

PUNTAJE RADIOGRÁFICO DE EVALUACIÓN DEL  
EDEMA PULMONAR (RALE) Y SU ASOCIACIÓN  
CON DESENLACES CLÍNICOS EN SÍNDROME DE  
DIFICULTAD RESPIRATORIO AGUDO EN  
COLOMBIA

MIGUEL OSEJO BETANCOURT

FELLOW NEUMOLOGIA ADULTOS

UNIVERSIDAD EL BOSQUE

REQUISITO PARA OPTAR EL TITULO DE NEUMOLOGIA

FACULTAD DE CIENCIAS DE LAS SALUD

POSTGRADO DE NEUMOLOGIA ADULTOS

BOGOTA D. C – COLOMBIA

2021

PUNTAJE RADIOGRÁFICO DE EVALUACIÓN DEL EDEMA PULMONAR  
(RALE) Y SU ASOCIACIÓN CON DESENLACES CLÍNICOS EN SÍNDROME  
DE DIFICULTAD RESPIRATORIO AGUDO EN COLOMBIA

INVESTIGACIÓN DE POSTGRADO EN NEUMOLOGIA

MIGUEL OSEJO BETANCOURT

FELLOW NEUMOLOGIA ADULTOS

UNIVERSIDAD EL BOSQUE

ASESOR CLÍNICO:

Dr. GUILLERMO ORTIZ

MEDICINA INTERNA – NEUMOLOGÍA. JEFE DE LA UNIDAD DE CUIDADOS

INTENSIVOS. HOSPITAL SANTA CLARA BOGOTA

ASESOR Metodológico:

DRA. LINDA MARGARITA IBATA

MÉDICO, EPIDEMIOLOGIA CLÍNICA

REQUISITO PARA OPTAR EL TITULO DE NEUMOLOGO DE ADULTOS

FACULTAD DE CIENCIAS DE LAS SALUD

POSTGRADO DE NEUMOLOGIA ADULTOS

BOGOTA D. C – COLOMBIA

2021

Puntaje radiográfico de evaluación del edema pulmonar (RALE) y su asociación  
con desenlaces clínicos en síndrome de dificultad respiratorio agudo en  
Colombia

*Radiographic assesment of lung edema (RALE) score and its association with  
clinical outcomes in acute respiratory distress syndrome in Colombia*

Miguel Osejo-Betancourt <sup>a</sup>, Yenny Patricia Pardo-Diaz <sup>b</sup>, Juan Pablo García-  
Camargo <sup>c</sup>, Jorge Carrillo-Bayona <sup>d</sup>, Guillermo Ortiz-Ruiz <sup>e</sup>

<sup>a</sup> Neumólogo, Hospital Santa Clara, Bogotá, Colombia. Correo:  
[mosejob@unbosque.edu.co](mailto:mosejob@unbosque.edu.co)

<sup>b</sup> Radiólogo, Hospital Santa Clara, Bogotá, Colombia.

<sup>c</sup> Radiólogo, Hospital Santa Clara, Bogotá, Colombia.

<sup>d</sup> Radiólogo, Universidad Nacional de Colombia.

<sup>e</sup>Neumólogo- intensivista, Hospital Santa Clara, Bogotá, Colombia.

## Resumen

**Introducción:** El síndrome de dificultad respiratoria agudo (SDRA), es actualmente el principal diagnóstico en unidades de cuidado intensivo (UCI), el cual está relacionado con la pandemia del SARS-CoV-2. Este síndrome aumenta la estancia, costos hospitalarios y tiene alta mortalidad. La radiografía de tórax es un método imprescindible en estos pacientes para el diagnóstico y seguimiento clínico, por ser económico y de uso rutinario en UCI. El puntaje RALE (evaluación radiográfica del edema pulmonar) permite la estimación de la extensión y densidad de las opacidades alveolares en radiografía torácica y se ha asociado con diferentes desenlaces clínicos como la oxigenación, mortalidad a los 28 días, días libres de ventilador, estancia hospitalaria y severidad del SDRA. El objetivo de este trabajo es establecer la asociación del RALE con desenlaces clínicos de los pacientes con SDRA de nuestra institución.

**Materiales y métodos:** Estudio de cohorte ambispectiva, monocéntrico. Se incluyeron adultos mayores de 18 años con diagnóstico de SDRA hospitalizados en las UCI del Hospital Santa Clara, de Bogotá, Colombia, de enero a diciembre de 2020. **Resultados:** El estudio incluyó 100 pacientes, 93% con diagnóstico de SARS-CoV-2, se encontró asociación con RALE del primer día con la oxigenación del primer día de ingreso, pero sin encontrar relación estadísticamente significativa del RALE con los otros desenlaces. **Conclusión:** El puntaje RALE no se asoció con los desenlaces clínicos relevantes en los pacientes con SDRA. Esto se puede explicar por los diferentes mecanismos de hipoxemia de estos pacientes. Se sugiere realizar otros estudios para confirmar estos hallazgos.

**Palabras Clave:** Radiografía torácica, edema pulmonar, síndrome de dificultad respiratoria del adulto

### *Resume*

**Introduction:** *Acute respiratory distress syndrome (ARDS) is currently the main diagnosis in intensive care units (ICU), which is related to the SARS-CoV-2 pandemic. This syndrome increases the hospital stay, costs and has high mortality. Chest radiography is an essential method in these patients for diagnosis and clinical follow-up, as it is inexpensive and routinely used in the ICU. The RALE score (Radiographic assesment of lung edema) allows the estimation of the extension and density of alveolar opacities in chest radiography and has been associated with different clinical outcomes such as oxygenation, mortality at 28 days, ventilator-free days, hospital stay and severity of ARDS. The objective of this work is to establish the association of RALE with clinical outcomes in patients with ARDS at our institution.*

**Materials and methods:** *Ambispective, monocentric cohort study. Adults older than 18 years with a diagnosis of ARDS hospitalized in the ICUs of Hospital Santa Clara, Bogotá, Colombia, from January to December 2020, were included.*

**Results:** *The study included 100 patients, 93% with a diagnosis of SARS-CoV-2, an association with RALE on the first day was found with oxygenation on the first day of admission, but without finding a statistically significant relationship between RALE and the other outcomes.*

**Conclusion:** *The RALE score was not associated with relevant clinical outcomes in patients with ARDS. This can be explained by the different mechanisms of hypoxemia in these patients. Further studies are suggested to confirm these findings.*

*Key words: Thoracic radiography, pulmonary edema, acute respiratory distress syndrome*

## Introducción

El síndrome de dificultad respiratoria agudo (SDRA) es una lesión pulmonar inflamatoria aguda, asociada a incremento en la permeabilidad vascular, incremento del peso pulmonar y pérdida de tejido pulmonar aireado (1). La definición más usada para SDRA se basa en los criterios de Berlín, propuestos en 2012 y que según su severidad se clasifica en leve, moderada o severa (2). El 7% de los pacientes en la unidad de cuidados intensivos (UCI) y el 16% de los que reciben ventilación mecánica, tienen diagnóstico de SDRA (3). En el estudio LUNG SAFE cuyo objetivo determinar la incidencia y desenlaces del SDRA en UCI, incluyó 29144 pacientes de diferentes UCI en 50 países, donde se encontró que el 10,4% (3022) de los pacientes tienen diagnóstico de SDRA según la definición de Berlín, de esos; el 30% fueron leves, 46.5% moderados y 23.4% severos (4). La mortalidad hospitalaria según este estudio fue de 29.6% para aquellos con SDRA leve, 35.2% para aquellos con severidad moderada y 40.9% para SDRA severo (4). En el estudio de Varón y colaboradores, realizado en 6 UCI de Colombia, en 70 pacientes se encontró que la principal causa de SDRA es neumonía en 64.3% de los casos; con mortalidad en el SDRA moderado de 62.5% y en SDRA severo de 37.5%, valores más altos que los encontrados en el LUNG SAFE, probablemente por las diferencias de manejo y la disponibilidad de recursos (1).

Para el diagnóstico del síndrome es imprescindible una radiografía de tórax, para identificar las opacidades bilaterales, permite hacer una aproximación diagnóstica de la causa, hacer el seguimiento clínico y el pronóstico. La

radiografía es una modalidad no invasiva que se realiza de forma rutinaria en las UCI, ya que la tomografía requiere movilización en la mayoría de los casos.

En el 2018, Warren y colaboradores, propusieron un sistema cuantitativo de puntaje basado en la evaluación de la consolidación y la densidad de las opacidades alveolares en la radiografía de tórax denominado evaluación radiográfica del edema pulmonar (RALE; *radiographic assesment of lung edema*) (5). Se logró identificar que el puntaje RALE proporciona una evaluación clínica significativa de la extensión del edema pulmonar en pacientes con SDRA que se refleja tanto en la severidad de la hipoxemia y desenlaces clínicos adversos, siendo los más importantes oxigenación y mortalidad (5). Estos hallazgos, sugieren que el puntaje RALE provee un método nuevo e innovador para obtener más datos de utilidad para el seguimiento de los pacientes con SDRA (5).

En 2020, Kotok y colaboradores, demostraron que el puntaje es reproducible, y que a pesar de que el puntaje basal no tiene relación con desenlaces clínicos, cuando el puntaje se reducía, los pacientes requerían menos días de ventilación mecánica y se realizaba extubación de forma temprana (6). También en 2020, Jabaudon y colaboradores, describieron que es una herramienta útil para medir el pronóstico; el hecho que el puntaje no disminuyera al tercer día comparado con el basal se asoció a mayor mortalidad (7).

Actualmente la principal causa de SDRA a nivel mundial es la infección por SARS-CoV-2, también se han realizado estudios con el RALE en esta condición, tanto para hacer diagnóstico como para escala pronostica. Este nuevo método, calculado a partir de información que se colecta de forma rutinaria en la UCI, permite una evaluación no invasiva y sin costo adicional, para la estimación del edema pulmonar y la severidad del síndrome, que puede aplicarse en nuestros

pacientes. El presente estudio tiene el objetivo de estimar la asociación del puntaje de RALE con desenlaces clínicos (mortalidad a los 28 días, días de ventilación, estancia hospitalaria y severidad de la SDRA) en los pacientes con diagnóstico de SDRA definido por criterios de Berlín, hospitalizados en las unidades de cuidados intensivos del Hospital Santa Clara, Bogotá.

### Materiales y métodos

Se realizó un estudio de cohorte ambispectiva, monocéntrico, en el cual se incluyeron de pacientes con diagnóstico de SDRA, entre enero y diciembre de 2020, que fueron hospitalizados en las UCI del Hospital Santa Clara de Bogotá, Colombia. La definición de caso fue acorde a los criterios de Berlín: Inicio en los 7 días siguientes a un evento clínico conocido o síntomas respiratorios nuevos o que empeoran, opacidades bilaterales que son consistentes con edema pulmonar en radiografía o tomografía de tórax, ajuste mínimo de PEEP (presión positiva al final de la espiración) o CPAP (presión continua positiva de la vía aérea) de 5 cm de agua; y categorización de la severidad del SDRA: leve  $PaO_2/FiO_2$  (índice presión arterial de oxígeno/ fracción inspirada de oxígeno), 201 a 300 mm Hg, moderado  $PaO_2/FiO_2$ , 101 a 200 mm Hg y severo  $PaO_2/FiO_2$   $\leq 100$  mm Hg. Los criterios de inclusión fueron: edad mayor de 18 años y con diagnóstico de SDRA. Los criterios de exclusión: no contar con ambas radiografías para el análisis del RALE y pacientes con VIH/SIDA.

Para la recolección de datos se revisó la historia clínica y laboratorios, para obtener datos sociodemográficos, variables clínicas y resultados de exámenes clínicos. Para calcular los días libres de ventilación mecánica se utilizó la fórmula 28 - días en ventilación mecánica; obteniendo un valor entre cero a 28; si estuvo más de 28 días ventilado o falleció antes de la extubación, se le dio valor de cero.

Se revisaron las radiografías del primer día y del tercer día de ventilación, para calcular el RALE, cada radiografía se divide en cuatro cuadrantes, definidos verticalmente por la columna vertebral y horizontalmente por la primera rama del bronquio fuente izquierdo. A cada cuadrante se le asignó un puntaje de consolidación de 0 a 4 para cuantificar la extensión de las opacidades alveolares basados en el porcentaje de opacificación del cuadrante. Un puntaje de densidad de 0 a 3 (0= normal, 1=borroso, 2=moderado, 3=denso) que cuantifica la densidad total de las opacidades alveolares. Para calcular el puntaje RALE final, el producto del puntaje de consolidación y el puntaje de densidad para cada cuadrante fueron sumados. Va desde 0 (sin opacidades) a 48 (consolidación densa en >75% de cada cuadrante). Se hicieron 2 lecturas de cada radiografía, con 15 días de separación y con cegamiento, realizadas por 2 radiólogos con 5 y 10 años de experiencias respectivamente.

Los datos se almacenaron en *REDCap*® (*Research Electronic Data Capture*), para el análisis de los resultados se trabajó con *IBM SPSS statistics 22* (*Statistical Package for the Social Sciences*) ® y Excel®. Se realizó un análisis descriptivo inicial, calculando frecuencias y proporciones para las variables categóricas y medidas de tendencia central y de dispersión para las variables numéricas. Para el análisis bivariado se utilizó correlación de Pearson y para la asociación con los desenlaces clínicos más importantes se utilizó correlación de rho de Spearman ( $r$ ). Estableciéndose como estadísticamente significativo un valor de  $p < 0.05$ . Con los puntajes RALE estimados se determinó la concordancia intra observador, usando los gráficos de dispersión y de Bland-Altman. El grado de concordancia se estimó usando el coeficiente de Lin. Para

determinar la exactitud diagnóstica del RALE con respecto a la mortalidad, se construyó un gráfico con área bajo la curva.

## Resultados

El estudio incluyó 138 pacientes, se excluyeron 29 pacientes por no cumplir la definición de Berlin y 9 por fallecer antes del tercer día de ventilación y no tener ambas radiografías, para un total de 100 pacientes conformado en su mayoría por hombres (69%), con media de edad de 63.69 años, con media de índice de masa corporal de 26.23 Kg/m<sup>2</sup>, con estancia hospitalaria media de 20.24 días, siendo la principal causa del SDRA neumonía viral por SARS-CoV-2 en el 93% de los casos. En el primer día de ingreso 52% de los pacientes se diagnosticaron con SDRA moderado según los criterios de Berlin, tenían balances positivos en el 70% de los casos y al tercer día el 60% fue diagnosticado con SDRA moderado, 81% de los pacientes tenían balances positivos y 60% con falla renal (ver tabla 1).

### 1. Caracterización de la población en estudio

Variable	N=100
Edad en años (Media ± DE)	63.69 ± 12.3
Sexo Masculino, %	69 (69)
IMC, Kg/m <sup>2</sup> (Media ± DE)	26.23 ± 4.09
Inmunodeficiencia, %	6 (6)
Diabetes Mellitus tipo 2 descompensada, %	3 (3)
Causa del SDRA	
1. Directa, %	99 (99)
a) SARS-CoV-2, %	93 (93)
b) Neumonía, %	6 (6)

2. Indirecto: TRALI, %	1 (1)
SDRA por criterios de Berlín al ingreso	
1. Leve, %	6 (6)
2. Moderado, %	52 (52)
3. Severo, %	42 (42)
Días de estancia hospitalaria (Media $\pm$ DE)	20.24 $\pm$ 13.31
Días libre de ventilador (Media $\pm$ DE)	6.85 $\pm$ 9.23
Balance positivo del primer día, %	77 (77)
Falla renal al primer día, %	40 (40)
APACHE II primer día (Media $\pm$ DE)	18.57 $\pm$ 5.30
SOFA primer día (Media $\pm$ DE)	9.55 $\pm$ 3.09
Mortalidad a los 28 días, %	65 (65)

DE: Desviación estándar, APACHE II: Sistema de clasificación de fisiología aguda y enfermedades crónicas II, SOFA: Evaluación secuencial de insuficiencia orgánica, IMC: índice de masa corporal, SDRA: síndrome de dificultad respiratoria del adulto, TRALI: lesión pulmonar aguda asociada a la transfusión.

En la figura 1, el análisis del área bajo la curva (AUC) para determinar la exactitud diagnóstica del RALE con respecto a mortalidad, mostró un AUC de 0.36 y 0.50 para el primer y tercer día respectivamente, demostrando bajo rendimiento para ese desenlace en el estudio. En la figura 2, el gráfico Bland-Altman para la correlación inter observador con índice de correlación de 0.935 ( $p= 0.000$ ) y una media de -0.09 (IC95% -13.01 a 12.83), mostrando mucha variabilidad, entre 15 y 35 puntos del RALE. En la figura 3, el gráfico para la correlación intra observador del primer radiólogo tiene índice de correlación de 0.948 ( $p= 0.000$ ) y media -0.91 (IC 95% -6.29 a 4.47), variabilidad intra observador entre 10 y 30 puntos y en la figura 4 la correlación intra observador del segundo radiólogo con

índice de correlación de 0.777 ( $p= 0.000$ ) y media 1.22 (IC95% -7.34 a 9.78), con variabilidad entre 10 y 45 puntos aproximadamente.

Los puntajes del RALE del primer y del tercer día no mostraron diferencia significativa en determinar mortalidad, con valores de  $p= 0.201$  y  $0.988$  respectivamente (ver tabla 2).

## 2. Mortalidad y RALE

Mortalidad					
Variable			Si	No	Valor de P
RALE	primer	día	23.21 ± 6.71	26.84 ± 8.40	0.201
(Media ± DE)					
RALE	tercer	día	19.72 ± 4.71	19.97 ± 6.60	0.988
(Media ± DE)					

RALE: Evaluación radiográfica del edema pulmonar, DE: Desviación estándar

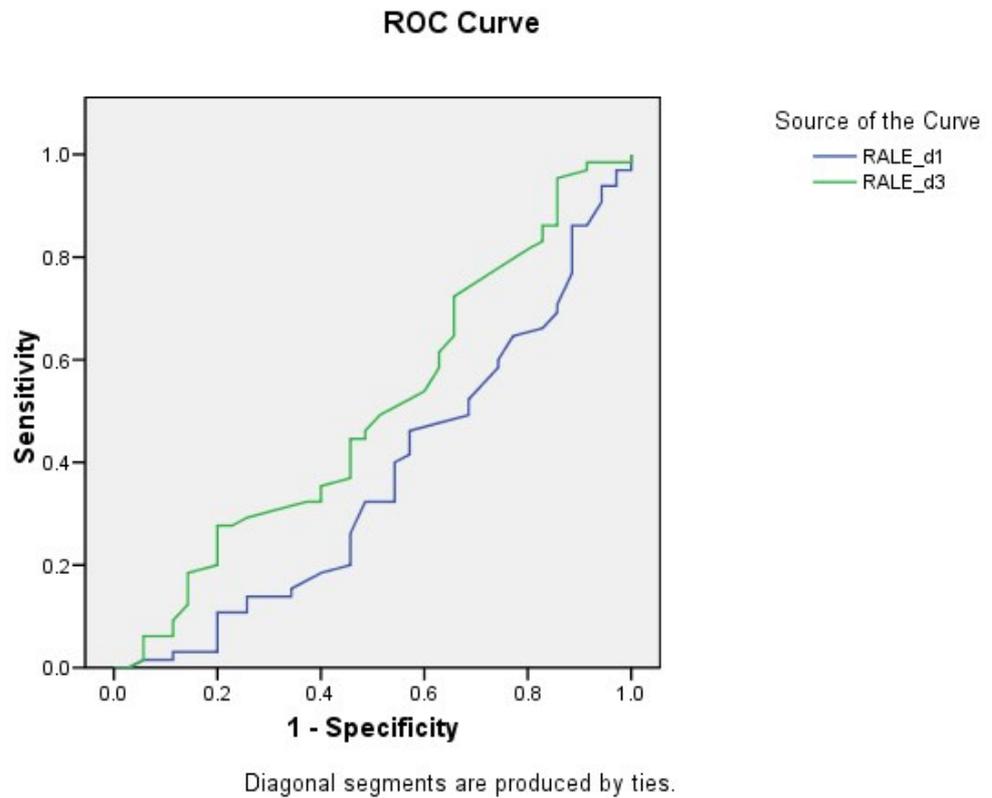
La correlación con estancia hospitalaria y días libres de ventilación mecánica con RALE al primer día si mostró significancia estadística con valores  $r=0.252$  ( $p= 0.011$ ) y  $r= 0.218$  ( $p= 0.029$ ) respectivamente. Las asociaciones con el RALE del tercer día no fueron significativas. La correlación del cambio del RALE (la diferencia de puntaje entre las lecturas del primer y tercer día) con respecto a las mediciones del primer y tercer día, con la  $PaO_2/FiO_2$  del primer día si mostró relación inversa con valor de  $r= -0.219$  ( $p= 0.028$ ), lo que significa que a menor RALE mayor  $PaO_2/FiO_2$  o viceversa, pero dicha relación no fue significativa con la  $PaO_2/FiO_2$  del tercer día. Tampoco se encontró significancia estadística con el cambio de RALE y la severidad del SDRA por criterios de Berlín del primer y del tercer día (ver tabla 3).

### 3. Asociación del puntaje RALE con desenlaces clínicos

Variable	Cambio de RALE	Valor de P
PaO <sub>2</sub> /FiO <sub>2</sub> del primer día, r	-0.219	0.028
PaO <sub>2</sub> /FiO <sub>2</sub> del tercer día, r	0.158	0.115
Criterios de Berlín primer día (media ±DE)		
1. Leve	3.05 ± 6.09	0.200
2. Moderado	2.75 ± 7.60	
3. Severo	6.00 ± 5.57	
Criterios de Berlín tercer día (media ±DE)		
1. Leve	6.37 ± 7.37	0.347
2. Moderado	3.75 ± 6.67	
3. Severo	4.87 ± 6.02	

DE: Desviación estándar, r= Correlación rho de Spearman, RALE: Evaluación radiográfica del edema pulmonar, PaO<sub>2</sub>/FiO<sub>2</sub>: índice presión arterial de oxígeno/fracción inspirada de oxígeno

Figura 1. Área bajo la curva (AUC) del RALE con mortalidad



AUC para RALE del día uno: 0.36

AUC para RALE el día tres: 0.50

Gráfico que demuestra baja sensibilidad y especificidad para determinar mortalidad utilizando el puntaje RALE.

Figura 2. Bland-Altman de la correlación Inter observador del RALE

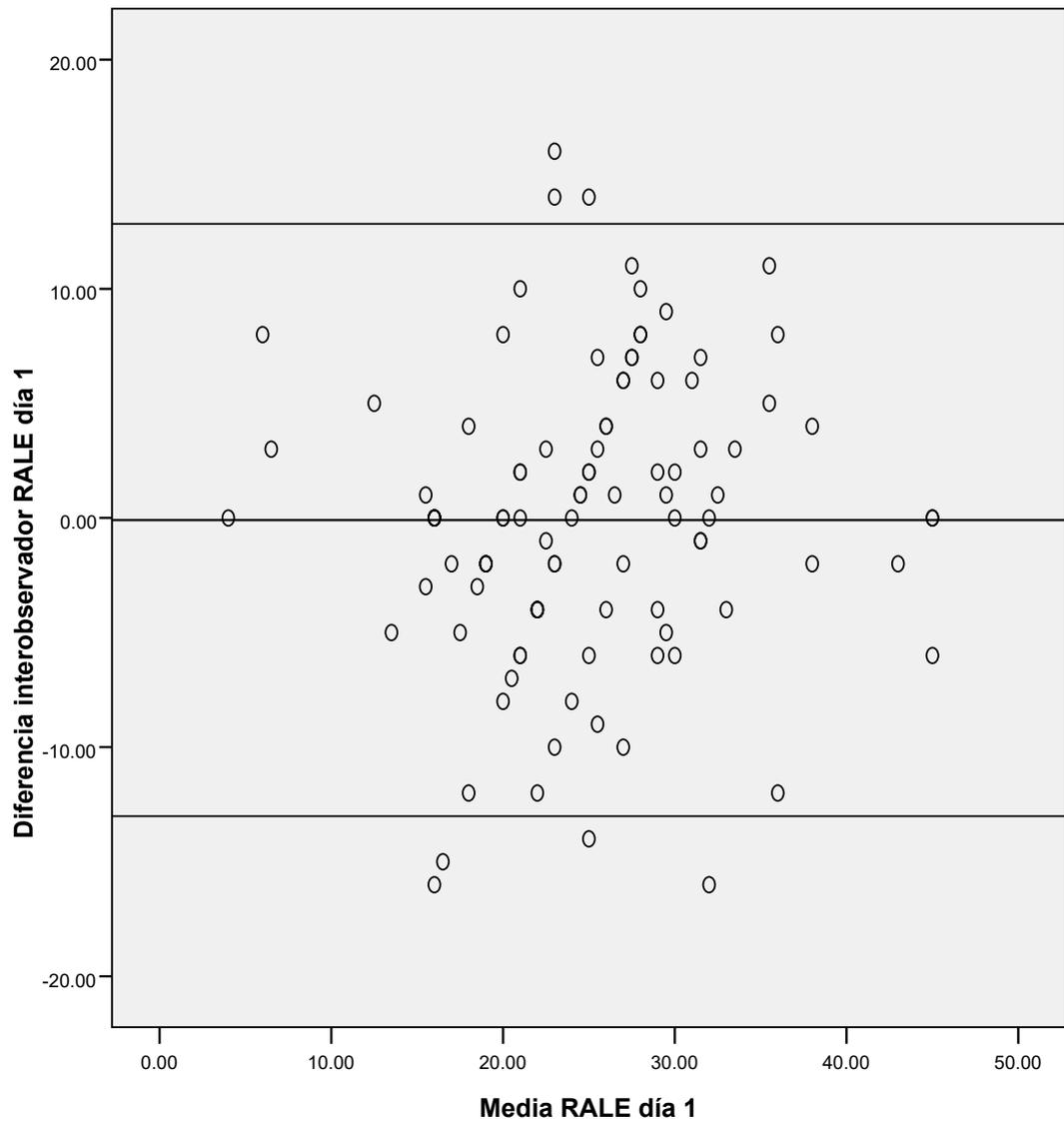


Gráfico presenta una media de -0.09 (IC95% -13.01 a 12.83), mostrando variabilidad muy amplia entre los cálculos del puntaje de ambos radiólogos, que puede tener un rango entre 15 y 35 puntos.

Figura 3. Bland-Altman de la correlación intra observador del RALE del primer radiólogo

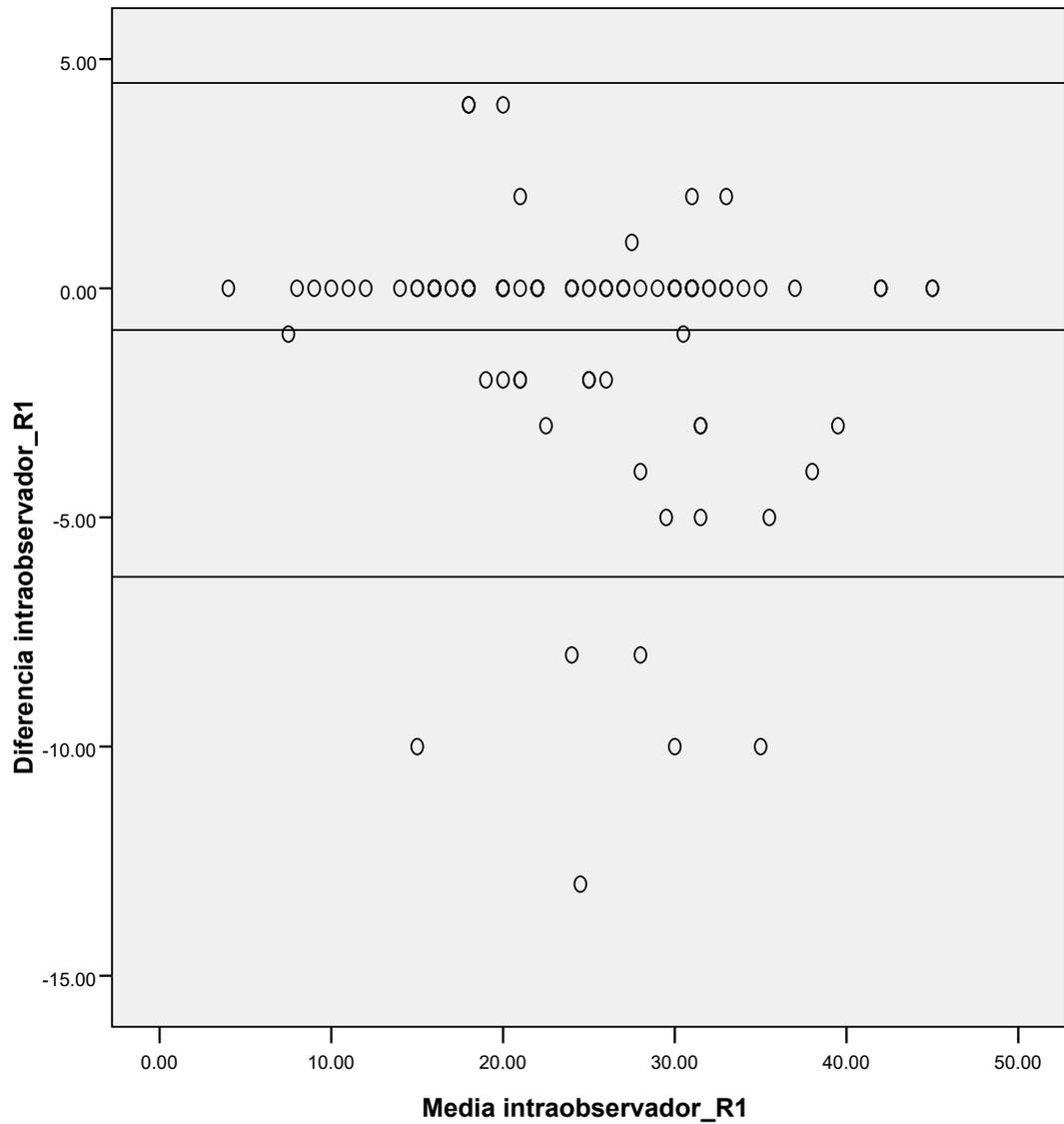


Gráfico presenta una media de -0.91 (IC 95% -6.29 a 4.47), muestra puntos alineados y cercanos, que se puede interpretar que la primera y segunda lectura fueron concordantes en muchos casos, pero igual tiene mucha variabilidad en otras que puede ser entre 10 y 30 puntos.

Figura 4. Bland Altman de la correlación intra observador del RALE del segundo radiólogo

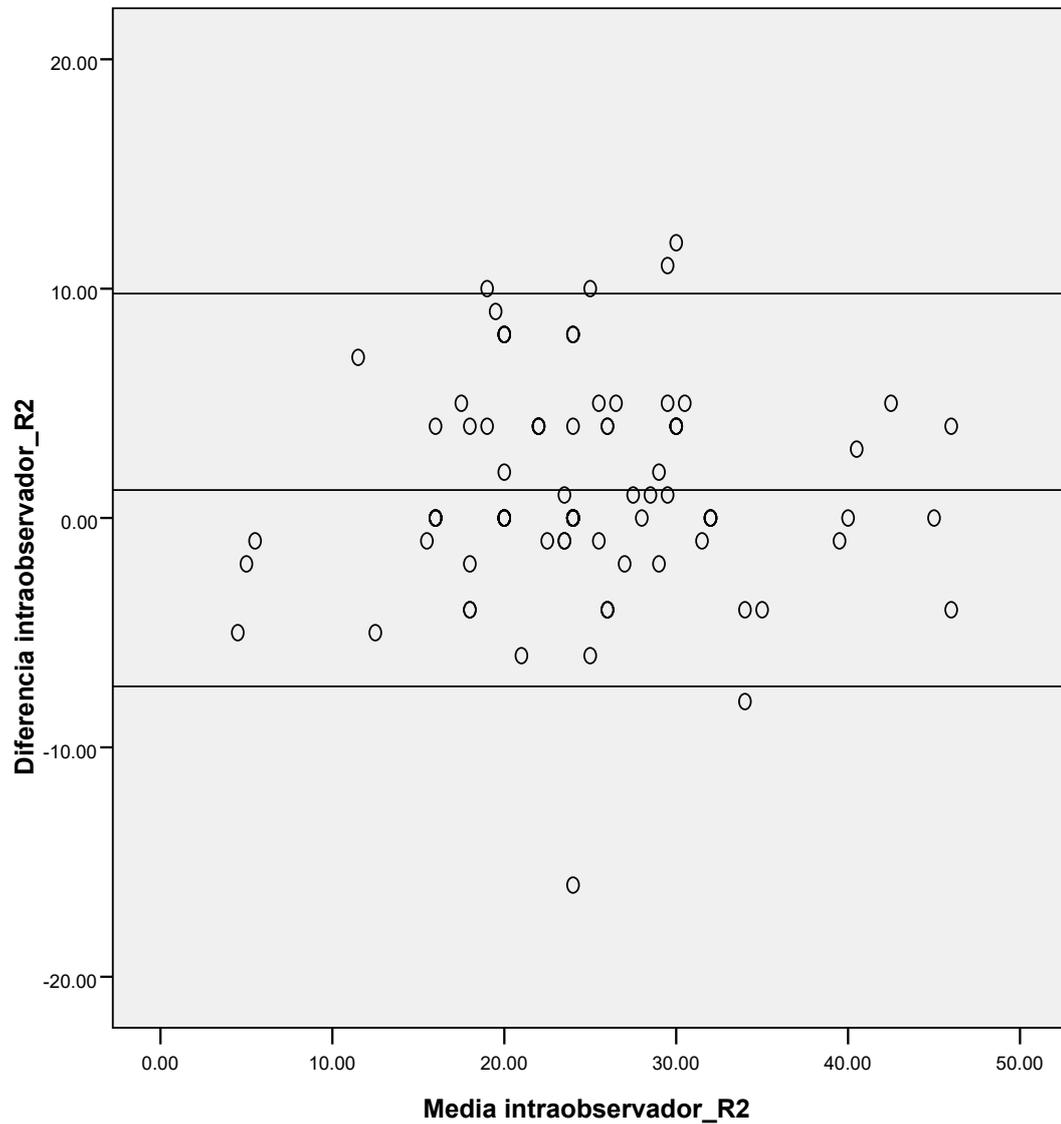


Gráfico presenta una media de 1.22 (IC95% -7.34 a 9.78), muestra puntos totalmente dispersos, que se puede interpretar que la primera y segunda lectura, presentaron alta variabilidad que puede ser entre 10 y 30 puntos.

## Discusión

El SDRA actualmente es la condición más diagnosticada en las UCI a nivel mundial dado la pandemia actual por el SARS-CoV-2 que se refleja en los pacientes de esta cohorte, encontrándose en el 93% de los casos, con mortalidad del 65% y que, comparándolo con los resultados de Varón y colaboradores, sobre el SDRA en Colombia, con una mortalidad del 60.1%, los resultados fueron muy similares en nuestro estudio (1). Con respecto al sexo, el masculino se presentó en 69% de los casos, muy superior al encontrado por Malagón y colaboradores, en su estudio realizado en el 2020 sobre la mortalidad del SARS-CoV-2 en Colombia, que incluyeron 6426 casos, con porcentajes menores del 53.8 % de pacientes masculinos, pero describe un riesgo relativo de 1.07 para mortalidad, por ser hombres; debido a factores tales como la producción hormonal, el microbioma y ser más propensos a enfermedades cardiovasculares (8). Rodríguez y colaboradores en 2020 también hicieron otro estudio sobre SARS-CoV-2 en Colombia y encontraron que de 40737 paciente, el 50.1% de los infectados eran de sexo masculino y que tenían riesgo de mortalidad mayor frente al femenino, que aumentaba con la edad y mencionan que un modelo animal encontró que el sexo masculino expresaba más receptores para la enzima convertidora de angiotensina, que es la puerta de entrada principal para el virus, lo que puede mostrar mayor relación con severidad y mortalidad en este grupo de pacientes (9).

Los porcentajes de la severidad del SDRA para el primer día fueron 6% leve, 52% moderado y 42% severo, fueron menores en el leve, pero mayores en el moderado y severo, comparándolos a los valores reportados en el LUNG SAFE, con resultados del 30%, 46.5% y 23.4%, respectivamente (4).

Encontramos que el coeficiente de correlación inter observador tiene media de  $r = 0.935$  ( $p = 0.000$ , IC95% -13.01 a 12.83), mostrando mucha variabilidad, lo cual fue mucho mayor comparado al estudio original de Warren y colaboradores, donde demostró una correlación de 0.93 (95% CI 0.91 a 0.95) (5), en el de Kotok y colaboradores fue de 0.83 (95% CI: 0.80–0.85) (6), Jabaudon y colaboradores fue de 0.978 (95% CI, 0.974 a 0.983;  $p < 10^{-4}$ ) (7), lo cual puede deberse tanto a la poca experiencia para el uso del puntaje en la práctica diaria, así como por la modificación de las lecturas, las dificultades técnicas de las radiografías portátiles y de la heterogeneidad de las poblaciones en cada estudio; por ejemplo en el estudio original incluyeron pacientes con SDRA y se compararon las radiografías de pacientes fallecidos que estaban enrolados en la lista de donadores de órganos, que típicamente tienen menor edema pulmonar que los pacientes con SDRA (5), así como las variabilidades específicas de las opacidades en la neumonía por SARS-CoV-2. Li y colaboradores, utilizaron el RALE como referencia para un estudio comparativo de puntajes de radiografías, utilizando un puntaje modificado, vieron que tiene un rango de correlación entre  $\rho = 0.82-0.85$ ,  $p < 0.001$  (10). En un estudio para determinar la precisión del puntaje RALE realizado por Zimatore y colaboradores; se encontró correlación de 0.95 (95%– CI 0.92–0.96) a pesar de que se hace la referencia que la baja concordancia inter observador que posee la radiografía de tórax, no mejora con el entrenamiento del radiólogo (11), lo que puede explicar nuestros datos al compararlos con los estudios realizados en población con diferentes diagnósticos de SDRA. Kelper y colaboradores hicieron un estudio de 55 pacientes con neumonía por SARS-CoV-2, encontrando coeficiente de

correlación 0.745 (0.665 - 0.806,  $p < 0.001$ ) (12), que igual es mucho mayor que nuestros resultados.

El RALE al primer día a puntajes menores si se correlaciona con valores más altos de la  $PaO_2/FiO_2$  o viceversa, resultados parecidos al encontrado por Todur y colaboradores con valor de ( $r = -0.422$ ,  $p = 0.009$ ) (13), pero mucho menor que el encontrado por Warren y colaboradores; en el que por cada punto menor del RALE la  $PaO_2/FiO_2$  aumentaba 8.4 mmHg (5). Jabaudon y colaboradores, no encontraron relación significativa entre el RALE con oxigenación ni con la severidad del SDRA (7), al igual que el grupo de Zimatore (11). En el estudio de Kotok, no se demostró asociación del RALE inicial con oxigenación ni con severidad del SDRA (6), en nuestro estudio no se demostró asociación del cambio de SDRA con la severidad, al igual que en el estudio de Marte y colaboradores, donde al comparar RALE con otras variables como ser APACHE II (*Acute Physiologic Assessment and Chronic Health Evaluation*) y Péptido natriurético, se demostró que los pacientes que tenían puntajes menores del RALE, tenían valores mucho más elevados de esas variables, por lo que concluyen que este puntaje por si solo es muy mal indicador de la severidad del SDRA (14).

La asociación de RALE con mortalidad no fue significativa en nuestro estudio, al igual que en el de Kotok (6), pero en el de Warren y colaboradores, se encontró que a menor puntaje de RALE inicial mejoraba la sobrevida del paciente y por cada punto menor, se reducía el riesgo de muerte en 16% y la mortalidad a 28 días. El área bajo la curva (AUC) del puntaje inicial de RALE para mortalidad a 28 días en nuestro estudio fue de 0.36, lo que demuestra baja sensibilidad y especificidad para predecir mortalidad, resultados similares fueron encontrados

por Todur y colaboradores, en su estudio con valores de 0.498 (13); pero en contraste con 0.82 (95% CI 0.74 a 0.90,  $p < 0.001$ ) en el estudio de Warren, donde si fue significativo (5).

En un estudio realizado en Italia en 2020, por Ciceri y colaboradores, aplicaron el RALE en una cohorte de 400 pacientes con neumonía por SARS-CoV-2, encontrando que valores altos del RALE es un buen predictor de riesgo de muerte (HR 1.05, 95%CI 1.03-1.07,  $p < 0.001$ ), hallazgos que nos sugiere que puede servir como escala pronóstica en esta población (15).

En lo que se refiere a días libres de ventilador mecánico, el estudio no mostró asociación, así como tampoco lo demostró el estudio de Warren ni el de Kotok (5,6).

Clásicamente el patrón radiológico en SDRA se han descrito dos patrones: focales y no focales, siendo los focales son menos reclutables cuando se le aplica presión positiva alta, causando sobre distensión de unidades alveolares aireadas, por lo que la estrategia ventilatoria sugiere presiones bajas, en comparación con los no focales, que estos si mejoran con presiones altas, lo que nos puede influir al cambio de RALE (16). Respectivamente en neumonía viral por SARS-CoV-2 se ha documentado una sensibilidad de 69%, para el diagnóstico de SDRA, muy baja comparada a la tomografía de tórax 87% aproximadamente, en especial en asintomáticos e infección temprana, sugieren hacer seguimiento radiográfico cuando está pendiente las pruebas o cuando la sospecha clínica es alta y se cuenta con resultados negativos; el RALE es el score más aceptado para el seguimiento radiológico y también se ha sugerido la el puntaje con la modificación de Wong (17). Este grupo modificó el RALE simplificándolo por la extensión de las opacidades alveolares en grupos de 0,

menos de 25, 25-50, 50-75 o mayor de 75% del campo pulmonar, dándole puntaje de 0 a 4 a cada pulmón, para un total de 8 puntos, para facilitar las lecturas de radiografías y aplicarlas al contexto actual con la pandemia, donde solo 20% tenían puntajes altos iniciales, pero cambiaban con el tiempo, encontrándose el mayor pico de severidad al día 10-12 de la enfermedad, sugieren esta modificación para el seguimiento ya que el puntaje es más fácil de calcular y con menor variabilidad inter observador que el puntaje original (18). Kelper y Colaboradores utilizaron un AUC del RALE simplificado, para el diagnóstico y para estimar mal pronóstico en pacientes con neumonía por SARS-CoV-2 encontrando valores por debajo de 0.70 para diagnóstico, pero de 0.83 y 0.77 para el pronóstico, especialmente con valores mayores de 5 puntos, sugiriendo que no es una herramienta válida para diagnóstico, pero útil como escala pronóstica en estos pacientes (12).

Otra explicación de nuestros resultados se puede deber a la diferencia de los mecanismos de hipoxemia en SDRA por causas diferentes del SARS-CoV-2, en la cual el principal mecanismo es el desarrollo de una derivación intrapulmonar. La derivación es una afección por la cual la sangre del lado derecho del corazón ingresa al lado izquierdo sin participar en ningún intercambio gaseoso. La derivación es el grado extremo de desajuste ventilación/perfusión (V/Q) donde no hay ventilación. La mala respuesta a la oxigenoterapia es la característica que diferencia a la derivación de otros mecanismos de hipoxemia. La incapacidad para mejorar la presión arterial de oxígeno ( $PaO_2$ ) mediante la oxigenoterapia se debe a la formación de atelectasias por reabsorción. La hipercapnia es poco común en la derivación hasta que la fracción de la derivación alcanza el 50%. La falta de hipercapnia se debe a la estimulación

del centro respiratorio por quimiorreceptores como la presión de dióxido de carbono ( $PCO_2$ ) en la sangre arterial que sale de la unidad de derivación es alto. Si  $PaO_2/FiO_2$  es  $<200$ , la fracción de derivación es más del 20%, mientras que una  $PaO_2/FiO_2$  de más de 200 indica una fracción de derivación de  $<20\%$ . El mecanismo de derivación se debe a la inundación alveolar con exudados o al colapso alveolar. Muchos pacientes con SDRA desarrollan un aumento de la derivación después de la administración de fracción inspirada de oxígeno ( $FiO_2$ ) alta. Las anomalías en el intercambio de gases pueden persistir mucho después de la resolución del SDRA. Pueden persistir por 4 a 6 meses, sobre todo después del ejercicio. Los pacientes con SDRA con un porcentaje muy alto de derivación ( $\sim 50\%$ ) muestran una respuesta deficiente a la oxigenoterapia debido al daño pulmonar extenso. Un mecanismo predominante de mejoría en la hipoxemia es la caída de dióxido de carbono ( $CO_2$ ) inducida por PEEP que conduce a una reducción de la perfusión a las áreas de derivación. La terapia con PEEP reduce significativamente la fracción de derivación. También hace redistribución del flujo sanguíneo pulmonar desde el área de la derivación a áreas con una relación  $V/Q$  normal (19). Podemos resumir que las características de la derivación pulmonar: oxigenación muy comprometida con gradiente alveolo arterial muy elevado, con mala respuesta a la oxigenoterapia, que responde a presión positiva y con  $CO_2$  normal.

La hipoxemia causada por el SARS-CoV-2 tiene otras particularidades, inicialmente aunque el paciente tiene hipoxemia no muestra signos de disnea, lo que se denomina hipoxemia silente o feliz, inicia con shunt intrapulmonar por edema y atelectasia (causada por pérdida del surfactante, presión super impuesta y con subsecuente colapso alveolar), continúa con pérdida de la

regulación de la perfusión (áreas no aireadas pero profundizadas que contribuyen a la vasoconstricción hipóxica pulmonar y se ha descrito también vasoplejia) y la micro trombosis intravascular lo que compromete aún más el desequilibrio V/Q, pero que inicialmente se compensa con aumento de circulación hiper dinámica pulmonar y en los estados iniciales de la enfermedad no hay aumento de resistencia de la vía aérea, razón por la cual no aumenta el trabajo respiratorio, hasta que progresa la enfermedad; lo que corresponde a reducción de la distensibilidad pulmonar, aumento del espacio muerto, aumento de consolidación y atelectasias, con lo que se retiene CO<sub>2</sub>, inicia la ansiedad y fatiga respiratoria (20). Esta diferencia en la fisiopatología de la hipoxemia entre el SDRA por SARS-CoV-2 y las otras causas, puede explicar porque no hay correlación en el presente estudio y los otros ya descritos en el RALE y la hipoxemia o la severidad del síndrome.

El estudio tiene varias limitaciones: 1. Es un estudio mono céntrico, 2. Cohorte pequeña 3. Es la primera vez que se usa el puntaje en la institución 4. Hubo variación entre las técnicas de las tomas de radiografías portátiles.

A nuestro conocimiento es la primera vez en el país que se realiza un estudio del RALE en una cohorte que abarque tantos pacientes con neumonía por SARS-CoV-2, lo cual puede fomentar a que se realicen otras investigaciones con dicho puntaje.

## Conclusiones

En el estudio el puntaje RALE mostro muy poca correlación con los desenlaces clínicos más relevantes en los pacientes con SDRA, solo leve asociación inversa con PaO<sub>2</sub>/FiO<sub>2</sub> al primer día, y que se puede explicar por la diferencia de

mecanismos de hipoxemia de estos pacientes, así como ser la primera vez que se utiliza el puntaje en la institución. Para confirmar estos resultados y la reproducibilidad del puntaje, se sugiere realizar estudios en cohortes más grandes, en pacientes con causas distintas de SDRA, para compararlas con los primeros estudios o utilizar una población más grande con SARS-CoV-2 para confirmar los estudios más actuales, así como realizar estudios multicéntricos y socializar este protocolo a más lectores.

#### Conflicto de interés

No existe ningún conflicto de interés para la realización o publicación del presente trabajo por parte de los autores.

## Referencias:

1. Varón-Vega FA, Uribe Hernández AM, Palacios Rojas JO. Epidemiología, diferencias clínicas y desenlaces de pacientes con SDRA en unidades de cuidado intensivo de Colombia. *Acta Colombiana de Cuidado Intensivo*. 2019 Apr;19(2):74–80. Available from: <https://www.elsevier.es/es-revista-acta-colombiana-cuidado-intensivo-101-articulo-epidemiologia-diferencias-clinicas-desenlaces-pacientes-S0122726219300187>
2. Force\* TADT. Acute Respiratory Distress Syndrome: The Berlin Definition. *JAMA* [Internet]. 2012 Jun 20;307(23):2526–33. Available from: <https://doi.org/10.1001/jama.2012.5669>
3. Sweeney R mac, McAuley DF. Acute respiratory distress syndrome. *Lancet* (London, England) [Internet]. 2016/04/28. 2016 Nov 12;388(10058):2416–30. Available from: [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(16\)00578-X](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(16)00578-X)
4. Bellani G, Laffey JG, Pham T, Fan E, Group LSI and the ET. The LUNG SAFE study: ja presentation of the prevalence of ARDS according to the Berlin Definition! *Critical care* (London, England) [Internet]. 2016 Sep 9;20(1):268. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27608629>
5. Warren MA, Zhao Z, Koyama T, Bastarache JA, Shaver CM, Semler MW, et al. Severity scoring of lung oedema on the chest radiograph is associated with clinical outcomes in ARDS. *Thorax* [Internet]. 2018 Sep 1;73(9):840. Available from: <https://thorax.bmj.com/content/73/9/840.long>
6. Kotok D, Yang L, Evankovich JW, Bain W, Dunlap DG, Shah F, et al. The evolution of radiographic edema in ARDS and its association with clinical

outcomes: A prospective cohort study in adult patients. *Journal of Critical Care* [Internet]. 2020;56:222–8. Available from:

<https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0883944119310019>

7. Jabaudon M, Audard J, Pereira B, Jaber S, Lefrant J-Y, Blondonnet R, et al. Early Changes Over Time in the Radiographic Assessment of Lung Edema Score Are Associated With Survival in ARDS. *CHEST* [Internet]. 2020 Dec 1;158(6):2394–403. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.chest.2020.06.070>

8. Malagón-Rojas J, Ibáñez E, Parra B EL, Toloza-Perez G, Álvarez S, Mercado M. Analysis of COVID-19 Mortality and Survival in Colombia: A prospective Cohort Study [Internet]. Available from: <https://www.revistainfectio.org/index.php/infectio/article/view/943>

9. Rodríguez CSE, Tovar ARL, Jaramillo GAU, Rodríguez EAB, Pinilla EAI, Rojas JNM. Supervivencia y mortalidad por COVID-19 en Bogotá, Colombia durante marzo y julio de 2020. *Research, Society and Development*. 2020 Dec 4;9(11):e81291110049.

10. Li MD, Arun NT, Gidwani M, Chang K, Deng F, Little BP, et al. Automated assessment of COVID-19 pulmonary disease severity on chest radiographs using convolutional Siamese neural networks. *medRxiv* [Internet]. 2020 Jan 1;2020.05.20.20108159. Available from: <https://pubs.rsna.org/doi/full/10.1148/ryai.2020200079>

11. Zimatore C, Pisani L, Lippolis V, Calfee CS, Ware LB, Algera AG, et al. The radiographic assessment of lung edema (RALE) score has excellent diagnostic accuracy for ARDS. In *European Respiratory Society (ERS)*; 2019. p. OA3299.

12. Kerpel A, Apter S, Nissan N, Hour-Levi E, Klug M, Amit S, et al. Diagnostic and prognostic value of chest radiographs for COVID-19 at presentation. *Western Journal of Emergency Medicine*. 2020;21(5):1067–75.
13. Todur P, Care SCFNBC, Care VAFNBC, Srikant N, Prakash P. Correlation of Oxygenation and Radiographic Assessment of Lung Edema (RALE) Score to Lung Ultrasound Score (LUS) in Acute Respiratory Distress Syndrome (ARDS) Patients in the Intensive Care Unit. *Canadian journal of respiratory therapy: CJRT = Revue canadienne de la therapie respiratoire: RCTR* [Internet]. 2021 May 19;57:53–9. DOI: 10.29390/cjrt-2020-063
14. Marte N, Kileci J, Siddiqi MF, Morales Alvarez MC, Shirane R, Lee YI. Correlation of radiographic assessment of the quantity of lung edema (rale) scores and ards severity. *Chest*. 2019 Oct;156(4):A14.
15. Ciceri F, Castagna A, Rovere-Querini P, de Cobelli F, Ruggeri A, Galli L, et al. Early predictors of clinical outcomes of COVID-19 outbreak in Milan, Italy. *Clinical Immunology*. 2020 Aug 1;217.
16. Matthay MA, Arabi YM, Siegel ER, Ware LB, Bos LDJ, Sinha P, et al. Phenotypes and personalized medicine in the acute respiratory distress syndrome. Vol. 46, *Intensive Care Medicine*. Springer Science and Business Media Deutschland GmbH; 2020. p. 2136–52.
17. Mayanga-Sausa SL, Guerra-Tueros RMS, Lira-Villasante DA, Pastor-Gutiérrez DK. Usefulness of chest radiography in the context of the SARS-CoV-2 pandemic. *Revista de la Facultad de Medicina Humana*. 2020 Sep 11;20(4):682–9.

18. Wong HYF, Lam HYS, Fong AH-T, Leung ST, Chin TW-Y, Lo CSY, et al. Frequency and Distribution of Chest Radiographic Findings in Patients Positive for COVID-19. *Radiology* [Internet]. 2020/03/27. 2020 Aug;296(2):E72–8. Available from: <https://pubs.rsna.org/doi/full/10.1148/radiol.2020201160>
19. Sarkar M, Niranjana N, Banyal PK. Mechanisms of hypoxemia. *Lung India* : official organ of Indian Chest Society [Internet]. 2017;34(1):47–60. Available from: [https://journals.lww.com/lungindia/Fulltext/2017/34010/Mechanisms\\_of\\_hypoxemia.11.aspx](https://journals.lww.com/lungindia/Fulltext/2017/34010/Mechanisms_of_hypoxemia.11.aspx)
20. Dhont S, Derom E, van Braeckel E, Depuydt P, Lambrecht BN. The pathophysiology of ‘happy’ hypoxemia in COVID-19. *Respiratory Research* [Internet]. 2020;21(1):198. Available from: <https://doi.org/10.1186/s12931-020-01462-5>