



UNIVERSIDAD
NACIONAL
DE COLOMBIA

**Asociación del puntaje de evaluación
del Edema Pulmonar en Radiografía
de tórax (RALE) con desenlaces
clínicos en adultos con síndrome de
dificultad respiratoria aguda
hospitalizados en dos unidades de
cuidado intensivo de la ciudad de
Bogotá**

Chiesie Camila Prieto Granados MD

Universidad Nacional de Colombia
Facultad de Medicina, Departamento de Imágenes Diagnósticas
Bogotá, Colombia
2020

Asociación del puntaje de evaluación del edema pulmonar en radiografía de tórax (RALE) con desenlaces clínicos en adultos con síndrome de dificultad respiratoria aguda hospitalizados en dos unidades de cuidado intensivo de la ciudad de Bogotá

Chiesie Camila Prieto Granados

Trabajo de investigación presentado como requisito parcial para optar al título de:

Especialista en Radiología e Imágenes Diagnósticas

Director:

Doctor Jorge Alberto Carrillo Bayona

Codirector:

Doctor Guillermo Ortiz Ruíz

Colaboradores:

Fernán Santiago Zambrano Muñoz MD

Miguel Andrés Aranda Hernández MD

Juan José Guerra Londoño MD

Jimmy Julián Celis Trujillo MD

Nicolás Hernando Plata Ortega MD

Universidad Nacional de Colombia

Facultad de Medicina, Departamento de Imágenes Diagnósticas

Bogotá, Colombia

2020

Creo que la verdad está bien en las matemáticas, en la química, en la filosofía. No en la vida. En la vida es más importante la ilusión, la imaginación, el deseo, la esperanza. Además ¿sabemos acaso lo que es la verdad? Si yo digo que aquel trozo de ventana es azul, digo una verdad. Pero es una verdad parcial, y por lo tanto una especie de mentira. Porque ese trozo de ventana no está solo, está en una casa, en una ciudad, en un paisaje. Está rodeado del gris de ese muro de cemento, del azul claro de este cielo, de aquellas nubes alargadas, de infinitas cosas más. Y si no digo todo, absolutamente todo, estoy mintiendo. Pero decir todo es imposible, aún en este caso de la ventana, de un simple trozo de la realidad física, de la simple realidad física. La realidad es infinitamente matizada, si me olvidó de un solo matiz ya estoy mintiendo.

Ernesto Sabato

Declaración de obra original

Yo declaro lo siguiente:

He leído el Acuerdo 035 de 2003 del Consejo Académico de la Universidad Nacional. «Reglamento sobre propiedad intelectual» y la Normatividad Nacional relacionada al respeto de los derechos de autor. Esta disertación representa mi trabajo original, excepto donde he reconocido las ideas, las palabras, o materiales de otros autores.

Cuando se han presentado ideas o palabras de otros autores en esta disertación, he realizado su respectivo reconocimiento aplicando correctamente los esquemas de citas y referencias bibliográficas en el estilo requerido.

He obtenido el permiso del autor o editor para incluir cualquier material con derechos de autor (por ejemplo, tablas, figuras, instrumentos de encuesta o grandes porciones de texto).

Por último, he sometido esta disertación a la herramienta de integridad académica, definida por la universidad.

A handwritten signature in black ink that reads "Chiesie Camila Prieto". The signature is written in a cursive style and is positioned above a horizontal line.

Chiesie Camila Prieto

14/10/2020

Agradecimientos

Agradezco a mi familia, en especial a mi madre Cecilia Granados, mi hermana Laura y mi abuela Adela que me han acompañado y apoyado durante toda mi carrera como médica cirujana y estos últimos 4 años durante mi residencia en Radiología e Imágenes Diagnósticas, sin ellas no sería lo que soy hoy. Igualmente agradezco a mi padre Rubén, aunque ya no este acá para conocer mis logros. Agradezco a todos los docentes del Departamento de Radiología e Imágenes Diagnósticas, en especial al Doctor Jorge Alberto Carillo director de este trabajo y gran radiólogo y al Doctor Fabián Neira , por quienes tengo mi más sincera admiración. Finalmente, mi agradecimiento a la Universidad Nacional de Colombia que me acogió durante 10 años de mi vida, mi segundo hogar.

Resumen

Asociación del puntaje de evaluación del edema pulmonar en radiografía de tórax (RALE) con desenlaces clínicos en adultos con síndrome de dificultad respiratoria aguda hospitalizados en dos unidades de cuidado intensivo de la ciudad de Bogotá (Resolución 023 de 2015. Artículo 02)*

Objetivo: estudio de corte retrospectiva para estimar la asociación del puntaje RALE con desenlaces clínicos en pacientes con diagnóstico de SDRA definido por criterios de Berlín.

Metodología: Se evaluó el puntaje RALE de 73 pacientes de la Unidad de Cuidado Intensivo del Hospital Universitario Nacional de Colombia en la radiografía inicial y en un control a los 3 días, por dos radiólogos, calculándose la concordancia intra e interobservador con gráficos de dispersión de Bland-Altman y coeficiente de Lin. Se asoció el puntaje RALE con la mortalidad, la supervivencia y los días libres de ventilador usando regresión logística no condicional multivariada, método de Kaplan Meier y modelos de regresión de Cox multivariado. Finalmente, se determinó la asociación del cambio del puntaje RALE en relación a la severidad de SDRA mediante un modelo de regresión lineal multivariado.

Resultados: no se encontró correlación significativa entre el Puntaje RALE con la mortalidad y la supervivencia global (OR 0.99 IC 95% 0.94 – 1.05 y HR 0.99 IC 95% 0.95 -1.04), el cambio en el SOFA, la edad y la presencia de falla renal fueron las únicas variables asociadas con la mortalidad con significancia estadística. Además, se evidenció pobre correlación interobservador al momento de aplicar el puntaje RALE.

Conclusión: la muestra de este estudio es menor a la estimada, por lo que las asociaciones evaluadas no tienen relevancia estadísticamente significativa. Además, la

pobre concordancia en el puntaje RALE entre radiólogos no expertos, denota subjetividad de la escala.

Palabras clave: (Síndrome de dificultad respiratoria aguda, puntuación de evaluación radiográfica del edema pulmonar (RALE), edema pulmonar)

Abstract

Association between Radiographic Assessment of Lung Oedema (RALE) score and clinical outcomes in adults with Acute Respiratory distress Syndrome hospitalized in two Intensive Care Units in Bogotá (Resolution 023 of 2015. Article 02)

Objective: A retrospective cross-sectional study to estimate the association between the RALE score and clinical outcomes, in patients with diagnosis of ARDS defined by the Berlin criteria.

Methods: The RALE score of 73 patients from the Intensive Care Unit of the National University Hospital of Colombia was evaluated in the initial radiography and in a follow-up at 3 days, by two radiologists, calculating the intra and interobserver concordance with Bland-Altman plot and Lin's coefficient. The RALE score was associated with mortality, survival, and ventilator-free days using multivariate unconditional logistic regression, Kaplan Meier method, and multivariate Cox regression models. Finally, the association of the change in the RALE score in relation to the severity of ARDS was determined using a multivariate linear regression model.

Results: no significant correlation was found between the RALE score with mortality and overall survival (OR 0.99 CI 95% 0.94 – 1.05 y HR 0.99 CI 95% 0.95 -1.04), the change in SOFA, age and the presence of renal failure were the only variables associated with mortality with statistical significance. In addition, a poor inter-observer correlation was evidenced when the RALE score was applied by two non-expert thorax radiologists.

Conclusions: the sample of this study is smaller than the estimated one, so the associations evaluated have no statistically significant relevance. Furthermore, the poor

concordance in the RALE score among non-expert radiologists denotes subjectivity of the scale.

Keywords: (Acute Respiratory Distress Syndrome, Radiographic Assessment of Lung Oedema (RALE) score, pulmonary edema)

Contenido

	Pág.
Resumen	IX
Lista de figuras	XV
Lista de tablas	XVI
Lista de gráficas	XVII
Lista de Símbolos y abreviaturas	XVIII
Introducción	1
1. Fundamento Teórico	3
1.1 Epidemiología.....	4
1.2 Fisiopatología	5
1.3 Etiología y factores de riesgo	6
1.4 Diagnóstico.....	7
2. Objetivos	11
2.1 Objetivo General.....	11
2.2 Objetivos Específicos	11
3. Metodología	13
3.1 Metodología por objetivos	14
3.2 Control de sesgos.....	19
3.3 Variables.....	20
4. Resultados	25
5. Discusión	43
6. Conclusiones y recomendaciones	47
6.1 Conclusiones	47
6.2 Recomendaciones.....	48
A. Anexo: Carta aprobación Comité de Ética de la Investigación del HUN	49
B. Anexo: Formato acta de compromiso e inicio de investigaciones	51
C. Anexo: Carta aprobación Comité de Ética Hospital Santa Clara	52

Bibliografía 55

Lista de figuras

	Pág.
Figura 1 - Radiografía de tórax	10
Figura 2 - Radiografía de tórax. Consenso para el cálculo del puntaje RALE	15

Lista de tablas

	Pág.
Tabla 1 - Etiología SDRA	6
Tabla 2 - Criterios de Berlín	7
Tabla 3 - Puntaje RALE.....	9
Tabla 4 - Calculo puntaje RALE	10
Tabla 5 - Variables	20
Tabla 6 - Características poblacionales	26
Tabla 7 - Severidad SDRA primer día y control al tercer día	27
Tabla 8 - Mortalidad según criterios de Berlin	28
Tabla 9 - Resumen variables	28
Tabla 10 - Resumen variables	29
Tabla 11 - Resumen variables	29
Tabla 12 - Promedio puntaje RALE.....	34
Tabla 13 - Asociación severidad del SDRA y promedio puntaje RALE inicial	40
Tabla 14 - Asociación severidad del SDRA y promedio puntaje RALE a los 3 días	41

Lista de gráficas

	Pág.
Gráfica 1 - Radiólogo 1, radiografía día 1, lectura 1 vs lectura 2.....	30
Gráfica 2 - Radiólogo 1, radiografía control al 3 día, lectura 1 vs lectura 2	31
Gráfica 3 - Radiólogo 2, radiografía día 1, lectura 1 vs lectura 2.....	31
Gráfica 4 - Radiólogo 2, radiografía control al 3 día, lectura 1 vs lectura 2	32
Gráfica 5 - Primera radiografía, primera lectura, Radiólogo 1 vs Radiólogo 2.....	32
Gráfica 6 - Primera radiografía, segunda lectura, Radiólogo 1 vs Radiólogo 2.....	33
Gráfica 7 - Segunda radiografía, primera lectura, Radiólogo 1 vs Radiólogo 2.....	33
Gráfica 8 - Segunda radiografía, segunda lectura, Radiólogo 1 vs Radiólogo 2	34
Gráfica 9 - Promedio puntaje RALE inicial Radiólogo 1.....	35
Gráfica 10 - Promedio puntaje RALE control a los 3 días Radiólogo 1	36
Gráfica 11 - Promedio puntaje RALE inicial Radiólogo 2.....	36
Gráfica 12 - Promedio puntaje RALE control a los 3 días Radiólogo 2	37
Gráfica 15 - Función de supervivencia.....	38
Gráfica 16 - Puntaje RALE vs FiO2 inicial	39
Gráfica 17 - Puntaje RALE vs FiO2 control a los 3 días	40
Gráfica 18 - Asociación puntaje RALE y la severidad SDRA inicial.....	41
Gráfica 19 - Asociación puntaje RALE y la severidad SDRA inicial.....	42

Lista de Símbolos y abreviaturas

Abreviaturas y Siglas

Abreviatura	Término
°C	Grados centígrados - Temperatura
<i>AKIN</i>	Acute Kidney Injury Network - Classification
<i>APACHE II</i>	Acute Physiology and Chronic Health Evaluation II - Score
<i>CIOMS</i>	Consejo de Organizaciones Internacionales de las Ciencias Médicas
<i>cmH₂O</i>	Centímetros de Agua - Presión
<i>CPAP</i>	Continuous Positive Airway Pressure
<i>dL</i>	Decilitro - Volumen
<i>FACTT</i>	Ensayo de Tratamiento con Catéter y Fluidos
<i>FiO₂</i>	Fracción inspirada de Oxígeno
<i>IMC</i>	Índice de Masa Corporal
<i>L</i>	Litro - Volumen
<i>LIS</i>	Lung Injury Score
<i>mg</i>	Miligramo - Peso
<i>mL</i>	Mililitro - Volumen
<i>mm</i>	Milímetro - Longitud
<i>mmHg</i>	Milímetros de mercurio - Presión
<i>mmol</i>	Milimol - Cantidad
<i>NHLBI</i>	National Heart Lung Blood Institute

<i>O₂</i>	Oxígeno
<i>PAFI</i>	Relación PaO ₂ /FiO ₂
<i>PaO₂</i>	Presión arterial de Oxígeno
<i>PEEP</i>	Positive End Expiratory Pressure
<i>PiO₂</i>	Presión inspirada de Oxígeno
<i>RALE</i>	Radiographic Assessment Lung Edema
<i>RUAF</i>	Registro Único de Afiliados
<i>SDRA</i>	Síndrome Dificultad Respiratoria Aguda
<i>SIDA</i>	Síndrome de Inmunodeficiencia Adquirida
<i>SISPRO</i>	Sistema Integrado de Información de la Protección
<i>SOFA</i>	Sequential Organ Failure Assessment
<i>TC</i>	Tomografía Computarizada
<i>UCI</i>	Unidad de Cuidados Intensivos

Introducción

El SDRA (Síndrome de Dificultad Respiratoria Aguda) es un síndrome clínico caracterizado por la lesión pulmonar de inicio agudo acompañada de hipoxemia y opacidades de ocupación alveolar comprometiendo el parénquima pulmonar de forma bilateral, no explicados completamente por falla cardíaca o sobrecarga de líquidos. Dentro de este síndrome, el edema pulmonar es uno de los aspectos clave en la fisiopatología, por lo que una evaluación más objetiva del mismo mediante técnicas no invasivas puede ser una medida indirecta de la severidad del SDRA y por lo tanto una herramienta que permita predecir resultados clínicos.

La radiografía de tórax es un método de diagnóstico por imagen, económico y de fácil acceso en Colombia y en todo el mundo, usado de forma rutinaria en la UCI para la evaluación y seguimiento de los pacientes con patología pulmonar. En el 2018, Warren y col, usaron la radiografía de tórax como una herramienta para la estimación de la severidad y los desenlaces clínicos del SDRA mediante la aplicación de un puntaje basado en la extensión del edema pulmonar, el cual, actualmente es valorado de forma indirecta de acuerdo con las definiciones actuales según el grado de hipoxemia. El puntaje propuesto por Warren y col denominado Evaluación Radiográfica del Edema Pulmonar ó RALE por sus siglas en inglés (Radiographic Assessment of Lung Oedema)¹ es una herramienta no invasiva que fue usada para cuantificar la severidad del edema y su asociación con resultados clínicos. Este puntaje se desarrolló basándose en pacientes del Ensayo de Tratamiento con Catéter y Fluidos (FACTT) y en pacientes donantes de órganos del Instituto Nacional de Corazón, Pulmón y Sangre (NHLBI) donde los criterios de inclusión y exclusión fueron altamente selectivos, por lo que es necesario realizar una validación en una población más amplia y variada para evaluar su aplicabilidad en un contexto clínico real.

En esta primera entrega aplicamos el puntaje RALE en 73 pacientes con SDRA hospitalizados en la Unidad de Cuidado Intensivo (UCI) del Hospital Universitario Nacional de Colombia (HUN) entre el 2016 y el 2020, con el fin de evaluar la asociación entre esta medida indirecta del edema pulmonar y desenlaces clínicos como la mortalidad a los 28

días, los días libres de ventilador, la supervivencia global. En una segunda entrega se evaluará una muestra de mayor tamaño, donde se incluirán los pacientes de la UCI del Hospital Santa Clara.

1. Fundamento Teórico

El SDRA (Síndrome de Dificultad Respiratoria Aguda) es un síndrome clínico caracterizado por la lesión pulmonar de inicio agudo acompañada de hipoxemia y opacidades de ocupación alveolar comprometiendo el parénquima pulmonar de forma bilateral, no explicadas completamente por falla cardíaca o sobrecarga hídrica.²

Actualmente se define SDRA según los criterios de Berlín (2012) teniendo en cuenta los siguientes puntos³:

1. Tiempo: Inicio de síntomas respiratorios en los primeros 7 días después de una lesión conocida o síntomas respiratorios que empeoren.
2. Imágenes de tórax (Radiografía o Tomografía Computarizada): Opacidades bilaterales no explicadas completamente por derrames, colapso lobar/ pulmonar o nódulos.
3. Origen del edema: Falla respiratoria no explicada completamente por falla cardíaca o por sobrecarga de líquidos.
4. Oxigenación:
 - 4.1. Leve: $200 \text{ mm Hg} < \text{PaO}_2/\text{FiO}_2 \leq 300 \text{ mm Hg}$ con Presión Positiva al final de la Espiración (PEEP) o Presión Positiva Continua (CPAP) $\geq 5 \text{ cm H}_2\text{O}$.
 - 4.2. Moderada: $100 < \text{PaO}_2/\text{FiO}_2 \leq 200 \text{ mm Hg}$ con PEEP $\geq 5 \text{ cm H}_2\text{O}$
 - 4.3. Severa: $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2 \leq 100 \text{ mm Hg}$ con PEEP $\geq 5 \text{ cm H}_2\text{O}$

Una vez hecho el diagnóstico del SDRA y la clasificación en leve, moderado y severo, en base a estos criterios usados de forma global, se hace una aproximación al riesgo de mortalidad como se muestra a continuación³.

- Leve: 27% de mortalidad
- Moderada: 32% de mortalidad
- Severa: 45% de mortalidad

1.1 Epidemiología

El SDRA es una causa de falla ventilatoria altamente prevalente, se estima que las incidencias actuales son 34 por 100,000 personas-año en Estados Unidos y 5-7 por 100,000 personas-año en Europa⁴. El 7% de los pacientes en la unidad de cuidados intensivos (UCI) y el 16% de los que reciben ventilación mecánica, tienen síndrome de dificultad respiratoria aguda⁴. En América Latina la incidencia se ha descrito desde 1.8 a 31 por 100.000 habitantes.⁵ En Colombia, hasta el momento no se cuenta con datos reales de la prevalencia de este síndrome⁵.

Un estudio de cohorte prospectivo (LUNG SAFE) que incluyó 29,144 pacientes mayores de 16 años admitidos en 459 unidades de cuidados intensivos de 50 países, quienes recibieron ventilación invasiva o no invasiva y fueron monitoreados durante un período de 28 días en el año 2014, se encontró que el SDRA es un problema de salud pública a nivel mundial infra diagnosticado, estimándose que cerca del 40% no son diagnosticados, especialmente con los cuadros leves, además se encontró que la mortalidad hospitalaria sigue siendo alta a pesar de los avances en el manejo en las unidades de cuidado intensivo, y que esta mortalidad está asociada a la severidad del síndrome, siendo de 34.9% los pacientes con SDRA leve, 40.3% con SDRA moderada y 46.1% con SDRA severo^{6,7}. En el 2019 Varón-Vega et al, publicaron un estudio multicéntrico en 6 UCI de Colombia, donde evaluaron los pacientes con SDRA encontrando que la mortalidad fue de 38.1% en pacientes con SDRA moderado, siendo similar a la reportada en otras series como LUNG SAFE, mientras que la mortalidad en SDRA severo fue de 60.1%, mayor a la reportada en LUN SAFE (46.1%)⁵.

En cuanto al sexo y la raza, algunos estudios realizados en Estados Unidos, han mostrado que la mortalidad es mayor en hombres y mujeres, y a pesar de la disparidad entre los estudios, algunos muestran una mayor mortalidad en los pacientes afroamericanos e hispanos⁷⁻¹⁰.

1.2 Fisiopatología

El SDRA es la consecuencia de una lesión que produce daño alveolar difuso (DAD), este daño conlleva a una serie de eventos que determinan el espectro patológico del SDRA. Inicialmente, ocurre una fase exudativa (aproximadamente 7 días) durante la cual existe destrucción del complejo epitelial alveolar-intersticial-endotelial, proceso mediado por células inflamatorias (especialmente neutrófilos) y que permite el paso de plasma, proteínas plasmáticas y contenido celular al intersticio y al espacio aéreo, esto asociado a la acumulación de exudado rico en proteínas dentro de los espacios aéreos alveolares (material eosinofílico que corresponde a membranas hialinas) alterando la producción y la función del surfactante, y por consiguiente favoreciendo el colapso del espacio aéreo. Una vez el SDRA progresa, hay proliferación de las células alveolares tipo II (fase proliferativa), estas células o fibroblastos, transforman los exudados en tejido de granulación y gracias al depósito de colágeno y a la migración de las células epiteliales sobre la superficie del tejido de granulación organizado, los exudados intralveolares se convierten en tejido intersticial. Finalmente, el fracaso de la eliminación del colágeno alveolar, combinado con el desarrollo de cambios quísticos del parénquima pulmonar determinan la última fase del SDRA conocida como fase fibrótica, que implica la limitación funcional con alteración del intercambio gaseoso, disminución de la distensibilidad pulmonar e hipertensión pulmonar^{4,7,11,12}. Sin embargo, a pesar de que el DAD, ha sido la piedra angular en la fisiopatología del SDRA, nuevas series que correlacionan el diagnóstico de SDRA y los hallazgos en patología han mostrado que en menos de la mitad de los pacientes con diagnóstico de SDRA se encuentra DAD en la histología, y que estos fueron clasificados inicialmente como SDRA severo. Es por esto, que se ha planteado que la especificidad de los criterios de Berlín es baja o incluso se ha considerado que el DAD sólo es un espectro de lesión en este síndrome¹²⁻¹⁵.

1.3 Etiología y factores de riesgo

Se han identificado múltiples causas de SDRA incluyendo la lesión pulmonar directa y las causas sistémicas indirectas, sin embargo, solo unas pocas causas comunes explican la mayoría de los casos de SDRA, la mayoría ocurren en el contexto de neumonía, en la mayoría de los casos bacteriana o viral, o en pacientes con sepsis no pulmonar como en los casos de peritonitis. Las causas asociadas con SDRA se reúnen en la siguiente tabla (Tabla 1)^{7,16}.

Tabla 1 - Etiología SDRA

Lesión pulmonar directa		Lesión pulmonar indirecta	
Frecuentes	Infrecuentes	Frecuentes	Infrecuentes
<ul style="list-style-type: none"> • Neumonía • Sepsis de origen pulmonar • Aspiración 	<ul style="list-style-type: none"> • Contusión pulmonar • Ahogamiento • Lesiones por inhalación • VRS 	<ul style="list-style-type: none"> • Sepsis no pulmonar • Trauma severo 	<ul style="list-style-type: none"> • Quemaduras • Pancreatitis • Sobredosis • Transfusiones

La sepsis pulmonar o extrapulmonar es la causa más común de SDRA representando cerca del 40% de los casos¹⁷ y por ende debe ser la primera etiología a considerar. En este grupo, la neumonía adquirida en la comunidad es la causa más importante y se asocia a patógenos como *S.pneumoniae*, *L.pneumophila*, *H. influenzae*, *M. catarrhalis*, *C. pneumonia*, *M. pneumoniae*, *P.jirovecii*, *S.aureus*, virus como la influenza A y B y el virus respiratorio sincitial (VRS), el SDRA secundario a infecciones fúngicas es mucho menos frecuente^{7,17}. En los casos de neumonía asociada al cuidado de la salud los gérmenes más comunes son *S.aureus*, *P.aeruginosa* y otras bacterias gram negativas⁷.

Las otras causas frecuentes incluyen la broncoaspiración, asociada a SDRA severo y mayor mortalidad¹⁷, seguido por el trauma severo, en estos casos el pronóstico significativamente mejor que el SDRA que no está relacionado con trauma¹⁷. Las demás causas de SDRA son menos frecuentes y se asocian la transfusiones sanguíneas, abuso de drogas y alcohol. Existen otros factores que pueden contribuir al desarrollo de SDRA como el tabaquismo, el bypass cardiopulmonar, la cirugía torácica, la neumonectomía y la pancreatitis aguda^{7,16-18}.

1.4 Diagnóstico

El diagnóstico del SDRA se basa en los criterios de Berlín resumidos en la Tabla 2. Dentro de estos criterios establecidos en el año 2012, las imágenes diagnósticas constituyen uno de los ejes para el diagnóstico; y es en especial la radiografía de tórax la herramienta clave que permite establecer diagnóstico, caracterizar las opacidades parenquimatosas y evaluar la extensión y severidad del compromiso pulmonar. Se ha considerado la tomografía computarizada de tórax como una alternativa, sin embargo, esta modalidad no es indispensable para el diagnóstico, implica la movilización del paciente y mayor exposición a radiación ionizante, sin embargo, puede ser útil en casos donde sea necesario detallar el parénquima pulmonar, para establecer la presencia de derrame pleural, cavitación o edema cardiogénico.

Tabla 2 - Criterios de Berlín

Criterios de Berlín 2012³	
Tiempo	Inicio de síntomas respiratorios en los primeros 7 días después de una lesión conocida o síntomas respiratorios que empeoren
Imágenes de tórax	Opacidades bilaterales no explicadas completamente por derrames, colapso lobar/ pulmonar o nódulos.
Origen del edema	Falla respiratoria no explicada completamente por falla cardíaca o por sobrecarga de líquidos.
Oxigenación	Leve: $200 \text{ mm Hg} < \text{PaO}_2/\text{FiO}_2 \leq 300 \text{ mm Hg}$ con Presión Positiva al final de la Espiración (PEEP) o Presión Positiva Continua (CPAP) $\geq 5 \text{ cm H}_2\text{O}$.

	Moderada: $100 < PaO_2/FiO_2 \leq 200$ mm Hg con PEEP ≥ 5 cm H ₂ O
	Severa: $PaO_2/FiO_2 \leq 100$ mm Hg con PEEP ≥ 5 cm H ₂ O

Durante muchos años se ha usado la radiografía de tórax, para evaluar y realizar seguimiento a pacientes con SDRA, puesto que es una modalidad no invasiva que permite la evaluación indirecta del edema pulmonar de forma rutinaria en la UCI. En el 2018 Warren et al, propusieron un sistema cuantitativo de puntaje basado en la evaluación de la consolidación y la densidad de las opacidades alveolares en la radiografía de tórax denominado Evaluación Radiográfica del Edema Pulmonar (RALE; Radiographic Assessment of Lung Oedema)¹. Los investigadores propusieron que el puntaje RALE proporciona una valoración clínica significativa de la extensión del edema pulmonar en pacientes con SDRA que se refleja tanto en la severidad de la hipoxemia como en desenlaces clínicos adversos, teniendo además un valor potencial para la estimación de la respuesta a tratamiento y para evaluar desenlaces clínico-radiográficos¹.

En pacientes con SDRA, el puntaje RALE tuvo una asociación independiente tanto con la severidad del SDRA, la respuesta al manejo conservador de fluidos y desenlaces clínicos. Estos hallazgos, sugieren que el puntaje RALE provee un método nuevo e innovador para sacar provecho de información que se recolecta rutinariamente en pacientes con SDRA para evaluar de forma no invasiva tanto la extensión del edema pulmonar como la severidad de SDRA¹.

Según el artículo publicado por Warren et al, para determinar el puntaje RALE, cada radiografía se divide en cuatro cuadrantes, definidos verticalmente por la columna vertebral y horizontalmente por la primera rama del bronquio fuente izquierdo. A cada cuadrante se le asignó un puntaje de consolidación de 0 a 4 para cuantificar la extensión de las opacidades alveolares basados en el porcentaje de opacidades en el cuadrante. Un puntaje de densidad de 1 a 3 (1=borroso, 2=moderado, 3=denso) que cuantifica la densidad total de las opacidades alveolares, a menos que el puntaje de consolidación para el cuadrante fuera 0. Para calcular el puntaje RALE final, el producto del puntaje de consolidación y el puntaje de densidad para cada cuadrante fueron sumados. Este puntaje

va desde 0 (sin opacidades) a 48 (consolidación densa en > 75% de cada cuadrante). Los detalles del puntaje RALE se proveen en las Tabla 3,4 y Figura 1.

Tabla 3 - Puntaje RALE

Consolidación	
Puntaje de Consolidación	Extensión de las opacidades
0	Ninguno
1	<25%
2	25-50%
3	50-75%
4	>75%
Densidad	
Puntaje de Densidad	Densidad de las opacidades
1	Borroso (Vidrio Esmerilado)
2	Moderado
3	Denso
Puntaje RALE Final	
Pulmón derecho	Pulmón izquierdo
Cuadrante superior	Cuadrante superior
Cons x Den = Puntaje Q1	Cons x Den = Puntaje Q3
Cuadrante inferior	Cuadrante inferior
Cons x Den = Puntaje Q2	Cons x Den = Puntaje Q4
RALE Total: Q1 + Q2 + Q3 + Q4	

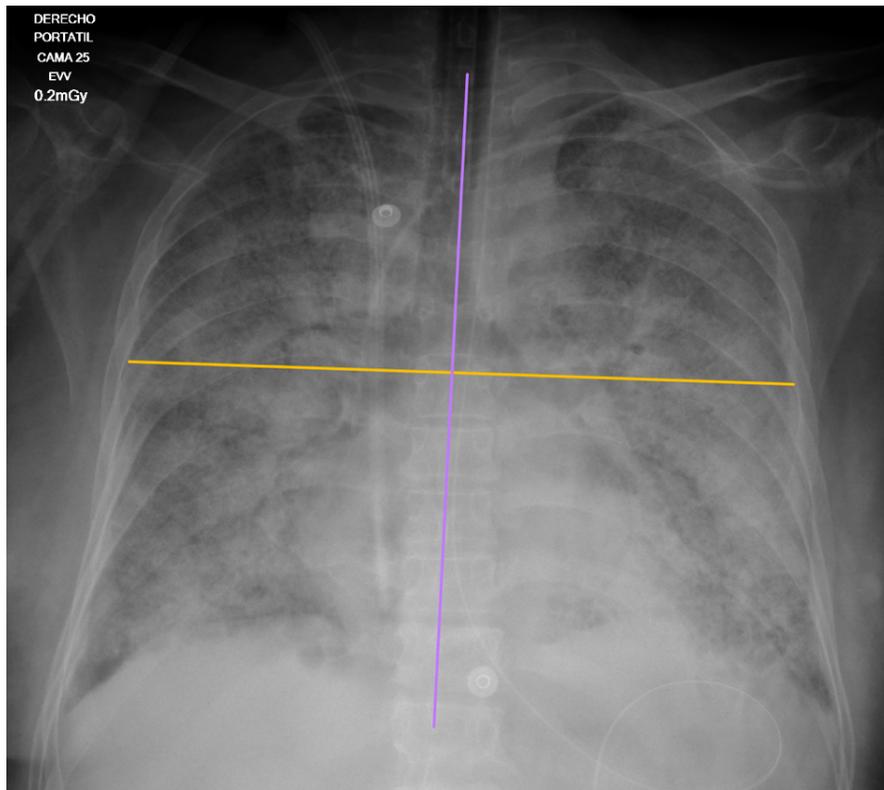


Figura 1 - Radiografía de tórax

Tabla 4 - Calculo puntaje RALE

Cálculo del puntaje RALE					
<i>Puntaje</i>	<i>Q1</i>	<i>Q2</i>	<i>Q3</i>	<i>Q4</i>	<i>Total</i>
<i>Consolidación</i>	4	4	4	4	
<i>Densidad</i>	2	2	3	3	
<i>Puntaje por cuadrante</i>	4 x 2 = 8	4 x 2 = 8	4 x 3 = 12	4 x 3 = 12	40

2. Objetivos

2.1 Objetivo General

Estimar la asociación del puntaje de severidad del edema pulmonar en radiografía de tórax (RALE) con desenlaces clínicos (supervivencia global, mortalidad a los 28 días, días de ventilación, estancia hospitalaria y severidad de la SDRA) en pacientes adultos con diagnóstico de SDRA definido por criterios de Berlín hospitalizados en dos unidades de cuidados intensivos (UCI) de Bogotá.

2.2 Objetivos Específicos

1. Caracterizar la población de estudio.
2. Estandarizar la medición del puntaje RALE.
3. Determinar la concordancia en la puntuación del RALE entre observadores.
4. Determinar la concordancia en la puntuación del RALE intra observador.
5. Determinar la asociación del puntaje RALE con la mortalidad a los 28 días.
6. Estimar funciones de supervivencia global en relación al puntaje RALE.
7. Determinar la asociación de cambio de la puntuación RALE en relación a la severidad del SDRA medido con PAFI y las categorías de severidad de Berlín.
8. Estimar la asociación del puntaje RALE con días de estancia hospitalaria
9. Estimar la asociación la asociación del puntaje RALE con días libres de ventilación.

3. Metodología

Tipo de estudio: Cohorte retrospectiva

Población diana: hombres y mujeres mayores de 18 años, hospitalizados en UCI con diagnóstico de SDRA

Población de estudio: hombres y mujeres mayores de 18 años, con diagnóstico de SDRA hospitalizados en la UCI del Hospital Universitario Nacional de Colombia y Hospital de Santa Clara durante el periodo 2016 a 2020

Criterios de inclusión

- Hombres y mujeres mayores de 18 años
- Diagnóstico de SDRA
- Hospitalizados en las UCI del Hospital Universitario Nacional de Colombia y Hospital de Santa Clara

Criterios de exclusión

- Pacientes con SDRA que no tengan imágenes de radiografía de tórax
- Pacientes menores de 18 años

Se incluirán todos los pacientes que cumplan criterios de inclusión y no de exclusión hasta completar el tamaño de muestra estimado calculado en 180 pacientes. En esta primera entrega, se incluyeron 73 pacientes con SDRA del Hospital Universitario Nacional de Colombia. Para una segunda entrega se incluirán los pacientes evaluados en el Hospital Santa Clara.

La construcción y el manejo de la base de datos para el desarrollo de la investigación se realizó a través de REDCap® (Research Electronic Data Capture), software desarrollado por un equipo informático en la Universidad Vanderbilt, el cual permite la captura de datos

electrónicos y metodologías de flujo de trabajo para diseñar bases de datos de investigación.

3.1 Metodología por objetivos

▪ **Objetivo 1. Caracterizar la población de estudio**

Para la caracterización de la población se usó estadística descriptiva con medidas de tendencia central (media, mediana) y dispersión (rangos, desviación estándar) para las variables de tipo cuantitativo. La selección de la medida de tendencia central y dispersión dependerá de la distribución de las variables, para variables con distribuciones simétricas se usará como medida de tendencia central la media y como medida de dispersión la desviación estándar, cuando la distribución sea asimétrica se usarán la mediana y los rangos como medida de tendencia central y dispersión respectivamente. Para las variables categóricas se describirán usando frecuencias absolutas y relativas.

▪ **Objetivo 2. Estandarizar la medición del puntaje RALE**

La asignación del puntaje RALE para cada radiografía se realizó por dos radiólogos en formación no expertos en imágenes de tórax. Cada uno de los evaluadores puntuaron la radiografía de ingreso a la UCI y el control a los tres días en dos oportunidades con 24 horas de diferencia y de forma ciega.

Previo a realizar la puntuación RALE de cada una de las radiografías de tórax incluidas en el estudio, los evaluadores se realizaron 3 sesiones de consenso con un radiólogo experto en tórax donde se discutieron discutirán las discrepancias en las puntuaciones unificando los criterios para calcular el puntaje. Durante estas sesiones se determinó que:

1. Para evaluar la consolidación por porcentajes en cada cuadrantes propuestos por Warren et al ¹, se realizará una subdivisión de cada cuadrante en cuatro subcuadrantes, trazando como límites externos una línea tangencial al borde inferior de la primera costilla, una línea uniendo los dos recesos costofrénicos y unas líneas tangenciales a el margen interno de los arcos costales. Una vez trazadas estas líneas y las dos propuestas por Warren et al, se usarán como puntos

de referencia para subdividir cada cuadrante como se muestra a continuación en la Figura 2.



Figura 2 - Radiografía de tórax. Consenso para el cálculo del puntaje RALE

2. Para determinar la densidad de las opacidades parenquimatosas se tomará como referencia la densidad de la silueta cardiaca, por lo tanto, se establecerá la presencia de vidrio esmerilado cuando las opacidades permitan la visualización de los vasos pulmonares, consolidación se definirá como opacidades que tengan una densidad similar al corazón y opacidades moderadas, cuando estas no cumplan ninguno de los criterios anteriormente mencionados. En los casos en que el cuadrante tenga diferentes densidades se establecerá la predominante.
- **Objetivo 3. Determinar la concordancia en la puntuación del RALE entre observadores**

Con los puntajes RALE estimados se determinó la concordancia entre observadores, usando los gráficos de dispersión y de Bland-Altman. El grado de concordancia se estimó usando el coeficiente de Lin.

▪ **Objetivo 4. Determinar la concordancia intraobservador**

Se determinó el puntaje RALE por el mismo investigador en dos momentos usando las mismas radiografías, la segunda lectura se realizó sin conocimiento de la primera lectura, y con un intervalo de tiempo entre lecturas de 24 horas para evitar que por memoria se recordara el resultado de la primera lectura. Con los puntajes estimados se determinó la concordancia intra observador, usando los gráficos de dispersión y de Bland-Altman. El grado de concordancia se estimó usando el coeficiente de Lin.

▪ **Objetivo 5. Determinar la asociación del puntaje RALE con la mortalidad a los 28 días.**

Se determinó la asociación del puntaje RALE con la mortalidad a los 28 días, mediante el uso de regresión logística no condicional. Inicialmente se realizará análisis bivariados usando la prueba t student para variables de tipo cuantitativo o la prueba no paramétrica de suma de rangos de Wilcoxon sino se cumple el supuesto de normalidad, el cual será evaluado usando la prueba de Shapiro Wilk. Para las variables cualitativas, se construirán tablas de contingencia y se realizarán pruebas de independencia usando la prueba ji cuadrado o la prueba exacta de Fischer, en los casos que no se cumplan el supuesto de número de observaciones por celda. Posteriormente se desarrollará un modelo logístico multivariado incluyendo el puntaje RALE, las variables con valores de p menores a 0,1 en el análisis univariado y aquellas con plausibilidad biológica, que estén relacionadas con la mortalidad a los 28 días. Este modelo se construirá para determinar si el puntaje RALE es una variable independiente asociada a la mortalidad cuando se ajusta por otras variables que resultaron asociadas a este desenlace en el análisis univariado o aquellas con plausibilidad biológica. Los modelos multivariados se usan para controlar el sesgo de confusión que se puede presentar en la estimación de asociaciones de variables independientes con respecto a un desenlace en particular, especialmente en estudios observacionales en los cuales no es posible la aleatorización a la variable de exposición como es el caso del presente estudio.

▪ **Objetivo 6. Estimar funciones de supervivencia global en relación con el puntaje RALE**

Se realizó análisis de supervivencia para el tiempo a la muerte, definido este como el tiempo desde el ingreso a la UCI hasta la muerte por cualquier causa. Se construyeron curvas de supervivencia usando el método no paramétrico de Kaplan Meier, las funciones de supervivencia se compararon usando la prueba de suma de rangos logarítmicos. Para determinar las variables asociadas al tiempo de supervivencia, se desarrollarán modelos de regresión de Cox, para los cuales se verificó el supuesto de proporcionalidad. Se realizaron modelos univariados para cada una de las variables analizadas. Para controlar la confusión se desarrollarán modelos multivariados incluyendo a aquellas variables con valores de p menores a 0,1 en el análisis univariado y aquellas con plausibilidad biológica.

De acuerdo a lo reportado en el estudio de Warren M et al¹, se informa que por cada 5 puntos en la disminución del puntaje RALE, la tasa de riesgo de muerte se reduce en 16% (HR = 0,84; IC 95% 0,72 to 0,99). Con esta información se estimó el tamaño de muestra necesario para observar una reducción de la tasa de riesgo de muerte en un 40%, lo cual correspondería a una diferencia de 15 puntos en el puntaje RALE. Para el cálculo se usó la fórmula para dos grupos independientes con censura como se muestra a continuación

(3.1)

alfa= 0,05

beta= 0,2

$$n = \left\{ \frac{Z_{1-\alpha} / \sqrt{2 \sqrt{g(\bar{\lambda})(Q_t^{-1} + Q_c^{-1})} + Z_{1-\beta} \sqrt{g(\lambda_t)Q_t^{-1} + g(\lambda_c)Q_c^{-1}}}}{|\lambda_t - \lambda_c|} \right\}$$

Qc= proporción de sujetos en el grupo de control (0,7)

Qt = 1 – Qc

λc = tasa de riesgo grupo control (0,26)

λt = tasa de riesgo grupo tratamiento (0,16)

$$\lambda \text{ promedio} = Q_c * \lambda_c + Q_t * \lambda_t$$

$$g(\lambda) = \lambda^2 / (1 - \exp(-\lambda t))$$

t= 60 días

n= 180

- **Objetivo 7. Determinar la asociación de cambio de la puntuación RALE en relación con la severidad del SDRA medido con la FiO2.**

Para determinar la asociación del cambio de la puntuación RALE en relación a la severidad del SDRA medido con FiO2, se construyó un modelo de regresión lineal, al cual se le verificarán los supuestos de normalidad en los residuos, no autocorrelación de los residuos, homocedasticidad de los residuos y colinealidad. En primer lugar, se desarrollaron modelos univariados y posteriormente para controlar la confusión se desarrolló un modelo multivariado al cual se incluyeron las variables con valores de p menores de 0,1 en el análisis univariado y aquellas con plausibilidad biológica.

- **Objetivo 8. Estimar la asociación del puntaje RALE con días de estancia hospitalaria**

Se realizó análisis de supervivencia para el tiempo estancia hospitalaria, definido este como el tiempo desde el ingreso a la UCI hasta el egreso, los pacientes que murieron se censurarán en el momento de la muerte. Se construyeron curvas de supervivencia usando el método no paramétrico de Kaplan Meier, las funciones de supervivencia se compararon usando la prueba de suma de rangos logarítmicos. Para determinar las variables asociadas al tiempo de supervivencia, se desarrollaron modelos de regresión de Cox, para los cuales se verificará el supuesto de proporcionalidad. Se realizarán modelos univariados para cada una de las variables analizadas. Para controlar la confusión se desarrollarán modelos multivariados incluyendo a aquellas variables con valores de p menores a 0,1 en el análisis univariado y aquellas con plausibilidad biológica.

- **Objetivo 9: Estimar la asociación la asociación del puntaje RALE con días libres de ventilación mecánica**

Se realizó análisis de supervivencia para el tiempo libre de ventilación mecánica. Se construyeron curvas de supervivencia usando el método no paramétrico de Kaplan Meier, las funciones de supervivencia se compararán usando la prueba de suma de rangos logarítmicos. Para determinar las variables asociadas al tiempo de supervivencia, se desarrollaron modelos de regresión de Cox, para los cuales se verificó el supuesto de proporcionalidad. Se realizaron modelos univariados para cada una de las variables analizadas. Para controlar la confusión se desarrollaron modelos multivariados incluyendo a aquellas variables con valores de p menores a 0,1 en el análisis univariado y aquellas con plausibilidad biológica.

3.2 Control de sesgos

A continuación, se mencionan los potenciales sesgos del estudio y los aspectos metodológicos implementados para su control

Sesgo de confusión: este es un sesgo potencial de los estudios observacionales en donde no es posible asignar de manera aleatoria la exposición como es el caso del presente estudio. Para controlar este sesgo se realizaron modelos de regresión (Cox, logística y lineal) multivariados, incluyendo en el modelo las variables con resultados significativos en el análisis univariado y aquellas con plausibilidad biológica.

Sesgo de selección: este sesgo puede ocurrir si se seleccionan pacientes con SDRA severo o leve, configurando un sesgo de espectro con lo cual se podría sobreestimar la asociación del puntaje RALE con la severidad y mortalidad del SDRA. Para evitar este sesgo, se incluyeron todos los pacientes que cumplen criterios de inclusión y no de exclusión.

Sesgo de medición: este sesgo puede ocurrir en la estimación del puntaje RALE, ya que este se obtiene de la interpretación que haga el radiólogo de la radiografía de tórax, de acuerdo con uno criterios establecidos antes del inicio del protocolo. Para controlar estos sesgos se implementarán las siguientes estrategias:

- Estandarización de la lectura mediante sesiones de consenso con un radiólogo experto en tórax.

- Cegamientos de las lecturas y el cálculo del puntaje RALE por los radiólogos del estudio.

El cálculo del puntaje RALE, se realizó sin conocimiento del estado vital del paciente y el nivel de severidad del SDRA.

3.3 Variables

Las variables del estudio se muestran en la Tabla 5.

Tabla 5 - Variables

Nombre de la variable	Definición	Tipo y escala de medición	Definición operativa
Edad	Edad en años que corresponde al tiempo desde la fecha de nacimiento a la fecha de ingreso en el estudio.	Cuantitativa a escala continua	Edad en años
Sexo	Sexo biológico del participante.	Cualitativa escala nominal	1. Hombres 2. Mujeres
Estado de oxigenación según Criterios de Berlín	<p>Leve: $PaO_2/FiO_2 > 200$ mm Hg pero ≤ 300 mm Hg con presión espiratoria final positiva (PEEP) o presión positiva continua en la vía aérea (CPAP) ≥ 5 cm H₂O.</p> <p>Moderada: $PaO_2/FiO_2 > 100$ mm Hg pero ≤ 200 mm Hg con PEEP ≥ 5 cm H₂O</p> <p>Severa: $PaO_2/FiO_2 \leq 100$ mm Hg con PEEP ≥ 5 cm H₂O</p>	Cualitativa ordinal	1. Leve 2. Moderada 3. Severa

Puntaje RALE	Ver Tabla 2	Cualitativa ordinal	Rango: 0-48
Índice PAFI	Relación entre la presión arterial de oxígeno y la fracción inspirada de oxígeno.	Cuantitativa continua	mmHg
Saturación O2	Medición periférica de la cantidad de oxígeno en la sangre con pulsoximetría	Cuantitativa continua	%
Niveles de lactato	Niveles de ácido láctico medidos en sangre arterial o venosa periférica	Cuantitativa continua	mmol/L
Días libre de ventilador	Días libres de ventilación mecánica	Cuantitativa discreta	0 = si el paciente murió en los 28 días de la ventilación mecánica 28-x si fue liberado de la ventilación (x son los días después del inicio) 0 si dura ventilado más de 28 días ¹⁹
Días de estancia hospitalaria	Días de estancia en UCI	Cuantitativa discreta	Número de días
Mortalidad	Muerte por cualquier causa a los 28 o 60 días	Cualitativa dicotómica	1. No 2. Si
Balance de Líquidos	Diferencia entre la ingesta y la eliminación de líquidos	Cuantitativa continua	mL
APACHE II	Acute Physiology And Chronic Health Evaluation - Sistema de clasificación de severidad o gravedad de enfermedad, basado en doce mediciones fisiológicas de rutina	Cualitativa ordinal	Rango: 0 a 71
Temperatura	Medición del nivel de calor	Cuantitativa continua	°C

Presión arterial media	Gasto cardiaco por resistencia vascular periférico más presión venosa central	Cuantitativa continua	mmHg
pH	Concentración de iones hidrógeno en sangre	Cuantitativa continua	Unidades logarítmicas
Frecuencia cardiaca	Velocidad de los latidos cardiacos medida con el numero de latidos por minuto	Cuantitativa discreta	Latidos por minuto
Frecuencia respiratoria	Velocidad de movimientos respiratorios medido con numero de respiraciones por minuto	Cuantitativa discreta	Respiraciones por minuto
Sodio	Niveles del ion sodio en sangre	Cuantitativa continua	mmol/L
Potasio	Niveles del ion potasio en sangre	Cuantitativa continua	mmol/L
Creatinina	Niveles de producto final del metabolismo de la creatina en sangre	Cuantitativa continua	mg/dl
Falla renal aguda	Disminución aguda de la función renal clasificada según criterios AKIN	Cualitativa dicotómica	1. Si 2. No
Hematocrito	Volumen de eritrocitos en una muestra de sangre	Cuantitativa continua	%
Leucocitos	Numero de leucocitos en sangre	Cuantitativa continua	X10 ³ uL
Escala de Glasgow	Escala que evalúa respuesta nerviosa a estímulos	Cualitativa ordinal	3-15 ^{20,21}
FiO2	Fracción de oxígeno inspirado	Cualitativa dicotómica	1. <50% (no intubado) 2. >50%

IMC	Relación del peso corporal con la estatura. $IMC = \text{peso (kg)} / \text{altura al cuadrado (m}^2\text{)}$. El IMC se relaciona con la grasa corporal (tejido adiposo). Su relación varía con la edad y género, para los adultos el IMC se sitúa en estas categorías: inferior a 18.5 (por debajo del peso normal); 30.0 y más (obeso).	Cuantitativa continua	kg/m ²
SOFA	Puntaje de evaluación de falla orgánica secuencial	Cualitativa ordinal	Rango: 0 a 24
Plaquetas	Número de plaquetas en sangre	Cuantitativa continua	X10 ³ uL
Bilirrubina	Niveles de bilirrubina en sangre	Cuantitativa continua	mg/dL
Flujo Urinario	Volumen urinario medido durante 24 horas		mL/día
Causa de SDRA	Diagnóstico incluido dentro de categorías descritas en Tabla 1	Cualitativa dicotómica	<ol style="list-style-type: none"> 1. Lesión Pulmonar Directa 2. Lesión Pulmonar Indirecta
Diagnóstico inicial	Diagnóstico de ingreso	Cualitativa Nominal	<ol style="list-style-type: none"> 1. Sepsis de origen pulmonar 2. SARS-CoV2 3. Otro
Inmunosupresión	Inhibición de uno o más componentes del sistema inmunitario adaptativo o innato (uso crónico de corticoides, SIDA)	Cualitativa dicotómica	<ol style="list-style-type: none"> 1. Si 2. No

4. Resultados

En esta primera parte del estudio se incluyeron 73 pacientes, con diagnóstico del SDRA por criterios de Berlín, hospitalizados en la Unidad de Cuidado Intensivo del Hospital Universitario Nacional de Colombia entre el 2016 y el 2020. Las características poblacionales de los pacientes que cumplieron criterios de inclusión y exclusión son las siguientes, 20(27,4%) pacientes eran mujeres, 53 (72,6%) eran hombres, la edad promedio fue de 58.2 +/- 15,9 DS. En la muestra recolectada, los diagnósticos de ingreso fueron infección por SARS-CoV2 en 35 (47,95%) pacientes, sepsis de origen pulmonar en 25 (34,2%) pacientes y otros diagnóstico en 13 (17,81%) pacientes.

Los otros diagnósticos de ingreso incluyeron coledocistitis, encefalitis límbica, síndrome edematoso, enfermedad intersticial aguda, exacerbación de neumopatía crónica, fiebre dengue hemorrágico, leucemia promielocítica, pancreatitis aguda de origen biliar y síndrome pulmón riñón. En general, la causa del SDRA en nuestro estudio fue secundaria a una noxa directa sobre el parénquima pulmonar en 68 pacientes (93.15%).

En la población incluida 23 (31,51%) pacientes se consideraron inmunosuprimidos, y los diagnósticos de inmunosupresión registrados se discriminan a continuación: 14 (60.87%) tenían diagnóstico de diabetes mellitus tipo 2, 2 (8,7%) VIH, 2 (8,7%) síndrome de Sjögren, 1 (4,35%) artritis reumatoide, 1 (4,35%) esclerosis sistémica (estos cuatro pacientes se encontraban en tratamiento con corticoides), 1 (4,35%) encefalitis límbica seronegativa recibiendo micofenolato, 2 pacientes con diagnóstico oncológico 1 (4,35%) con leucemia promielocítica y 1 (4,35%) con linfoma B difuso de alto grado. Tres de los pacientes clasificado con otro diagnóstico fueron excluidos de los otros dos grupos por ser una coinfección SARS-Cov 2 – Influenza B, un caso de AH1N1 y dos casos neumonía asociada al cuidado de la salud. El resumen de las características de la población se encuentra en la Tabla 6.

Tabla 6 - Características poblacionales

Características de la población			
Sexo		Frecuencia	Porcentaje
	Femenino	20	27,40%
	Masculino	53	72,60%
Edad			
	Promedio	58,28 +/- 15,90	
IMC			
	Promedio	20,40 +/- 12,95	
Diagnóstico de ingreso			
		Frecuencia	Porcentaje
	Otro	13	17,81
	SARS-CoV2	35	47,95
	Sepsis de origen pulmonar	25	34,25
Causa del SDRA			
		Frecuencia	Porcentaje
	Directa	68	93,15
	Indirecta	5	6,85
Inmunosupresión			
		Frecuencia	Porcentaje
	No	50	68,49
	Si	23	31,51
	DM tipo 2	14	60,87
	Artritis reumatoide	1	4,35
	Encefalitis seronegativa	1	4,35
	Esclerosis sistémica	1	4,35
	Leucemia	1	4,35
	Linfoma	1	4,35
	Síndrome de Sjögren	2	8,70

	VIH	2	8,70
Mortalidad	Si	35	47,9
	No	38	52,1
Estancia hospitalaria	Promedio DS		
		20,7 +/-12,76	
Días libres de ventilador	Promedio DS		
		7,99 +/-9,78	

En todos los pacientes incluidos en el estudio se realizó la medición de variables fisiológicas en dos oportunidades, la primera en el día del diagnóstico del SDRA y 3 días posteriores, de igual forma, se aplicó el puntaje RALE en estas mismas fechas por dos radiólogos en formación.

La severidad del SDRA se evaluó el día del ingreso a la UCI y tres días después. El día del diagnóstico del SDRA 6 (8,22%) pacientes fueron clasificados como SDRA leve, 44 (60,27%) SDRA moderado y 23 (31,51%) SDRA severo. En el control al tercer día, 17 (23,29%) pacientes fueron clasificados como SDRA leve, 46 (63,01%) SDRA moderado y 10 (13,70%) SDRA severo (Tabla 7). La mortalidad para cada grado de severidad en el primer día y al tercer día de control se resume en la Tabla 8.

Tabla 7 - Severidad SDRA primer día y control al tercer día

1 día			Control a los 3 días		
Criterios de Berlin	Frec	Porcen	Criterios de Berlin	Frec	Porcen
Leve	6	8,22	Leve	17	23,29
Moderado	44	60,27	Moderado	46	63,01
Severo	23	31,51	Severo	10	13,7
Total	73	100.00	Total	73	100.00

Tabla 8 - Mortalidad según criterios de Berlin

1 día			Control a los 3 días		
Criterios de Berlin	Mortalidad	Porcen	Criterios de Berlin	Mortalidad	Porcen
Leve	1	2.8	Leve	5	14
Moderado	22	62	Moderado	23	65
Severo	12	34	Severo	7	20

Las variables tenidas en cuenta fueron saturación de oxígeno (Sat O₂), temperatura (°C), frecuencia cardiaca (latidos/minuto), frecuencia respiratoria (respiraciones/minuto), Glasgow, balance de líquidos, flujo urinario (ml/día), PAFI, FiO₂, lactato (mmol/L), pH, sodio (mmol/L), potasio (mmol/L), creatinina (mg/dl), hematocrito (%), leucocitos (X10³/uL), plaquetas (X10³/uL) y bilirrubinas. Además, se evaluó la presencia o ausencia de falla renal, se determinó si el balance de líquidos fue negativo o positivo y se aplicaron dos sistemas de clasificación de la severidad y predictores de mortalidad (APACHE II y SOFA). Los promedios y desviaciones estándar de estas variables para la primera medición se muestran en las tablas 9, 10 y 11.

Tabla 9 - Resumen variables

Variables primer día										
	SO ₂	T	FC	FR	G	FU	PAFI	FiO ₂	L	pH
Mean	90,13	36,65	90,39	19,98	8,38	1320,04	130,39	57,83	1,69	7,33
SD	6,77	0,77	21,86	6,24	5,03	832,16	49,66	24,67	0,92	0,09
p50	91	36,4	89	18	8	1244	118	55	1,5	7,35
min	62	36	45	5	3	100	48	0,5	0,46	7,05
max	100	39,6	140	42	15	4760	271	100	5,28	7,5
Variables control a los 3 días										
	SO ₂	T	FC	FR	G	FU	PAFI	FiO ₂	L	pH
Mean	92,2	36,11	88,53	18,87	6,95	1701,34	160,55	49,15	1,74	7,32
SD	4,41	3,75	21,91	3,72	4,34	1110,93	55,98	17,65	0,95	0,47
p50	93	36,5	90	18	6	1512	163	45	1,6	7,4
min	71	7,39	48	10	3	0	37,7	20	0,36	3,39

max	99	39,5	137	32	15	5300	321	100	6,4	7,52
------------	----	------	-----	----	----	------	-----	-----	-----	------

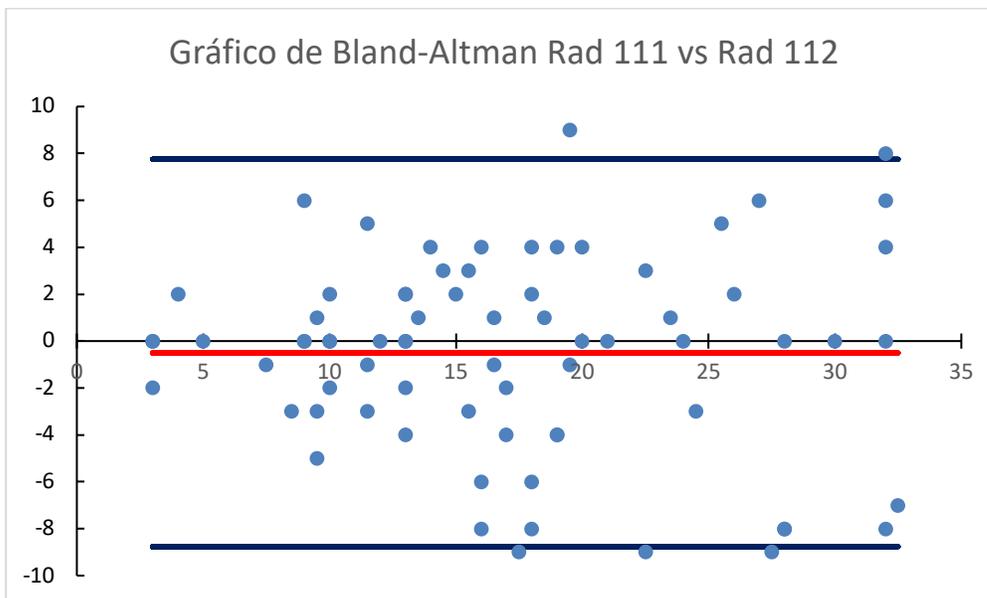
Tabla 10 - Resumen variables

Variables primer día									
	Na	P	Cr	H	L	Plaq	BT	APACHE II	SOFA
Mean	139,94	4,26	1,31	39,28	11,58	235,62	0,74	17,89	7,78
SD	5,32	0,8	1,15	8,72	7,23	128,24	0,54	6,98	3,46
p50	140	4,24	0,96	40,7	9,8	225	0,61	18	8
min	128	2,62	0,25	16,4	2,77	1,4	0,1	1	2
max	155	7,62	7,61	61,3	48,07	572	3	35	15
Variables control a los 3 días									
	Na	P	Cr	H	L	Plaq	BT	APACHE II	SOFA
Mean	143,61	4,5	1,49	37,58	13,23	265,86	1,13	19,08	8,95
SD	6,22	0,78	1,18	7,51	16,23	196,33	1,1	6,98	3,46
p50	142,6	4,49	0,95	38,6	10,08	233	0,74	19	9
min	133	3,01	0,4	17,2	0,32	3,1	0	0	2
max	165	7,16	5,2	57,6	136,3	1290	6,14	36	16

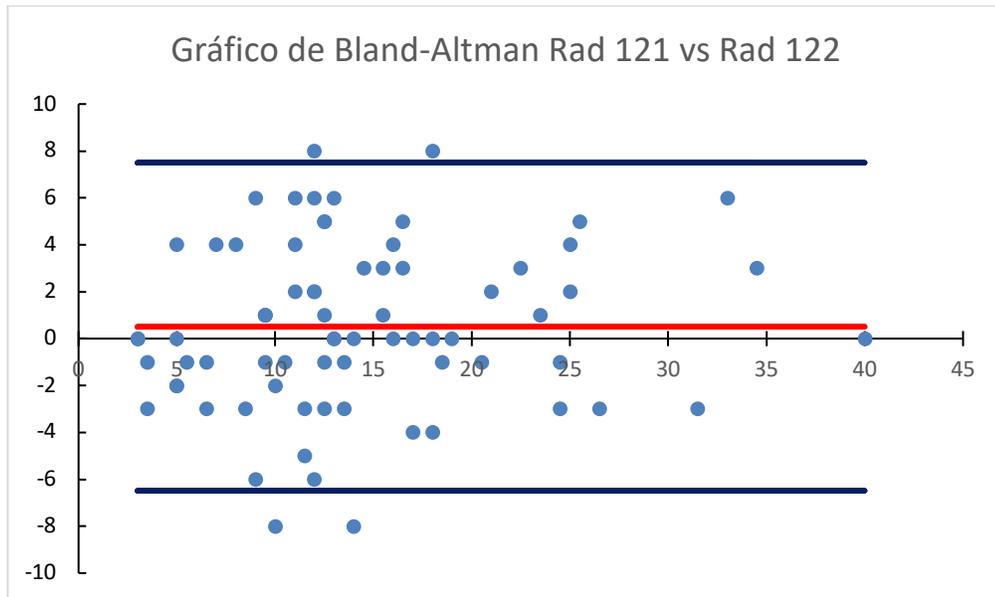
Tabla 11 - Resumen variables

Variables primer día			Variables control a los 3 días		
Balance	Frecuencia	Porcentaje	Balance	Frecuencia	Porcentaje
Negativo	18	24,66	Negativo	33	45,21
Positivo	55	75,34	Positivo	40	54,79
Total	73	100	Total	73	100
Falla renal	Frecuencia	Porcentaje	Falla renal	Frecuencia	Porcentaje
No	39	53,42	No	38	52,05
Si	34	46,58	Si	35	47,95
Total	73	100	Total	73	100

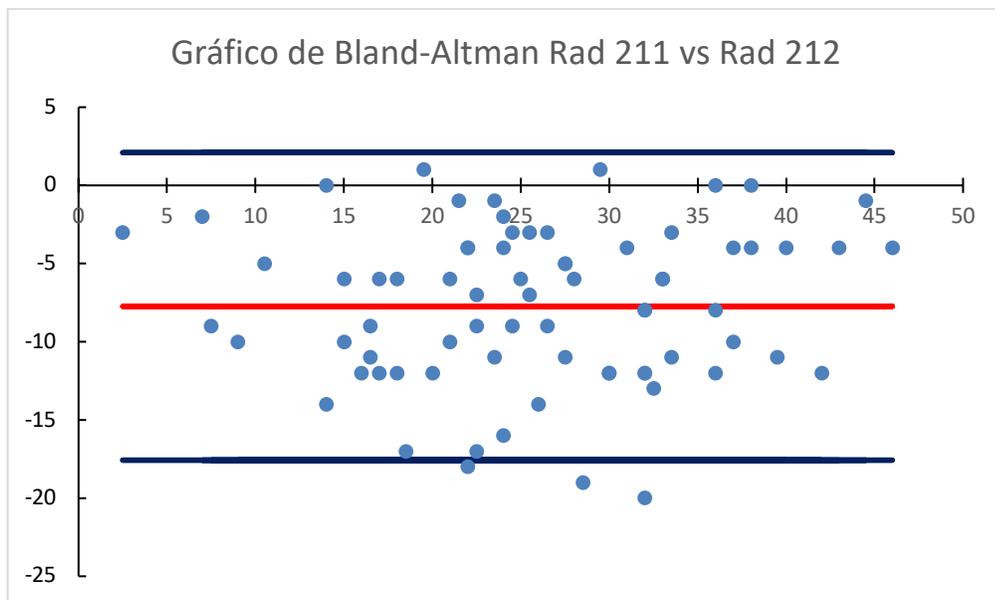
Las radiografías de cada uno de los pacientes fueron tomadas el día del diagnóstico del SDRA y a los 3 días y fueron evaluadas por dos radiólogos en formación, no expertos en tórax, quienes realizaron la lectura de cada una de las radiografías en dos oportunidades. Se realizó análisis de concordancia intraobservador, encontrando que el primer observador tuvo un coeficiente de concordancia de Lin pobre en la lectura de las radiografías del primer día y el control al tercer día con unos valores de 0,863 (IC 95% 0,804 - 0,922, p 0,000)²² y 0,895 (IC 95% 0,850 - 0,941, p 0,000)²² respectivamente. El segundo observador tuvo una correlación pobre en la lectura tanto de la primera y como de la segunda con un coeficiente de concordancia de Lin de 0,651 (IC 95% 0,553 - 0,749, P 0,000) y de 0,696 (IC 95% 0,609 - 0,784, P 0,000), respectivamente. La concordancia interobservador fue pobre, con coeficientes de concordancia de Lin, para la lectura de la primera radiografía de 0,633 (IC 95% 0,512 – 0,754, p 0,000) al primer día y de 0,322 (IC 95% 0,219 – 0,425, p 0,000) en el control a los 3 días; y para la segunda radiografía de 0,518 (IC 95% 0,404 – 0,633, p 0,000) al primer día y de 0,248 (IC 95% 0,166 – 0,330, p 0,000) en el control a los 3 días, estos resultados se muestran en las Gráficas 1- 8. El análisis del coeficiente de Lin se hizo según los puntos de corte propuestos por McBride (2015)²³ donde un coeficiente < de 0,90 es pobre, sin embargo, otros autores como Altman (1991)²⁴ consideran que coeficientes de < de 0,2 son pobre y valores >0,8 son excelentes (< 0,2 pobre, 0,21 – 0,40 aceptable, 0,41 – 0,60 moderada, 0,61 – 0,80 buena, 0,81 – 1,00 excelente).



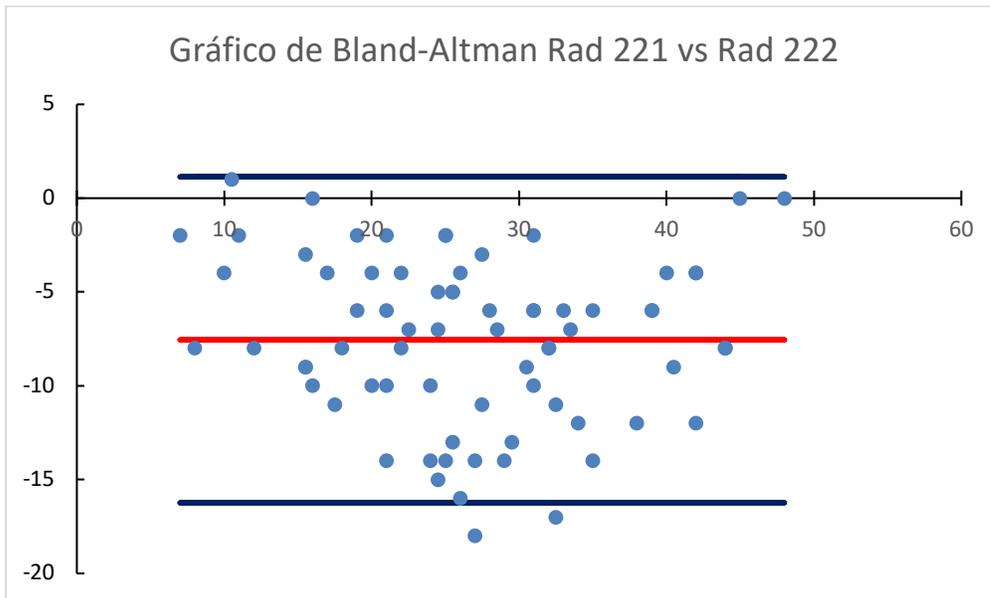
Gráfica 1 - Radiólogo 1, radiografía día 1, lectura 1 vs lectura 2



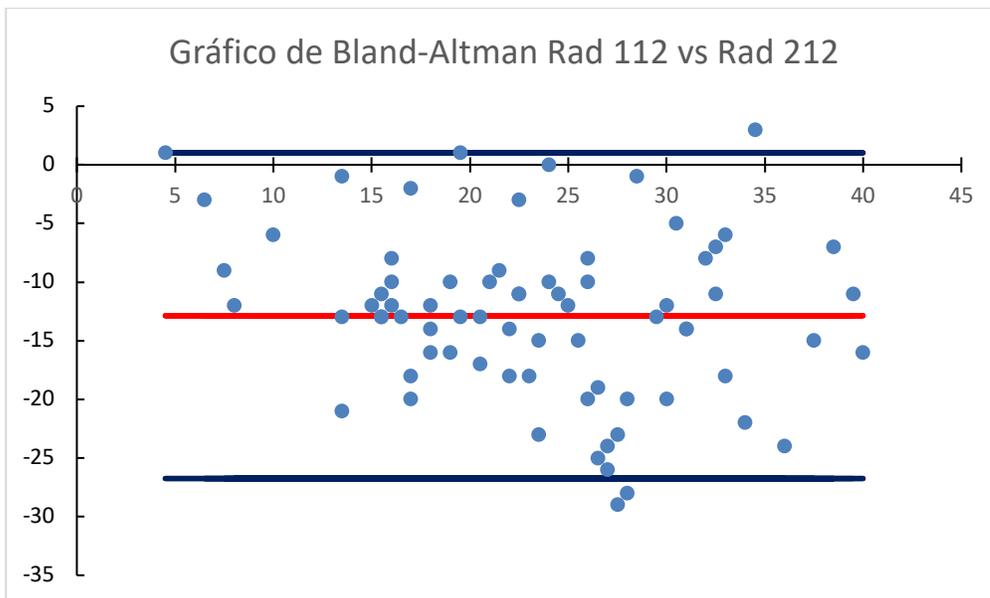
Gráfica 2 - Radiólogo 1, radiografía control al 3 día, lectura 1 vs lectura 2



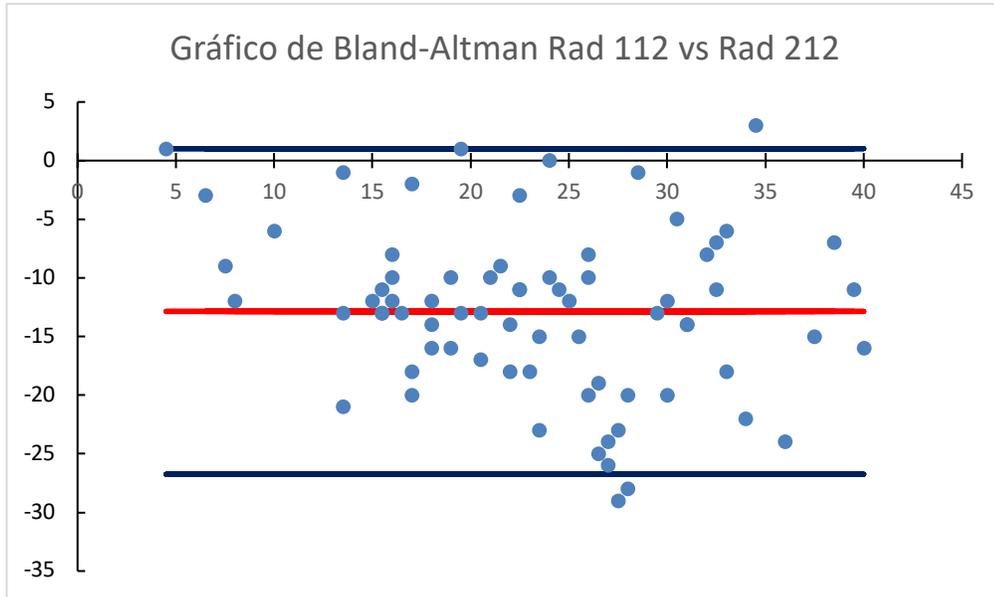
Gráfica 3 - Radiólogo 2, radiografía día 1, lectura 1 vs lectura 2



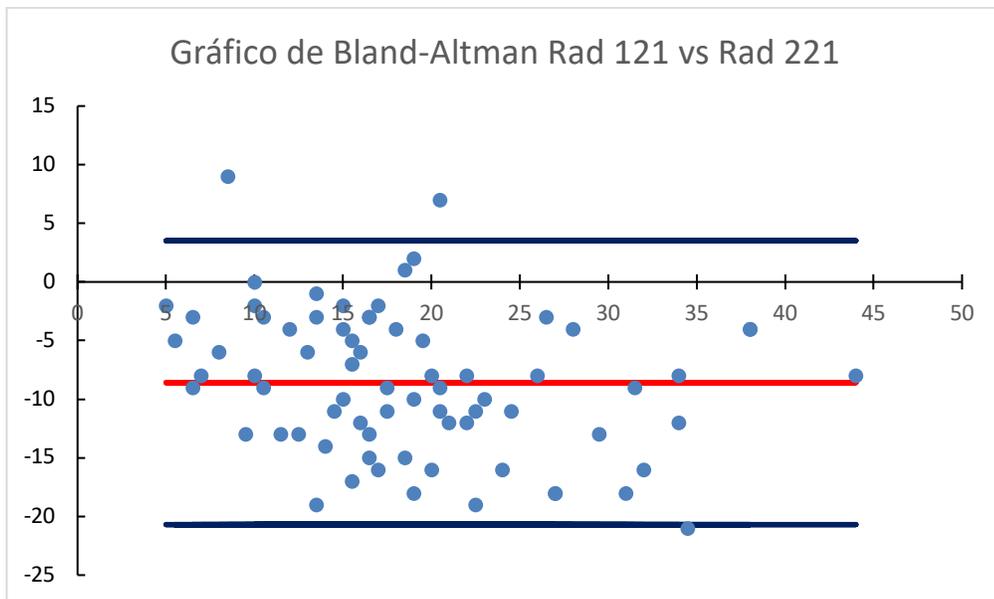
Gráfica 4 - Radiólogo 2, radiografía control al 3 día, lectura 1 vs lectura 2



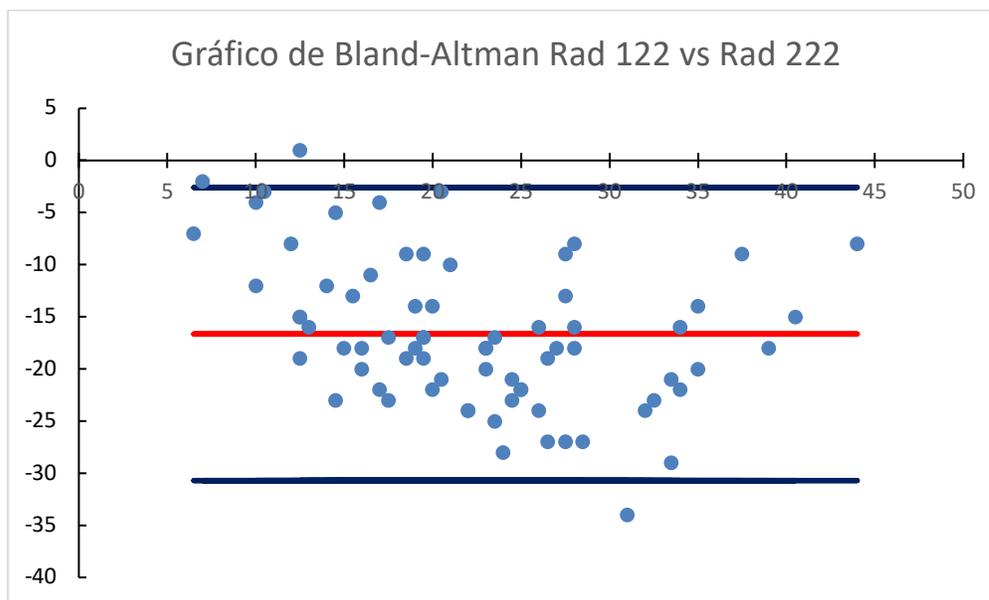
Gráfica 5 - Primera radiografía, primera lectura, Radiólogo 1 vs Radiólogo 2



Gráfica 6 - Primera radiografía, segunda lectura, Radiólogo 1 vs Radiólogo 2



Gráfica 7 - Segunda radiografía, primera lectura, Radiólogo 1 vs Radiólogo 2



Gráfica 8 - Segunda radiografía, segunda lectura, Radiólogo 1 vs Radiólogo 2

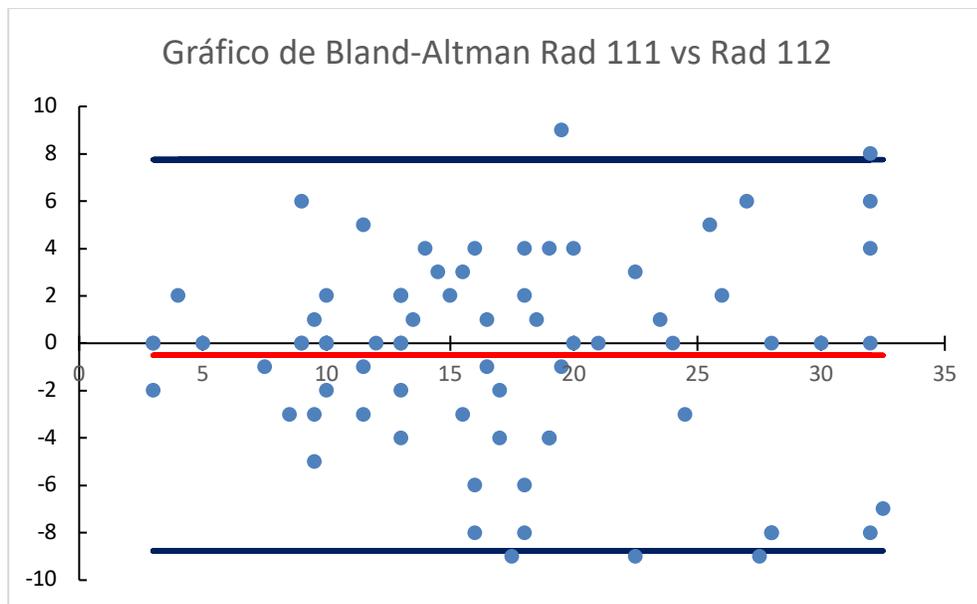
Se realizó un promedio del Puntaje RALE de cada una de las radiografía para cada observador, estos promedios se muestran en la siguiente tabla 11.

Tabla 12 - Promedio puntaje RALE

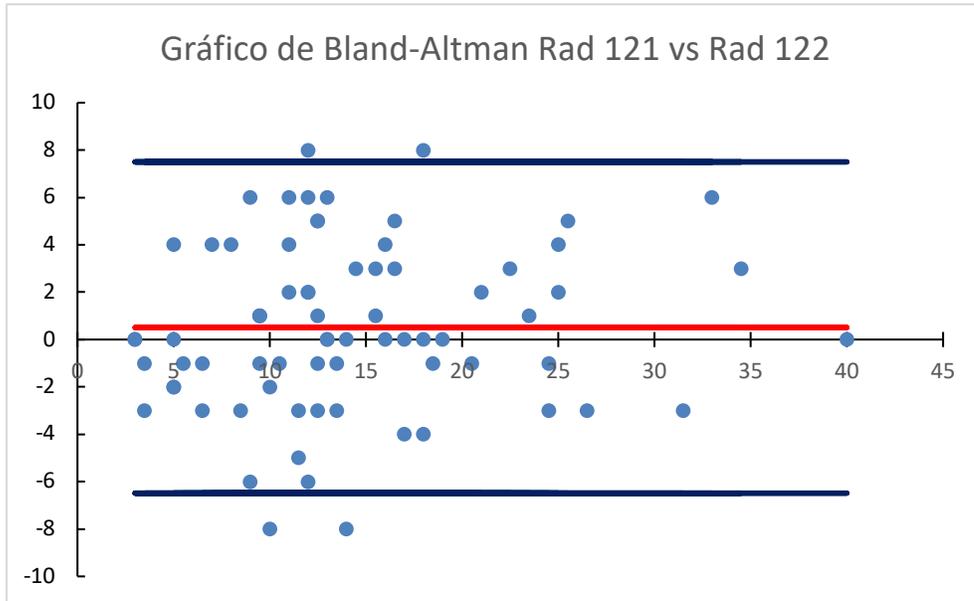
Promedio puntaje RALE primera radiografía (lectura 1 y 2 – Observador 1)					
Variable	Observaciones	Promedio	SD	Min	Max
Radiografía 1. Primera lectura	73	17,39	8,19	3	36
Radiografía 1. Segunda lectura	73	16,89	8,00	2	36
Promedio puntaje RALE primera radiografía (lectura 1 y 2 – Observador 2)					
Radiografía 1. Primera lectura	73	22,01	9,77	1	44
Radiografía 1. Segunda lectura	73	29,75	9,47	4	48

Promedio puntaje RALE radiografía control a los 3 días (lectura 1 y 2 – Observador 1)					
Radiografía 2. Primera lectura	73	14,60	8,09	2	40
Radiografía 2. Segunda lectura	73	14,09	7,64	3	40
Promedio puntaje RALE radiografía control a los 3 días (lectura 1 y 2 – Observador 2)					
Radiografía 2. Primera lectura	73	23,19	9,70	4	48
Radiografía 2. Segunda lectura	73	30,73	10,13	8	48

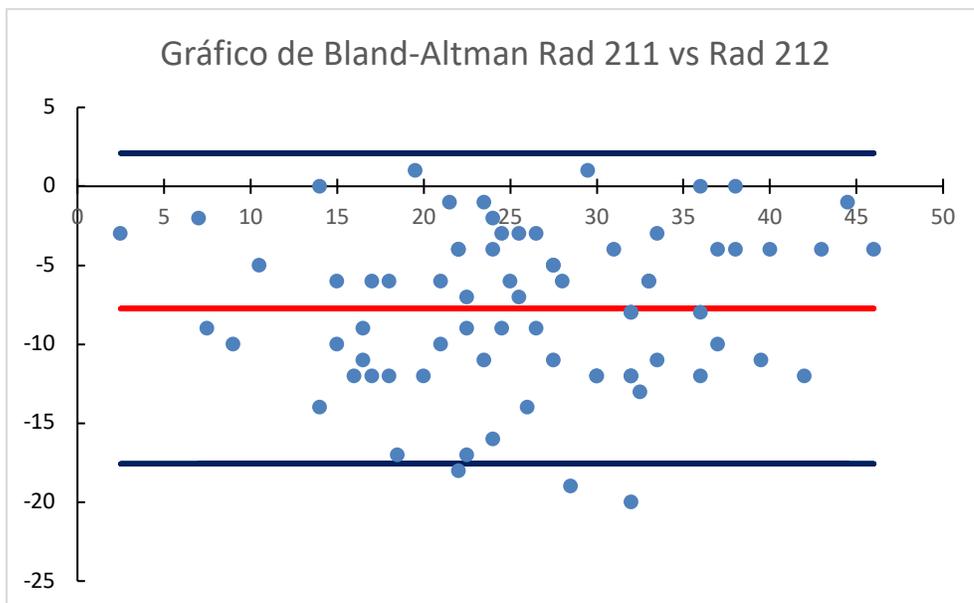
Una vez calculados los promedios del puntaje Rale se realizó el análisis mediante los gráficos de Bland-Altman (Figura) de los promedios del puntaje RALE entre los dos observadores para las lecturas de la radiografía del primer día y del control a los 3 días, donde se muestra que el segundo observador siempre dió valores mayores al puntaje RALE.



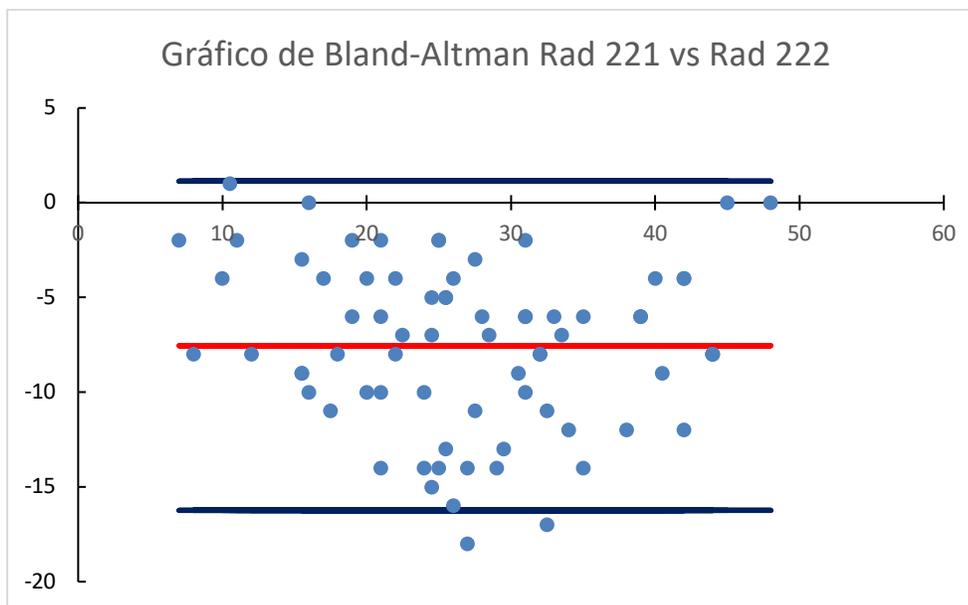
Gráfica 9 - Promedio puntaje RALE inicial Radiólogo 1



Gráfica 10 - Promedio puntaje RALE control a los 3 días Radiólogo 1



Gráfica 11 - Promedio puntaje RALE inicial Radiólogo 2



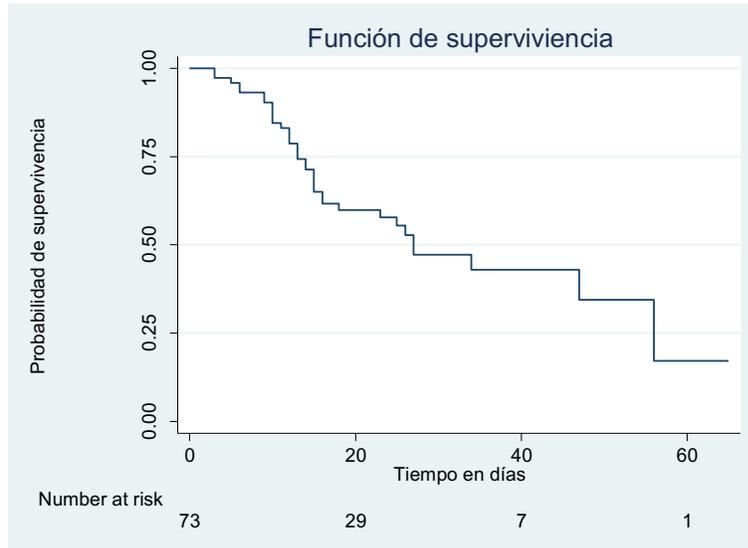
Gráfica 12 - Promedio puntaje RALE control a los 3 días Radiólogo 2

Se determinó la asociación entre la mortalidad y las diferentes variables evaluadas durante el estudio. La mortalidad no se relacionó con el delta en el APACHE II (OR 1.091 IC 95% 0.99 – 1.19, p 0.064), delta de los criterios de severidad (OR 0.875 IC 95% 0.34 – 2.24, p 0.782), estado de inmunosupresión (OR 2.14 IC 95% 0.78 – 5.88, p 0.137), sexo (OR 1.17 IC 95% 0.41 – 3.30, 0.757), diagnóstico de ingreso (OR 0.468 y 0.57 IC 95% 0.12 – 1.72, y 0.14 – 2.25, p 0.254 y p 0.430), delta del puntaje RALE (OR 0.99 IC 95% 0.94 – 1.05, p 0.994), ni con la causa del SDRA (directa o indirecta) (OR 1.78 IC 95% 0.48 – 1.27, 0.333).

Mientras que el delta en el SOFA (OR 1.27 IC 95% 1.07 – 1.50, p 0.004), la presencia de falla renal (OR 5.78 IC 95% 2.06 – 16.17, p 0.001) y la edad (OR 1.05 IC 95% 1.01 – 1.09, 0.002) se correlacionaron de forma significativa con la mortalidad a los 28 días.

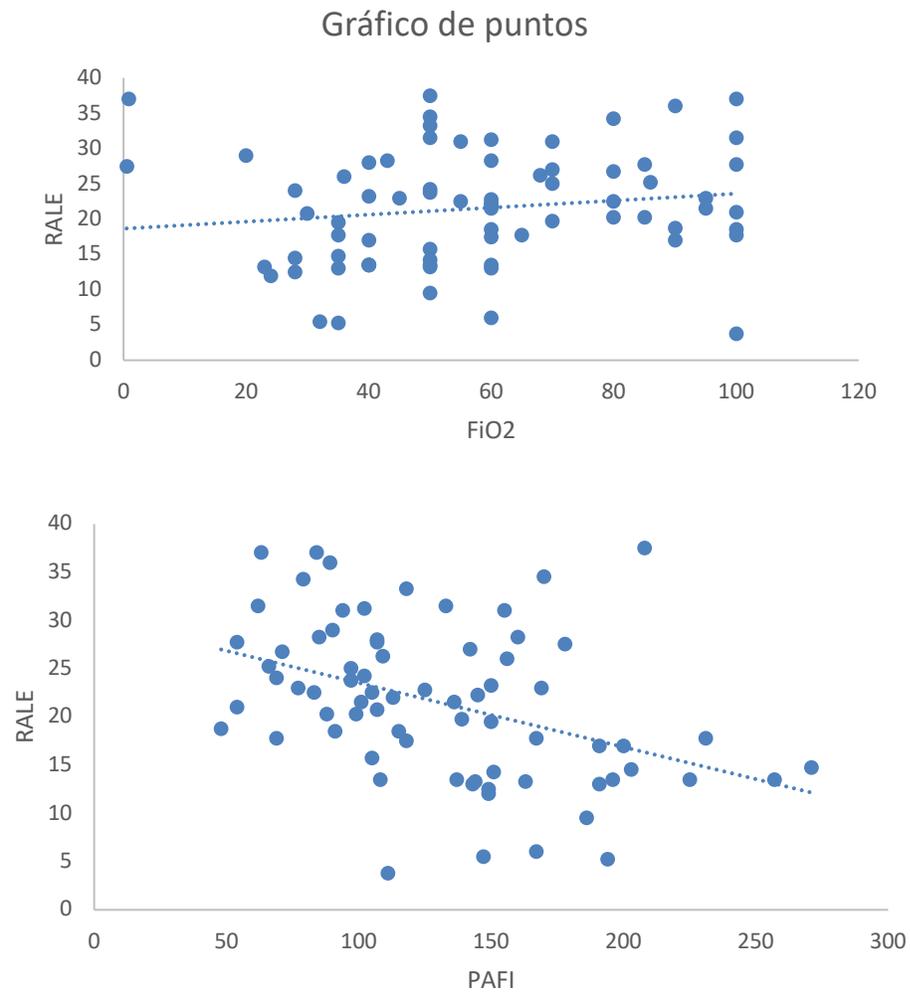
Se evaluaron las funciones de supervivencia usando el método de regresión de Cox observando que no hubo asociación con el delta del APACHE II (HR 1.06 IC 95% 0.98 – 1.15, p 0.122), SOFA (HR 1.01 IC 95% 0.92 – 1.10, 0.770), delta de los criterios de severidad (HR 1.00 IC 95% 0.48 – 2.10, p 0.989), inmunosupresión (HR 0.88 IC 95% 0.39 – 1.99, 0.765), falla renal (HR 0.63 IC 95% 0.28 – 1.40, p 0.262), edad (HR 1.01 IC 95% 0.98 – 1.03, p 0.356), sexo (HR 1.06 IC 95% 0.48 – 2.34, 0.875), delta del puntaje RALE (HR 0.99 IC 95% 0.95 -1.04, 0.956), ni con el diagnóstico de ingreso (HR 1.9 y 1.4 IC 95%

0.62 – 6.00 y 0.46 – 4.83, p 0.253 y p 0.505). Realizando un modelo de regresión de cox y con base en la muestra, el cambio de los parametros en los primeros tres días no se correlaciona con la supervivencia.

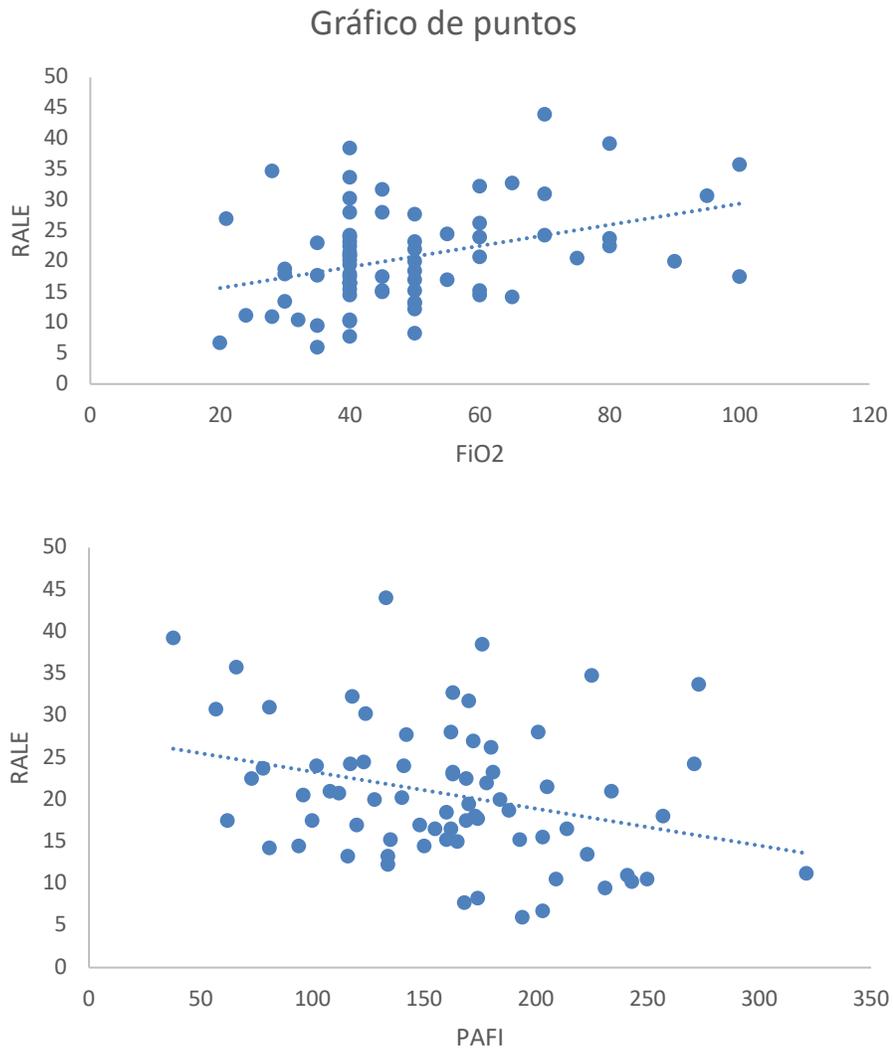


Gráfica 13 - Función de supervivencia

Se determinó la asociación del puntaje RALE con la severidad del SDRA según los criterios de Berlin usando parametros de oxigenación (PAFI y la F_{iO_2}), mediante pruebas de normalidad usando Shapiro Wilk, donde las variables PAFI y F_{iO_2} inicial y en el control a los 3 días, el promedio del puntaje RALE inicial y a los 3 días tuvieron una distribución normal. Posteriormente, usando coeficiente de correlación lineal de Spearman se determinó que las variables F_{iO_2} inicial, F_{iO_2} de control a los 3 días, PAFI inicial, PAFI de control a los 3 días, puntaje RALE inicial y puntaje RALE a los 3 días son independientes²⁵, y se observó una tendencia a disminuciones en los valores de PAFI y aumento en los valores de F_{iO_2} con puntajes RALE más altos (Gráficas 16 y 17).



Gráfica 14 - Puntaje RALE vs FiO2 y PAFI inicial



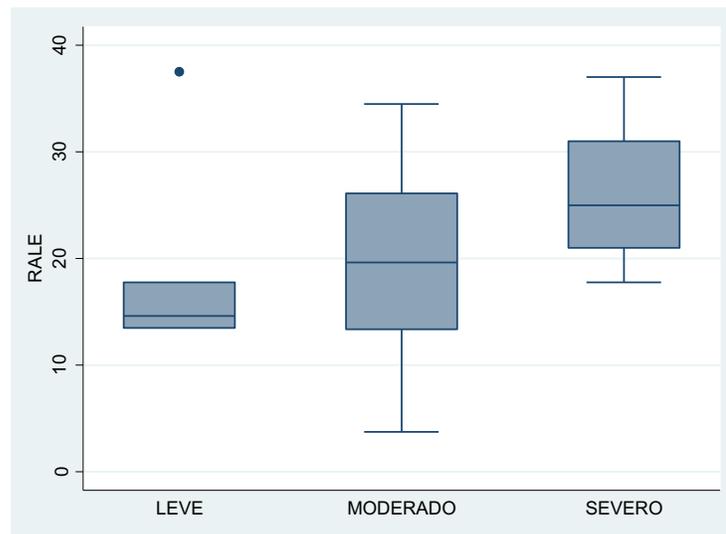
Gráfica 15 - Puntaje RALE vs FiO2 y PAFI control a los 3 días

Se comparó la severidad del SDRA determinada con los criterios de Berlín con el promedio de los puntajes de RALE, tanto al inicio como en el control a los 3 días, estos resultados se ilustran en las Tabla 13 y 14, y en las Gráficas 6 y 7.

Tabla 13 - Asociación severidad del SDRA y promedio puntaje RALE inicial

Criterios de Berlín y promedio Puntaje RALE inicial

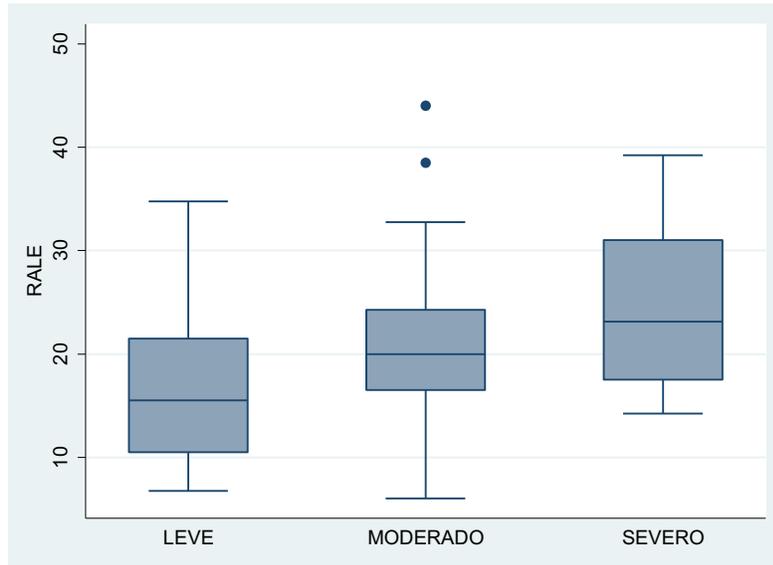
Criterios de Berlin inicial	Puntaje RALE inicial		
	Promedio	DS	Frecuencia
Leve	18,58	9,39	4
Moderado	19,52	7,93	44
Severo	26,08	6,04	23
Total	21,51	8,04	73



Gráfica 16 - Asociación puntaje RALE y la severidad SDRA inicial

Tabla 14 - Asociación severidad del SDRA y promedio puntaje RALE a los 3 días

Criterios de Berlín y promedio Puntaje RALE control a los 3 días			
Criterios de Berlin inicial	Puntaje RALE inicial		
	Promedio	DS	Frecuencia
Leve	17,44	8,58	17
Moderado	20,90	7,58	46
Severo	24,97	8,80	10
Total	20,65	8,18	73



Gráfica 17 - Asociación puntaje RALE y la severidad SDRA inicial

5. Discusión

Actualmente, el SDRA sigue siendo un problema de salud pública, siendo una causa de falla ventilatoria altamente prevalente a nivel mundial, estimándose que cerca del 7% de los pacientes hospitalizados en la UCI padecen este síndrome y afecta a el 16% de los que reciben ventilación mecánica⁴.

Este síndrome clínico se caracteriza por la lesión pulmonar de inicio agudo acompañada de hipoxemia y opacidades de ocupación alveolar que afectan el parénquima pulmonar de forma bilateral, en un contexto clínico donde la falla cardiaca no explique completamente las alteraciones. Dentro de este síndrome, el edema pulmonar es uno de los aspectos clave en la fisiopatología, por lo que la radiografía de tórax puede ser una medida indirecta de su extensión y severidad. Por lo anterior, la radiografía de tórax podría convertirse en una herramienta económica y ampliamente disponible para evaluar pronóstico en los pacientes con este diagnóstico, especialmente teniendo en cuenta, que en la actualidad sigue siendo ampliamente usada por su disponibilidad y economía.

El estudio publicado por Warren et al¹ propuso el puntaje RALE como una opción para la valoración de la extensión del edema pulmonar en pacientes con SDRA dado que se relacionó tanto con la severidad de la hipoxemia como con otros desenlaces clínicos adversos¹. En este estudio se intentó reproducir los hallazgos presentados por Warren et al¹, en pacientes con SDRA en dos hospitales de la ciudad de Bogotá. En esta primera entrega solo se incluyeron 73 pacientes con diagnóstico de SDRA de la UCI del HUN. La serie más grande hasta el momento incluyó 174 pacientes que hacían parte del ensayo clínico FACTT (Fluid and Catheter Treatment Trial) del National Heart, Lung, and Blood Institute (NHLBI),

En nuestra cohorte, el diagnóstico de SDRA fue más frecuente en hombres (72.6%), la edad promedio fue de 58.2 +/- 15.9 DS, la mayoría tuvieron una noxa directa en el parénquima pulmonar (93.15%), siendo los diagnósticos más comunes SARS-CoV2 o sepsis de origen pulmonar de otra etiología, además, la presencia de inmunosupresión no fue un factor dominante en la muestra, es decir, una gran proporción de pacientes no tenían como comorbilidad patologías que condicionaran alteración del sistema inmune. La mortalidad de acuerdo con los criterios de Berlín en el primer día fue del 2.8%, 62% y 34% y en el tercer día de 14%, 65% y 26% para el SDRA leve, moderado y severo respectivamente, con una alta mortalidad en el SDRA moderado.

Se evaluó la concordancia intra e interobservador al aplicar el puntaje RALE a las radiografías del día del diagnóstico y del control a los 3 días. Estas radiografías fueron revisadas por dos radiólogos en formación, encontrándose que la concordancia intraobservador fue pobre para los dos observadores con coeficientes de Lin de 0.863 y 0.895 para el primer observador y 0.651 y 0.696 para el segundo observador, con valores ligeramente mayores para el primero acercándose a una concordancia moderada. Además, al comparar los puntajes RALE de los dos observadores, la concordancia interobservador fue pobre tanto para la primera radiografía como para el control a los tres días. En el estudio de Warren et al¹, la concordancia evaluada con ICC fue excelente para cada uno de los observadores en la línea de base (ICC = 0.93, 95% IC 0.91 – 0.95) y en el control (ICC = 0.96, 95% IC 0.94 – 0.97). Estos resultados pueden ser atribuidos a que en nuestro estudio el puntaje RALE fue asignado por dos radiólogos en formación, además, la pobre concordancia interobservador puede ser secundaria a que, el primer observador se encuentra en un nivel más alto de formación en comparación con el segundo. Por otro lado, es de anotar, que la asignación de la densidad de las opacidades es subjetiva, y a pesar de las sesiones de entrenamiento realizadas con el radiólogo experto en tórax, hubo discrepancias en la asignación de opacidad en vidrio esmerilado, opacidad moderada y opacidad densa. Estas discrepancias se manifiestan en las gráficas de Bland-Altman para los promedios del puntaje, donde se observa que el segundo observador siempre puntuo un RALE más alto. Es importante tener en cuenta además que la técnica de las radiografías tomadas en la UCI, es limitada, que puede ser un factor de discordancia adicional.

El puntaje RALE se asoció con el grado de severidad del SDRA establecido según los parámetros de oxigenación de los criterios de Berlín, sin embargo, a pesar que el promedio del puntaje para cada radiografía se correlacionó con la severidad del SDRA, los intervalos para cada categoría, teniendo en cuenta las desviaciones estandar, se sobrepusieron, especialmente en el SDRA moderado, en el primer día con un valor de 19.52 +/- 7.93 DS y en el tercer días de 24.97 +/- 8.8 DS, con un solapamiento tanto con la categoría de SDRA leve como con el SDRA severo. Es por esto, que no es posible establecer puntos de corte de acuerdo al puntaje.

No se observó correlación estadísticamente significativa entre el puntaje RALE y la mortalidad. Tampoco hubo relación entre el delta del APACHE, la inmunosupresión, el diagnóstico de ingreso, el delta en la severidad y la causa del SDRA con la mortalidad. Encontrándose únicamente que el delta en SOFA (aumento del SOFA entre el ingreso y el control a los 3 días), la falla renal y la edad fueron las únicas variables con asociación estadísticamente significativa con la mortalidad. La falla renal aumentó en 5.78 veces el riesgo de morir, la edad y el delta en el SOFA aumentaron el riesgo de morir en 1.01 veces y 1.27 veces respectivamente. En el estudio realizado por Warren et al, un puntaje RALE bajo se asoció con una mejor oxigenación con valores de PAFI más altos, además, encontraron que la disminución en el RALE se asoció con una disminución en el riesgo de muerte ajustado en 16% (HR 0.84; IC 95% 0.72-0.99, $p=0.032$), así como, los pacientes con un RALE bajo tuvieron una mejor supervivencia ($p<0.001$). En nuestro estudio, el puntaje RALE y el delta de este no se asoció con cambios en el delta de las variables evaluadas, incluido el balance de líquidos. Sin embargo, en el artículo de Warren et al, encontraron que con la disminución del puntaje hubo disminución del balance de líquidos

No se encontró asociación significativa entre el puntaje RALE y los parámetros de oxigenación como la FiO₂ y la PAFI, las cuales fueron variables independientes con correlación nula. Al evaluar las funciones de supervivencia no se encontró relación estadísticamente significativa. La función global de supervivencia fue menor a medida que aumento la estancia hospitalaria como se muestra en la Gráfica 3.

Es necesario tener en cuenta que el poder del estudio actual es bajo por el tamaño de la muestra, el cual fue de 73 pacientes. Para que los resultados sean estadísticamente significativos la muestra debe ser de 180 ($n=180$). Otra limitante, fue la asignación del

puntaje RALE por dos radiólogos no expertos en tórax, se considerará hacer una nueva lectura por dos radiólogos expertos en tórax para la segunda parte de este estudio, donde también se ampliará la muestra. De igual forma, se debe realizar un nuevo entrenamiento donde se discutan las discrepancias para asignar el puntaje y se llegué a nuevos consensos que permitan un valoración más objetiva de la consolidación y la densidad

6. Conclusiones y recomendaciones

6.1 Conclusiones

El SDRA es un síndrome caracterizado por la falla ventilatoria secundaria principalmente al edema pulmonar, cuya extensión puede ser estimada mediante la valoración radiográfica del tórax. Se evaluó la utilidad del puntaje RALE propuesto en el 2018, encontrando que la concordancia inter e intraobservador fue pobre en la asignación de los puntaje RALE en las radiografía del inicio y del control a los 3 días, secundario a la pobre experiencia en tórax de los observadores, la subjetividad de las categorías propuestas por Warren et al¹ y la variación en la técnica de adquisición de imágenes de tórax en la Unidad de Cuidado Intensivo, en este sentido, es importante ajustar y estandarizar el puntaje para mejorar la concordancia, así mismo, es necesario evaluar la concordancia entre radiólogos con mayor experiencia en la lectura de radiografías de tórax.

No se observó correlación estadísticamente significativa del puntaje RALE con la mortalidad, los días libres de ventilador, la estancia hospitalaria ni la severidad del SDRA establecida mediante los criterios de Berlín. A pesar de no existir una correlación estadísticamente significativa, se observó una tendencia a el aumento de la FiO₂ y la disminución de la PAFI en pacientes con puntajes RALE más altos, lo que refleja la asociación entre la extensión del edema pulmonar con los parámetros de oxigenación.

Es importante tener en cuenta que el análisis estadístico para determinar la correlación entre el puntaje RALE y los desenlaces clínicos se basó en el promedio de los puntajes dados por los dos observadores, estas asociaciones no tienen validéz externa por la pobre concordancia en la asignación de los puntajes.

Estos hallazgos deben ser evaluados con una muestra más grande de pacientes con SDRA, que permita una valoración de la significancia estadística más precisa.

6.2 Recomendaciones

Es necesario realizar un estudio con una muestra más grande (n=180 pacientes) como se planteo en la metodología inicial. Esta primera entrega, solo incluye 73 pacientes hospitalizados en la UCI del HUN entre los años 2016 y 2020. En el momento, se está realizando la base de datos de los pacientes con SDRA hospitalizados en el Hospital Santa Clara durante el año 2020.

Se propone para la segunda parte de este trabajo la asignación de los puntajes RALE por dos radiólogos expertos en tórax, previa discusión de las discrepancias y nuevo consenso sobre las categorías incluidas en el puntaje RALE, además podría compararse la puntuación de los radiólogos no experto con los radiólogos expertos en tórax para determinar la reproducibilidad de la herramienta.

A. Anexo: Carta aprobación Comité de Ética de la Investigación del HUN



EL COMITÉ DE ÉTICA DE LA INVESTIGACIÓN DEL HOSPITAL UNIVERSITARIO NACIONAL DE COLOMBIA

CERTIFICA

Que el proyecto de investigación titulado "Asociación del puntaje de evaluación del edema pulmonar en radiografía de tórax (RALE) con desenlaces clínicos en adultos con síndrome de dificultad respiratoria aguda hospitalizados en 2 unidades de cuidado intensivo de la ciudad de Bogotá", cuyo investigador principal es el Dr. *Fernán Santiago Zambrano Muñoz*, fue valorado por parte del Comité de Ética de la Investigación del Hospital Universitario Nacional de Colombia previa verificación del quórum, en la cuarta sesión ordinaria del 2020 (27 de abril de 2020). La evaluación tuvo en cuenta la pertinencia del proyecto, su rigor metodológico, la calidad científica y el cumplimiento de la normatividad ética, técnica y científica a la que están sujetas investigaciones como la propuesta.

El proyecto implica investigación en seres humanos, y es compatible con las Normas Científicas, Técnicas y Administrativas para la Investigación en Salud, descritas en la Resolución No. 8430 de 1993 y la Resolución 2378 de 2008. La categoría de riesgo a los seres humanos a la que el proyecto se ajusta es la de investigación sin riesgo.

Con base en lo expresado anteriormente, el Comité de Ética de la Investigación precisa que el estudio cumple los requisitos de calidad y rigor exigidos, por lo tanto, otorga su aprobación.

Lo anterior consta en el acta *CEI-HUN-ACTA-2020-04*

Se expide esta certificación el 20 de mayo de 2020

JOSÉ GUILLERMO RUIZ
Presidente
Comité de Ética de la Investigación
Hospital Universitario Nacional de Colombia

B. Anexo: Formato acta de compromiso e inicio de investigaciones



Formato de Acta de compromiso e inicio de investigaciones en el HUN CEI-comp-2020-04-03

Bogotá D.C., 20 de mayo de 2020

ACTA DE COMPROMISO E INICIO PROYECTO CEI-2020-04-03

Yo, Fernán Santiago Zambrano Muñoz, identificado con la cédula de ciudadanía número 1.018.449.348 y yo Chiesie Camila Prieto Granados, identificada con la cédula de ciudadanía número 1.022.363.458, recibimos la notificación de APROBACIÓN del proyecto con título “Asociación del puntaje de evaluación del edema pulmonar en radiografía de tórax (RALE) con desenlaces clínicos en adultos con síndrome de dificultad respiratoria aguda hospitalizados en 2 unidades de cuidado intensivo de la ciudad de Bogotá”, identificado con el ID CEI-2020-04-03 en el acta N° CEI-HUN-ACTA-2020-04, por lo cual en nombre del equipo investigador y previo al inicio del proyecto me comprometo a:

1. Realizar la investigación en los términos consignados en el protocolo de investigación aprobado.
2. Entregar oportunamente los reportes periódicos de la investigación de acuerdo a lo recomendado por el CEI-HUN.
3. Entregar oportunamente el informe final de la investigación, una vez esta haya concluido
4. Poner a disposición del CEI-HUN los archivos en curso de la investigación cuando así se requiera dentro del programa de seguimiento a las investigaciones que se estén realizando en el HUN.
5. Informar al CEI-HUN de manera inmediata la ocurrencia de efectos adversos presentados por causa de la investigación.
6. Informar al CEI-HUN de manera oportuna cambios en el protocolo de investigación para su debido análisis y aprobación
7. En caso de no iniciar la investigación en el año siguiente a la aprobación, el proyecto requerirá una nueva aprobación.
8. Declarar los conflictos de interés en cualquier momento antes y durante el desarrollo del proyecto.
9. Comunicar al CEI-HUN el resultado de auditorías o inspecciones durante la ejecución del proyecto; así como el evento de la suspensión del estudio, adjuntando el respectivo informe con los resultados hasta la fecha de la suspensión.
10. Respetar los derechos de propiedad intelectual e incluir la filiación institucional del “Hospital Universitario Nacional de Colombia” en los casos de co-autores que pertenezcan al Hospital Universitario Nacional de Colombia.
11. Acogerme a la evaluación, registro y seguimiento del proyecto, en caso que sea experimental, según los mecanismos definidos por el INVIMA para este tipo de proyectos.

Fernán Santiago Zambrano Muñoz
Chiesie Camila Prieto Granados
Firma y nombre de los investigadores principales
Aceptado,

José Guillermo Ruiz
JOSÉ GUILLERMO RUIZ
Presidente
Comité de Ética de la Investigación

C. Anexo: Carta aprobación Comité de Ética Hospital Santa Clara

COMITÉ DE ÉTICA EN INVESTIGACIÓN
Certificado en Buenas Prácticas Clínicas-INVIMA - Resolución No. 2017039136 del 21 de septiembre de 2017

Bogotá D.C., 26 de Agosto de 2020
CEI. 094/20

Doctora
MGUEL OSEJO BETANCOURT
Investigador Principal
Residente Neumología UHMES Santa Clara
Ciudad

Ref.: ASOCIACIÓN DEL PUNTAJE DE EVALUACIÓN DEL EDEMA PULMONAR EN RADIOGRAFÍA DE TÓRAX (RALE) CON DESENLACES CLÍNICOS EN ADULTOS CON SÍNDROME DE DIFICULTAD RESPIRATORIA AGUDA

Apreciado doctor Osejo:

Tenemos el gusto de informarle que el Comité de Ética en Investigación (CEI) de la Subred Integrada de Servicios de Salud Centro Oriente, en sesión del día 24 de Agosto de 2020, evaluó el proyecto de la referencia y encuentra que cumple con las condiciones metodológicas, éticas y de factibilidad, por lo tanto es APROBADO para su desarrollo en esta Institución bajo su responsabilidad como investigador principal y del Dr. Guillermo Ortiz Ruiz como co-investigador de la Subred. Lo anterior consta en el acta No. 291 de la misma fecha.

El CEI le solicita presentar un informe al finalizar el estudio y notificar cualquier enmienda o eventualidad que afecte su curso. Para formalizar su desarrollo es necesaria la suscripción del Acta de Inicio en la Oficina de Gestión del Conocimiento.

El Comité de Ética en Investigación está integrado por 8 miembros y el quórum reglamentario es de 5 integrantes.

Los integrantes del Comité que participaron en esta aprobación son:

Dra. Ana María Granada Copete	Presidente - Médico Internista, Magíster en Bioética
Dr. Álvaro Valbuena Barrera	Secretario. Md. Anestesiólogo, MSc. Bioética



SUBRED INTEGRADA DE SERVICIOS
DE SALUD CENTRO ORIENTE E.S.E

Dra. Mónica Johanna Monroy Ramírez	Miembro Activo – Odontóloga – MSc. Epidemiología
Dr. Jaime Velosa Forero	Miembro Activo - Psicólogo. MSc. Problemas Sociales Contemporáneos
Dr. Leonardo Alfonso Morales	Miembro Activo - Psiquiatra. PHD Salud Pública
Dra. Claudia del Rocío Vanegas	Miembro Activo - Psiquiatra. MSc. Epidemiología
Dra. Ofelia Guevara Gómez	Miembro Activo – Abogada Área de Talento Humano Subred Centro Oriente
Sr. Antonio de Jesús Ruíz Guillén	Miembro Activo. Delegado de la Asociación de Usuarios

Atentamente,

ANA MARÍA GRANADA COPETE
Presidente
COMITÉ DE ÉTICA EN INVESTIGACIÓN
Unidad de Servicios de Salud Santa Clara
Subred Integrada de Servicios de Salud Centro Oriente E.S.E.

cc. Dra. María Juliana Araujo Oñate – Presidente de Comité de Investigación e Innovación

Elaboró: Zoraida Pérez M. - Secretaria
Revisó: Álvaro Valbuena – Secretario CEI

Diagonal 34 No. 5 - 43
Conmutador: 3444484
www.subredcentrooriente.gov.co
Código Postal: 110311



ALCALDÍA MAYOR
DE BOGOTÁ D.C.

Bibliografía

1. Warren MA, Zhao Z, Koyama T, et al. Severity scoring of lung oedema on the chest radiograph is associated with clinical outcomes in ARDS. 2018:1-7. doi:10.1136/thoraxjnl-2017-211280
2. Ortiz Ruiz G, Dueñas Castell C, Garay-Fernández M, et al. Consenso colombiano de síndrome de dificultad respiratoria aguda (SDRA) «Documento de Rionegro 2019». *Acta Colomb Cuid Intensivo*. 2020;20(3):200-252. doi:10.1016/j.acci.2020.03.001
3. Ranieri VM, Rubenfeld GD, Thompson BT, et al. Acute respiratory distress syndrome: The Berlin definition. *JAMA - J Am Med Assoc*. 2012;307(23):2526-2533. doi:10.1001/jama.2012.5669
4. Sweeney R Mac, McAuley DF. Acute respiratory distress syndrome. *Lancet*. 2016;388(10058):2416-2430. doi:10.1016/S0140-6736(16)00578-X
5. Varón Vega FA, Uribe Hernández AM, Palacios Rojas JO. Epidemiología, diferencias clínicas y desenlaces de pacientes con SDRA en unidades de cuidado intensivo de Colombia. *Acta Colomb Cuid Intensivo*. 2019;19(2):74-80. doi:10.1016/j.acci.2019.01.005
6. Bellani G, Laffey JG, Pham T, et al. Epidemiology, patterns of care, and mortality for patients with acute respiratory distress syndrome in intensive care units in 50 countries. *JAMA - J Am Med Assoc*. 2016;315(8):788-800. doi:10.1001/jama.2016.0291
7. Matthay MA, Zemans RL, Zimmerman GA, et al. Acute respiratory distress syndrome. *Nat Rev Dis Prim*. 2019;5(18):1-22. doi:10.1038/s41572-019-0069-0
8. Erickson SE, Shlipak MG, Martin GS, et al. Racial and ethnic disparities in mortality from acute lung injury. *Crit Care Med*. 2010;37(1):1-6. doi:10.1097/CCM.0b013e31819292ea.Racial
9. Ryb GE, Cooper C. Race/ethnicity and acute respiratory distress syndrome: A

- national trauma data bank study. *J Natl Med Assoc.* 2010;102(10):865-869. doi:10.1016/S0027-9684(15)30700-8
10. Cochi SE, Kempker JA, Annangi S, Kramer MR, Martin GS. Mortality trends of acute respiratory distress syndrome in the United States from 1999 to 2013. *Ann Am Thorac Soc.* 2016;13(10):1742-1751. doi:10.1513/AnnalsATS.201512-841OC
 11. Thompson BT, Chambers RC, Liu KD. Acute respiratory distress syndrome. *N Engl J Med.* 2017;377(6):562-572. doi:10.1056/NEJMra1608077
 12. Thille AW, Esteban A, Fernández Segoviano P, et al. Chronology of histological lesions in acute respiratory distress syndrome with diffuse alveolar damage: A prospective cohort study of clinical autopsies. *Lancet Respir Med.* 2013;1(5):395-401. doi:10.1016/S2213-2600(13)70053-5
 13. Thille AW, Esteban A, Fernández Segoviano P, et al. Comparison of the berlin definition for acute respiratory distress syndrome with autopsy. *Am J Respir Crit Care Med.* 2013;187(7):761-767. doi:10.1164/rccm.201211-1981OC
 14. Mendez JL, Hubmayr RD. New insights into the pathology of acute respiratory failure. *Curr Opin Crit Care.* 2005;11:29-36.
 15. Cardinal Fernandez P, Lorente JA, Ballen Barragan A, Matute Bello G. Acute respiratory distress syndrome and diffuse alveolar damage new insights on a complex relationship. *Ann Am Thorac Soc.* 2017;14(6):844-850. doi:10.1513/AnnalsATS.201609-728PS
 16. Gattinoni L, Pelosi P, Suter PM, Pedoto A, Vercesi P, Lissoni A. Acute Respiratory Distress Syndrome Caused by Pulmonary and Extrapulmonary Disease. *Am J Respir Crit Care Med.* 1998;158:3-11.
 17. Kaku S, Nguyen CD, Htet NN, et al. Acute Respiratory Distress Syndrome: Etiology, Pathogenesis, and Summary on Management. *J Intensive Care Med.* 2020;35(8):723-737. doi:10.1177/0885066619855021
 18. Roccoa PRM, Pelosi P. Pulmonary and extrapulmonary acute respiratory distress syndrome: myth or reality? *Curr Opin Crit Care.* 2008;14(1):50-55. doi:10.7748/nm.25.1.15.s16
 19. Yehya N, Harhay MO, Curley MAQ, Schoenfeld DA, Reeder RW. Reappraisal of ventilator-free days in critical care research. *Am J Respir Crit Care Med.* 2019;200(7):828-836. doi:10.1164/rccm.201810-2050CP
 20. Viglino D, Maignan M, Debaty G. A modified sequential organ failure assessment

- score using the richmond agitation-sedation scale in critically ill patients. *J Thorac Dis.* 2016;8(3):311-313. doi:10.21037/jtd.2016.02.61
21. Vasilevskis EE, Pandharipande PP, Graves AJ, et al. Validity of a Modified Sequential Organ Failure Assessment Score Using the Richmond Agitation-Sedation Scale Eduard. *Crit Care Med.* 2016;44(1):138-146. doi:10.1016/j.physbeh.2017.03.040
 22. Camacho Sandoval J. Coeficiente de concordancia para variables continuas. *Acta méd costarric.* 2008:211-212.
 23. Lin LI, McBride G, Bland JM, Altman DG. A proposal for strength-of-agreement criteria for Lin's Concordance Correlation Coefficient. *NIWA Client Rep.* 2005;45(1):307-310.
 24. Douglas G. Altman. *Practical Statistics for Medical Research.* 1st ed. London: Chapman & Hall; 1991.
 25. Ortega RMM, Pendás LCT, Ortega MM, Abreu AP, Cánovas AM. El coeficiente de correlacion de los rangos de spearman caracterizacion. *Rev Habanera Ciencias Medicas.* 2009;8(2).