



UNIVERSIDAD DE GRANADA

UTILIDAD DE LA ECOGRAFÍA PULMONAR COMO HERRAMIENTA PRONÓSTICA EN LA NEUMONÍA POR SARS-CoV-2

Escuela de Doctorado de Ciencias de la Salud

Programa de Doctorado en Medicina Clínica y Salud Pública

Director y tutor de tesis: José Hernández Quero

Jaime Gil Rodríguez. Granada 2024

Editor: Universidad de Granada. Tesis Doctorales
Autor: Jaime Gil Rodríguez
ISBN: 978-84-1195-777-9
URI: <https://hdl.handle.net/10481/103592>

Título de la tesis: Utilidad de la ecografía pulmonar como herramienta pronóstica en la neumonía por SARS-CoV-2.

Programa de doctorado: Medicina clínica y salud pública.

Director y tutor de tesis: Profesor José Hernández Quero.

Doctorando: Jaime Gil Rodríguez.

Lugar y fecha: Granada, 11 de Septiembre de 2024.

NOTA PREVIA

La presente tesis doctoral se estructura en torno a cuatro artículos que recogen, en su conjunto, los datos y conclusiones que se defienden en este trabajo.

Como criterio de calidad, el siguiente artículo ha sido publicado en una revista indexada en el Journal Citation Report (JCR) que se encontraba dentro del 1º tercil de su categoría JCR en el año en que se ha publicado:

- Gil-Rodríguez J, Martos-Ruiz M, Benavente-Fernández A, Aranda-Laserna P, Montero-Alonso MÁ, Peregrina-Rivas JA, et al. Lung ultrasound score severity cut-off points in COVID-19 pneumonia. A systematic review and validating cohort. *Medicina Clínica* 2023;160:531–9. DOI: 10.1016/j.medcli.2023.01.024.

Además, los siguientes artículos han sido publicados en una revista indexada en el JCR que se encontraba dentro del 1º o 2º tercil de su categoría JCR en el año en que se han publicado:

- Gil-Rodríguez J, Pérez De Rojas J, Aranda-Laserna P, Benavente-Fernández A, Martos-Ruiz M, Peregrina-Rivas JA, et al. Ultrasound findings of lung ultrasonography in COVID-19: A systematic review. *European Journal of Radiology* 2022;148:110156. DOI: 10.1016/j.ejrad.2022.110156.
- Gil-Rodríguez J, Martos-Ruiz M, Peregrina-Rivas JA, Aranda-Laserna P, Benavente-Fernández A, Melchor JM, et al. Lung Ultrasound, Clinical and Analytic Scoring Systems as Prognostic Tools in SARS-CoV-2 Pneumonia: A Validating Cohort. *Diagnostics* 2021;11:2211. DOI: 10.3390/diagnostics11122211.

Finalmente, se ha incluido para completar el trabajo el siguiente artículo, defendido en un congreso internacional y publicado su resumen:

- Gil-Rodríguez J, Peregrina Rivas JA, Martínez de Vitoria Carazo J, Aranda-Laserna P, Martos-Ruiz M, Montero-Alonso MÁ, et al. Convex versus linear transducer in COVID-19 lung ultrasound: A prospective comparative cohort. *European Journal of Case Reports in Internal Medicine* 2024;11:207. DOI: 10.12890/2024_V11Sup1.

AGRADECIMIENTOS

Indudablemente, la primera persona que debe aparecer en este apartado es Emilio. No solo ha sido el padre de este proyecto, sino también un trabajador en primera línea desde el principio hasta el final. Sus consejos y guía han sido igual de imprescindibles que su ánimo y cariño para poder verme escribiendo estas palabras. Gracias por haber estado estos años a mi lado.

Tampoco habría sido posible haber llevado a cabo este proyecto sin mis otros compañeros. Michel y Pablo, habéis crecido conmigo a lo largo de su desarrollo y, probablemente, si no os hubiera visto a mi lado no me habría visto con fuerzas para seguir. Juanma y Miguel Ángel, vuestra inestimable ayuda ha permitido sacar este trabajo adelante más allá de los simples números. Alberto y Peregrina, el rigor y el esfuerzo que habéis puesto han sido fundamentales para haber llegado hasta aquí. Valme y Clara, vuestro trabajo en la sombra nunca será suficientemente reconocido.

Esta tesis no se ha escrito solo gracias al compromiso de todas estas personas, sino también al apoyo recibido en casa. La paciencia y comprensión de Alejandra me han dado el espacio necesario para llevarlo a cabo, y cada mensaje de ánimo de mi familia ha sido un soplo de energía para seguir adelante. Os quiero mucho.

Finalmente, quiero acabar dando las gracias al Jefe. Desde su merecido retiro, después de una vida dedicada a la medicina, me ha regalado su sabiduría y tiempo sin tener necesidad ni compromiso para ello. Es un regalo por el cual no sé si he sabido mostrarte mi gran agradecimiento y admiración.

ÍNDICE

RESUMEN	1
LISTADO DE ABREVIATURAS	5
INTRODUCCIÓN	7
Ecografía pulmonar	7
SARS-CoV-2	8
Ecografía pulmonar en la COVID-19	11
HIPÓTESIS	13
OBJETIVOS	14
MATERIAL, MÉTODOS Y RESULTADOS	15
Artículo 1. Ultrasound findings of lung ultrasonography in COVID-19: A systematic review ..	15
Estrategia de búsqueda	15
Selección de artículos.....	15
Extracción de datos	15
Características de los artículos incluidos.....	18
Características de los pacientes incluidos	20
Lung Ultrasound Score	27
Artículo 2. Lung ultrasound, clinical and analytic scoring systems as prognostic tools in SARS-CoV-2 pneumonia: A validating cohort	33
Diseño y contexto del estudio	33
Selección de participantes.....	33
Variables y desenlaces incluidos	33
Selección de escalas de puntuación	34
Análisis.....	36
Características de los participantes del estudio	37
Comparativa escalas.....	37
Artículo 3. Convex versus linear transducer in COVID-19 lung ultrasound: A prospective comparative cohort	44
Diseño y contexto del estudio	44
Participantes.....	44
Análisis.....	46
Características de los participantes del estudio	47
Comparativa de transductores	47
Artículo 4. Lung ultrasound score severity cut-off points in COVID-19 pneumonia. A systematic review and validating cohort.....	52
Diseño y contexto del estudio	52

Selección de puntos de corte LUS	52
Selección de participantes.....	54
Características de los pacientes y resultados clínicos	54
Adquisición de imágenes.....	55
Análisis estadístico	55
Características de los artículos incluidos.....	56
Características de los pacientes incluidos	59
Análisis de los resultados de los artículos incluidos y su aplicabilidad en nuestra cohorte	61
Análisis de los resultados de nuestra cohorte de pacientes	61
DISCUSIÓN GENERAL.....	65
CONCLUSIONES	76
BIBLIOGRAFÍA.....	77
APÉNDICES	96
ARTÍCULOS INCLUIDOS EN LA TESIS DOCTORAL	125

RESUMEN

Introducción: La ecografía pulmonar ha demostrado ser una herramienta diagnóstica útil en la neumonía derivada de la enfermedad por SARS-CoV-2 (COVID-19). Es un procedimiento diagnóstico rápido, barato y reproducible; que se puede realizar a pie de cama, tantas veces como se precise, sin riesgo de radiación. Además, se trata de una técnica que se ha mostrado superior a la radiografía y similar a la tomografía computarizada para el diagnóstico de la enfermedad. En este sentido, algunos estudios han sugerido la utilidad de esta herramienta para predecir el pronóstico de la enfermedad, estableciendo incluso escalas con este fin. Sin embargo, esta información permanece desordenada, sin contrastar su utilidad frente a otros métodos pronósticos y sin consensuarse un protocolo determinado para su realización.

Hipótesis: La ecografía pulmonar es una herramienta útil para evaluar el pronóstico de la neumonía por SARS-CoV-2.

Objetivos

1. El objetivo principal del proyecto es evaluar la capacidad de predicción de la ecografía pulmonar en el desenlace de los pacientes con COVID-19.
2. Proponer pautas para la realización e interpretación de esta técnica.
3. Identificación de los hallazgos ecográficos definitorios de la COVID-19.
4. Comparar la utilidad del análisis de estos hallazgos, sintetizados en el Lung Ultrasound Score (LUS), con otras escalas de puntuación de gravedad para validarlos.
5. Describir los resultados obtenidos al utilizar un transductor convexo y otro transductor lineal, con el fin de establecer las ventajas de una sonda sobre la otra en la evaluación de la neumonía COVID-19.
6. Determinar los puntos de corte publicados, basados en la puntuación del LUS, que mejor identifican la gravedad de los pacientes con COVID-19.

Material, métodos y resultados: Estos objetivos se han abordado en los siguientes artículos que constituyen esta tesis:

- *Artículo 1:* Se realizó una revisión sistemática de acuerdo con las directrices PRISMA. Para ello, se consultó las bases PubMed, Embase, Web of Science, Cochrane Database y Scopus utilizando los términos ((coronavirus) OR (covid-19) OR (sars AND cov AND 2) OR (2019-nCoV)) AND (("lung ultrasound") OR (LUS)), con un intervalo temporal desde el 31 de diciembre de 2019 hasta el 31 de enero de 2021. Se incluyeron casos de infección por SARS-

CoV-2 confirmados por reacción en cadena de la polimerasa (RT-PCR), obtenidos de estudios originales con al menos 10 participantes de 18 años o más. El riesgo de sesgo y la aplicabilidad se evaluaron mediante la herramienta QUADAS-2. Se encontraron 1333 artículos, de los cuales se incluyeron 66, con una población agrupada de 4687 pacientes. Los hallazgos más constantes fueron al menos 3 líneas B, líneas B coalescentes, consolidación subpleural, derrame pleural y distribución bilateral o unilateral. Las líneas B, su presentación coalescente y las anomalías pleurales son los hallazgos más frecuentes. El LUS fue mayor en los pacientes de la unidad de cuidados intensivos (UCI) y del servicio de urgencias, y se asoció a un mayor riesgo de desarrollar desenlaces desfavorables (muerte, ingreso en la UCI o necesidad de ventilación mecánica). Los hallazgos de la ecografía pulmonar y el LUS tuvieron un buen valor predictivo negativo en el diagnóstico de COVID-19 empleando la RT-PCR como referencia.

- *Artículo 2:* Se llevó a cabo un estudio de cohortes prospectivo unicéntrico para validar cuatro escalas pronósticas de COVID-19 en pacientes adultos con infección confirmada por SARS-CoV-2. Estas fueron el National Early Warning Score (NEWS) 2, el LUS, el COVID-19 Worsening Score (COWS) y la puntuación de la Sociedad Española de Enfermedades Infecciosas y Microbiología Clínica (SEIMC score). Nuestros desenlaces fueron la variable primaria combinada "mal resultado" (ventilación mecánica no invasiva u oxigenoterapia nasal de alto flujo [VMNI], intubación [VMI], ingreso en la UCI y muerte en los primeros 28 días), y la variable secundaria muerte a los 28 días. Las escalas se analizaron mediante modelos de regresión logística univariante, curvas receiver operating characteristic (ROC) y áreas bajo la curva (AUC). Se incluyeron 81 pacientes, de los cuales 21 tuvieron un mal desenlace y 9 fallecieron. Nuestro análisis mostró una correlación estadísticamente significativa entre los malos desenlaces y NEWS2 (odds ratio [OR] 1.611; $p < 0.001$; AUC 0.785), LUS > 15 (OR 3.500; $p = 0.019$; AUC 0.617) y COWS (OR 3.968; $p = 0.019$; AUC 0.751). La muerte a los 28 días se correlacionó estadísticamente con NEWS2 (OR 1.315; $p = 0.041$; AUC 0.654) y SEIMC Score (OR 1.190; $p = 0.008$; AUC 0.854), aunque COWS (AUC 0.690) también mostró buenos resultados.
- *Artículo 3:* Se trata de un estudio de cohortes prospectivo unicéntrico, en el que se compararon la sonda convexa y lineal en 16 pacientes adultos con neumonía por SARS-CoV-2. Se analizaron 12 campos pulmonares, y se describió la presencia de engrosamiento pleural, irregularidad pleural, líneas B, > 3 líneas B, líneas B coalescentes, consolidación subpleural, consolidación pulmonar y derrame pleural en cada uno de estos campos y con ambos transductores. Además, se calculó el LUS para cada paciente utilizando los dos transductores. La diferencia media de LUS entre ambos transductores fue estadísticamente significativa en los cuadrantes lateral inferior, y posterior superior e inferior derechos; así como en los

cuadrantes anterior inferior y posterior superior izquierdos. Además, la diferencia media del LUS total también fue estadísticamente significativa (15.81 convexa frente a 10.81 lineal; $p = 0.001$). Los hallazgos más frecuentemente descritos con el transductor convexo en comparación con el transductor lineal fueron irregularidad pleural, engrosamiento pleural, > 3 líneas B, líneas B coalescentes y consolidación subpleural. En el lado opuesto, el derrame pleural se describió con mayor frecuencia con la sonda lineal.

- *Artículo 4:* Se realizó una revisión sistemática entre los puntos de corte de LUS propuestos previamente en la literatura. A continuación, estos resultados se validaron mediante un estudio de cohortes prospectivo unicéntrico de pacientes adultos con infección confirmada por SARS-CoV-2. Las variables estudiadas fueron el mal desenlace (soporte ventilatorio, ingreso en UCI o mortalidad en los primeros 28 días) y la mortalidad en los primeros 28 días. De 510 artículos revisados, se incluyeron 11. Entre los puntos de corte propuestos en los artículos incluidos, sólo el punto de corte LUS > 15 pudo ser validado para su criterio de valoración original, demostrando también la relación más fuerte con el mal desenlace (OR = 3.636, intervalo de confianza [IC] 1.411-9.374). En cuanto a nuestra cohorte, ingresaron 127 pacientes. En estos pacientes, el LUS se asoció estadísticamente con un mal desenlace (OR = 1.303; IC 1.137-1.493) y con la mortalidad a los 28 días (OR = 1.024; IC 1.006-1.042). LUS > 15 mostró el mejor rendimiento diagnóstico al elegir un único punto de corte en nuestra cohorte (AUC 0.650). LUS ≤ 7 mostró una alta sensibilidad para descartar un mal desenlace (0.89; IC 0.695-0.955), mientras que LUS > 20 reveló una alta especificidad para predecir un mal desenlace (0.86; IC 0.776-0.917).

Conclusiones

1. La ecografía pulmonar es una herramienta diagnóstica que debería incluirse en la evaluación de los pacientes con COVID-19. Los hallazgos ecográficos más frecuentes son la presencia de líneas B y anomalías pleurales.
2. Se debe considerar a la ecografía pulmonar en COVID-19 como una técnica dependiente del transductor, proporcionando más información la sonda convexa que la sonda lineal.
3. La ecografía pulmonar es un buen predictor del pronóstico en la neumonía COVID-19, al estar las alteraciones observadas significativamente asociadas tanto con la probabilidad de “mal desenlace” como con la mortalidad a 28 días.
4. NEWS2 y COWS son las escalas que mejor predicen la evolución por COVID-19 en nuestra cohorte.
5. Un valor del LUS elevado se asocia con ingreso en la UCI, necesidad de ventilación mecánica y muerte.

6. El punto de corte $LUS \leq 7$ se asocia con neumonía leve y $LUS \geq 20$ con neumonía grave. El punto de corte único de LUS con mayor rendimiento diagnóstico para discriminar la enfermedad leve de la grave es $LUS > 15$.

LISTADO DE ABREVIATURAS

- AST: Aspartato aminotransferasa.
- AUC: Area under the curve (área bajo la curva).
- COVID-19: Coronavirus Disease 19 (enfermedad por coronavirus-19).
- COWS: COVID-19 Worsening Score.
- CRI: Cociente de riesgos.
- DE: Desviaciones estándar.
- DM: Diabetes mellitus.
- ECMO: ExtraCorporeal Membrane Oxygenation (oxigenación por membrana extracorpórea).
- EE: Error estándar.
- ej.: Ejemplo.
- EP: Ecografía pulmonar.
- EPOC: Enfermedad pulmonar obstructiva crónica.
- ERC: Enfermedad renal crónica.
- FC: Frecuencia cardíaca.
- FGE: Filtrado glomerular estimado mediante CKD-EPI.
- FR: Frecuencia respiratoria.
- HR: Hazard ratio.
- IC: Intervalo de confianza al 95%.
- IMC: Índice de masa corporal.
- LDH: Lactato deshidrogenasa.
- LUS: Lung Ultrasound Score.
- LUS12: Puntuación LUS adaptada a 12 campos.
- ND: No disponible.
- NEWS2: National Early Warning Score 2.
- nLUS: LUS normalizada.
- NT-proBNP: N-terminal pro-brain natriuretic peptide (propéptido natriurético cerebral).
- OR: Odds ratio.
- PaO₂ – FiO₂: Ratio presión arterial de oxígeno sobre fracción de oxígeno inspirado.
- PAS: Presión arterial sistólica.
- PCR: Proteína C reactiva.
- PRISMA: Preferred Reporting Items for Systematic review and Meta-Analysis.
- POCUS: Point of care ultrasound (ecografía en el punto de atención).

- QUADAS-2: Quality Assessment of Diagnostic Accuracy Studies 2.
- RALE: Radiographic Assessment of Lung (O)Edema.
- RIQ: Rango intercuartílico.
- ROC: Receiver operating characteristic curves (curvas de característica operativa del receptor).
- RR: Riesgo relativo.
- RT-PCR: Reacción en cadena de la polimerasa con transcriptasa inversa.
- SaO₂: Saturación periférica de oxígeno arterial.
- SDRA: Síndrome de distrés respiratorio agudo.
- SEIMC: Sociedad española de Enfermedades Infecciosas y Microbiología Clínica.
- STARD: Standards for Reporting Diagnostic Accuracy.
- SUE: Servicio de urgencias y emergencias.
- TC: Tomografía computarizada.
- TEP TC: Tromboembolismo pulmonar por tomografía computarizada.
- TRIPOD: Transparent Reporting of a multivariable prediction model for Individual Prognosis Or Diagnosis.
- UCI: Unidad de cuidados intensivos.
- VMI: Ventilación mecánica invasiva.
- VNMI: Ventilación mecánica no invasiva u oxigenoterapia nasal de alto flujo

INTRODUCCIÓN

Ecografía pulmonar

Los fundamentos de la ecografía pulmonar (EP) difieren notablemente de los que sustentan la ecografía de otros tejidos. Las imágenes obtenidas a través de los aparatos de ecografía no permiten representar la estructura anatómica del pulmón, debido a la imposibilidad de los ultrasonidos para propagarse a través del aire alveolar(1). En su lugar, los datos obtenidos provienen de la interpretación de los artefactos generados por la interacción aire-ultrasonido que, en ausencia de otra condición concomitante, corresponde al patrón A(2). Este patrón muestra la reverberación de la línea pleural a intervalos regulares sobre el espacio correspondiente al parénquima (líneas A), observado entre los espacios intercostales(3).

Anteponiéndose a este patrón se encuentra el espacio pleural, el cual se relaciona en condiciones fisiológicas a una dimensión virtual entre la pleura parietal y la visceral(4). Sin embargo, en situaciones patológicas de acúmulo de líquido en su interior, se puede identificar un derrame pleural(5). El derrame pleural se caracteriza ecográficamente como una imagen laminar de contenido anecoico, de predominio en zonas declives, que se extiende entre la línea pleural y el parénquima, y que puede condicionar una atelectasia de este último mostrando un patrón de broncograma aéreo estático. Tanto la línea pleural como el derrame pleural sí que se corresponden con estructuras anatómicas y no son considerados artefactos(6). Otro escenario clínico sería la existencia de aire en este espacio debido a un neumotórax, que se manifiesta como la imposibilidad de objetivar ecográficamente el deslizamiento de una pleura sobre otra(7). Finalmente, también puede verse comprometida la propia imagen de línea pleural, tanto por una alteración primaria como secundaria a una afectación pulmonar(8). En estos casos, la línea pleural puede verse irregular, engrosada o incluso con imágenes hiperdensas asociadas a su cara parenquimatosa (correspondientes a consolidaciones subpleurales), tampoco considerándose estos hallazgos como artefactos(9).

En el caso de existir alguna clase patología pulmonar concomitante, la cual aumentase la proporción de otros fluidos en el pulmón o bien redujese su proporción de aire, podrían observarse otros fenómenos(10). La transmisión del ultrasonido a través de estructuras líquidas o sólidas, tanto dentro del alveolo como en el espacio intersticial, permiten la aparición de líneas verticales coincidentes con el haz ecográfico (líneas B), que nacen desde la línea pleural perpendicular a la misma y se extienden hasta el fin de la imagen(11). Según la magnitud de esta situación, las líneas B pueden aparecer de forma aislada, múltiples en un mismo espacio

intercostal, coalescentes en un mismo haz o, en última instancia, ocupando todo el espacio intercostal en sustitución del patrón A (patrón C o consolidación)(13,14). Estos patrones quedan reflejados en la Figura 1. También puede observarse el aire atrapado por estas estructuras líquidas o sólidas, en vez de desplazado como en el caso de las líneas B, apareciendo como pequeñas imágenes hiperrefringentes correspondiente al broncograma aéreo(15).

Las imágenes obtenidas en la EP, como ya se ha mencionado, no corresponden generalmente a estructuras anatómicas, sino a artefactos que generan los aparatos empleados al recibir la señal de ultrasonidos reflejada en este órgano. Es por este motivo por lo que los aspectos técnicos tienen una especial relevancia en esta clase de ecografía, y la estandarización de los mismos una importancia capital en su evaluación(16). La imagen recibida por los transductores diferirá en función de la frecuencia a la que se emitan estos ultrasonidos. Las sondas de alta frecuencia (como el transductor lineal) proporcionan una mayor resolución, pero una menor profundidad de campo. En cambio, los transductores de baja frecuencia (como la sonda convexa) proporcionan una menor calidad de imagen, pero una mayor profundidad de campo(17).

La implementación de estos fundamentos teóricos en la práctica clínica se ha reflejado en el empleo de la EP para el diagnóstico y manejo de diferentes patologías con repercusión pulmonar(18,19). La introducción de esta técnica ha sido de especial utilidad en el diagnóstico de las enfermedades infecciosas pulmonares, al depender hasta ahora casi exclusivamente de técnicas radiológicas (con los efectos secundarios que esto conlleva). La neumonía, en particular, suele presentar un patrón C ecográfico, asociado o no a un derrame paraneumónico. En este contexto, la EP proporciona una alta sensibilidad y especificidad para el diagnóstico de neumonía en adultos, además de proporcionar un mejor rendimiento que la radiografía de tórax o incluso igualar a la tomografía computarizada en el hallazgo de otros signos asociados como puede ser el derrame pleural(20).

SARS-CoV-2

Una nueva variante de la familia de los coronavirus, el SARS-CoV-2, se ha convertido en la responsable de la peor pandemia mundial desde la pandemia de gripe A H1N1 de 1918(21). El primer caso de infección humana se describió en diciembre de 2019 en la ciudad china de Wuhan(22). Tras ello, el SARS-CoV-2 ha causado más de 5.94 millones de muertes confirmadas en todo el mundo asociadas a la enfermedad por coronavirus 19 (COVID-19) solo en sus dos primeros años de propagación, así como aproximadamente 18.2 millones de exceso de muertes en este periodo(23).

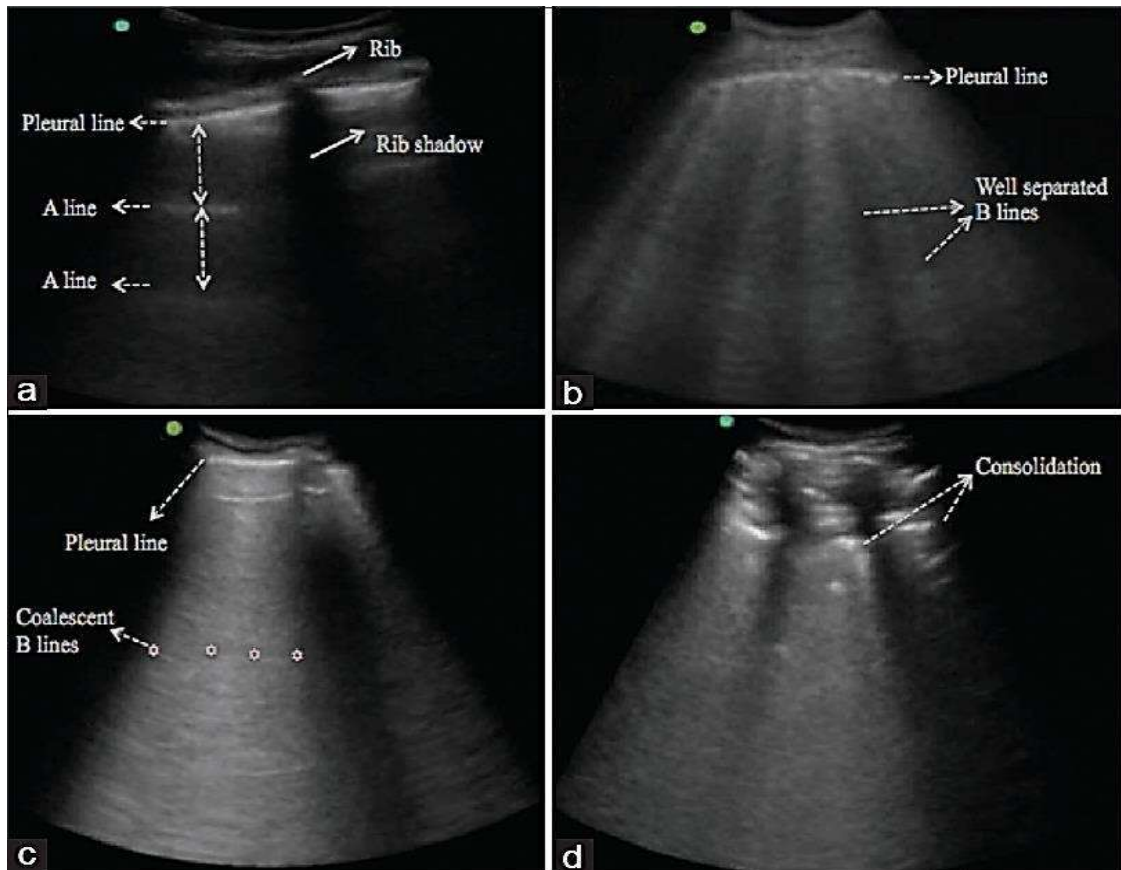


Figura 1. Patrones ecográficos según ventilación pulmonar. (a) Ventilación normal: Deslizamiento pulmonar, patrón A; (b) Disminución moderada de la ventilación pulmonar: Múltiples líneas B bien definidas; (c) Disminución grave de la ventilación pulmonar: Múltiples líneas B coalescentes; y (d) Consolidación parenquimatosa. Reproducido de Sanjan et al(12).

Según los casos reportados por la Organización Mundial de la Salud, esta cifra se ha ampliado hasta aproximadamente 7 millones de muertes reportadas de forma acumulativa a inicios de agosto de 2024(24). Concretamente en España, hasta el fin de la emergencia sanitaria en julio de 2023, más de 680000 personas fueron hospitalizadas por SARS-CoV-2, 5600 requirieron ingreso en unidad de cuidados intensivos (UCI) y 122000 fallecieron(25). Su efecto en la sociedad, así como las medidas tomadas por los gobiernos para intentar contener su propagación, han empujado a la economía a su peor recesión desde la Segunda Guerra Mundial, con una contracción estimada del 3.5% del Producto Interior Bruto mundial en 2020(26).

Clínicamente, la COVID-19 se caracteriza por una alta variabilidad, lo que aumenta la dificultad del diagnóstico(27). El síndrome de distrés respiratorio agudo (SDRA) es la peor consecuencia del proceso inflamatorio del SARS-CoV-2 en los pulmones, y requiere con frecuencia oxigenoterapia nasal de alto flujo o ventilación mecánica no invasiva (VMNI), ventilación mecánica invasiva (VMI) u oxigenación por membrana extracorpórea (ECMO) en los casos críticos(28). Esto repercute en un alto consumo de los recursos de la UCI, estancias hospitalarias prolongadas y una elevada tasa de mortalidad de esta población.

El diagnóstico de la COVID-19 y el establecimiento de marcadores pronósticos se convirtieron en los principales objetivos durante el inicio de la pandemia, con el fin de determinar qué pacientes requieren ingreso y adaptar las medidas terapéuticas en consecuencia(29). La reacción en cadena de la polimerasa con transcriptasa inversa en tiempo real (RT-PCR), y en su defecto las pruebas rápidas de antígenos, se han convertido en los métodos de referencia en el diagnóstico de la infección, pero no proporcionaban información sobre la gravedad y el pronóstico de la enfermedad, hasta que recientemente se ha comprobado la correlación entre carga viral y evolución de la enfermedad(30,31). Varios sistemas de puntuación han intentado por ello clasificar a los pacientes en el momento del ingreso, la mayoría de ellos basados en datos clínicos y/o analíticos(32–36). Clasificar a los pacientes tiene la utilidad de intentar predecir cuáles de ellos pueden tener un peor pronóstico, con el fin de proporcionarles una administración más precoz de soporte ventilatorio o fármacos que cambien el pronóstico de la enfermedad.

La situación de pandemia, sin embargo, ha mostrado un claro cambio de signo tras sus dos primeros años(23). La aparición de nuevos tratamientos ha permitido un mejor pronóstico en los pacientes con COVID-19, aunque siempre dirigidos según el nivel de gravedad de cada paciente(37). Aun así, lo que ha significado una verdadera revolución en la evolución de la pandemia y en la forma de afrontarla ha sido la aparición de las nuevas vacunas frente a esta enfermedad, caracterizadas por una alta eficacia en situaciones de vida real(37). En este nuevo

escenario, la correcta clasificación de los pacientes cobra aún más relevancia, con el fin de que la relajación de protocolos frente a la COVID-19 no repercuta en un manejo inadecuado de los pacientes con mal pronóstico.

Ecografía pulmonar en la COVID-19

En este contexto, la imagen torácica ha demostrado ser una herramienta diagnóstica muy útil en los pacientes con COVID-19(38). Aunque la tomografía computarizada (TC) torácica ha sido la técnica más estudiada, existen pruebas de que la EP puede ser una alternativa eficaz para diagnosticar la enfermedad (39–43). Sin embargo, la información sobre el uso de esta técnica en la COVID-19 al inicio del trabajo era dispersa, sin una recopilación detallada de los hallazgos asociados a la COVID-19 o su asociación con la gravedad inicial de la enfermedad y los resultados pronósticos.

Previamente, como ya se ha mencionado, existía evidencia de que la EP es una herramienta prometedora para el diagnóstico y seguimiento de la neumonía, las enfermedades intersticiales y el SDRA(42,44). El daño pulmonar originado por la COVID-19 es típicamente parcheado y subpleural, lo que hace que la COVID-19 sea especialmente interesante para ser evaluada mediante EP(45,46). Por su parte, la EP ha demostrado ser un procedimiento diagnóstico rápido, barato, reproducible y exento de riesgos(40). Comparado con otras pruebas de imagen torácica, la EP en COVID-19 ha demostrado ser superior a la radiografía de tórax y similar a la TC de tórax como herramienta diagnóstica, con mayor accesibilidad y menor coste que esta última(40,47,48). También puede repetirse tantas veces como sea necesario para monitorizar la progresión de la enfermedad y realizarse junto a la cama del paciente (ecografía en el punto de atención, POCUS)(49,50).

Respecto a las escalas de gravedad, ya se ha mencionado que la mayoría de ellas se ha desarrollado exclusivamente teniendo en cuenta parámetros clínicos y analíticos, incluyendo tan sólo algunas de ellas la EP como predictor de mal desenlace y de mortalidad. Basándose en el uso de líneas B para discernir la gravedad de la inflamación pulmonar, en los últimos años se han establecido diferentes puntuaciones para calcular un indicador cuantitativo y exhaustivo como marcador pronóstico(51–55). También han surgido diferentes propuestas englobando otros parámetros ecográficos, añadiendo parámetros clínicos y analíticos o incluso mediante métodos basados en inteligencia artificial(35,40,56–59). Las escalas ecográficas pulmonares, como las propuestas por Soldati et al. basándose en los estudios previos de Rouby y Soummer, son las más utilizadas para la evaluación de la neumonía COVID-19(33,60,61). La aplicación de esta escala permite obtener una puntuación (Lung Ultrasound Score, LUS) que se ha asentado como

la estándar empleada en la práctica clínica, y la recomendada en algunos artículos de revisión sobre EP en COVID-19(62). También se ha validado de forma independiente en estudios posteriores(47,63). Sin embargo, aún no se han abordado ni estandarizado los puntos de corte óptimos para determinar la gravedad de la enfermedad.

En el mismo sentido, aún no se ha establecido un protocolo determinado para el uso de la EP(6,64). En cuanto a los transductores, no existen estudios comparativos entre sondas convexas y lineales. Esto es relevante pues no siempre se dispone de ambas opciones para elegir y, en muchas ocasiones, la carga asistencial (en especial en tiempos de pandemia) no permite el tiempo suficiente para que ambas sondas categoricen los resultados de forma eficaz. Aunque este problema se estudia poco en el campo de la EP en adultos (es bien conocido en el campo de los neonatos(65)) y pese a que el modo de transmisión no es análogo(17,66), las recomendaciones para el empleo de ambos transductores actualmente son indistintas(67).

HIPÓTESIS

La hipótesis del presente estudio plantea que la ecografía pulmonar es una herramienta útil para evaluar el pronóstico de la neumonía por SARS-CoV-2.

OBJETIVOS

1. El objetivo principal del proyecto es evaluar la capacidad de predicción de la ecografía pulmonar en el desenlace de los pacientes con COVID-19 (necesidad de soporte ventilatorio, ingreso en unidad de cuidados intensivos o muerte).
2. Proponer pautas para la realización e interpretación de esta técnica.
3. Identificar los hallazgos ecográficos definitorios de la COVID-19.
4. Comparar la utilidad del análisis de estos hallazgos, sintetizados en el LUS, con otras escalas de puntuación de gravedad.
5. Describir los resultados obtenidos al utilizar un transductor convexo y otro transductor lineal, con el fin de establecer las ventajas de una sonda sobre la otra en la evaluación de la neumonía COVID-19.
6. Determinar los puntos de corte publicados, basados en la puntuación del LUS, que mejor identifican la gravedad de los pacientes con COVID-19.

MATERIAL, MÉTODOS Y RESULTADOS

Artículo 1. Ultrasound findings of lung ultrasonography in COVID-19: A systematic review

Estrategia de búsqueda

Este estudio se diseñó según las directrices PRISMA (Preferred Reporting Items for Systematic review and Meta-Analysis) de 2015 y se ha registrado previamente en la base de datos PROSPERO con el número CRD42021237210(68).

La información utilizada en este artículo se extrajo de las bases de datos electrónicas PubMed, Embase, Web of Science, Cochrane Database of Systematic Reviews y Scopus. En la búsqueda se utilizó una combinación de términos MeSH y asociados (COVID-19, ultrasonography) con otros términos metodológicos (lung, LUS), dando como resultado los términos ((coronavirus) OR (covid-19) OR (sars AND cov AND 2) OR (2019-nCoV)) AND (("ecografía pulmonar") OR (LUS)). Esta estrategia se ha enriquecido con la posibilidad de analizar la bibliografía de los estudios incluidos para añadir publicaciones adicionales.

Selección de artículos

Los estudios incluidos abarcan el periodo comprendido entre el 31 de diciembre de 2019 y el 31 de enero de 2021. Se establecieron como criterios de inclusión los casos confirmados de infección por SARS-CoV-2 en humanos mediante RT-PCR del SARS-CoV-2 y/o serología o prueba de antígeno. Los participantes fueron adultos mayores de 18 años, sin otras limitaciones en la población incluida. Como criterios de exclusión se establecieron los siguientes: sólo se incluyeron estudios originales realizados en una muestra significativa de pacientes de al menos 10 participantes con las características descritas anteriormente; se excluyeron los estudios sin una muestra significativa (por ejemplo, informe de caso), los estudios no originales (por ejemplo, revisiones) y la investigación secundaria (revisión narrativa, revisión sistemática y metaanálisis). No se establecieron otras limitaciones por tipo de artículo, idioma o estado de publicación (preprint, revisado por pares o ya publicado).

Extracción de datos

Para el tratamiento de los datos se utilizó la herramienta de gestión de referencias y documentos Mendeley® y el programa de hojas de cálculo Microsoft Excel®. Dos operadores independientes (J.G. y E.G.), participaron en la búsqueda, selección e inclusión, sin comunicación de resultados entre ellos durante el proceso. En una primera búsqueda, se realizó el cribado por

título y resumen del artículo, y en una segunda fase según el texto completo. Las discrepancias entre los dos investigadores fueron resueltas por un tercer investigador (A. B.).

Los datos se recogieron en una plantilla común a ambos investigadores. Las variables recogidas de los estudios seleccionados fueron título, autores, fecha, tipo de estudio, número total de participantes y número de casos de COVID-19 confirmados por RT-PCR, características de los pacientes incluidos (edad, sexo, índice de masa corporal [IMC], gravedad clínica, comorbilidad asociada o cualquier otro criterio de selección), ámbito (hospital, atención primaria, servicio de urgencias), tiempo de adquisición de la EP, presencia o ausencia de evaluación ciega de las imágenes de EP, transductor utilizado, número de campos explorados, hallazgos ecográficos (líneas B pulmonares, engrosamiento pleural, irregularidad pleural, consolidación subpleural, consolidación pulmonar, derrame pleural, puntuación de la EP, puntuación de LUS) y rendimiento de la EP en el diagnóstico de los casos de COVID-19 y la predicción de los resultados clínicos.

El LUS es una puntuación de gravedad utilizada en la neumonía COVID-19, asignando un rango de 0-3 a cada uno de los campos pulmonares analizados. Soldati et al. realizaron una propuesta de estandarización estableciendo los hallazgos asociados a cada punto, siendo 0 normal, 1 presencia de 3 o más líneas B o irregularidad pleural, 2 coalescencia de líneas B o consolidación subpleural, y 3 consolidación pulmonar (Figura 2)(33). Sólo se agruparon en el estudio los artículos que cumplían esta definición, con el fin de que sus resultados fueran comparables. A efectos de comparación, en los casos en que los estudios no exploraron 12 campos pulmonares (dividiendo cada hemitórax en 3 por la línea media clavicular anterior y posterior y subdividiendo cada uno de estos campos en campos superiores e inferiores), sino que optaron por analizar un número menor o mayor de campos pulmonares, se calculó una puntuación LUS adaptada (LUS12). En concreto, el LUS de cada estudio individual se multiplicó por 12/número de áreas pulmonares escaneadas, con el fin de obtener el LUS equivalente si se hubieran escaneado 12 zonas anatómicas.

Los resultados clínicos suelen variar entre los distintos estudios, por lo que se recogieron los siguientes: muerte intrahospitalaria (o muerte tras un determinado tiempo de seguimiento), necesidad de intubación mecánica, ingreso en UCI y desarrollo de SDRA. Durante la fase de selección, en caso de solapamiento de las muestras de población, se eligió el estudio más reciente.

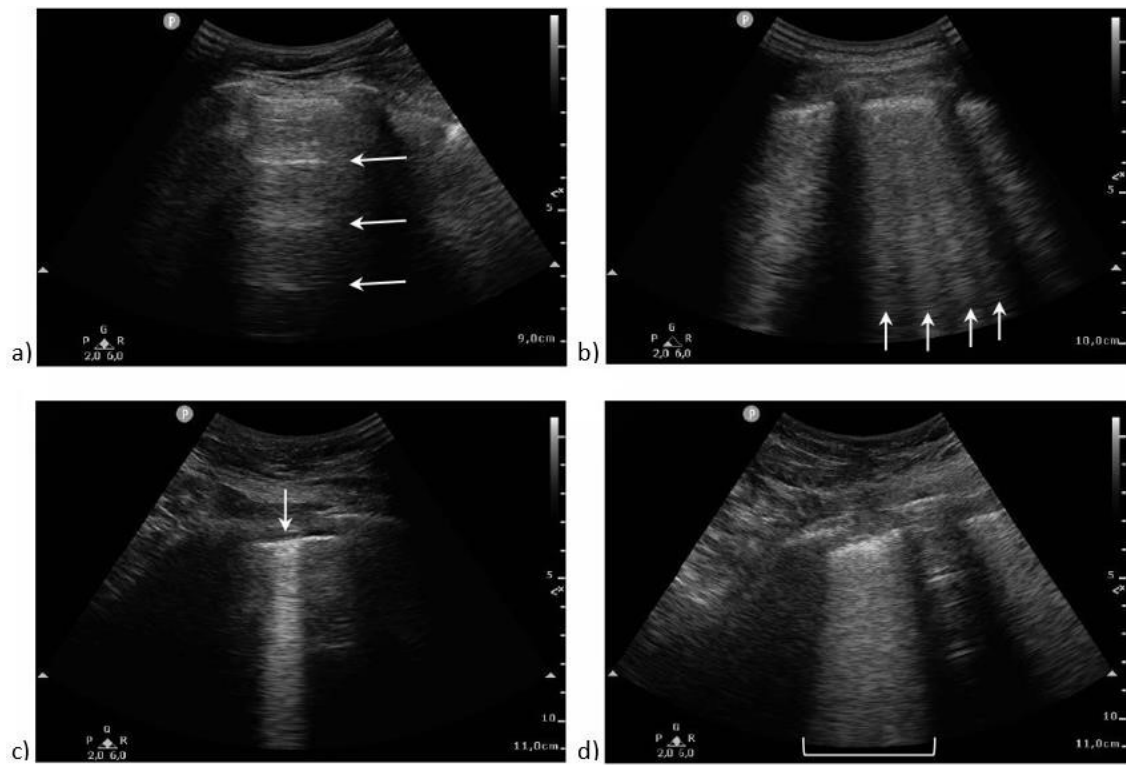


Figura 2. Distribución de las áreas pulmonares y del LUS (a) 0 puntos [patrón normal de líneas A]; (b) 1 punto [> 3 líneas B]; (c) 2 puntos [líneas B coalescentes y/o consolidación subpleural]; (d) 3 puntos [consolidación pulmonar o "pulmón blanco"].

Se evaluó la calidad de los estudios incluidos con la herramienta Quality Assessment of Diagnostic Accuracy Studies (QUADAS-2)(69). Las definiciones y los criterios de juicio para cada dominio se establecieron de acuerdo con las directrices del "Manual Cochrane de Revisiones Sistemáticas de Intervenciones" de la Colaboración Cochrane(70). Dos revisores independientes (P.A. y J.P.) evaluaron el riesgo de sesgo en los estudios incluidos mediante una herramienta QUADAS-2 adaptada. Los desacuerdos se discutieron y resolvieron con un revisor principal (E.G.). Específicamente, el riesgo alto en cada uno de los 4 dominios evaluados en QUADAS-2 se definió de la siguiente manera. En el dominio 1 (selección de pacientes), se asignó alto riesgo de sesgo si el diseño del estudio era de casos y controles o si el reclutamiento no era consecutivo; y alto riesgo en cuanto a la aplicabilidad si el escenario del estudio o la gravedad de la enfermedad COVID-19 no estaban claros en todos los pacientes del estudio. El dominio 2 (prueba índice) se estableció como de alto riesgo de sesgo si las imágenes de la EP se interpretaban sin cegamiento a la RT-PCR del SARS-CoV-2, a otras técnicas de imagen o a los datos clínicos, según el enfoque del estudio, o si se utilizaba un umbral que no estaba preespecificado; y de alto riesgo en cuanto a la aplicabilidad si el método de adquisición y análisis de la EP no estaba claro o no era el mismo para todos los pacientes. El dominio 3 (estándar de referencia) se determinó como de alto riesgo de sesgo si era improbable que el estándar de referencia clasificara correctamente a los pacientes COVID-19; y de alto riesgo en cuanto a la aplicabilidad si se introducían alteraciones en la definición de una RT-PCR positiva para el SARS-CoV-2 (en términos de umbral de ciclo o de otro tipo). Por último, el ámbito 4 (flujo y calendario) se estableció como de alto riesgo de sesgo si la adquisición de la EP no se realizaba en los 5 días siguientes al estándar de referencia.

Características de los artículos incluidos

Según los criterios de búsqueda establecidos, se encontraron 1333 artículos en las 6 bases de datos descritas, a los que se añadieron 2 artículos más procedentes de la bibliografía de estos estudios. Se eliminaron 835 artículos duplicados. De los 497 artículos restantes, 381 se excluyeron en función de la información del título y el resumen. Por último, de los 115 artículos a texto completo cuya elegibilidad se evaluó, 66 se incluyeron en nuestra síntesis cualitativa y 49 se excluyeron (Figura 3).

La calidad de los estudios incluidos, evaluada mediante QUADAS-2, se muestra en la Figura 4 y en el Apéndice A. El riesgo de sesgo fue alto en 2 artículos para la selección de pacientes (71,72), en 2 artículos para la prueba índice (73,74) y en 7 artículos para el flujo y el momento (75–81). Sólo en un estudio hubo problemas de aplicabilidad, concretamente en el ámbito de la prueba índice(82).

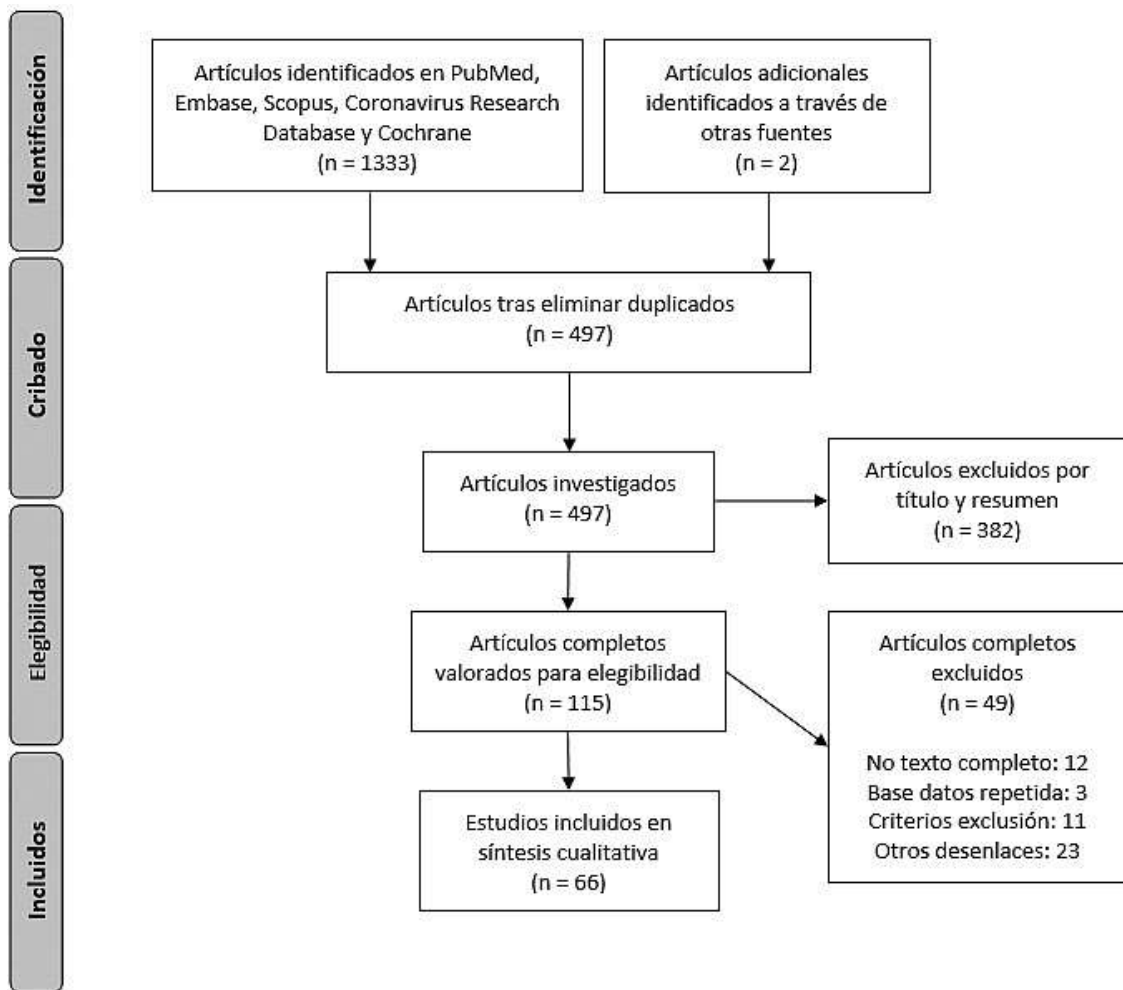


Figura 3. Diagrama de flujo de la selección de artículos conforme a las guías PRISMA 2015(68).

Todos los estudios se consideraron de bajo riesgo en el ámbito del patrón de referencia, ya que todos ellos utilizaron para ello la RT-PCR del SARS-CoV-2. Ninguno de los artículos incluidos se clasificó como de alto riesgo en dos o más categorías de los 4 dominios.

Estos 66 estudios se distribuyen de la siguiente manera: 41 se realizaron en Europa, 18 en Asia, 5 en Norteamérica y 2 en Sudamérica. De ellos, 25 (37.9%) eran cohortes prospectivas, 24 (36.4%) cohortes retrospectivas, 2 (3.0%) estudios retrospectivos de casos y controles y 2 (3.0%) estudios transversales; mientras que 13 (19.7%) de ellos no lo explicitaban (aunque parece claro que también se trataba de estudios observacionales). Según el área de adquisición, 22 (33.3%) se realizaron en el servicio de urgencias y emergencias (SUE), 13 (19.7%) en hospitalización (UCI y planta), 12 (18.2%) en planta de hospitalización, 11 (16.7%) en UCI, 3 (4.5%) en planta de hospitalización de embarazadas, 2 (3.0%) en residencias de ancianos, 1 (1.5%) en unidad de rehabilitación, 1 en SUE y UCI y 1 en zonas de cribado. La mayoría de las imágenes se tomaron en las 24 horas siguientes al ingreso (40 artículos, 60.6%). El protocolo más utilizado consistió en explorar 12 áreas pulmonares (35, 53.0%), explorando menos de 12 áreas en 16 estudios (24.2%) y más de 12 en 8 estudios (12.1%), sin especificar en los 7 estudios restantes (10.6%). La sonda convexa fue la sonda principal más utilizada (41 artículos, 62.1%), seguida de la sonda lineal (7, 10.6%) y la sonda sectorial (4, 6.1%); en 14 artículos no se detalló (21.2%). Sólo 34 (51.5%) artículos establecieron un protocolo para el cegamiento de los evaluadores ecográficos. Los datos de los estudios incluidos se detallan en la Tabla 1 y en el Apéndice B.

Características de los pacientes incluidos

La población conjunta estudiada incluía un total de 4.687 pacientes con COVID-19 confirmado. De ellos, el 43.7% eran varones (datos no disponibles en el 22.1%), la edad media fue de 58 años y el IMC medio fue de 26.2 kg/m². El 64.6% estaban hospitalizados (30.4% en planta o unidad de cuidados intermedios, 17.4% en UCI y 3.2% en planta de embarazadas) y el 15.5% tenían seguimiento extrahospitalario (11.0% en domicilio, 3.0% en residencia y 1.5% en unidades de rehabilitación). En el 19.9% de los pacientes no se especificó (pacientes de urgencias que fueron ingresados en el hospital o seguidos en su domicilio) (Apéndice C).

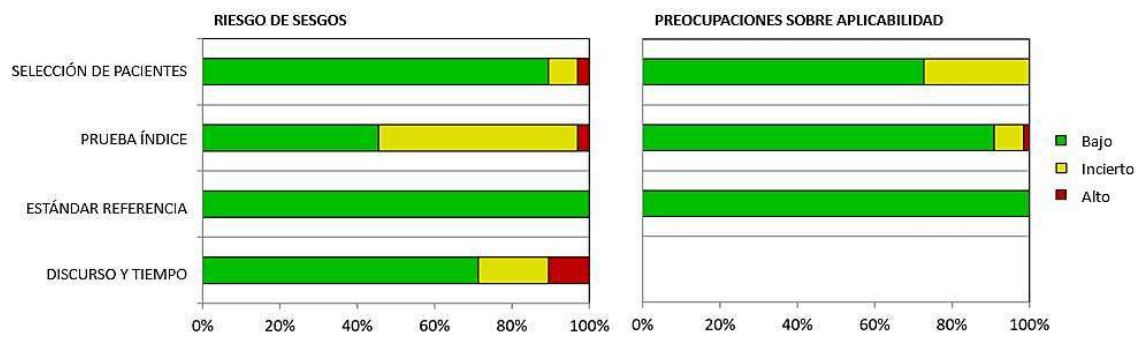


Figura 4. Calidad de los estudios incluidos conforme a la herramienta QUADAS-2(69).

Autor y fecha de publicación	País y diseño del estudio	Casos COVID-19	Tiempo de adquisición EP	Cegamiento	Edad (media o mediana, años)	Casos varones (%)	IMC (media o mediana, kg/m ²)	Regiones escaneadas, principal sonda y frecuencia (Hz)
Lu(83), 15/04/2020	China. Cohorte retrospectiva	30, Ingresados	Primeras 24h	Sí, ND	52	53	22.5	12, Convexa, 5–2
Yasukawa(84), 24/04/2020	Estados Unidos. Cohorte retrospectiva	10, Guardia	Primeras 24h	No	53	70	ND	ND, Sectorial
Xing(75), 28/04/2020	China. ND	20, Hospital	Tras mediana de > 5 días	No	ND	60	ND	10, ND
Tan(71), 05/06/2020	China. Casos y controles retrospectivos	12, SUE	Primeras 24h	No	61	33	ND	10, Convexa, 3.5–5
Bar(72), 10/06/2020	Estados Unidos. Cohorte retrospectiva	31, SUE	Primeras 24h	Sí, RT-PCR	67	35	30.0	6, Convexa
Pare(85), 19/06/2020	Estados Unidos. Cohorte retrospectiva	SUE	Primeras 24h	Sí, RT-PCR	53	59	31.7	ND, Convexa
Nouvenne(40), 22/06/2020	Italia. ND	26, Ingresados	Primeras 24h	Sí, TC	64	54	ND	8, Convexa, 3.5–5
Yassa (86), 30/06/2020	Turquía. Cohorte prospectiva	43, Ingresadas embarazadas	Tras examen fetal de rutina	Sí, RT-PCR y datos clínicos	ND	0	ND	14, Convexa, 1–8
Møller-Sørensen(87), 02/07/2020	Dinamarca. ND	10, UCI	Primeras 24h	Sí, ND	53	60	ND	6, Lineal, 12
Ye(76), 09/07/2020	China. Cohorte retrospectiva	23, Ingresados	ND	Sí, datos clínicos	60	52	ND	12, Convexa, 1–5.5
Deng(88), 14/07/2020	China. Cohorte retrospectiva	128, Hospital	Primeras 24h	Sí, datos clínicos	65	59	ND	8, Convexa, 3.5–5

Bonadia (89), 15/07/2020	Italia. Cohorte prospectiva	41, SUE	Primeras 24h	No	60	78	ND	14, Convexa, 6
Dargent (90), 21/07/2020	Francia. ND	10, UCI	Primeras 24h	No	56	80	32.0	12, ND
Zhang (77), 22/07/2020	China. Cohorte retrospectiva	28, Hospital	Tras mediana de > 5 días	No	60	50	ND	ND, Convexa, 1–5
Yassa (91), 28/07/2020	Turquía. Cohorte prospectiva	23, Ingresadas embarazadas	Primeras 24h	No	ND	0	ND	14, Convexa, 1–8
Veronese (92), 29/07/2020	Italia. ND	48, Residencia	Primeros 5 días	No	84	19	ND	12, ND
Zieleskiewicz (93), 29/07/2020	Francia. Cohorte retrospectiva	100, SUE y UCI	Primeras 24h	No	61	65	ND	12, ND
Favot (94), 31/07/2020	Estados Unidos. Cohorte retrospectiva	40, SUE	Primeras 24h	Sí, ND	69	60	31.0	8, Convexa
Gaspardone (78), 08/08/2020	Italia. Cohorte prospectiva	70, Unidad rehabilitación	Al alta	No	68	69	25.6	12, Convexa
Ottaviani (95), 12/08/2020	Francia. Cohorte prospectiva	21, Ingresados	ND	Sí, TC y datos clínicos	65	76	ND	12, Convexa, 5–18
Alharthy (96), 14/08/2020	Arabia Saudi. Cohorte prospectiva	89, UCI	Primeras 24h	No	43	84	26.5	12, Sectorial, 2–4
Thomaz (97), 21/08/2020	Brasil. Sección transversal	409, Puestos de cribado	ND	No	41	33	ND	12, Lineal, 7.5–10
Lichter (98), 28/08/2020	Israel. Cohorte restrospectiva	120, Hospital	Primeras 24h	Sí, ND	65	62	ND	12, Sectorial
Iodice (99), 01/09/2020	Italia. Cohorte prospectiva	29, Hospital	Primeras 24h	Sí, TC	60	90	ND	ND, Convexa, 3.5–5
Dini (100), 02/09/2020	Italia. ND	94, Residencia	ND	No	NA	NA	ND	12, Convexa, 3.5

Gil(101), 04/09/2020	España. Sección transversal	27, SUE	Primeras 24h	No	48	33	ND	13, Convexa, 2–5
Battista(102), 07/09/2020	Italia. Cohorte prospectiva	44, SUE	Primeras 24h	Sí, RT-PCR	66	66	ND	12, Convexa, 2.5–5
Narinx(103), 10/09/2020	Bélgica. ND	15, SUE	Primeras 24h	Sí, RT-PCR	50	60	ND	6, Convexa, 5
Kalafat(104), 11/09/2020	Turquía. Cohorte retrospectiva	82, Ingresadas embarazadas	ND	Sí, RT-PCR	28	0	27.6	6, ND
Li(105), 15/09/2020	China. Cohorte retrospectiva	91, Hospital	ND	No	59	68	ND	12, Lineal, 4–12
Castelao(106), 16/09/2020	España. Cohorte prospectiva	63, Ingresados	Primeros 5 días	Sí, rx. tórax y datos clínicos (no RT-PCR)	61	68	ND	12, Convexa, 2–5
Cocconcelli(79), 16/09/2020	Italia. Cohorte prospectiva	102, Hospital	Tras una mediana de > 5 días	No	68	74	25.0	12, Convexa, 1–8
Brahier(107), 17/09/2020	Suiza. Cohorte prospectiva	80, SUE	Primeras 24h	Sí, datos clínicos	62	58	ND	10, ND
Ramos- Hernández(108), 21/09/2020	España. Cohorte prospectiva	44, Ingresados	Primeros 5 días	No	69	68	ND	8, Convexa
Zhu(109), 21/09/2020	China. Cohorte prospectiva	27, Hospital	Primeros 5 días	No	63	59	ND	10, Convexa, 1.5–5
Rojatti(110), 25/09/2020	Italia. Cohorte retrospectiva	41, UCI	Primeras 24h	No	62	78	26.7	8, Convexa
Marggrander(82), 01/10/2020	Alemania. Cohorte retrospectiva	17, Hospital	ND	No	51	65	ND	ND, Convexa, 3–5
Bosso(73), 03/10/2020	Italia. ND	26, SUE	ND	Sí, RT-PCR	66	69	ND	12, Lineal
Colombi(111), 08/10/2020	Italia. Cohorte retrospectiva	341, SUE	Primeras 24h	No	ND	ND	ND	12, Convexa, 1–8

Haaksma (112), 08/10/2020	Países Bajos. ND	61, UCI	ND	Sí, datos clínicos	66	90	28.5	12, Lineal, 5–10
Pivetta (113), 12/10/2020	Italia. Cohorte prospectiva	107, SUE	Primeras 24h	Sí, RT-PCR	63	55	ND	12, Convexa, 3–5
Lieveld (114), 15/10/2020	Países Bajos. Cohorte prospectiva	86, SUE	Primeras 24h	Sí, RT-PCR y TC	63	58	ND	12, ND
Zhu (80), 16/10/2020	China. Cohorte retrospectiva	48, Hospital	Tras una mediana de > 5 días	Sí, TC y datos clínicos	63	54	ND	12, Convexa, 3.5–5
Bosevski (115), 22/10/2020	Macedonia. ND	17, UCI	ND	No	57	ND	ND	ND
Sorlini (116), 22/10/2020	Italia. Cohorte retrospectiva	287, SUE	Primeras 24h	No	ND	ND	ND	12, ND
Jalil (117), 26/10/2020	Estados Unidos. Cohorte retrospectiva	36, Hospital	Primeras 24h	Sí, RT-PCR, datos clínicos y rx. de tórax	63	53	30.5	8, ND
Gibbons (118), 29/10/2020	Estados Unidos. Cohorte prospectiva	83, SUE	Primeras 24h	No	56	43	ND	8, ND
Li (119), 03/11/2020	China. ND	42, UCI	Primeras 24h	No	68	43	ND	ND, Convexa, 5
Zotzmann (104), 03/11/2020	Alemania. Cohorte retrospectiva	20, UCI	ND	Sí, CT	62	70	28.3	8, Convexa, 5–1
Perrone (120), 06/11/2020	Italia. ND	52, Ingresados	Primeras 24h	Sí, datos clínicos	64	54	25.3	14, Convexa, 3.5–5
Alharthy (121), 13/11/2020	Arabia Saudí. Cohorte prospectiva	171, UCI	Primeras 24h	No	47	79	26.4	12, Sectorial, 2–4
Haak (122), 18/11/2020	Países Bajos. Cohorte prospectiva	24, SUE	Primeras 24h	Sí, RT-PCR y datos clínicos	ND	ND	ND	12, Convexa, 2–6
Allegorico (123), 01/12/2020	Italia. Cohorte retrospectiva	42, SUE	Primeras 24h	No	69	69	ND	12, ND

Recinella (124), 03/12/2020	Italia. ND	37, Ingresados	Primeras 24h	No	82	51	23.7	12, Lineal, 5–8
Schmid (125), 07/12/2020	Alemania. Cohorte retrospectiva	39, SUE	Primeras 24h	Sí, RT-PCR, datos clínicos y TC	61	56	26.3	12, ND
Zanforlin (126), 07/12/2020	Italia. Cohorte retrospectiva	46, SUE	Primeras 24h	No	60	57	ND	20, Convexa, 5–2
Wangüemert Pérez (127), 17/12/2020	España. Cohorte retrospectiva	45, Ingresados	Primeras 24h	No	82	44	ND	12, Convexa, 3–5
Ji (81), 22/12/2020	China. Cohorte retrospectiva	280, Hospital	Tras mediana de > 5 días	Sí, datos clínicos	55	50	23.1	12, Convexa, 1–6
Speidel (74), 25/12/2020	Suiza. Cohorte prospectiva	11, Ingresados	Primeras 24h	Sí, RT-PCR y datos clínicos	76	73	ND	12,0 Convexa, 4
Ibrahim (128), 04/01/2021	Kuwait. Cohorte prospectiva	77, UCI	Primeras 24h	Sí, RT-PCR	53	83	ND	12, Convexa, 3.5
Bock (129), 07/01/2021	Dinamarca. Cohorte prospectiva	12, SUE	Primeras 24h	Sí, RT-PCR y rx. tórax, no datos clínicos	68	58	ND	14, Convexa, 1–5
García de Alencar (130), 11/01/2021	Brasil. Cohorte prospectiva	180, SUE	Primeras 24h	Sí, TC y datos clínicos	60	58	ND	12, Convexa, 2–5
Boero (35), 24/01/2021	Italia. Cohorte retrospectiva	274, SUE	Primeros 5 días	No	ND	ND	ND	12, Convexa, 2–9
Avdeev (131), 25/01/2021	Rusia. Cohorte prospectiva	22, Ingresados	ND	Sí, datos clínicos	49	73	28.7	14, ND
Heldeweg (132), 25/01/2021	Países Bajos. Cohorte prospectiva	34, UCI	ND	Sí, TC	63	88	28.2	12, Lineal, 10–5
Seiler (133), 26/01/2021	Suecia. Cohorte prospectiva	72, Hospital	Primeros 5 días	No	65	60	28.0	12, Convexa, 2–6

***IMC**: Índice de masa corporal; **SUE**: Servicio de urgencias y emergencias; **UCI**: Unidad de cuidados intensivos; **ND**: No disponible

Tabla 1. Características de los artículos incluidos.

Análisis de los hallazgos ecográficos reportados

Los hallazgos ecográficos en los artículos incluidos se resumen en la Tabla 2 y se detallan en el Apéndice D. Los hallazgos examinados en el mayor número de pacientes fueron la presencia de al menos 3 líneas B (1828, 39.27%), líneas B coalescentes (1753, 37.40%), consolidación subpleural (1400, 29.87%), derrame pleural (2055, 43.84%) y distribución bilateral o unilateral (1615, 34.46%); mientras que las menos investigadas fueron líneas B separadas (386, 8.24%), pulmón blanco (118, 2.52%), línea pleural fragmentada (341, 7.28%), broncograma aéreo (228, 4.86%) y neumotórax (492, 10.50%).

Según estos estudios, entre los hallazgos más reportados, los más frecuentes fueron la presencia de líneas B (91%), en particular en pacientes de UCI (99%) así como su presentación coalescente (80%), mientras que al menos 3 líneas B fue más común en urgencias (83%). Le siguen las anomalías pleurales (84%), en este caso aún más frecuentes en los pacientes de planta (100%), aunque también con una presencia significativa en la UCI sobre todo de líneas pleurales irregulares (88% y 81% respectivamente). Las consolidaciones, indicativas de enfermedad más grave, fueron menos frecuentes en todos los estudios (43%) y en urgencias (38%), mientras que fueron más reportadas en planta y UCI (77%); al igual que las consolidaciones subpleurales (30% y 42% frente a 60% y 43% respectivamente) pero no las pulmonares (33% y 0% frente a 36% y 0%). El derrame pleural fue un hallazgo infrecuente (14%), aunque ligeramente más frecuente en los pacientes de planta (20%) y UCI (26%). Finalmente, la distribución de los hallazgos anormales en EP fue eminentemente bilateral (59% global) en urgencias, planta y UCI (83%, 92% y 79% respectivamente).

Lung Ultrasound Score

El LUS adaptado (suponiendo que se escanearon 12 zonas, como se ha descrito anteriormente) fue mayor en los pacientes de la UCI (22.52) y en el servicio de urgencias (15.10) que en los pacientes de planta (13.98). Aun así, estos tres servicios hospitalarios obtuvieron puntuaciones más altas que el total de pacientes, incluidos los no hospitalarios (11.27). Los estudios incluidos también describen la utilidad de los hallazgos de la EP y/o la puntuación del LUS en el diagnóstico de COVID-19, utilizando la RT-PCR como patrón oro. Este indicador tiene una notable sensibilidad (del 89.48% en todos los pacientes al 97.4% en los pacientes de UCI) con una especificidad moderada (del 62.55% en urgencias al 76.32% en planta, excepto en UCI con un 90.63%). El valor predictivo positivo resultante también es moderado (del 52.63% en planta al 75.66% en el total de pacientes, excepto en UCI con un 96.15%), mientras que el valor predictivo negativo es considerable (del 84.9% en SUE al 93.55% en UCI) (Tabla 3 y Apéndice E).

	Todos los pacientes* N/n (%)	Servicio urgencias y emergencias N/n (%)	Planta hospitalización N/n (%)	Unidad de cuidados intensivos N/n (%)
Líneas B				
Cualquiera	867/952 (91)	172/178 (97)	29/31 (94)	118/119 (99)
Al menos 3	1158/1828 (63)	349/421 (83)	104/137 (76)	58/79 (73)
Separadas	236/386 (61)	22/40 (55)	5/30 (17)	174/260 (67)
Coalescentes	713/1753 (41)	88/132 (67)	32/56 (57)	223/280 (80)
Pulmón blanco	35/118 (30)	10/12 (83)	20/77 (26)	ND
Alteraciones pleurales				
Cualquiera	394/468 (84)	21/27 (78)	37/37 (100)	184/208 (88)
Engrosamiento pleural	327/574 (57)	136/175 (78)	39/121 (32)	29/39 (74)
Línea pleural irregular	293/623 (47)	36/95 (38)	10/10 (100)	83/102 (81)
Línea pleural fragmentada	79/341 (23)	15/24 (63)	33/37 (89)	ND
Consolidaciones				
Cualquiera	304/707 (43)	161/423 (38)	65/84 (77)	40/52 (77)
Subpleural	424/1400 (30)	33/79 (42)	70/117 (60)	42/109 (39)
Pulmonar	221/669 (33)	0/12 (0)	37/103 (36)	0/17 (0)
Otros				
Derrame pleural	288/2055 (14)	56/481 (12)	57/285 (20)	92/349 (26)
Broncograma aéreo	27/228 (12)	17/44 (39)	4/56 (7)	ND
Neumotórax	30/492 (6)	0/12 (0)	1/30 (3)	7/131 (5)
Distribución				
Bilateral	956/1615 (59)	376/451 (83)	143/156 (92)	70/89 (79)
Unilateral	291/1615 (18)	37/451 (8)	10/156 (6)	19/89 (21)

(*) Incluyendo planta de embarazadas, residencias, unidad de rehabilitación y pacientes seguidos en domicilio

Tabla 2. Hallazgos ecográficos en COVID-19.

Un total de 16 de los 66 artículos incluidos estudiaron el papel de la puntuación LUS en la predicción de resultados clínicos relevantes. Recinella et al. hallaron un cociente de riesgos (CRI) de muerte para LUS12 total en un análisis univariante de 1.168 (intervalo de confianza del 95% [IC] 1.049-1.301)(124). Lichter et al. también calcularon el CRI no ajustado de muerte por LUS12 total, que fue de 1.08 (IC 1.02-1.16)(98). Además, García de Alencar et al. hallaron una odds ratio (OR) de muerte por LUS12 total de 1.13 (IC 1.07-1.21), en el que el ajuste por edad no modificó los resultados, y Wangüemert Pérez et al. hallaron una OR de muerte por LUS12 total de 1.57 (IC 1.10-2.23) ajustada por sexo e índice de Charlson adaptado por edad(127,130). Estos cuatro resultados son similares y estadísticamente significativos.

Otra forma de presentar estos resultados es mostrando la puntuación media del LUS en los pacientes que fallecieron y en los que sobrevivieron. Rojatti et al. mostraron que el LUS8 fue de 13.9 ± 2.8 en los no supervivientes y de 10.5 ± 3.6 en los supervivientes ($p = 0.029$), Bosso et al. reportaron que el LUS12 fue de 20.9 ± 6.5 en los no supervivientes y de 15.6 ± 4.5 en supervivientes ($p < 0.01$), y finalmente García de Alencar et al. publicaron que el LUS12 fue 21.6 ± 4.9 en no supervivientes y 16.7 ± 4.9 en supervivientes ($p < 0.001$)(73,110,130). Los resultados de Rojatti et al. son sorprendentemente similares a los de Bosso et al., si multiplicamos el LUS8 presentado en Rojatti et al. por 12/8 para obtener cuál podría haber sido el LUS12 equivalente, obtenemos un LUS12 medio para los no supervivientes de 20.85 y de 15.75 para los supervivientes. Asimismo, Bonadia et al. mostró una mediana nLUS (LUS normalizada) de 1.43 (rango intercuartílico [RIQ] 1.31-1.69) en los pacientes que fallecieron y de 1 (RIQ 0.27-1.4) en los pacientes que fueron dados de alta(89). Si multiplicamos este resultado por 12, para obtener su equivalente LUS12, obtenemos 17.16 en los pacientes fallecidos y 12.00 en los pacientes que fueron dados de alta.

Otro resultado clínico notificado con frecuencia fue la necesidad de VMI o VMNI. Lichter et al. informaron de un CRI de intubación mecánica para el LUS12 total en un análisis univariante de 1.2 (IC 1.1-1.3), y García de Alencar et al. hallaron una OR de 1.17 (IC 1.09-1.26)(98,130). Ji et al. hallaron un Hazard ratio (HR) de desarrollo de SDRA para LUS12 total de 1.049 (IC 1.023-1.076) ajustado por edad, recuento de linfocitos y comorbilidad(81). Por su parte, Castela et al. hallaron una media de LUS12 en pacientes con VMNI de 23.5 ± 5.3 y de 13.0 ± 7.2 en pacientes sin VMNI ($p < 0.001$)(106). García de Alencar et al. hallaron que el LUS12 medio en pacientes con VMI era de 21.3 ± 4.9 y en pacientes sin VMI de 15.2 ± 7.1 ($p < 0.001$) y en Seiler et al., el LUS12 era igual a 20.0 en pacientes con VMI y de 12.0 en pacientes sin VMI ($p < 0.0001$)(130,133).

	Todos los pacientes* (n = 2543)	Servicio de urgencias y emergencias (n = 580)	Planta de hospitalización (n = 342)	Unidad de cuidados intensivos (n = 179)
LUS (media)	11.27	15.10	13.98	22.52
	Todos los pacientes* (n = 2894)	Servicio de urgencias y emergencias (n = 2169)	Planta de hospitalización (n = 49)	Unidad de cuidados intensivos (n = 109)
Sensibilidad	89.48	90.83	90.91	97.40
% (IC)	(87.80 - 91.00)	(89.05 - 92.41)	(58.72 - 99.77)	(90.93 - 99.68)
Especificidad	70.16	62.55	76.32	90.62
% (IC)	(67.71 - 72.53)	(59.44 - 65.59)	(59.76 - 88.56)	(74.98 - 98.02)
Valor predictivo positivo	75.66	74.64	52.63	96.15
% (IC)	(74.13 - 77.13)	(73.04 - 76.17)	(37.87 - 66.95)	(89.48 - 98.66)
Valor predictivo negativo	86.55	84.90	96.67	93.55
% (IC)	(84.67 - 88.23)	(82.37 - 87.13)	(81.61 - 99.48)	(78.61 - 98.28)

(*) Incluyendo planta de embarazadas, residencias, unidad de rehabilitación y pacientes seguidos en domicilio

Tabla 3. Hallazgos de LUS y rendimiento diagnóstico de la EP.

Seiler et al. también hallaron que un punto de corte del LUS de 19.5 tenía un área bajo la curva (AUC) de 0.80 (IC 0.70-0.90), una sensibilidad del 57% (IC 34-77) y una especificidad del 82% (IC 68-91) para predecir la necesidad de VMI.

Por último, hay algunos artículos, como el de Perrone et al., que agrupan los desenlaces desfavorables en la misma categoría (en este caso soporte de oxígeno de alto flujo, ingreso en UCI y muerte)(120). Para estos 3 eventos agrupados, encuentran un HR ajustado de 1.17 (IC 1.05-1.29) para LUS14 total; ajustado por comorbilidades (> 2), edad (> 65 años), sexo (varón) e índice de masa corporal (≥ 25 kg/m²). Boero et al. consideran la necesidad de VMI, el ingreso en UCI y la muerte como resultados desfavorables y encuentran un riesgo relativo (RR) de resultado desfavorable para LUS12 > 15 de 2.05 (IC 1.52-2.77)(35).

Según el riesgo de sesgo de la prueba del índice, entre los estudios que evaluaron la exactitud diagnóstica de la EP (21 en total), 13 tenían un riesgo de sesgo "bajo" y 8 tenían un riesgo "poco claro" o "alto" en uno de los dominios de QUADAS-2. Para evaluar si el riesgo de sesgo podría alterar los resultados de esta revisión, para cada dominio de QUADAS-2 se comparó la exactitud diagnóstica de la EP en los estudios que tenían "bajo" riesgo de sesgo y los estudios que tenían "alto" o "poco claro" riesgo de sesgo. Como puede observarse en la Tabla 4, los resultados de sensibilidad y especificidad fueron similares (sólo se encontró un $p < 0.05$ en una comparación, en la que los estudios con "bajo" riesgo de sesgo en el dominio de tiempo y flujo mostraron una mayor sensibilidad para el diagnóstico COVID-19).

En cuanto a la comparación entre las puntuaciones de TC y LUS, 5 de los artículos incluidos describen la correlación r de Pearson entre ambas. Estos artículos fueron Nouvenne ($r = 0.650$), Deng (0.891), Ottaviani (0.935), Zhu (0.820) y Heldeweg (0.795)(40,80,88,95,132). Todos estos valores corresponden a correlaciones moderadas a altas y también resultaron ser estadísticamente significativos, con todos los valores $p < 0.01$. En cuanto a los estudios que evalúan simultáneamente la exactitud diagnóstica de la EP y la TC, en la mayoría de ellos la EP tiene mayor sensibilidad pero menor especificidad. La sensibilidad y especificidad entre ambas se describe en Battista (TC 93.0% y 90.0% vs. EP 68.0% y 79.0%), Narinx (TC 80.0% y 86.7% vs. EP 93.3% y 21.3%) y Lieveld (TC 90.0-95.0% y 43.0-69.0% vs. EP 93.0-94.0% y 7.0-31.0%) respectivamente(102,103,114).

		Bajo riesgo	Riesgo alto o incierto	Valor p
		n (%)	n (%)	
Selección de pacientes	Sensibilidad	20 (89.3)	1 (96.8)	0.180
	Especificidad	20 (70.1)	1 (62.3)	0.144
Prueba índice	Sensibilidad	13 (87.3)	8 (90.9)	0.064
	Especificidad	13 (71.0)	8 (69.3)	0.051
Tiempo y flujo	Sensibilidad	19 (90.5)	2 (77.5)	0.001
	Especificidad	19 (70.2)	2 (69.0)	0.803

Tabla 4. Rendimiento diagnóstico de la EP acorde al riesgo de sesgos mediante QUADAS-2(69).

Artículo 2. Lung ultrasound, clinical and analytic scoring systems as prognostic tools in SARS-CoV-2 pneumonia: A validating cohort

Diseño y contexto del estudio

Se realizó un estudio de cohortes prospectivo unicéntrico para validar cuatro escalas de puntuación que evalúan el pronóstico de la COVID-19. El protocolo del estudio fue aprobado por el comité ético regional con el código 0259-N-21. Este estudio se redactó de acuerdo con la declaración Transparent Reporting of a multivariable prediction model for Individual Prognosis Or Diagnosis (TRIPOD) para modelos de predicción del riesgo(134). Se llevó a cabo en el Hospital Universitario San Cecilio de Granada (España), con una población de referencia de casi 500000 personas.

Selección de participantes

En este estudio se incluyeron pacientes adultos (de 18 años o más) consecutivos por muestreo de cuotas, con infección confirmada por RT-PCR de SARS-CoV-2 positiva, en las primeras 24 horas de ingreso en la sala de hospitalización COVID-19, y abarcando el intervalo de tiempo desde el 1 de enero hasta el 20 de marzo de 2021(135).

Se excluyeron del estudio los pacientes con sobreinfección pulmonar bacteriana presunta o confirmada, los incapaces de cooperar con el examen (por razones físicas o cognitivas) y los que se negaron voluntariamente a participar. Todos los pacientes recibieron un resumen del estudio y firmaron un consentimiento informado con posibilidad de revocación.

Variables y desenlaces incluidos

Se recopilaron datos de registro, variables antropométricas, síntomas y fecha de inicio, comorbilidades, constantes vitales, gravedad radiológica, datos analíticos y afectación pulmonar ecográfica. Los investigadores de la planta de hospitalización transitoria COVID-19 recogieron dichas variables clínicas en el momento de la evaluación. El Servicio de Urgencias solicitó los datos analíticos en el primer contacto hospitalario, mientras que los datos que faltaban se completaron durante la exploración.

La ecografía se realizó con un ecógrafo PHILIPS® SPARQ. Se estableció el programa pulmonar predefinido, utilizando un transductor convexo de 6-2 MHz. El Grupo de Ecografía Clínica Asistencial del hospital formó a 6 médicos de Medicina Interna en EP, que obtuvieron las imágenes. Al menos 2 examinadores estuvieron presentes mientras se adquirían las imágenes ecográficas para reducir la variabilidad interindividual inherente a esta técnica. Se utilizó un protocolo de 12 campos pulmonares, ya que es el protocolo que ha demostrado el mejor

equilibrio entre precisión y tiempo de adquisición(136). La línea media clavicular y la línea paravertebral dividieron cada hemitórax en campos anterior, lateral y posterior. Estos campos se subdividieron a su vez en superior y posterior, dando lugar a 6 campos en cada pulmón (Figura 5). Se evitó el examen previo de la historia clínica de los pacientes para prevenir posibles sesgos en la adquisición de imágenes.

Los desenlaces recogidos fueron la VMNI, la VMI, el ingreso en UCI y la muerte a los 28 días. También se elaboraron las variables de resultado combinadas VMNI o VMI y VMNI o VMI o ingreso en UCI o muerte a los 28 días. Nuestra variable principal fue la variable combinada mal desenlace (VMNI o VMI o ingreso en la UCI o muerte a los 28 días), y la variable secundaria muerte a los 28 días.

Selección de escalas de puntuación

Las escalas que fueron estudiadas abarcan variables clínicas, analíticas y de imagen asociadas a un mal pronóstico en la evolución del COVID-19.

Para analizar el valor pronóstico de los datos clínicos se utilizó el National Early Warning Score (NEWS) 2, reconocida en estudios previos como una herramienta pronóstica útil y superior a otras escalas en COVID-19 tanto para la enfermedad grave como para la mortalidad intrahospitalaria(34,137). Para ello se tuvieron en cuenta signos vitales como la frecuencia cardíaca, la presión arterial sistólica, la frecuencia respiratoria, la saturación periférica de oxígeno (SaO₂) y la temperatura corporal; aunque también se incluyeron la necesidad de suministro de oxígeno y el nivel de consciencia.

Además, el índice internacional más reconocido para la EP en COVID-19 es el LUS(42). Puntúa de 0 a 3 cada uno de los campos analizados, en función de la gravedad de los hallazgos en cada uno de ellos, tal y como se muestra en la Figura 2. La suma final de la puntuación de todos los campos se utiliza como valor pronóstico, y se desarrolló únicamente correlacionando la puntuación con la gravedad clínica(33).

Además de las puntuaciones mencionadas, se han analizado otros dos índices que incluyen dos o más de estas categorías. La puntuación COVID-19 Worsening Score (COWS) mide tanto el LUS > 15 puntos como variables clínicas y analíticas de la puntuación COVID-GRAM previamente validada, incluyendo disnea, días de síntomas, relación presión arterial de oxígeno/fracción inspirada de oxígeno y número de comorbilidades; además de demencia, enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC), enfermedad renal crónica (ERC), diabetes mellitus (DM), hipertensión, obesidad, neoplasia, virus de la hepatitis B, enfermedad cerebrovascular, enfermedad cardiovascular, insuficiencia cardíaca e inmunosupresión(138).

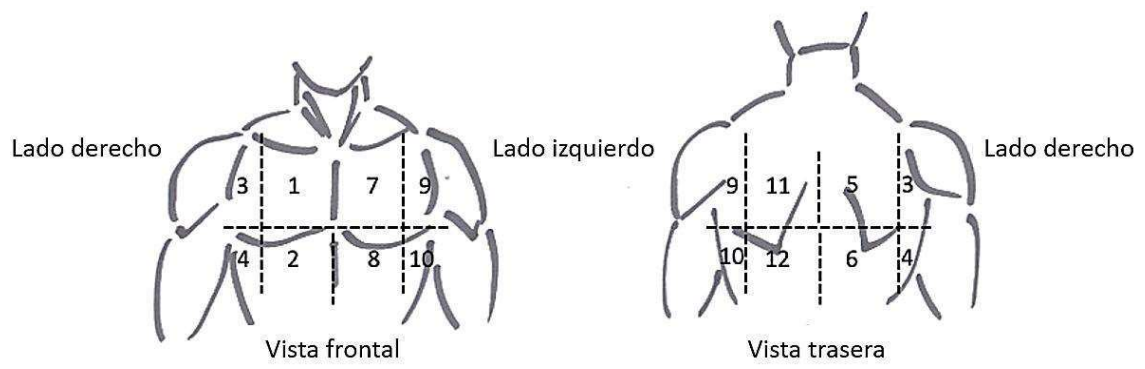


Figura 5. Distribución de las áreas pulmonares evaluadas en la EP.

El COWS mide la probabilidad de desarrollar una enfermedad grave en pacientes hospitalizados(35). Otra herramienta pronóstica es la puntuación COVID-19 de la Sociedad Española de Enfermedades Infecciosas y Microbiología Clínica (SEIMC score), que estudia variables clínicas y analíticas como la edad, la SaO2 ajustada por edad baja, el cociente neutrófilos/linfocitos, la tasa de filtración glomerular estimada, la disnea y el sexo en pacientes hospitalizados; y lo correlaciona con la mortalidad a 30 días(36).

Análisis

A partir de los datos disponibles al inicio del estudio, se realizó un cálculo muestral estimado de 22 pacientes para realizar las diferencias de medias. Realizamos una regresión logística simple asumiendo un alfa de 0.05, una beta de 0.8, una probabilidad del evento en la hipótesis nula de 0.3 y una probabilidad del evento en la hipótesis alternativa de 0.7, con una proporción estimada de la población con la hipótesis alternativa de 0.3. Se fijó igualmente > 15 como punto de corte de gravedad en el LUS, tal y como utiliza el COWS(35).

La estadística descriptiva de los pacientes sometidos a la exploración ecográfica se realizó mediante medias y rangos para las variables discretas, mediana y RIQ para las variables continuas. Para este análisis se verificó la normalidad mediante la prueba de Shapiro-Wilk. Las diferencias de medias entre las variables no normales se comprobaron mediante la prueba de Mann-Whitney, y la prueba de Chi-cuadrado para las variables categóricas. Los principales análisis estadísticos se derivaron para explorar la relación entre nuestros desenlaces principales y secundarios con los índices detallados anteriormente (NEWS2, LUS, COWS y SEIMC). Los métodos consistieron en modelos de regresión logística univariante, estimando el riesgo de índice bajo frente a índice alto por unidad en función de la clasificación. Igualmente, se calcularon las curvas receiver operating characteristic (ROC) para evaluar el rendimiento predictivo de estas cinco puntuaciones en nuestros desenlaces primarios y secundarios. También se calcularon las AUC y los IC. El punto de corte para el AUC se fijó en 0.7 como indicador de un resultado favorable, especialmente para la validación de una nueva escala(139). También se estudiaron las diferencias entre las AUC de las distintas escalas según el método no paramétrico de DeLong(140).

Todas las pruebas fueron a dos colas y se determinó un $p < 0.05$ como significativo. El procedimiento de análisis de datos se calculó utilizando el software SSPS, versión 24 (IBM Corp. lanzado en 2017. IBM SPSS Statistics para Windows, versión 25.0. Armonk, NY: IBM Corp.).

Características de los participantes del estudio

Entre el 1 de enero y el 20 de marzo, un total de 769 pacientes ingresaron en la sala de hospitalización COVID-19 del Hospital Universitario San Cecilio con una RT-PCR positiva para el SARS-CoV-2, y 656 de ellos fueron ingresados con diagnóstico de neumonía COVID-19. De los restantes, 198 tenían uno o más de los criterios de exclusión descritos anteriormente. Por último, de los 458 pacientes elegibles, se pudieron incluir en el estudio 81 pacientes sucesivos en función de la disponibilidad de recursos humanos y materiales, como se describe en la Figura 6.

Las características basales de los participantes figuran en el Apéndice F. La mediana de edad fue de 62 años (RIQ 52-72), siendo significativamente mayor en los pacientes fallecidos (73) que en los vivos (59). La mayoría de los participantes eran varones (66.7%), aunque entre los fallecidos había igual número de varones que de mujeres (4). Algunas comorbilidades fueron más frecuentes en los pacientes con mal pronóstico y fallecidos, como EPOC, ERC, inmunosupresión (estas tres estadísticamente significativas en el pronóstico de muerte), obesidad, neoplasia e insuficiencia cardiaca. Radiológicamente, la mediana de la gravedad de la radiografía de tórax según el RALE fue 4 (estadísticamente significativa para ambos desenlaces principales), y la incidencia de tromboembolismo pulmonar 8.6%, más frecuente en desenlace favorable (10% frente a 5%) y muerte (11.1% frente a 8.3%) sin alcanzar significación estadística. En las variables clínicas, la mediana del número de días con síntomas fue mayor en los vivos (8 frente a 5) y frecuencia respiratoria (FR) en mal desenlace (26 frente a 21, $p < 0.01$), mientras que en mal desenlace y muerte fueron más frecuentes la alteración del nivel de conciencia (5% frente a 3.3% y 22.2% frente a 1.3% con $p < 0.01$) y el O2 suplementario (85% frente a 56.7% con $p < 0.05$ y 77.8% frente a 62.5%). Analíticamente, los pacientes con mal desenlace y fallecidos presentaron una mayor frecuencia de niveles por encima de los puntos de corte establecidos en las determinaciones de lactato deshidrogenasa (LDH) y proteína C reactiva (PCR), aunque menor en dímero D y cociente neutrófilo-linfocito.

Comparativa escalas

En la Tabla 5 se describen las diferencias entre los subgrupos para los dos desenlaces principales objeto de estudio. En total, 21 pacientes de nuestra cohorte tuvieron un mal desenlace y 9 fallecieron. El análisis univariante de cada una de las puntuaciones mostró una correlación estadísticamente significativa entre mala evolución y NEWS2 (OR 1.611, $p < 0.001$), LUS > 15 (OR 3.500, $p = 0.019$) y COWS (OR 3.968, $p = 0.019$). El estudio de la muerte a los 28 días mostró correlaciones estadísticamente significativas con NEWS2 (OR 1.315, $p = 0.041$) y SEIMC score (OR 1.190, $p = 0.008$).

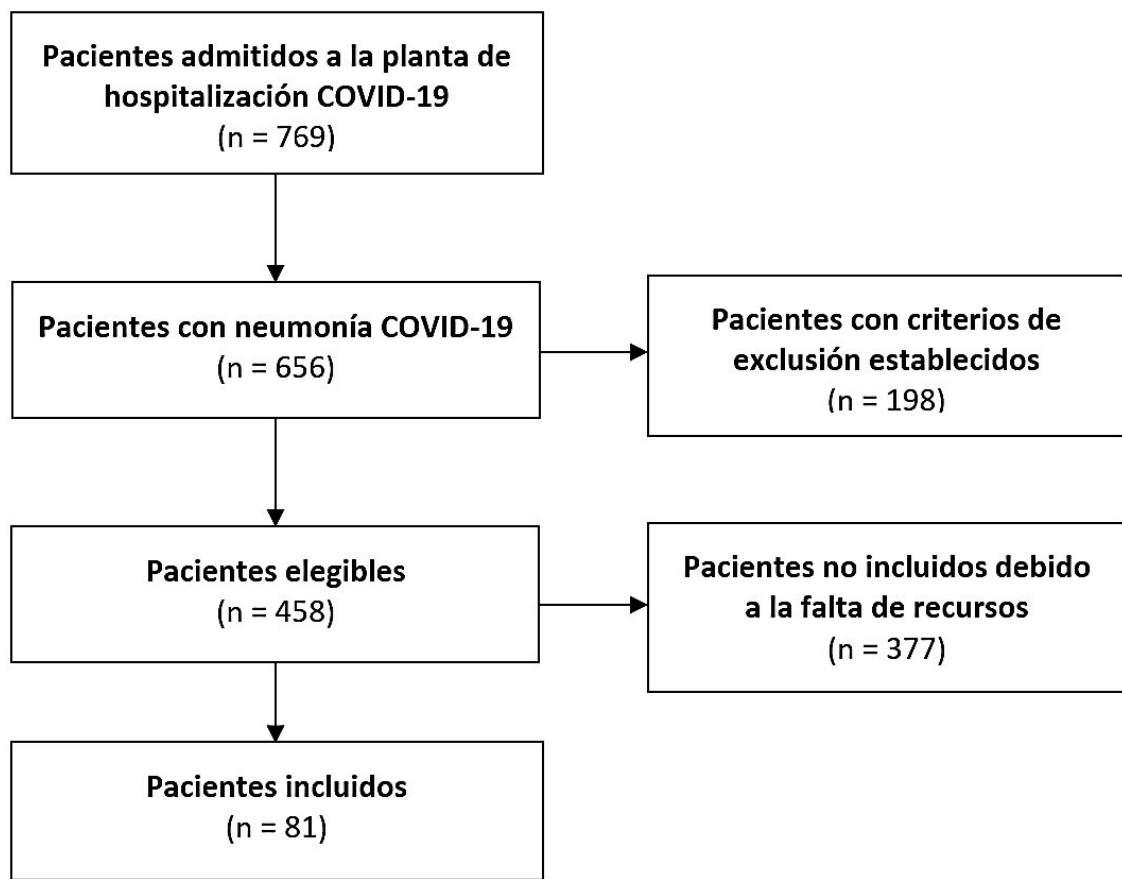


Figura 6. Diagrama de flujo de la selección de pacientes.

	vs. mal desenlace		vs. muerte a los 28 días	
	Valor p	OR (IC)	Valor p	OR (IC)
NEWS2	0.001	1.611 (1.228 - 2.113)	0.041	1.315 (1.012 - 1.710)
LUS > 15	0.019	3.5 (1.192 - 10.275)	0.271	2.235 (0.519 - 9.636)
SEIMC score	0.516	1.034 (0.935 - 1.143)	0.008	1.190 (1.046 - 1.354)
COWS	0.019	3.968 (1.251 - 12.573)	0.243	2.552 (0.530 - 12.283)

Tabla 5. Diferencias entre desenlaces favorables y desfavorables y entre pacientes vivos y fallecidos.

El rendimiento de cada una de las puntuaciones se ha representado en las curvas ROC agrupadas (Figura 7), detallando su AUC, valor óptimo del punto de corte, sensibilidad y especificidad en la Tabla 6. Al igual que en el análisis univariante, NEWS2 (AUC 0.785), LUS > 15 (0.617) y COWS (AUC 0.751) mostraron el mejor rendimiento para predecir mal desenlace. También coincide en la muerte a los 28 días, con NEWS2 (AUC 0.654) y SEIMC score (AUC 0.854) mostrando los mejores resultados, aunque COWS (AUS 0.690) también presentó un buen rendimiento. Igualmente, se estudiaron las diferencias estadísticas entre las AUC de las distintas escalas, como se muestra en la Tabla 7. Como resultado, NEWS2 ($p = 0.028$), SEIMC score ($p = 0.004$) y COWS ($p < 0.001$) son superiores a LUS como variable continua para predecir un mal resultado, mientras que COWS también es superior a LUS para predecir la muerte a los 28 días ($p = 0.007$). También hay una superioridad significativa de NEWS2 sobre SEIMC score para predecir un mal resultado ($p = 0.049$).

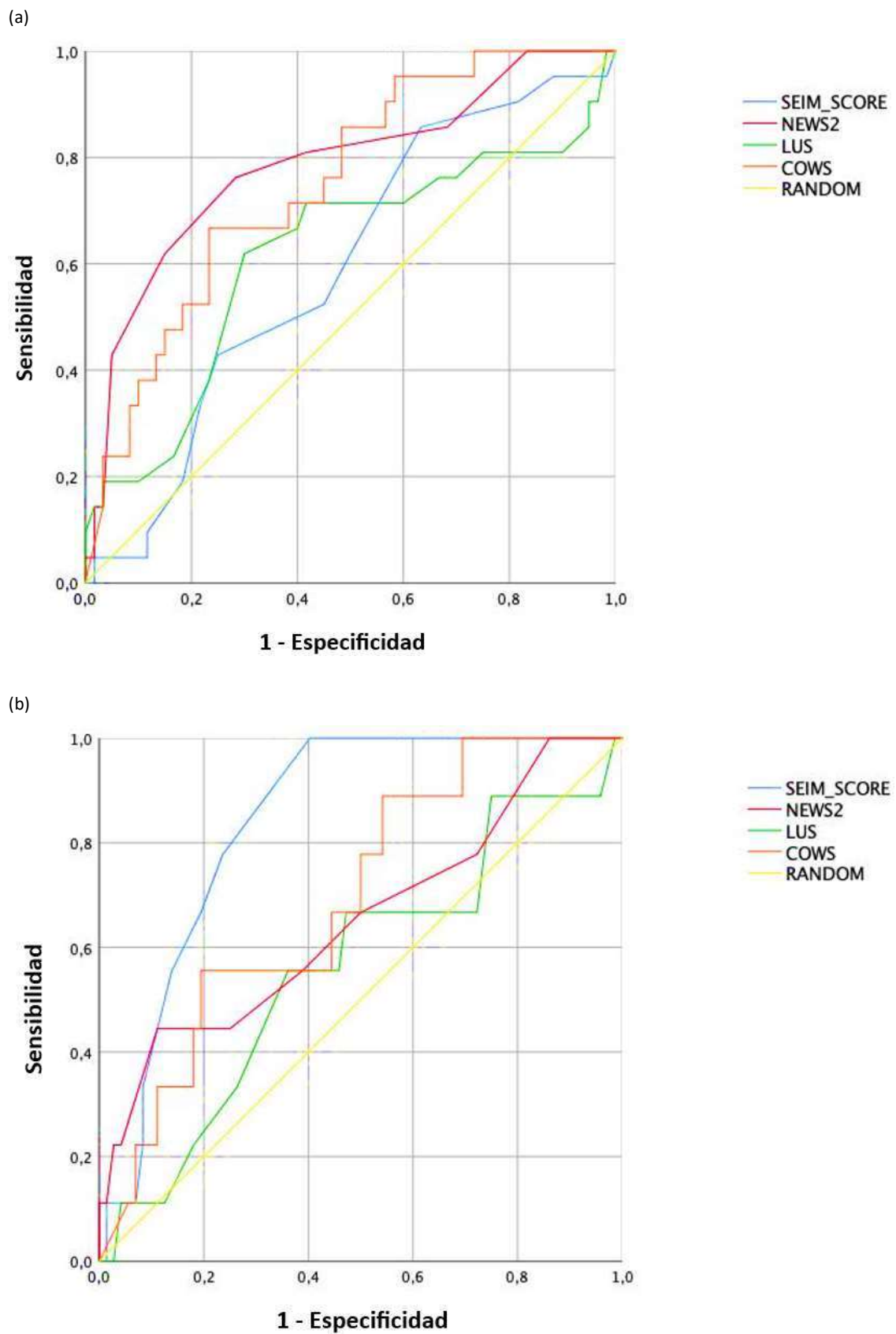


Figura 7. Curvas ROC agrupadas para (a) mal desenlace y (b) muerte a los 28 días.

a) Mal desenlace	AUC	Punto de corte óptimo	Sensibilidad	Especificidad
NEWS2	0.785	> 5	0.619	0.850
LUS	0.617	> 17	0.619	0.700
SEIMC score	0.593	> 9	0.333	0.783
COWS	0.751	≥ 0.1007	0.857	0.617
b) Muerte 28 días	AUC	Punto de corte óptimo	Sensibilidad	Especificidad
NEWS2	0.654	> 5	0.444	0.887
LUS	0.560	> 17	0.556	0.634
SEIMC score	0.840	> 9	0.667	0.803
COWS	0.690	≥ 0.1007	0.889	0.431

Tabla 6. Rendimiento de las escalas pronósticas para (a) mal desenlace y (b) muerte a los 28 días.

	Mal desenlace	Muerte a los 28 días
	Valor p (IC)	Valor p (IC)
LUS vs. NEWS2	0.028 (-0.319 - -0.018)	0.507 (-0.357 - 0.176)
LUS vs. SEIMC	0.004 (-0.471 - -0.090)	0.812 (-0.172 - 0.220)
LUS vs. COWS	< 0.001 (-0.201 - -0.067)	0.007 (-0.226 - -0.036)
COWS vs. NEWS2	0.590 (-0.160 - 0.233)	0.676 (-0.151 - 0.091)
COWS vs. SEIMC	0.059 (-0.006 - 0.322)	0.081 (-0.318 - -0.018)
NEWS2 vs. SEIMC	0.049 (0.0003 - 0.385)	0.126 (-0.435 - 0.054)

Tabla 7. Diferencias estadísticas entre el AUC de las diferentes escalas.

Artículo 3. Convex versus linear transducer in COVID-19 lung ultrasound: A prospective comparative cohort

Diseño y contexto del estudio

Estudio de cohortes prospectivo unicéntrico para comparar las sondas convexas y lineales. Nuestro protocolo de estudio fue aprobado por el comité regional de ética (código 0259-N-21) y cada participante dio su consentimiento informado para participar en el estudio. Hemos redactado este artículo siguiendo la declaración TRIPOD para modelos de predicción de riesgo(134).

Participantes

Este estudio se realizó en el Hospital Universitario Clínico San Cecilio. Los participantes fueron pacientes adultos consecutivos (mayores de 18 años) ingresados en las salas de hospitalización COVID-19 en las primeras 24 horas. Todas las infecciones se confirmaron mediante RT-PCR de SARS- CoV-2, del 5 de mayo al 13 de julio de 2021. Como criterios de exclusión, se descartaron del estudio los pacientes con sobreinfección pulmonar bacteriana presunta o confirmada, los que no pudieron cooperar con el examen y los que se negaron voluntariamente a participar. Se entregó un consentimiento informado y un formulario de resumen del estudio a todos los pacientes, que lo firmaron con posibilidad de revocación.

Cada grupo realizó la mitad de sus exploraciones con el transductor convexo y la otra mitad con el lineal, y cada operador realizó el mismo número de adquisiciones con ambas sondas. De este modo, el sesgo potencial asociado a la variabilidad interindividual se distribuyó por igual. Las imágenes adquiridas con cada sonda se obtuvieron de forma consecutiva en el mismo paciente, cegando el informe de los resultados de la exploración o la consulta de la historia del paciente. Se utilizó el protocolo de campo de 12 pulmones, como estrategia de búsqueda con el equilibrio más eficiente entre precisión diagnóstica y tiempo de adquisición(136). Cada hemitórax se dividió en campos anterior, lateral y posterior por las líneas axilares anterior y posterior. Después, cada espacio se dividió en campos superior e inferior, con un total de 6 campos para cada hemitórax (Figura 5) Los hallazgos ecográficos se registraron utilizando una plantilla común a todos los investigadores. Esto incluía, para cada uno de los 12 campos analizados, la presencia o ausencia de lo siguiente: engrosamiento pleural, irregularidad pleural, líneas B, > 3 líneas B, líneas B coalescentes, consolidación subpleural, consolidación pulmonar y derrame pleural. También se estableció el LUS en cada uno de estos campos, así como la puntuación total sumada sobre todos ellos(33) (Figura 8).

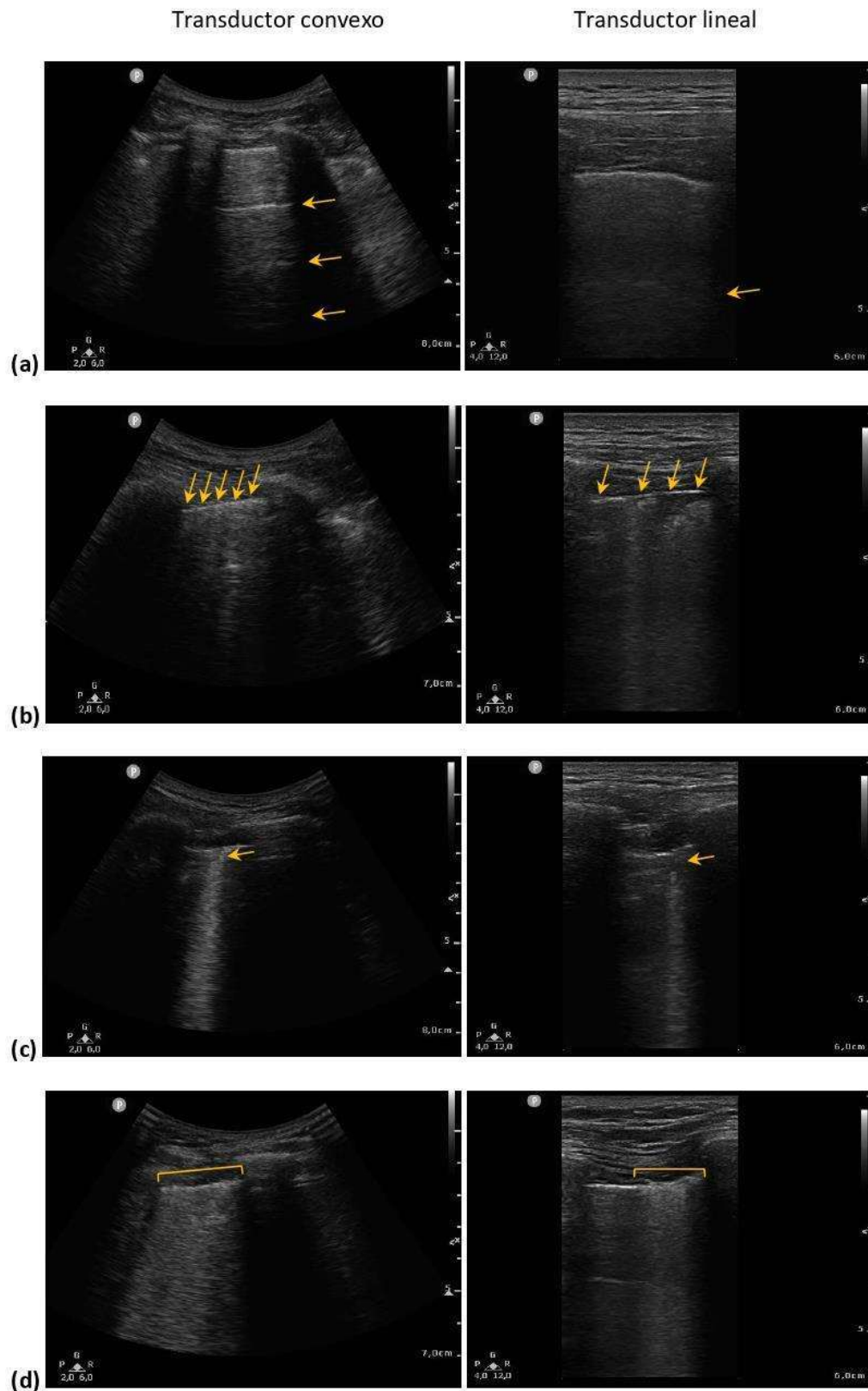


Figura 8: Comparación entre el LUS obtenido mediante sonda convexa (columna 1) y lineal (columna 2) respectivamente en el mismo campo pulmonar y paciente: (a) 0 puntos [patrón normal de líneas A]; (b) 1 punto [> 3 líneas B]; (c) 2 puntos [consolidación subpleural]; (d) 3 puntos [consolidación pulmonar o "pulmón blanco"].

Análisis

El tamaño muestral calculado como necesario (N), se ha obtenido a partir de cada adquisición de hallazgos por región y no por paciente. Esto es debido al objetivo de discriminar una sonda en el estudio para cada hallazgo ecográfico pulmonar. Así, hemos incluido un cálculo del tamaño muestral para esta investigación de la siguiente manera:

$$N = \left(\frac{sd_0 \cdot z_{1-\alpha} + s_{-1} \cdot z_{1-\beta}}{\kappa_1 - \kappa_0} \right)^2$$

Dónde $sd = \frac{\sqrt{a+b-c}}{(1-p_e)^2}$, $a = \sum_{i=1}^k p_{ii} [(1-p_e) - (1-p_a)(p_i - q_i)]^2$, $b = (1-p_a)^2 \sum_{i \neq j} p_{ij} (q_i + p_j)^2$, $c = (p_a p_e - 2p_e + p_a)^2$. Nótese que cuando k es igual a 2, $p_2 = 1-p_1$, $q_2 = 1-q_1$, $p_e = p_1 q_1 + p_2 q_2$, and $p_a = p_e + \kappa(1-p_e)$, $p_{22} = (p_a - p_1 + q_2)/2$, $p_{11} = p_a - p_{22}$, $p_{12} = p_1 - p_{11}$, and $p_{21} = q_1 - p_{11}$. κ_0 y κ_1 son los valores de contraste de los acuerdos, y z es el valor de la distribución normal para $1-\alpha$ y $1-\beta$ (141).

También se introdujo el estimador kappa de tamaño muestral con R a través de la librería kappaSize con 0.05 de error tipo I y 0.80 de potencia. Con estas determinaciones, se mostró una necesidad de al menos 171 regiones de tamaño muestral(142). Además, también se introdujeron las diferencias de medias entre pacientes para considerar un tamaño del efecto de 0.7 y una potencia de 0.8 con un error tipo I de 0.05. Para este caso, la muestra mínima necesaria es de 16 en una metodología de prueba no paramétrica de Mann-Whitney. Esto también podría ser escalable a la prueba χ^2 en el caso de la comparación entre variables categóricas y 1 grado de libertad. Estos cálculos se han realizado con G*power(143).

Para el análisis descriptivo, se calcularon la media y la desviación estándar (DE) o la mediana y el RIQ, con su correspondiente IC, para las variables cuantitativas. Las variables cualitativas se describieron mediante proporciones. Se aplicó la Q de Cochran para las comparaciones de las sondas en cada uno de los 12 cuadrantes, así como para la comparación entre el LUS medio de ambas sondas según los cuadrantes. Se utilizó la prueba t de Student (con la prueba de Levene para la igualdad de varianzas) para las variables con distribución normal, y la prueba de Wilcoxon para las variables sin distribución normal. La normalidad de las distribuciones se verificó mediante la prueba de Shapiro-Wilk. Se calcularon modelos de regresión logística univariante, curvas ROC, AUC e IC para evaluar el rendimiento predictivo de ambas sondas frente a nuestros resultados medidos. La concordancia entre los resultados obtenidos con la sonda convexa y la lineal se estudió utilizando los coeficientes Kappa y Delta de Cohen para la concordancia entre dos calificadores, determinando el error estándar (EE) y el IC. Para ello, suponemos que las regiones son independientes, lo que en términos de medición

espacial puede entenderse como tal. En el análisis se detallan todos los acuerdos globales, acuerdos marginales y desacuerdos. Además, se han realizado intervalos de confianza aproximados para cada estimador y se han calculado la concordancia global y los porcentajes positivos mediante la adquisición de cada sonda. El nivel de significación fue $p < 0.05$. Todos los análisis se realizaron con la versión 24 del paquete de software SPSS (IBM, Armonk, NY, EE.UU.) y la aplicación web Delta y el paquete R deltaMan (5.0) 2022.

Características de los participantes del estudio

Del 5 de mayo al 13 de julio de 2021, de los 342 pacientes elegibles, se incluyeron en el estudio 16 pacientes con RT-PCR confirmada de SARS-CoV-2. Esto significa la realización de 32 ecografías pulmonares y el análisis de 384 imágenes (Figura 9). Las características de los pacientes y la clínica fueron similares en ambos grupos. La mediana de edad de los participantes fue de 48 años (RIQ 23), con un ligero predominio masculino (9, 56.3%) y un índice de masa corporal medio de 30.61 (DE 4.73; IC 28.09-33.13). La duración media de la hospitalización fue de 12.13 días (DE 14.51; IC 4.39-19.86), 7 pacientes (43.8%) precisaron oxigenoterapia durante el ingreso, 2 (12.5%) tuvieron que ser ingresados en la UCI, 3 (18.8%) tuvieron una evolución desfavorable y sólo 1 (6.3%) paciente falleció a los 28 días de seguimiento.

Comparativa de transductores

Los resultados de los transductores lineal y convexo se detallan en la Tabla 8 y la Figura 10. Al comparar el LUS medio de ambas sondas según los cuadrantes, se observó una diferencia estadísticamente significativa entre ambas sondas en los cuadrantes lateral inferior derecho (cuadrante 4 [Q4], $p = 0.050$), posterior superior derecho (Q5, $p = 0.011$), posterior inferior derecho (Q6, $p = 0.007$), anterior inferior izquierdo (Q8, $p = 0.020$) y posterior superior izquierdo (Q11, $p = 0.020$). El LUS total medio con la sonda convexa fue de 15.81 (desviación media 3.69), y el LUS total medio con la sonda lineal fue de 10.81 (desviación media 5.8), con una diferencia estadísticamente significativa entre ambas ($p = 0.001$). Los hallazgos más descritos con la sonda convexa en comparación con la sonda lineal fueron irregularidad pleural (142 vs. 111, $p = 0.005$), engrosamiento pleural (134 vs. 91, $p = 0.002$), líneas B > 3 (90 vs. 42, $p < 0.001$), líneas B coalescentes (57 vs. 25, $p = 0.002$) y consolidación subpleural (74 vs. 45, $p = 0.008$); mientras que el derrame pleural fue más frecuentemente descrito con la sonda lineal (7 vs. 18, $p = 0.026$). La consolidación pulmonar se observó más con la sonda convexa, pero la diferencia entre ambos transductores no alcanzó significación estadística (12 frente a 4, $p = 0.120$).

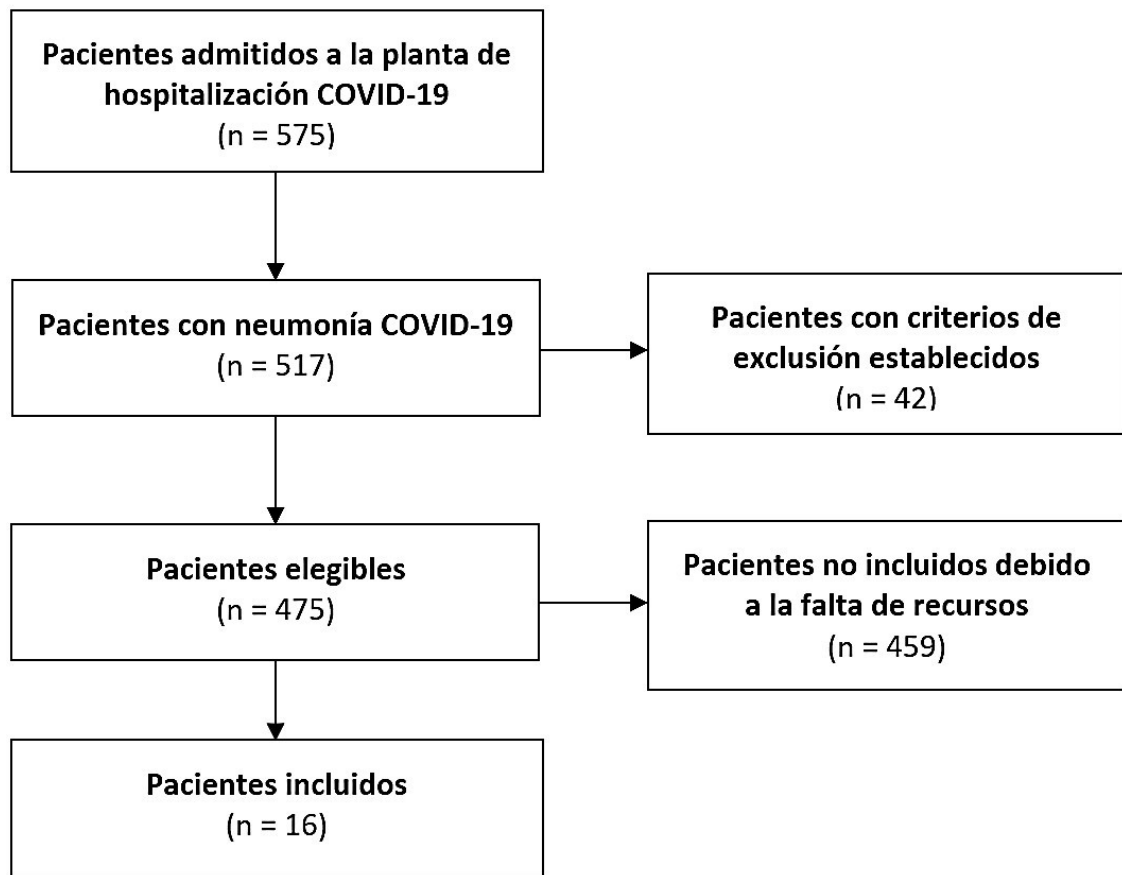


Figura 9. Diagrama de flujo de participantes acorde a las guías TRIPOD 2015(134).

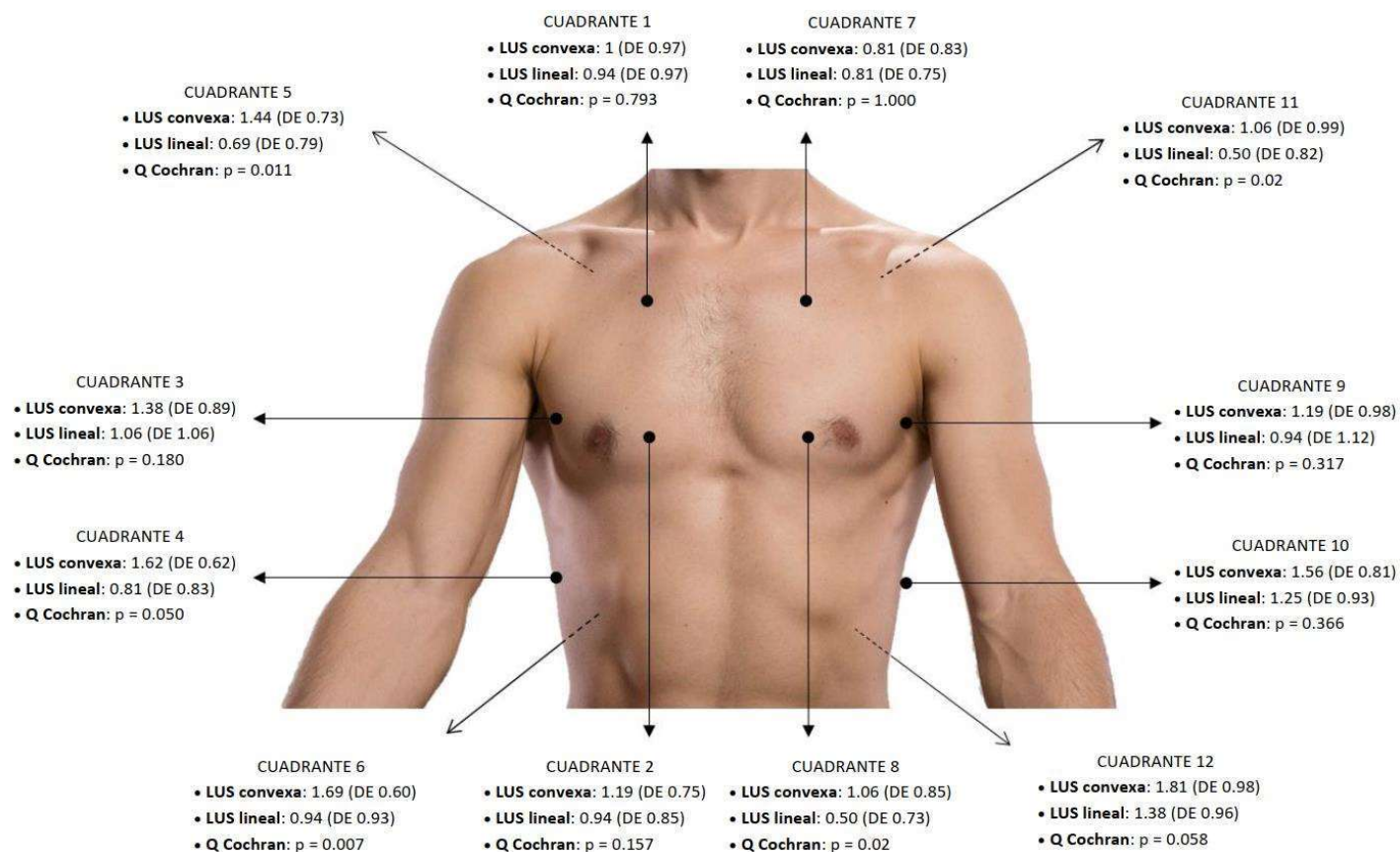


Figura 10. Distribución de los cuadrantes pulmonares y comparativa entre la media del LUS con la sonda convexa frente a la media del LUS con la sonda lineal.

Hallazgos ecográficos	Sonda convexa (192 adquisiciones; n, %)	Sonda lineal (192 adquisiciones; n, %)	Valor p
Irregularidad pleural	142 (73.96)	111 (57.81)	0.005
Engrosamiento pleural	134 (69.79)	91 (47.40)	0.002
> 3 líneas B	90 (46.88)	42 (21.88)	0.001
Líneas B colaescentes	57 (29.69)	25 (13.02)	0.002
Consolidación subpleural	74 (38.54)	45 (23.44)	0.008
Consolidación pulmonar	12 (6.25)	4 (2.08)	0.120
Derrame pleural	7 (3.65)	18 (9.38)	0.026

Tabla 8. Hallazgos ecográficos pulmonares con transductor convexo y lineal.

A continuación, se realizó un análisis de concordancia global de los hallazgos pulmonares presentes en el estudio. Se observó una mala concordancia entre sondas para todos los hallazgos ecográficos descritos en el Apéndice G. El estimador Kappa fue < 0.4 cuando se comparó entre transductores el LUS (0.04; EE 0.05, IC 0-0.13), irregularidad pleural (0.29; EE 0.06, IC 0.16-0.41), engrosamiento pleural (0.25; EE 0.6, IC 0.13-0.37), líneas B > 3 (0.39; EE 0.06, IC 0.27-0.51), líneas B coalescentes (0.12; EE 0.07, IC 0-0.26), consolidación subpleural (0.29; EE 0.7, IC 0.16-0.42), consolidación pulmonar (0.10; EE 0.11, IC 0-0.32) y derrame pleural (0.14; EE 0.10, IC 0-0.34). Además, el estimador Delta fue < 0.5 cuando se compararon entre ambas sondas el LUS (0.14; EE 0.05, IC 0.04-0.4), la irregularidad pleural (0.33; EE 0.06, IC 0.20-0.45), el engrosamiento pleural (0.28; EE 0.6, IC 0.15-0.40), líneas B > 3 (0.49; EE 0.06, IC 0.38-0.61), líneas B coalescentes (0.46; EE 0.06, IC 0.35-0.58) y consolidación subpleural (0.43; EE 0.6, IC 0.31-0.54). Sin embargo, observamos una puntuación Delta > 0.7 en relación con la consolidación pulmonar (0.88; EE 0.03, IC 0.81-0.94) y el derrame pleural (0.78; EE 0.04, IC 0.70-0.86) debido a la concordancia de las mediciones negativas, ya que casi no se observan fenómenos de imagen en ambos casos. Por último, respecto al porcentaje de positivos para los transductores, esta diferencia fue notablemente mayor para las líneas B coalescentes (25.88% de positivos con la sonda convexa frente a 12.72% con la sonda lineal) y la consolidación pulmonar (5.26% frente a 1.75% respectivamente).

El análisis de los desenlaces medidos con ambas sondas mostró que las OR, curvas ROC y AUC demostraron una tendencia positiva en la predicción tanto de mal desenlace como de mortalidad a los 28 días. Sin embargo, el bajo número de eventos medidos dio lugar a IC demasiado amplios para ser considerados clínica o estadísticamente significativos.

Artículo 4. Lung ultrasound score severity cut-off points in COVID-19 pneumonia. A systematic review and validating cohort

Diseño y contexto del estudio

Con el fin de establecer los puntos de corte del LUS para clasificar a los pacientes con COVID-19 según su gravedad de neumonía en casos leves, moderados y graves, hemos realizado un estudio en dos pasos. En un primer momento, se llevó a cabo una revisión sistemática de los diferentes umbrales de gravedad de la puntuación LUS publicados en la literatura. Posteriormente, en un segundo paso, validamos estos resultados en nuestra propia cohorte prospectiva de pacientes.

La revisión sistemática se realizó de acuerdo a la guía PRISMA 2020 (Apéndice H), aunque no se registró previamente ni se estableció un protocolo previo(144). Las plantillas de los formularios de recogida de datos y los datos extraídos de los estudios incluidos están disponibles previa solicitud a los autores. El protocolo del estudio fue aprobado por el comité ético regional con el código 0259-N-21, y se obtuvo el consentimiento informado para incluirse en el estudio por parte de todos los participantes. Hemos redactado este artículo de acuerdo con la declaración TRIPOD para modelos de predicción de riesgo y la declaración Standards for Reporting Diagnostic Accuracy (STARD) (Apéndices I y J)(134,145). Algunos de estos pacientes han sido incluidos en artículos anteriores de nuestro grupo de trabajo(146).

Selección de puntos de corte LUS

Se realizó una búsqueda electrónica en las bases de datos PubMed, Embase, Scopus, Coronavirus Research Database y Cochrane Database of Systematic Reviews para extraer los datos necesarios para este trabajo. La estrategia de búsqueda se basó en MeSH y términos asociados (pneumonia, ultrasonography, covid 19) junto con otros términos metodológicos (LUS, score), que dieron como resultado lo siguiente: (Ultrasonography OR Ultrasonics OR "Lung Ultrasound" OR LUS OR LUSS OR Echography) AND (Pneumonia OR "Respiratory Distress Syndrome" OR Lung OR "Lung Injury" OR "Interstitial Lung Diseases") AND (Covid-19 OR SARS-CoV-2) AND (Score). Esta estrategia de búsqueda se ha completado mediante el análisis de la bibliografía de los estudios incorporados, con el fin de añadir nuevas publicaciones.

Los estudios incluidos abarcan el período comprendido entre el 31 de diciembre de 2019 y el 31 de diciembre de 2021. Todos los artículos incluidos coincidían con el diseño de nuestra propia cohorte, es decir, estudios realizados en pacientes adultos hospitalizados, que evaluaban la puntuación LUS y utilizaban como resultados medidos la mortalidad y los malos desenlaces (VMI, ingreso en UCI) o una combinación de ellos (enfermedad crítica). Por lo tanto, se

excluyeron aquellos estudios realizados en un contexto diferente al de nuestra investigación (ej. UCI o servicio de urgencias), en población de referencia no relacionada (ej. pediátrica de menos de 18 años, mujeres embarazadas), que utilizaban protocolos diferentes (ej. diferentes de los 12 campos y/o la puntuación de gravedad de Soldati et al.) o que medían resultados diferentes a los nuestros (ej. asociación del LUS con escalas de gravedad o TC)(33). Los artículos con información faltante o poco clara se incluyeron si proporcionaban datos suficientes para evaluar que eran compatibles con nuestro diseño de cohortes, como se ha explicado.

Dos operadores independientes (M.M. y A.B.) realizaron la búsqueda bibliográfica, la selección y la inclusión de los datos, sin que hubiera comunicación de resultados entre ellos a lo largo del proceso. El proceso de búsqueda se realizó utilizando el programa informático de cribado de revisiones sistemáticas Rayyan® y el programa de tratamiento de textos Microsoft Word®(147). El primer cribado se basó en el título y el resumen, y después se realizó una segunda fase basada en el texto completo. Las discrepancias entre los dos investigadores fueron resueltas por un tercero (J.G.).

Por último, se utilizó la herramienta QUADAS-2 para establecer la calidad de los artículos incluidos(69). En esta revisión, los mismos dos revisores independientes (M.M. y A.B.) evaluaron el riesgo de sesgo en los estudios incluidos, y los desacuerdos se discutieron y resolvieron con un revisor principal (J.G.). Las definiciones y los criterios de valoración de cada ámbito se establecieron de acuerdo con las directrices del "Manual Cochrane de Revisiones Sistemáticas de Intervenciones" de la Colaboración Cochrane(70). El riesgo alto se definió en cada uno de los cuatro dominios evaluados por QUADAS-2 de la siguiente manera. Se asignó un alto riesgo de sesgo al dominio 1 (selección de pacientes) en el caso de un diseño de estudio de casos y controles o de un reclutamiento no consecutivo; así como un alto riesgo en cuanto a la aplicabilidad si el entorno del estudio o el grado de COVID-19 enfermedad en todos los pacientes del estudio no estaban claros. Basándose en el enfoque del estudio, el dominio 2 (prueba índice) se estableció como de alto riesgo de sesgo si las imágenes del LUS se analizaban sin cegamiento a otras técnicas de imagen o información clínica, o si se utilizaban umbrales que no estuvieran predeterminados; y alto riesgo de aplicabilidad si el método de adquisición y análisis del LUS no estaba claro o era variable. En cuanto al dominio 3 (norma de referencia), se determinó un alto riesgo de sesgo si era improbable que la norma de referencia clasificara con exactitud a los pacientes COVID-19; y un alto riesgo en cuanto a la aplicación si se introducía algún cambio en la definición de una RT-PCR positiva para SARS-CoV-2 (en relación con el umbral de ciclo o cualquier otro). El dominio 4 (flujo y tiempo) se categorizó como de alto riesgo de sesgo si la adquisición del LUS no tenía lugar en los 5 días siguientes a la norma de referencia.

No se pudo realizar metaanálisis debido a la heterogeneidad de las medidas de resultado. Tampoco se realizó una síntesis de los resultados, ya que éstos se interpretaron por comparación con los hallazgos de la cohorte propia. Para la presentación, se tabularon los resultados de los estudios individuales. Allí, los resultados combinados informados en los artículos se agruparon en diferentes definiciones de "enfermedad crítica" según su composición.

Selección de participantes

Nuestra cohorte de pacientes fue constituida en el Hospital Universitario San Cecilio de Granada (España). Los participantes incluidos fueron pacientes adultos consecutivos (mayores de 18 años) en las primeras 24 horas de ingreso en la planta de hospitalización COVID-19 mediante muestreo por cuotas, con infección confirmada por RT-PCR de SARS-CoV-2, desde el 1 de enero de 2021 hasta el 12 de agosto de 2021(135).

Como criterios de exclusión, se excluyeron del estudio los pacientes con sobreinfección pulmonar bacteriana presunta o confirmada, los incapaces de cooperar con el examen (por razones físicas o cognitivas) y los que se negaron voluntariamente a participar. Se facilitó a todos los pacientes un formulario de consentimiento informado y resumen del estudio, con opción de revocación para quienes lo firmaran.

Características de los pacientes y resultados clínicos

Las variables recogidas de cada participante incluido en el estudio fueron las siguientes: datos de registro, variables antropométricas, síntomas y fecha de inicio, comorbilidades, constantes vitales, gravedad radiológica, datos analíticos y afectación pulmonar ecográfica. Los datos analíticos se solicitaron en el primer contacto hospitalario, mientras que las variables clínicas y los datos que faltaban fueron recogidos por los investigadores en la sala de hospitalización transitoria COVID-19 en el momento de la evaluación.

Los resultados medidos fueron la VNMI, la VMI, el ingreso en UCI y la mortalidad a los 28 días. También se elaboraron las variables combinadas VMNI o VMI, y VMNI o VMI o ingreso en la UCI o mortalidad a los 28 días. El criterio de valoración primario de nuestro estudio fue el "mal desenlace", definido como el acontecimiento de alguno o varios de los siguientes: VNMI o VMI o ingreso en UCI o mortalidad a los 28 días. El resultado secundario fue la mortalidad a los 28 días. Basándonos en estos resultados, establecimos las definiciones de neumonía leve si tiene una probabilidad baja de un desenlace negativo (mal desenlace), neumonía grave si tiene una probabilidad alta de un desenlace negativo y neumonía moderada si tiene una probabilidad intermedia de un desenlace negativo.

Adquisición de imágenes

Las imágenes ecográficas se realizaron con un ecógrafo PHILIPS® SPARQ (Koninklijke Philips N.V; Amsterdam, Países Bajos). Se estableció el ajuste pulmonar predefinido, utilizando un transductor curvo de 6-2 MHz. Las imágenes fueron adquiridas por ocho médicos de Medicina Interna y Enfermedades Infecciosas, formados en EP por el Grupo de Ecografía de Clínica Asistencial del hospital. Asumiendo la existencia de un sesgo inherente del observador en la ecografía, realizamos las exploraciones con al menos dos examinadores simultáneos siempre implicados en la adquisición e interpretación de las imágenes. De esta forma, se intentó reducir el posible sesgo asociado a la variabilidad interindividual de la exploración ecográfica. Se evitó la consulta previa de los antecedentes del paciente para evitar el condicionamiento de la adquisición de la imagen.

Se siguió el protocolo de 12 campos pulmonares por ser la estrategia más eficiente entre precisión diagnóstica y tiempo de adquisición(136), aunque difiere del análisis de 14 campos propuesto por Soldati et al. Este protocolo de 12 campos pulmonares dividió cada hemitórax por la línea axilar anterior y posterior en los campos anterior, lateral y posterior. Posteriormente, dividimos cada zona en campos superiores e inferiores, lo que dio como resultado seis campos pulmonares para cada hemitórax (Figura 5).

Para todos los campos analizados, se registraron los signos ecográficos observados en una plantilla común a todos los investigadores. Estos signos fueron la presencia de > 3 líneas B, líneas B coalescentes, consolidación subpleural, consolidación pulmonar, engrosamiento pleural, irregularidad pleural y derrame pleural. También determinamos el LUS para cada uno de los 12 campos, así como el LUS total sumado sobre ellos (Figura 2)(33).

Análisis estadístico

Para el análisis descriptivo de los pacientes incluidos, las variables cuantitativas se describieron mediante medias y DE o mediana y RIQ, con su correspondiente IC, mientras que las variables cualitativas se describieron mediante proporciones. El tamaño de la muestra fue el estimado en estudios previos y, si faltaba un resultado, el paciente se excluía del análisis(146).

En cuanto a los puntos de corte propuestos en los artículos incluidos de la revisión sistemática, validamos su rendimiento para su criterio de valoración original extrapolándolo a nuestra cohorte mediante la determinación de la prueba de Chi-cuadrado. Además, también analizamos su valor como predictores de malos resultados y de mortalidad a 28 días. Se llevó a cabo un modelo de regresión de riesgos proporcionales de Cox para establecer la asociación entre el LUS y los criterios de valoración "mal desenlace" y "mortalidad a 28 días" en nuestra

cohorte de pacientes, con la consiguiente determinación de la OR. De acuerdo con nuestro criterio de valoración principal, y basándonos en los subresultados de una muestra previa de nuestra cohorte, se establecieron diferentes puntos de corte(146). Se analizaron como puntos de corte de alta sensibilidad ≤ 7 , 8-15 y > 15 ; y como puntos de corte de alta especificidad ≤ 15 , 15-20 y > 20 . Las diferencias entre estos subgrupos se analizaron mediante la prueba de Chi-cuadrado. Además, también se calculó la curva ROC y el AUC para el punto de corte LUS > 15 para mal desenlace. Todos los análisis se realizaron con la versión 24 del paquete informático SPSS (IBM, Armonk, NY, EE.UU.).

Características de los artículos incluidos

Según los criterios de búsqueda bibliográfica descritos anteriormente, se encontraron 510 artículos en las cinco bases de datos seleccionadas. Se eliminaron 228 artículos duplicados y, de los 282 restantes, se excluyeron 254 artículos en función de sus títulos y resúmenes. Por último, de los 28 artículos con texto completo considerados aptos para el análisis cualitativo, se incluyeron 11 artículos y se excluyeron 17, tal como se describe en la Figura 11.

Los 17 artículos se excluyeron como se describe en el diagrama de flujo. 11 de estos estudios se descartaron porque utilizaban un protocolo de LUS diferente al nuestro: Skopljanac et al., Falster et al. y Perrone et al. utilizaron un protocolo de 14 campos; Hernández-Píriz et al. un protocolo de 13 campos; Torres-Macho et al., Zhu et al. y Brahier et al. un protocolo de 10 campos; Casella et al. un protocolo de 11 campos; Ramos-Hernández et al. un protocolo de 8 y 14 campos; y Espersen et al. y Deng et al. un protocolo de 8 campos(45,88,107–109,120,148–152). Se excluyeron cuatro estudios debido a la medición de diferentes desenlaces: Ji et al. midieron como desenlace primario la mortalidad intrahospitalaria y el evento respiratorio agudo como desenlace secundario; Bosso et al. midieron como desenlace primario el papel del LUS en el diagnóstico y, como desenlace secundario, la utilidad del LUS para predecir la gravedad y la mortalidad; Sumbul et al. midieron la puntuación del LUS para determinar la gravedad de la neumonía en tres grupos (leve/moderada, grave y pacientes en estado crítico); y Rubio-García et al. midieron como desenlace primario la mortalidad intrahospitalaria y/o el ingreso en la UCI para ventilación mecánica invasiva y, como secundarios, la duración total de la estancia hospitalaria, el aumento del flujo de oxígeno y la intensificación del tratamiento médico durante las primeras 72 horas (73,81,153,154). Un estudio, Tombini et al., se excluyó debido a los diferentes desenlaces y al diferente contexto ya que, llevado a cabo en el servicio de urgencias, el desenlace principal fue un compuesto de muerte y necesidad de ventilación mecánica, y el secundario fue el alta segura del servicio de urgencias(155).

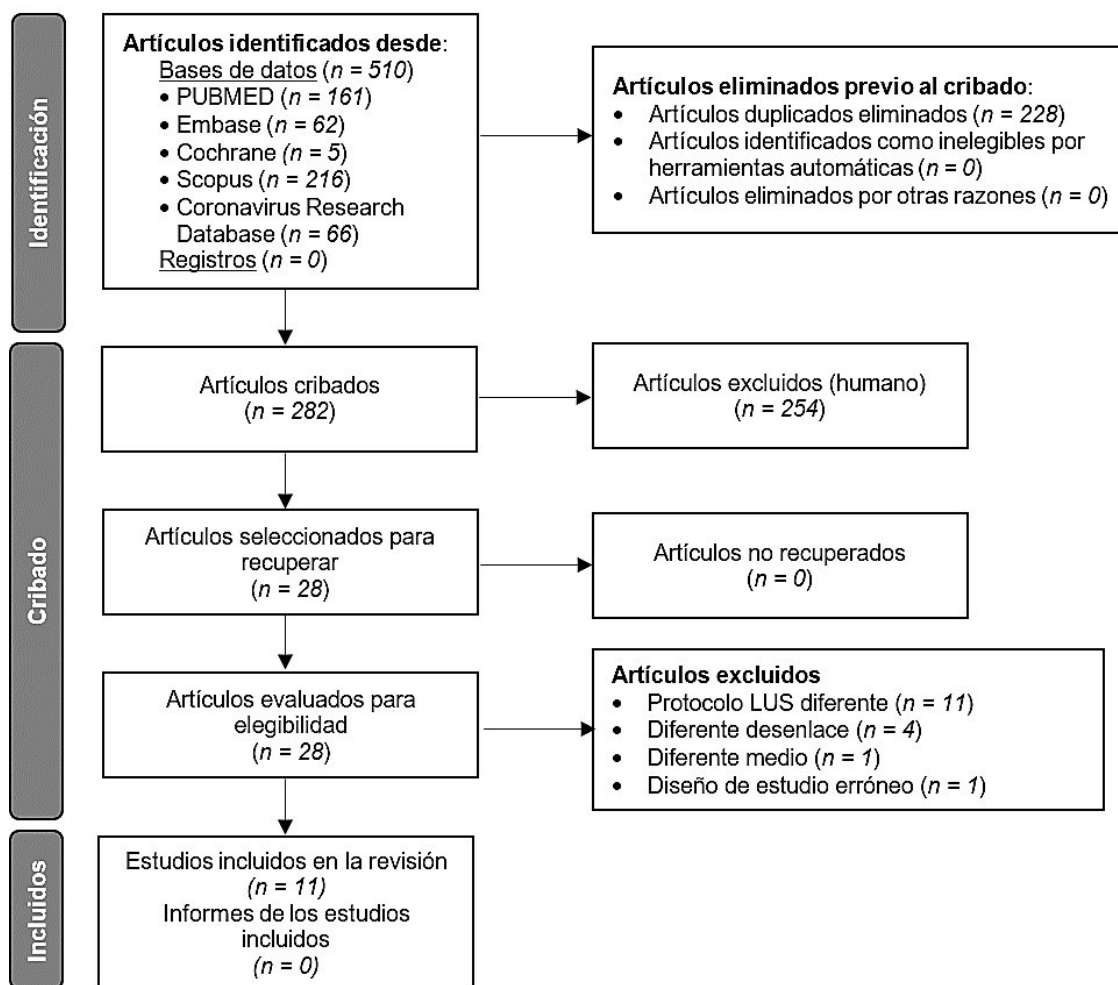


Figura 11. Diagrama de flujo de la selección de artículos acorde a las guías PRISMA 2020(144).

Autor y fecha de publicación	Población estudiada	Desenlace medido y puntos de corte del LUS	Rendimiento desenlace original (valor p vs. no presencia de desenlace)	Rendimiento mal desenlace (valor p vs. no mal desenlace)	Rendimiento mortalidad a 28 días (valor p vs. no mortalidad)
Lichter (98), 28/08/2020	120 pacientes hospitalizados con COVID-19	a) Mortalidad (30 días): > 18 b) VMI : > 18	a) p = 0.435 b) p = 0.669	a) p = 0.308 b) p < 0.001	a) p = 0.435 b) p = 0.716
Recinella (124), 03/12/2020	37 pacientes hospitalizados con COVID-19	Mortalidad (intrahospitalaria): ≥ 17	p = 0.288	p = 0.023	p = 0.288
Alencar (130), 11/01/2021	180 pacientes hospitalizados con COVID-19	a) Mortalidad (variable): ≥ 26 b) UCI : ≥ 25 c) VMI : ≥ 25	a) p = 0.354 b) p = 0.562 c) p = 0.750	a) p = 0.198 b) p = 0.287 c) p < 0.001	a) p = 0.354 b) p = 0.964 c) p = 0.716
Boero (35), 24/01/2021	157 pacientes hospitalizados con COVID-19	Enfermedad crítica 1 (VMI, UCI o mortalidad 30 días): > 15	p = 0.006	p = 0.006	p = 0.396
Seiler (133), 26/01/2021	50 pacientes hospitalizados con COVID-19 (demanda O2 ≥ 4 L/min)	VMI : > 19	p = 0.579	p = 0.666	p = 0.472
Xian (156), 09/02/2021	31 pacientes hospitalizados con COVID-19	Enfermedad crítica 2 (VMI o UCI): > 9	p = 0.698	p = 0.698	p = 0.845
Yasukawa (157), 04/02/2021	105 pacientes hospitalizados con COVID-19	VMI (valor predictivo negativo): < 5	p = 0.250	p = 0.287	p = 0.423
Lieveld (158), 01/05/2021	37 pacientes hospitalizados con COVID-19	Enfermedad crítica 3 (UCI o mortalidad 30 días): ≥ 12	p = 0.341	p = 0.058	p = 0.804
Trias-Sabridà (159), 18/05/2021	36 pacientes hospitalizados con COVID-19	Enfermedad crítica 3 (UCI o mortalidad): ≥ 24	p = 0.143	p = 0.607	p = 0.056
Sun (63), 25/05/2021	402 pacientes hospitalizados con COVID-19	Mortalidad (variable): > 15	p = 0.396	p = 0.006	p = 0.396
Tana (160), 31/08/2021	153 pacientes hospitalizados con COVID-19	Mortalidad (intrahospitalaria): ≥ 20	p = 0.387	p = 0.552	p = 0.387

Tabla 9. Rendimiento de los puntos de corte de los artículos incluidos para su desenlace medido, mal desenlace y mortalidad a 28 días

Por último, se excluyó otro estudio, el de Lai et al., debido a los diferentes desenlaces (el LUS y la correlación con los parámetros respiratorios de pO_2 / FiO_2 , la tasa de intubación y la mortalidad), así como el diseño erróneo del estudio(161).

Las características de los estudios incluidos se describen detalladamente en la Tabla 9. La población agregada de los artículos incluidos supone un total de 1308 pacientes hospitalizados con neumonía COVID-19. Entre los 11 artículos, 5 de ellos evaluaron el punto de corte del LUS para la mortalidad (con definiciones variables), 4 la necesidad de VMI, 4 elaboraron criterios de valoración pronósticos con uno o más de los desenlaces recogidos en nuestra cohorte, y sólo 1 evaluó el ingreso aislado en UCI. 4 de los 11 artículos fueron estudios multicéntricos, mientras que los otros 7 eran proyectos realizados en un único centro.

Los Apéndices K y L proporcionan una visión general de la calidad de los estudios incluidos, según lo determinado por QUADAS-2. No hubo riesgos elevados de sesgo ni problemas de aplicabilidad en ninguno de los dominios. Todos los estudios se consideraron de bajo riesgo en el ámbito de la prueba índice, ya que el protocolo de puntuación del LUS estaba preespecificado y los investigadores estaban cegados al estándar de referencia si se utilizaba. El mayor riesgo potencial de sesgo se encontró en el dominio de flujo y tiempo, ya que no se logró un estándar de referencia en todos los pacientes.

Características de los pacientes incluidos

Entre el 1 de enero y el 12 de agosto de 2021, 1205 pacientes ingresaron en la sala de COVID-19 del Hospital Universitario San Cecilio con RT-PCR positiva para SARS-CoV-2. 1028 de ellos presentaron neumonía COVID-19, de los cuales 310 tenían uno o más de los criterios de exclusión descritos anteriormente. Por último, de los 718 pacientes elegibles, se incluyeron en el estudio 127 pacientes consecutivos, en función de la disponibilidad de recursos humanos y materiales. El proceso de selección de pacientes se representa en la Figura 12.

En el Apéndice M se ofrece una descripción detallada de las características basales de los pacientes. La cohorte global se subdividió a su vez en los subgrupos de "mal desenlace" y "mortalidad a los 28 días", y cada uno de estos mostró la diferencia en función de si los pacientes presentaron o no el desenlace. La edad media de la cohorte global fue de 61 años (RIQ 48-73), siendo mayor en el grupo de mortalidad a los 28 días (58 frente a 78, $p < 0.001$). También hubo una mayor proporción de pacientes varones (63%) en la cohorte global.

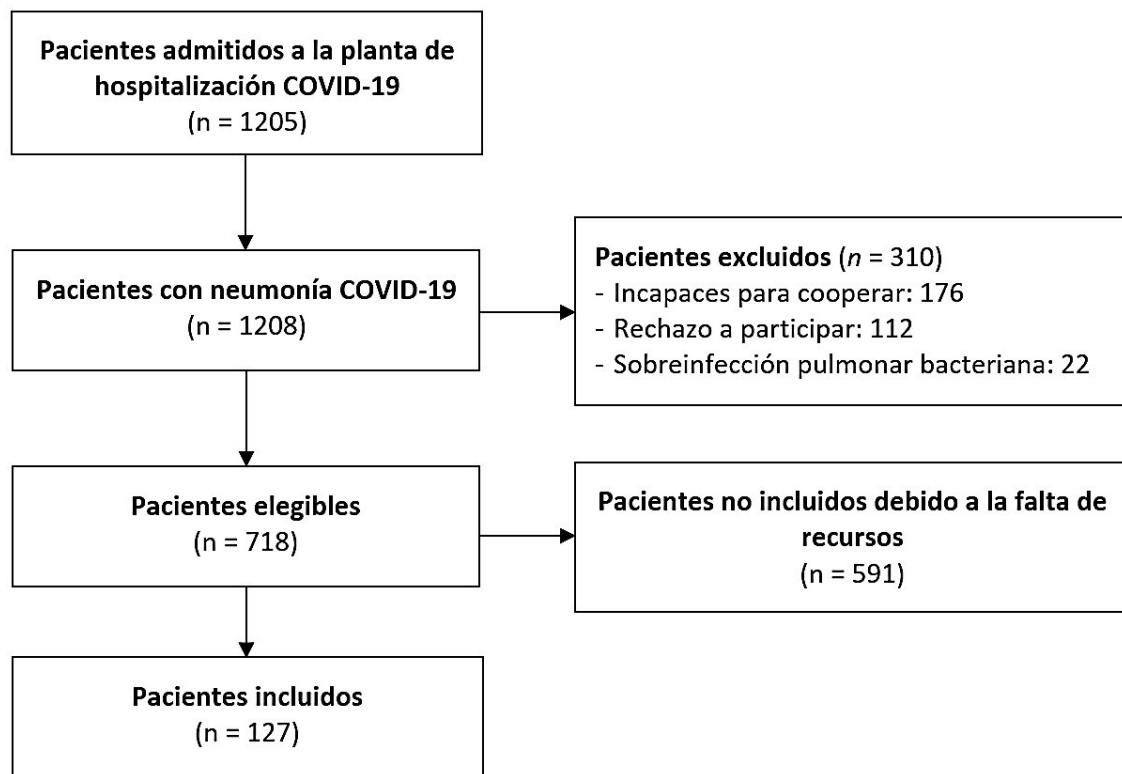


Figura 12. Diagrama de flujo de participantes acorde a las guías TRIPOD 2015(134).

Entre las comorbilidades previas de los pacientes, hubo diferencias estadísticamente significativas dentro del subgrupo de mortalidad a los 28 días en la proporción de EPOC (30.7% frente a 5.3%, $p = 0.001$), ERC (38.5% frente a 11.4%, $p = 0.008$), DM (61.5% frente a 20.2%, $p = 0.001$), neoplasia (30.8% frente a 9.6%, $p = 0.025$), enfermedad cerebrovascular (23.1% frente a 6.1%, $p = 0.032$), insuficiencia cardíaca (23.1% frente a 3.5%, $p = 0.003$; al igual que en el subgrupo de mal desenlace, 14.8% frente a 3%, $p = 0.017$) y número de comorbilidades (3 frente a 1, $p = 0.003$). Los predictores más frecuentes tanto de mal desenlace como de mortalidad a 28 días fueron la SaO₂ media y la relación PaO₂ - FiO₂ en el momento del ingreso. Además, otras diferencias estadísticas dentro del subgrupo de mal desenlace fueron la necesidad de oxígeno suplementario y la frecuencia respiratoria; mientras que la tasa de filtración glomerular estimada se asoció a la mortalidad a los 28 días. El LUS total (17.1 frente a 14.8, $p = 0.048$) y el porcentaje de pacientes con LUS > 15 (74.1% frente a 44%, $p = 0.006$) fueron estadísticamente superiores en el grupo de mal desenlace, pero ninguno de ellos para la mortalidad a 28 días. No se incluyó una comparación de las características basales de nuestra cohorte con las de los estudios incluidos por razones de viabilidad.

Análisis de los resultados de los artículos incluidos y su aplicabilidad en nuestra cohorte

La Tabla 9 sintetiza los resultados del análisis de los puntos de corte extraídos de los artículos incluidos. En cuanto a los desenlaces originales medidos en los artículos, sólo el punto de corte LUS > 15 para el resultado de enfermedad crítica 1 alcanzó la significación estadística cuando se validó en nuestra cohorte ($p = 0.006$)(35). Sin embargo, tanto el punto de corte > 15 (OR = 3.636; IC 1.411-9.374; $p = 0.006$) como el punto de corte ≥ 17 (OR = 2.701; IC 1.131-6.452; $p = 0.023$) mostraron un buen rendimiento cuando se evaluaron para el mal desenlace en nuestra cohorte. El punto de corte ≥ 12 mostró una clara tendencia positiva, pero no alcanzó significación estadística. Ninguno de los puntos de corte propuestos fue estadísticamente significativo para la predicción de mortalidad a 28 días, aunque ≥ 24 también presentó una tendencia positiva.

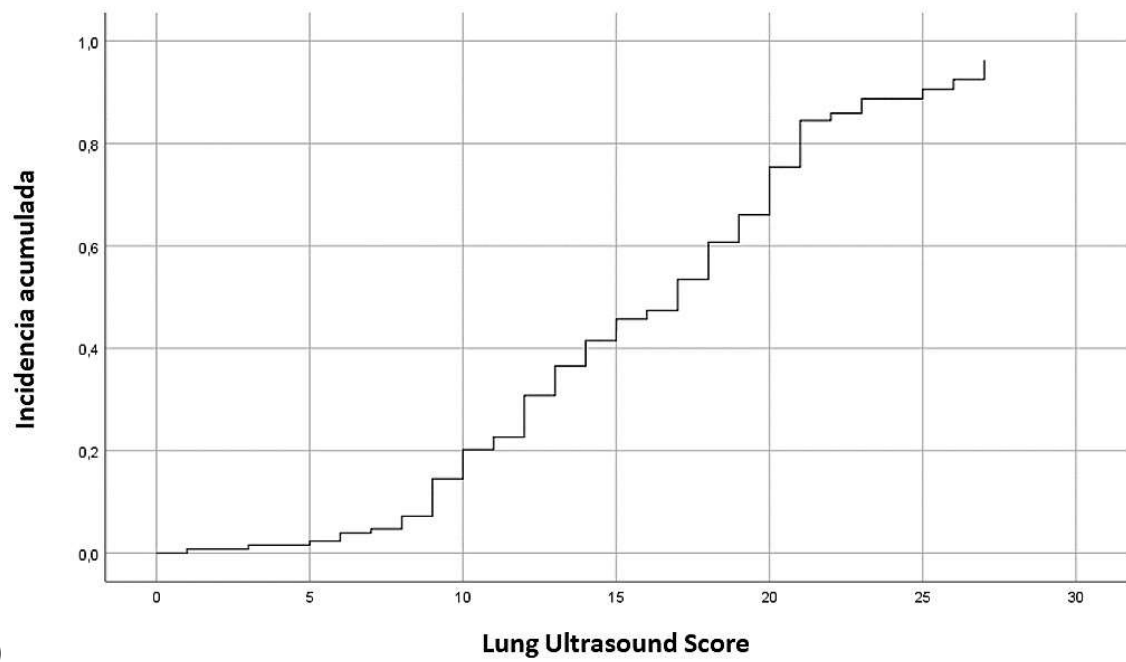
Análisis de los resultados de nuestra cohorte de pacientes

El modelo de regresión de Cox calculado mostró la asociación directa entre el LUS y el mal desenlace (OR 1.303; IC 1.137-1.493; $p < 0.001$). También se observó este resultado en la asociación entre el LUS y la mortalidad a los 28 días (OR 1.024; IC 1.006-1.042, $p = 0.003$). Ambas asociaciones se muestran gráficamente en la Figura 13.

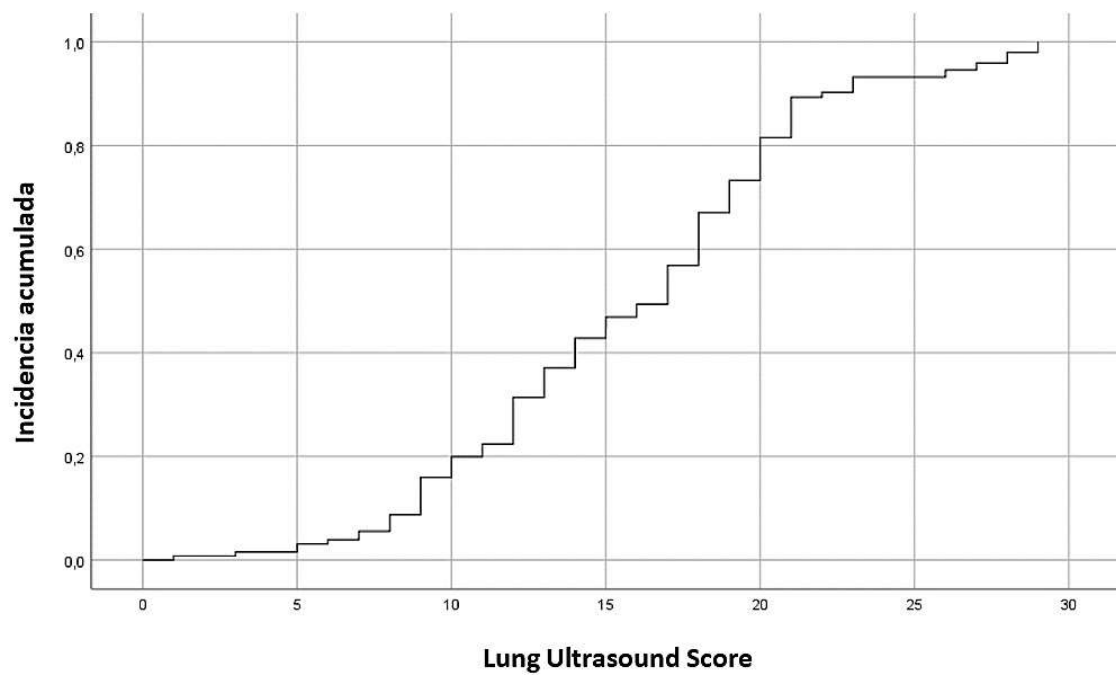
Además, el estudio mostró que el punto de corte LUS > 15 proporcionaba el mejor rendimiento diagnóstico al elegir un único punto de corte en nuestra cohorte. El cálculo de la curva ROC del punto de corte del LUS > 15 según la variable mal desenlace mostró un AUC =

0.650, sensibilidad = 0.741 (IC 0.553-0.868), especificidad = 0.560 (IC 0.460-0.655), valor predictivo negativo = 0.889 (IC 0.783-0.951) y valor predictivo positivo = 0.313 (IC 0.272-0.374).

Los resultados del análisis de los diferentes puntos de corte entre los pacientes de nuestra cohorte incluidos se describen en la Tabla 10. La sensibilidad calculada del punto de corte $LUS \leq 7$ para la predicción de mal desenlace fue de 0.890 (IC 0.695-0.955), mientras que la especificidad del punto de corte $LUS > 20$ fue de 0.860 (IC 0.776-0.917). Se encontraron diferencias estadísticamente significativas para mal desenlace entre los tres subgrupos definidos por los puntos de corte de alta sensibilidad ($p = 0.005$), así como los subgrupos de alta especificidad ($p = 0.018$).



a)



b)

Figura 13. Regresión de Cox entre a) LUS y mal desenlace, y b) LUS y mortalidad a los 28 días.

a)

		≤ 7	8 - 15	> 15	Total	Diferencias entre subgrupos
Mal desenlace (n, %)	No	6 (6.0%)	50 (50.0%)	44 (44.0%)	100 (100.0%)	p = 0.005
	Sí	3 (11.1%)	4 (14.8%)	20 (74.1%)	27 (100.0%)	
Mortalidad 28 días (n, %)	No	7 (6.1%)	51 (44.7%)	56 (49.1%)	114 (100.0%)	p = 0.217
	Sí	2 (15.4%)	3 (23.1%)	8 (61.5%)	13 (100.0%)	
Total (n, %)		9 (7.1%)	54 (42.5%)	64 (50.4%)	127 (100.0%)	

b)

		≤ 15	16 – 20	> 20	Total	Diferencias entre subgrupos
Mal desenlace (n, %)	No	56 (56.0%)	30 (30.0%)	14 (14.0%)	100 (100.0%)	p = 0.018
	Sí	7 (25.9%)	15 (55.6%)	5 (18.5%)	27 (100.0%)	
Mortalidad 28 días (n, %)	No	58 (50.9%)	40 (35.1%)	16 (14.0%)	114 (100.0%)	p = 0.595
	Sí	5 (38.5%)	5 (38.5%)	3 (23.1%)	13 (100.0%)	
Total (n, %)		63 (49.6%)	45 (35.4%)	19 (15.0%)	127 (100.0%)	

Mal desenlace: VMNI o VMI o UCI o mortalidad a los 28 días

Tabla 10. Rendimiento de puntos de corte con a) alta sensibilidad y b) alta especificidad para mal desenlace y mortalidad a los 28 días en nuestra cohorte.

DISCUSIÓN GENERAL

La EP es una técnica en auge, aún no tan extendida como otras modalidades de imagen torácica (tomografía computarizada, radiografía o incluso ecocardiografía), pero cada vez más utilizada(162). En particular, su uso para estudiar la afectación pulmonar en la COVID-19 ha aumentado notablemente.

En el momento de inicio de este trabajo, se comenzaron a publicar otras revisiones sistemáticas en un intento de sintetizar la información disponible y establecer pruebas más sólidas en este campo(41,163,164). Sin embargo, estos estudios sólo han descrito parcialmente los hallazgos ecográficos pulmonares, centrándose en los más comunes sin explorar la frecuencia de aparición de otros fenómenos. Es más, estos estudios no han sido capaces de describir la asociación de cada uno de estos hallazgos con el perfil clínico del paciente y el área pulmonar de adquisición.

Los datos recogidos en nuestra revisión sistemática del Artículo 1 muestran un predominio de líneas B, alteraciones pleurales y distribución bilateral en la COVID-19, lo que concuerda con estudios previos que describen la neumonía por SARS-CoV-2 como una afectación pulmonar bilateral, periférica y parcheada con predominio posterior e inferior(165,166). Los hallazgos de líneas B coalescentes, irregularidad y engrosamiento pleural son más frecuentes en los pacientes de la UCI, lo que se corresponde con puntuaciones más altas en el LUS. Sin embargo, las consolidaciones subpleurales y pulmonares son más frecuentes en planta de hospitalización convencional. Aunque es razonable que la consolidación subpleural esté más representada en la sala de hospitalización, ya que es indicativa de infección moderada-grave, es probable que la mayor proporción de consolidación pulmonar en relación con la UCI sea un sesgo de los artículos seleccionados, debido a una descripción variable de este hallazgo. El pulmón blanco, mayor grado de afectación ecográfica por la COVID-19, está posiblemente sobrerrepresentado en Urgencias dada la baja muestra de pacientes en los que se buscó. El derrame pleural, por su parte, es un hallazgo poco común, aunque se observa con mayor frecuencia en pacientes ingresados en planta y UCI, lo que sugiere que su presencia podría estar asociada a una mayor gravedad de la enfermedad (dado que los pacientes más graves ingresan en estos dos servicios, y de forma similar a lo descrito en otros estudios) o a complicaciones de la enfermedad y su manejo (como sobreinfección, estancia prolongada en UCI o necesidad de ventilación mecánica)(167). Sin embargo, este hallazgo no se incluye en la puntuación LUS y su potencial repercusión pronóstica no ha sido reflejada.

El LUS ha sido clásicamente el índice pronóstico utilizado durante la pandemia COVID-19(33,60,61). Sin embargo, los estudios incluidos también han empleado otros protocolos como el Bedside Lung Ultrasound in Emergency (BLUE), el sistema de puntuación de ecografía pulmonar modificado (MLUS) o puntuaciones de EP adaptadas a criterio de cada autor (71,87,91,168,169). Es congruente que el LUS sea mayor en la UCI, aunque el hecho de que sea mayor en urgencias que en planta puede deberse a la posibilidad de que los pacientes de urgencias más graves sean derivados a la UCI. En los 16 artículos que estudian el papel de la puntuación LUS en la predicción de resultados clínicos relevantes, los datos muestran que un valor más alto de las puntuaciones basales del LUS se asocia con un mayor riesgo de desarrollar resultados desfavorables, como muerte, ingreso en UCI o necesidad de ventilación mecánica.

También se observa una buena correlación entre los resultados de la TC y el LUS; así como una mayor sensibilidad, pero una menor especificidad, de la EP para el diagnóstico de la COVID-19. Parece que la EP es más fiable para descartar la afectación pulmonar grave, dada su elevada sensibilidad (89.5%) y valor predictivo negativo (86.6%). Hay que tener en cuenta que este valor predictivo negativo se calculó para una prevalencia media del 50.9% (contexto de pandemia) de los casos confirmados por COVID-19 en la población agrupada de estudios que evaluaron la validez de la EP como herramienta diagnóstica en casos sospechosos, utilizando pruebas de RT-PCR para SARS-CoV-2 como patrón de referencia. Sin embargo, esto no debería suponer un problema, debido a que la menor prevalencia prevista de casos de COVID-19 en el futuro no hará sino aumentar el valor predictivo negativo de la EP. Dado que la EP puede descartar razonablemente el COVID-19 en pacientes hospitalizados, podría permitir, por ejemplo, la detección precoz de pacientes no infectados tras un brote en la sala. No obstante, también es cierto que la especificidad (70.2%) y el valor predictivo positivo (75.7%) de la EP podrían ser demasiado bajos para la práctica clínica normalizada. Además, si la prevalencia de COVID-19 es inferior al 25% en los casos sospechosos, el valor predictivo positivo será inferior al 50%. Por lo tanto, la EP podría permitir el manejo precoz de un paciente con hallazgos radiográficos indeterminados o una alta sospecha clínica de una RT-PCR falsamente negativa, pero esta afirmación sería válida sólo en el contexto pandémico, cuando la prevalencia de COVID-19 era alta.

Cabe destacar la gran variabilidad en la forma de realizar la EP y presentar estos datos en los estudios incluidos. Desgraciadamente, la falta de un estándar en el tipo de sonda utilizada, el número de campos pulmonares a analizar y el índice de gravedad de referencia, han obligado a realizar únicamente una síntesis narrativa de los artículos. Dada la heterogeneidad en la medición del LUS, la selección de los factores pronósticos estudiados y el método estadístico

aplicado para calcular los resultados finales, no hemos encontrado forma siquiera de agrupar los resultados pronósticos en una tabla.

Sin embargo, es importante señalar que los 7 estudios que evaluaron el papel del LUS en la predicción de la mortalidad encontraron una asociación positiva, que fue significativa cuando se aplicaron pruebas de inferencia estadística. Del mismo modo, los 4 estudios que investigaron el papel del LUS en la predicción de la necesidad de VMI o VMNI encontraron una asociación significativa. Estos resultados apoyan la utilidad de la EP no sólo en la detección precoz de la afectación pulmonar en la sospecha de COVID-19, sino también en la evaluación del riesgo de complicaciones. Con todo ello, la EP se confirma como una herramienta útil en la monitorización a pie de cama de la gravedad de la enfermedad en pacientes hospitalizados.

Sólo 25 de los estudios incluidos (37.9%) eran prospectivos, pudiendo el resto de los estudios incurrir en sesgos como el de selección. También la baja muestra de pacientes en los que se describen algunos de los hallazgos (por ejemplo, líneas B separadas, pulmón blanco, línea pleural fragmentada, broncograma aéreo o neumotórax) y la ausencia de un estándar de adquisición pueden provocar sesgos de información.

Entre los puntos fuertes de la revisión efectuada, se puede destacar el hecho de que los resultados recogidos incluyen una amplia variedad de áreas asistenciales y hasta 4687 pacientes, mostrando una imagen más fiable de las diferentes manifestaciones de la COVID-19 (enfermedad caracterizada por su alta variabilidad clínica)(27). Estas diferentes áreas han sido analizadas por separado, permitiendo identificar los hallazgos ecográficos reportados en cada una de ellas (no sólo los más frecuentes) y el desempeño del LUS en estos ámbitos asistenciales. También se ha explicitado el tiempo de adquisición y la existencia o no de cegamiento en cada uno de estos estudios.

Este estudio también plantea algunas cuestiones para futuros trabajos y propone algunas recomendaciones basadas en los resultados obtenidos. Otros estudios deberían homogeneizar el protocolo de estudio de la EP en COVID-19; en particular definir el tipo de sonda a utilizar, establecer los 12 campos pulmonares como estándar de estudio tal y como sugieren Mento et al. (136), contrastar el LUS propuesto por Soldati et al. con otros sistemas de puntuación y confirmar su ventaja sobre ellos. Asimismo, se debe llegar a un acuerdo en estudios posteriores sobre los mejores puntos de corte del LUS para categorizar la gravedad de los pacientes según la afectación pulmonar inicial de la enfermedad y el pronóstico esperado; así como definir el valor pronóstico del derrame pleural en la COVID-19. También, debería estudiarse la utilidad de realizar una prueba radiológica tras la EP en aquellos pacientes en los que la EP es

menos efectiva (sobre todo para descartar falsos positivos en fases de epidemia con menor prevalencia de infección por COVID-19), y se sospechan otros diagnósticos que requieran un estudio anatómico más detallado.

Siguiendo la tendencia mostrada en el Artículo 1 acerca de la utilidad de la EP en predecir la mortalidad y la necesidad de ventilación mecánica, desarrollamos el Artículo 2 para confrontar esta potencial utilidad con otros marcadores empleados en la práctica clínica. La mayoría de los facultativos concuerdan en la importancia de los hallazgos clínicos sugerentes de inestabilidad hemodinámica(170) y los hallazgos analíticos del síndrome de hiperinflamación(171) en el manejo de los pacientes con COVID-19, apoyados por los estudios radiológicos clásicos de radiografía de tórax y TC torácica(172). Sin embargo, ponderar cada uno de estos hallazgos por separado como mejor predictor de la evolución de la enfermedad resulta muy complicado. En este contexto, han surgido de forma continuada hasta la actualidad diferentes escalas que agrupan algunas de estas variables y se les asignan una ponderación(173–175), así como alternativas a las pruebas diagnósticas convencionales como la EP(116). Sin embargo, una nueva cuestión surge en la práctica clínica al intentar elegir entre la variedad de estos índices, en especial en un contexto pandémico donde la eficiencia en la gestión del tiempo y los recursos es esencial. Por este motivo, se ha realizado este estudio comparativo entre escalas representativas de las variables más utilizadas en la práctica médica (clínicas, analíticas y de imagen), evitando algunas que han suscitado dudas sobre su utilidad(176).

Aunque varios estudios han intentado abordar este problema, algunos de ellos se han centrado en validar índices previos no específicos de la COVID-19(177,178), compararlos con nuevos índices desarrollados particularmente para esta enfermedad(179,180), o comparar puntuaciones que evalúan una o dos categorías de las variables utilizadas para valorar la gravedad de la enfermedad(180). Sin embargo, ninguno de ellos ha validado índices específicos de COVID-19 teniendo en cuenta la nueva alternativa diagnóstica de la EP o las escalas derivadas de ella. Cada vez son más los clínicos que dominan esta técnica, dejando de ser una prueba diagnóstica ofrecida únicamente por el servicio de radiología, sino una herramienta cada vez más accesible en el servicio de urgencias y en la planta de hospitalización.

Los resultados descritos validan muchos de los estudios originales que desarrollaron las puntuaciones analizadas. El NEWS2 se confirmó como una herramienta útil tanto para predecir la gravedad de la enfermedad como para estudiar la muerte intrahospitalaria, mostrando resultados significativos para ambos resultados en nuestra cohorte. Los resultados del LUS ya

habían mostrado una buena correlación con la gravedad de la enfermedad, repitiéndose estos resultados en este estudio al emplear un punto de corte de 15. También se confirmaron los datos del SEIMC score para la mortalidad a 30 días, asociándose significativamente también con la muerte a 28 días en nuestro estudio. Por último, el COWS se desarrolló para medir la probabilidad de desarrollar enfermedad grave, y en nuestro estudio no sólo confirmó este resultado, sino que también mostró una capacidad diagnóstica aceptable para la mortalidad a 28 días según el AUC (aunque no alcanzó la significación estadística predeterminada); con una alta sensibilidad para ambos desenlaces.

Del análisis detallado de los resultados se desprende la importancia de los puntos de corte. Establecer el mismo punto de corte para las dos variables pronósticas (muerte y mal desenlace) puede implicar disminuir la utilidad predictiva de una de las variables en favor de la otra. En el caso del LUS, además, parece que su utilidad como variable discreta (a mayor puntuación, peor pronóstico) es menor que como variable ordinal (al superar un umbral de LUS, peor pronóstico). La categorización en grupos leve y grave con un punto de corte de 15 (como el utilizado por el COWS) tiene mayor significación estadística en nuestra muestra que su AUC. El NEWS2, por su parte, es una escala clínica que mide el impacto de la COVID-19 en el momento de la evaluación. Quizás por este motivo es un mejor predictor de mal desenlace, ya que las variables clínicas son criterios establecidos para iniciar la ventilación mecánica. Sin embargo, su utilidad para predecir la muerte como desenlace es menor en el análisis AUC, aunque es posible que con una mayor potencia muestral alcanzara la significación estadística como ocurre en la regresión logística simple. El COWS presenta un problema similar, en el que un mayor tamaño muestral posiblemente mostraría significación estadística en el análisis de la muerte como desenlace (AUC 0.69, habiéndose elegido 0.7 como punto de corte para la significación estadística). Por último, el SEIMC score parece ser un índice desarrollado específicamente para predecir la muerte como desenlace, incluyendo las variables que, en la cohorte analizada, mejor predecían este desenlace. En concreto, la inclusión de la edad y el filtrado glomerular estimado (FGE) como variables en su cálculo pueden ser dos de los motivos. Nuestro estudio aporta validez externa a estos resultados, pero confirma que el SEIMC score no es una puntuación útil para predecir el mal desenlace como variable combinada.

Entre los puntos fuertes de nuestro estudio cabe destacar la inclusión de la EP y las puntuaciones derivadas de la misma, al ser una herramienta clínica infrautilizada frente a otras técnicas más empleadas como las determinaciones en sangre. Además, los desenlaces medidos incluyeron tanto la variable combinada “mal desenlace” como la “muerte a los 28 días”, a diferencia de otros estudios que evaluaron sólo uno u otro.

El estudio se diseñó con el propósito de reducir la limitación de ser una técnica dependiente del operador, ya que siempre se requirió la presencia de dos o más operadores durante la adquisición e interpretación de las imágenes. Sin embargo, los sesgos en la realización de la EP por parte de nuestro equipo de operadores, aunque mitigados por la presencia de otros compañeros, es altamente probable que siguiesen presentes y no pueden descartarse por completo, lo cual puede dificultar la reproducibilidad de los resultados en otros estudios. Otras posibles limitaciones del estudio podrían derivarse del tamaño de la muestra. Aunque el cálculo inicial nos mostró que la muestra de 22 pacientes era suficiente, probablemente con una muestra mayor podríamos haber realizado un análisis multivariante incluyendo parámetros clínicos y ecográficos conjuntos, y confirmar la clara tendencia de algunas variables a alcanzar significación estadística sin llegar a mostrarla. Los participantes incluidos entre los pacientes elegibles fueron reclutados de forma aleatoria, por lo que creemos que estos pacientes son una muestra representativa de la población total ingresada en la planta de hospitalización de nuestro hospital, y por tanto no representan un sesgo en sí mismo. Sin embargo, algunos parámetros como el dímero D o la enfermedad cardiovascular son más frecuentes en los resultados favorables que en otros estudios, lo que probablemente podría cambiar con un mayor número de casos que favoreciese la regresión a la media. Por otra parte, aunque se ha hecho una cuidadosa selección entre las muchas escalas existentes, eligiendo ejemplos representativos de las variables más utilizadas en la práctica clínica, la continua proliferación de estos índices hace imposible compararlos todos. Finalmente, la exclusión de pacientes con potencial sobreinfección bacteriana en el pulmón puede ser un sesgo que elimine pacientes con evolución más grave.

Este estudio plantea algunas cuestiones que deberán abordarse en estudios posteriores. Debe definirse y demostrarse qué tipo de transductor (convexo o lineal) es el más adecuado para la EP. La mayoría de estas escalas también se han desarrollado y validado en la población hospitalizada, por lo que se necesitarían estudios para comprobar su utilidad en el ámbito extrahospitalario. Nuestro estudio igualmente indica la necesidad de establecer puntos de corte del LUS para la enfermedad leve, moderada y grave en futuros estudios. También consideramos necesario establecer pautas en la elaboración de estas puntuaciones y combinar las que miden las mismas variables en índices con mayor potencia estadística.

Tanto el Artículo 1 como el Artículo 2 coinciden en la necesidad inequívoca de afrontar, de una forma basada en la evidencia, la elección de la mejor sonda para la evaluar la EP en la COVID-19. Y con este propósito se elaboró el Artículo 3. La literatura publicada sobre el uso de la EP en la COVID-19 ha ido aumentando constantemente a lo largo de los años. Sin embargo, la

elección del transductor persiste como una cuestión sin resolver. Las dos sondas más estudiadas son la convexa de baja frecuencia y la lineal de alta frecuencia(41).

La propuesta de Soldati et al. para la estandarización de la EP en COVID-19 se mantiene como documento de referencia(181), pero sólo indica la elección entre transductores convexos y lineales en función del tamaño corporal(33). Varios estudios coinciden en la elección de la sonda lineal para valorar la presencia de afecciones pleurales, o evaluar a niños y pacientes delgados; mientras que la sonda convexa se reserva para el estudio del parénquima pulmonar y el resto de los pacientes(64,181). Otros artículos se limitan a sugerir la sonda convexa sin justificar esta recomendación(182). Fuera de COVID-19, el uso de una u otra sonda también genera discusión(132). Con base en todo ello, ambas sondas parecen ser adecuadas y útiles para la evaluación de la neumonía COVID-19, pero no existen estudios comparativos que justifiquen estas indicaciones.

Las últimas guías internacionales reiteran la recomendación de elegir el transductor en función del fenotipo corporal, siendo preferible un transductor convexo para parénquima subpleural y un transductor lineal para alteraciones pleurales(6). Sin embargo, para esta recomendación se basan en un artículo de 2013 que no hace referencia a esta cuestión(183) ya que, hasta donde sabemos, no existen estudios de este tipo. Además, la citada guía internacional, al hacer referencia a las consolidaciones subpleurales, equipara ambas sondas, sin que exista ningún estudio ni justificación teórica que apoye esta recomendación(6). Esto contradice estudios previos que ya han demostrado, en el caso de las líneas B, diferencias significativas entre ambos transductores(14,184). Estos artículos concluyen que los artefactos pulmonares detectados en la EP dependen en gran medida del transductor utilizado y que éstos no son intercambiables.

Basándonos en nuestros hallazgos, corroboramos que la EP en la COVID-19 es una técnica dependiente del transductor, con diferencias significativas entre los hallazgos de una sonda y otra(185,186). Por lo tanto, los resultados de cada transductor no son comparables, y los puntos de corte de la EP para la gravedad de la enfermedad deben ajustarse adecuadamente. Esta diferencia es más pronunciada en los cuadrantes posteriores y en la zona cardíaca, probablemente debido a la menor profundidad de campo de la sonda lineal para superar la acumulación de tejido adiposo y el obstáculo del corazón.

Los datos obtenidos también revelan una baja correlación en la descripción de los hallazgos estudiados entre las dos sondas seleccionadas. Esta diferencia es menos pronunciada en la descripción de la irregularidad pleural y el derrame pleural, pero aun así, éstos siguen

mostrando valores Kappa < 0.4 y Delta < 0.5 en la mayoría de los casos y 0.79 y 0.87 para aquellos hallazgos sin apenas casos (consolidación pulmonar o derrame pleural).

Cabe destacar que la sonda convexa muestra una mayor capacidad en la detección de hallazgos sugestivos de patología pleural (irregularidad pleural, engrosamiento pleural y consolidación subpleural) excluyendo el derrame pleural. También es significativamente superior en la detección de > 3 líneas B y consolidación pulmonar como se postulaba, aunque esta última no alcanzó significación estadística. Estos datos se corresponden con el hecho de que la sonda convexa fue capaz de mostrar un mayor número de hallazgos y un mayor LUS, lo que probablemente indique que esta es más sensible. Por el contrario, encontramos un mejor rendimiento del transductor lineal en la detección del derrame pleural.

Esta es la primera investigación en la que se comparan los hallazgos de la EP en COVID-19 en el mismo paciente y al mismo tiempo con dos transductores diferentes. Además, en dicho estudio se puso en práctica un estricto protocolo para reducir la variabilidad interoperador en la adquisición de imágenes, la posible preferencia o habilidad del operador por una u otra sonda, la obtención de imágenes en diferentes fases y la influencia de otros datos analíticos o de gravedad radiológica en la adquisición de imágenes. Se ha demostrado en varios estudios que la fiabilidad entre evaluadores es escasa en la valoración de hallazgos ecográficos pulmonares específicos en pacientes con COVID-19(187–189). Sin embargo, el uso de puntuaciones de evaluación ecográfica parece reducir este problema(188,190), aunque sólo con formación específica en neumonía COVID-19 como en el caso de nuestros evaluadores(187). Además, en nuestro caso se obtuvo para cada hallazgo ecográfico al menos 228 regiones que analizar, muestra adecuada para corroborar la conclusión alcanzada.

Entre las limitaciones de este trabajo, el estricto protocolo de adquisición conllevó un aumento del tiempo dedicado a cada paciente, lo que se tradujo en una reducción del tamaño de la muestra. Asimismo, el bajo número de pacientes incluidos implicó que los desenlaces medidos (mal desenlace o mortalidad a 28 días) fueran tan infrecuentes que no se pudo llegar a conclusiones sobre la asociación de estos con los hallazgos de cada sonda. Por lo tanto, no podemos concluir que el uso de un transductor sobre otro se asocie a mejores resultados clínicos. Por otra parte, la relativa juventud de nuestros pacientes puede haber dado lugar a una menor mortalidad, lo que dificulta encontrar diferencias en estos desenlaces. Además, la ausencia de otra prueba de imagen de referencia (por ejemplo, TC) hace difícil afirmar categóricamente que una sonda es más sensible que la otra. Por último, aunque la coexistencia de sobreinfección pulmonar fue un criterio de exclusión, la ausencia de datos patognomónicos

(líneas B, consolidaciones subpleurales y derrame pleural) confieren a estos signos una especificidad variable(42).

Finalmente, el Artículo 4 se desarrolló con el fin de resolver otra pregunta inconclusa postulada en los Artículos 1 y 2, la elección de puntos de corte de LUS para predecir el desenlace de los pacientes. La falta de puntos de corte de referencia para el LUS en la práctica clínica es una de las características más desafiantes de la evaluación ecográfica pulmonar en pacientes con COVID-19. Este déficit impide un apoyo basado en la evidencia para decisiones como la elección del tratamiento, el inicio del soporte ventilatorio o el traslado a la UCI. Este es el primer estudio que establece puntos de corte de referencia para la puntuación de la EP en la neumonía por COVID-19, ya que otros estudios describieron los datos sin proponer ningún punto de corte de consenso(47).

Entre los puntos de corte propuestos en los artículos incluidos en nuestra revisión sistemática, su utilidad para el desenlace originalmente desarrollado no pudo ser replicada en nuestra cohorte. Sólo se pudo reproducir el punto de corte LUS > 15 propuesto por Boero et al. para la enfermedad crítica 2 (VMI, UCI o mortalidad a 30 días)(35). Este punto de corte también mostró una buena capacidad para predecir un mal desenlace en nuestra cohorte, demostrando que los pacientes con LUS > 15 tienen 3.64 veces más probabilidades de tener un mal desenlace, lo que concuerda con el análisis preliminar de esta cohorte(146). Sin embargo, esta asociación no pudo demostrarse para el pronóstico de mortalidad a 28 días. El punto de corte LUS $\geq$ 17 también mostró resultados positivos, con un riesgo 2.70 veces mayor de mala evolución, aunque la magnitud de este efecto fue más modesta y ninguno de los dos alcanzó significación estadística para la mortalidad a 28 días.

De acuerdo con los resultados derivados de nuestra cohorte de pacientes, podemos concluir que la EP es un buen predictor del pronóstico de la neumonía COVID-19. La escala de LUS empleada como variable ordinal se asocia con la probabilidad de sufrir un mal pronóstico o mortalidad a los 28 días, revelando una magnitud del efecto que puede clasificarse como "alta"(191). Por cada punto de aumento en el LUS, la probabilidad de sufrir un mal resultado aumenta un 30.3%, mientras que la probabilidad de sufrir mortalidad a los 28 días aumenta un 2.4%. El punto de corte LUS $\leq$ 7 se asocia a una alta sensibilidad para descartar la neumonía grave COVID-19 (0.89), por lo que podría clasificarse como neumonía leve aquellas correspondientes a una puntuación igual o inferior a este dintel. Entre los puntos de corte LUS 8 y 20, por su parte, podrían producirse malos desenlaces, lo que correspondería a una neumonía moderada. Este

intervalo podría subdividirse en neumonía leve-moderada entre LUS 8-15 y neumonía moderada-grave entre LUS 16-20, basándose en el punto de corte LUS > 15. Un LUS $\geq$ 20 se asocia con una especificidad notable para un mal desenlace (0.86), lo que correspondería a una neumonía grave de presentar una puntuación mayor o igual a esta cifra. Esta categorización queda reflejada en la Figura 14.

En nuestra cohorte, sin embargo, estos puntos de corte no pudieron reproducirse para la mortalidad a los 28 días. Puede haber dos posibles explicaciones para este resultado. La primera, que los pacientes con mortalidad a los 28 días presentaban un mayor número de comorbilidades previas, pero no tenían una mayor necesidad de oxígeno suplementario ni una mayor gravedad de la neumonía según el LUS. Esto puede sugerir que los pacientes que fallecieron fue debido a sus comorbilidades, más que a la gravedad de la neumonía COVID-19. La otra posible explicación es el tamaño limitado de la muestra de nuestra cohorte. Aunque pudimos demostrar una asociación estadísticamente significativa entre el LUS y la mortalidad, las diferencias obtenidas para cada punto de corte analizado mostraron una tendencia positiva pero no alcanzaron significación estadística.

Este estudio tiene algunas limitaciones. Con respecto a la revisión sistemática, la principal limitación surgió en relación con los criterios de inclusión. Dada la necesidad de validar posteriormente en nuestra cohorte de pacientes los datos obtenidos, sólo se incluyeron artículos realizados en una población y con resultados similares a los nuestros. Este hecho limita la validez externa, requiriendo estudios posteriores que evalúen estos resultados en otros contextos (ej. servicio de urgencias o UCI). Además, aunque el tamaño muestral de cada artículo incluido era superior a 30 pacientes, la limitación de que sólo 4 de los 11 artículos fuesen multicéntricos puede plantear dudas sobre la existencia de sesgo poblacional en las muestras incluidas. En cuanto a nuestra cohorte de pacientes, el tamaño limitado de la muestra (se incluyó al 18% de los pacientes elegibles) puede haber condicionado nuestros resultados, a pesar de la selección por muestreo de cuotas. Por tanto, esto puede haber influido en la ausencia de resultados estadísticamente significativos en el subgrupo de mortalidad a los 28 días, pero también en la validación externa de los puntos de corte propuestos en los artículos seleccionados. Asimismo, el criterio de exclusión de pacientes incapaces de cooperar podría representar un sesgo de selección, al no incluir a pacientes en situación de fragilidad que pueden ser más susceptibles de un mal desenlace. Uno de los objetivos principales del estudio era superar la limitación de ser una técnica dependiente del operador, que requería la presencia simultánea de al menos dos operadores durante la adquisición e interpretación de las imágenes. No obstante, no podemos concluir que se haya excluido por completo el riesgo de sesgo del observador.

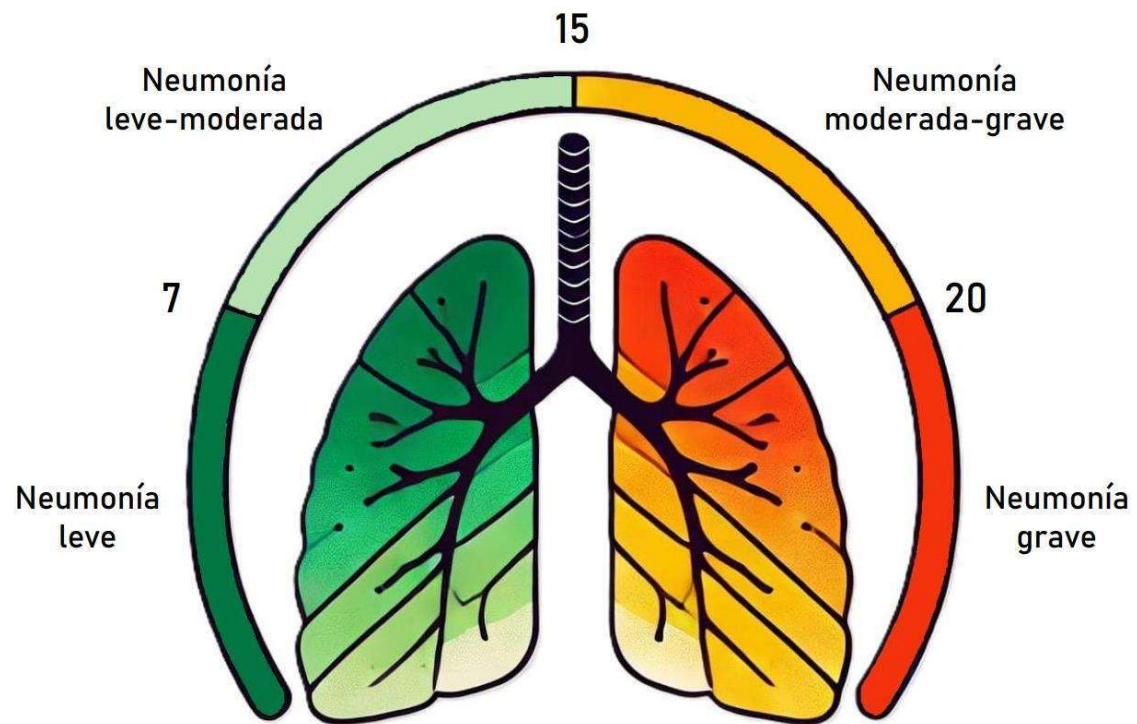


Figura 14. Puntos de corte de la escala LUS. $LUS \leq 7$ neumonía leve. Entre $LUS 8$ y 20 neumonía moderada, subdividido en neumonía leve-moderada entre $LUS 8-15$ y neumonía moderada-grave entre $LUS 16-20$. $LUS \geq 21$ neumonía grave.

CONCLUSIONES

1. La ecografía pulmonar es una herramienta diagnóstica que debería incluirse en la evaluación de los pacientes con COVID-19. Los hallazgos ecográficos más frecuentes son la presencia de líneas B y anomalías pleurales.
2. Se debe considerar a la ecografía pulmonar en COVID-19 como una técnica dependiente del transductor, proporcionando más información la sonda convexa que la sonda linear.
3. La ecografía pulmonar es un buen predictor del pronóstico en la neumonía COVID-19, al estar las alteraciones observadas significativamente asociadas tanto con la probabilidad de “mal desenlace” como con la mortalidad a 28 días.
4. NEWS2 y COWS son las escalas que mejor predicen la evolución por COVID-19 en nuestra cohorte.
5. Un valor del LUS elevado se asocia con ingreso en la UCI, necesidad de ventilación mecánica y muerte.
6. El punto de corte $LUS \leq 7$ se asocia con neumonía leve y $LUS \geq 20$ con neumonía grave. El punto de corte único de LUS con mayor rendimiento diagnóstico para discriminar la enfermedad leve de la grave es $LUS > 15$.

BIBLIOGRAFÍA

1. Soldati G, Inchingolo R, Smargiassi A, Sher S, Nenna R, Inchingolo CD, et al. Ex Vivo Lung Sonography: Morphologic-Ultrasound Relationship. *Ultrasound Med Biol*. 2012 Jul 1;38(7):1169–79.
2. Soldati G, Smargiassi A, Demi L, Inchingolo R. Artifactual Lung Ultrasonography: It Is a Matter of Traps, Order, and Disorder. *Applied Sciences*. 2020 Feb 25;10(5):1570.
3. Demi M, Soldati G, Demi L. On the artefactual information of ultrasound lung images. *J Acoust Soc Am*. 2018 Sep 1;144(3_Supplement):1669–1669.
4. Porcel JM. Pleural ultrasound for clinicians. *Revista Clínica Española (English Edition)*. 2016 Nov 1;216(8):427–35.
5. Chandra S, Narasimhan M. Pleural Ultrasonography. *Open Crit Care Med J*. 2010 Jul 22;3(2):26–32.
6. Demi L, Wolfram F, Klersy C, De Silvestri A, Ferretti VV, Muller M, et al. New International Guidelines and Consensus on the Use of Lung Ultrasound. *Journal of Ultrasound in Medicine*. 2023 Feb 1;42(2):309–44.
7. Dietrich CF, Mathis G, Cui XW, Ignee A, Hocke M, Hirche TO. Ultrasound of the Pleurae and Lungs. *Ultrasound Med Biol*. 2015 Feb;41(2):351–65.
8. Hallifax RJ, Talwar A, Wrightson JM, Edey A, Gleeson FV. State-of-the-art: Radiological investigation of pleural disease. *Respir Med*. 2017 Mar 1;124:88–99.
9. Marchetti G, Arondi S, Baglivo F, Lonni S, Quadri F, Valsecchi A, et al. New insights in the use of pleural ultrasonography for diagnosis and treatment of pleural disease. *Clin Respir J*. 2018 Jun 1;12(6):1993–2005.
10. Soldati G, Demi M, Inchingolo R, Smargiassi A, Demi L. On the Physical Basis of Pulmonary Sonographic Interstitial Syndrome. *Journal of Ultrasound in Medicine*. 2016 Oct 1;35(10):2075–86.
11. Volpicelli G, Elbarbary M, Blaivas M, Lichtenstein DA, Mathis G, Kirkpatrick AW, et al. International evidence-based recommendations for point-of-care lung ultrasound. *Intensive Care Med*. 2012 Apr 6;38(4):577–91.

12. Sanjan A, Krishnan SV, Abraham S V., Palatty BU. Utility of point-of-care lung ultrasound for initial assessment of acute respiratory distress syndrome patients in the emergency department. *J Emerg Trauma Shock*. 2019 Oct 1;12(4):248–53.
13. Lehr A, Mukherjee V, Pradhan D, Zakhary B. Lung ultrasound B-lines correlate with static compliance in mechanically ventilated patients. *Chest*. 2020 Oct;158(4):A584.
14. Dietrich CF, Mathis G, Blaivas M, Volpicelli G, Seibel A, Wastl D, et al. Lung B-line artefacts and their use. *J Thorac Dis*. 2016 Jun 1;8(6):1356–65.
15. Akutagawa K. Dynamic air bronchogram and lung hepatization: ultrasound for early diagnosis of pneumonia. *Med Ultrason*. 2021 May 20;23(2):238–9.
16. Mento F, Demi L. On the influence of imaging parameters on lung ultrasound B-line artifacts, in vitro study. *J Acoust Soc Am*. 2020 Aug 1;148(2):975–83.
17. Bobbia X, Chabannon M, Chevallier T, de La Coussaye JE, Lefrant JY, Pujol S, et al. Assessment of five different probes for lung ultrasound in critically ill patients: A pilot study. *Am J Emerg Med*. 2018 Jul 1;36(7):1265–9.
18. Dietrich CF, Görg C, Horn R, Prosch H, Safai Zadeh E, Jenssen C. Ultrasound of the lung. *Ultraschall in der Medizin*. 2023 Dec 4;44(6):582–99.
19. Rocca E, Zanza C, Longhitano Y, Piccolella F, Romenskaya T, Racca F, et al. Lung Ultrasound in Critical Care and Emergency Medicine: Clinical Review. *Adv Respir Med*. 2023 May 17;91(3):203–23.
20. Long L, Zhao HT, Zhang ZY, Wang GY, Zhao HL. Lung ultrasound for the diagnosis of pneumonia in adults. *Medicine*. 2017 Jan;96(3):e5713.
21. Martini M, Gazzaniga V, Bragazzi NL, Barberis I. The Spanish Influenza Pandemic: a lesson from history 100 years after 1918. *J Prev Med Hyg*. 2019 Mar;60(1):E64–7.
22. Ena J, Wenzel RP. Un nuevo coronavirus emerge. *Rev Clin Esp*. 2020 Mar;220(2):115–6.
23. Wang H, Paulson KR, Pease SA, Watson S, Comfort H, Zheng P, et al. Estimating excess mortality due to the COVID-19 pandemic: a systematic analysis of COVID-19-related mortality, 2020–21. *The Lancet*. 2022 Apr 16;399(10334):1513–36.
24. COVID-19 deaths | WHO COVID-19 dashboard [Internet]. [cited 2024 Aug 11]. Available from: <https://data.who.int/dashboards/covid19/deaths>

25. Instituto de Salud Carlos III, Ministerio de Ciencia e Innovación. Informe nº 182 Situación COVID-19 en España a 5 de julio de 2023. 2023.
26. International Monetary Fund. World Economic Outlook Update, January 2021: Policy Support and Vaccines Expected to Lift Activity. 2021.
27. Mehta OP, Bhandari P, Raut A, Kacimi SEO, Huy NT. Coronavirus Disease (COVID-19): Comprehensive Review of Clinical Presentation. *Front Public Health*. 2021 Jan 15;8:1034.
28. Budinger GRS, Misharin A V., Ridge KM, Singer BD, Wunderink RG. Distinctive features of severe SARS-CoV-2 pneumonia. *Journal of Clinical Investigation*. 2021 Jul 15;131(14).
29. Filchakova O, Dossym D, Ilyas A, Kuanysheva T, Abdizhamil A, Bukasov R. Review of COVID-19 testing and diagnostic methods. *Talanta*. 2022 Jul 1;244:123409.
30. Jarrom D, Elston L, Washington J, Prettyjohns M, Cann K, Myles S, et al. Effectiveness of tests to detect the presence of SARS-CoV-2 virus, and antibodies to SARS-CoV-2, to inform COVID-19 diagnosis: a rapid systematic review. *BMJ Evid Based Med*. 2022 Feb;27(1):33–45.
31. Silva SJR da, Lima SC de, Silva RC da, Kohl A, Pena L. Viral Load in COVID-19 Patients: Implications for Prognosis and Vaccine Efficacy in the Context of Emerging SARS-CoV-2 Variants. *Front Med (Lausanne)*. 2022 Jan 31;8:836–826.
32. Webb BJ, Peltan ID, Jensen P, Hoda D, Hunter B, Silver A, et al. Clinical criteria for COVID-19-associated hyperinflammatory syndrome: a cohort study. *Lancet Rheumatol*. 2020 Dec;2(12):e754–63.
33. Soldati G, Smargiassi A, Inchingolo R, Buonsenso D, Perrone T, Briganti DF, et al. Proposal for International Standardization of the Use of Lung Ultrasound for Patients With COVID-19. *Journal of Ultrasound in Medicine*. 2020;39(7):1413–9.
34. Royal College of Physicians. National Early Warning Score (NEWS) 2. Standardising the assessment of acute-illness severity in the NHS Updated report of a working party Executive summary and recommendations. Royal College of Physicians. 2017;1–15.
35. Boero E, Rovida S, Schreiber A, Berchiolla P, Charrier L, Cravino MM, et al. The COVID-19 Worsening Score (COWS)—a predictive bedside tool for critical illness. *Echocardiography*. 2021 Feb 24;38(2):207–16.

36. Berenguer J, Borobia AM, Ryan P, Rodríguez-Baño J, Bellón JM, Jarrín I, et al. Development and validation of a prediction model for 30-day mortality in hospitalised patients with COVID-19: the COVID-19 SEIMC score. *Thorax*. 2021 Sep 25;76(9):920–9.
37. Yuan Y, Jiao B, Qu L, Yang D, Liu R. The development of COVID-19 treatment. *Front Immunol*. 2023 Jan 26;14.
38. Landini N, Orlandi M, Fusaro M, Ciet P, Nardi C, Bertolo S, et al. The role of imaging in COVID-19 pneumonia diagnosis and management: Main positions of the experts, key imaging features and open answers. *J Cardiovasc Echogr*. 2020;30(6):S25–30.
39. Islam N, Ebrahimzadeh S, Salameh JP, Kazi S, Fabiano N, Treanor L, et al. Thoracic imaging tests for the diagnosis of COVID-19. *Cochrane Database of Systematic Reviews*. 2021 Mar 16;2021(3).
40. Nouvenne A, Zani MD, Milanese G, Parise A, Baciarello M, Bignami EG, et al. Lung Ultrasound in COVID-19 Pneumonia: Correlations with Chest CT on Hospital admission. *Respiration*. 2020;99(7):617–24.
41. Peixoto AO, Costa RM, Uzun R, Fraga AMA, Ribeiro JD, Marson FAL. Applicability of lung ultrasound in COVID-19 diagnosis and evaluation of the disease progression: A systematic review. *Pulmonology*. 2021 Nov 22;27(6):529–62.
42. Allinovi M, Parise A, Giacalone M, Amerio A, Delsante M, Odone A, et al. Lung Ultrasound May Support Diagnosis and Monitoring of COVID-19 Pneumonia. *Ultrasound Med Biol*. 2020 Nov;46(11):2908–17.
43. Guzmán-García MB, Mohedano-Moriano A, González-González J, Morales-Cano JM, Campo-Linares R, Lozano-Suárez C, et al. Lung Ultrasound as a Triage Method in Primary Care for Patients with Suspected SARS-CoV-2 Pneumonia. *J Clin Med*. 2022 Oct 29;11(21):6420.
44. Dietrich CF, Mathis G, Blaivas M, Volpicelli G, Seibel A, Atkinson NS, et al. Lung artefacts and their use. *Med Ultrason*. 2016 Dec 5;18(4):488.
45. Casella F, Barchiesi M, Leidi F, Russo G, Casazza G, Valerio G, et al. Lung ultrasonography: A prognostic tool in non-ICU hospitalized patients with COVID-19 pneumonia. *Eur J Intern Med*. 2021 Mar 1;85:34.
46. Cianci V, Zanatta M. Lung ultrasound in the COVID-19 pandemic. *J Cardiovasc Echogr*. 2020;30(6):S6–10.

47. Song G, Qiao W, Wang X, Yu X. Association of Lung Ultrasound Score with Mortality and Severity of COVID-19: A Meta-Analysis and Trial Sequential Analysis. *Int J Infect Dis.* 2021 Jul 1;108:603–9.
48. Winkler MH, Touw HR, van de Ven PM, Twisk J, Tuinman PR. Diagnostic Accuracy of Chest Radiograph, and When Concomitantly Studied Lung Ultrasound, in Critically Ill Patients With Respiratory Symptoms: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Crit Care Med.* 2018 Jul 1;46(7):e707–14.
49. Smallwood N, Dachsel M. Point-of-care ultrasound (POCUS): unnecessary gadgetry or evidence-based medicine? *Clinical Medicine, Journal of the Royal College of Physicians of London.* 2018;18(3):219–24.
50. Smith MJ, Hayward SA, Innes SM, Miller ASC. Point-of-care lung ultrasound in patients with COVID-19 – a narrative review. *Anaesthesia.* 2020 Aug 28;75(8):1096–104.
51. Ianniello S, Piccolo CL, Buquicchio GL, Trinci M, Miele V. First-line diagnosis of paediatric pneumonia in emergency: lung ultrasound (LUS) in addition to chest-X-ray (CXR) and its role in follow-up. *Br J Radiol.* 2016 May 1;89(1061).
52. Wang Y, Zhang Y, He Q, Liao H, Luo J. Quantitative Analysis of Pleural Line and B-Lines in Lung Ultrasound Images for Severity Assessment of COVID-19 Pneumonia. *IEEE Trans Ultrason Ferroelectr Freq Control.* 2022 Jan 1;69(1):73.
53. Kameda T, Mizuma Y, Taniguchi H, Fujita M, Taniguchi N. Point-of-care lung ultrasound for the assessment of pneumonia: a narrative review in the COVID-19 era. *Journal of Medical Ultrasonics.* 2021 Jan 13;48(1):31–43.
54. Lomoro P, Verde F, Zerboni F, Simonetti I, Borghi C, Fachinetti C, et al. COVID-19 pneumonia manifestations at the admission on chest ultrasound, radiographs, and CT: single-center study and comprehensive radiologic literature review. *Eur J Radiol Open.* 2020 Jan 1;7.
55. Peng QY, Wang XT, Zhang LN. Findings of lung ultrasonography of novel corona virus pneumonia during the 2019–2020 epidemic. *Intensive Care Med.* 2020 May 12;46(5):849–50.
56. Cho YJ, Song KH, Lee Y, Yoon JH, Park JY, Jung J, et al. Lung ultrasound for early diagnosis and severity assessment of pneumonia in patients with coronavirus disease 2019. *Korean J Intern Med.* 2020 Jul 1;35(4):771–81.

57. Carrer L, Donini E, Marinelli D, Zanetti M, Mento F, Torri E, et al. Automatic Pleural Line Extraction and COVID-19 Scoring From Lung Ultrasound Data. *IEEE Trans Ultrason Ferroelectr Freq Control*. 2020 Nov;67(11):2207–17.
58. Mazzola M, Pugliese NR, Zavagli M, De Biase N, Bandini G, Barbarisi G, et al. Diagnostic and Prognostic Value of Lung Ultrasound B-Lines in Acute Heart Failure With Concomitant Pneumonia. *Front Cardiovasc Med*. 2021 Aug 19;8:693912.
59. Caiulo VA, Gargani L, Caiulo S, Fisicaro A, Moramarco F, Latini G, et al. Lung ultrasound characteristics of community-acquired pneumonia in hospitalized children. *Pediatr Pulmonol*. 2013 Mar 2;48(3):280–7.
60. Soummer A, Perbet S, Brisson H, Arbelot C, Constantin JM, Lu Q, et al. Ultrasound assessment of lung aeration loss during a successful weaning trial predicts postextubation distress. *Crit Care Med*. 2012 Jul;40(7):2064–72.
61. Rouby JJ, Arbelot C, Gao Y, Zhang M, Lv J, An Y, et al. Training for Lung Ultrasound Score Measurement in Critically Ill Patients. *Am J Respir Crit Care Med*. 2018 Aug 1;198(3):398–401.
62. Blazic I, Cogliati C, Flor N, Frijia G, Kawooya M, Umbrello M, et al. The use of lung ultrasound in COVID-19. *ERJ Open Res*. 2023 Jan 1;9(1):00196–2022.
63. Sun Z, Zhang Z, Liu J, Song Y, Qiao S, Duan Y, et al. Lung Ultrasound Score as a Predictor of Mortality in Patients With COVID-19. *Front Cardiovasc Med*. 2021 May 25;8:633539.
64. Clevert DA, Sidhu PS, Lim A, Ewertsen C, Mitkov V, Piskunowicz M, et al. The role of lung ultrasound in COVID-19 disease. *Insights Imaging*. 2021;12(1):81.
65. Liu J, Guo G, Kurepa D, Volpicelli G, Sorantin E, Lovrenski J, et al. Specification and guideline for technical aspects and scanning parameter settings of neonatal lung ultrasound examination. *Journal of Maternal-Fetal and Neonatal Medicine*. 2022;35(5):1003–16.
66. Buda N, Skoczylas A, Demi M, Wojteczek A, Cylwik J, Soldati G. Clinical Impact of Vertical Artifacts Changing with Frequency in Lung Ultrasound. *Diagnostics*. 2021 Feb 26;11(3):401.
67. Szabo TL, Lewin PA. Ultrasound Transducer Selection in Clinical Imaging Practice. *Journal of Ultrasound in Medicine*. 2013 Apr 1;32(4):573–82.

68. Shamseer L, Moher D, Clarke M, Gherzi D, Liberati A, Petticrew M, et al. Preferred reporting items for systematic review and meta-analysis protocols (PRISMA-P) 2015: elaboration and explanation. *BMJ*. 2015 Jan 2;349(1):g7647.
69. Whiting PF. QUADAS-2: A Revised Tool for the Quality Assessment of Diagnostic Accuracy Studies. *Ann Intern Med*. 2011 Oct 18;155(8):529.
70. Higgins J, Green S. *Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions* Version 5.1.0. The Cochrane Collaboration. 2011. 1–639 p.
71. Tan G, Lian X, Zhu Z, Wang Z, Huang F, Zhang Y, et al. Use of Lung Ultrasound to Differentiate Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) Pneumonia From Community-Acquired Pneumonia. *Ultrasound Med Biol*. 2020 Oct;46(10):2651–8.
72. Bar S, Lecourtois A, Diouf M, Goldberg E, Bourbon C, Arnaud E, et al. The association of lung ultrasound images with COVID-19 infection in an emergency room cohort. *Anaesthesia*. 2020 Dec;75(12):1620–5.
73. Bosso G, Allegorico E, Pagano A, Porta G, Serra C, Minerva V, et al. Lung ultrasound as diagnostic tool for SARS-CoV-2 infection. *Intern Emerg Med*. 2021 Mar 1;16(2):471.
74. Speidel V, Conen A, Gisler V, Fux CA, Haubitz S. Lung Assessment with Point-of-Care Ultrasound in Respiratory Coronavirus Disease (COVID-19): A Prospective Cohort Study. *Ultrasound Med Biol*. 2021 Apr;47(4):896–901.
75. Xing C, Li Q, Du H, Kang W, Lian J, Yuan L. Lung ultrasound findings in patients with COVID-19 pneumonia. *Crit Care*. 2020 Dec 28;24(1):174.
76. Ye R, Zhou X, Shao F, Xiong L, Hong J, Huang H, et al. Feasibility of a 5G-Based Robot-Assisted Remote Ultrasound System for Cardiopulmonary Assessment of Patients With Coronavirus Disease 2019. *Chest*. 2021 Jan;159(1):270–81.
77. Zhang Y, Xue H, Wang M, He N, Lv Z, Cui L. Lung Ultrasound Findings in Patients With Coronavirus Disease (COVID-19). *American Journal of Roentgenology*. 2021 Jan;216(1):80–4.
78. Gaspardone C, Meloni C, Preda A, Romagnolo D, Brugliera L, Castellazzi P, et al. Lung Ultrasound in COVID-19 A Role Beyond the Acute Phase? *Journal of Ultrasound in Medicine*. 2021 Mar 8;40(3):503–11.

79. Cocconcelli E, Biondini D, Giraudo C, Lococo S, Bernardinello N, Fichera G, et al. Clinical Features and Chest Imaging as Predictors of Intensity of Care in Patients with COVID-19. *J Clin Med*. 2020 Sep 16;9(9):2990.
80. Zhu F, Zhao X, Wang T, Wang Z, Guo F, Xue H, et al. Ultrasonic Characteristics and Severity Assessment of Lung Ultrasound in COVID-19 Pneumonia in Wuhan, China: A Retrospective, Observational Study. *Engineering*. 2020;7(3):367–75.
81. Ji L, Cao C, Gao Y, Zhang W, Xie Y, Duan Y, et al. Prognostic value of bedside lung ultrasound score in patients with COVID-19. *Crit Care*. 2020 Dec 22;24(1):700.
82. Marggrander DT, Borgans F, Jacobi V, Neb H, Wolf T. Lung Ultrasound Findings in Patients with COVID-19. *SN Compr Clin Med*. 2020 Nov 1;2(11):2151–7.
83. Lu W, Zhang S, Chen B, Chen J, Xian J, Lin Y, et al. A Clinical Study of Noninvasive Assessment of Lung Lesions in Patients with Coronavirus Disease-19 (COVID-19) by Bedside Ultrasound. *Ultraschall in der Medizin - European Journal of Ultrasound*. 2020 Jun 15;41(3):300–7.
84. Yasukawa K, Minami T. Point-of-Care Lung Ultrasound Findings in Patients with COVID-19 Pneumonia. *Am J Trop Med Hyg*. 2020 Jun 3;102(6):1198–202.
85. Pare J, Camelo I, Mayo K, Leo M, Dugas J, Nelson K, et al. Point-of-care Lung Ultrasound Is More Sensitive than Chest Radiograph for Evaluation of COVID-19. *Western Journal of Emergency Medicine*. 2020 Jun 19;21(4):771–8.
86. Yassa M, Mutlu MA, Birol P, Kuzan TY, Kalafat E, Usta C, et al. Lung ultrasonography in pregnant women during the COVID-19 pandemic: an interobserver agreement study among obstetricians. *Ultrasonography*. 2020 Oct 1;39(4):340–9.
87. Møller-Sørensen H, Gjedsted J, Lind Jørgensen V, Lindskov Hansen K. COVID-19 Assessment with Bedside Lung Ultrasound in a Population of Intensive Care Patients Treated with Mechanical Ventilation and ECMO. *Diagnostics*. 2020 Jul 2;10(7):447.
88. Deng Q, Zhang Y, Wang H, Chen L, Yang Z, Peng Z, et al. Semiquantitative lung ultrasound scores in the evaluation and follow-up of critically ill patients with COVID-19: a single-center study. *Acad Radiol*. 2020 Oct 1;27(10):1363.
89. Bonadia N, Carnicelli A, Piano A, Buonsenso D, Gilardi E, Kadhim C, et al. Lung Ultrasound Findings Are Associated with Mortality and Need for Intensive Care Admission in COVID-

- 19 Patients Evaluated in the Emergency Department. *Ultrasound Med Biol*. 2020 Nov;46(11):2927–37.
90. Dargent A, Chatelain E, Kreitmann L, Quenot JP, Cour M, Argaud L. Lung ultrasound score to monitor COVID-19 pneumonia progression in patients with ARDS. Adrish M, editor. *PLoS One*. 2020 Jul 21;15(7):e0236312.
 91. Yassa M, Yirmibes C, Cavusoglu G, Eksi H, Dogu C, Usta C, et al. Outcomes of universal SARS-CoV-2 testing program in pregnant women admitted to hospital and the adjuvant role of lung ultrasound in screening: a prospective cohort study. *The Journal of Maternal-Fetal & Neonatal Medicine*. 2020 Nov 16;33(22):3820–6.
 92. Veronese N, Sbrogiò LG, Valle R, Marin L, Boscolo Fiore E, Tiozzo A. Prognostic Value of Lung Ultrasonography in Older Nursing Home Residents Affected by COVID-19. *J Am Med Dir Assoc*. 2020 Oct;21(10):1384–6.
 93. Zieleskiewicz L, Markarian T, Lopez A, Taguet C, Mohammedi N, Boucekine M, et al. Comparative study of lung ultrasound and chest computed tomography scan in the assessment of severity of confirmed COVID-19 pneumonia. *Intensive Care Med*. 2020 Sep 29;46(9):1707–13.
 94. Favot M, Malik A, Rowland J, Haber B, Ehrman R, Harrison N. Point-of-Care Lung Ultrasound for Detecting Severe Presentations of Coronavirus Disease 2019 in the Emergency Department: A Retrospective Analysis. *Crit Care Explor*. 2020 Aug;2(8):e0176.
 95. Ottaviani S, Franc M, Ebstein E, Demaria L, Lheure C, Debray MP, et al. Lung ultrasonography in patients with COVID-19: comparison with CT. *Clin Radiol*. 2020 Nov;75(11):877.e1-877.e6.
 96. Alharthy A, Faqihi F, Abuhamdah M, Noor A, Naseem N, Balhamar A, et al. Prospective Longitudinal Evaluation of Point-of-Care Lung Ultrasound in Critically Ill Patients With Severe COVID-19 Pneumonia. *Journal of Ultrasound in Medicine*. 2021 Mar 14;40(3):443–56.
 97. Mafort TT, Lopes AJ, Costa CH, Cal MS, Lopes MC, Silva BRA, et al. Changes in lung ultrasound of symptomatic healthcare professionals with COVID-19 pneumonia and their association with clinical findings. *Journal of Clinical Ultrasound*. 2020 Nov 21;48(9):515–21.

98. Lichter Y, Topilsky Y, Taieb P, Banai A, Hochstadt A, Merdler I, et al. Lung ultrasound predicts clinical course and outcomes in COVID-19 patients. *Intensive Care Med.* 2020 Oct 28;46(10):1873–83.
99. Iodice V, Pisaturo M, Fusco FM, Tambaro O, Parrella G, Flumeri GD, et al. Use of lung ultrasound in COVID-19: comparison with ultra-high-resolution computed tomography among 29 patients at “D. Cotugno” hospital, Naples, Italy. *Infezioni in Medicina.* 2020;28(3):346–50.
100. Dini FL, Bergamini C, Allegrini A, Scopelliti M, Secco G, Miccoli M, et al. Bedside wireless lung ultrasound for the evaluation of COVID-19 lung injury in senior nursing home residents. *Monaldi Archives for Chest Disease.* 2020 Sep 2;90(3):523–7.
101. Gil-Rodrigo A, Llorens P, Martínez-Buendía C, Luque-Hernández MJ, Espinosa B, Ramos-Rincón JM. Diagnostic yield of point-of-care ultrasound imaging of the lung in patients with COVID-19. *Emergencias.* 2020;32(5):340–4.
102. Fonsi GB, Sapienza P, Brachini G, Andreoli C, De Cicco ML, Cirillo B, et al. Is Lung Ultrasound Imaging a Worthwhile Procedure for Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2 Pneumonia Detection? *Journal of Ultrasound in Medicine.* 2021 Jun 7;40(6):1113–23.
103. Narinx N, Smismans A, Symons R, Frans J, Demeyere A, Gillis M. Feasibility of using point-of-care lung ultrasound for early triage of COVID-19 patients in the emergency room. *Emerg Radiol.* 2020 Dec 10;27(6):663–70.
104. Kalafat E, Yassa M, Koc A, Tug N, Baydemir K, Benlioglu C, et al. Utility of lung ultrasound assessment for probable SARS-CoV-2 infection during pregnancy and universal screening of asymptomatic individuals. *Ultrasound in Obstetrics & Gynecology.* 2020 Oct;56(4):624–6.
105. Li S, Qu YYL, Tu MMQ, Guo LYL, Zhang QQL, Lv CYC, et al. Application of lung ultrasonography in critically ill patients with COVID-19. *Echocardiography.* 2020;37(11):1838–43.
106. Castelao J, Graziani D, Soriano JB, Izquierdo JL. Findings and Prognostic Value of Lung Ultrasound in COVID-19 Pneumonia. *Journal of Ultrasound in Medicine.* 2021 Jul 16;40(7):1315–24.

107. Brahier T, Meuwly JY, Pantet O, Brochu Vez MJ, Gerhard Donnet H, Hartley MA, et al. Lung Ultrasonography for Risk Stratification in Patients with Coronavirus Disease 2019 (COVID-19): A Prospective Observational Cohort Study. *Clinical Infectious Diseases*. 2021 Dec 6;73(11):e4189–96.
108. Ramos Hernández C, Botana Rial M, Pazos Area LA, Núñez Fernández M, Pérez Fernández S, Rubianes González M, et al. Predicción de evolución desfavorable en pacientes hospitalizados por COVID-19 mediante ecografía pulmonar. *Arch Bronconeumol*. 2021 Jan 1;57(S1):47.
109. Zhu ST, Tao FY, Xu JH, Liao SS, Shen CL, Liang ZH, et al. Utility of Point-of-Care Lung Ultrasound for Clinical Classification of COVID-19. *Ultrasound Med Biol*. 2021 Feb 1;47(2):214.
110. Rojatti M, Regli IB, Zanforlin A, Ferretti E, Falk M, Strapazzon G, et al. Lung Ultrasound and Respiratory Pathophysiology in Mechanically Ventilated COVID-19 Patients—an Observational Trial. *SN Compr Clin Med*. 2020 Nov 25;2(11):1970–7.
111. Colombi D, Petrini M, Maffi G, Villani GD, Bodini FC, Morelli N, et al. Comparison of admission chest computed tomography and lung ultrasound performance for diagnosis of COVID-19 pneumonia in populations with different disease prevalence. *Eur J Radiol*. 2020 Dec;133:109344.
112. Haaksma ME, Heldeweg MLA, Lopez Matta JE, Smit JM, van Trigt JD, Nooitgedacht JS, et al. Lung ultrasound findings in patients with novel SARS-CoV-2. *ERJ Open Res*. 2020 Oct;6(4):238.
113. Pivetta E, Goffi A, Tizzani M, Locatelli SM, Porrino G, Losano I, et al. Lung Ultrasonography for the Diagnosis of SARS-CoV-2 Pneumonia in the Emergency Department. *Ann Emerg Med*. 2020;77(4):385–394.
114. Lieveld AWE, Kok B, Schuit FH, Azijli K, Heijmans J, van Laarhoven A, et al. Diagnosing COVID-19 pneumonia in a pandemic setting: Lung Ultrasound versus CT (LUVCT) – a multicentre, prospective, observational study. *ERJ Open Res*. 2020;6(4):539–2020.
115. Bosevski M, Janusevski F, Kapsarov K. Utility of Combined Echocardiography and Lung Ultrasound for Coronavirus Disease-19 Intensive Care Unit Patients: Case Series. *Open Access Maced J Med Sci*. 2020 Oct 22;8(T1):408–10.

116. Sorlini C, Femia M, Nattino G, Bellone P, Gesu E, Francione P, et al. The role of lung ultrasound as a frontline diagnostic tool in the era of COVID-19 outbreak. *Intern Emerg Med*. 2021;16(3):749–56.
117. Jalil BA, Khan A, Kugasia IR, Ijaz M. Lung ultrasound in early SARS-CoV-2 pneumonia and the LUS-CoV criteria. *Baylor University Medical Center Proceedings*. 2021;34(1):1–4.
118. Gibbons RC, Magee M, Goett H, Murrett J, Genninger J, Mendez K, et al. Lung Ultrasound vs. Chest X-Ray Study for the Radiographic Diagnosis of COVID-19 Pneumonia in a High-Prevalence Population. *J Emerg Med*. 2021 May 1;60(5):615–25.
119. Li R, Liu H, Qi H, Yuan Y, Zou X, Huang H, et al. Lung ultrasound assessment of acute respiratory distress syndrome caused by coronavirus disease 2019: An observational study. *Hong Kong Journal of Emergency Medicine*. 2021 Jan 3;28(1):8–14.
120. Perrone T, Soldati G, Padovini L, Fiengo A, Lettieri G, Sabatini U, et al. A New Lung Ultrasound Protocol Able to Predict Worsening in Patients Affected by Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2 Pneumonia. *Journal of Ultrasound in Medicine*. 2021 Aug 1;40(8):1627–35.
121. Alharthy A, Abuhamdah M, Balhamar A, Faqih F, Nasim N, Ahmad S, et al. Residual Lung Injury in Patients Recovering From COVID-19 Critical Illness. *Journal of Ultrasound in Medicine*. 2021 Sep 13;40(9):1823–38.
122. Haak SL, Renken IJ, Jager LC, Lameijer H, van der Kolk BY. Diagnostic accuracy of point-of-care lung ultrasound in COVID-19. *Emergency Medicine Journal*. 2021 Feb;38(2):94–9.
123. Allegorico E, Buonerba C, Bosso G, Pagano A, Porta G, Serra C, et al. The use of chest ultrasonography in suspected cases of COVID-19 in the emergency department. *Future Sci OA*. 2021 Jan;7(1):FSO635.
124. Recinella G, Marasco G, Tufoni M, Brizi M, Evangelisti E, Maestri L, et al. Clinical Role of Lung Ultrasound for the Diagnosis and Prognosis of Coronavirus Disease Pneumonia in Elderly Patients: A Pivotal Study. *Gerontology*. 2021;67(1):78–86.
125. Schmid B, Feuerstein D, Lang CN, Fink K, Steger R, Rieder M, et al. Lung ultrasound in the emergency department - a valuable tool in the management of patients presenting with respiratory symptoms during the SARS-CoV-2 pandemic. *BMC Emerg Med*. 2020 Dec 7;20(1):96.

126. Zanforlin A, Strapazzon G, Falk M, Gallina V, Viteritti A, Valzolgher L, et al. Lung Ultrasound in the Emergency Department for Early Identification of COVID-19 Pneumonia. *Respiration*. 2020 Dec 7;100(2):1–9.
127. Wangüemert Pérez AL, Figueira Gonçalves JM, Hernández Pérez JM, Ramallo Fariña Y, Del Castillo Rodriguez JC. Prognostic value of lung ultrasound and its link with inflammatory biomarkers in patients with SARS-CoV-2 infection. *Respir Med Res*. 2021 May;79:100809.
128. Bitar ZI, Shamsah M, Maadarani O, Bamasood OM, Bitar AZ, Alfoudri H. Lung Ultrasound and Sonographic Subpleural Consolidation in COVID-19 Pneumonia Correlate with Disease Severity. Tran QK, editor. *Crit Care Res Pract*. 2021 Jan 4;2021:1–6.
129. Ask B, Annmarie TL, Christian BL, Stefan P. Lung ultrasound as a prognostic tool in emergency patients clinically suspected of COVID-19. *Dan Med J*. 2021;68(2):A07200551.
130. de Alencar JCG, Marchini JFM, Marino LO, da Costa Ribeiro SC, Bueno CG, da Cunha VP, et al. Lung ultrasound score predicts outcomes in COVID-19 patients admitted to the emergency department. *Ann Intensive Care*. 2021 Dec 11;11(1):6.
131. Avdeev SN, Nekludova G V, Trushenko N V, Tsareva NA, Yaroshetskiy AI, Kosanovic D. Lung ultrasound can predict response to the prone position in awake non-intubated patients with COVID-19 associated acute respiratory distress syndrome. *Crit Care*. 2021 Dec 25;25(1):35.
132. Heldeweg MLA, Lopez Matta JE, Haaksma ME, Smit JM, Elzo Kraemer C V, de Grooth HJ, et al. Lung ultrasound and computed tomography to monitor COVID-19 pneumonia in critically ill patients: a two-center prospective cohort study. *Intensive Care Med Exp*. 2021 Dec 25;9(1):1.
133. Seiler C, Klingberg C, Hårdstedt M. Lung Ultrasound for Identification of Patients Requiring Invasive Mechanical Ventilation in COVID-19. *Journal of Ultrasound in Medicine*. 2021 Nov 1;40(11):2339–51.
134. Collins GS, Reitsma JB, Altman DG, Moons KGM. Transparent Reporting of a multivariable prediction model for Individual Prognosis Or Diagnosis (TRIPOD): The TRIPOD Statement. *British Journal of Surgery*. 2015;102(3):148–58.
135. Kevadiya BD, Machhi J, Herskovitz J, Oleynikov MD, Blomberg WR, Bajwa N, et al. Diagnostics for SARS-CoV-2 infections. *Nat Mater*. 2021;20(5):593–605.

136. Mento F, Perrone T, Macioce VN, Tursi F, Buonsenso D, Torri E, et al. On the Impact of Different Lung Ultrasound Imaging Protocols in the Evaluation of Patients Affected by Coronavirus Disease 2019. *Journal of Ultrasound in Medicine*. 2021 Oct 24;40(10):2235–8.
137. Myrstad M, Ihle-Hansen H, Tveita AA, Andersen EL, Nygård S, Tveit A, et al. National Early Warning Score 2 (NEWS2) on admission predicts severe disease and in-hospital mortality from Covid-19 - A prospective cohort study. *Scand J Trauma Resusc Emerg Med*. 2020;28(1):1–8.
138. Liang W, Liang H, Ou L, Chen B, Chen A, Li C, et al. Development and validation of a clinical risk score to predict the occurrence of critical illness in hospitalized patients with COVID-19. *JAMA Intern Med*. 2020;180(8):1081–9.
139. Swets JA. Measuring the Accuracy of Diagnostic Systems. *Science* (1979). 1988 Jun 3;240(4857):1285–93.
140. DeLong ER, DeLong DM, Clarke-Pearson DL. Comparing the Areas under Two or More Correlated Receiver Operating Characteristic Curves: A Nonparametric Approach. *Biometrics*. 1988 Sep;44(3):837.
141. Bujang MA, Baharum N. Guidelines of the minimum sample size requirements for Kappa agreement test. *Epidemiol Biostat Public Health*. 2017;14(2):e12267-1-e12267-10.
142. Rotondi MA, Donner A. A confidence interval approach to sample size estimation for interobserver agreement studies with multiple raters and outcomes. *J Clin Epidemiol*. 2012 Jul 1;65(7):778–84.
143. Kang H. Sample size determination and power analysis using the G*Power software. *J Educ Eval Health Prof*. 2021;18.
144. Page MJ, McKenzie JE, Bossuyt PM, Boutron I, Hoffmann TC, Mulrow CD, et al. The PRISMA 2020 statement: An updated guideline for reporting systematic reviews. *International Journal of Surgery*. 2021 Apr 1;88:105906.
145. Bossuyt PM, Reitsma JB, Bruns DE, Gatsonis CA, Glasziou PP, Irwig L, et al. STARD 2015: an updated list of essential items for reporting diagnostic accuracy studies. *BMJ*. 2015 Oct 28;351:h5527.
146. Gil-Rodríguez J, Martos-Ruiz M, Peregrina-Rivas JA, Aranda-Laserna P, Benavente-Fernández A, Melchor J, et al. Lung Ultrasound, Clinical and Analytic Scoring Systems as

- Prognostic Tools in SARS-CoV-2 Pneumonia: A Validating Cohort. *Diagnostics*. 2021;11(12):2211.
147. Ouzzani M, Hammady H, Fedorowicz Z, Elmagarmid A. Rayyan-a web and mobile app for systematic reviews. *Syst Rev*. 2016;5(1):1–10.
 148. Skopljanac I, Ivelja MP, Barcot O, Brdar I, Dolic K, Polasek O, et al. Role of lung ultrasound in predicting clinical severity and fatality in covid-19 pneumonia. *J Pers Med*. 2021 Aug 1;11(8):757.
 149. Falster C, Jacobsen N, Wulff Madsen L, Dahlerup Rasmussen L, Davidsen JR, Christie Knudtzen F, et al. Lung ultrasound may be a valuable aid in decision making for patients admitted with COVID-19 disease. *Eur Clin Respir J*. 2021;8(1).
 150. Hernández-Píriz A, Tung Chen Y, Jiménez-Virumbrales D, Ayala-Larrañaga I, Barba-Martín R, Canora-Lebrato J, et al. Usefulness of lung ultrasound in the early identification of severe COVID-19: results from a prospective study. *Med Ultrason*. 2022 May 25;24(2):146–52.
 151. Torres-Macho J, Sánchez-Fernández M, Arnanz-González I, Tung-Chen Y, Franco-Moreno AI, Duffort-Falcó M, et al. Prediction accuracy of serial lung ultrasound in COVID-19 hospitalized patients (Pred-echovid study). *J Clin Med*. 2021 Nov 1;10(21):4818.
 152. Espersen C, Platz E, Skaarup KG, Lassen MCH, Lind JN, Johansen ND, et al. Lung Ultrasound Findings Associated With COVID-19 ARDS, ICU Admission, and All-Cause Mortality. *Respir Care*. 2022 Jan 1;67(1):66–75.
 153. Sumbul HE, Koc AS, Pinar A, Aslan MZ, Gulumsek E, Koca H, et al. Modified Lung Ultrasound Score in Evaluating the Severity of Covid-19 Pneumonia. *Ultrasound Med Biol*. 2021 Aug 1;47(8):2080.
 154. Rubio-Gracia J, Giménez-López I, Garcés-Horna V, López-Delgado D, Sierra-Monzón JL, Martínez-Lostao L, et al. Point-of-care lung ultrasound assessment for risk stratification and therapy guiding in COVID-19 patients: a prospective noninterventional study. *European Respiratory Journal*. 2021 Sep 1;58(3):2004283.
 155. Tombini V, Di Capua M, Capsoni N, Lazzati A, Bergamaschi M, Gheda S, et al. Risk Stratification in COVID-19 Pneumonia - Determining the Role of Lung Ultrasound. *Ultraschall in der Medizin*. 2022 Apr 1;43(2):168–76.

156. Xian J, Pei X, Lu W, Zhong H, Lin Y, Jin H, et al. The clinical value of bedside ultrasound in predicting the severity of coronavirus disease-19 (COVID-19). *Ann Transl Med.* 2021 Feb;9(4):336–336.
157. Yasukawa K, Minami T, Boulware DR, Shimada A, Fischer EA. Point-of-Care Lung Ultrasound for COVID-19: Findings and Prognostic Implications From 105 Consecutive Patients. *J Intensive Care Med.* 2021;36(3):334–42.
158. Lieveveld AWE, Kok B, Azijli K, Schuit FH, van de Ven PM, de Korte CL, et al. Assessing COVID-19 pneumonia—Clinical extension and risk with point-of-care ultrasound: A multicenter, prospective, observational study. *J Am Coll Emerg Physicians Open.* 2021 Jun;2(3).
159. Trias-Sabrià P, Molina-Molina M, Aso S, Argudo MH, Diez-Ferrer M, Sabater J, et al. Lung Ultrasound Score to Predict Outcomes in COVID-19. *Respir Care.* 2021 Aug 1;66(8):1263–70.
160. Tana C, Ricci F, Coppola MG, Mantini C, Lauretani F, Campanozzi D, et al. Prognostic Significance of Chest Imaging by LUS and CT in COVID-19 Inpatients: The ECOVID Multicenter Study. *Respiration.* 2022;101(2):122–31.
161. Lai SY, Meinke M, Hoffman B, Doff M, Beals T. Lung ultrasound score in COVID-19- correlation with lung function, intubation, and mortality: A systematic review. *Academic Emergency Medicine.* 2021;28(SUPPL 1):S353-353.
162. Mongodi S, De Luca D, Colombo A, Stella A, Santangelo E, Corradi F, et al. Quantitative Lung Ultrasound: Technical Aspects and Clinical Applications. *Anesthesiology.* 2021;134(6):949–65.
163. Barssoum K, Victor V, Salem A, Kumar A, Mubasher M, Hassib M, et al. Echocardiography, lung ultrasound, and cardiac magnetic resonance findings in COVID-19: A systematic review. *Echocardiography.* 2021 Jul 8;echo.15152.
164. Pecho-Silva S, Navarro-Solsol AC, Taype-Rondan A, Torres-Valencia J, Arteaga-Livias K, Herriman DA, et al. Pulmonary Ultrasound in the Diagnosis and Monitoring of Coronavirus Disease (COVID-19): A Systematic Review. *Ultrasound Med Biol.* 2021 Aug;47(8):1997–2005.
165. Volpicelli G, Gargani L. Sonographic signs and patterns of COVID-19 pneumonia. *Ultrasound J.* 2020;12(1):1–3.

166. Smargiassi A, Soldati G, Torri E, Mento F, Milardi D, Del Giacomo P, et al. Lung Ultrasound for COVID-19 Patchy Pneumonia: Extended or Limited Evaluations? *Journal of Ultrasound in Medicine*. 2021 Mar 20;40(3):521–8.
167. Izcovich A, Ragusa MA, Tortosa F, Marzio MAL, Agnoletti C, Bengolea A, et al. Prognostic factors for severity and mortality in patients infected with COVID-19: A systematic review. *PLoS One*. 2020;15(11):e0241955.
168. Dogra N. A Breach in the Protocol: A New Lung Ultrasound Protocol Able to Predict Worsening in Patients Affected by Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2 Pneumonia. *Journal of Ultrasound in Medicine*. 2021 Oct 22;40(10):2261–2261.
169. Lichtenstein DA, Mezière GA. Relevance of Lung Ultrasound in the Diagnosis of Acute Respiratory Failure: The BLUE Protocol. *Chest*. 2008;134(1):117–25.
170. Jasiński T, Stefaniak J. COVID-19 and haemodynamic failure: a point of view on mechanisms and treatment. *Anaesthesiol Intensive Therapy*. 2020;52(5):409–17.
171. Manson JJ, Crooks C, Naja M, Ledlie A, Goulden B, Liddle T, et al. COVID-19-associated hyperinflammation and escalation of patient care: a retrospective longitudinal cohort study. *Lancet Rheumatol*. 2020;2(10):594–602.
172. Schalekamp S, Bleeker-Rovers CP, Beenen LFM, Quarles van Ufford HME, Gietema HA, Laurant Stöger J, et al. Chest CT in the Emergency Department for Diagnosis of COVID-19 Pneumonia: Dutch Experience. *Radiology*. 2021;298(2):98–106.
173. Liu H, Chen J, Yang Q, Lei F, Zhang C, Qin JJ, et al. Development and validation of a risk score using complete blood count to predict in-hospital mortality in COVID-19 patients. *Med*. 2021;2(4):435–47.
174. Grifoni E, Valoriani A, Cei F, Vannucchi V, Moroni F, Pelagatti L, et al. The CALL Score for Predicting Outcomes in Patients With COVID-19. *Clinical Infectious Diseases*. 2021;72(1):182–3.
175. Alfaro-Martínez JJ, Calbo Mayo J, Molina Cifuentes M, Abizanda Soler P, Guillén Martínez S, Rodríguez Marín Y, et al. Generation and validation of in-hospital mortality prediction score in COVID-19 patients: Alba-score. *Curr Med Res Opin*. 2021;37(5):719–26.
176. Yoshioka T, Funada S, Luo Y. The Inherent Problems With the Generalizability of the CALL Score: Towards Reliable Clinical Prediction Models for Coronavirus Disease 2019 (COVID-19). *Clinical Infectious Diseases*. 2021 Nov 2;73(9):e2818–e2818.

177. García Clemente MM, Herrero Huertas J, Fernández Fernández A, De La Escosura Muñoz C, Enríquez Rodríguez AI, Pérez Martínez L, et al. Assessment of risk scores in Covid-19. *Int J Clin Pract.* 2020;e13705.
178. Saleh A, Ahmed M, Abdel-lateif A. Comparison of the Mortality Prediction of Different ICU Scoring Systems (APACHE II and III, SAPS II, and SOFA) in Acute Respiratory Distress Syndrome Patients. *Chest.* 2016;149(4):A147.
179. Shi Y, Pandita A, Hardesty A, McCarthy M, Aridi J, Weiss ZF, et al. Validation of pneumonia prognostic scores in a statewide cohort of hospitalised patients with COVID-19. *Int J Clin Pract.* 2021;75(3):e13926.
180. Holten AR, Nore KG, Tveiten CEVWK, Olasveengen TM, Tonby K. Predicting severe COVID-19 in the Emergency Department. *Resusc Plus.* 2020;4:100042.
181. Buda N, Andruszkiewicz P, Czuczwar M, Gola W, Kosiak W, Nowakowski P, et al. Consensus of the Study Group for Point-of-Care Lung Ultrasound in the intensive care management of COVID-19 patients. *Anaesthesiol Intensive Ther.* 2020;52(2):83–90.
182. Gargani L, Soliman-Aboumarie H, Volpicelli G, Corradi F, Pastore MC, Cameli M. Why, when, and how to use lung ultrasound during the COVID-19 pandemic: enthusiasm and caution. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging.* 2020 Sep 1;21(9):941–8.
183. Smargiassi A, Inchingolo R, Soldati G, Copetti R, Marchetti G, Zanforlin A, et al. The role of chest ultrasonography in the management of respiratory diseases: Document II. *Multidiscip Respir Med.* 2013 Aug 9;8(8):1–10.
184. Sperandeo M, Varriale A, Sperandeo G, Polverino E, Feragalli B, Piattelli ML, et al. Assessment of ultrasound acoustic artifacts in patients with acute dyspnea: a multicenter study. *Acta radiol.* 2012 Oct 1;53(8):885–92.
185. Altman DG. *Practical Statistics for Medical Research.* Chapman and Hall; 1991. 277–300 p.
186. Andrés AM, Marzo PF. Delta: A new measure of agreement between two raters. *British Journal of Mathematical and Statistical Psychology.* 2004 May 1;57(1):1–19.
187. Šustić A, Mirošević M, Szuldrzynski K, Marčun R, Haznadar M, Podbegar M, et al. Inter-observer reliability for different point-of-care lung ultrasound findings in mechanically ventilated critically ill COVID-19 patients. *J Clin Monit Comput.* 2022 Feb 1;36(1):279–81.

188. Herraiz JL, Freijo C, Camacho J, Muñoz M, González R, Alonso-Roca R, et al. Inter-Rater Variability in the Evaluation of Lung Ultrasound in Videos Acquired from COVID-19 Patients. *Applied Sciences*. 2023 Jan 18;13(3):1321.
189. Baloesu C, Chen A, Schnittke N, Hicks B, Zhu M, Kaili M, et al. Development and interobserver reliability of a rating scale for lung ultrasound pathology in lower respiratory tract infection. *WFUMB Ultrasound Open*. 2023 Dec 1;1(2):100006.
190. Li W, Fu M, Qian C, Liu X, Zeng L, Zhou H, et al. Bedside lung ultrasound score (LUSS) on assessing pneumonia in COVID-19 neonates. *Authorea Preprints*. 2020 Sep 24;
191. Dominguez-Lara SA. El odds ratio y su interpretación como magnitud del efecto en investigación. *Educación Médica*. 2018 Jan;19(1):65–6.
192. Zotzmann V, Lang CN, Wengenmayer T, Bemtgen X, Schmid B, Mueller-Peltzer K, et al. Combining lung ultrasound and Wells score for diagnosing pulmonary embolism in critically ill COVID-19 patients. *J Thromb Thrombolysis*. 2021 Jul 3;52(1):76–84.

APÉNDICES

Autor y fecha de publicación	Riesgo de sesgo				Preocupaciones sobre aplicabilidad		
	Selección de pacientes	Prueba índice	Estándar de referencia	Discurso y tiempo	Selección de pacientes	Prueba índice	Estándar de referencia
Lu(83), 15/04/2020	Bajo	Bajo	Bajo	Bajo	Bajo	Bajo	Bajo
Yasukawa(84), 24/04/2020	Bajo	Incierto	Bajo	Bajo	Bajo	Bajo	Bajo
Xing(75), 28/04/2020	Incierto	Incierto	Bajo	Alto	Bajo	Bajo	Bajo
Tan(71), 05/06/2020	Alto	Incierto	Bajo	Bajo	Incierto	Bajo	Bajo
Bar(72), 10/06/2020	Alto	Bajo	Bajo	Bajo	Incierto	Bajo	Bajo
Pare(85), 19/06/2020	Bajo	Bajo	Bajo	Bajo	Bajo	Incierto	Bajo
Nouvenne(40), 22/06/2020	Bajo	Bajo	Bajo	Bajo	Bajo	Bajo	Bajo
Yassa (86), 30/06/2020	Bajo	Bajo	Bajo	Bajo	Bajo	Bajo	Bajo
Møller-Sørensen(87), 02/07/2020	Incierto	Bajo	Bajo	Bajo	Bajo	Bajo	Bajo
Ye(76), 09/07/2020	Bajo	Bajo	Bajo	Alto	Bajo	Bajo	Bajo
Deng(88), 14/07/2020	Bajo	Bajo	Bajo	Bajo	Bajo	Bajo	Bajo
Bonadia(89), 15/07/2020	Bajo	Incierto	Bajo	Bajo	Bajo	Bajo	Bajo
Dargent(90), 21/07/2020	Incierto	Incierto	Bajo	Bajo	Bajo	Bajo	Bajo
Zhang(77), 22/07/2020	Bajo	Incierto	Bajo	Alto	Incierto	Incierto	Bajo
Yassa(91), 28/07/2020	Bajo	Incierto	Bajo	Bajo	Bajo	Bajo	Bajo
Veronese(92), 29/07/2020	Bajo	Incierto	Bajo	Bajo	Bajo	Bajo	Bajo
Zieleskiewicz(93), 29/07/2020	Bajo	Incierto	Bajo	Bajo	Incierto	Bajo	Bajo
Favot(94), 31/07/2020	Bajo	Bajo	Bajo	Bajo	Bajo	Bajo	Bajo

Gaspardone(78), 08/08/2020	Bajo	Incierto	Bajo	Alto	Bajo	Bajo	Bajo
Ottaviani(95), 12/08/2020	Bajo	Bajo	Bajo	Incierto	Bajo	Bajo	Bajo
Alharthy(96), 14/08/2020	Bajo	Incierto	Bajo	Bajo	Bajo	Bajo	Bajo
Thomaz(97), 21/08/2020	Bajo	Incierto	Bajo	Incierto	Bajo	Bajo	Bajo
Lichter(98), 28/08/2020	Bajo	Bajo	Bajo	Bajo	Incierto	Bajo	Bajo
Iodice(99), 01/09/2020	Bajo	Bajo	Bajo	Bajo	Incierto	Incierto	Bajo
Dini(100), 02/09/2020	Bajo	Incierto	Bajo	Incierto	Bajo	Bajo	Bajo
Gil(101), 04/09/2020	Bajo	Incierto	Bajo	Bajo	Incierto	Bajo	Bajo
Battista(102), 07/09/2020	Bajo	Bajo	Bajo	Bajo	Bajo	Bajo	Bajo
Narinx(103), 10/09/2020	Bajo	Bajo	Bajo	Bajo	Incierto	Bajo	Bajo
Kalafat(104), 11/09/2020	Bajo	Bajo	Bajo	Incierto	Bajo	Bajo	Bajo
Li(105), 15/09/2020	Bajo	Incierto	Bajo	Incierto	Incierto	Bajo	Bajo
Castelao(106), 16/09/2020	Bajo	Bajo	Bajo	Bajo	Bajo	Bajo	Bajo
Cocconcelli(79), 16/09/2020	Bajo	Incierto	Bajo	Alto	Bajo	Bajo	Bajo
Brahier(107), 17/09/2020	Bajo	Bajo	Bajo	Bajo	Bajo	Bajo	Bajo
Ramos-Hernández(108), 21/09/2020	Incierto	Incierto	Bajo	Bajo	Bajo	Bajo	Bajo
Zhu(109), 21/09/2020	Bajo	Incierto	Bajo	Bajo	Incierto	Bajo	Bajo
Rojatti(110), 25/09/2020	Bajo	Incierto	Bajo	Bajo	Bajo	Bajo	Bajo
Marggrander(82), 01/10/2020	Bajo	Incierto	Bajo	Incierto	Incierto	Alto	Bajo
Bosso(73), 03/10/2020	Bajo	Alto	Bajo	Incierto	Bajo	Bajo	Bajo

Colombi(111), 08/10/2020	Bajo	Incierto	Bajo	Bajo	Incierto	Bajo	Bajo
Haaksma(112), 08/10/2020	Bajo	Bajo	Bajo	Incierto	Bajo	Bajo	Bajo
Pivetta(113), 12/10/2020	Bajo	Bajo	Bajo	Bajo	Bajo	Bajo	Bajo
Lieveld(114), 15/10/2020	Bajo	Bajo	Bajo	Bajo	Bajo	Bajo	Bajo
Zhu(80), 16/10/2020	Bajo	Bajo	Bajo	Alto	Bajo	Bajo	Bajo
Bosevski(115), 22/10/2020	Incierto	Incierto	Bajo	Incierto	Bajo	Incierto	Bajo
Sorlini(116), 22/10/2020	Bajo	Incierto	Bajo	Bajo	Incierto	Bajo	Bajo
Jalil(117), 26/10/2020	Bajo	Bajo	Bajo	Bajo	Bajo	Bajo	Bajo
Gibbons(118), 29/10/2020	Bajo	Incierto	Bajo	Bajo	Incierto	Bajo	Bajo
Li(119), 03/11/2020	Bajo	Incierto	Bajo	Bajo	Bajo	Incierto	Bajo
Zotzmann(192), 03/11/2020	Bajo	Bajo	Bajo	Incierto	Bajo	Bajo	Bajo
Perrone(120), 06/11/2020	Bajo	Incierto	Bajo	Bajo	Bajo	Bajo	Bajo
Alharthy(121), 13/11/2020	Bajo	Incierto	Bajo	Bajo	Bajo	Bajo	Bajo
Haak(122), 18/11/2020	Bajo	Bajo	Bajo	Bajo	Bajo	Bajo	Bajo
Allegorico(123), 01/12/2020	Bajo	Incierto	Bajo	Bajo	Incierto	Bajo	Bajo
Recinella(124), 03/12/2020	Bajo	Incierto	Bajo	Bajo	Bajo	Bajo	Bajo
Schmid(125), 07/12/2020	Bajo	Bajo	Bajo	Bajo	Bajo	Bajo	Bajo
Zanforlin(126), 07/12/2020	Bajo	Incierto	Bajo	Bajo	Incierto	Bajo	Bajo
Wangüemert Pérez(127), 17/12/2020	Bajo	Incierto	Bajo	Bajo	Bajo	Bajo	Bajo
Ji(81), 22/12/2020	Bajo	Bajo	Bajo	Alto	Bajo	Bajo	Bajo

Speidel(74), 25/12/2020	Bajo	Alto	Bajo	Bajo	Bajo	Bajo	Bajo
Ibrahim(128), 04/01/2021	Bajo	Bajo	Bajo	Bajo	Bajo	Bajo	Bajo
Bock(129), 07/01/2021	Bajo	Bajo	Bajo	Bajo	Bajo	Bajo	Bajo
García de Alencar(130), 11/01/2021	Bajo	Bajo	Bajo	Bajo	Incierto	Bajo	Bajo
Boero(35), 24/01/2021	Bajo	Incierto	Bajo	Bajo	Bajo	Bajo	Bajo
Avdeev(131), 25/01/2021	Bajo	Incierto	Bajo	Incierto	Bajo	Bajo	Bajo
Heldeweg(132), 25/01/2021	Bajo	Bajo	Bajo	Incierto	Bajo	Bajo	Bajo
Seiler(133), 26/01/2021	Bajo	Incierto	Bajo	Bajo	Incierto	Bajo	Bajo

Apéndice A. Calidad de los estudios incluidos acorde a los cuatro dominios descritos en la herramienta QUADAS-2(69).

Características	Nº estudios (%)
<u>Continente</u>	
Europa	41 (62.1)
Asia	18 (27.3)
Norte América	5 (7.6)
Sudamérica	2 (3.0)
<u>Diseño del estudio</u>	
Cohorte prospectiva	25 (37.9)
Cohorte retrospectiva	24 (36.4)
Casos y controles retrospectivos	2 (3.0)
Transversal	2 (3.0)
No especificado	13 (19.7)
<u>Situación clínica donde la EP se realizó</u>	
SUE	22 (33.3)
Hospital (ingresados y UCI)	13 (19.7)
Ingresados	12 (18.2)
UCI	11 (16.7)
SUE y UCI	1 (1.5)
Ingresadas embarazadas	3 (4.5)
Domicilio	1 (1.5)
Residencias	2 (3.0)
Unidad de rehabilitación	1 (1.5)
<u>Nº de pacientes COVID-19 incluidos</u>	
10 – 29	23 (34.8)
30 – 99	31 (47.0)
100 – 500	12 (18.2)
<u>Momento de adquisición de la EP</u>	
Primeras 24 horas de admisión	40 (60.6)
Primeros 5 días de admisión	6 (9.1)
Tras una mediana de > 5 días	5 (7.6)
Al alta	1 (1.5)
Tras examen fetal	1 (1.5)
No especificado	13 (19.7)
<u>Cegamiento de los examinadores</u>	
Sí	34 (51.5)
No	32 (48.5)
<u>Tipo de cegamiento</u>	
Datos clínicos	16 (47.1)
RT-PCR	15 (44.1)
TC o radiografía de tórax	12 (35.3)

No especificado	4 (11.8)
<u>Áreas torácicas examinadas</u>	
< 12	16 (24.2)
12	35 (53.0)
> 12	8 (12.1)
No especificado	7 (10.6)
<u>Principal tipo de sonda empleado</u>	
Convexa	41 (62.1)
Lineal	7 (10.6)
Sectorial	4 (6.1)
No especificado	14 (21.2)

***SUE**: Servicio de urgencias y emergencias, **UCI**: Unidad de cuidados intensivos, **RT-PCR**: Reacción en cadena de la polimerasa, **TC**: Tomografía computarizada.

Apéndice B. Características de los artículos incluidos.

Características	Resultados
<u>Casos confirmados COVID-19</u> (n)	4687
<u>Edad</u> (media edad; n)	58 (3581)
<u>Nº de artículos acorde a la edad media/mediana</u> (N, %)	
≥ 25 y < 50 años	7 (10.4)
≥ 50 y < 70 años	47 (70.1)
≥ 70 y < 90 años	4 (6.0)
ND	8 (11.9)
<u>Sexo</u> (N, %)	
Hombre	2048 (43.7)
Mujer	1602 (34.2)
ND	1037 (22.1)
<u>IMC</u> (media kg/m²; n)	26.2 (1346)
<u>Hospitalizados</u> (N, %)	3028 (64.6)
Planta de hospitalización o cuidados intermedios	1423 (30.4)
UCI	816 (17.4)
No especificado (en planta o UCI)	641 (13.7)
Unidad de embarazadas	148 (3.2)
<u>No hospitalizados</u> (N, %)	727 (15.5)
Domicilio	515 (11.0)
Residencia	142 (3.0)
Unidad de rehabilitación	70 (1.5)
<u>No especificado</u> (pacientes del SUE bien hospitalizados o seguidos en domicilio) (N, %)	932 (19.9)

***N**: Nº de artículos, **n**: Nº de pacientes, **ND**: no disponible.

Apéndice C. Características agrupadas de los pacientes con COVID-19 confirmada.

Estudio	Casos COVID-19 (N)	Líneas B (%)	Al menos 3 líneas B (%)	Líneas B separadas (%)	Líneas B coalescentes (%)	Pulmón blanco (%)	Alteraciones pleurales (%)	Engrosamiento pleural (%)	Línea pleural irregular (%)	Línea pleural fragmentada (%)	Consolidación (%)	Consolidación subpleural (%)	Consolidación parenquimatosa (%)	Derrame pleural (%)	Broncograma aéreo (%)	Neumotórax (%)	Bilateral (%)	Unilateral (%)	LUS
Lu (83)	30		90	17	50	10		10					20	3	7	3	73	17	10.6
Yasukawa (84)	10	100				50		100	100			50	10	0					
Xing (75)	20	100		55	90		100						50	10			100	0	
Tan (71)	12	100			33	83		100	75	50		42	0	8		0			
Pare (85)	27	89	85				78	78				37							
Nouvenne (40)	26		27		65							65	50	4	8		100	0	15.0
Møller-Sørensen (87)	10	100						100			100			50					
Ye (76)	23													17					6.8
Deng (88)	128	100			66		95					50		9	5	2			12.6
Bonadia (89)	41																		13.4
Dargent (90)	10																		22.0
Zhang (77)	28	100						61					68	4					
Veronese (92)	48																		3.0
Zieleskiewicz (93)	100		96						32		32			6		0	85	11	15.3
Favor (94)	40			55	90							45					85	5	
Gaspardone (78)	70																		7.5

Ottaviani (95)	21	90				62							
Alharthy (96)	89	100		7	8		79		27	22		3	79 21
Thomaz (97)	722		41		20				5			28	28 1.7
Lichter (98)	120					83			78	8			15.0
Iodice (99)	29	100			17				97			100	0
Battista (102)	44	100				86		45		18	39	75	25
Narinx (103)	15		93										
Kalafat (104)	82												9.2
Li (105)	91	65			62		7			53	43	22	
Castelao (106)	63							83		5		94	6 15.3
Cocconcelli (79)	25												7.0
Brahier (107)	80		50		60		70		25		25		79 6 10.0
Ramos (108)	44		75			25			59		30		7.0
Zhu (109)	27												11.8
Rojatti (110)	34												11.2
Marggrander (82)	17		53						29	18	18		
Bosso (73)	26												18.1
Haaksma (112)	24												19.0
Zhu (80)	48	71				21		13		4		58	21 5.3
Bosevski (115)	17		47			53				0	6		

Sorlini (116)	287	92					39		8		86	7					
Jalil (117)	36		67	92		92		58	0								
Gibbons (118)	83	98				33											
Li (119)	42		86			76		71		24	10						
Zotzmann (192)	20	95	70		55	95		90		50							
Perrone (120)	52									48		23.8					
Alharthy (121)	171			67	83	91				27							
Allegorico (123)	42											14.0					
Recinella (123)	37		100			32	100	41		89	59	46	27		97	3	12.0
Zanforlin (126)	46												2				
Wangüemert Pérez (127)	45																9.7
Ji (81)	280	89	63		12			35	11			16	2				
Ibrahim (128)	77																27.0
Bock (129)	12	92	58				75		75	67			17				
García de Alencar (130)	180																18.7
Boero (35)	211																13.4
Avdeev (131)	22																17.8
Seiler (133)	72		96							88	42	6					15.7

Apéndice D. Datos detallados de los hallazgos ecográficos pulmonares de los estudios incluidos.

Artículos	EP sensibilidad (%)	EP especificidad (%)	Criterio	Características de la población (n media, edad, IMC; % hombres)	
				COVID +	COVID –
Bar (72)	96.8%	62.3%	≥ 3 líneas B en tórax superior; consolidación y pleura engrosada en tórax inferior; y pleura engrosada.	31, 66.8 años, 30.0 kg/m ² ; 35%	69, 68.7 años, 26.4 kg/m ² ; 44%
Pare (85)	88.9%	56.3%	Cualquier línea B.	27, 53.0 años, 31.7 kg/m ² ; 59.3%	16, 50.0 años, 31.3 kg/m ² ; 31.3%
Yassa (86)	72.1%	77.8%	LUS ≥ 1.	43 mujeres embarazadas	9 mujeres embarazadas
Yassa (91)	73.9%	94.1%	LUS ≥ 1.	23 mujeres embarazadas	273 mujeres embarazadas
Favor (94)	70.0%	75.0%	Edema pulmonar bilateral no dependiente (líneas B bilaterales con recuento superior ≥ recuento inferior y sin derrames pleurales).	40, 69 años, 31 kg/m ² ; 60%	16, 63 años, 29 kg/m ² ; 63%
Dini (100)	78.7%	57.1%	LUS ≥ 1.	94	56
Gil (101)	100.0%	80.6%	Cualquier patrón no compatible con las líneas A en todas las zonas intercostales.	27, 48 años; 33.3%	31, 45 años; 16.1%
Battista (102)	68.2%	78.9%	No especificado.	44, 66 años; 65.9%	19, 61 años; 63.2%
Narinx (103)	93.3%	21.3%	≥ 3 líneas B.	15, 49.9 años; 60.0%	75, 50.5 años; 42.7%
Bosso (73)	73.1%	90.3%	LUS > 12.5.	26, 66 años; 69.2%	27, 65 años; 70.4%
Colombi (111)	93.5%	28.3%	No especificado.	341	145
Pivetta (113)	94.4%	95.0%	Síndrome intersticial focal o difuso con zonas preservadas, consolidaciones subpleurales y línea pleural irregular o engrosada.	107, 62.8 años; 54.1%	121, 50.3 años; 43.7%
Lieveld (114)	91.9%	71.0%	≥ 3 líneas B y/o consolidación en ≥ 2 zonas unilateralmente o en ≥ 1 zona bilateralmente.	86, 63.4 años; 58.1%	100, 64.1 años; 58.0%
Sorlini (116)	92.0%	64.9%	(A) Síndrome pulmonar intersticial (B) Patrón pulmonar intersticial (C) Pulmón blanco (líneas B coalescentes) en ≥ 2 zonas. (D) Consolidaciones subpleurales.	287	97
Jalil (117)	86.1%	90.9%	Líneas B multifocales coalescentes, pleura irregular y ausencia de derrame pleural moderado o grande.	36, 62.5 años, 30.5 kg/m ² ; 52%	33, 65 años, 29 kg/m ² ; 42%

Gibbons (118)	97.6%	33.3%	≥ 3 líneas B ó una única línea B coalescente que abarcara un tercio o más del espacio intercostal distal visualizado.	83, 56 años; 43.4%	27, 64 años; 55.6%
Haak (122)	95.8%	59.4%	Línea pleural irregular, líneas B múltiples o coalescentes, consolidaciones subpleurales y pequeños derrames pleurales.	24	69
Schmid (125)	76.9%	77.1%	Distribución parcheada bilateral de uno de los siguientes: irregularidad de la línea pleural ó ≥ 3 líneas B por espacio intercostal ó pequeña consolidación subpleural (< 1,5 cm) ó ausencia de derrame pleural ó derrame pleural pequeño + apariencia unilateral de ≥ 2 de los criterios anteriores.	39, 61 años, 26.3 kg/m ² ; 56.4%	96, 60 años, 26.3 kg/m ² ; 53.1%
Speidel (74)	90.9%	76.3%	LUS ≥ 8.	11, 76.0 años; 73%	38, 69.5 años; 47%
Ibrahim (128)	97.4%	90.6%	(A) Distribución parcheada de múltiples líneas B coalescentes y separadas con el signo del haz de luz, con separación bilateral y bien delimitada de grandes áreas "preservadas" (B) Pleura deslizante y puede aparecer irregular y fragmentada (C) Múltiples pequeñas consolidaciones subpleurales limitadas a la periferia de los pulmones.	77, 53 años; 83%	32, 68 años; 50%
Bock (129)	91.7%	64.8%	Deslizamiento pulmonar, pulso pulmonar, punto pulmonar, múltiples líneas B (≥ 3 por espacio intercostal) o pleura visceral engrosada o fragmentada.	12, 68 años; 58%	71, 63 años; 46%

Apéndice E. Sensibilidad y especificidad de la EP en el diagnóstico de COVID-19 (utilizando RT-RCP como patrón de referencia).

	Todos los pacientes (n = 81)	Mal desenlace (n = 21)	Desenlace favorable (n = 60)	Valor p	Muerte 28 días (n = 9)	Supervivencia 28 días (n = 72)	Valor p
Edad	62	61	62	0.550	73	59	0.001
(mediana, RIQ)	(52-72)	(47.5-72.3)	(52.8-71.3)		(72-78)	(51-70)	
Sexo							
Hombre (%)	66.7	75	63.9	0.362	55.6	68.1	0.292
Mujer (%)	33.3	25	36.1		44.4	31.9	
Peso [kg]	84	84	84	0.852	83.9	84	0.733
(media, DE)	(1.9)	(3.3)	(2.3)		(7.3)	(1.9)	
Altura [cm]	168.7	168	168.9	0.653	165.8	169	0.868
(media, DE)	(1.1)	(2.1)	(1.3)		(3.7)	(1.2)	
Demencia (%)	2.5	0	3.3	0.412	0	2.7	0.635
EPOC (%)	4.9	10	3.3	0.229	33.3	1.4	0.001
ERC (%)	12.4	15	11.7	0.678	33.3	9.7	0.023
Diabetes mellitus (%)	28.4	25	30	0.698	55.6	25	0.153
Hipertensión (%)	46.9	30	53.3	0.081	55.6	45.8	0.854
Obesidad (%)	34.6	40	33.3	0.600	44.4	33.3	0.505
Neoplasia (%)	15.2	20	13.6	0.414	33.3	12.9	0.064
Virus hepatitis B (%)	0	0	0	-	0	0	-
Enfermedad cerebrovascular (%)	5.1	5	5.1	0.964	0	5.7	0.491
Enfermedad cardiovascular (%)	8.9	0	11.9	0.119	0	10	0.352
Insuficiencia cardíaca (%)	7.6	15	5.1	0.122	22.2	5.7	0.050
Inmunosupresión (%)	6.4	10	5.1	0.400	22.2	4.3	0.023
Nº comorbilidades	1	1	1	0.402	2	1	0.006
(mediana, RIQ)	(0-2)	(0-2)	(0-2)		(2-3)	(0-2)	
Días de síntomas	8	7	9	0.071	5	8	0.057
(mediana, RIQ)	(5-10)	(4.75-9)	(6-10)		(4-6)	(7-10)	
Disnea (%)	69.1	75	66.7	0.513	66.7	69.4	0.705
Tos (%)	76.5	75	76.7	0.851	66.7	77.8	0.914
Alteración nivel consciencia (%)	3.7	5	3.3	0.724	22.2	1.3	0.001
Fiebre (%)	44.4	50	41.7	0.466	44.4	44.4	0.598
SaO₂ [%]	96.2	95.2	96.6	0.012	95	96.4	0.014
(media, DE)	(0.2)	(0.6)	(0.2)		(0.9)	(0.24)	
O₂ suplementario (%)	64.2	85	56.7	0.025	77.8	62.5	0.502
FR [respiraciones/min]	24	26	21	0.009	24	24	0.245
(mediana, RIQ)	(20-28)	(24-28)	(18-24.5)		(22-28)	(21-28)	
FC [latidos/min]	81	85	76	0.030	82	81	0.692
(mediana, RIQ)	(70-90)	(79.5-96)	(67.8-89)		(73-86)	(70-90)	

PAS [mmHg]	127.3	127.5	127.2	0.939	130.9	126.8	0.893
(media, DE)	(1.7)	(2.9)	(2.1)		(7.3)	(1.7)	
Rx. tórax [RALE]	4	4	4	0.019	5	4	0.001
(mediana, RIQ)	(3-5)	(3-5)	(3-5)		(5-8)	(3-5)	
TEP TC (%)	8.6	5	10.0	0.504	11.1	8.3	0.682
PaO₂ – FiO₂	366.3	306.2	388.3	0.001	289.9	373.1	0.015
(media, DE)	(10.8)	(23)	(11.1)		(30.8)	(10.8)	
Glucosa [mg/dL]	147.2	126.75	154	0.139	160.7	145.5	0.862
(media, DE)	(7.5)	(9.5)	(9.4)		(22.2)	(8)	
FGE [ml/min/1,73m ²]	80	75	81	0.330	52.6	83.4	0.001
(media, DE)	(2.8)	(5.9)	(3.1)		(7.4)	(2.7)	
AST [U/L]	52.6	66	48.6	0.920	39.2	47.6	0.837
(media, DE)	(6.3)	(17.7)	(6.1)		(6.7)	(6.5)	
Ferritina [ng/mL]	824.6	745.8	848.4	0.814	681.5	832.5	0.914
(media, DE)	(80.7)	(132.7)	(99.3)		(183.3)	(87.7)	
> 700 ng/mL (%)	44.4	45	43.3	0.852	33.3	45.2	0.731
LDH [U/L]	337.2	365.9	329.6	0.738	339.8	336.9	0.849
(media, DE)	(13.3)	(33.4)	(14)		(44.9)	(14)	
> 400 U/L (%)	21	30	18.3	0.254	22.2	20.8	0.769
PCR [mg/L]	91.5	84.2	92.4	0.473	91.5	91.5	0.681
(media, DE)	(6.8)	(14.1)	(7.7)		(23)	(7.1)	
> 15 mg/mL (%)	95.1	100	93.3	0.240	100	94.4	0.497
Linfocitos [10 ³ /μL]	0.87	0.83	0.88	0.763	0.7	0.89	0.101
(media, DE)	(0.05)	(0.1)	(0.06)		(0.15)	(0.05)	
Relación neutrófilos- linfocitos	6.4	7.3	6.1	0.540	8.6	6.1	0.264
(media, DE)	(0.46)	(0.8)	(0.6)		(2.1)	(0.4)	
> 10 (%)	17.3	7.31	16.7	0.711	11.1	18.1	0.706
Plaquetas [10 ³ /μL]	200.6	163.4	214	0.008	152.6	206.6	0.020
(media, DE)	(8.3)	(12.7)	(9.9)		(20.6)	(8.8)	
Dímero D [mg/L]	1.68	1.1	1.9	0.144	4.4	1.3	0.168
(media, DE)	(0.5)	(0.3)	(0.6)		(3.9)	(0.2)	
> 1.5 mg/mL (%)	19.7	10	23.3	0.538	11.1	20.8	0.587
NT- proBNP [pg/mL]	815	1007.7	741.8	0.180	2086.9	593.8	0.038
(media, DE)	(171.2)	(372.5)	(188.7)		(731.9)	(136.6)	
NEWS2	4	6	3	0.001	5	3	0.041
(mediana, RIQ)	(2-6)	(5-7)	(2-5)		(3-7)	(2-6)	
LUS total	15	18	14	0.177	18	15	0.541
(mediana, RIQ)	(10-19)	(13.5-19)	(9.8-18.3)		(10-19)	(10-19)	
> 15 (%)	49.4	70	43.3	0.019	66.7	47,2	0.271
SEIMC score	6	6	6	0.516	11	5	0.008
(mediana, RIQ)	(4-10)	(5-10)	(4-9)		(9-14)	(4-8)	

COWS	0.52	0.72	0.47		0.71	0.5	
(media, DE)	(0.05)	(0.10)	(0.06)	0.019	(0.15)	(0.06)	0.243

EPOC: Enfermedad pulmonar obstructiva crónica; **ERC:** Enfermedad renal crónica; **SaO2:** Saturación periférica de oxígeno arterial; **FR:** Frecuencia respiratoria; **FC:** Frecuencia cardíaca; **PAS:** Presión arterial sistólica; **TEP TC:** Tromboembolismo pulmonar por tomografía computarizada; **PaO₂ – FiO₂:** Ratio presión arterial de oxígeno sobre fracción de oxígeno inspirado; **FGE:** Filtrado glomerular estimado mediante CKD-EPI; **AST:** Aspartato aminotransferasa; **LDH:** Lactato deshidrogenasa; **PCR:** Proteína C reactiva; **NT- proBNP:** Propéptido natriurético cerebral.

Apéndice F. Características clínicas, analíticas y de imagen de los participantes.

LUS		Lineal						
		POS	NEG	TOTAL		Puntuación	EE	IC
Convexa	POS	154	124	278	Kappa	0.04	0.07	(0 - 0.13)
	NEG	42	42	84	% Concordancia	65.94		
	TOTAL	196	166	362	Delta	0.14	0.05	(0.039 - 0.243)
					% Positivos lineal	54.14		
					% Positivos convexa	76.80		

Irregularidad pleural		Lineal						
		POS	NEG	TOTAL		Puntuación	EE	IC
Convexa	POS	102	49	151	Kappa	0.286	0.06	(0.163 - 0.41)
	NEG	29	49	78	% Concordancia	65.94		
	TOTAL	131	98	229	Delta	0.326	0.06	(0.201 - 0.451)
					% Positivos lineal	57.21		
					% Positivos convexa	65.94		

Engrosamiento pleural		Lineal						
		POS	NEG	TOTAL		Puntuación	EE	IC
Convexa	POS	80	66	146	Kappa	0.25	0.06	(0.134 - 0.366)
	NEG	22	60	82	% Concordancia	61.40		
	TOTAL	102	126	228	Delta	0.28	0.06	(0.152 - 0.399)
					% Positivos lineal	44.74		
					% Positivos convexa	64.04		

> 3 líneas B		Lineal						
		POS	NEG	TOTAL		Puntuación	EE	IC
Convexa	POS	43	50	93	Kappa	0.39	0.06	(0.273 - 0.509)
	NEG	13	123	136	% Concordancia	72.49		
	TOTAL	56	173	229	Delta	0.49	0.06	(0.382 - 0.606)
					% Positivos lineal	24.54		
					% Positivos convexa	40.61		

Líneas B coalescentes		Lineal						
		POS	NEG	TOTAL		Puntuación	EE	IC
Convexa	POS	12	47	59	Kappa	0.12	0.07	(0 - 0.256)
	NEG	17	152	169	% Concordancia	71.93		
	TOTAL	29	199	228	Delta	0.46	0.06	(0.351 - 0.578)
					% Positivos lineal	12.72		
					% Positivos convexa	25.88		

Consolidación subpleural		Lineal						
		POS	NEG	TOTAL		Puntuación	EE	IC
Convexa	POS	31	45	76	Kappa	0.29	0.07	(0.156 - 0.418)
	NEG	22	132	154	% Concordancia	70.87		
	TOTAL	53	177	230	Delta	0.429	0.06	(0.313 - 0.545)
					% Positivos lineal	23.04		
					% Positivos convexa	33.04		

Consolidación pulmonar		Lineal						
		POS	NEG	TOTAL		Puntuación	EE	IC
Convexa	POS	1	11	12	Kappa	0.10	0.113	(0 - 0.323)
	NEG	3	213	216	% Concordancia	93.86		
	TOTAL	4	224	228	Delta	0.88	0.03	(0.812 - 0.938)
					% Positivos lineal	1.75		
					% Positivos convexa	5.26		

Derrame pleural		Lineal						
		POS	NEG	TOTAL		Puntuación	EE	IC
Convexa	POS	3	13	16	Kappa	0.14	0.10	(0 - 0.344)
	NEG	11	201	212	% Concordancia	89.47		
	TOTAL	14	214	228	Delta	0.78	0.04	(0.67 - 0.86)
					% Positivos lineal	6.14		
					% Positivos convexa	7.02		

Apéndice G. Concordancia entre transductor convexa y lineal para cada hallazgo ecográfico estudiado mediante índice Kappa y Delta.

Sección y tema	Ítem	Lista de comprobación de ítems	Página
TÍTULO			
Título	1	Identifique el informe como una revisión sistemática.	52
RESUMEN			
Resumen	2	Véase la lista de comprobación PRISMA 2020 para resúmenes.	3
INTRODUCCIÓN			
Justificación	3	Describa la justificación de la revisión en el contexto de los conocimientos existentes.	11-12
Objetivos	4	Indique explícitamente el objetivo o los objetivos o la pregunta o preguntas que aborda la revisión.	14
MÉTODOS			
Criterios de elección	5	Especifique los criterios de inclusión y exclusión de la revisión y cómo se agruparon los estudios para las síntesis.	52-53
Fuentes de información	6	Especifique todas las bases de datos, registros, sitios web, organizaciones, listas de referencias y otras fuentes buscadas o consultadas para identificar los estudios. Especifique la fecha de la última búsqueda o consulta de cada fuente.	52
Estrategia de búsqueda	7	Presente las estrategias de búsqueda completas para todas las bases de datos, registros y sitios web, incluidos los filtros y límites utilizados.	52
Proceso de selección	8	Especifique los métodos utilizados para decidir si un estudio cumplía los criterios de inclusión de la revisión, incluyendo cuántos revisores examinaron cada registro y cada informe recuperado, si trabajaron de forma independiente y, si procede, detalles de las herramientas de automatización utilizadas en el proceso.	53
Proceso de recolección de datos	9	Especifique los métodos utilizados para recopilar datos de los informes, incluyendo cuántos revisores recopilaron datos de cada informe, si trabajaron de forma independiente, cualquier proceso para obtener o confirmar datos de los investigadores del estudio y, si procede, detalles de las herramientas de automatización utilizadas en el proceso.	53
Ítems de los datos	10a	Enumere y defina todos los resultados para los que se buscaban datos. Especifique si se buscaron todos los resultados compatibles con cada dominio de resultado en cada estudio (por ejemplo, para todas las medidas, puntos temporales, análisis) y, en caso negativo, los métodos utilizados para decidir qué resultados recopilar.	52-53
	10b	Enumere y defina todas las demás variables para las que se buscaron datos (por ejemplo, características de los participantes y de la intervención, fuentes de financiación). Describa las suposiciones realizadas sobre cualquier información que falte o sea poco clara.	52-53
Evaluación del riesgo de sesgos de los estudios	11	Especifique los métodos utilizados para evaluar el riesgo de sesgo en los estudios incluidos, incluyendo detalles de la(s) herramienta(s) utilizada(s), cuántos revisores evaluaron cada estudio y si trabajaron de forma independiente y, si procede, detalles de las herramientas de automatización utilizadas en el proceso.	53

Medidas de efecto	12	Especifique para cada resultado la(s) medida(s) del efecto (por ejemplo, cociente de riesgos, diferencia de medias) utilizada(s) en la síntesis o presentación de los resultados.	No aplica
	13a	Describa los procesos utilizados para decidir qué estudios eran elegibles para cada síntesis (por ejemplo, tabulación de las características de la intervención del estudio y comparación con los grupos previstos para cada síntesis).	54
	13b	Describa los métodos necesarios para preparar los datos para su presentación o síntesis, como el tratamiento de las estadísticas que faltan o las conversiones de datos.	54
	13c	Describa los métodos utilizados para tabular o presentar visualmente los resultados de los distintos estudios y síntesis.	54
Métodos de síntesis	13d	Describa los métodos utilizados para sintetizar los resultados y justifique su elección. Si se realizó un metaanálisis, describa el modelo o modelos, el método o métodos para identificar la presencia y el grado de heterogeneidad estadística y el paquete o paquetes informáticos utilizados.	54
	13e	Describa los métodos utilizados para explorar las posibles causas de heterogeneidad entre los resultados de los estudios (por ejemplo, análisis de subgrupos, metarregresión).	No aplica
	13f	Describa los análisis de sensibilidad realizados para evaluar la solidez de los resultados sintetizados.	No aplica
Evaluación del reporte de sesgos	14	Describa los métodos utilizados para evaluar el riesgo de sesgo debido a la ausencia de resultados en una síntesis (derivados de sesgos de información).	No aplica
Evaluación de la certidumbre	15	Describa los métodos utilizados para evaluar la certeza (o confianza) en el conjunto de pruebas de un resultado.	No aplica
RESULTADOS			
Selección de estudios	16a	Describa los resultados del proceso de búsqueda y selección, desde el número de registros identificados en la búsqueda hasta el número de estudios incluidos en la revisión, idealmente utilizando un diagrama de flujo.	56-57
	16b	Cite los estudios que podrían parecer cumplir los criterios de inclusión, pero que fueron excluidos, y explique por qué lo fueron.	56 y 59
Características de los estudios	17	Cite cada estudio incluido y presente sus características.	58-59
Riesgo de sesgo en los estudios	18	Presente evaluaciones del riesgo de sesgo para cada estudio incluido.	59 y 120-121
Resultados de los estudios individuales	19	Para todos los resultados, presente para cada estudio: (a) estadísticas de resumen para cada grupo (cuando proceda) y (b) una estimación del efecto y su precisión (por ejemplo, intervalo de confianza), idealmente utilizando tablas o gráficos estructurados.	58-59
Resultados de la síntesis	20a	Para cada síntesis, resuma brevemente las características y el riesgo de sesgo entre los estudios contribuyentes.	No aplica

Reporte de sesgos	20b	Presente los resultados de todas las síntesis estadísticas realizadas. Si se realizó metaanálisis, presente para cada uno la estimación resumida y su precisión (por ejemplo, intervalo de confianza) y las medidas de heterogeneidad estadística. Si se comparan grupos, describa la dirección del efecto.	No aplica
	20c	Presente los resultados de todas las investigaciones sobre las posibles causas de heterogeneidad entre los resultados de los estudios.	No aplica
	20d	Presente los resultados de todos los análisis de sensibilidad realizados para evaluar la solidez de los resultados sintetizados.	No aplica
	21	Presente evaluaciones del riesgo de sesgo debido a resultados que faltan (derivados de sesgos de información) para cada síntesis evaluada.	No aplica
Certeza de la evidencia	22	Presente evaluaciones de certeza (o confianza) en el conjunto de pruebas para cada resultado evaluado.	No aplica
DISCUSIÓN			
Discusión	23a	Aporte una interpretación general de los resultados en el contexto de otras pruebas.	73-74
	23b	Discuta cualquier limitación de la evidencia incluida en la revisión.	74
	23c	Comente las limitaciones de los procesos de revisión utilizados.	74
	23d	Discuta las implicaciones de los resultados para la práctica, la política y la investigación futura.	73-74
OTRA INFORMACIÓN			
Registro y protocolo	24a	Facilite la información de registro de la revisión, incluidos el nombre y el número de registro, o indique que la revisión no se ha registrado.	52
	24b	Indique dónde se puede acceder al protocolo de revisión, o declarar que no se ha elaborado un protocolo.	52
	24c	Describa y explique cualquier modificación de la información facilitada en el registro o en el protocolo.	No aplica
Financiación	25	Describir las fuentes de apoyo financiero o no financiero para la revisión, y el papel de los financiadores o patrocinadores en la revisión.	Reflejado en original
Conflictos de interés	26	Declarar cualquier conflicto de interés de los autores de la revisión.	Reflejado en original
Disponibilidad de datos, código y otros materiales	27	Informe de cuáles de los siguientes elementos están a disposición del público y dónde pueden encontrarse: modelos de formularios de recogida de datos, datos extraídos de los estudios incluidos, datos utilizados para todos los análisis, código analítico, cualquier otro material utilizado en la revisión.	52

Apéndice H. Lista de comprobación guía PRISMA 2020(144).

Sección y tema	Ítem	Lista de comprobación	Página
TÍTULO Y RESUMEN			
Título	1	Identifique el estudio como desarrollo y/o validación de un modelo de predicción multivariable, la población diana y el resultado que se pretende predecir.	52
Resumen	2	Resuma los objetivos, el diseño del estudio, el contexto, los participantes, el tamaño de la muestra, los factores predictivos, los resultados, el análisis estadístico, los resultados y las conclusiones.	3
INTRODUCCIÓN			
Antecedentes y objetivos	3a	Explicar el contexto médico (incluyendo si es diagnóstico o pronóstico) y la justificación para desarrollar o validar el modelo de predicción multivariable, incluyendo referencias a modelos existentes.	11-12
	3b	Especifique los objetivos, incluyendo si el estudio describe el desarrollo o la validación del modelo, o ambos.	14
MÉTODOS			
Origen de los datos	4a	Describa el diseño del estudio o la fuente de datos (por ejemplo, ensayo aleatorizado, cohorte o datos de registro), por separado para los conjuntos de datos de desarrollo y validación, si procede.	54
	4b	Especifique las fechas clave del estudio, incluido el inicio del reclutamiento, el final del reclutamiento y, si procede, el final del seguimiento.	54
Participantes	5a	Especifique los elementos clave del entorno del estudio (por ejemplo, atención primaria, atención secundaria, población general), incluido el número y la ubicación de los centros.	54
	5b	Describa los criterios de admisibilidad de los participantes.	54
	5c	Detalle los tratamientos recibidos, si procede.	No aplica
Desenlaces	6a	Defina claramente el resultado que predice el modelo de predicción, incluyendo cómo y cuándo se evalúa.	54
	6b	Informe de cualquier acción que se prevea para cegar la evaluación del resultado.	55
Predictores	7a	Defina claramente todos los predictores utilizados en el desarrollo del modelo de predicción multivariable, incluyendo cómo y cuándo se midieron.	54-55
	7b	Informe de cualquier acción para cegar la evaluación de los predictores del resultado y otros predictores.	55
Tamaño de muestra	8	Explique cómo se llegó al tamaño del estudio.	55
Datos faltantes	9	Describa cómo se trataron los datos que faltaban (por ejemplo, análisis de casos completos, asignación única, asignación múltiple) con detalles de cualquier método de asignación.	55
Análisis estadístico	10a	Describa cómo se trataron los predictores en los análisis.	No aplica
	10b	Especifique el tipo de modelo, todos los procedimientos de creación de modelos (incluida la selección de predictores) y el método de validación interna.	No aplica
	10c	Para la validación, describa cómo se calcularon las predicciones.	55-56

Grupos de riesgo Desarrollo vs. validación	10d	Especifique todas las medidas utilizadas para evaluar el rendimiento del modelo y, si procede, para comparar varios modelos.	55-56
	10e	Describa cualquier actualización del modelo (por ejemplo, recalibración) derivada de la validación, si se ha realizado.	No aplica
	11	Proporcione detalles sobre cómo se crearon los grupos de riesgo, si se hizo.	56
	12	Para la validación, identifique cualquier diferencia con respecto a los datos de desarrollo en cuanto al entorno, los criterios de elegibilidad, los resultados y los predictores.	54
RESULTADOS			
Participantes	13a	Describa el flujo de participantes a lo largo del estudio, incluido el número de participantes con y sin el resultado y, si procede, un resumen del tiempo de seguimiento. Puede ser útil un diagrama.	59-60
	13b	Describa las características de los participantes (datos demográficos básicos, características clínicas, factores predictivos disponibles), incluido el número de participantes con datos faltantes para los factores predictivos y el resultado.	59, 61 y 122-123
	13c	Para la validación, muestre una comparación con los datos de desarrollo de la distribución de variables importantes (demográficas, predictoras y de resultado).	58
Desarrollo del modelo	14a	Especifique el número de participantes y eventos de resultado en cada análisis.	No aplica
	14b	Si se hace, informe de la asociación no ajustada entre cada predictor y el resultado.	No aplica
Especificación del modelo	15a	Presente el modelo de predicción completo para permitir predicciones para individuos (es decir, todos los coeficientes de regresión, y el modelo de intercepción o la supervivencia basal en un punto temporal dado).	No aplica
	15b	Explique cómo utilizar el modelo de predicción.	No aplica
Rendimiento del modelo	16	Informe de las medidas de rendimiento (con IC) del modelo de predicción.	No aplica
Actualización del modelo	17	Si se hace, informe de los resultados de cualquier actualización del modelo (es decir, especificación del modelo, rendimiento del modelo).	No aplica
DISCUSIÓN			
Limitaciones	18	Comente las limitaciones del estudio (como muestra no representativa, pocos eventos por predictor, datos que faltan).	74
Interpretación	19a	Para la validación, discuta los resultados con referencia al rendimiento en los datos de desarrollo, y cualquier otro dato de validación.	73-74
	19b	Ofrezca una interpretación general de los resultados, teniendo en cuenta los objetivos, las limitaciones, los resultados de estudios similares y otras pruebas pertinentes.	76
Implicaciones	20	Discuta el uso clínico potencial del modelo y las implicaciones para futuras investigaciones.	74
OTRA INFORMACIÓN			
Información suplementaria	21	Proporcione información sobre la disponibilidad de recursos complementarios, como el protocolo del estudio, la calculadora web y los conjuntos de datos.	53

Financiación	22	Indique la fuente de financiación y el papel de los financiadores del presente estudio.	Reflejado en original
--------------	----	---	-----------------------------

Apéndice I. Lista de comprobación guía TRIPOD 2015(134).

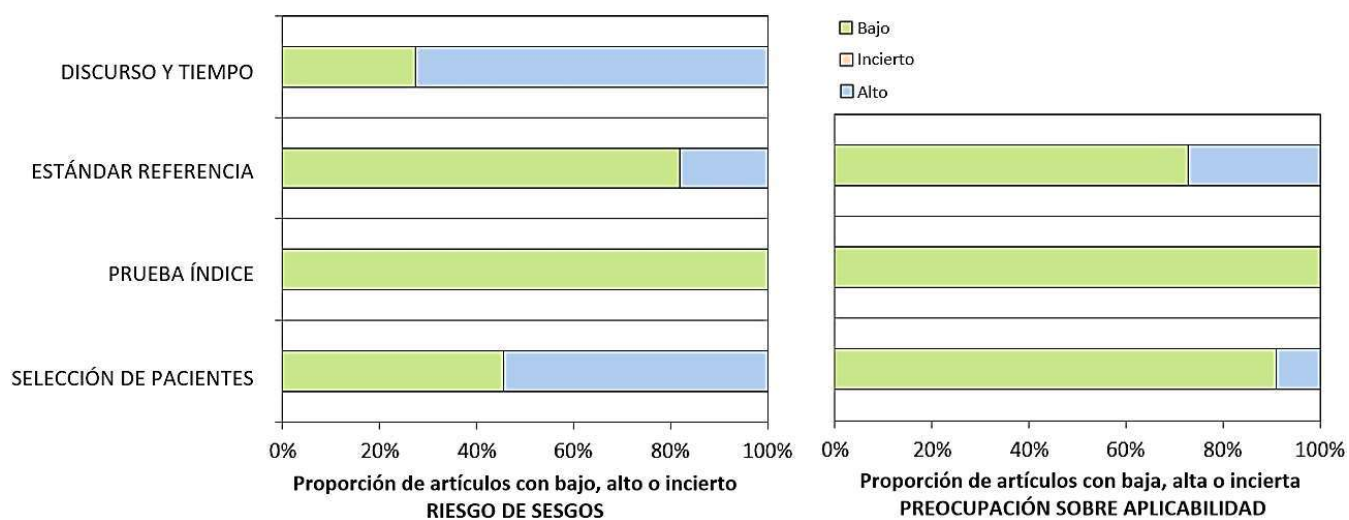
Sección y tema	Ítem	Lista de comprobación	Página
TÍTULO O RESUMEN			
	1	Identificación como estudio de precisión diagnóstica utilizando al menos una medida de precisión (como sensibilidad, especificidad, valores predictivos o AUC).	52
RESUMEN			
	2	Resumen estructurado del diseño, los métodos, los resultados y las conclusiones del estudio (para una orientación específica, véase STARD para resúmenes).	3
INTRODUCCIÓN			
	3	Antecedentes científicos y clínicos, incluido el uso previsto y el papel clínico de la prueba índice.	11-12
MÉTODOS	4	Objetivos e hipótesis del estudio.	14
Diseño del estudio	5	Si la recogida de datos se planificó antes de realizar la prueba índice y el patrón de referencia (estudio prospectivo) o después (estudio retrospectivo).	54
	6	Criterios de elección.	54
Participantes	7	Sobre qué base se identificaron los participantes potencialmente elegibles (por ejemplo, síntomas, resultados de pruebas anteriores, inclusión en el registro).	54
	8	Dónde y cuándo se identificó a los participantes potencialmente elegibles (entorno, lugar y fechas).	54
	9	Si los participantes formaban una serie consecutiva, aleatoria o de conveniencia.	54
	10a	Prueba índice, con suficiente detalle para permitir su reproducción.	55
	10b	Estándar de referencia, con suficiente detalle para permitir su reproducción.	No aplica
	11	Justificación de la elección del estándar de referencia (si existen alternativas).	No aplica
Métodos de la técnica	12a	Definición y justificación de los umbrales de positividad de la prueba o de las categorías de resultados de la prueba índice, distinguiendo los preespecificados de los explorados.	56
	12b	Definición y justificación de los puntos de corte de positividad de las pruebas o de las categorías de resultados del estándar de referencia, distinguiendo los preespecificados de los explorados.	No aplica
	13a	Si la información clínica y los resultados del patrón de referencia estaban disponibles a los ejecutores/lectores de la prueba índice.	55
	13b	Si la información clínica y los resultados de las pruebas índice estaban disponibles a los evaluadores del estándar de referencia.	No aplica
	14	Métodos para estimar o comparar medidas de precisión diagnóstica.	55-56
	15	Cómo se trataron los resultados indeterminados de la prueba índice o del estándar de referencia.	No aplica
Análisis	16	Cómo se trataron los datos que faltaban sobre la prueba índice y el estándar de referencia.	55
	17	Cualquier análisis de la variabilidad de la precisión diagnóstica, distinguiendo los preespecificados de los exploratorios.	No aplica
	18	Tamaño previsto de la muestra y cómo se ha determinado.	55

RESULTADOS	Participantes	19	Flujo de participantes, mediante un diagrama.	60
		20	Características demográficas y clínicas basales de los participantes.	59, 61 y 122-123
		21a	Distribución de la gravedad de la enfermedad en las personas que la padecen.	59, 61 y 122-123
		21b	Distribución de diagnósticos alternativos en las personas sin la enfermedad diana.	No aplica
		22	Intervalo de tiempo y cualquier intervención clínica entre la prueba índice y el estándar de referencia.	No aplica
		23	Tabulación cruzada de los resultados de la prueba índice (o su distribución) por los resultados del estándar de referencia.	No aplica
		24	Estimaciones de la exactitud diagnóstica y su precisión (como intervalos de confianza del 95%).	No aplica
		25	Cualquier acontecimiento adverso derivado de la realización de la prueba índice o del estándar de referencia.	No aplica
DISCUSIÓN	Resultados de la técnica	26	Limitaciones del estudio, incluidas las fuentes de posible sesgo, incertidumbre estadística y posibilidad de generalización.	74
		27	Implicaciones para la práctica, incluido el uso previsto y el papel clínico de la prueba índice.	74
OTRA INFORMACIÓN		28	Número de registro y nombre del registro.	53
		29	Dónde puede consultarse el protocolo completo del estudio.	53
		30	Fuentes de financiación y otras ayudas; papel de los financiadores.	Reflejado en original

Apéndice J. Lista de comprobación guía STARD 2015(145).

Autor y fecha de publicación	Riesgo de sesgo				Preocupaciones sobre aplicabilidad		
	Selección de pacientes	Prueba índice	Estándar de referencia	Discurso y tiempo	Selección de pacientes	Prueba índice	Estándar de referencia
Lichter (98), 28/08/2020	Bajo	Bajo	Bajo	Bajo	Bajo	Bajo	Bajo
Recinella (124), 03/12/2020	Bajo	Bajo	Incierto	Incierto	Bajo	Bajo	Incierto
Alencar (130), 11/01/2021	Incierto	Bajo	Bajo	Incierto	Bajo	Bajo	Bajo
Boero (35), 24/01/2021	Incierto	Bajo	Incierto	Incierto	Incierto	Bajo	Bajo
Seiler (133), 26/01/2021	Bajo	Bajo	Bajo	Incierto	Bajo	Bajo	Bajo
Xian (156), 09/02/2021	Incierto	Bajo	Bajo	Incierto	Bajo	Bajo	Bajo
Yasukawa (157), 04/02/2021	Incierto	Bajo	Bajo	Incierto	Bajo	Bajo	Bajo
Lieveld (158), 01/05/2021	Bajo	Bajo	Bajo	Incierto	Bajo	Bajo	Bajo
Trias-Sabrià (159), 18/05/2021	Bajo	Bajo	Bajo	Incierto	Bajo	Bajo	Bajo
Sun (63), 25/05/2021	Incierto	Bajo	Bajo	Bajo	Bajo	Bajo	Incierto
Tana (160), 31/08/2021	Incierto	Bajo	Bajo	Bajo	Bajo	Bajo	Incierto

Apéndice K. Análisis cualitativo de los estudios incluidos para cada uno de los cuatro dominios de la herramienta QUADAS-2(69).



Apéndice L. Representación gráfica del riesgo de sesgo y preocupaciones de aplicación en los artículos incluidos acorde a la herramienta QUADAS-2(69).

	Todos los pacientes (n = 127)	Mal desenlace			Mortalidad a los 28 días		
		No (n = 100)	Sí (n = 27)	Valor p	No (n = 114)	Sí (n = 13)	Valor p
Edad (mediana, RIQ)	61 (48-73)	61 (50-73)	64 (46-73)	0.865	58 (47-70)	78 (73-84)	<0.001
Sexo							
Hombre (%)	80 (63.0)	62 (62.0)	18 (66.7)	0.656	74 (64.9)	6 (46.2)	0.184
Mujer (%)	47 (37.0)	38 (38.0)	9 (33.3)		40 (35.1)	7 (53.9)	
Peso [kg] (media, DE)	85 (18.7)	84.6 (17.4)	86.3 (23.2)	0.681	85.4 (18.5)	80.7 (20.8)	0.434
Altura [cm] (media, DE)	168.2 (13.1)	169.1 (10.0)	164.5 (21.4)	0.302	168.4 (13.4)	165.3 (10.3)	0.475
Demencia (%)	4 (3.1)	4 (4.0)	0 (0.0)	0.379	3 (2.6)	1 (7.7)	0.354
EPOC (%)	10 (7.9)	6 (6.0)	4 (14.8)	0.131	6 (5.3)	4 (30.7)	0.001
Enfermedad renal crónica (%)	18 (14.2)	13 (13.0)	5 (18.5)	0.466	13 (11.4)	5 (38.5)	0.008
Diabetes mellitus (%)	31 (24.4)	24 (24.0)	7 (25.9)	0.836	23 (20.2)	8 (61.5)	0.001
Hipertensión arterial (%)	59 (46.5)	49 (49.0)	10 (37.0)	0.269	50 (43.9)	9 (69.2)	0.082
Obesidad (%)	46 (36.2)	35 (35.0)	11 (40.7)	0.722	41 (36.0)	5 (38.5)	0.922
Neoplasia (%)	15 (11.8)	11 (11.0)	4 (14.8)	0.586	11 (9.6)	4 (30.8)	0.025
Hepatitis B (%)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	-	0 (0.0)	0 (0.0)	-
Enfermedad cerebrovascular (%)	10 (7.9)	8 (8.0)	2 (7.4)	0.919	7 (6.1)	3 (23.1)	0.032
Enfermedad cardiovascular (%)	8 (6.3)	7 (7.0)	1 (3.7)	0.532	7 (6.1)	1 (7.7)	0.827
Insuficiencia cardíaca (%)	7 (5.5)	3 (3.0)	4 (14.8)	0.017	4 (3.5)	3 (23.1)	0.003
Inmunosupresión (%)	5 (3.9)	3 (3.0)	2 (7.4)	0.296	3 (2.6)	2 (15.4)	0.081
Número de comorbilidades (mediana, RIQ)	1 (0-5)	1 (0-2)	1 (0-3)	0.703	1 (0-2)	3 (1.5-4)	0.003
Días de síntomas (mediana, RIQ)	7 (2-21)	7 (5-10)	7 (4-9)	0.204	8 (5.75-10)	5 (4-8)	0.036
Disnea (%)	88 (69.3)	67 (67.0)	21 (77.8)	0.281	78 (68.4)	10 (76.9)	0.529
Tos (%)	90 (70.9)	70 (70.0)	20 (74.1)	0.679	82 (71.9)	8 (61.5)	0.435
Alteración nivel consciencia (%)	4 (3.1)	3 (3.0)	1 (3.7)	0.621	1 (0.9)	3 (23.1)	0.003
Fiebre (%)	48 (37.8)	36 (36.0)	12 (44.4)	0.422	44 (38.6)	4 (30.8)	0.581
SaO₂ [%] (media, DE)	96.2 (2.2)	96.5 (2.0)	95.1 (2.7)	0.014	96.4 (2.1)	94.5 (2.9)	0.036
O₂ suplementario (%)	76 (59.8)	54 (47.4)	22 (81.5)	0.010	65 (57.0)	11 (84.6)	0.054
FR [respiraciones/min] (mediana, RIQ)	22 (12-38)	21.5 (18-24)	24.0 (20-28)	0.018	22.2 (5.4)	23.3 (4.4)	0.465
FC [latidos/min] (mediana, RIQ)	81 (50-133)	80 (70-88)	84 (78-96)	0.039	80.9 (14.3)	78 (11.5)	0.482

PAS [mmHg] (media, DE)	127.3 (16.4)	126.9 (16.8)	129.0 (14.9)	0.563	127.4 (16.1)	126.6 (19.6)	0.867
TEP TC (%)	8 (6.3)	7 (7.0)	1 (3.7)	0.532	6 (5.3)	2 (15.4)	0.155
PaO₂ – FiO₂ ratio (media, DE)	371.5 (107.1)	389.0 (98.4)	306.9 (115.1)	<0.001	382.0 (101.0)	270.9 (110.8)	<0.001
Glucosa [mg/dL] (media, DE)	139.4 (59.0)	143.2 (63.0)	125.2 (38.7)	0.068	138.3 (59.6)	148.7 (54.3)	0.551
FGE [ml/min/1,73m ²] (media, DE)	78.0 (27.0)	92.9 (100.1)	71.1 (29.5)	0.061	92.8 (93.8)	48.2 (24.1)	0.001
AST [U/L] (media, DE)	50.2 (47.6)	47.0 (39.5)	62.0 (69.7)	0.292	51.4 (49.8)	39.9 (17.2)	0.415
Ferritina [ng/mL] (media, DE)	703.4 (610.9)	702.2 (627.5)	779.4 (919.4)	0.611	733.7 (716.1)	585.8 (490.3)	0.470
LDH [U/L] (media, DE)	333.2 (114.8)	324.5 (108.0)	365.2 (134.6)	0.156	330.9 (114.5)	352.6 (119.5)	0.521
PCR [mg/L] (media, DE)	93.4 (60.0)	93.9 (59.3)	91.6 (63.4)	0.859	91.3 (58.6)	111.5 (70.9)	0.252
Linfocitos [10 ³ /μL] (media, DE)	0.9 (0.6)	0.9 (0.4)	1.0 (0.9)	0.523	0.9 (0.4)	1.2 (1.3)	0.439
Ratio neutrófilos - linfocitos (media, DE)	6.7 (5.5)	6.4 (5.8)	7.8 (4.1)	0.237	6.5 (5.4)	8.7 (6.3)	0.176
Plaquetas [10 ³ /μL] (mean, SD)	190.3 (70.3)	196.1 (73.6)	168.9 (52.1)	0.033	192.3 (71.6)	172.6 (57.2)	0.340
Dímero D [mg/L] (media, DE)	3.5 (22.0)	1.7 (3.9)	10.4 (47.5)	0.347	3.4 (23.2)	4.2 (9.4)	0.827
LUS (mediana, RIQ)	15.3 (5.5)	14.8 (5.3)	17.1 (5.9)	0.048	15.1 (5.3)	16.4 (6.9)	0.439
> 15 (%)	64 (50.4)	44 (44.0)	20 (74.1)	0.006	56 (49.1)	8 (61.5)	0.396

EPOC: Enfermedad pulmonar obstructiva crónica; **SaO₂:** Saturación periférica de oxígeno arterial; **FR:** Frecuencia respiratoria; **FC:** Frecuencia cardíaca; **PAS:** Presión arterial sistólica; **TEP TC:** Tromboembolismo pulmonar por tomografía computarizada; **PaO₂ – FiO₂:** Ratio presión arterial de oxígeno sobre fracción de oxígeno inspirado; **FGE:** Filtrado glomerular estimado mediante CKD-EPI; **AST:** Aspartato aminotransferasa; **LDH:** Lactato deshidrogenasa; **PCR:** Proteína C reactiva

Apéndice M. Características basales de los pacientes.

ARTÍCULOS INCLUIDOS EN LA TESIS DOCTORAL

A continuación, se adjuntan las versiones publicadas de los artículos originales incluidos en la tesis doctoral.