento del Hospital General Universitario de Alicante.

Se incluyeron los pacientes con sospecha de infección por SARS-CoV-2, sintomatología respiratoria leve-moderada y una radiografía de tórax no patológica o poco concluyente tras valoración por el radiólogo. Se excluyeron aquellos con imposibilidad para la cesión u obtención de datos.

Se recogieron variables demográficas, epidemiológicas, clínicas y analíticas. Se realizó una determinación microbiológica de reacción de cadena de polimerasa con transcriptasa inversa a tiempo real (RT-PCR, en inglés *reverse transcription-polymerase chain reaction*) para SARS-CoV-2 en aspirado nasofaríngeo.

La evaluación ecográfica se realizó por médicos de urgencias con experiencia de 5-6 años en ecografía pulmonar. Esta tuvo lugar previamente a la toma del aspirado nasofaríngeo y resultado de la RT-PCR. Se empleó un ecógrafo portátil Sonosite Edge II con sonda convexa con frecuencias de 2-5 MHz, filtros desactivados (MB y THI) y profundidad ajustada al tórax.

El transductor se orientó a través de los espacios intercostales, siguiendo el eje longitudinal del tórax. Se exploraron 13 áreas (6 en el hemitórax izquierdo y 7 en el derecho) con el enfermo en sedestación. Dada la necesidad de un rastreo exhaustivo en áreas posteriores, se realizó un protocolo de exploración ampliada¹¹. Se suprimió el área anteroinferior izquierda a nivel medioclavicular, por considerar limitada su utilidad dada la posición cardíaca y el mayor el riesgo infeccioso. Se graduó la afectación siguiendo la escala de puntuación de Soldati *et al.*¹¹. Las imágenes, secuencias de vídeos de 3-4 segundos de cada región, fueron grabadas en el ecógrafo y revisadas posteriormente por dos expertas externas, sin conocer los resultados de la RT-PCR, para aclarar las discrepancias.

Se realizó un análisis descriptivo, de frecuencias absolutas y relativas para variables cualitativas y de medianas y rango intercuartil (RIC) para las variables cuantitativas. Para valorar las diferencias se empleó el test ji-cuadrado o exacto de Fisher para las cualitativas y el test U de Mann-Whitney para las cuantitativas. Se asumió que las diferencias fueron estadísticas significativas si el valor de p fue < 0,05. Para evaluar la validez diagnóstica, se calculó sensibilidad (Se), especificidad (Es), valor predictivo positivo (VPP) y negativo (VPN), razón de verosimilitud positiva (RV+) y negativa (RV-), con intervalo de confianza del 95% (IC 95%), tomando como prueba de referencia los pacientes con infección por SARS-CoV-2 confirmada. Se empleó para el análisis el programa SPSS V.26 (IBM, New Castle, NY, EE.UU.).

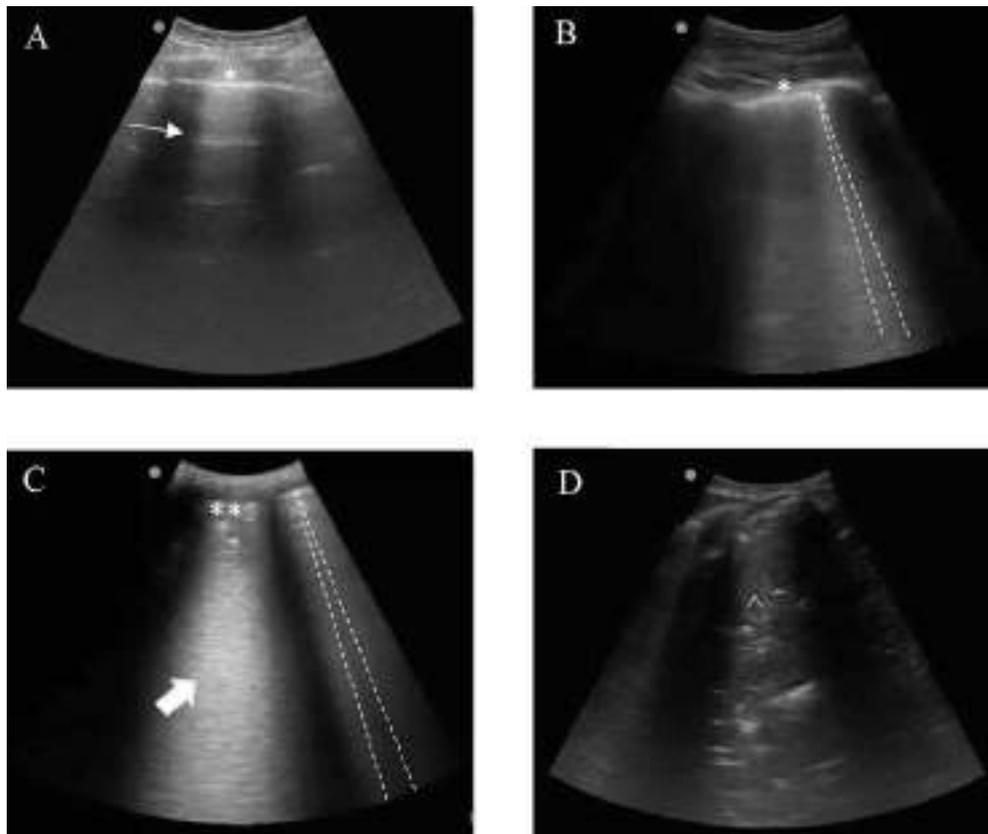


Figura 1. Patrones ecográficos habituales en la afectación pulmonar por COVID-19. Score tomado de Soldati, *et al.*¹¹. Ecografía pulmonar en pacientes con COVID-19. **A.** Score 0. Líneas A/pleura regular: Patrón de líneas horizontales (flecha fina), paralelas a la pleura y equidistantes entre sí. Compatibles con la normalidad. Pleura línea, con conservación de deslizamiento pleural (*). **B.** Score 1. Líneas B focal/pleura irregular: patrón de líneas verticales que alcanzan la profundidad del campo y parten de la línea pleural (línea discontinua). Se localizan de forma parcheada, alternando con áreas con patrón normal. Pueden aparecer y desaparecer con la respiración (“light beam”) en las fases más iniciales de la COVID-19. La línea pleural se encuentra “fragmentada” (*). **C.** Score 2. Líneas B confluentes y/o consolidación subpleural: en forma de “pulmón blanco” (flecha gruesa), las líneas B confluyen y la irregularidad pleural se incrementa, generando un patrón de consolidación (**). **D.** Score 3: Consolidación translobar: en casos severos o con sobreinfección, la consolidación subpleural adopta una imagen hepatizada “tissue-like” (^).

Resultados

Se incluyeron 58 pacientes (Figura 2) con una mediana de edad de 44 (RIC 34-67) años, de los cuales 42 (72,4%) fueron mujeres y 4 gestantes. Veintisiete casos (46,5%) tuvieron una RT-PCR positiva para SARS-CoV-2. La Tabla 1 recoge las principales características de los pacientes y el análisis univariable en función de la confirmación de la infección por SARS-CoV-2 mediante RT-PCR.

Entre los pacientes incluidos, 33 casos (56,9%) tuvieron hallazgos ecográficos de neumonía intersticial compatibles con COVID-19, de los cuales 27 (81,8%) fueron del grupo con RT-PCR positiva. Ninguno de los pacientes confirmados mediante RT-PCR mostró hallazgos ecográficos compatibles con la normalidad (líneas A en todos los campos intercostales).

Entre los pacientes en los que no se confirmó la infección, seis mostraban hallazgos ecográficos compa-

tibles con neumonitis. De ellos, uno presentaba antecedentes de fibrosis pulmonar focal, dos tuvieron una infección respiratoria por *Mycoplasma pneumoniae* y *Hafnia alvei* y tres fueron clasificados como una probabilidad clínica baja sin mostrar empeoramiento clínico (Figura 2).

El diagnóstico del COVID-19 mediante ecografía pulmonar clínica tuvo una Se del 92,6% (IC 95%: 75,7-99,1%), una Es del 85,2% (IC 95%: 66,2-95,8%), un VPP fue del 75,8% (IC 95%: 59,6-91,9%), un VPN del 92% (IC 95%: 74,0-99,0%), una RV+ de 6,2 (IC 95%: 6,0-6,5) y una RV- de 0,1 (IC 95%: 0,1-0,1).

Los hallazgos más frecuentes en los casos con COVID-19 confirmada fueron en áreas posterobasales (regiones R1, R2, L1, L2), en forma de líneas B focalizadas y confluentes (85,2%, 77,8%, 88,9% y 88,9%, respectivamente), con irregularidad pleural asociada (70,4%, 70,4%, 81,5% y 85,2%, respectivamente).

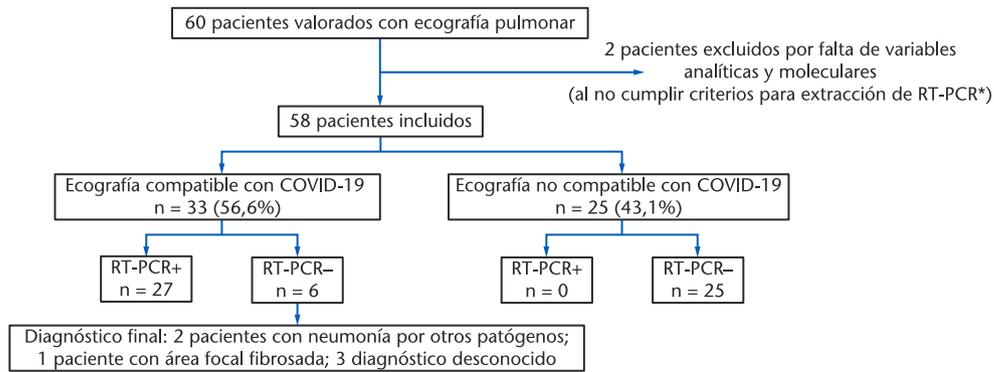


Figura 2. Diagrama de flujo de pacientes.

*RT-PCR: Reacción de cadena de polimerasa con transcriptasa inversa a tiempo real (*reverse transcriptase-polymerase chain reaction*) en frotis nasofaríngeo.

Se hallaron diferencias estadísticamente significativas en función de las regiones (R1-R4 y L1 y L2). La categoría 2 de la escala de puntuación adaptada de de Soldati *et al.* (líneas B confluentes en forma de pulmón blanco, con patrón de consolidación subpleural) fue la más frecuente (63% en R1, 48,1% en R2, 63% en L1 y 44,4% en L2) en este grupo de pacientes (Figura 3).

Discusión

Se trata de uno de los primeros estudios descriptivo realizados en España sobre la evaluación de la capacidad de la ecografía pulmonar clínica para el diagnóstico

de la infección por SARS-CoV-2 y refleja que la ecografía pulmonar clínica puede ser una herramienta de utilidad en la COVID-19. Los resultados muestran que existen hallazgos de afectación pulmonar en un grupo de pacientes con síntomas respiratorios leves-moderados donde la radiografía de tórax es normal o poco concluyente según un radiólogo experto. Esto convierte a la ecografía pulmonar clínica como en una potencial herramienta para la evaluación de los casos en fases iniciales de la COVID-19¹².

Se describen los patrones pulmonares característicos más frecuentemente encontrados y se comparan entre aquellos con un RT-PCR positiva y negativa. Así, los hallazgos más frecuentemente encontrados en esta fase inicial de la afectación pulmonar por COVID-19 fueron las líneas

Tabla 1. Características de los 58 pacientes con sospecha de infección respiratoria por SARS-CoV-2 y análisis comparativo según los resultados de la prueba RT-PCR

	Total N = 58 n (%)	RT-PCR+ N = 27 n (%)	RT-PCR- N = 31 n (%)	p
Sexo (mujer)	42 (72,4)	18 (66,7)	26 (83,9)	0,127
Edad [mediana (RIC)]	44 (34-67)	48 (38-66)	45 (33-72)	0,882
Días de síntomas [mediana (RIC)]	5 (2-10)	5 (3 -10)	6 (2-10)	0,913
Disnea	42 (72,4)	20 (74,1)	21 (67,7)	0,597
Tos	48 (82,8)	23 (85,2)	23 (74,2)	0,303
Fiebre	27 (46,6)	15 (55,6)	11 (35,5)	0,125
Anosmia/ageusia	8 (13,8)	7 (25,9)	1 (3,2)	0,020
Diarrea	8 (13,8)	6 (22,2)	2 (6,5)	0,128
Otros	4 (6,9)	9 (33,3)	9 (29)	0,724
Contacto de riesgo	20 (34,5)	17 (63)	3 (9,7)	< 0,001
Leucocitosis por cels/mm ³ [mediana (RIC)]	6.800 (5.512-9.095)	6.160 (5.560-7.580)	7.590 (5.050-9.520)	0,127
Linfocitosis UI [mediana (RIC)]	1.745 (1.195-2.460)	1.550 (1.002-2.060)	1.740 (1.240-2.500)	0,440
PCR mg/L [mediana (RIC)]	1,31 (0,1-4,3)	1,32 (0,1-4,6)	0,77 (0,2-2,3)	0,782
LDH [mediana (RIC)]	197 (155-261)	201 (167-274)	195 (143-211)	0,220
Dímero D ng/L [mediana (RIC)]	0,44 (0,29-0,88)	0,53 (0,33-1,15)	0,39 (0,23-0,72)	0,140
Ferritina ng/ml [mediana (RIC)]	95 (0,0-361,2)	161 (0-486)	92 (19-292)	0,590
Radiografía tórax				0,070
Normal	29 (49,2)	11 (42,3)	18 (66,7)	
Patológica	25 (42,4)	15 (62,5)	9 (37,5)	
No realizada	5 (8,5)	16 (59,3)	16 (9,4)	
Ecografía torácica				< 0,001
Patológica compatible	34 (57,6)	25 (92,6)	8 (25,8)	
Normal/No compatible	25 (42,4)	0 (0)	63 (17)	

RT-PCR: reacción en cadena de la polimerasa con transcriptasa inversa, obtenida en aspirado nasofaríngeo; PCR: proteína C reactiva; LDH: lactado deshidrogenasa; RIC: rango intercuartil.

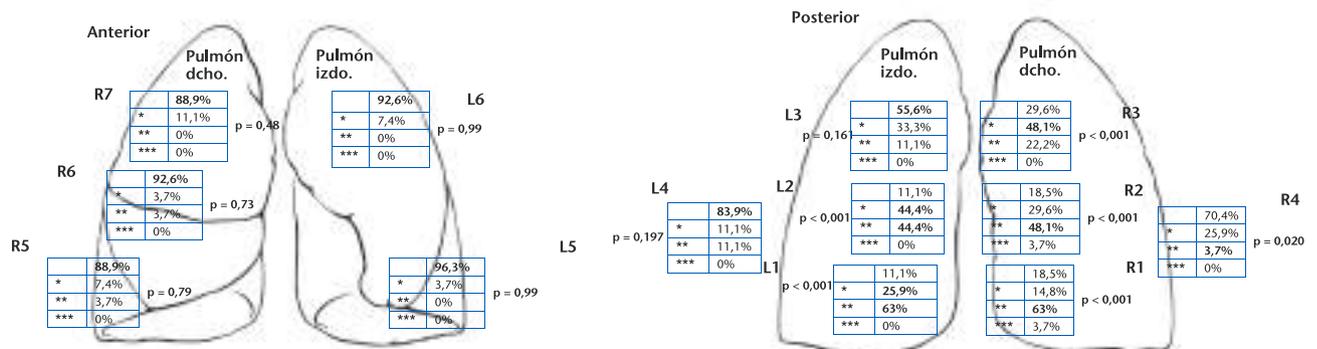


Figura 3. Comparación de los patrones pulmonares según la escala de puntuación de Soldati *et al.* en función del resultado del test SARS-CoV-2.

*Se presentan los % de distribución de puntuación en cada una de las regiones exploradas y el valor de p, obtenido de la comparación de la frecuencia de hallazgos, en pacientes con RT-PCR positiva y negativa.

Distribución en 13 regiones exploradas en ambos hemitórax: R1 a R7 en hemitórax derecho (right) y L1 a L6 en izquierdo (left). Puntuación 0: líneas A y pleura regular; Puntuación 1 (*): líneas B focalizadas y pleura irregular; Puntuación 2 (**): líneas B confluentes (pulmón blanco) y patrón de consolidación subpleural; Puntuación 3 (***): líneas B confluentes y densas (pulmón blanco) y patrón de consolidación translobar. Suma de la puntuación, de 0 a 3, según los hallazgos evidenciados en cada una de las regiones, siendo 39 la puntuación máxima.

B confluentes, en forma de pulmón blanco, con patrón de consolidación subpleural en áreas posterobasales¹³.

El estudio tiene varias limitaciones. En primer lugar, se trata de un estudio de un tamaño muestra limitado debido al bajo número de pacientes que cumplieron los criterios de inclusión. En segundo lugar, la dependencia del operador en la técnica podría justificar variaciones en los resultados. En tercer lugar, la alta prevalencia de infección respiratoria atribuida al SARS-CoV-2 en una situación de pandemia pudo generar un sesgo. Dado que los hallazgos ecográficos no pueden diferenciar la etiología, los hallazgos compatibles fueron considerados COVID-19. En cuarto lugar, no se hizo una comparación con otras pruebas complementarias más sensibles, como la TC, en el diagnóstico de la enfermedad pulmonar. Finalmente, la sensibilidad de la RT-PCR podría limitar la confirmación de algunos infectados.

En conclusión, este estudio plasma la posible utilidad de ecografía clínica pulmonar en el diagnóstico de pacientes no críticos con sospecha de infección por SARS-CoV-2. Esta utilidad se basaría en la posible detección temprana de afectación pulmonar en este grupo de pacientes^{14,15}. Entendemos que son necesarios más estudios para confirmar estos resultados, compararlos con la TC pulmonar y estudiar la significación de dichos hallazgos en el pronóstico de los pacientes, lo cual justificaría así la integración progresiva de la técnica en los diferentes protocolos asistenciales.

Conflicto de intereses: Los autores declaran que no existe conflicto de intereses en la realización de este estudio.

Financiación: Los autores declaran la no existencia de financiación en relación al presente artículo.

Responsabilidades éticas: Todos los autores han confirmado su autoría, la no existencia de financiación y el mantenimiento de la confidencialidad y respeto de los derechos de los pacientes en el documento de responsabilidades del autor, acuerdo de publicación y cesión de derechos a EMERGENCIAS. El estudio fue aprobado por el Comité Ético de Investigación del medicamento del Hospital General Universitario de Alicante. (CEIm PI 2020/070.Ref 200029).

Artículo no encargado por el Comité Editorial y con revisión externa por pares.

Bibliografía

- Park M, Cook AR, Lim JT, Sun Y, Dickens BL. A systematic Review of COVID-19 epidemiology based on current evidence. *J Clin Med.* 2020;9:967.
- Fu L, Wang B, Yuan T, Chen X, Ao Y, Fitzpatrick T, et al. Clinical characteristics of coronavirus disease 2019 (COVID-19) in China: A systematic review and meta-analysis. *J Infect.* 2020;80:656-65.
- Wong HYF, Lam HYS, Fong AH, Leung ST, Chin TW, Lo CSY, et al. Frequency and distribution of chest radiographic findings in COVID-19 positive patients. *Radiology.* 2019 (en prensa). doi: 10.1148/radiol.2020201160.
- Guan W, Ni Z, Hu Y, Liang W, Ou Ch, He J, et al. Clinical characteristics of coronavirus disease 2019 in China. *N Engl J Med.* 2020;382:1708-20.
- Zhang R, Ouyang H, Fu L, Wang S, Han J, Huang K, et al. CT features of SARS-CoV-2 pneumonia according to clinical presentation: a retrospective analysis of 120 consecutive patients from Wuhan city. *Eur Radiol.* 2020 (en prensa). <https://doi.org/10.1007/s00330-020-06854-1>
- Smith MJ, Hayward SA, Innes SM, Miller A. Point-of-care lung ultrasound in patients with COVID-19 – a narrative review. *Anaesthesia* 2020 (en prensa). <https://doi.org/10.1111/anae.15082>.
- Peng, Q, Wang, X, Zhang, L. Findings of lung ultrasonography of novel corona virus pneumonia during the 2019–2020 epidemic. *Intensive Care Med.* 2020;46:849-50.
- Volpicelli G, Gargani L. Sonographic signs and patterns of COVID-19 pneumonia. *Ultrasound J.* 2020;12:22.
- Volpicelli G, Lamorte A, Villén T. What's new in lung ultrasound during the COVID-19 pandemic. *Int Care Med.* 2020 (en prensa) . <https://doi.org/10.1007/s00134-020-06048-9>
- 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 COVID-19. patients; a simple, quantitative, reproducible method. *J Ultrasound Med.* 2020;9999:1-7.
- Alzahrani SA, Al-Salamah MA, Al-Madani WH, Elbarbary MA. Systematic review and meta-analysis for the use of ultrasound versus radiology in diagnosing of pneumonia. *Crit Ultrasound J.* 2017;9:6.
- Brusasco C, Santori G, Bruzzo E, Trò R, Robba Ch, Tavazzi G, et al. Quantitative lung ultrasonography: a putative new algorithm for automatic detection and quantification of B-lines. *Crit Care.* 2019;23:288.
- Huanh Y, Wang S, Liu Y, Zhang Y, Zheng Ch, Zheng Y, et al. A preliminary study on the ultrasonic manifestations of peripulmonary lesions of non-critical novel coronavirus pneumonia (COVID-19). *BMC Med.* 2020 (en prensa). <https://doi.org/10.21203/rs.2.24.369/v1>.
- Moro F, Buonsenso D, Moruzzi MC, Inchingolo R, Smargiassi A, Demi L, et al. How to perform lung ultrasound in pregnant women with suspected COVID-19 infection. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2020;55:593-8.



ANEXO 3. PUBLICACIONES DERIVADAS DE LA INVESTIGACIÓN. Artículo 3.

- Gil-Rodrigo A, Llorens P, Luque-Hernández MJ, Martínez-Buendía MJ, Ramos-Rincón JM. Lung Ultrasound Integration in Assessment of Patients with Noncritical COVID-19. *J Ultrasound Med.* 2021; 9999:1–10. En prensa: doi: 10.1002/jum.15613.

Artículo Original

Revista científica: *Journal of Ultrasound in Medicine.* ISSN 1550-9613

Índice de impacto: 2.153 (2020)

Cuartil JCR : Q2

Categoría JCR: Medicine, Radiological and Ultrasound Technology; Radiology.

Lung Ultrasound Integration in Assessment of Patients with Noncritical COVID-19

Adriana Gil-Rodrigo, MD ^{ORCID}, Pere Llorens, MD, PhD, María-José Luque-Hernández, MD, PhD, Carmen Martínez-Buendía, MD, José-Manuel Ramos-Rincón, MD, PhD

Received September 9, 2020, from the Emergency Department, General University Hospital of Alicante-ISABIAL, Alicante, Spain (A.G.-R., P.L.); Clinical Medicine Department, University Miguel Hernández of Elche, Alicante, Spain (P.L., José-Manuel.R.-Rón.); Emergency Department, Public Company for Health Emergencies, Andalusia, Spain (María-José.L.-Hández.); Emergency Department, Hospital Quirón Salud, Málaga, Spain (C.Martínez-Buendía.); and Internal Medicine Department, General University Hospital of Alicante-ISABIAL, Alicante, Spain (José-Manuel.R.-Rón.). Manuscript accepted for publication December 10, 2020.

Address correspondence to Adriana Gil-Rodrigo, Emergency Department, General University Hospital of Alicante-ISABIAL, Avenue Pintor Baeza, 12, 03010, Alicante, Spain.

E-mail: adri.gil.rodrigo@gmail.com

doi:10.1002/jum.15613

Objectives—Performing lung ultrasound during the clinical assessment of patients with suspicion of noncritical COVID-19 may increase the diagnostic rate of pulmonary involvement over other diagnostic techniques used in routine clinical practice. This study aims to compare complications (readmissions, emergency department [ED] visits, and length of outpatient follow-up) in the first 30 days after ED discharge in patients with confirmed COVID-19 who were managed with versus without lung ultrasound.

Materials and Methods—Prospective, observational, analytical study in noncritical patients with confirmed respiratory disease due to SARS-CoV-2, assessed in the ED of a tertiary Spanish hospital in March and April 2020. We compared 2 cohorts, differentiated by the use of lung ultrasound as a diagnostic tool. Complications were assessed (hospital admissions, ED revisits and days of outpatient follow-up) at 30 days postdischarge.

Results—Of the 88 included patients, 31% (n = 27) underwent an initial lung ultrasound, while 61 (68%) did not. In 82.5% of the patients evaluated with ultrasound, the most predominant areas affected were the posterobasal regions, in the form of focalized and confluent B-lines; 70.4% showed pleural irregularity in these same areas. Use of the lung ultrasound was associated with a greater probability of hospital admission (odds ratio 5.63, 95% confidence interval 3.31 to 9.57; p < 0.001). However, it was not significantly associated with mortality or short-term complications.

Conclusions—Lung ultrasound could identify noncritical patients with lung impairment due to SARS-CoV-2, in whom other tests used routinely show no abnormalities. However, it has not shown a prognostic value in these patients and could generate a higher percentage of hospital admissions. More studies are still needed to demonstrate the clear benefit of this use.

Key Words—COVID-19; pneumonia; lung; ultrasonography; point-of-care; emergency departments

Introduction

The emergence of the SARS-CoV-2 (COVID-19) pandemic has mobilized the scientific community to quickly create a global research network on the topic, which has proven crucial for generating knowledge and helping to control the disease.^{1,2,3} The data available show that most people infected with COVID-19 have mild symptoms, although the precise proportion



of these cases is difficult to estimate. This population group has a greater potential to transmit the disease than patients with more severe symptoms, so their early detection could decisively contribute to containing the spread of the virus.

Together with blood and molecular tests, imaging examinations constitute a basic pillar for diagnosis. In those with mild to moderate symptoms, respiratory involvement is mostly assessed by conventional chest radiograph and computed tomography (CT). The latter is the gold standard, revealing the characteristic ground glass opacities and bilateral pneumonia that predominate in peripheral posterobasal regions.^{4,5,6} The diagnostic precision reaches a sensitivity of up to 98% and a specificity of 25%, with a positive and negative predictive values of about 65% and 83%, respectively,^{7,8} at 6 to 11 days after symptom onset. In the case of the chest radiograph, the most commonly described presentation is characterized by basal consolidations, which become apparent 10 to 12 days after the appearance of the first symptoms.^{5,7} However, the sensitivity of this technique is limited for COVID-19–induced pneumonia.

In light of this situation, the lung ultrasound has been increasingly used in China, the USA and Europe, as a method that provides dynamic and accessible information, reduces the risk of transmission,^{6,8} and improves sensitivity.

Although the correlation between CT and lung ultrasound findings has not been demonstrated in studies with strong statistical power, theoretically, the peripheral location of the lung damage makes the ultrasound a valid alternative technique.^{9–16} In other instances of pneumonia, this method has shown to be comparable to the CT.^{17–19}

In intensive care units, ultrasounds are the accepted diagnostic tool to monitor patients for acute respiratory distress syndrome secondary to SARS-CoV-2 pneumonia.⁹ However, this tool may also be a useful first-line diagnostic tool for early detection of the disease in noncritical patients,^{20,21} reducing the risk of short-term described complications.²²

Thanks to the portability of the equipment and clinical training of professionals in lung ultrasound, this technique is being introduced in many areas of patient care. However, more studies are necessary to establish the prognostic value of ultrasound findings.

We hypothesize that performing an ultrasound during the clinical assessment of patients suspected of mild to moderate lung affection due to COVID-19 could improve the early diagnosis of lung damage in this disease and possibly help identify the cases at risk of an unfavorable evolution. Thus, the primary objective is to compare complications (hospital admissions, emergency department [ED] revisits, and length of outpatient follow-up) in the first 30 days after ED discharge in patients with confirmed COVID-19 who were managed with versus without lung ultrasound.

Material and Methods

Prospective analytical cohort study in patients with suspected of having COVID-19 who presented to the ED at the General University Hospital of Alicante in March and April 2020.

The study included adults (≥ 18 years) with COVID-19 confirmed by nasopharyngeal aspirate with real time-polymerase chain reaction (RT-PCR). All patients had noncritical symptomology with a nonpathological or inconclusive chest radiograph on assessment by a radiologist. Participants were divided into 2 cohorts: the first underwent clinical, analytical, radiological, and lung ultrasound assessment; in the second, lung ultrasound was not performed. Exclusion criteria were patients with a lung pathology that complicated interpretation of the ultrasound and those for whom data could not be obtained. We calculated a sample size to obtain 80% power and a significance level of 5%, considering that 7% to 10% of patients with positive RT-PCR would experience complications, based on data published up to 14 May 2020 by the Ministry of Health Centre for Coordination of Alerts and Emergencies. However, all patients evaluated with ultrasound with a positive RT-PCR result were included. They were compared with another group that did not undergo ultrasound, maintaining a ratio above 3: 1.

Demographic, clinical, and analytical variables were collected. Outcome variables were destination upon discharge from the ED (hospital admission, home hospital unit, preventive medicine, primary health care, medical hotel) and the patient's evolution over the next 30 days (ED revisits at 72 hours and at

30 days, death, and number of days to discharge from the preventive medicine service).

The outpatient unit included in the hospital where the study was carried out was the home hospital unit, which includes a team of doctors and nurses who evaluate patients with less autonomy and greater clinical complexity in their homes. The preventive medicine unit carried out a telephone management of patients with greater clinical stability and the doctors of the health centers carried out a clinical approach, mostly by telephone.

The study cohort was drawn from one of the groups used in a forthcoming study of patients with negative and positive RT-PCR results.²³ Given the favorable results, this study analyzed the value of the ultrasound in confirmed COVID-19 patients.

Collection of ultrasound images and other variables

On arrival to the ED, an expert (AGR) in lung ultrasounds with more than 5 years' continuous experience performed the ultrasound, prior to collection of the nasopharyngeal aspirate specimen. The portable ultrasound system used was the SonoSite Edge II with convex waves and frequencies of 2 MHz to 5 MHz, deactivated filters (MB and THI) and depth adjusted to the size chest and thus was able to evaluate the pleural line and the lung parenchyma correctly.

The transducer was positioned in the intercostal spaces, following the longitudinal axis of the chest. Thirteen areas were examined (6 or 7 in each hemithorax) with the patient in a seated position. Given the need for an exhaustive evaluation of posterior areas, an extended assessment protocol¹⁸ was employed. The left anterior inferior area at the mid-clavicular line was excluded, as we considered it to be of limited value considering the cardiac position and the greater infective risk. The damage was graded according to the scale proposed by Soldati et al.¹⁸ Protective measures were used for both the individuals and the ultrasound equipment, following health authority recommendations.

The images—3-4 second video sequences for each region—were recorded using the ultrasound machine. Each case was subsequently reviewed by 2 external experts (CMB and MJL), who were blinded to the RT-PCR results, in order to clarify the discrepancies.

We studied the ultrasound findings that have been associated with lung damage from SARS-CoV-2 since the beginning of the pandemic^{17,24,25}: interstitial pattern with focalized B-lines (separated and/or coalescent in severe cases, denominated as “white lung”), with patchy distribution of lesions alternating with normal areas, in the form of A-lines. Some authors have described an ultrasound sign in patients in the initial phase of lung damage, presenting as a “light beam,” which consists of vertical bands of B-lines shaped like light beams that appear and disappear with breathing (on-off phenomenon). The presence of this sign in the early stages of illness could minimize the disassociation between clinical and radiological presentation.⁸ At a pleural level, there are irregularities, such as fragmentation and subpleural consolidations, which may even be translobar in cases that are severe or with superinfections. The described ultrasound patterns and their distribution could help determine the severity and spread of the damage in a semi-quantitative way.^{17,18,25} Together with clinical signs and symptoms, these patterns (whether appearing alone or in combination) can be considered compatible with COVID-19 (Figure 1).

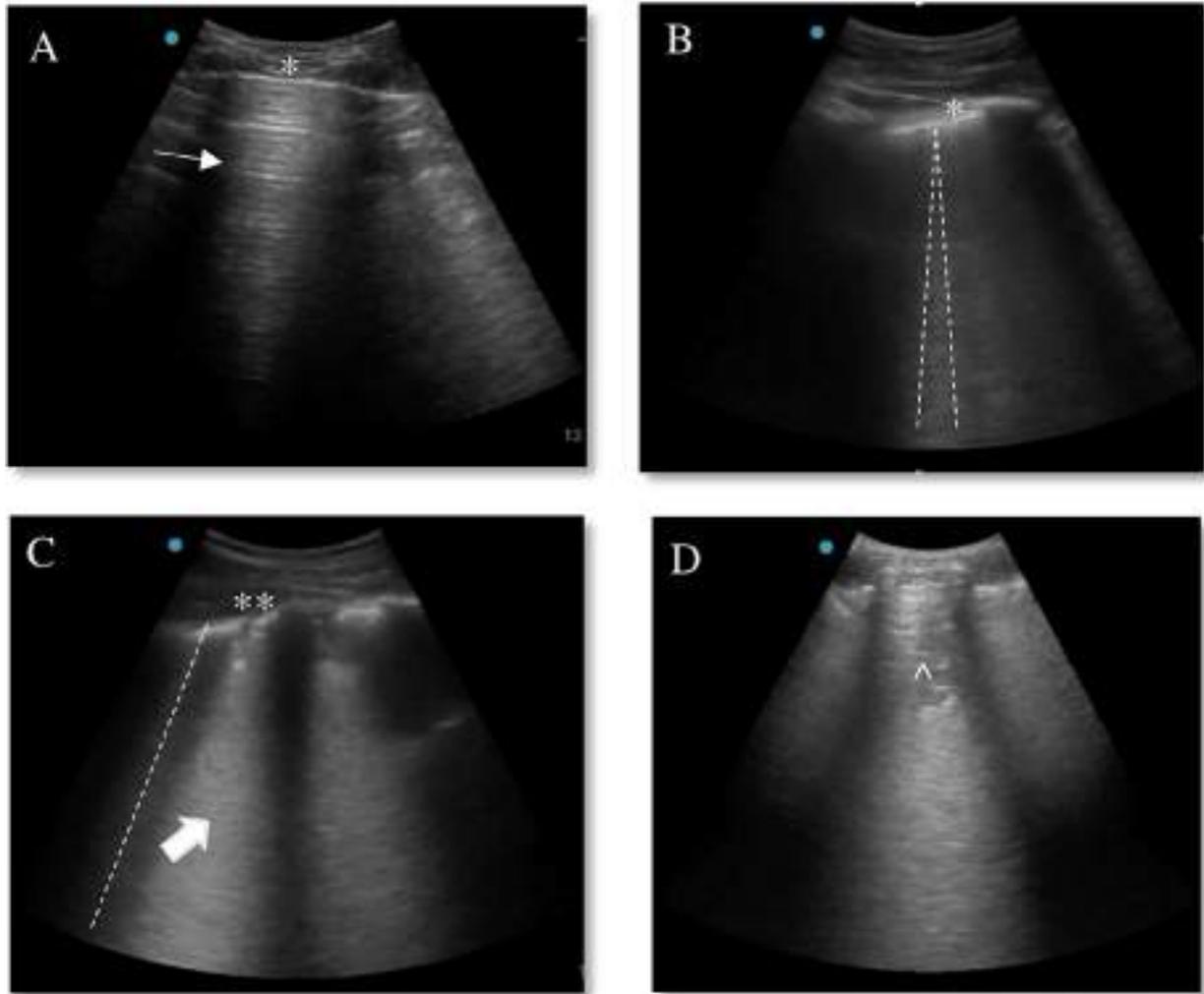
The clinicians who performed the ultrasound were unaware of the results of the RT-PCR and decided to manage the patient based on the ultrasound findings.

Patients with ultrasound findings showing lung involvement were treated according to the protocols established by the hospital's commission on infectious diseases, with antibiotics and hydroxychloroquine. In the ultrasound group, the clinician decided hospital admission based on ultrasound findings. Patients who presented bilateral ultrasound involvement were considered patients with bilateral pneumonia. Following the indicated hospital protocols, those patients with suspected COVID with bilateral radiological involvement were admitted to the hospital. For this reason, patients with negative radiography but bilaterally affected ultrasound were treated as patients with bilateral pneumonia and, therefore, admitted. Patients with unilateral involvement, both radiographic and ultrasound, could be discharged with outpatient management.

The rest of the data were obtained from the electronic health record (Orion Clinic).



Figure 1. Lung ultrasound in patients with COVID-19, according to the scoring system devised by Soldati et al. (A) Score 0. A-lines, regular pleura: pattern of equidistant, horizontal lines (thin arrow), parallel to pleura. Compatible with normal findings. Linear pleural line in the presence of pleural sliding*. (B) Score 1. Irregular focalized/pleural B-lines: pattern of B-lines, vertical lines that reach the depth of the field and start at the (discontinuous) pleural line. They appear in patches and alternate with areas of a normal pattern. In the initial phases, they can appear and disappear with breathing (light beam). The pleural line is fragmented*. (C) Score 2. Confluent B-lines and/or subpleural consolidation: in “white lung” (thick arrow), the B-lines converge and the pleural irregularity is increased, generating a pattern of consolidation**. (D) Score 3. Translobar consolidation: in severe cases or in the presence of superinfection, subpleural consolidation has a hepatized, tissue-like appearance.



Statistical analysis

A descriptive analysis was performed; qualitative variables were expressed as absolute and relative frequencies, and quantitative variables as medians and interquartile ranges (IQR). Qualitative variables were compared using the chi-squared or Fisher's exact test, as appropriate, and quantitative variables, using the Mann-Whitney U test. The estimated magnitude of

association was expressed as a crude odds ratio (OR) with 95% confidence interval (CI). Analyses were performed using SPSS software, v.26 (IBM, New Castle, NY, USA).

Ethical aspects

The study complied with the ethical principles of the Declaration of Helsinki for medical research in

humans, and the medical research ethics committee of the General University Hospital of Alicante approved the protocol (reference PI2020-070). In light of the urgent need to collect data, the requirement to obtain informed consent from participants was waived.

Results

Participant characteristics

The study included 88 patients with a mean age of 51.2 years (standard deviation [SD] 18.1): 27 (31%) received a lung ultrasound during their exploratory clinical assessment, while 61 (68%) did not (Figure 2).

None of the patients required admission to the ICU or mechanical ventilation therapy since the sample collected consisted of individuals with mild symptoms, which in turn represents the highest percentage of those affected by COVID-19.

Tables 1 and 2 show participants' baseline and analytical characteristics. The only difference between the 2 groups was obesity, which was more frequent in patients evaluated by ultrasound.

Ultrasound findings

Figure 3 shows the distribution of ultrasound findings. Our analysis of the cohort receiving lung ultrasound showed the proportion of each region affected. In 82.5% of the patients evaluated with ultrasound, the most predominant areas affected were the posterobasal regions, in the form of focalized and confluent B-lines; 70.4% showed pleural irregularity in these same areas.

Damage was predominantly in the posterobasal areas and took the form of focalized and confluent B-lines (85.2% of cases in the R1 region, 77.8% in R2, and 88.9% each in L1 and L2). A score of 2 (confluent B-lines presenting as white lung, with pattern of subpleural consolidation) was most prevalent in these regions (63% in R1, 48.1% in R2, 25.9% in L1 and 44.4% in L2).

Figure 2. Participant flow chart.

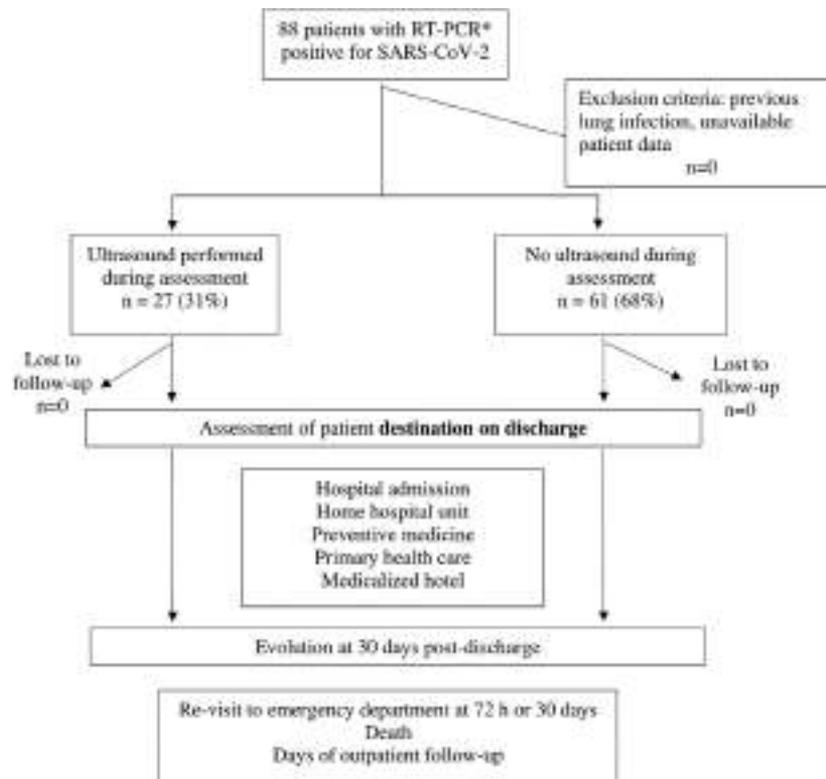




Table 1. Baseline characteristics of patients with positive RT-PCR for COVID-19 and attended in the emergency department

Variables	Total N = 88	Lung ultrasound		p value
		Yes N = 27	No N = 61	
Age in years, mean (SD)	51.2 (18.1)	50.2 (18.6)	51.5	
Gender, n (%)				
Women	48 (54.5)	17 (63)	31 (51.7)	0.33
Men	40 (45.5)	10 (37)	29 (48.3)	
Contact with COVID-19	53 (60.22)	17 (63)	35 (57.4)	0.79
Comorbidities				
Hypertension, n (%)	21 (23.9)	8 (29.6)	13 (21.3)	0.4
Diabetes mellitus, n (%)	10 (11.4)	3 (11.1)	7 (11.5)	0.99
Obesity, n (%)	14 (15.9)	8 (29.6)	6 (9.8)	0.028
Lung disease, n (%)	10 (11.4)	3 (11.1)	7 (11.5)	0.99
NSAIDs, n (%)	2 (2.3)	1 (3.7)	1 (1.6)	0.52
ACE inhibitors, n (%)	6 (6.8)	2 (7.4)	4 (6.6)	0.99

RT-PCR: real time-polymerase chain reaction; COVID-19: coronavirus disease 2019; NSAID: nonsteroidal anti-inflammatory drug; ACE: angiotensin-converting enzyme; SD: standard deviation

Table 2. Clinical and analytical variables in patients attended at the emergency department

Variables	Total N = 88	Ultrasound		p value
		Yes N = 27	No N = 61	
<i>Clinical variables</i>				
Duration of symptoms at diagnosis, days, median (IQR)	4.5 (2.25–7)	5 (3–10)	4 (2–7)	
Dyspnea, n (%)	68 (77.3)	20 (74.1)	48 (78.7)	0.63
Cough, n (%)	72 (81.8)	23 (85.2)	49 (80.3)	0.77
Fever, n (%)	64 (72.7)	16 (59.3)	48 (78.7)	0.06
Loss of smell/taste, n (%)	15 (17)	7 (25.9)	8 (13.1)	0.22
Diarrhea n (%)	13 (14.8)	6 (22.2)	7 (11.5)	0.21
Myalgia, n (%)	40 (45.5)	10 (37)	30 (49.2)	0.29
Contact with COVID-19, n (%)	53 (60.22)	17 (63)	35 (57.4)	0.79
<i>Analytical variables, median (IQR)</i>				
Leucocytes (cells/ μ L)	6210 (4970–7807.5)	6210 (5555–8165)	6250 (4540–9442)	0.46
Lymphocytes (cells/ μ L)	1535 (1180–2067.5)	1550 (1002–2050)	1530 (1205–2017.5)	0.81
C-reactive protein (mg/dL)	0.94 (0.2–2.1)	1.18 (0.1–4.62)	0.69 (0.19–1.2)	0.21
Procalcitonin (ng/mL)	0.05 (0.03–0.08)	0.05 (0.04–0.08)	0.05 (0.02–0.08)	0.88
Lactate dehydrogenase (U/L)	189.5 (160.75–243.75)	204.5 (164.5–217.75)	177.5 (150–217.75)	0.078
Ferritin (μ L)	140 (49.5–380.25)	139.5 (0–555)	153 (77.25–255.75)	0.82
D-dimer (ng/mL)	0.39 (0.32–0.6)	0.425 (0.33–0.58)	0.465 (0.24–0.81)	0.36
Troponin T (ng/L)	5 (5–8)	5 (5–7)	6 (5–7.75)	0.53
Pro-BNP (pg/mL)	53 (21–96)	54.5 (29.5–71.25)	43 (17–85.5)	0.95
median (IQR)				

BNP: B-type natriuretic peptide; IQR: interquartile range

Clinical evolution

Table 3 summarizes the results for the clinical evolution in each study group. The only outcome associated with the performance of the ultrasound was the decision to admit the patient to hospital (OR 5.63, 95% CI 3.31 to 9.57, $p < 0.001$).

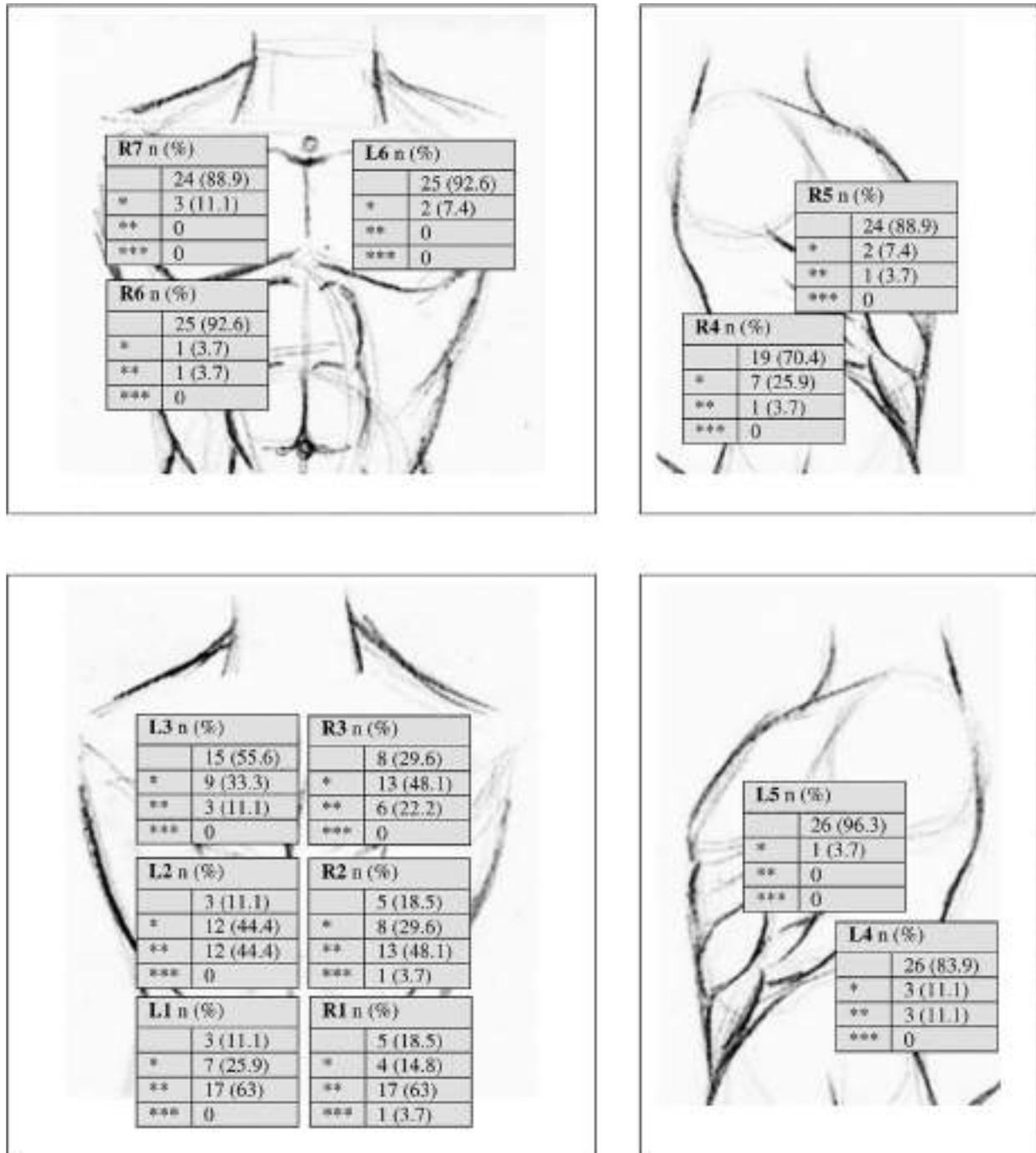
Discussion

This study compares 2 cohorts of noncritical patients with COVID-19 who were evaluated with or without lung ultrasound, at 30 days follow-up. Lung ultrasound could be useful for early diagnosis of lung

involvement treatment decision. The use of this technique was associated with a greater probability of hospital admissions, but it did not show a relationship

with mortality; therefore, a prognostic value of ultrasound has not been demonstrated in these patients. There were no differences in the incidence of

Figure 3. Distribution of scores, according to the system proposed by Soldati et al. in each of the regions explored by ultrasound in patients with positive RT-PCR.





Distribution in 13 regions explored in both hemithoraxes: R1 to R7 in right hemithorax and L1 to L6 in left hemithorax. Adapted from Soldati et al.¹⁸

Score		
0		A-lines and regular pleura
1	*	Focalized B-lines and irregular pleura
2	**	Confluent B-lines (white lung) and pattern of subpleural consolidation
3	***	Confluent, dense B-lines (white lung) and pattern of translobar consolidation

Sum of the score (range 0 to 39) according to findings in each region (range 0 to 3).

Table 3. Evolution of patients attended in the emergency department

Variables	Total N = 88	Ultrasound		p value
		Yes N = 27	No N = 61	
<i>Destination upon discharge</i>				
Hospital admission, n (%)	16 (18.2)	15 (55.6)	1 (1.6)	< 0.001
Home hospital unit, n (%)	9 (10.2)	4 (14.8)	5 (8.2)	0.45
Preventive medicine, n (%)	76 (86.4)	23 (85.2)	53 (86.9)	0.99
Primary health care, n (%)	39 (44.3)	13 (48.1)	26 (42.6)	0.63
Medical hotel, n (%)	1 (1.1)	1 (3.7)	0	0.31
<i>Evolution at 30 days</i>				
Revisit to emergency department				
At 72 h	11 (12.5)	2 (7.4)	9 (14.8)	0.49
At 30 days	26 (29.5)	5 (18.5)	21 (34.4)	0.13
Death	0 (0)	-	-	-
Days to discharge from the preventive medicine service, median (IQR)	26.5 (19–34.75)	25 (21–35)	27 (17.5–34.5)	0.48

IQR: interquartile range

complications at 30 days postdischarge, between both groups. The peculiarity of our study is that it includes noncritical patients, who are the majority of those affected by COVID-19. In our center, use of the ultrasound conditioned the decision to admit patients for closer clinical management, while other studies have pointed to its role in controlling transmission²⁶ in the early phases of the disease.^{27,28} In part, this may be due to the early adoption of protective measures in patients with ultrasound findings that are suggestive of lung damage. The results show that the lung ultrasound identified more lung impairments missed by radiograph and routine care, which led to more hospitalizations, despite having noncritical symptoms. This fact could imply a higher risk due to hospitalization and an increase in healthcare costs. Although the detection of lung involvement is higher with ultrasound, the increase in hospital admission of these

patients did not show a clear benefit and there were no differences in prognosis between 2 groups. The difficulty in assessing mortality in our study may be due to the limited sample and population with low severity disease. More studies are needed to evaluate its prognostic value.

The most frequent findings in this initial phase of COVID-19–induced lung damage were confluent B-lines presenting as white lung, with a pattern of subpleural consolidation in posterobasal areas. The distribution of the lesions observed in our patients coincides with previously published studies.^{17,18,20,21,24,25,26}

While the lung ultrasound was not significantly predictive of our outcome variables, some limitations should be considered when drawing conclusions. First of all, the sample size was small, and the size could not be adjusted to what was estimated, so it is

possible that the power of the study differs from that initially calculated. The main reason is the context of the country-wide lockdown in effect at the time of the study, so that few patients with mild symptoms presented to emergency health services. A second limitation is that the ultrasound is a somewhat operator-dependent technique, which could give rise to some variations in the results. To minimize the risk of this bias, a single, experienced professional read all the results, with potential for 2 experts to review them with blinding maintained at all times. Thirdly, in a pandemic situation, the high prevalence of respiratory infection attributed to SARS-CoV-2 could have generated a bias because ultrasound findings are not apt to determine etiology, so all findings compatible with COVID-19 were considered as such. Finally, the changing management protocols, together with the heterogeneous management of the disease at different care levels and in different Spanish regions, could limit the application of conclusions. Detecting lung damage in this group of patients is the main objective, to begin early isolation and treatment. Taken together, our results support the possible utility of including the lung ultrasound in the early diagnostic process of noncritical SARS-CoV-2 patients. However, more studies are needed to confirm its prognostic value and justify the integration of the ultrasound at different care levels, due to its contribution to increasing hospital admissions and more risks and higher healthcare costs generated.

Declarations

Conflict of interests

The authors declare that they have no conflict of interest in relation to the present paper.

Author contributions, funding and ethics

All authors have confirmed their authorship, the lack of financing, and the preservation of patient confidentiality and respect for patient rights in the disclosure form and the copyright transfer form of the *Journal of Ultrasound in Medicine*. The study was approved by the clinical research ethics committee of the General University Hospital of Alicante (CEIm PI 2020/070, Ref 200029).

References

1. Miró Ò, González del Castillo J. Colaboración entre servicios de urgencias españoles para fomentar la investigación: a propósito de la creación de la red SIESTA (Spanish Investigators on Emergency Situations TeAm) y de la coordinación del macroproyecto UMC-19 (Unusual Manifestations of COVID-19). *Emergencias* 2020; 32:269–277.
2. Park M, Cook AR, Lim JT, Sun Y, Dickens BL. A systematic review of COVID-19 epidemiology based on current evidence. *J Clin Med* 2020; 9:967.
3. Gil-Rodrigo A, Miró O, Piñera P. Evaluación de las características clínicas y evolución de pacientes con COVID-19 a partir de una serie de 1000 pacientes atendidos en servicios de urgencias españoles. *Emergencias* 2020; 32:233–241.
4. Fu L, Wang B, Yuan T, et al. Clinical characteristics of coronavirus disease 2019 (COVID-19) in China: a systematic review and meta-analysis. *J Infect* 2020; 80:656–665.
5. Wong HYFH, Lam H, Fong A, et al. Frequency and distribution of chest radiographic findings in COVID-19 positive patients. *Radiology* 2020; 296:E72–E78.
6. Fang Y, Zhang H, Xie J, et al. Sensitivity of chest CT for COVID-19: comparison to RT-PCR. *Radiology* 2020; 296:E115–E117.
7. Guan W, Ni Z, Hu Y, et al. Clinical characteristics of coronavirus disease 2019 in China. *N Engl J Med* 2020; 382:1708–1720.
8. Zhang R, Ouyang H, Fu L, et al. CT features of SARS-CoV-2 pneumonia according to clinical presentation: a retrospective analysis of 120 consecutive patients from Wuhan city. *Eur Radiol* 2020; 30:4417–4426.
9. Alharthy A, Fagihi F, Abuhamdah M, et al. Prospective longitudinal evaluation of point-of-care lung ultrasound in critically ill patients with severe COVID-19 pneumonia. *J Ultrasound Med.* 2020; 9999:1–14. <https://doi.org/10.1002/jum.15417>.
10. Xu YH, Dong JH, An WM, et al. Clinical and computed tomographic imaging features of novel coronavirus pneumonia caused by SARS-CoV-2. *J Infect* 2020; 80:394–400.
11. Xie X, Zhong Z, Zhao W, Zheng C, Wang F, Liu J. Chest CT for typical 2019-nCoV pneumonia: relationship to negative RT-PCR testing. *Radiology* 2020; 296:E41–E45.
12. Ai T, Yang Z, Hou H, et al. Correlation of chest CT and RT-PCR testing in coronavirus disease 2019 (COVID-19) in China: a report of 1014 cases. *Radiology* 2020; 296:E32–E40.
13. Bai HX, Hsieh B, Xiong Z, et al. Performance of radiologists in differentiating COVID-19 from viral pneumonia on chest CT. *Radiology* 2020; 296:E46–E54.
14. Xiong Y, Sun D, Liu Y, et al. Clinical and high-resolution CT features of the COVID-19 infection: comparison of the initial and follow-up changes. *Invest Radiol* 2020; 55:332–339.



15. Pan F, Ye T, Sun P, et al. Time course of lung changes on chest CT during recovery from 2019 novel coronavirus (COVID-19) pneumonia. *Radiology* 2020; 295:715–721.
16. Shi H, Han X, Jiang N, et al. Radiological findings from 81 patients with COVID-19 pneumonia in Wuhan, China: a descriptive study. *Lancet Infect Dis* 2020; 20:425–434.
17. Volpicelli G, Lamorte A, Villén T. What's new in lung ultrasound during the COVID-19 pandemic. *Intensive Care Med* 2020; 46: 1445–1448.
18. Soldati G, Smargiassi A, Inchingolo R, et al. Proposal for international standardization of the use of lung ultrasound for COVID-19 patients; a simple, quantitative, reproducible method. *J Ultrasound Med* 2020; 9999:1–7.
19. Alzahrani SA, Al-Salamah MA, Al-Madani WH, Elbarbary MA. Systematic review and meta-analysis for the use of ultrasound versus radiology in diagnosing of pneumonia. *Crit Ultrasound J* 2017; 9:6.
20. Smith MJ, Hayward SA, Innes SM, Miller A. Point-of-care lung ultrasound in patients with COVID-19 – a narrative review. *Anaesthesia* 2020; 75:1096–1104.
21. Convissar DL, Gibson LE, Berra L, Bittner EA, Chang MG. Application of lung ultrasound during the COVID-19 pandemic: a narrative review. *Anesth Analg* 2020; 131:345–350.
22. Martín-Sánchez1 FJ, González del Castillo1 J, Valls Carbó A. Categorías diagnósticas y resultados a corto plazo en los pacientes con sospecha de COVID-19 atendidos en un servicio de urgencias. *Emergencias* 2020; 32:242–252.
23. Gil-Rodrigo A, Llorens P, Martínez-Buendía C, Luque-Hernández MJ, Espinosa B, Ramos-Rincón JM. Capacidad diagnóstica de la ecografía pulmonar en pacientes con COVID-19. *Emergencias* 2020; 32:340–344.
24. Peng Q, Wang X, Zhang L. Findings of lung ultrasonography of novel corona virus pneumonia during the 2019–2020 epidemic. *Intensive Care Med* 2020; 46:849–850.
25. Volpicelli G, Gargani L. Sonographic signs and patterns of COVID-19 pneumonia. *Ultrasound J* 2020; 12:22.
26. Chico-Sánchez P, Gras-Valentí P, Mora-Muriel JG. Impacto de la pandemia de COVID-19 en los trabajadores sanitarios del servicio de urgencias de un hospital terciario. *Emergencias* 2020; 32:227–232.
27. Brusasco C, Santori G, Bruzzo E, et al. Quantitative lung ultrasonography: a putative new algorithm for automatic detection and quantification of B-lines. *Crit Care* 2019; 23:288.
28. Huanh Y, Wang S, Liu Y, et al. A preliminary study on the ultrasonic manifestations of peripulmonary lesions of non-critical novel coronavirus pneumonia (COVID-19). *BMC Med* 2020. <https://doi.org/10.21203/rs.2.24.369/v1>.



ANEXOS

ANEXO 4. PUBLICACIONES DERIVADAS DE LA INVESTIGACIÓN. Artículo 4.

- Tung-Chen Y, Gil-Rodrigo A, Algora-Martín A, Llamas-Fuentes R, Rodríguez-Fuertes P, Marín-Baselga R, Alonso-Martínez B, Sanz Rodríguez E, Llorens Soriano P, Ramos-Rincón JM. The lung ultrasound “Rule of 7” in the prognosis of COVID-19 patients: results from a prospective multicentric study. *Med Clin.* 2021. En prensa. Doi: 10.1016/j.medcli.2021.07.012

Artículo Original

Revista científica: *Medicina Clínica*. ISSN 0025-7753

Índice de impacto: 1.725 (2020)

Cuartil JCR: segundo cuartil (195 de 529) Categoría

JCR: General & Internal Medicine





Original article

The lung ultrasound “Rule of 7” in the prognosis of COVID-19 patients: Results from a prospective multicentric study

Yale Tung-Chen^{a,b}, Adriana Gil-Rodrigo^{c,*}, Ana Algora-Martín^d, Rafael Llamas-Fuentes^e, Pablo Rodríguez-Fuertes^d, Raquel Marín-Baselga^d, Blanca Alonso-Martínez^f, Elena Sanz Rodríguez^g, Pere Llorens Soriano^{c,h}, José-Manuel Ramos-Rincón^{h,i}

^a Internal Medicine Department, University Hospital Puerta de Hierro, Majadahonda, Madrid, Spain

^b Medicine Department, Alfonso X El Sabio University, Madrid, Spain

^c Emergency Department, Alicante General University Hospital-ISABIAL, Alicante, Spain

^d Emergency Department, La Paz University Hospital, Madrid, Spain

^e Emergency Department, Reina Sofía University Hospital, Córdoba, Spain

^f Internal Medicine Department, Severo Ochoa University Hospital, Leganés, Spain

^g Emergency Department, 12 de Octubre University Hospital, Madrid, Spain

^h Clinical Medicine Department, Miguel Hernández University, Elche, Alicante, Spain

ⁱ Internal Medicine Department, Alicante General University Hospital-ISABIAL, Alicante, Spain

ARTICLE INFO

Article history:

Received 17 May 2021

Accepted 27 July 2021

Available online xxx

Keywords:

COVID-19

Chest

Point-of-care

C-reactive protein

Emergency departments

Logistic regression

ABSTRACT

Purpose: There is growing evidence regarding the imaging findings of coronavirus disease 2019 (COVID-19) in lung ultrasound (LUS), however the use of a combined prognostic and triage tool has yet to be explored.

To determine the impact of the LUS in the prediction of the mortality of patients with highly suspected or confirmed COVID-19. The secondary outcome was to calculate a score with LUS findings with other variables to predict hospital admission and emergency department (ED) discharge.

Material and methods: Prospective study performed in the ED of three academic hospitals. Patients with highly suspected or confirmed COVID-19 underwent a LUS examination and laboratory tests.

Results: A total of 228 patients were enrolled between March and September 2020. The mean age was 61.9 years (Standard Deviation – SD 21.1). The most common findings in LUS was a right posteroinferior isolated irregular pleural line (53.9%, 123 patients). A logistic regression model was calculated, including age over 70 years, C-reactive protein (CRP) over 70 mg/L and a lung score over 7 to predict mortality, hospital admission and discharge from the ED. We obtained a predictive model with a sensitivity of 56.8% and a specificity of 87.6%, with an AUC of 0.813 [$p < 0.001$].

Conclusions: The combination of LUS, clinical and laboratory findings in this easy to apply “rule of 7” showed excellent performance to predict hospital admission and mortality.

© 2021 Elsevier España, S.L.U. All rights reserved.

Ecografía pulmonar «regla de 7» en el pronóstico de los pacientes con COVID-19: resultados de un estudio prospectivo multicéntrico

RESUMEN

Objetivo: Existe una evidencia creciente con respecto a los hallazgos de imagen de la enfermedad por coronavirus 2019 (COVID-19) en la ecografía pulmonar (LUS), sin embargo, aún no se ha explorado el uso de una herramienta combinada de pronóstico y triaje.

El objetivo principal de este estudio fue determinar el impacto de la LUS en la predicción de la mortalidad de los pacientes con sospecha de afectación pulmonar por COVID-19. El objetivo secundario fue calcular una puntuación con los hallazgos del LUS con otras variables para predecir el ingreso hospitalario y el alta del servicio de urgencias (SU).

Palabras clave:

COVID-19

Tórax

Point-of-care

Proteína C reactiva

Medicina de urgencias

Regresión logística

* Corresponding author.

E-mail address: adri.gil.rodrigo@gmail.com (A. Gil-Rodrigo).

<https://doi.org/10.1016/j.medcli.2021.07.012>

0025-7753/© 2021 Elsevier España, S.L.U. All rights reserved.

Please cite this article as: Y. Tung-Chen, A. Gil-Rodrigo, A. Algora-Martín et al., The lung ultrasound “Rule of 7” in the prognosis of COVID-19 patients: Results from a prospective multicentric study, Med Clin (Barc), <https://doi.org/10.1016/j.medcli.2021.07.012>



Material y métodos: Estudio prospectivo realizado en urgencias de tres hospitales académicos, en pacientes con sospecha de COVID-19 o confirmación de esta, a los que se sometió a un examen de LUS y pruebas de laboratorio.

Resultados: Se inscribieron un total de 228 pacientes entre marzo y septiembre de 2020. La edad media fue de 61,9 años (DE 21,1). El hallazgo más común en la LUS fue la irregularidad pleural posteroinferior derecha (53,9%, 123 pacientes). Se calculó un modelo de regresión logística, que incluyó la edad mayor de 70 años, proteína C reactiva (PCR) mayor de 70 mg/L y puntuación de afectación pulmonar mediante LUS score superior a 7 para predecir la mortalidad, el ingreso hospitalario y el alta del SU. Se obtuvo una sensibilidad del 56,8% y una especificidad del 87,6%, con un AUC de 0,813 [$p < 0,001$] para dicho modelo predictivo, en materia de mortalidad.

Conclusiones: La combinación de LUS, hallazgos clínicos y de laboratorio en esta «regla de 7» de fácil aplicación se mostró de utilidad para predecir el ingreso hospitalario y la mortalidad.

© 2021 Elsevier España, S.L.U. Todos los derechos reservados.

Introduction

More than a year after the declaration of a global pandemic due to the novel coronavirus disease (COVID-19), with more than 220 million confirmed cases worldwide,¹ high income countries continue to explore new tools for an improved diagnosis and treatment protocols while lower income countries are trying to adapt their hospital's capacity in order to prevent a system collapse.²

To date, over one million deaths have been reported globally, of which 55% were reported in the American continent.³ Moreover, 8 out of 10 deaths reported in the United States have been in adults over 65 years old.⁴ These facts enhance the critical need for an accessible, low cost diagnostic method and an easy-to-use tool for the early risk stratification in COVID-19 patients.⁵ Lung ultrasound (LUS) qualifies for such a purpose, providing an evidence-based method which will aid to stratify patients depending on their risk of critical care need or death, hence conditioning their need to be admitted or transferred to a better equipped center.⁶ Due to these characteristics, LUS seems an optimal tool for some special populations,⁷ such as pregnant women, children and the elderly.

COVID-19 pandemic has been associated with high mortality rates, notably in patients older than 65 year with multimorbidity,⁸ therefore it is pivotal to keep researching for practical, accessible and easy to use diagnostic and prognostic methods which could determine whether a patient will present complications, thus the need to be closely monitored. This could be a big change in daily practice in some non-hospital settings, such as nursing homes.⁹

Furthermore, an evidence-based LUS approach could be included in multi-criteria decision analysis systems in order to prioritize patients for hospital admission in low-income areas with limited resources.¹⁰

To our best knowledge, the formulation of such an approach is in need for more research. We aimed to determine the impact of LUS, in combination with other clinical variables and laboratory parameters in the prediction of mortality, hospital admission and ED discharge of patients with highly suspected or confirmed coronavirus disease (COVID-19).

Patients and methods

Study population

This was a prospective study performed in the emergency department (ED) of three academic hospitals, conducted in accordance with the Declaration of Helsinki, and approved by the Research Ethics Committee of each University Hospital involved. Informed consent was obtained from each enrolled patient.

Patient selection

Patients admitted to the ED with a clinical suspicion of COVID-19 (temperature above 37.2 °C, acute respiratory symptoms, gastrointestinal symptoms, or fatigue) requiring X-ray for evaluation were included. We excluded patients < 18 years or those who declined to participate. A sample of patients who met these inclusion criteria were enrolled and prospectively studied.

Initial patient assessment and data collection

We collected the clinical data directly by an individual review of the patient's electronic clinical records from the hospital's database (DXC-HCIS-Healthcare Information System). The clinical data collected through individual review included age, sex, comorbidities, previous treatment, influenza vaccines in the past two years and symptoms.

Laboratory results (hemogram, basic metabolic panel [e.g., glucose, electrolytes, kidney function, liver enzymes], lactate dehydrogenase [LDH], ferritin, C-reactive protein [CRP], procalcitonin, blood gases [lactate and pH], and coagulation [D-dimer, international normalized ratio, partial thromboplastin time, fibrinogen]) were obtained from various hospital data management systems, and information regarding treatment provided during hospital stay was collected from the electronic prescription system.

Both patient selection and assessment were performed by the treating physician, who notified the sonographers of a potential study subject. To guarantee the sonographers were blinded, they did not have access to the patients' data.

Ultrasound data collection

Patients underwent chest X-ray or chest Computed Tomography (CT), performed by fellowship-trained radiologists together with a LUS, performed by ultrasound fellowship-trained emergency physicians according to the American College of Emergency Physicians ultrasonographic guidelines, with more than 10 ultrasound exams performed per week, and 5 years of experience in performing and interpreting LUS¹¹. Therefore, an opportunity sampling method was implemented for patient selection.

Participants underwent ultrasonographic measurement of the inferior vena cava (IVC) and a focused cardiac ultrasound (FOCUS). The ultrasound examination of the IVC poses the necessity to consider possible confounding factors. There are situations when the decrease of IVC diameter is not related to progression to hypovolemia, and may be linked to increased abdominal pressure, or an abnormal inspiratory effort. Some specific cardiac and pulmonary conditions determining an obstacle to the venous return or in alveolar hyperinflation, and so on; so, it is essential to consider the clinical settings.

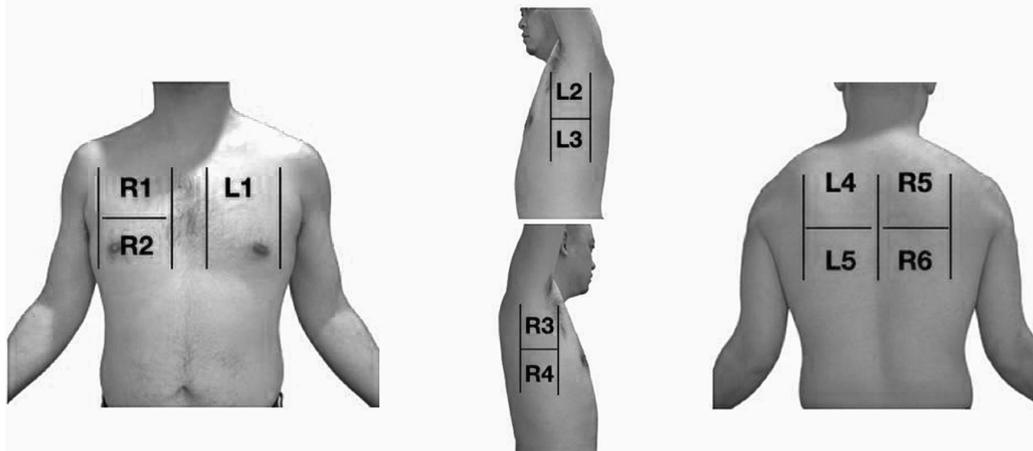


Fig. 1. The 11 zones of the chest. R – RIGHT. L – LEFT. R1 and R2 are right anterior; R3 and R4, right lateral; R5 and R6 are right posterior. L1 is left anterior; L2 and L3 are left lateral and L4, L5 are left posterior.

A LUS was performed following a 11-zone protocol (Fig. 1).¹² Each intercostal space of the upper and lower parts of the anterior, lateral, and posterior regions of the left and right chest wall was carefully examined. Findings were defined and recorded as follows (Fig. 2)^{13,14}:

- A-lines: horizontal reverberation artifacts parallel to the pleural line (Fig. 2a).
- B-lines: hyperechoic vertical artifacts that arise from the pleural line, extending to the bottom of the screen without fading that erases the A-line artifact.
 - o Confluent B-lines: multiple converging or coalescent B-lines (Fig. 2c).
 - o Isolated B-lines: discrete, well demarcated B-lines (Fig. 2b).
- Irregular pleural line: indented or broken pleural line (Fig. 2b).
- Small consolidations: consolidations (hypoechoic areas) smaller than 1 cm in diameter, surrounded by a hyperechoic artifact tail (Fig. 2b).
- Lobar consolidations: larger (over 1 cm) consolidation areas with or without the presence of air bronchograms (Fig. 2d).
- Pleural effusion: a typically anechoic space between the parietal and visceral pleura (Fig. 2e).

A compatible LUS exam was considered a pattern of B-lines, isolated or confluent, irregular pleural lines, and/or subpleural consolidations.

The examinations were performed using a GE LOGIQ e ultrasound system fitted with a phased and curvilinear array transducer (1.5–4.5 MHz) (General Electrics Healthcare, Madrid, Spain) as a cart-based device, a Butterfly IQ (Butterfly Network, Guilford, CT, USA) as a hand-held device and using a SonoSite Edge II with a phased and curvilinear array transducer at another site involved.

The sonographers were blinded to the patient's past medical history, vital signs, symptoms, laboratory measurements and therapy. The results of the ultrasound were recorded in the patient's medical history, and this information was available to the treating physician, who adjusted the therapy based on these findings. However, the analytical and X-ray request depended on the clinical criteria of the treating physician, who in no case was previously aware of the ultrasound results. Only in the case of pregnant women was this information provided to avoid taking a chest X-ray.

Outcome measures and definitions

The main purpose of this study was to describe and correlate the LUS findings of the disease in patients with COVID-19 admitted to the ED with prognosis. The primary outcome was to determine the impact of the LUS and mortality of patients with highly suspected or confirmed coronavirus disease (COVID-19). The secondary outcome was to calculate a score with LUS findings in combination with other variables (laboratory markers, physical exam, demographics) to predict Hospital admission and emergency department (ED) discharge.

We defined a confirmed case as any patient with clinical symptoms and positive RT-PCR, and a high suspicion case as any patient with negative RT-PCR but compatible clinical symptoms and typical X-ray, CT scan or LUS.

We developed a numeric lung score based on the pathological findings in each lung echographic area, taking as a reference Soldati et al. score.¹⁵ Although we differentiated eleven lung echographic areas (Fig. 1) and gave each pathological finding a different score (Fig. 2):

- Irregular pleural lines and focal B lines: 1 point
- Confluent B lines: 2 points
- Subpleural or lobar consolidation or pleural effusion: 3 points

We summed every area's points, obtaining the patient's lung score, ranging from 0 to 33.

Statistical analysis

Baseline characteristics are presented as mean and standard deviation (SD) for continuous variables and count and proportions for categorical variables. For group comparisons, we used a *t*-test for continuous variables and the chi-squared or Fisher's exact test for categorical variables. The correlations between continuous variables were tested using Spearman's rho test for categorical variables. Mean values were reported, along with 95% confidence intervals (CIs). Statistical significance was set at $p < 0.05$.

Then a logistic regression analysis was performed to obtain a model that could predict the outcome variables. Statistical analyses were conducted with IBM SPSS software v20.0 (SPSS Inc., Chicago, IL, USA).

Our aim was to determine the impact of LUS, in combination with other clinical variables and laboratory parameters in the

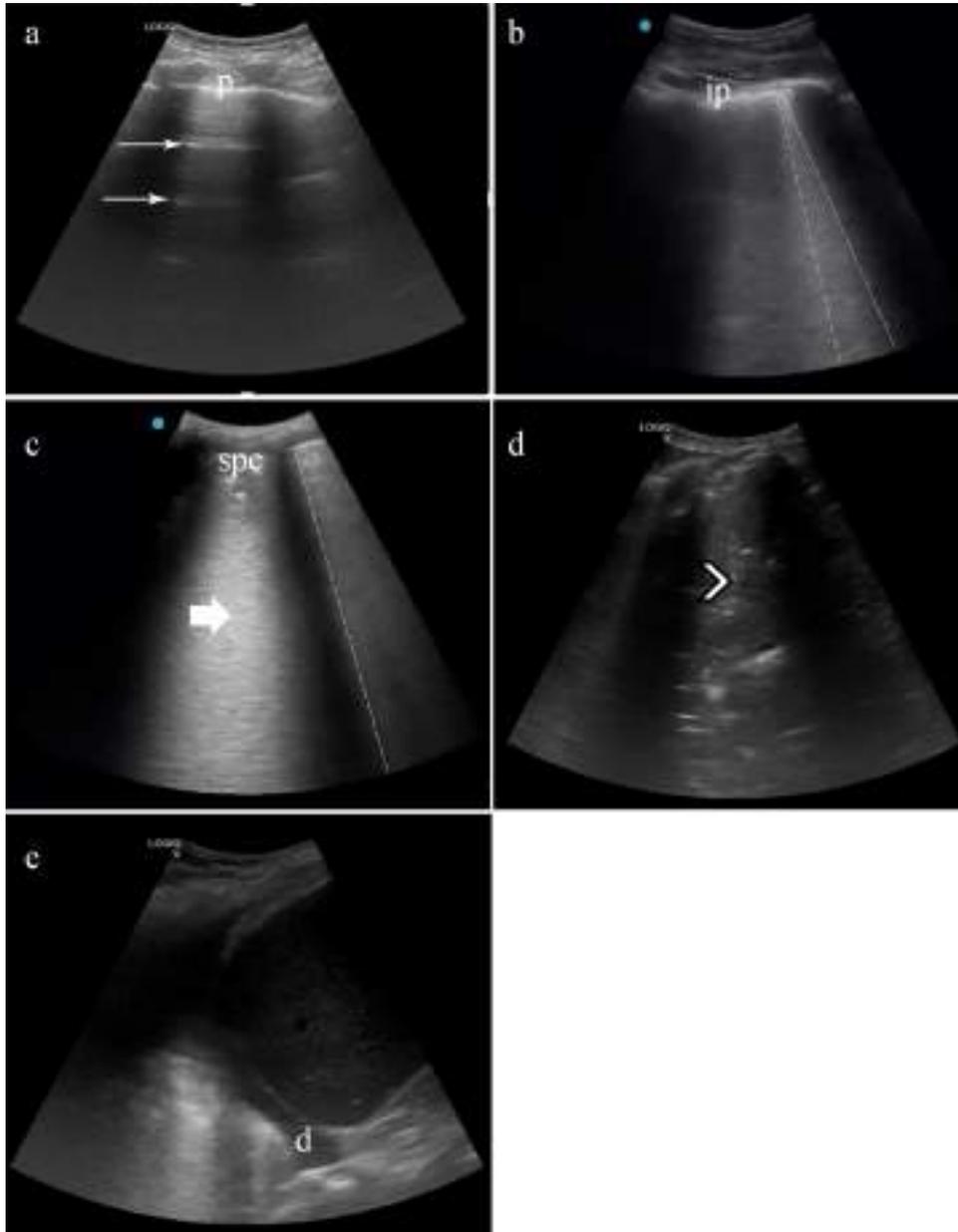


Fig. 2. Lung ultrasound in patients with COVID-19 and lung score. (a) A lines: pattern of horizontal (thin arrow) lines parallel to pleura (p). (b) Focal B lines. Pattern of vertical lines that reach the depth of field and start from the pleura line (dashed line). The pleural line is fragmented, like irregular pleura (ip). (c) Confluent B lines. In the form of a “white lung” (thick arrow) the B lines (dashed line) converge. The pleural line increases her irregularity, generating a subpleural consolidation (spc). (d) If the subpleural consolidation progresses, or in superinfection cases, translobar consolidations appear (arrowhead), achieving a look liver tissue-like. Pleural effusion could appear in severe cases (d). Lung score: We summed every area’s points, obtaining the patient’s lung score, ranging from 0 to 33. *: Irregular pleural lines and focal B lines = 1 point, **: Confluent B lines = 2 point, ***: Subpleural or lobar consolidation or pleural effusion = 3 points.

prediction of mortality, hospital admission and ED discharge of patients with highly suspected or confirmed COVID-19.

Results

A total of 228 patients were enrolled between March and September 2020 (Fig. 3). The mean age was 61.9 years (SD 21.1), and 131 (57.5%) patients were women. 92 patients (40.4%) of the patients had hypertension, most receiving angiotensin-converting-enzyme inhibitors or angiotensin receptor blocker therapy. The most common presenting symptom was dyspnea (82.9%) and fever (86.6%). The patients were normotensive and had low oxygen saturation (93.9%, SD 5.8, with a respiratory rate of 15 rpm (SD

4.1). The mean lymphocyte count was 1.561×10^9 (SD 1.5), CRP was 57.2 mg/L (SD 86.3, Normal Value: 0–10 mg/L), and LDH was 281.2 U/L (SD 184.6; NV: 140–280 U/L) at admission (see Table 1).

In the group of patients who died, the mean lung score was 13.9 (SD 7.1), CRP of 122.8 mg/L (SD 102.3) and age of 81.8 years (SD 12.9) in comparison with a lung score of 9.1 (7.3), CRP of 43.3 (SD 75.9) and age of 57.9 (SD 20.1) in the group of patients who survived ($p < 0.001$).

In the group of patients were admitted to the hospital, the mean lung score was 12.9 (SD 6.9), CRP of 86.4 mg/L (SD 96.6) and age of 70.2 years (SD 18.3) in comparison with a lung score of 6.0 (6.2), CRP of 15.2 (SD 42.4) and age of 51.0 (SD 19.4) in the group of patients who were discharged from the ED ($p < 0.001$).

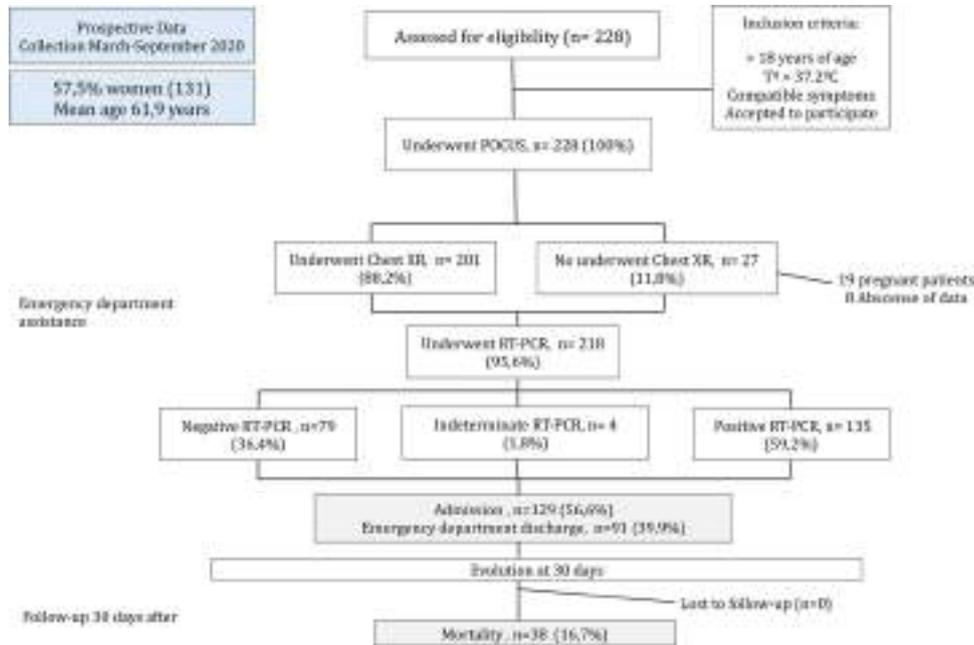


Fig. 3. Participant flow chart.

Imaging modalities: chest X-ray and ultrasound studies

All the included patients underwent a LUS study, and almost all of them had a chest X-ray (see Table 2). The most frequent pattern in the chest X-ray were an interstitial pattern (31.1% [71 patients out of 201]), and ground-glass opacities (GGOs) (30.3% [69 patients out of 201]). 37.7% (86 patients out of 228) of them had a normal chest X-ray. 37.7% (86 patients of 201) of patients had a completely normal chest X-ray. 27 patients in whom no chest X-ray data was available (did not undergo chest X-ray due to clinical circumstances-pregnancy, availability, etc.- or because there is no data in the clinical system). Some radiographs were delayed and those not performed at the time of ultrasound were not considered.

Regarding the LUS, the most common findings were right posteroinferior isolated irregular pleural lines (53.9%, 123 patients), followed by left posteroinferior isolated irregular pleural lines (52.6% [120 patients out of 228]). 13.6% (31 patients out of 228) patients had pleural effusion.

Primary outcome: correlation between lung score and mortality

The primary goal of this investigation was to describe and correlate the LUS findings of the disease in patients with COVID-19 admitted to the ED.

Setting the lung score threshold at 7 points, we found a sensitivity of 76.3% and a specificity of 48.4% (p=0.005), the specificity increased to 63.7% but with a decrease of the sensitivity to 63.7% (p=0.002) if the lung score was set at 10 points.

An analysis of receiver operating characteristic curves (Fig. 3) showed the area under the curve [AUC] for age over 70 years, CRP over 70 mg/L and lung score over 7.

We generated a logistic regression model using age over 70 years, CRP over 70 mg/L and lung score over 7 to predict mortality, hospital admission and discharge from the ED.

Globally, using these three parameters (age over 70 years, CRP over 70 mg/L and lung score over 7) we obtained a predictive model with a sensitivity of 56.8% and specificity of 87.6%, with an AUC of 0.813 (p<0.001) to predict mortality. A sensitivity of 88.5% and

specificity of 53.3%, with an AUC of 0.769 (p<0.001) to predict hospital admission, and a sensitivity of 61.5% and specificity of 89.2%, with an AUC of 0.813 (p<0.001) to predict discharge from ED (Fig. 4).

Secondary outcome: correlation between lung score and hospital admission

We used a predictive logistic regression model using lung score > 7, obtaining an AUC of 0.784, [95% CI 0.724–0.845, p<0.001]. Setting the lung score threshold at 7 points, we found a sensitivity of 72.9% and a specificity of 66.7% (p<0.001), which changed to sensitivity of 58.9% and specificity of 82.8% (p<0.001) if the lung score was 10 points.

Globally, using the three parameters (age over 70 years of age, CRP over 70 mg/L and lung score over 7) predicted hospital admission. We obtained a predictive model with a sensitivity of 88.5% and specificity of 53.3%, with an AUC of 0.769 (p<0.001)

Correlation between lung score and discharge from the ED

We used a predictive logistic regression model using lung score > 7, obtaining an AUC of 0.800, CI 0.740–0.859, p<0.001. Setting the lung score threshold at 7 points, we found a sensitivity of 70.3% and a specificity of 73% (p<0.001), which increased to sensitivity of 85.7% and decreased specificity of 58.4% (p<0.001) if the lung score was 10 points.

Discussion

Easy to access and reliable diagnostic methods which can predict prognosis in COVID-19 are vital in non-hospital settings and areas with limited resources. Some studies start to point out that LUS could be a first-line diagnostic tool alternative to conventional chest X ray and CT scan, including the critically ill patients, where some LUS scores have already been suggested.^{16,17} Other studies have started to use multi-criteria system analysis in hospital settings to prioritize admissions.¹⁰

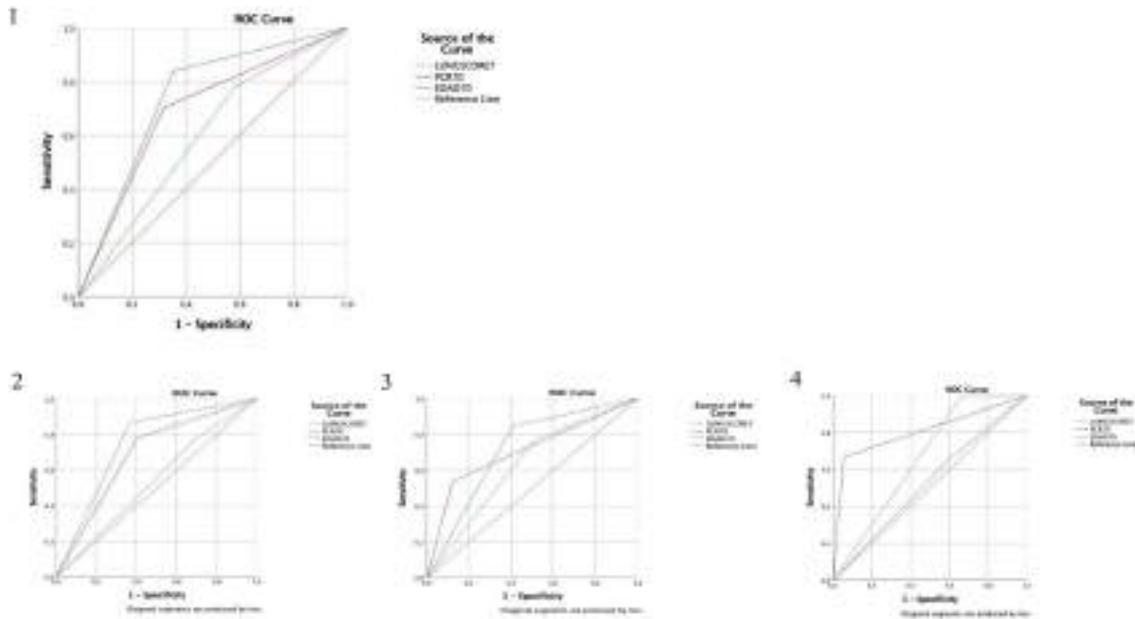


Fig. 4. Receiver operating characteristic (ROC) curve for predicting mortality. Orange line = reference line; blue line = only LUS score > 7; red line = LUS score > 7 + CRP > 70 mg/L; green line = LUS score > 7 + CRP > 70 mg/L + age > 70. (1) All patients with clinical COVID-19 compatible. Receiver operating characteristic (ROC) curve for predicting mortality according to lung ultrasonography (LUS) score above 7 [area under the curve (AUC) of 59.9%, $p = 0.064$], with also CRP above 70 [AUC of 69.3%, $p \leq 0.001$] and adding Age above 70 [AUC of 74.3%, $p < 0.001$]. (2) Patients with clinical COVID-19 compatible and positive RT-PCR. Receiver operating characteristic (ROC) curve for predicting mortality according to lung ultrasonography (LUS) score above 7 [area under the curve (AUC) of 54%, $p = 0.557$], with also CRP above 70 [AUC of 68.9%, $p = 0.006$] and adding Age above 70 [AUC of 75%, $p < 0.001$]. (3) Patients with clinical COVID-19 compatible and negative RT-PCR. Receiver operating characteristic (ROC) curve for predicting mortality according to lung ultrasonography (LUS) score above 7 [area under the curve (AUC) of 63.0%, $p = 0.154$], with also CRP above 70 [AUC of 70.8%, $p = 0.022$] and adding Age above 70 [AUC of 71.9%, $p = 0.016$]. (4) Patients with clinical COVID-19 compatible, chest X-ray COVID-19 compatible and negative RT-PCR. Receiver operating characteristic (ROC) curve for predicting mortality according to lung ultrasonography (LUS) score above 7 [area under the curve (AUC) of 66.7%, $p = 0.230$], with also CRP above 70 [AUC of 80.6%, $p = 0.028$] and adding Age above 70 [AUC of 52.8%, $p = 0.841$].

According to the Centers for Disease Control and Prevention (CDC), the total number of excess deaths from January to October 2020 among 75–84 years of age was 94,646. Overall, numbers of deaths among persons this aged was 21.5% above average. Although not only SARS-CoV2 contributes to this data, during this period can make a special contribution. Examined by race and ethnicity, the largest increase was in Hispanic people (53.6%).¹⁸

Our investigation aimed to create a score which could correlate with mortality, so it could be put into practice in non-hospital settings and lower income areas and help prioritize which patients needed transferring to a medical facility for closer monitoring. Some studies have used lung ultrasound as a triage for symptomatic patients outside hospital settings.¹⁵

The combined score we produced includes three factors – age, CRP and LUS findings – which could be obtained in many settings. Regarding age, it is well known that it is a negative prognostic factor in COVID-19 patients, rising to a 32.5% mortality rate in severe cases.¹⁹ Nevertheless, age only is a lacking method of triage, for the older global population greatly exceeds the health systems' capacity.

Moreover, Chinese studies CRP has been found to be an independent predictor of adverse outcomes with a high sensitivity and specificity.²⁰ Elevation of CRP has also been positively correlated with chest CT findings and severity of COVID-19.²¹

Concerning LUS examination, some authors claim it can replace the stethoscope – which is challenged as efficient in viral pneumonias –, a way to guarantee both patients' right to be thoroughly examined and the health care providers safety.²²

There is growing literature suggesting LUS as safe and easily accessible tool, which helps in early correct diagnosis, appropriate management and a positive correlation with prognosis.^{23–26}

To the best of the authors' knowledge, this is the first time that age, CRP and LUS findings have been combined in a score which can predict hospital admission and mortality. We believe this approach is a simple and reproducible one, which can be put into use in a varied range of settings, inside and outside hospitals. Future research could further explore the clinical implications and prognosis of scores such as the one we propose.

The findings in our study should be interpreted with its limitations. First, the sample size was a medium one, and it included patients with sufficient severity of symptoms to consult in the ED. Further studies should explore the role of combined Scores outside a Hospital setting and with a greater sample size. Second, our study did not take into account other factors (e.g., therapy against COVID-19 or symptomatic therapy) in the association between our score and hospital admission rate and mortality. Thirdly, in a pandemic situation, the high prevalence of respiratory infection attributed to SARS-CoV-2 could have generated a bias because ultrasound findings are not apt to determine etiology, so all findings compatible with COVID-19 were considered as such. Another limitation is the chance of misdiagnosis, since there might be other diseases mimicking COVID-19 or even more, the performance of the RT-PCR is not 100% accurate, this could be a challenge to interpret the LUS findings. This limitation was minimized given the patients were followed-up by reviewing their electronic history, and any complications were recorded. Moreover, LUS findings might become paramount in negative or indeterminate PCR patients, for it could indicate a change in patient diagnosis or therapy.²⁷ On the other hand, the treating physician knows the LUS findings; so this could modified the management. Finally, our score needs an experienced sonographer to evaluate LUS findings.

Table 1
Demographics and clinical characteristics of patients included (N=228).

Demographics	
Gender (female) – N (%)	131 (57.5)
Age (years) mean (SD)	61.9 (21.2)
Age > 70 years – N (%)	84 (36.8)
Past medical history – N (%)	
Pulmonary disease	53 (23.2)
Diabetes mellitus	42 (18.4)
Hypertension	92 (40.4)
Obesity	29 (12.7)
Previous NSAID therapy	17 (7.5)
Previous ACEi/ARB therapy	55 (24.1)
Symptoms	
Dyspnea – mean (SD)	82.9 (130.7)
Fever – mean (SD)	86.6 (129.4)
Myalgias – N (%)	87 (38.2)
Gastrointestinal symptom – N (%)	32 (14)
Cough – N (%)	128 (56.1)
Chest pain – N (%)	39 (17.1)
Anosmia/ageusia – N (%)	15 (6.6)
Physical exam	
SBP (mmHg) mean (SD)	129.5 (22.8)
DBP (mmHg) mean (SD)	76.5 (13.3)
Respiratory rate (rpm) mean (SD)	15.6 (4.1)
Temperature (°C) mean (SD)	39.9 (4.3)
SO ₂ (%) mean (SD)	93.9 (5.9)
Laboratory results – mean (SD)	
WBC × 10 ⁹ /L	7617.1 (3714.3)
Lymphocyte × 10 ⁹ /L	1561.6 (1520.1)
LDH – U/L	281.2 (184.6)
pO ₂ – mmHg	75.2 (41.5)
pCO ₂ – mmHg	31.3 (13.9)
D-dimer – ng/mL	3595.8 (13,750.7)
PCT – ng/mL	1.6 (9.8)
C-reactive protein – mg/L	57.2 (86.3)
Troponin I – ng/mL	73.2 (544.3)
NT-proBNP – pg/mL	1443.9 (3752.1)
Ferritin – ng/mL	508.3 (861.4)
C-reactive protein > 70 mg/L – N (%)	72 (39.6)
SARS-CoV-2 (PCR) test – N (%)	
Positive	135 (59.2)
Negative	79 (34.6)
Indeterminate	4 (1.8)
Follow-up – N (%)	
Admission	129 (56.6)
Discharge from E.D.	91 (39.9)
Mortality	38 (16.7)

ACEi: angiotensin-converting-enzyme inhibitors. ARB: angiotensin receptor blockers; E.D.: Emergency Department; LDH: lactate dehydrogenase; NT-ProBNP: N-terminal pro-brain natriuretic peptide; PCR: polymerase chain reaction; PCT: procalcitonin; SD: standard deviation.

Conclusion

The combination of LUS, clinical and laboratory findings in this study to apply “rule of 7” (LUS score > 7, age > 70 year-old and CRP > 70 mg/L) showed a good to excellent performance to predict hospital admission and mortality.

Authors' contributions

All authors read and approved the final manuscript. All authors have contributed to this work. Conception and design: YTC, AGR. Analysis and interpretation: YTC, AGR. Data collection: YTC, PRF, RFF, AGR. Writing the article: AAM. Critical revision of the article: YTC, PRF, RFF, AAM, AGR, JMRR, PLS, RMB. Final approval of the article: YTC, PRF, RFF, AGR, AAM, JMRR, RMB, PLS. Statistical analysis: YTC. Overall responsibility: YTC.

Table 2
Imaging modalities (chest X-ray and point-of-care ultrasound) findings of patients included (N = 228).

Imaging modalities	
Chest X-ray – N (%)	
Normal	86 (37.7)
Ground-glass opacity (GGO)	69 (30.3)
Interstitial pattern	71 (31.1)
Unilobar	18 (7.9)
Multilobar	11 (4.8)
Bilateral	85 (37.3)
Point-of-care ultrasonography (POCUS) results	
Pleural effusion	31 (13.6)
Right posteroinferior confluent B-lines	77 (33.8)
Left posteroinferior confluent B-lines	82 (36)
Right posteroinferior focal B-lines	86 (37.7)
Left posteroinferior focal B-lines	76 (33.3)
Right posteroinferior irregular pleural B-lines	123 (53.9)
Right posterosuperior irregular pleural B-lines	86 (37.7)
Left posteroinferior irregular pleural B-lines	120 (52.6)
Left posterosuperior irregular pleural B-lines	89 (39)
Right posteroinferior subpleural consolidation	63 (27.6)
Left posteroinferior subpleural consolidation	66 (28.9)
Lung score > 7	127 (55.7)
Lung score > 10	93 (40.8)

Availability of data and material

This work, figures and tables, have not been previously published and reproduced from another source.

Ethics approval

We certify that this research was conducted in conformity with ethical principles of our institution. This study was carried out in strict compliance with the principles of the Declaration of Helsinki.

Consent to participate

Under the exceptional circumstances generated by the COVID-19 pandemic, the urgent need to obtain feasible data related to this new disease, and the noninterventional and retrospective nature of the project, the requirement that written patient consent be obtained to be included in the study was waived. All patients were codified by investigators of the participating centers before entering their data into the general database, thereby ensuring patient anonymity to investigators analyzing the database. This study was carried out in strict compliance with the principles of the Declaration of Helsinki. The authors designed the study, gathered and analyzed the data, vouched for the data and analysis, wrote the article, and decided to publish.

Data access and responsibility

The principal investigator, Yale Tung Chen, had full access to all of the data in the study and takes responsibility for the integrity of the data and the accuracy of the data analysis.

Funding

This work has not been supported by public grants or financial support. No sources of funding were used to assist in the preparation of this study. This research did not receive any specific grant from funding agencies in the public, commercial, or not-for-profit sectors.



Conflicts of interest

Each author certifies that he has no commercial associations that might pose a conflict of interest in connection with the submitted article.

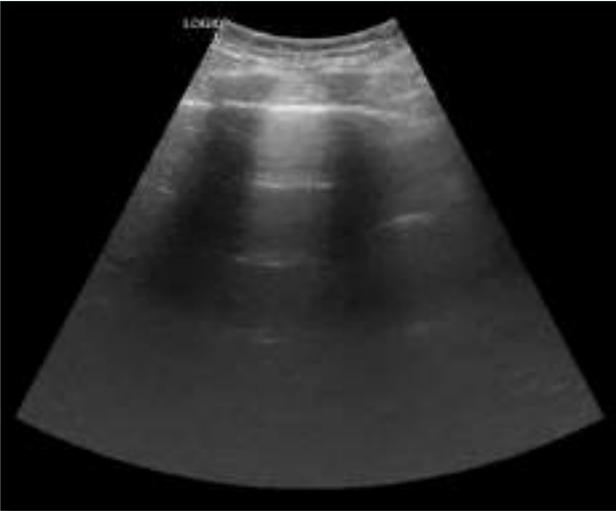
References

1. WHO. Coronavirusdisease pandemic. Im internet: <https://www.who.int/emergencies/diseases/novel-coronavirus-2019> [accessed 09.07.2021].
2. Tanne JH, Hayasaki E, Zastrow M, Pulla P, Smith P, Rada AG. Covid-19: how doctors and healthcare systems are tackling coronavirus worldwide. *BMJ*. 2020;368:m1090, <http://dx.doi.org/10.1136/bmj.m1090> [Im Internet].
3. WHO. Weekly epidemiological update on Coronavirus disease. October 2020. Im Internet: <https://www.who.int/publications/m/item/weekly-epidemiological-update-5-october-2020> [accessed 28.10.20].
4. CDC. Older Adults. 2020. Im Internet: <https://www.cdc.gov/coronavirus/2019-ncov/need-extra-precautions/older-adults.html> [accessed 25.10.20].
5. Brahier T, Meuwly JY, Pantet O, Brochu-Vez MJ, Gerhard-Donnet H, Hartley MA, et al. Lung ultrasonography for risk stratification in patients with COVID-19: a prospective observational cohort study. *Clin Infect Dis*. 2020;ciaa1408, <http://dx.doi.org/10.1093/cid/ciaa1408>.
6. Galloway JB, Norton S, Barker RD, Brooks A, Carey I, Clarke BD, et al. A clinical risk score to identify patients with COVID-19 at high risk of critical care admission or death: an observational cohort study. *J Infect*. 2020;81:282-8, <http://dx.doi.org/10.1016/j.jinf.2020.05.064>.
7. Moro F, Buonsenso D, Moruzzi M, Inchingolo A, Smargiassi A, Demi L, et al. How to perform lung ultrasound in pregnant women with suspected COVID-19. *Ultrasound Obstet Gynecol*. 2020;55:593-8, <http://dx.doi.org/10.1002/uog.22028>.
8. Nouvenne A, Ticinesi A, Parise A, Prati B, Esposito M, Cocchi V, et al. Point-of-care chest ultrasonography as a diagnostic resource for COVID-19 outbreak in nursing homes. *J Am Med Dir Assoc*. 2020;21:919-23, <http://dx.doi.org/10.1016/j.jamda.2020.05.050>.
9. Veronese N, Sbrigiò LG, Valle R, Marin L, Boscolo Fiore E, Tiozzo A. Prognostic value of lung ultrasonography in older nursing home residents affected by COVID-19. *J Am Med Dir Assoc*. 2020;21:1384-6, <http://dx.doi.org/10.1016/j.jamda.2020.07.034>.
10. De Nardo P, Gentilotti E, Mazzaferri F, Cremonini E, Hansen P, Goossens H, et al. Multi-Criteria Decision Analysis to prioritize hospital admission of patients affected by COVID-19 in low-resource settings with hospital-bed shortage. *Int J Infect Dis*. 2020;98:494-500, <http://dx.doi.org/10.1016/j.ijid.2020.06.082>.
11. Ultrasound guidelines: emergency, point-of-care and clinical ultrasound guidelines in medicine. *Ann Emerg Med*. 2017;69:27-54. <https://doi.org/10.1016/j.annemergmed.2016.08.457>.
12. Soummer A, Perbet S, Brisson H, Arbelot C, Constantin J-M, Lu Q, et al. Ultrasound assessment of lung aeration loss during a successful weaning trial predicts postextubation distress. *Crit Care Med*. 2012;2064-72, <http://dx.doi.org/10.1097/CCM.0b013e3182468ae>.
13. Volpicelli G, Lamorte A, Villén T. What's new in lung ultrasound during the COVID-19 pandemic. *Intensive Care Med*. 2020;46:1445-8, <http://dx.doi.org/10.1007/s00134-020-06048-9>.
14. Volpicelli G, Elbarbary M, Blaivas M, Lichtenstein DA, Mathis G, Kirkpatrick AW, et al. International evidence-based recommendations for point-of-care lung ultrasound. *Intensive Care Med*. 2012 Apr;38:577-91, <http://dx.doi.org/10.1007/s00134-012-2513-4>.
15. Soldati G, Smargiassi A, Inchingolo R, Buonsenso D, Perrone T, Briganti TF, et al. Is there a role for lung ultrasound during the COVID-19 pandemic? *J Ultrasound Med*. 2020;39:1459-62, <http://dx.doi.org/10.1002/jum.15284>.
16. Allinovi M, Alberto P, Giacalone M, Amerio A, Delsante M, Odone A, et al. Lung ultrasound may support diagnosis and monitoring of COVID-19 pneumonia. *Ultrasound Med Biol*. 2020;46:2908-17, <http://dx.doi.org/10.1016/j.ultrasmedbio.2020.07.018>.
17. Bouhemad B, Brisson H, Le-Guen M, Arbelot C, Lu Q, Rouby JJ. Bedside ultrasound assessment of positive end-expiratory pressure-induced lung recruitment. *Am J Respir Crit Care Med*. 2011;183:341-7, <http://dx.doi.org/10.1164/rccm.201003-0369OC>.
18. Rossen LM, Branum AM, Ahmad FB, Sutton P, Anderson RN. Excess deaths associated with COVID-19, by age and race and ethnicity - United States, 2020. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep*. 2020;69:1522-7, <http://dx.doi.org/10.15585/mmwr.mm6942e2>.
19. Li X, Xu S, Yu M, Wang K, Tao Y, Zhou Y, et al. Risk factors for severity and mortality in adult COVID-19 inpatients in Wuhan. *J Allergy Clin Immunol*. 2020;146:110-8, <http://dx.doi.org/10.1016/j.jaci.2020.04.006>. S0091-6749(20)30495-4.
20. Luo X, Zhou W, Yan X, Guo T, Wang B, Xia H, et al. Prognostic value of C-reactive protein in patients with COVID-19. *Clin Infect Dis*. 2020;71:2174-9, <http://dx.doi.org/10.1093/cid/ciaa641>.
21. Tan C, Huang Y, Shi F, Tan K, Ma Q, Chen Y, et al. C-reactive protein correlates with computed tomographic findings and predicts severe COVID-19 early. *J Med Virol*. 2020;92:856-62, <http://dx.doi.org/10.1002/jmv.25871>.
22. Buonsenso D, Pata D, Chiaretti A. COVID-19 outbreak: less stethoscope, more ultrasound. *Lancet Respir Med*. 2020;8:27, [http://dx.doi.org/10.1016/S2213-2600\(20\)30120-X](http://dx.doi.org/10.1016/S2213-2600(20)30120-X).
23. Peyrony O, Marbeuf-Gueye C, Truong V, Giroud M, Riviere C, Khenissi K, et al. Accuracy of Emergency Department clinical findings for diagnostic of coronavirus disease-2019. *Ann Emerg Med*. 2020;76:405-12, <http://dx.doi.org/10.1016/j.annemergmed.2020.05.022>.
24. Piliego C, Strumia A, Stone MB, Pascarella G. The ultrasound guided triage: a new tool for prehospital management of COVID-19 pandemic. *Anesth Analg*. 2020;131:93-4, <http://dx.doi.org/10.1213/ANE.0000000000004920>.
25. Gil-Rodrigo A, Llorens P, Martínez-Buendía C, Luque-Hernández MJ, Espinosa B, Ramos-Rincón JM. Capacidad diagnóstica de la ecografía clínica pulmonar en pacientes con COVID-19. *Emergencias*. 2020;32:340-4.
26. Liu RB, Tayal VS, Panebianco NL, Tung-Chen Y, Nagdev A, Shah S, et al. Ultrasound on the frontlines of COVID-19: report from an international Webinar. *Acad Emerg Med*. 2020;27:523-6, <http://dx.doi.org/10.1111/acem.14004>.
27. 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 Clin*. 2021;156:477-84, <http://dx.doi.org/10.1016/j.medcli.2020.12.007>.



ANEXO 5. Patrones ecográficos habituales en la afectación pulmonar por COVID-19.

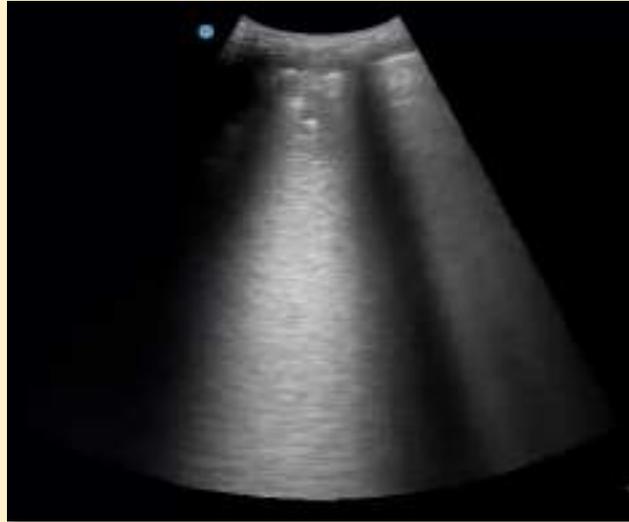
Score tomado de *Soldati, et al*⁹⁵.

Score	Hallazgos ecográficos	Imagen ecográfica
0	<p>Líneas A/pleura regular: Patrón de líneas horizontales, paralelas a la pleura y equidistantes entre sí. Compatibles con la normalidad.</p>	
1	<p>Líneas B focal/pleura irregular: Patrón de líneas verticales que alcanzan la profundidad del campo y parten de la línea pleural. Se localizan de forma parcheada, alternando con áreas con patrón normal. Pueden aparecer y desaparecer con la respiración ("light beam")⁹⁷ en las fases más iniciales de</p>	

la COVID-19. La línea pleural se encuentra “fragmentada”.

2

Líneas B confluentes y/o consolidación subpleural: en forma de “pulmón blanco”, las líneas B confluyen y la irregularidad pleural se incrementa, generando un patrón de consolidación.



3

Consolidación translobar: en casos severos o con sobreinfección, la consolidación subpleural adopta una imagen hepatizada “tissue-like”.

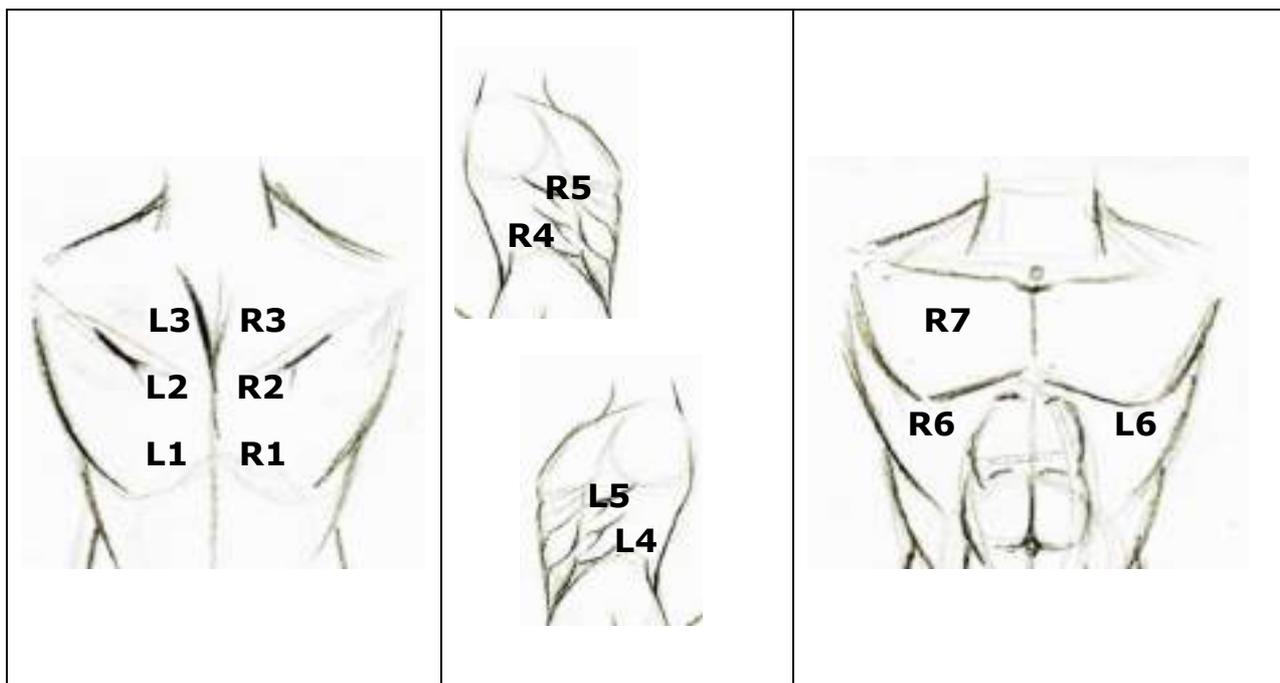




ANEXOS

ANEXO 6. Regiones exploradas en la evaluación de pacientes con sospecha de afectación por COVID-19.

Adaptación de *Soldati, et al*⁹⁵.



La sistemática exploratoria comprende **13 regiones**:

- Región posterior del tórax:
 - L1: parte posteroinferior izquierda, siguiendo la línea paravertebral a la altura de las bases pulmonares.
 - L2: parte posteromedial izquierda, siguiendo la línea paravertebral a la altura del ángulo inferior de la escápula.
 - L3: parte posterosuperior izquierda, siguiendo la línea paravertebral a la altura de la espina escapular.
 - R1: parte posteroinferior derecha, siguiendo la línea paravertebral a la altura de las bases pulmonares.
 - R2: parte posteromedial derecha, siguiendo la línea paravertebral a la altura del ángulo inferior de la escápula.
 - R3: parte posterosuperior izquierda, siguiendo la línea paravertebral a la altura de la espina escapular.

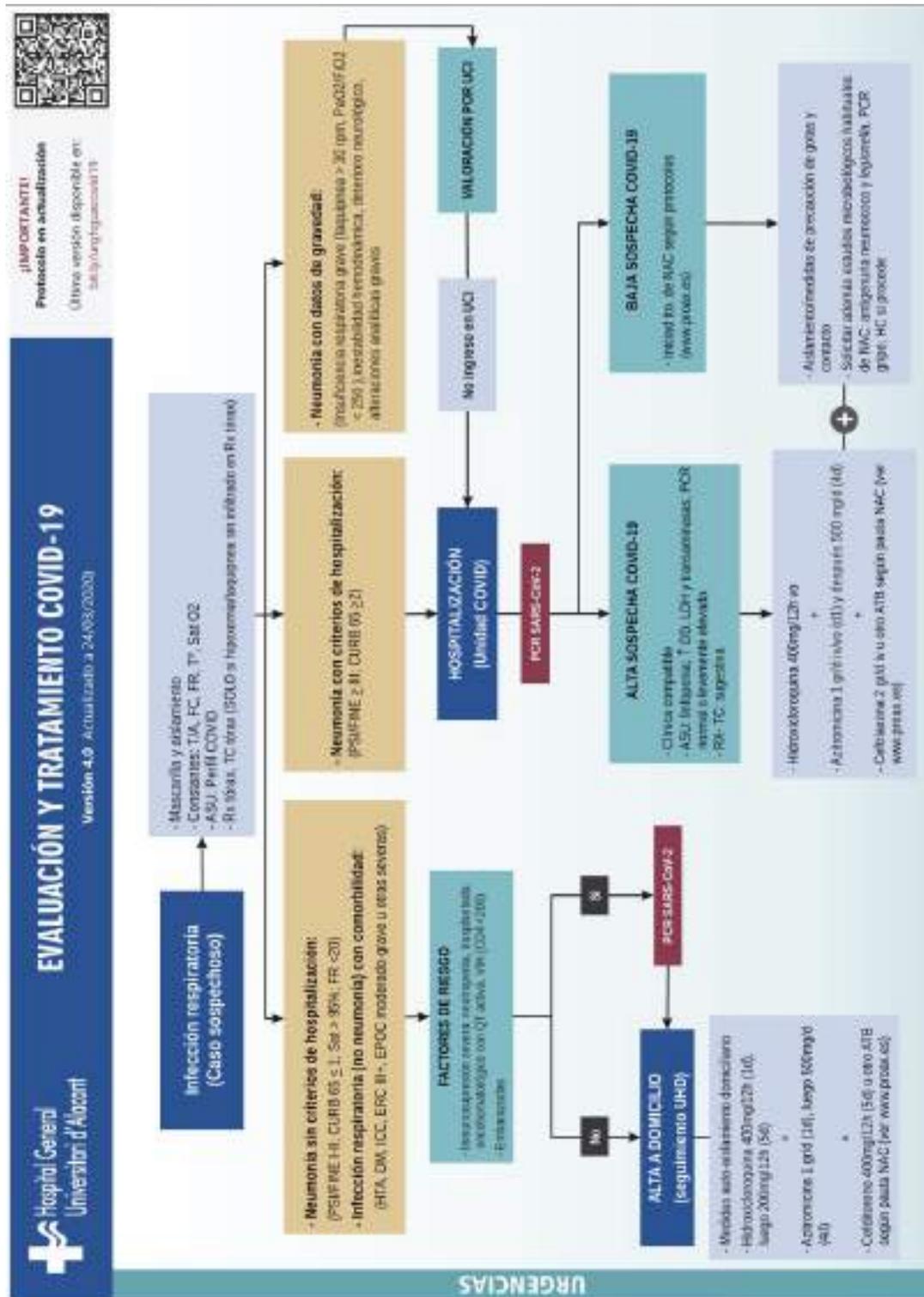
- Región latera del tórax:



- L4: parte latero basal izquierda, siguiendo la línea medio axilar por encima de la altura de la región intermamilar.
 - L5 parte latero basal izquierda, siguiendo la línea medio axilar por debajo de la altura de la región intermamilar.
 - R4: parte latero basal derecha, siguiendo la línea medio axilar por encima de la altura de la región intermamilar.
 - R5: parte latero basal derecha, siguiendo la línea medio axilar por debajo de la altura de la región intermamilar.
- Región anterior del tórax:
- L6: parte anterosuperior izquierda, siguiendo la línea medioclavivular por encima de las mamilas.
 - R6: parte anterosuperior derecha, siguiendo la línea medioclavivular por encima de las mamilas.
 - R7: parte anteroinferior derecha, siguiendo la línea medioclavivular por debajo de las mamilas.

Se ha adaptado el protocolo propuesto por *Soldati et al.* eliminando la región anteroinferior izquierda, dada la escasa rentabilidad por la presencia de la silueta cardíaca y el escaso parénquima pulmonar, y la escasa afectación de dicha región.

ANEXO 7. Protocolo de actuación desde Urgencias ante COVID-19 de la Comisión de Enfermedades infecciosas del Hospital General Universitario de Alicante. Versión 4.0. Actualización 24/03/2020



Datos analíticos	NT-pro BNP (pg/ml)	
	pH	
	pO2	
	pCO2	
	HCO3	
	SaFIO2	
	PAFIO2	

Rx torácica	Normal	
	No realizada	
	Compatible con COVID19	
	No compatible con COVID19	

TC torácica	Normal	
	No realizada	
	Compatible con COVID19	
	No compatible con COVID19	

	R1	R2	R3	R4	R5	R6	R7	L1	L2	L3	L4	L5	L6
Lineas A													
Lineas B													
Pleura irregular													
Consolidación Subpleural													
Consolidación Lobar													
Derrame pleural													
Score													

Regiones exploradas

Score	
0	lineas A/pleura regular
1	lineas B focal/pleura irregular
2	lineas B confluentes y/o consolidación subpleural
3	Consolidación translobar



ANEXOS

ANEXO 9. Dictamen Comité de Ética para la Investigación con medicamentos (CEIm)



**COMITÉ DE ÉTICA PARA LA INVESTIGACIÓN CON MEDICAMENTOS DEL
DEPARTAMENTO DE SALUD DE ALICANTE - HOSPITAL GENERAL**

C/ Prncip Baeza, 12 - 03010 Alicante
<http://www.dep19.san.gva.es>
Teléfono: 965 913 952
Correo electrónico: ceim_hgua@gva.es

Ref. CEIm: PI2020-070 - Ref. ISARAL: 300029

**INFORME DEL COMITE DE ETICA PARA LA INVESTIGACION CON
MEDICAMENTOS**

Reunidos los miembros del Comité de Ética para la Investigación con medicamentos del Departamento de Salud de Alicante - Hospital General, en su sesión del día 6 de mayo de 2020 (Acta 2020-5), y una vez estudiada la documentación presentada por **Dra. Adriana Gil Rodrigo** del Servicio de urgencias del Hospital General Universitario de Alicante, tiene bien a informar que el proyecto de investigación titulado "**Integración de la ecografía pulmonar en paciente con infección respiratoria no crítica por SARS-CoV2 (Lung ultrasound in non-critical SARS-CoV2 pneumonia:LUS-COVID19)**", se ajusta a las normas deontológicas establecidas para tales casos.

Y para que conste a los efectos oportunos, firmo la presente en Alicante con fecha 28 de mayo de 2020.



Fdo. Dr. Luis Manuel Hernández Blasco
Secretario Técnico CEIm Departamento de
Salud de Alicante - Hospital General



ANEXOS

ANEXO 10. Dictamen Comité de Ética para la Investigación con medicamentos (CEIm)



INFORME DEL COMITE DE ÉTICA DE LA INVESTIGACIÓN

D^a Almodena Castro Conde, Presidenta del Comité de Ética de la Investigación con medicamentos del Hospital Universitario La Paz

CERTIFICA

Que este Comité ha evaluado la propuesta del investigador Yale Tung Chen, del Servicio de Urgencias del Hospital Universitario "La Paz" para que se realice el estudio titulado 'IMPACTO DE LA ECOGRAFÍA TORÁCICA EN EL PRONÓSTICO DE LA ENFERMEDAD DEL CORONAVIRUS (COVID-19)', código de promotor: URGG/HULP_2020_03, versión 1.0 de fecha 25 marzo 2020, Hoja de información al paciente y consentimiento informado, versión 1.0 marzo 2020, código HULP: PI-4089,

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.
- Es adecuado el procedimiento para obtener el consentimiento informado y no interfiere con el respeto a los postulados éticos.
- Es adecuado el procedimiento para obtener el consentimiento informado y no interfiere con el respeto a los postulados éticos.

Y que este Comité acepta que dicho estudio sea realizado por el investigador Yale Tung Chen, del Servicio de Urgencias del Hospital Universitario "La Paz", como investigador principal.

Lo que firmo en Madrid a 10 abril 2020

Firmado:
D^a Almodena Castro Conde
Presidenta del CEIm

P.O. D^a Emma Fernández de Urquiano
Secretaría Técnica del CEIm

Firmado digitalmente por MARIA EMMA FERNANDEZ DE URQUIANO
Estado: por FIRMAR
Fecha: 2020.04.10 13:01:03 CEST
Razón: sig.: #9b64a126ac332ca2f5e48702af4f5f28f1e

