



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: Parte 2.

Fernán Santiago Zambrano Muñoz

Universidad Nacional de Colombia
Facultad de Medicina, Departamento de Imágenes Diagnósticas
Bogotá, Colombia
2021

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: Parte 2.

Fernán Santiago Zambrano Muñoz

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 Ruiz

Coinvestigadores:

Chiesie Camila Prieto Granados

Miguel Osejo

Juan Pablo García

Patricia Pardo

Miguel Andrés Aranda Hernández

Jimmy Julián Celis Trujillo

Universidad Nacional de Colombia

Facultad de Medicina, Departamento de Imágenes Diagnósticas

Bogotá, Colombia

2021

“Poco a poco, uno viaja lejos”

J.R.R Tolkien

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.



Fernán Santiago Zambrano Muñoz

05/08/2021

Agradecimientos

Agradezco a mi madre, Adiel, que ha sido el estandarte en mi vida y a quien espero poder entregar este logro como reconocimiento a todo el apoyo que me ha brindado.

Agradezco a mis docentes del departamento de Radiología, en especial al Doctor Jorge Alberto Carillo Bayona director de este trabajo.

Agradezco igualmente a los doctores García, Pardo y Osejo del Hospital Santa Clara quienes se comprometieron con este trabajo de investigación para llevarlo a término.

Finalmente, mi agradecimiento a la Universidad Nacional de Colombia, mi alma mater, al Hospital Universitario Nacional y al Hospital Santa Clara.

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: Parte 2.

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 180 pacientes de la Unidad de Cuidado Intensivo del Hospital Universitario Nacional de Colombia y del Hospital de Santa Clara en la radiografía inicial y en un control a los 3 días, por cuatro radiólogos, calculándose la concordancia intra e interobservador con gráficos de dispersión de Bland-Altman y coeficiente de Lin. Se asocio 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 correlación del puntaje RALE en relación con la severidad de SDRA mediante un modelo de regresión lineal multivariado, se realizó un análisis por subgrupo de los pacientes con diagnóstico de ingreso de infección por SARS-CoV2.

Resultados: No se encontró asociación del puntaje RALE con mortalidad, días libres de ventilador, estancia hospitalaria ni severidad de SDRA establecida mediante los criterios de Berlin. Se encontró asociación con la presencia de falla renal con días libres de ventilación (OR 2.96 IC 95% 1.29 – 6.79 p 0.010) y con mortalidad (OR 2.47 IC 95% 1.17 – 5.19 p 0.017), levemente de edad con supervivencia global (HR 1.03 IC 95% 1.01 – 1.05 p 0.000) y con mortalidad (OR 1.06 IC 95% 1.03 – 1.09 p 0.000); estas asociaciones se mantuvieron en el análisis por subgrupo. Así mismo, el puntaje RALE en nuestro estudio

tuvo pobre concordancia interobservador, presentando concordancia sustancial intraobservador para solo un radiólogo.

Conclusión: El puntaje RALE demuestra pobre concordancia intra e interobservador tanto en radiólogos no expertos como expertos, incluso completando la muestra calculada para el estudio solo se demostró asociación fuerte y significativa con la presencia de falla renal y mayor riesgo de mortalidad y menos días libres de ventilación. No es posible establecer puntos de corte para el puntaje dado su alta heterogeneidad y sobreposición de sus resultados en las categorías de severidad. Se propone realizar una simplificación del puntaje con el fin de encontrar mejor reproducibilidad y concordancia.

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 score (RALE) and clinical outcomes in adult patients with acute respiratory distress syndrome from two intensive care units in Bogotá: Part 2.

Objective: Retrospective cohort to estimate the association between RALE score and clinical outcomes in patients with ARDS defined by Berlin criteria.

Methodology: RALE score was evaluated in 180 patients from Hospital Universitario Nacional de Colombia and Hospital Santa Clara ICU on the initial radiography and a control in 3 days, by four radiologists, calculating intra and interobserver agreement using Bland-Altman graphics and Lin coefficient. Associations between RALE score and mortality, survival and ventilator free days were sought using non conditional multivariate logistic regression, Kaplan Meier method and multivariate Cox regression models. Finally, we determined the correlation of RALE score and ARDS severity by multivariate linear regression model, we conducted a subgroup analysis of SARS-CoV2 patients.

Results: No association was found between RALE score and mortality, ventilator-free days, days in hospital or ARDS severity per Berlin criteria. Association was found between kidney failure and mortality (OR 2.47 IC 95% 1.17 – 5.19 p 0.017) and with ventilator free days (OR 2.96 IC 95% 1.29 – 6.79 p 0.010), also between age and global survival (HR 1.03 IC 95% 1.01 – 1.05 p 0.000) and with mortality (OR 1.06 IC 95% 1.03 – 1.09 p 0.000); this associations were maintained on the subgroup analysis. In addition, RALE score in our study had poor interobserver agreement, with substantial intraobserver agreement for just one radiologist.

Conclusion: RALE score showed poor intra and interobserver agreement so much in expert as in non-expert radiologists, even with complete calculated sample strong and significant associations were found between kidney failure and higher risk of mortality, and also with ventilator free days. It is not possible to establish cut off points for the score given its high heterogeneity and results superposition on the severity categories. We propose to simplify the score in order to achieve better reproducibility and agreement.

Keywords: (Acute respiratory distress síndrome, Radiographic Assessment of Lung Oedema score RALE, pulmonary edema, radiography)

Contenido

	Pág.
Resumen	IX
Lista de figuras.....	XV
Lista de tablas	XVI
Lista de gráficas	XVII
Lista de Símbolos y abreviaturas.....	XIX
Introducción	1
1. Fundamento Teórico.....	3
1.1 Epidemiología	4
1.2 Fisiopatología.....	5
1.3 Etiología y factores de riesgo	5
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.....	54
6. Conclusiones y recomendaciones.....	58
6.1 Conclusiones.....	58
6.2 Recomendaciones.....	59
A. Anexo: Carta aprobación Comité de Ética de la Investigación del HUN	61
B. Anexo: Formato acta de compromiso e inicio de investigaciones.....	63
C. Anexo: Carta aprobación Comité de Ética Hospital Santa Clara	64

Bibliografía 67

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 – Ejemplo de Cálculo puntaje RALE.....	10
Tabla 5 - Variables.....	20
Tabla 6 - Características poblacionales.....	26
Tabla 7 - Severidad SDRA primer día y control al tercer día.....	28
Tabla 8 - Mortalidad según criterios de Berlín.....	28
Tabla 9 - Resumen variables.....	29
Tabla 10 - Resumen variables.....	29
Tabla 11 - Resumen variables.....	30
Tabla 12 – Resumen de Concordancia Interobservador.....	35
Tabla 13 - R1 vs R2 / Promedios de puntajes RALE en Primera Radiografía.....	36
Tabla 14 - R1 vs R3 / Promedios de puntajes RALE en Primera Radiografía.....	37
Tabla 15 - R1 vs R4 / Promedios de puntajes RALE en Primera Radiografía.....	38
Tabla 16 - R2 vs R3 / Promedios de puntajes RALE en Primera Radiografía.....	39
Tabla 17 - R2 vs R4 / Promedios de puntajes RALE en Primera Radiografía.....	40
Tabla 18 - R3 vs R4 / Promedios de puntajes RALE en Primera Radiografía.....	41
Tabla 19 - R1 vs R2 / Promedios de puntajes RALE en Segunda Radiografía.....	42
Tabla 20 - R1 vs R3 / Promedios de puntajes RALE en Segunda Radiografía.....	43
Tabla 21 - R1 vs R4 / Promedios de puntajes RALE en Segunda Radiografía.....	44
Tabla 22 - R2 vs R3 / Promedios de puntajes RALE en Segunda Radiografía.....	45
Tabla 23 - R2 vs R4 / Promedios de puntajes RALE en Segunda Radiografía.....	46
Tabla 24 - R3 vs R4 / Promedios de puntajes RALE en Segunda Radiografía.....	47
Tabla 25 - Promedio puntaje RALE y criterios de severidad SDRA inicial.....	52
Tabla 26 - Promedio puntaje RALE y criterios de severidad SDRA al 3 día.....	53

Lista de gráficas

	Pág.
Gráfica 1 - R1; Primera Radiografía; Lectura 1 vs Lectura 2.....	31
Gráfica 2 - R1; Segunda Radiografía; Lectura 1 vs Lectura 2.....	31
Gráfica 3 - R2; Primera Radiografía; Lectura 1 vs Lectura 2.....	32
Gráfica 4 - R2; Segunda Radiografía; Lectura 1 vs Lectura 2.....	32
Gráfica 5 - R3; Primera Radiografía; Lectura 1 vs Lectura 2.....	33
Gráfica 6 - R3; Segunda Radiografía; Lectura 1 vs Lectura 2.....	33
Gráfica 7 - R4; Primera Radiografía; Lectura 1 vs Lectura 2.....	34
Gráfica 8 - R4; Segunda Radiografía; Lectura 1 vs Lectura 2.....	34
Gráfica 9 - R1 vs R2 / Promedios de puntajes RALE en Primera Radiografía	36
Gráfica 10 - R1 vs R3 / Promedios de puntajes RALE en Primera Radiografía.....	37
Gráfica 11 - R1 vs R4 / Promedios de puntajes RALE en Primera Radiografía.....	38
Gráfica 12 - R2 vs R3 / Promedios de puntajes RALE en Primera Radiografía.....	39
Gráfica 13 - R2 vs R4 / Promedios de puntajes RALE en Primera Radiografía.....	40
Gráfica 14 - R3 vs R4 / Promedios de puntajes RALE en Primera Radiografía.....	41
Gráfica 15 - R1 vs R2 / Promedios de puntajes RALE en Segunda Radiografía.....	42
Gráfica 16 - R1 vs R3 / Promedios de puntajes RALE en Segunda Radiografía.....	43
Gráfica 17 - R1 vs R4 / Promedios de puntajes RALE en Segunda Radiografía.....	44
Gráfica 18 - R2 vs R3 / Promedios de puntajes RALE en Segunda Radiografía.....	45
Gráfica 19 - R2 vs R4 / Promedios de puntajes RALE en Segunda Radiografía.....	46
Gráfica 20 - R3 vs R4 / Promedios de puntajes RALE en Segunda Radiografía.....	47
Gráfica 21 - Función de supervivencia.....	49
Gráfica 22 y 23 - RALE inicial vs FiO2 inicial / Puntaje RALE al 3 día vs FiO2 al 3 día..	50
Gráfica 24 y 25 - RALE inicial vs PAFI inicial / Puntaje RALE al 3 día vs PAFI al 3 día .	51
Gráfica 26 - Promedio puntaje RALE y criterios de severidad SDRA inicial	52
Gráfica 27 - Promedio puntaje RALE y criterios de severidad SDRA al 3 día.	53

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

XX Asociación del puntaje RALE con desenlaces clínicos en adultos con SDRA hospitalizados en dos UCI de la ciudad de Bogotá: Parte 2

<i>O2</i>	Oxígeno
<i>PAFI</i>	Relación PaO2/FiO2
<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>TRALI</i>	Transfusion Related Acute Lung Injury
<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 se consideró necesario realizar una validación en una población más amplia y variada para evaluar su aplicabilidad en un contexto clínico real.

En esta segunda entrega se aplicó el puntaje RALE en 180 pacientes con SDRA hospitalizados en la Unidad de Cuidado Intensivo (UCI) del Hospital Universitario Nacional de Colombia (HUN) entre el 2016 y el 2020 y en el Hospital Santa Clara en 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, días de estancia hospitalaria y supervivencia global.

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, 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 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 LUNG 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) altera la producción y la función del surfactante, y por consiguiente favorece 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 alveolares 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}.

Recientemente, la infección por SARS-CoV2 , se sumó a la lista previamente descrita, con nuevas características tanto clínicas como de transmisión, volviéndose una de las mas frecuentes en el pico de la pandemia y contribuyendo a la mayoría de los casos de SDRA^{19,20}.

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 diagnosticas constituyen uno de los ejes para el diagnóstico; y la radiografía de tórax especialmente es una herramienta clave dado que, al caracterizar las opacidades parenquimatosas, evaluar la extensión y severidad del compromiso pulmonar permite una aproximación inicial. 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	<ul style="list-style-type: none"> - 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: $100 < \text{PaO}_2/\text{FiO}_2 \leq 200 \text{ mm Hg}$ con PEEP $\geq 5 \text{ cm H}_2\text{O}$ - Severa: $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2 \leq 100 \text{ mm Hg}$ con PEEP $\geq 5 \text{ cm H}_2\text{O}$

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 y col, 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 encontraron 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 clínicos¹.

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 y col, 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
<i>Cuadrante superior</i>	<i>Cuadrante superior</i>
Cons x Den = Puntaje Q1	Cons x Den = Puntaje Q3
<i>Cuadrante inferior</i>	<i>Cuadrante inferior</i>
Cons x Den = Puntaje Q2	Cons x Den = Puntaje Q4
RALE Total: Q1 + Q2 + Q3 + Q4	

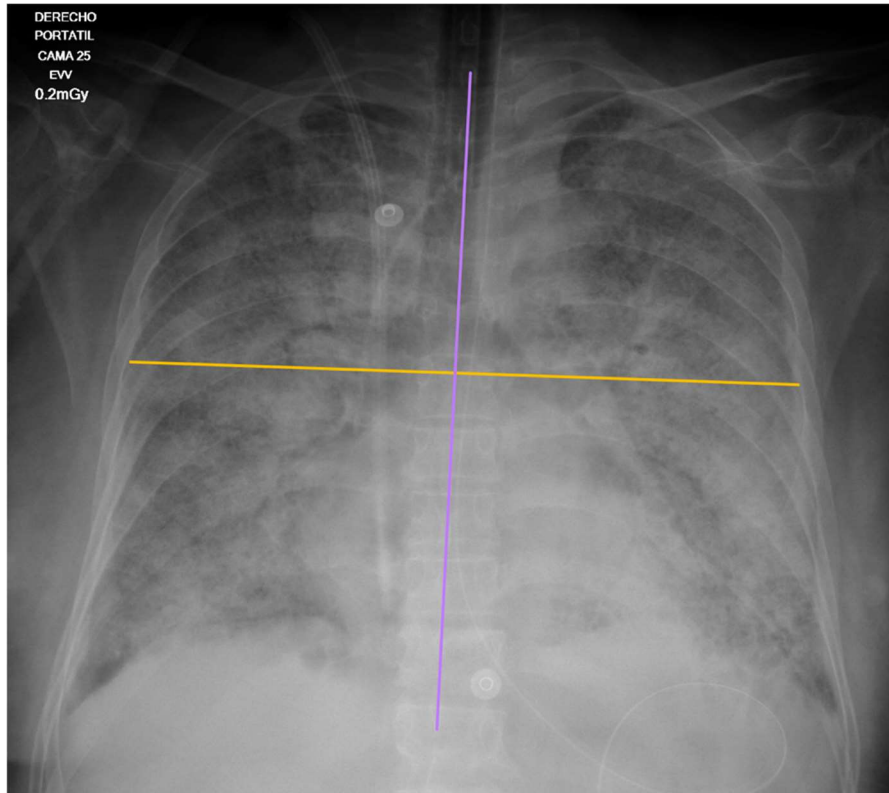


Figura 1 - Radiografía de tórax

Tabla 4 – Ejemplo de Cálculo 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>	$4 \times 2 = 8$	$4 \times 2 = 8$	$4 \times 3 = 12$	$4 \times 3 = 12$	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 incluyeron todos los pacientes que cumplan criterios de inclusión y no de exclusión hasta completar el tamaño de muestra estimado calculado en 180 pacientes.

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 para los 180 pacientes y por 2 radiólogos con experiencia en lectura de imágenes de tórax para 100 pacientes. 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, estas sesiones se replicaron junto con los radiólogos expertos nuevamente para unificar criterios de lectura posteriormente. 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 al 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.

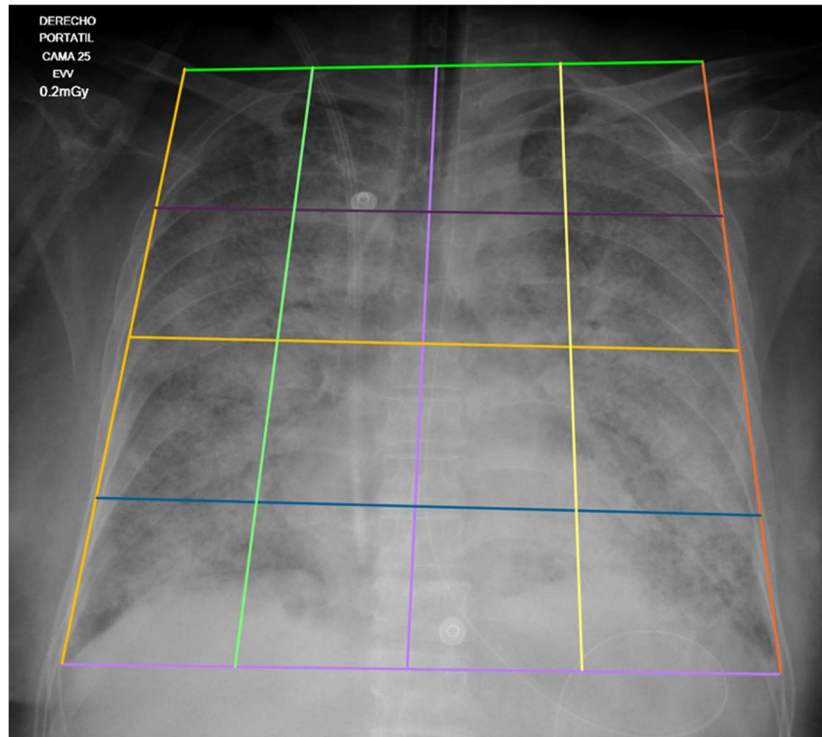


Figura 2 - Radiografía de tórax. Consenso para el cálculo del puntaje RALE

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 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.

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 - 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)

$$\lambda \text{ promedio} = Qc * \lambda c + Qt * \lambda t$$

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

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 verificaron 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 censuraron 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 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.

- **Objetivo 9: Estimar 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 o 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	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 H ₂ O. Moderada: $PaO_2/FiO_2 > 100$ mm Hg pero ≤ 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	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 pulsioximetría	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 ²¹
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 ^{22,23}
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	1. Lesión Pulmonar Directa 2. Lesión Pulmonar Indirecta
Diagnóstico inicial	Diagnóstico de ingreso	Cualitativa Nominal	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	1. Si 2. No

4. Resultados

En esta segunda parte del estudio se incluyeron 180 pacientes, con diagnóstico de SDRA por criterios de Berlín, hospitalizados en la UCI del Hospital Universitario Nacional de Colombia entre 2016 a 2020 y del Hospital de Santa Clara en 2020. Las características poblacionales de los pacientes que cumplieron criterios de inclusión y exclusión son las siguientes, 54 (30%) pacientes eran mujeres, 126 (70%) eran hombres, la edad promedio fue de 61.3 +/- 14,09 DS. En la muestra recolectada, los diagnósticos de ingreso fueron infección por SARS-CoV2 en 134 (74,44%) pacientes, sepsis de origen pulmonar en 31 (17,22%) pacientes y otros diagnóstico en 15 (8,33%) pacientes.

Los otros diagnósticos de ingreso incluyeron infección por AH1N1, choque séptico por colecistitis, encefalitis límbica, síndrome edematoso, enfermedad intersticial aguda, exacerbación de neumopatía crónica, fiebre dengue hemorrágico, leucemia promielocítica, neumonía asociada al cuidado de la salud, coinfección con influenza tipo B, TRALI, 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 174 pacientes (96.6%).

En la población incluida 35 (19,4%) pacientes se consideraron inmunosuprimidos, y los diagnósticos de inmunosupresión registrados se discriminan a continuación: 22 (62.8%) tenían diagnóstico de diabetes mellitus tipo 2, 2 (5,7%) Linfoma, 2 (5,7%) Síndrome de Sjögren, 2 (5,7%) VIH, 1 (2,86%) artritis reumatoide, 1 (2,86%) cáncer escamocelular, 1 (2,86%) encefalitis límbica seronegativa, 1 (2,86%) esclerosis sistémica, 1 (2,86%) leucemia, 1 (2,86%) mieloma múltiple y 1 (2,86%) con cirrosis. 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	54	30%
	Masculino	126	70%
EDAD	Promedio 61.3 +/- 14,09		
IMC	Promedio 23.9 +/- 9,3		
DIAGNÓSTICO DE INGRESO		Frecuencia	Porcentaje
	Sepsis de origen pulmonar	31	17,22
	SARS-CoV2	134	74,44
	Otro	15	8,33
CAUSA DEL SDRA		Frecuencia	Porcentaje
	Directa	174	96,6
	Indirecta	6	3,3
INMUNO-SUPRESIÓN		Frecuencia	Porcentaje
	No	145	80,5
	Si	35	19,4
	DM tipo 2	22	62,8
	Linfoma	2	5,71
	Síndrome de Sjögren	2	5,71
	VIH	2	5,71
	Artritis Reumatoide	1	2,86
	Cáncer Escamocelular	1	2,86
	Encefalitis	1	2,86
	Esclerosis Sistémica	1	2,86

	Leucemia	1	2,86
	Mieloma Múltiple	1	2,86
	Cirrosis	1	2,86
MORTALIDAD	Si	104	57,8
	No	76	42,2
ESTANCIA HOSPITALARIA	Promedio DS		
	20,5 +/- 13,2		
DÍAS LIBRES DE VENTILADOR	Promedio DS		
	7,3 +/- 9,3		

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, igualmente por dos radiólogos con experiencia en lectura de imágenes de tórax.

La severidad del SDRA se evaluó el día del ingreso a la UCI y tres días después. El día del diagnóstico del SDRA 13 (7,22%) pacientes fueron clasificados como SDRA leve, 100 (62,78%) SDRA moderado y 67 (37,22%) SDRA severo. En el control del tercer día, 48 (26,66%) pacientes fueron clasificados como SDRA leve, 110 (61,11%) SDRA moderado y 22 (12,22%) 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

Medición al 1 día			Control al 3 día		
Criterios de Berlín	Frec	Porcen	Criterios de Berlín	Frec	Porcen
Leve	13	7,22%	Leve	48	26,67%
Moderado	100	55,56%	Moderado	110	61,11%
Severo	67	37,22%	Severo	22	12,22%
Total	180	100%	Total	73	100%

Tabla 8 - Mortalidad según criterios de Berlín

Medición al 1 día			Control al 3 día		
Criterios de Berlín	Mortalidad	Porcen	Criterios de Berlín	Mortalidad	Porcen
Leve	5	4,8%	Leve	20	19,2%
Moderado	56	53,8%	Moderado	67	64,4%
Severo	43	41,3%	Severo	17	16,3%

Las variables tenidas en cuenta fueron saturación de oxígeno (Sat O₂), temperatura (°C), frecuencia cardíaca (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										
	SO2	T	FC	FR	G	FU	PAFI	FIO2	L	pH
Prom	89,66	36,64	87,34	21,2	8,42	0,65	123,69	66,49	1,82	7,34
DS	7,36	0,71	19,55	7,65	3,67	0,45	48,65	23,21	1,07	0,1
min	36	36	45	5	3	0,01	39	20	0,46	7,05
max	100	39,6	140	60	15	3	280	100	7,31	7,53
Variables control al 3 día										
	SO2	T	FC	FR	G	FU	PAFI	FIO2	L	pH
Prom	92,11	36,3	84,51	18,87	7	0,73	168,03	48,65	1,76	7,34
DS	6,99	2,42	19,26	4,10	3,16	0,61	60,44	16,29	0,88	0,31
min	36	7,39	48	10	3	0	37,7	20	0,36	3,39
max	99	39,5	137	50	15	3,6	490	100	7,1	7,56

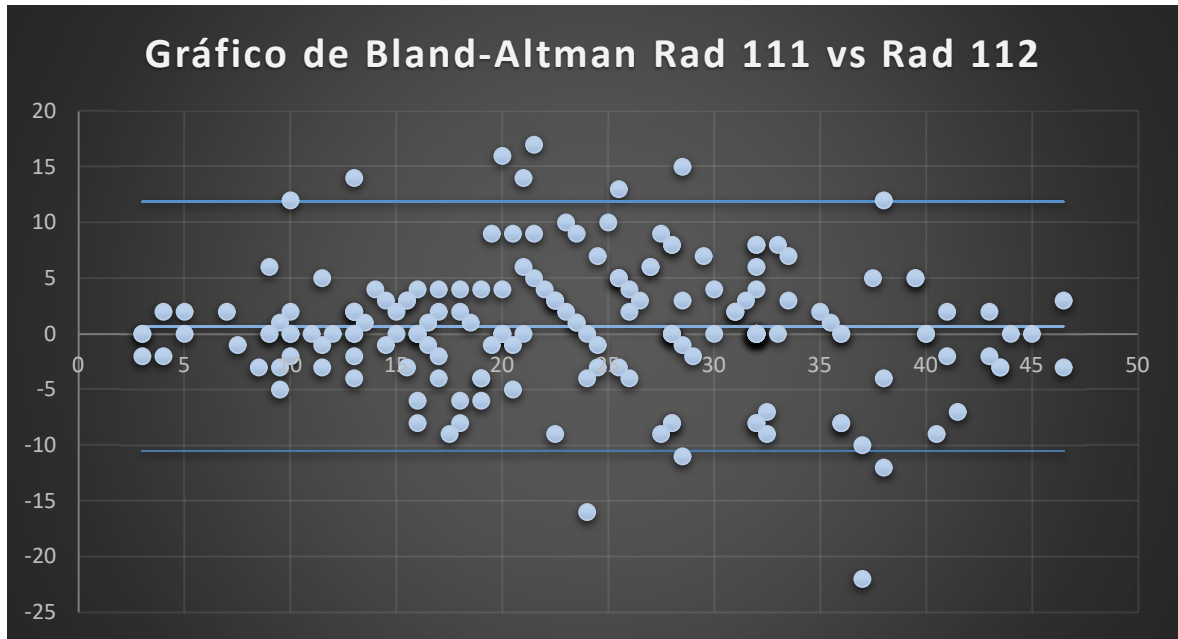
Tabla 10 - Resumen variables

Variables primer día									
	Na	P	Cr	H	L	Plaquetas	BT	APACHE II	SOFA
Prom	138,61	4,37	1,27	40,13	12098,03	254090,67	0,84	18,16	8,70
DS	5,46	0,74	1,26	7,71	7294,04	124187,6	0,57	6,20	3,48
Min	127	2,62	0,25	16,4	2770	1400	0,1	1	2
max	170	7,62	10,4	61,3	65510	729000	4,3	36	21
Variables control al 3 día									
	Na	P	Cr	H	L	Plaquetas	BT	APACHE II	SOFA
Prom	141,94	4,39	1,68	37,71	12405,94	261812,88	1,21	19,02	9,73
DS	6,62	0,82	1,47	7,43	11628,59	134076,83	1,09	6,91	3,26
Min	125	2,6	0,3	9,1	320	418	0	0	2
max	174	7,16	7	57,6	136300	898000	8,50	37	18

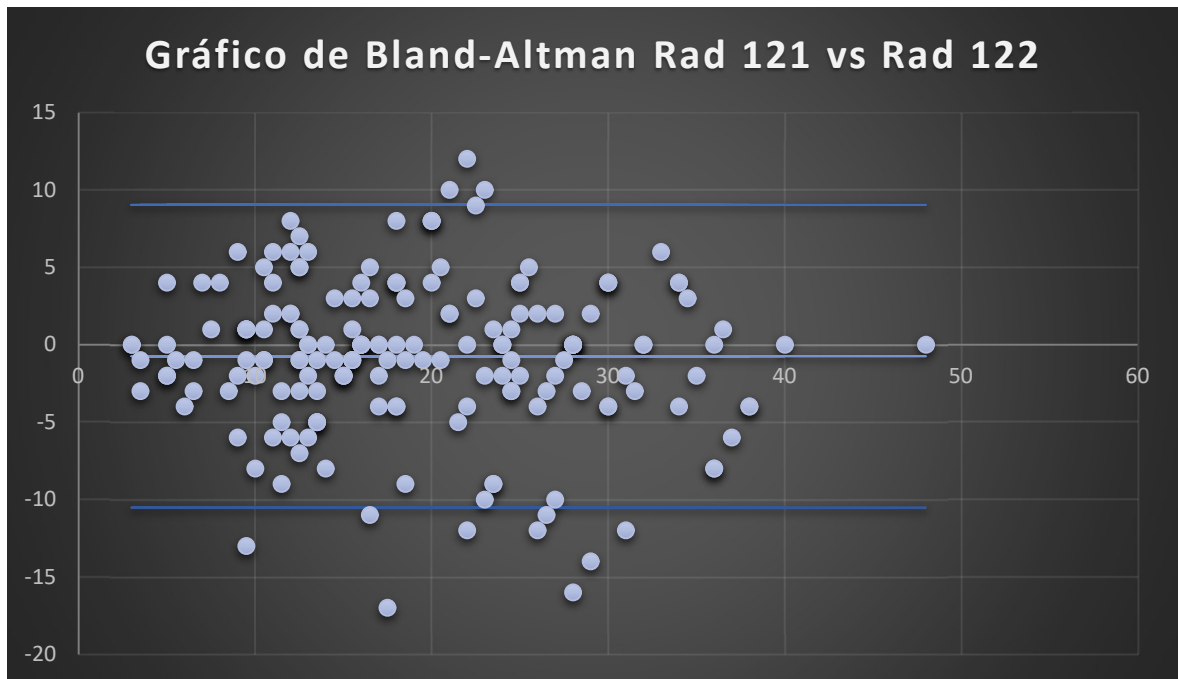
Tabla 11 - Resumen variables

Variables primer día			Variables control al 3 día		
Balance	Frecuencia	Porcentaje	Balance	Frecuencia	Porcentaje
Negativo	44	24,44	Negativo	54	30
Positivo	136	75,56	Positivo	126	70
Total	180	100	Total	180	100
Falla renal	Frecuencia	Porcentaje	Falla renal	Frecuencia	Porcentaje
No	104	57,78	No	81	45
Si	76	42,22	Si	99	55
Total	180	100	Total	180	100

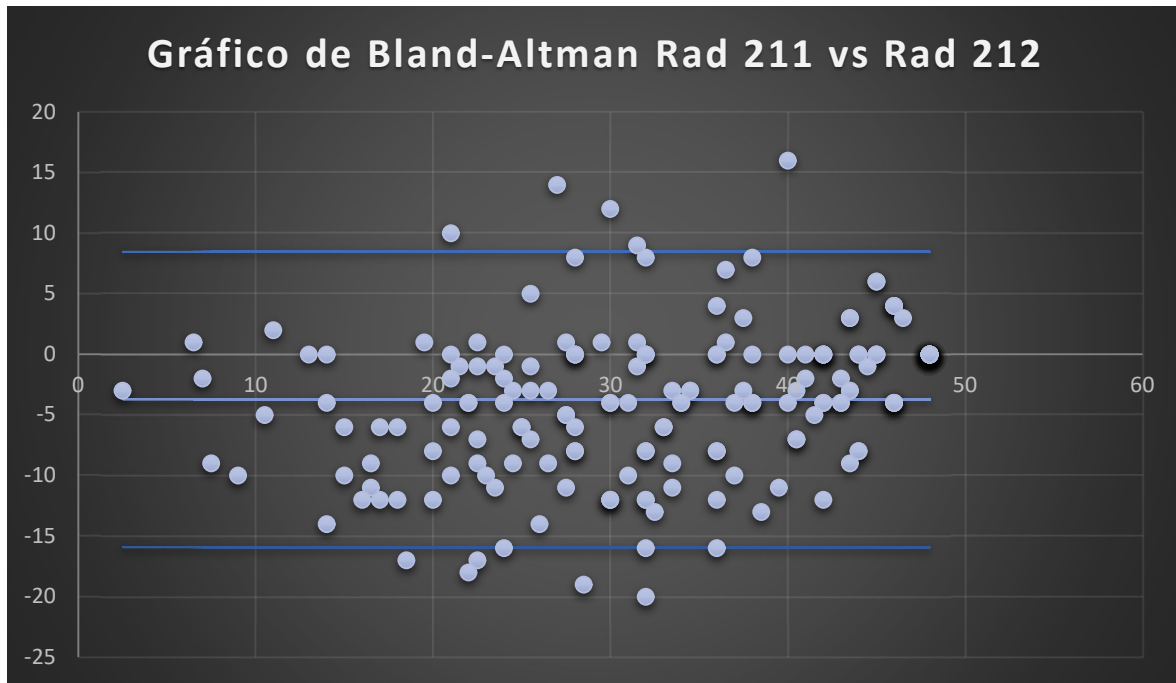
Las radiografías de cada uno de los pacientes fueron tomadas el día del diagnóstico del SDRA y al 3 día, posteriormente evaluadas por dos radiólogos en formación, no expertos en tórax, quienes realizaron la lectura de cada una de las radiografías en dos oportunidades, igualmente por dos radiólogos con experiencia en lectura de imágenes de tórax, denominados R1, R2, R3 y R4. Se realizó un análisis de concordancia intraobservador, encontrando que para el R1 hubo un coeficiente de concordancia de Lin pobre²⁴ en la lectura de las radiografías del primer día y el control del tercer día con unos valores de 0,857 (IC 95% 0,818 - 0,896, p 0,000) y 0,851 (IC 95% 0,811 - 0,892, p 0,000) respectivamente; el R2 tuvo igualmente una correlación pobre en la lectura tanto de la primera y como de la segunda lectura con coeficientes de concordancia de Lin de 0,805 (IC 95% 0,818 - 0,896, p 0,000) y de 0,806 (IC 95% 0,758 - 0,853, p 0,000), respectivamente; el R3 tuvo una correlación sustancial para la primera lectura con coeficiente de Lin de 0,959 (IC 95% 0,944 - 0,975, p 0,000) y moderada para la segunda lectura con valor de 0,919 (IC 95% 0,888 - 0,950, p 0,000), siendo la mejor de todos los lectores; por último para el R4 la correlación fue pobre en la primera lectura con coeficiente de Lin de 0,843 (IC 95% 0,786 - 0,899, p 0,000) y en el control del 3 día de 0,690 (IC 95% 0,587 - 0,792, p 0,000), siendo la más baja de todos los lectores. Estos resultados se muestran en las Gráficas 1- 8.



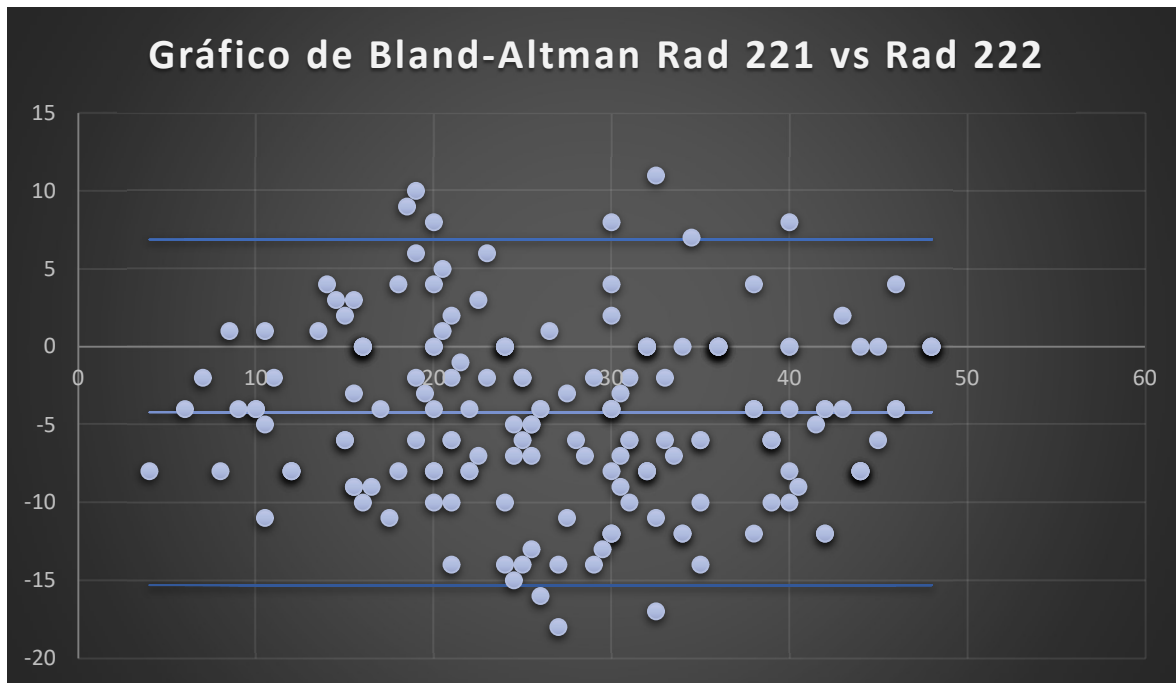
Gráfica 1- R1; Primera Radiografía; Lectura 1 vs Lectura 2



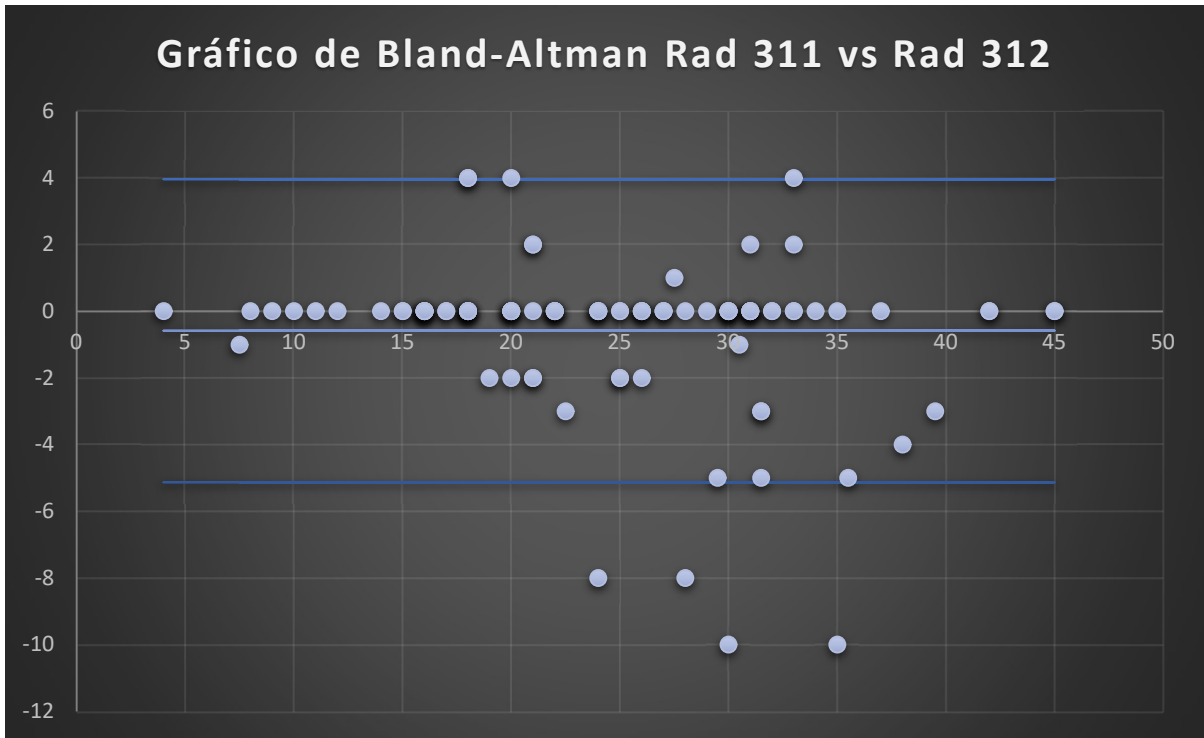
Gráfica 2 - R1; Segunda Radiografía; Lectura 1 vs Lectura 2



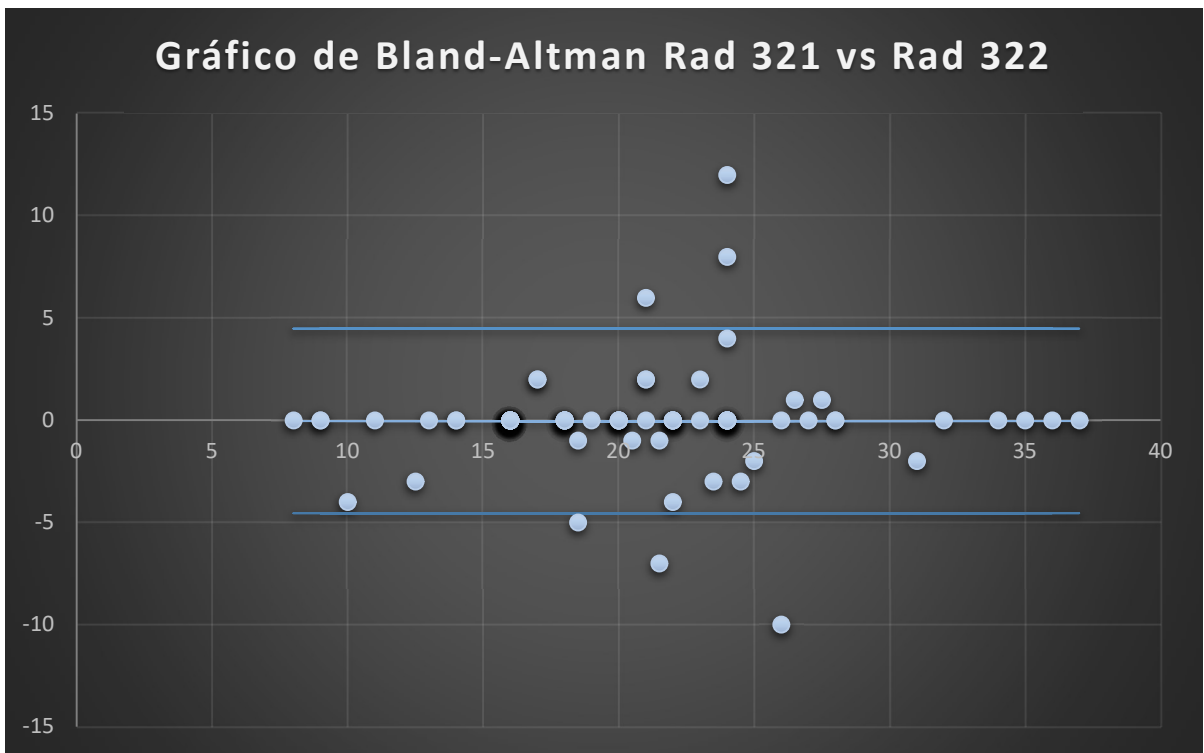
Gráfica 3 – R2; Primera Radiografía; Lectura 1 vs Lectura 2



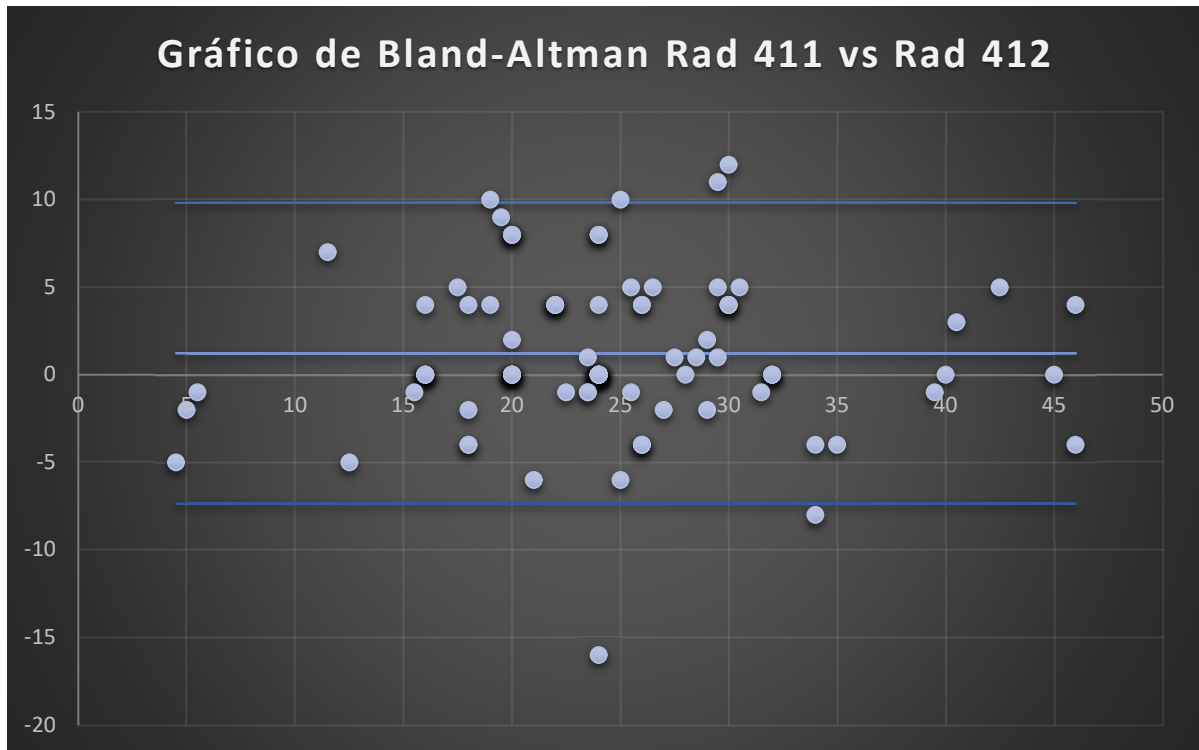
Gráfica 4 - R2; Segunda Radiografía; Lectura 1 vs Lectura 2



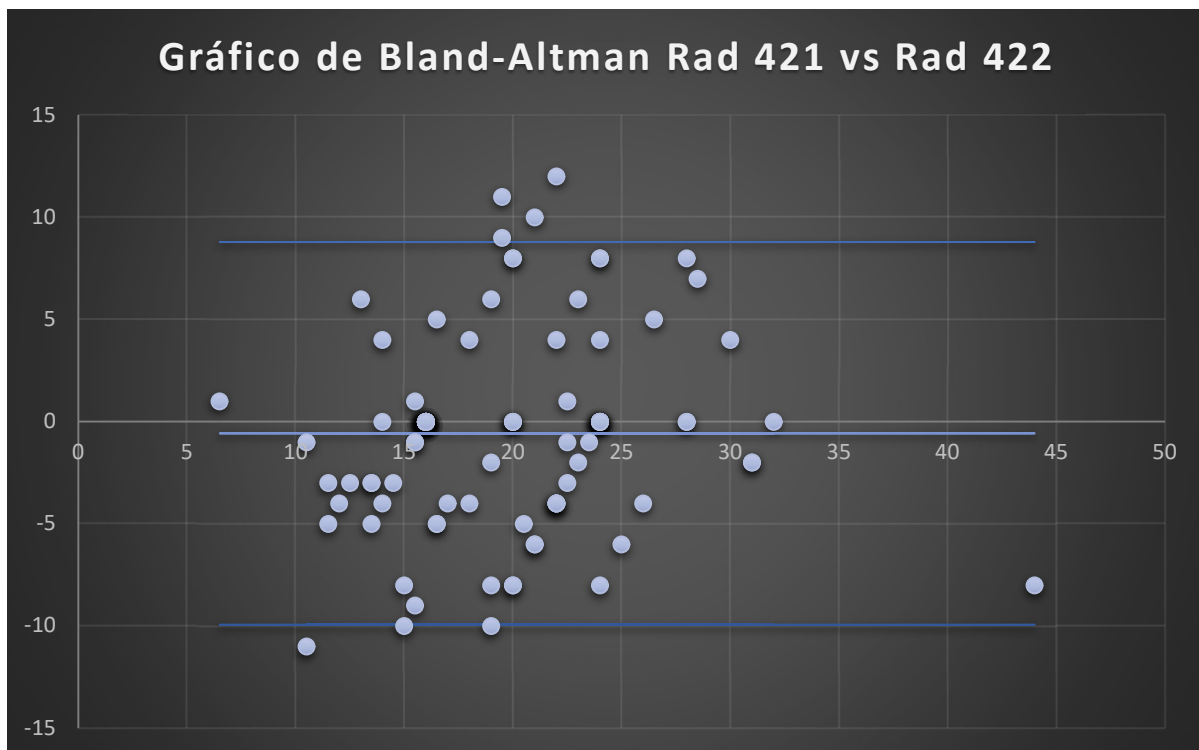
Gráfica 5 – R3; Primera Radiografía; Lectura 1 vs Lectura 2



Gráfica 6 - R3; Segunda Radiografía; Lectura 1 vs Lectura 2



Gráfica 7 – R4; Primera Radiografía; Lectura 1 vs Lectura 2



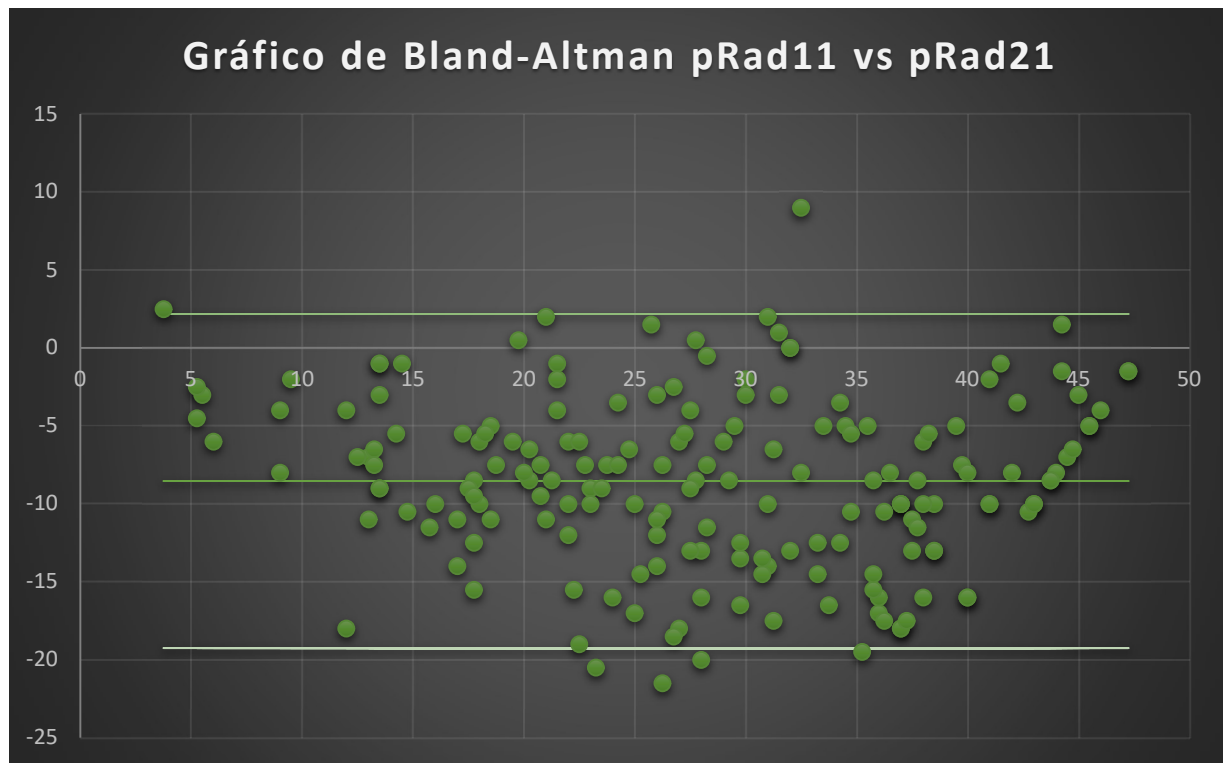
Gráfica 8 - R4; Segunda Radiografía; Lectura 1 vs Lectura 2

La concordancia interobservador fue pobre entre todos los observadores, tanto para la primera como para la segunda lectura, se obtuvo mediante la comparación de los promedios de los puntajes RALE de cada uno de los lectores, observando los mayores valores de coeficiente de Lin para el R3 y R4 en la primera lectura de 0,745 (IC 95% 0.658 – 0.833, p 0.000) y en la segunda lectura de 0,702 (IC 95% 0.602 – 0.802, p 0.000); los menores coeficientes de Lin se encontraron para el R2 con R3 para la primera lectura con valor de 0,336 (IC 95% 0.245 – 0.426, p 0.000) y para el R2 con R4 en la primera lectura con valor de 0,338 (IC 95% 0.253 – 0.424, p 0.000). Mediante la comparación de los promedios también se evidenció que el R2 consistentemente proporcionó puntajes mayores comparativamente al resto de los lectores, los lectores R3 y R4 tenían unos promedios similares con diferencias promedios entre lecturas menores lo que se correlaciona con los resultados previamente descritos de los coeficientes de Lin. Estos hallazgos se resumen en las tablas 12-24 y en las gráficas 9-20.

El análisis del coeficiente de Lin se hizo según los puntos de corte propuestos por McBride (2015)²⁵ donde un coeficiente < de 0,90 es pobre, moderada entre 0.90 - 0.95, sustancial entre 0.95 - 0.99 y casi perfecta > 0.99 sin embargo, otros autores como Altman (1991)²⁶ consideran que coeficientes de < de 0.2 son pobre y valores >0.8 son excelentes.

Tabla 12 – Resumen de Concordancia Interobservador

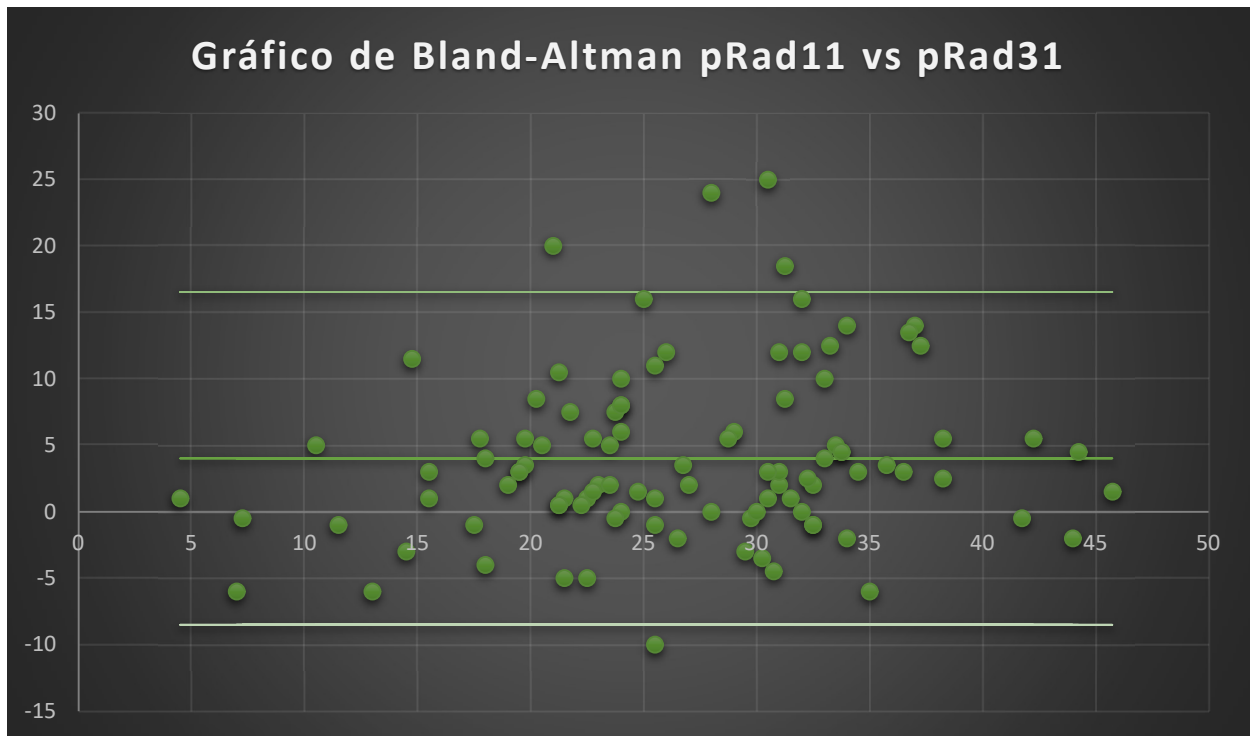
INICIAL	R1	R2	R3
R2	0,654		
R3	0,667	0,336	
R4	0,696	0,338	0,745
3 DIA	R1	R2	R3
R2	0,537		
R3	0,611	0,373	
R4	0,648	0,399	0,702



	Promedio RALE	DS
primera lectura		
R1	23,7	10,3
R2	32,3	10,8

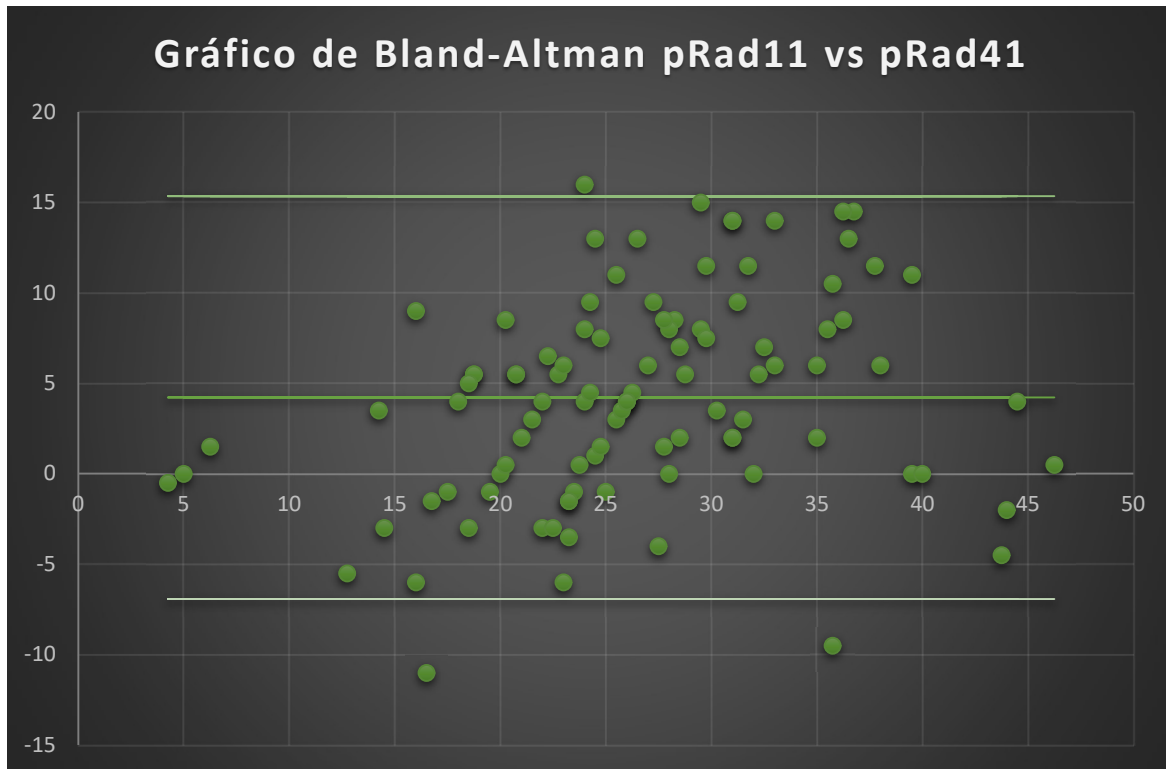
Diferencia Promedio Entre Lecturas: -8.544 DS +/- 5.4

Gráfica 9 y Tabla 13 - R1 vs R2 / Promedios de puntajes RALE en Primera Radiografía



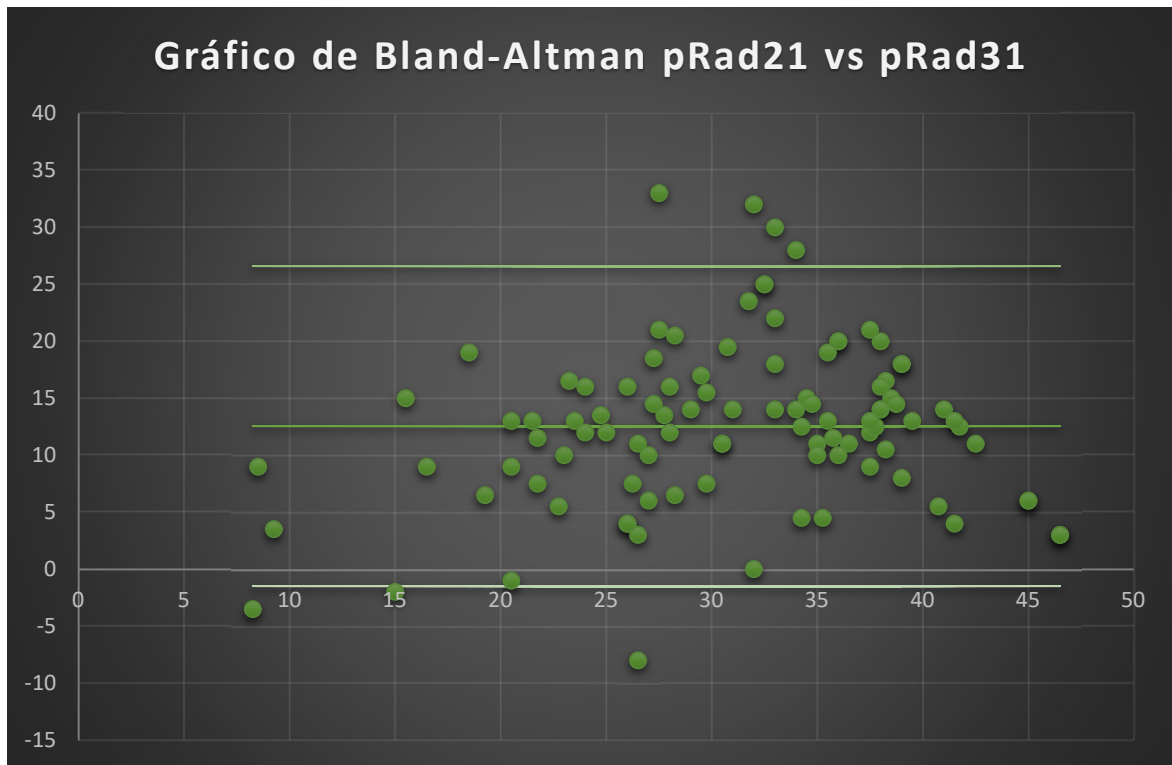
	Promedio RALE	DS
R1	28,66	9,31
R3	24,64	8,28
Diferencia Promedio Entre Lecturas: 4,020 DS +/- 6.3		

Gráfica 10 y Tabla 14 - R1 vs R3 / Promedios de puntajes RALE en Primera Radiografía



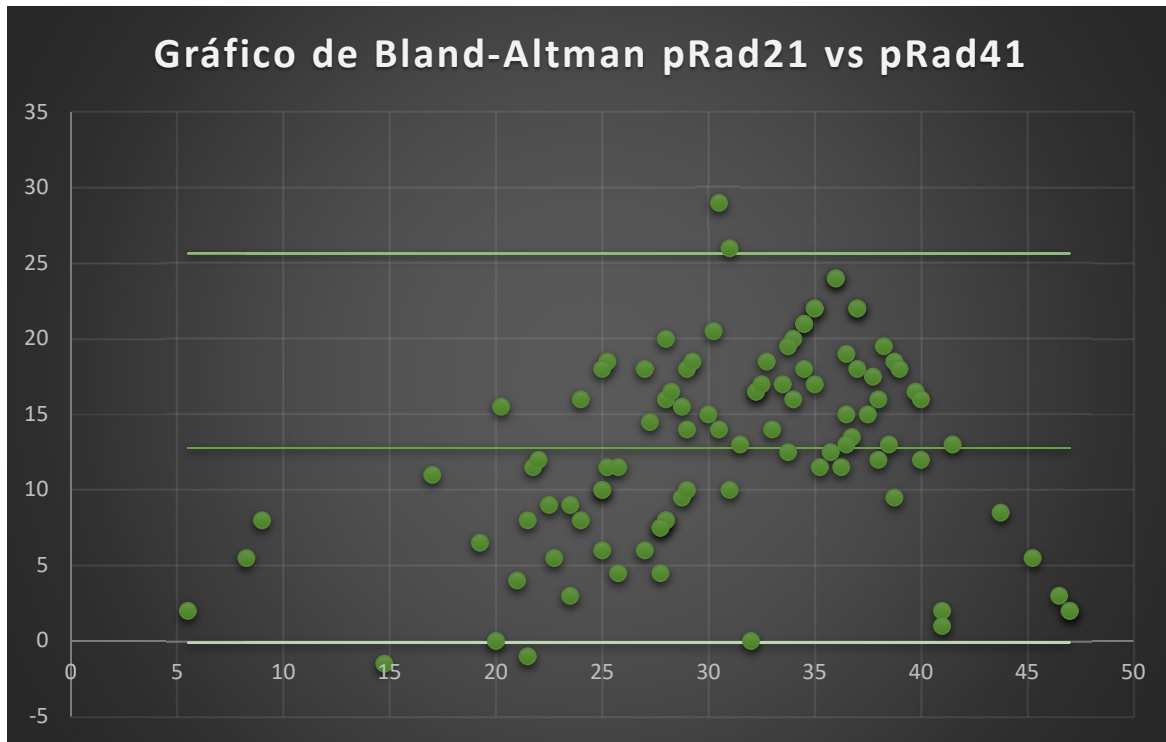
	Promedio RALE	DS
	primera lectura	
R1	28,66	9,31
R4	24,45	7,75
Diferencia Promedio Entre Lecturas: 4,210 DS +/- 5.6		

Gráfica 11 y Tabla 15 - R1 vs R4 / Promedios de puntajes RALE en Primera Radiografía



	Promedio RALE	DS
R2	37,21	9,44
R3	24,64	8,28
Diferencia Promedio Entre Lecturas: 12.575 DS +/- 7.1		

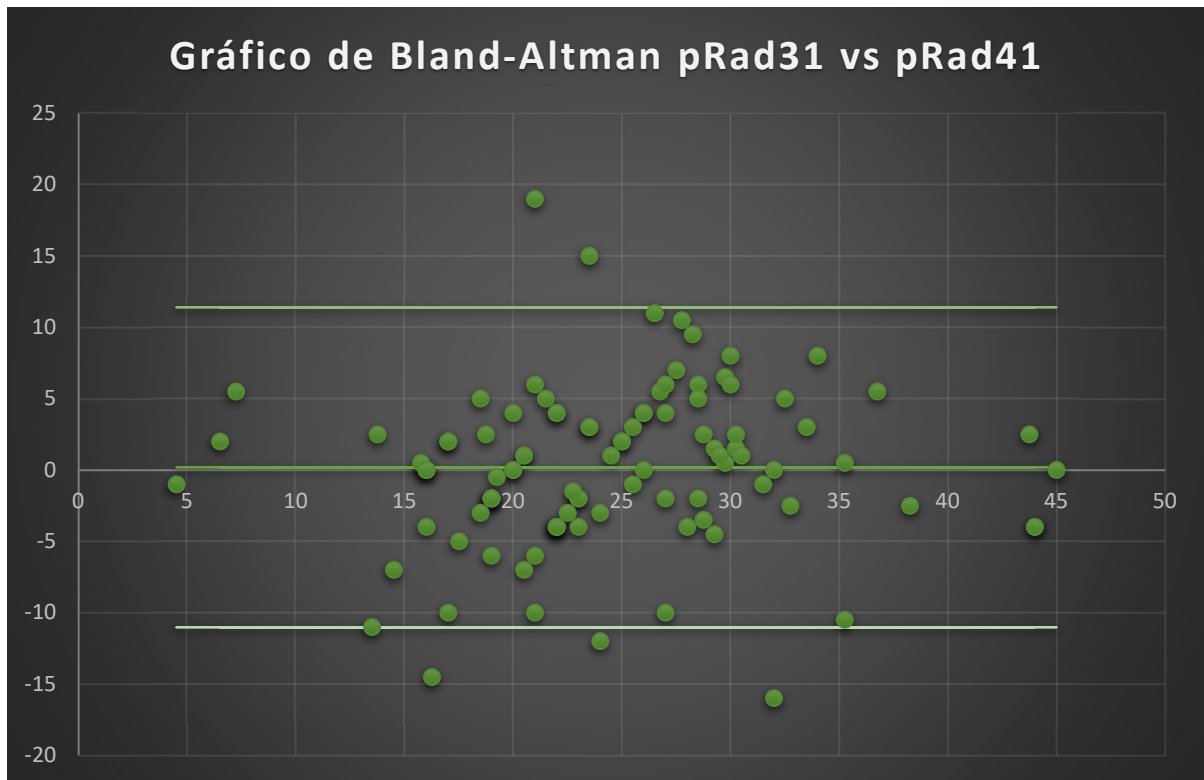
Gráfica 12 y Tabla 16 - R2 vs R3 / Promedios de puntajes RALE en Primera Radiografía



	Promedio RALE primera lectura	DS
R2	37,21	9,44
R4	24,45	7,75

Diferencia Promedio Entre Lecturas: 12,765 DS +/- 6.5

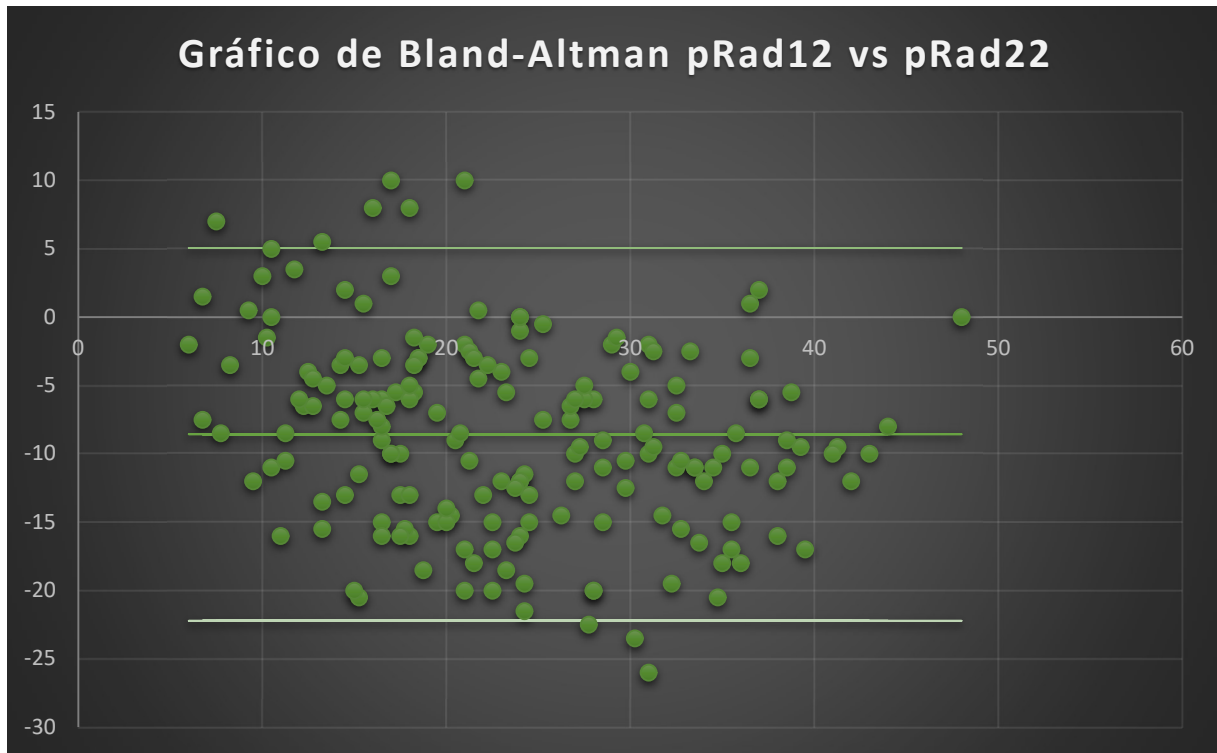
Gráfica 13 y Tabla 17 - R2 vs R4 / Promedios de puntajes RALE en Primera Radiografía



	Promedio RALE primera lectura	DS
R3	24,64	8,28
R4	24,45	7,75

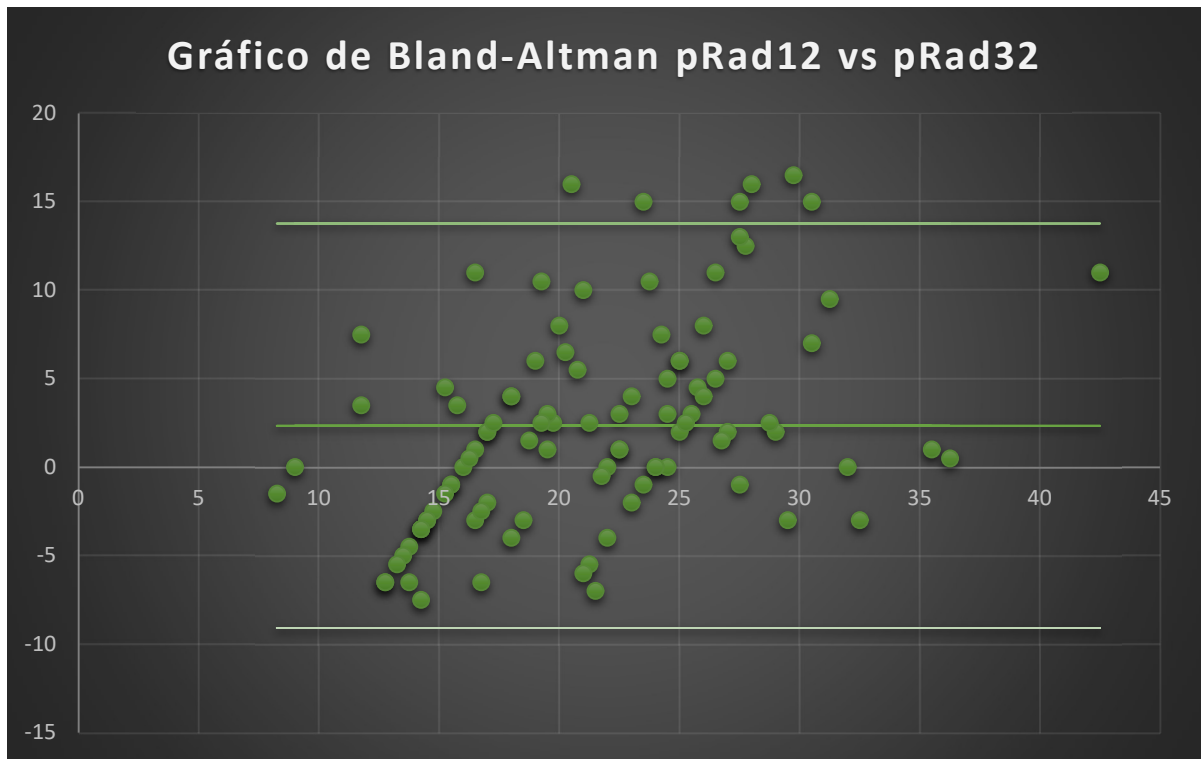
Diferencia Promedio Entre Lecturas: 0,190 DS +/- 5.7

Gráfica 14 y Tabla 18 - R3 vs R4 / Promedios de puntajes RALE en Primera Radiografía



	Promedio RALE primera lectura	DS
R1	19,1	8,8
R2	27,7	10,5
Diferencia Promedio Entre Lecturas: -8.586 DS +/- 6.9		

Gráfica 15 y Tabla 19 - R1 vs R2 / Promedios de puntajes RALE en Segunda Radiografía

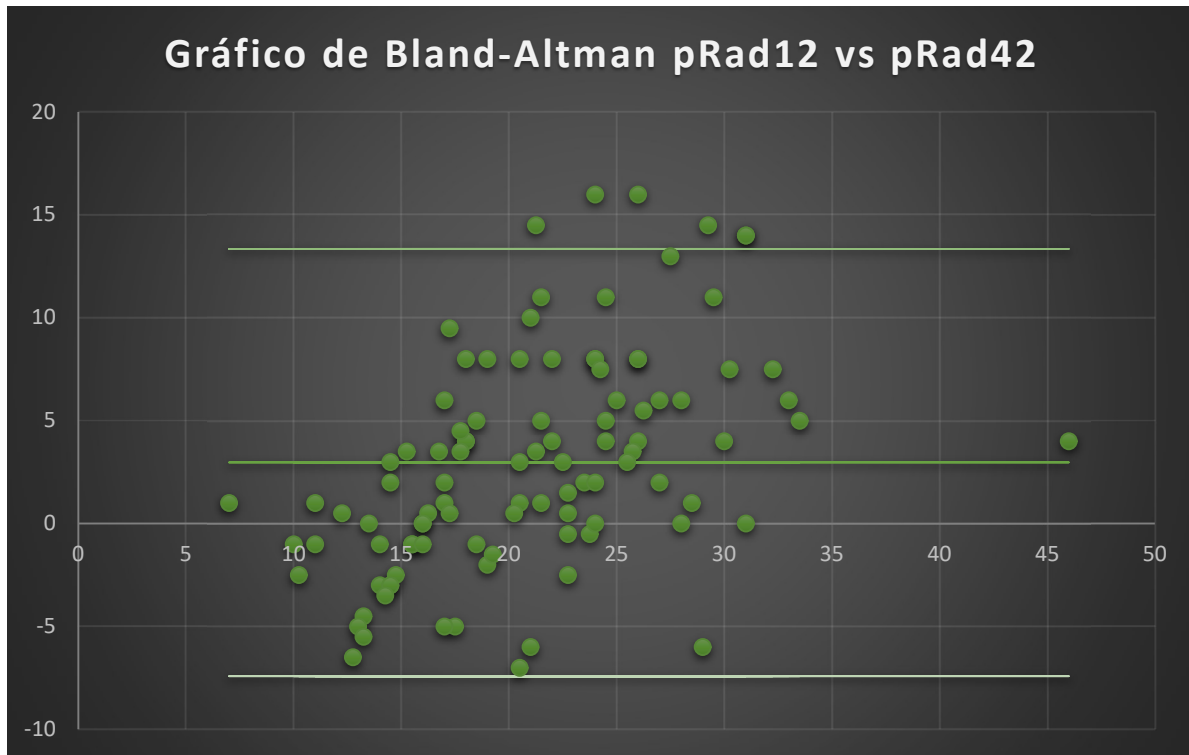


Promedio RALE primera lectura DS

R1	22,53	8,0
R3	20,19	5,6

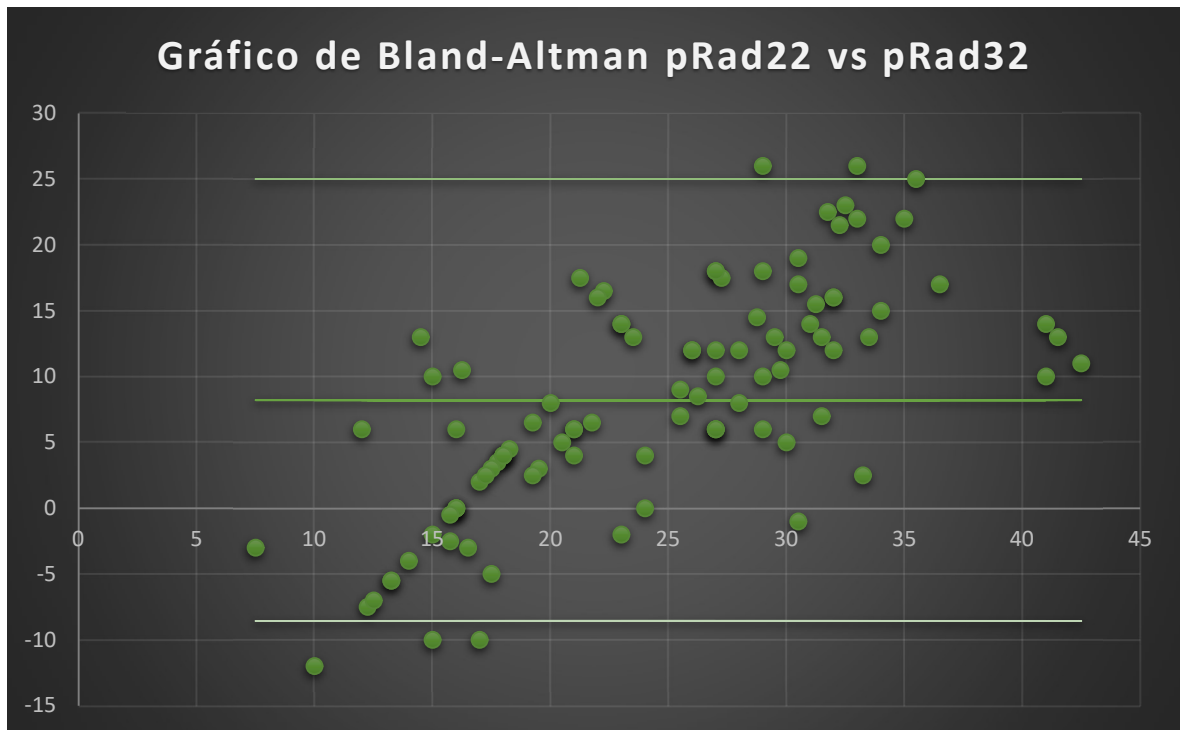
Diferencia Promedio Entre Lecturas: 2.345 DS +/- 5.8

Gráfica 16 y Tabla 20 - R1 vs R3 / Promedios de puntajes RALE en Segunda Radiografía



	Promedio RALE primera lectura	DS
R1	22,53	8,0
R4	19,57	5,6
Diferencia Promedio Entre Lecturas: 2,965 DS +/- 5.2		

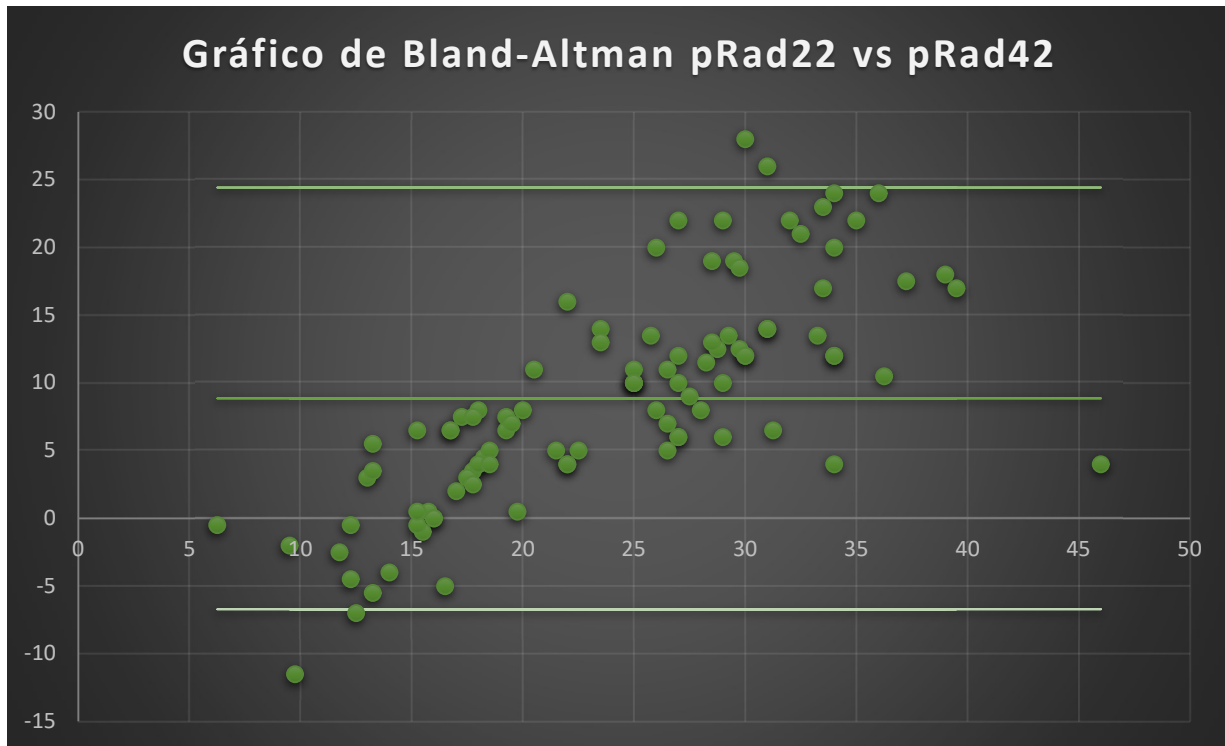
Gráfica 17 y Tabla 21 - R1 vs R4 / Promedios de puntajes RALE en Segunda Radiografía



	Promedio RALE primera lectura	DS
R2	28,42	11,2
R3	20,19	5,6

Diferencia Promedio Entre Lecturas: 8.230 DS +/- 8.5

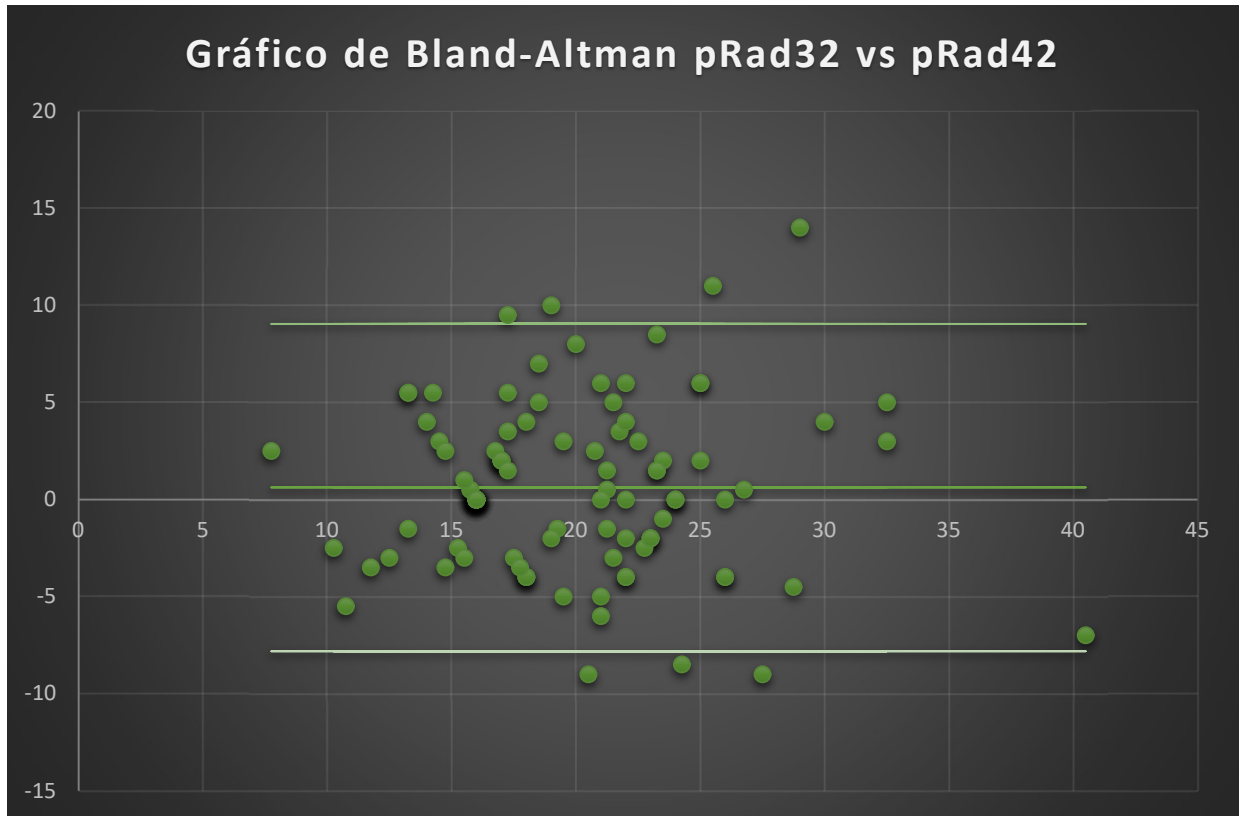
Gráfica 18 y Tabla 22 - R2 vs R3 / Promedios de puntajes RALE en Segunda Radiografía



	Promedio RALE primera lectura	DS
R2	28,42	11,2
R4	19,57	5,6

Diferencia Promedio Entre Lecturas: 8,850 DS +/- 7,9

Gráfica 19 y Tabla 23 - R2 vs R4 / Promedios de puntajes RALE en Segunda Radiografía



	Promedio RALE primera lectura	DS
R3	20,1	5,6
R4	19,5	5,6

Diferencia Promedio Entre Lecturas: 0,620 DS +/- 4.2

Gráfica 20 y Tabla 24 - R3 vs R4 / Promedios de puntajes RALE en Segunda Radiografía

Se determinó la asociación entre la mortalidad con las diferentes variables evaluadas. No se encontraron asociaciones estadísticamente significativas en los modelos multivariados ni univariados con el delta en el APACHE II (OR 0.89 IC 95% 0.79 – 1.00, p 0.058), delta puntaje SOFA (OR 0.95 IC 95% 0.79 – 1.14, p 0.615), delta de los criterios de severidad (OR 0.83 IC 95% 0.30 – 2.24, p 0.717), estado de inmunosupresión (OR 0.66 IC 95% 0.30 – 1.42, p 0.291), sexo (OR 0.57 IC 95% 0.30 – 1.08, 0.088), diagnóstico de ingreso (sepsis de origen pulmonar o infección por SARS-CoV2) (OR 1.18 IC 95% 0.53 – 2.59, p 0.676 y OR: 0.94 IC 95% 0.27 – 3.24, p 0.923) delta del puntaje RALE (OR 0.95 IC 95% 0.90 – 1.01, p 0.132), promedio de la primera placa (OR 0.99 IC 95% 0.97 – 1.02, p 0.992), ni con la causa del SDRA (directa o indirecta) (OR 3.78 IC 95% 0.43 – 33.10, p 0.229).

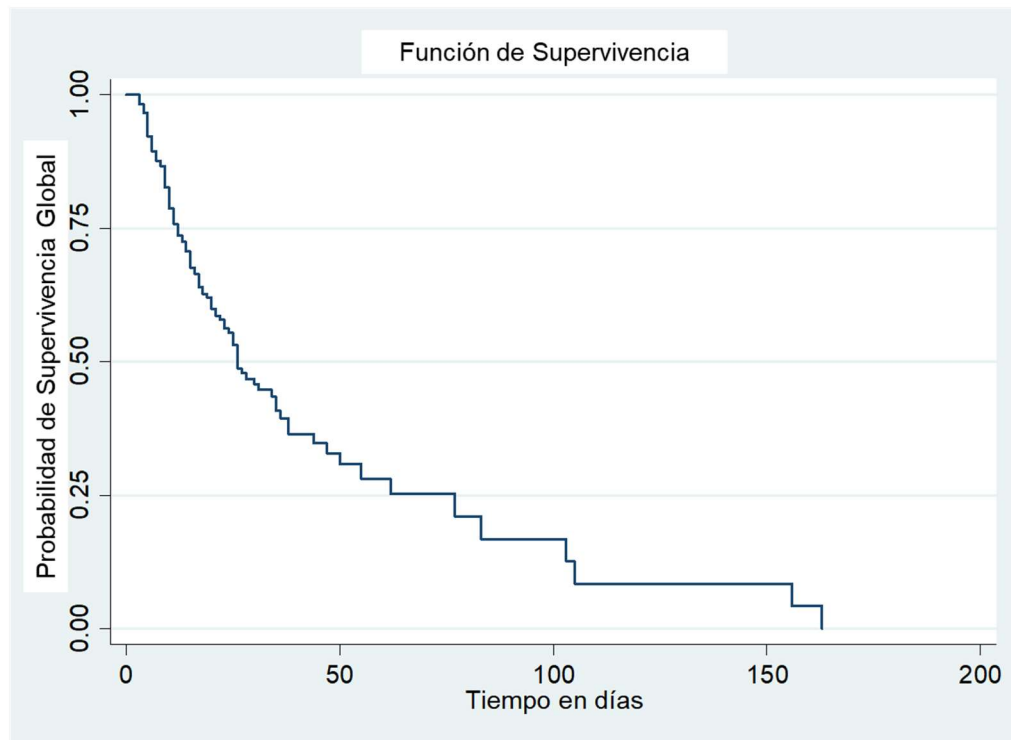
Se encontró un aumento del riesgo de mortalidad a los 28 días estadísticamente significativo con la presencia de falla renal de hasta 2 veces (OR 2.47 IC 95% 1.17 – 5.19, p 0.017) y un leve aumento de riesgo con la edad (OR 1.06 IC 95% 1.03 – 1.09, p 0.000).

También se realizaron análisis de asociación entre variables y días libres de ventilación, encontrando mayor riesgo con la presencia de falla renal (OR 2.96 IC 95% 1.29 – 6.79, p 0.010), sin encontrar ninguna otra asociación con el resto de las variables.

No se encontró ninguna asociación estadísticamente significativa con días de estancia hospitalaria en los modelos uni o multivariados.

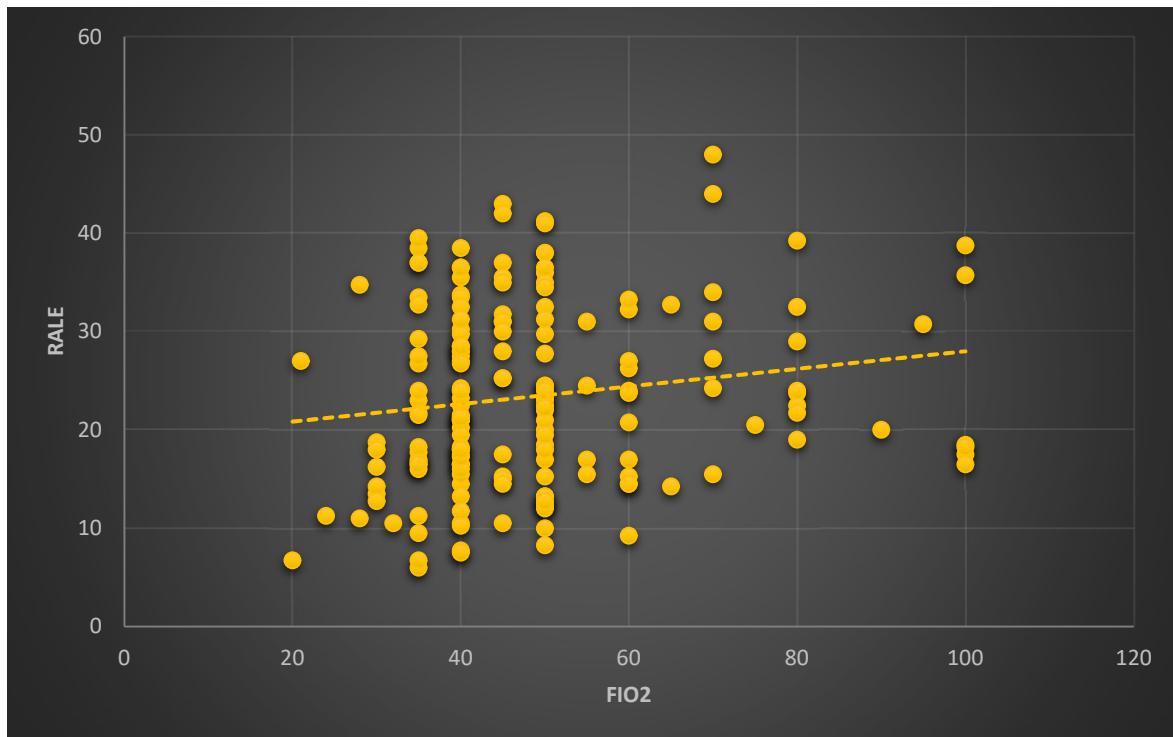
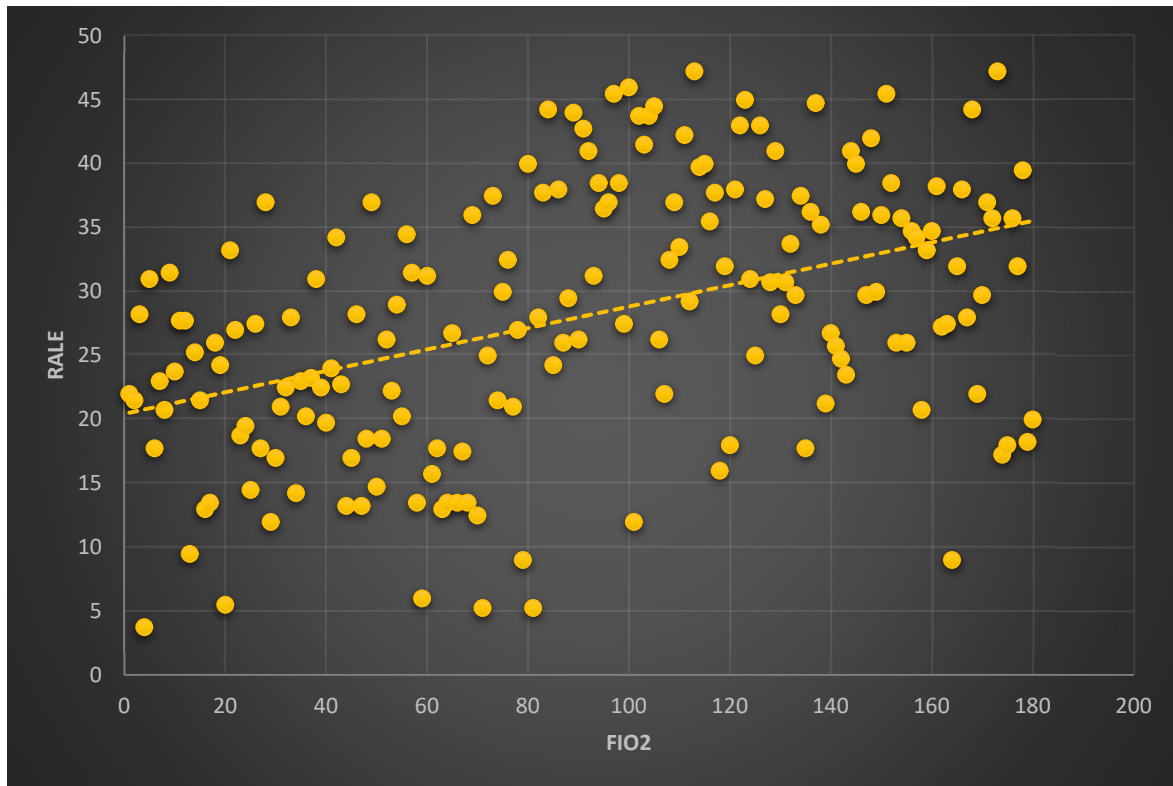
Se evaluó la función de supervivencia (Gráfica) usando el método de regresión de Cox y el método de Kaplan-Meier observando una menor probabilidad proyectada de supervivencia a medida que aumentaron los días de estancia hospitalaria²⁷. Igualmente no se encontraron asociaciones estadísticamente significativas en los análisis univariados ni multivariados con supervivencia global con: delta del APACHE II (HR 0.98 IC 95% 0.93 – 1.04, p 0.704), delta SOFA (HR 0.96 IC 95% 0.88 – 1.05, 0.480), delta de los criterios de severidad (HR 0.84 IC 95% 0.49 – 1.44, p 0.546), inmunosupresión (HR 0.69 IC 95% 0.43 – 1.11, 0.130), falla renal (HR 0.87 IC 95% 0.46 – 1.61, p 0.262), sexo (HR 0.86 IC 95% 0.55 – 1.36, 0.534), delta del puntaje RALE (HR 0.98 IC 95% 0.95 – 1.01, p 0.446), promedio de primera placa (HR 0.99 IC 95% 0.97 – 1.01, p 0.730), con el diagnóstico de ingreso (sepsis de origen pulmonar o infección por SARS-CoV2) (HR 0.97 IC 95% 0.57 – 1.64, p 0.910 y HR: 0.88 IC 95% 0.38 – 2.05, p 0.775), ni con la causa del SDRA (directa o indirecta) (HR 1.35 IC 95% 0.54 – 3.33, p 0.513). Se encontró un leve aumento del riesgo estadísticamente significativo con la edad y la supervivencia global (HR 1.03 IC 95% 1.01 – 1.05, p 0.001).

Se replicó todo el análisis por subgrupo para los pacientes con diagnóstico de ingreso de infección por SARS-CoV2 sin encontrar ningún cambio en las asociaciones previamente descritas.

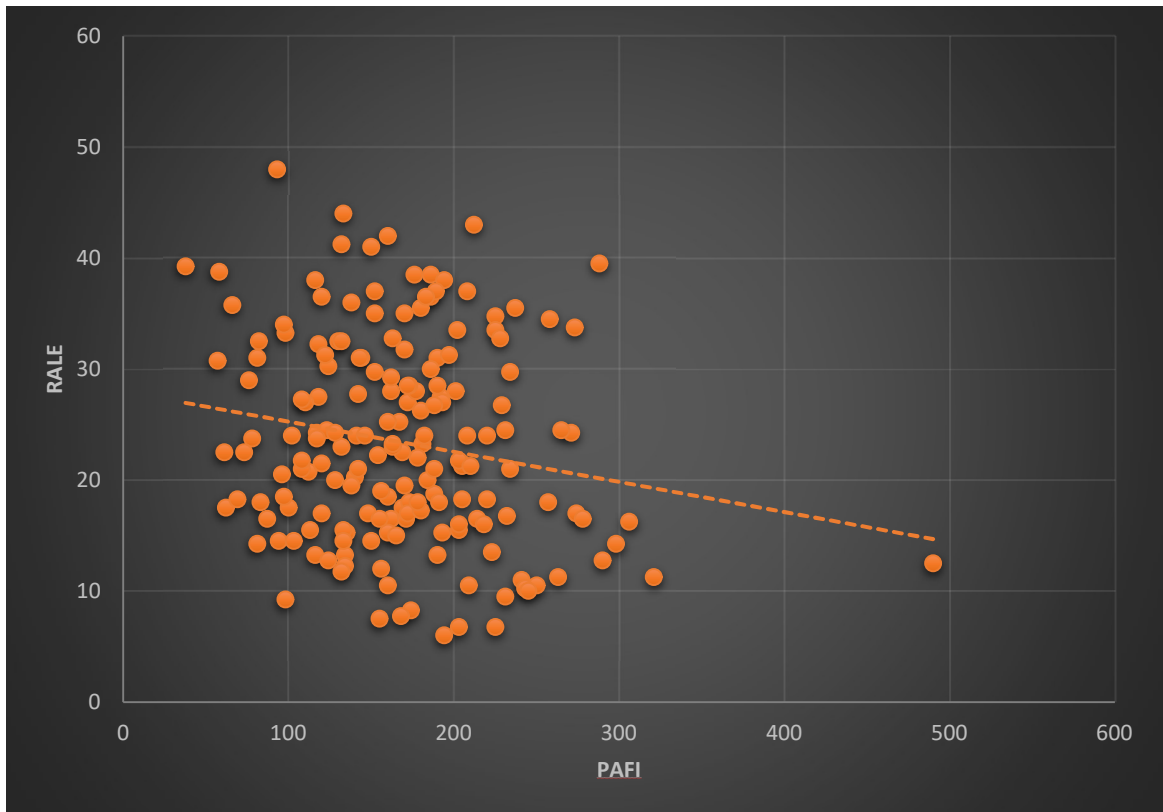
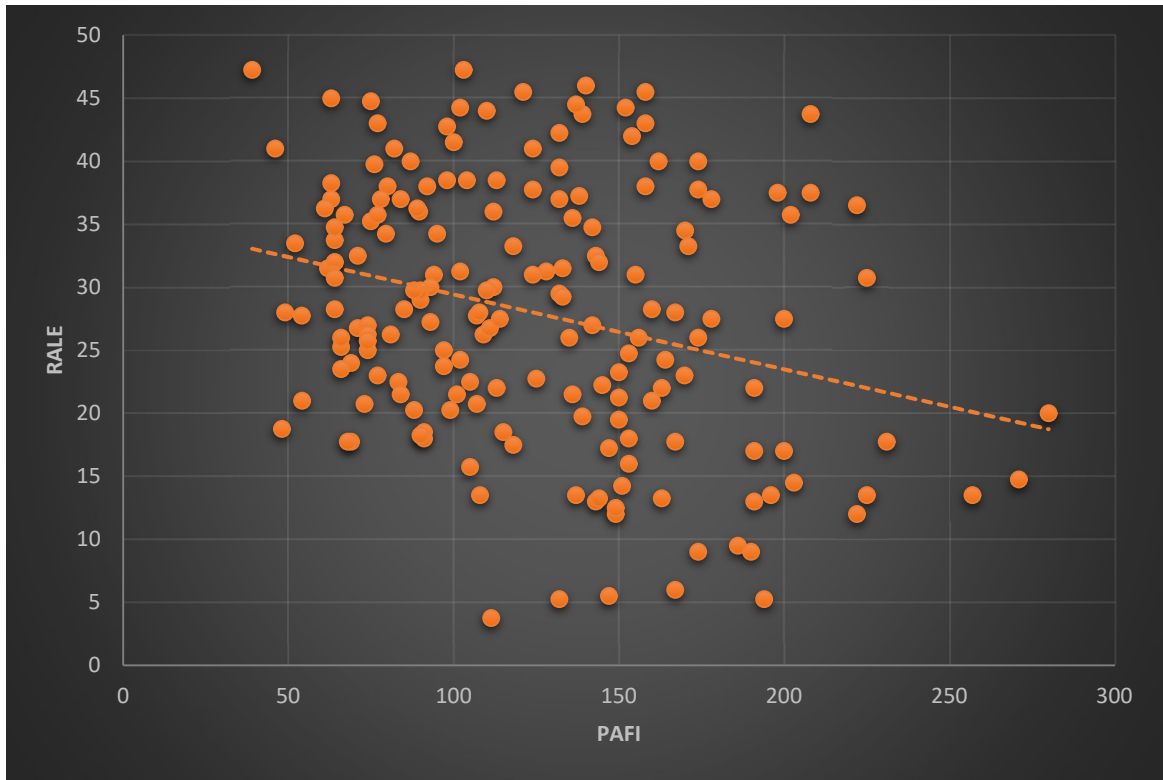


Gráfica 21 - Función de supervivencia

Se determinó la correlación del puntaje RALE con la severidad del SDRA según los criterios de Berlín usando parámetros de oxigenación (PAFI y FiO₂). Mediante prueba de normalidad Shapiro Wilk, se estudiaron las variables PAFI, FiO₂, promedio de puntaje RALE inicial y en el control a los 3 días encontrando que presentan una distribución no normal, por lo que se utilizaron coeficientes de correlación lineal de Spearman²⁸. Entre el puntaje RALE inicial y FiO₂ inicial (0.3412, p 0.000) y el RALE del 3 día con la FiO₂ del 3 día (0.1735, p 0.0198) respectivamente se encontraron correlaciones débiles positivas lo que indica que a medida que aumenta el puntaje aumenta el valor de FiO₂, lo que se ilustra en los gráficos de puntos respectivos donde la línea de resumen presenta una pendiente positiva (Gráficas 22-23). Igualmente, hay una correlación estadísticamente significativa levemente inversa entre RALE inicial con PAFI inicial (0.2523, p 0.006) y RALE al 3 día con PAFI al 3 día (0.1417, p 0.0577) lo que significa que a medida que disminuye el puntaje RALE aumenta la PAFI, lo que se ilustra en los gráficos de puntos respectivos (Gráficas 24 y 25).

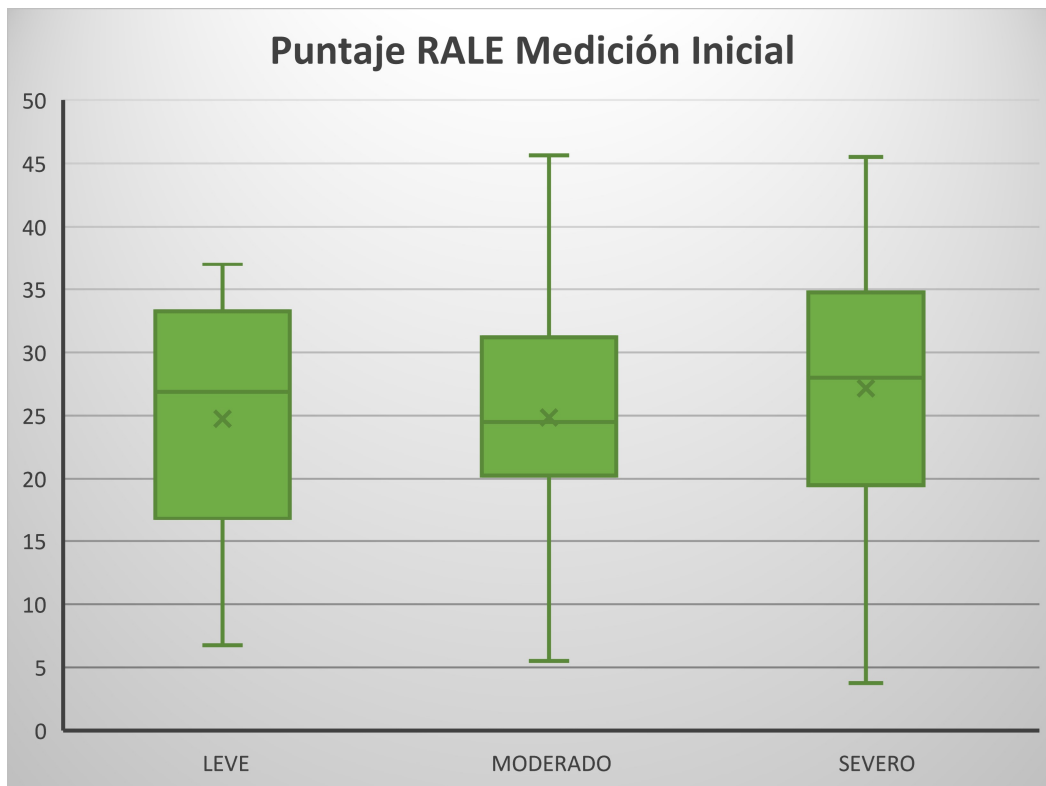


Gráfica 22 y 23 - Puntaje RALE inicial vs FiO2 inicial / Puntaje RALE al 3 día vs FiO2 al 3 día



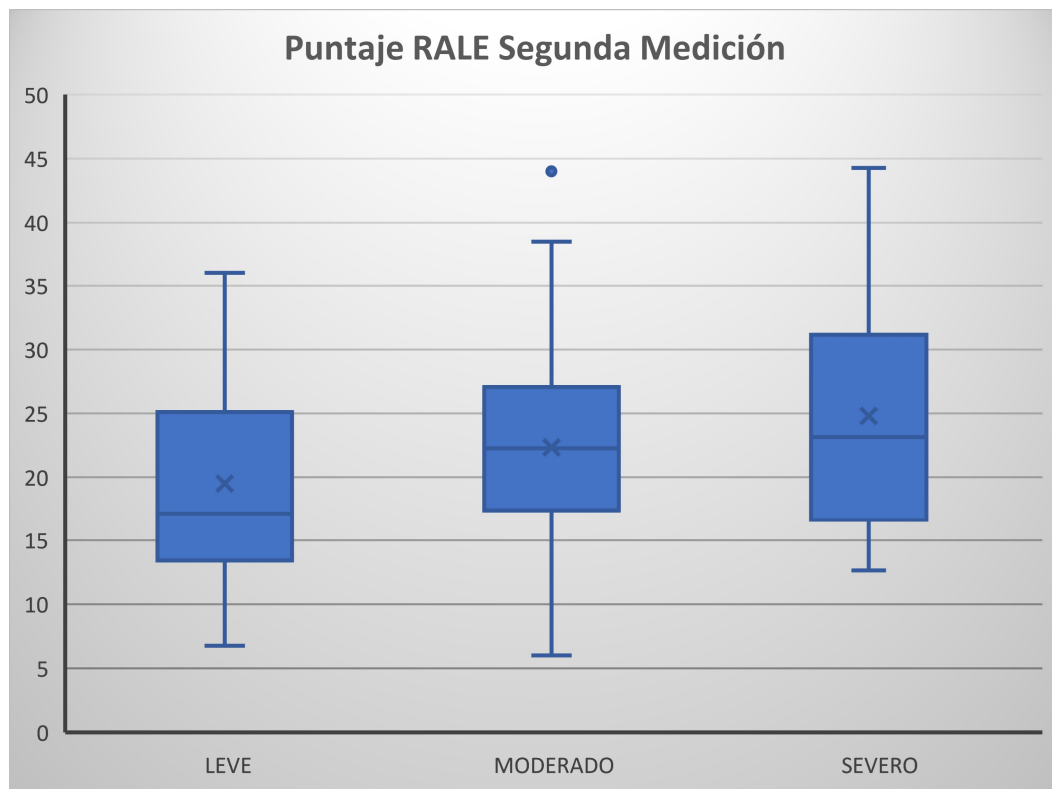
Gráfica 24 y 25 - Puntaje RALE inicial vs PAFI inicial / Puntaje RALE al 3 día vs PAFI al 3 día

Se comparó la severidad del SDRA determinada con los criterios de Berlín con el promedio de los puntajes de RALE mediante un análisis de varianza y un análisis por pares de Scheffe, tanto al inicio como en el control a los 3 días, donde no se encontró una diferencia estadísticamente significativa entre los promedios de los grupos ni en el análisis por pares, esto se demuestra mejor en los gráficos de cajas y bigotes, encontrando rangos amplios en los puntajes, con promedios similares representados con las x con leve tendencia al aumento de acuerdo a la categoría de Berlín, sin embargo los valores se encuentran cercanos a las medianas, lo que no permite establecer categorías de puntaje de RALE respecto a severidad. Estos resultados se ilustran en las Gráficas 26 - 27 y Tablas 25 – 26.



Criterios de Berlín	Puntaje RALE Inicial		
	inicial	Promedio	DS
Leve		24,75	9,33
Moderado		24,84	7,65
Severo		27,15	9,90
Total		25,58	8,96
			Frecuencia
			13
			100
			67
			180

Gráfica 26 y Tabla 25 - Promedio puntaje RALE y criterios de severidad SDRA inicial



Criterios de Berlín inicial	Puntaje RALE inicial		
	Promedio	DS	Frecuencia
Leve	19,47	7,81	48
Moderado	22,32	6,94	110
Severo	24,78	8,94	22
Total	22,19	7,89	180

Gráfica 27 y Tabla 26 - Promedio puntaje RALE y criterios de severidad SDRA al 3 día.

5. Discusión

La identificación temprana y categorización adecuada del SDRA tiene impacto en su manejo y pronóstico, mediante el puntaje en radiografía de tórax (RALE) propuesto por Warren y col se encontró una correlación con la extensión de las opacidades alveolares, severidad de hipoxemia y los desenlaces clínicos ^{1,29}, convirtiéndose en una opción innovadora para llegar al objetivo deseado. En Diciembre de 2019, con la aparición de una nueva cepa de coronavirus (SARS-CoV2) que se expandió rápidamente en el mundo hasta ser declarada una pandemia en Marzo de 2020, donde los recursos de los sistemas de salud se vieron limitados por la rápida demanda y desarrollo de SDRA posterior a la infección¹⁹, se tornó especialmente más necesaria la realización de una evaluación rápida y no invasiva, y que al mismo tiempo tuviese un rendimiento similar a otros puntajes o métodos diagnósticos para predecir desenlaces.

El objetivo del presente estudio era someter el puntaje a escenarios diferentes, con más evaluadores y confirmar la utilidad del mismo, específicamente en pacientes con SDRA en dos hospitales de la ciudad de Bogotá, donde durante el desarrollo del mismo se dio la inclusión de pacientes con infección por SARS-CoV2 que al final se convirtieron en la población dominante (134 pacientes, 74.4%). En una entrega previa se habían incluido 73 paciente de la UCI del Hospital Universitario Nacional de Colombia, en esta segunda parte se incluyeron 180 pacientes completando la muestra estimada, además de la inclusión de radiólogos con experiencia en lectura de tórax y un análisis dirigido por subgrupo de la población dominante donde no se encontraron diferencias en las asociaciones de la población total.

En cuanto a las características de nuestra cohorte, la mayoría fueron hombres (126 pacientes, 70%), con un promedio de edad de 61.3 años, teniendo una noxa directa en el parénquima pulmonar la mayoría (96.6%), la gran proporción de pacientes no tenían

inmunosupresión (80.5%), como dato llamativo la mortalidad es mas alta que comparada con otras cohortes (57.8%), probablemente secundario a la alta mortalidad de la población dominante^{6,7,19,30}, siendo la mayoría en la categoría de Berlín moderada (53.8% medición inicial y 64.4% medición al 3 día) que consecuentemente corresponde a la mayoría de pacientes (100 pacientes - 55.5% y 110 pacientes - 61.1% al primer y 3 día respectivamente).

Dentro de la evaluación de la concordancia, donde se terminaron evaluando en total 360 radiografías con 720 interpretaciones, encontramos coeficientes de Lin pobres para todos los lectores dentro del análisis intraobservador, con excepción del tercer lector el cual demostró concordancia sustancial y moderada para la primera y segunda lectura respectivamente, probablemente debido a la experiencia en lectura de imágenes de tórax, igualmente los valores de concordancia mejoraron respecto a la primera entrega comparativamente para los radiólogos en formación. Desafortunadamente, la concordancia interobservador fue consistentemente pobre (la mayor de 0.745) para el análisis por pares de todos los lectores, identificando mejores concordancias para los lectores R3 y R4 que corresponde a los lectores con experiencia, sin embargo la concordancia intraobservador para la segunda lectura fue la menor de todas para el R4 (coeficiente de Lin de 0.690), estos resultados difieren a los del estudio original de Warren y col¹ donde encontraron coeficientes excelentes para cada uno de los observadores de base (CCI = 0.93, IC 95% 0.91 – 0.95) y en el control (CCI = 0.96, IC 95% 0.94 – 0.97), tampoco confirma los hallazgos de otras cohortes recientes, como la de Kotok y col³¹ donde incluyeron 129 pacientes (488 radiografías) con concordancia interobservador buena CCI de 0.83 IC 95% 0.80 – 0.85, en la cohorte más grande de Au Yong y col³² donde se incluyeron 787 pacientes con diagnóstico de SARS-CoV2 y se compararon con otros puntajes como BRIXIA, encontraron CCI intraobservador de 0.86 IC 95% 0.75 – 0.92 y CCI interobservador de 0.87 IC 95% 0.80 – 0.92. Estos hallazgos pueden deberse a que la asignación de las opacidades es altamente subjetiva, aun tratando de hacer una estandarización de la lectura con una prueba piloto con sesiones de entrenamiento con un radiólogo con mas de 30 años de experiencia de lectura en imágenes de tórax. Estas discrepancias se ven reflejadas en las gráficas de Bland-Altman para los promedios de puntaje RALE donde hay una alta diferencia entre los puntajes, sobre todo entre el segundo y tercer lector. Adicionalmente durante la interpretación se encontraron limitaciones en zonas donde hay mayor grado de opacidad como en el área retrocardiaca o en el momento

de definir opacidades sobrepuestas en objetos externos o secundario a la técnica portátil, que es inherente a los pacientes evaluados, estas limitaciones no se han descrito en el estudio original o subsecuentes, ni tampoco se han hecho esfuerzos para afrontarlas. Esto pone en duda la reproducibilidad del puntaje, por lo menos, en nuestro contexto y población.

Al realizar la comparación de los valores del puntaje RALE con las categorías de Berlín se encontró que había una tendencia al aumento según la categoría, sin embargo, los rangos de desviaciones estándar presentaban superposición, especialmente en la primera medición, lo que no permite una generación de puntos de corte de puntaje dada la heterogeneidad de este. Esto se confirmó, con los análisis de varianza y por pares de Scheffe donde no hubo una diferencia estadísticamente significativa entre las categorías, De la misma forma, al analizar la severidad medida con criterios de oxigenación (FiO₂ y PAFI) se encontraron correlaciones leves mediante coeficientes de Pearson con el puntaje RALE, siendo positiva con la FiO₂ e inversa con la PAFI, como es esperado. Hallazgos que se confirmaron en la cohorte prospectiva de Kotok³¹.

Dentro del análisis de asociación con desenlaces clínicos, no se encontraron asociaciones estadísticamente significativas con la mayoría de las variables evaluadas como fue descrito. Especialmente el puntaje RALE no se asoció con mortalidad a 28 días ni con supervivencia global lo que indica que es difícil encontrar su utilidad como factor pronóstico, estos resultados difieren del estudio de base de Warren, sin embargo, puede deberse a que el nuestro fue un estudio censurado sin poder completar el seguimiento completo, como fue demostrado en las curvas de función de supervivencia. Otros estudios han encontrado tiempos promedios de supervivencia menores al hacer un análisis comparativo por cuartiles del puntaje con seguimiento completo de 60 días ³², también asociaciones con supervivencia y mortalidad pero con puntajes simplificados³³.

Las únicas asociaciones estadísticamente significativas en los modelos multivariados fueron con la presencia de falla renal y edad con mortalidad (OR 2.47 y 1.06), levemente de la edad con supervivencia global (HR 1.03) y falla renal con días libres de ventilación (OR 2.96), la discrepancia de los resultados observados entre nuestro estudio y el original puede potencialmente deberse a las diferencias en las cohortes examinadas, nuestra

población es mucho más heterogénea, con amplios criterios de inclusión a diferencia de la población estudiada originalmente de la cohorte FACTT que excluía pacientes moribundos y con comorbilidades severas, sin embargo la falta de replicación de estas asociaciones ha sido consistente en otras cohortes con amplio número de pacientes^{31,33}. Por lo que se requiere una mayor validación externa del puntaje en cohortes observacionales de SDRA.

Nuestro estudio tiene limitaciones, aunque se haya completado la muestra calculada, igualmente es un número restringido comparativamente a otras cohortes, idealmente se podría completar un seguimiento completo, con más pacientes, más centros y de forma prospectiva para estimar mejor las asociaciones con mortalidad. Dado que nuestro estudio fue retrospectivo y nos basamos en pruebas de laboratorio obtenidas por médicos tratantes, la variabilidad en los intervalos de tiempo entre la obtención de la radiografía de tórax, por lo tanto, el puntaje, índices de hipoxemia, puntajes de severidad clínica y clasificación en categorías de severidad pudo haber limitado nuestra habilidad de detectar asociaciones significativas. Sin embargo, nuestros resultados reflejan dos unidades de cuidado intensivo, con una población representativa que, a pesar del contexto de la pandemia, representa el escenario actual. De la misma forma, los lectores participantes tenían niveles diferentes de experiencia en imágenes de tórax lo que también refleja la práctica en un escenario real y la aplicabilidad del puntaje, así mismo, intentamos realizar una estandarización y resolución de discrepancias que no se había hecho previamente ni en el estudio original, ni en subsecuentes.

6. Conclusiones y recomendaciones

6.1 Conclusiones

En conclusión, el puntaje RALE presenta no presenta buena concordancia interobservador, siendo mejor la concordancia intraobservador según el grado de experiencia en lectura de imágenes de tórax probablemente secundario a la subjetividad de asignación de la densidad de las opacidades, confusión con áreas superpuestas y la técnica inherente a las radiografías portátiles en UCI a pesar de hacer una estandarización en lectura. Esto pone en duda su reproducibilidad en otros escenarios, sobre todo si se quiere utilizar por lectores sin experiencia.

No observamos asociaciones del puntaje con mortalidad, días libres de ventilador, estancia hospitalaria ni la severidad del SDRA establecida mediante los criterios de Berlín que se mantienen en el análisis por subgrupo de pacientes con diagnóstico de ingreso con infección de SARS-CoV2. Encontramos correlaciones débiles del puntaje con criterios de oxigenación, lo que refleja la asociación entre la extensión del edema pulmonar con los parámetros de oxigenación.

Encontramos asociación con la presencia de falla renal y días libres de ventilación (OR 2.96 IC 95% 1.29 – 6.79 p 0.010) y con mortalidad (OR 2.47 IC 95% 1.17 – 5.19 p 0.017), y levemente de edad con supervivencia global (HR 1.03 IC 95% 1.01 – 1.05 p 0.000) y con mortalidad (OR 1.06 IC 95% 1.03 – 1.09 p 0.000). No hay otras asociaciones significativas, resultados que confirman hallazgos replicados en otros estudios^{31,33}.

No es posible establecer puntos de corte para el puntaje RALE dado que sus resultados son heterogéneos y hay sobreposición con las categorías de severidad de Berlín.

6.2 Recomendaciones

Idealmente, se recomienda realizar un estudio prospectivo con seguimiento completo de los pacientes para estimar mejor las asociaciones con mortalidad. Dado que hay discrepancia con la reproducibilidad se propone la inclusión de más lectores, una población más amplia y heterogénea con múltiples centros.

Dado que se ha demostrado mejor reproducibilidad y asociaciones con la simplificación del puntaje³³⁻³⁵ también se propone considerar esta posibilidad.

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

Camila Prieto Granados

Firma y nombre de los investigadores principales
Aceptado,

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 Ruíz 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 cuórum 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



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 Araújo 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



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. *Thorax*. 2018;73(9):840-846. 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.
 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. Patricia R.M. Roccoa and Paolo Pelosi. Pulmonary and extrapulmonary acute respiratory distress syndrome: myth or reality? *Curr Opin Crit Care.* 2008.
doi:10.7748/nm.25.1.15.s16
 19. Gibson PG, Qin L, Puah SH. COVID-19 acute respiratory distress syndrome (ARDS): clinical features and differences from typical pre-COVID-19 ARDS. *Med J Aust.* 2020;213(2):54-56.e1. doi:10.5694/mja2.50674
 20. Batah SS, Fabro AT. Pulmonary pathology of ARDS in COVID-19: A pathological

- review for clinicians. *Respir Med*. 2021;176:106239.
doi:10.1016/j.rmed.2020.106239
21. 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
 22. 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
 23. 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
 24. Camacho Sandoval J. Coeficiente de concordancia para variables continuas. *Acta méd costarric*. 2008:211-212.
 25. 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.
 26. Douglas G. Altman. *Practical Statistics for Medical Research*. 1st ed. London: Chapman & Hall; 1991.
 27. ARRIBALZAGA EB. Interpretación de las curvas de supervivencia . *Rev Chil cirugía* . 2007;59:75-83.
 28. 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).
 29. Jabaudon M, Audard J, Pereira B, et al. Early Changes Over Time in the Radiographic Assessment of Lung Edema Score Are Associated With Survival in ARDS. *Chest*. 2020;158(6):2394-2403. doi:10.1016/j.chest.2020.06.070
 30. Kangelaris KN, Calfee CS, May AK, Zhuo H, Matthay MA, Ware LB. Is there still a role for the lung injury score in the era of the Berlin definition ARDS? *Ann Intensive Care*. 2014;4(1):1-10. doi:10.1186/2110-5820-4-4
 31. Kotok D, Yang L, Evankovich JW, et al. The evolution of radiographic edema in ARDS and its association with clinical outcomes: A prospective cohort study in adult patients. *J Crit Care*. 2020;56:222-228. doi:10.1016/j.jcrc.2020.01.012

32. Au-Yong I, Higashi Y, Giannotti E, et al. Chest Radiograph Scoring Alone or Combined with Other Risk Scores for Predicting Outcomes in COVID-19. *Radiology*. September 2021;210986. doi:10.1148/radiol.2021210986
33. Mason SE, Dieffenbach PB, Englert JA, et al. Semi-quantitative visual assessment of chest radiography is associated with clinical outcomes in critically ill patients. *Respir Res*. 2019;20(1):218. doi:10.1186/s12931-019-1201-0
34. Wong HYF, Lam HYS, Fong AH-T, et al. Frequency and Distribution of Chest Radiographic Findings in Patients Positive for COVID-19. *Radiology*. 2020;296(2):E72-E78. doi:10.1148/radiol.2020201160
35. Abo-Hedibah SA, Tharwat N, Elmokadem AH. Is chest X-ray severity scoring for COVID-19 pneumonia reliable? *Polish J Radiol*. 2021;86:e432-e439. doi:10.5114/pjr.2021.108172