



Papel del ultrasonido pulmonar en la clasificación por fenotipos del SDRA por COVID-19

Role of lung ultrasound in the classification by phenotypes of ARDS by COVID-19

Papel da ultrassonografia pulmonar na classificação por fenótipos da SDRA por COVID-19

Fabrizio Ortiz Larios,* Yessica García Salas,* José David Torres Adalid,* Miguel Ibarra Estrada*

RESUMEN

Introducción: La mayoría de los pacientes con COVID-19 mecánicamente ventilados cumplen con los criterios de Berlín para síndrome de distrés respiratorio agudo (SDRA); sin embargo, se ha observado una discrepancia entre el grado de hipoxemia y la distensibilidad pulmonar. Basados en la mecánica respiratoria y hallazgos tomográficos se han propuesto dos fenotipos distintos: L y H, cada fenotipo podría beneficiarse de estrategias de ventilación distintas; sin embargo, realizar tomografías durante la pandemia resulta complicado.

Objetivo: Determinar la utilidad del ultrasonido pulmonar para diferenciar los fenotipos del SDRA por COVID-19 mediante la correlación de *lung ultrasound score* (LUS) y la distensibilidad del sistema respiratorio.

Material y métodos: Analizamos de forma prospectiva pacientes con COVID-19 bajo ventilación mecánica invasiva a su ingreso a la unidad de cuidados intensivos (UCI).

Resultados: De un total de 90 pacientes, 62% hombres, mediana 60 años, SOFA siete puntos. La incidencia del fenotipo H fue 83.3%. El puntaje de aireación (LUS) tuvo una diferencia significativa entre ambos fenotipos ($p = 0.001$), con un área bajo la curva de 0.797 ($p < 0.001$). Con punto de corte para la predicción del fenotipo H: LUS > 18 puntos (sensibilidad 82.6%, especificidad 73.3%).

Conclusión: El ultrasonido pulmonar valora de forma confiable el grado de aireación pulmonar y junto con la distensibilidad permite clasificar por fenotipos a los pacientes con SDRA por COVID-19.

Palabras clave: Ultrasonido, pulmonar, fenotipos, síndrome de distrés respiratorio agudo, COVID-19.

ABSTRACT

Introduction: Most mechanically ventilated COVID-19 patients meet the Berlin criteria for acute respiratory distress syndrome (ARDS), however, a discrepancy between the degree of hypoxemia and pulmonary distensibility has been observed. Based on respiratory mechanics and tomographic findings two distinct phenotypes have been proposed: L and H, each phenotype could benefit from distinct ventilation strategies, however, performing tomographic scans during pandemic is complicated.

Objective: To determine the usefulness of lung ultrasound to differentiate ARDS phenotypes by COVID-19, by correlating LUS and respiratory system distensibility.

Material and methods: We prospectively analyzed patients with COVID-19 under invasive mechanical ventilation on admission to the ICU.

Results: Of a total of 90 patients, 62% men, median 60 years, SOFA 7 points. The incidence of phenotype H was 83.3%. LUS had a significant difference between both phenotypes ($p = 0.001$), with an area under the curve of 0.797 ($p < 0.001$). With cutoff point for phenotype H prediction: LUS > 18 points (sensitivity 82.6%, specificity 73.3%).

Conclusion: Lung ultrasound reliably assesses the degree of pulmonary aeration and, together with distensibility, allows the classification of patients with ARDS by COVID-19 phenotypes.

Keywords: Lung, ultrasound, phenotypes, acute respiratory distress syndrome, COVID-19.

RESUMO

Introdução: A maioria dos pacientes com COVID-19 ventilados mecanicamente atende aos critérios de Berlim para SDRA, no entanto, foi observada uma discrepância entre o grau de hipoxemia e a complacência pulmonar. Com base

na mecânica respiratória e nos achados tomográficos, dois fenotipos diferentes foram propostos: L e H, cada fenotipo poderia se beneficiar de diferentes estratégias de ventilação, porém, realizar a tomografia durante a pandemia é complicado.

Objetivo: Determinar a utilidade da ultrassonografia pulmonar para diferenciar os fenótipos de SDRA por COVID-19, correlacionando LUS e complacência do sistema respiratório.

Material e métodos: Analisamos prospectivamente pacientes com COVID-19 sob ventilação mecânica invasiva na admissão à UTI.

Resultados: De um total de 90 pacientes, 62% homens, idade média de 60 anos, SOFA 7 pontos. A incidência do fenotipo H foi de 83.3%. O LUS apresentou diferença significativa entre os dois fenótipos ($p = 0.001$), com área sob a curva de 0.797 ($p < 0.001$). Com ponto de corte para a predição do fenotipo H: LUS > 18 pontos (sensibilidade 82.6%, especificidade 73.3%).

Conclusão: A ultrassonografia pulmonar avalia de forma confiável o grau de aeração pulmonar e, juntamente com a distensibilidade, permite que os pacientes com SDRA por COVID-19 sejam classificados por fenótipos.

Palavras-chave: Ultrassonografia, pulmonar, fenótipos, síndrome da insuficiência respiratória aguda, COVID-19.

INTRODUCCIÓN

COVID-19, la enfermedad ocasionada por SARS-CoV-2, fue declarada pandemia por la Organización Mundial de la Salud a principios de marzo de 2020. En México, el primer caso fue reportado el 27 de febrero del 2020, dos años después, al finalizar febrero 2022, han sido confirmados 5,508,629 casos y 318,149 defunciones, situándose como uno de los países con mayor tasa de infectados y letalidad a nivel mundial.¹

Las manifestaciones clínicas de COVID-19 van desde síntomas leves que generalmente no requieren hospitalización hasta cuadros graves con insuficiencia respiratoria aguda hipoxémica que ameritan atención en la unidad de cuidados intensivos (UCI) y ventilación mecánica invasiva (VM), estrategia terapéutica que en México se ha relacionado con una mortalidad de 73.7%.²

La mayoría de los pacientes que requieren ventilación mecánica cumplen con la definición de Berlín para síndrome de distrés respiratorio agudo (SDRA), pero no todos presentan la forma típica del síndrome. Chiumello y colaboradores destacan esta diferencia al comparar pacientes con SDRA por COVID-19 versus SDRA de otras causas, con el mismo grado de hipoxemia catalogado por PaO_2/FiO_2 ; los pacientes con COVID-19 tuvieron mayor distensibilidad estática (Cest) del sistema respiratorio y cerca del doble del volumen de gas al final de la espiración, con menor respuesta al incremento de PEEP (presión positiva al final de la espiración).³ Esta discrepancia entre la PaO_2/FiO_2 y la Cest no había sido observada en el SDRA previamente.

* Hospital Civil de Guadalajara «Fray Antonio Alcalde», Guadalajara, Jalisco.

Recibido: 20/10/2021. Aceptado: 27/04/2022.

Citar como: Ortiz LF, García SY, Torres AJD, Ibarra EM. Papel del ultrasonido pulmonar en la clasificación por fenotipos del SDRA por COVID-19. Med Crit. 2022;36(4):228-234. <https://dx.doi.org/10.35366/105794>

El SDRA es un síndrome, no una entidad clínica, posee gran heterogeneidad tanto en su etiología como en sus manifestaciones clínicas, radiológicas y biológicas. Esta diversidad ha sido la principal barrera para encontrar una terapia efectiva. Los investigadores han comenzado a dividir al SDRA en subgrupos con características más homogéneas, denominados fenotipos. Calfee y colaboradores, mediante un análisis de clases latentes *post hoc* de ensayos clínicos del grupo ARDS-net, han logrado distinguir dos fenotipos basados en biomarcadores séricos de inflamación, los cuales tienen una respuesta al tratamiento y desenlace clínico distinto.⁴ La principal limitación de este enfoque basado en biomarcadores es que no necesariamente indican daño pulmonar, pudiendo existir pacientes con niveles séricos elevados sin tener SDRA.

En COVID-19 se ha propuesto una clasificación basada en la Cest del sistema respiratorio y el grado de ocupación alveolar evaluado por tomografía (TAC). Gattinoni y colaboradores describieron casos de COVID-19 con hipoxemia severa asociada a distensibilidad del sistema respiratorio casi normal, una combinación pocas veces antes vista en SDRA, atribuyendo como principal mecanismo de la hipoxemia una alteración del coeficiente ventilación/perfusión. Propusieron que, con base en la mecánica pulmonar y los hallazgos por tomografía, los pacientes con COVID-19 podrían clasificarse en dos fenotipos: el fenotipo L (Low) caracterizado por baja elastancia pulmonar (alta distensibilidad), bajo peso pulmonar, lesiones en vidrio despulido y baja capacidad de reclutamiento; y el fenotipo H (High) de alta elastancia, mayor peso pulmonar, zonas de consolidación y mayor respuesta al incremento de PEEP. Plantearon que cada fenotipo podría beneficiarse de estrategias de ventilación mecánica distintas.⁵

Realizar tomografías durante la actual pandemia por COVID-19 ha resultado complicado, el exceso de pacientes y el riesgo de contaminación hacen difícil su traslado al tomógrafo. El ultrasonido a pie de cama, una herramienta ampliamente disponible en las unidades de cuidados intensivos, permite una evaluación rápida y precisa de muchas de las condiciones agudas que ponen en peligro la vida; ha sido una herramienta primordial en áreas críticas durante la actual pandemia, tanto para el diagnóstico de neumonía por SARS-CoV-2 como de sus complicaciones.⁶ Con más de tres décadas de uso, el ultrasonido pulmonar ha demostrado tener alta sensibilidad y especificidad para el diagnóstico de las principales condiciones que ocasionan hipoxemia;⁷ permite la evaluación del grado de compromiso pulmonar mediante el puntaje de aireación (LUS);⁸ sin embargo, su utilidad para clasificar a los pacientes con COVID-19 en fenotipos continúa incierta.

El objetivo del presente estudio fue determinar la utilidad del ultrasonido pulmonar para clasificar por fenotipos L y H a los pacientes con SDRA por COVID-19

mecánicamente ventilados mediante la correlación del puntaje de aireación LUS y la complianza estática del sistema respiratorio.

MATERIAL Y MÉTODOS

Realizamos un estudio de cohorte prospectivo, transversal y analítico en pacientes con diagnóstico de COVID-19 bajo ventilación mecánica invasiva, atendidos en la Unidad de Cuidados Intensivos COVID-19 del Hospital civil de Guadalajara «Fray Antonio Alcalde».

El tamaño de muestra fue igual al universo de estudio, incluyendo a todos los pacientes atendidos de forma consecutiva que cumplieran con los criterios de inclusión durante el periodo del 01 de abril de 2020 al 01 de diciembre de 2020.

El diagnóstico de COVID-19 fue establecido de acuerdo con las guías de la *Infectious Diseases Society of America* (IDSA) en pacientes con cuadro clínico característico y una prueba de PCR en tiempo real (RT-PCR) positiva para SARS-CoV-2 de muestras obtenidas del tracto respiratorio superior mediante hisopado nasal y orofaríngeo en pacientes no ventilados mecánicamente, o del tracto respiratorio inferior mediante aspirado traqueal en pacientes que se encontraban bajo ventilación mecánica.⁹

El tratamiento médico y los cuidados de soporte fueron llevados a discreción del médico tratante, apegado a las guías internacionales de manejo con adecuaciones sobre el tiempo, de acuerdo con el surgimiento de nueva evidencia en el transcurso de la pandemia. El uso de dexametasona formó parte del tratamiento estándar a partir de julio del 2020.¹⁰

Los criterios de inclusión al estudio fueron: edad mayor de 18 años, infección confirmada por RT-PCR para SARS-CoV-2 y menos de 24 horas del inicio de la ventilación mecánica invasiva.

Los criterios de exclusión fueron: ingreso a UCI después de 24 horas del inicio de la ventilación mecánica, ultrasonido pulmonar realizado después de 24 horas del inicio de la ventilación mecánica, pérdida del seguimiento por alta voluntaria o defunción antes de reunir los datos para el análisis estadístico.

Se utilizó una ficha de recolección de datos para recopilar las variables de interés para el estudio como comorbilidades, requerimiento de oxígeno e interfaz utilizada previo a la intubación, puntaje SOFA al ingreso, programación de la ventilación mecánica, datos de la mecánica del sistema respiratorio, gasometría arterial y puntaje ecográfico LUS de 12 zonas (seis de cada hemitórax). Los datos de interés para el estudio fueron recolectados al ingreso o hasta las primeras 24 horas del inicio de la ventilación mecánica invasiva.

El ultrasonido pulmonar se realizó a pie de cama, utilizando un equipo FUJIFILM, SonoSite, modelo Edge

II (Bothell, WA, USA) con una sonda sectorial de 5-11 MHz por parte del grupo de investigadores, quienes se encuentran capacitados y certificados para su realización por el programa internacional *Ultrasound Life Support WINFOCUS*.

Se evaluaron de forma sistematizada seis zonas en cada hemitórax, dos anteriores, dos laterales y dos posteriores. Zonas que están delimitadas por el trazado imaginario sobre el tórax de una línea horizontal que pasa a nivel del cuarto espacio intercostal y dos líneas verticales, la línea axilar anterior y la línea axilar posterior. El grado de aireación fue evaluado mediante el sistema de puntaje *lung ultrasound score* (LUS), el cual otorga una calificación de cero a tres puntos de acuerdo con el patrón ultrasonográfico predominante de cada zona.⁸

La mecánica del sistema respiratorio fue medida durante las 24 horas posteriores a la intubación. La ventilación mecánica siguió las directrices propuestas por ARDS network adaptadas al manejo de COVID-19, se ofreció una ventilación protectora pulmonar mediante el uso de volúmenes corrientes bajos (6-8 mL/kg de peso predicho), ajuste de PEEP y FiO₂ de acuerdo con la tabla PEEP baja/FiO₂ alta para mantener metas de oxigenación y una presión meseta < 30 cmH₂O, la cual fue medida durante una pausa al final de la inspiración de 0.5 a dos segundos.¹¹

Se calculó la presión de distensión o *driving pressure* como la diferencia de la presión meseta menos la PEEP así como la Cest del sistema respiratorio como el producto del volumen corriente dividido entre la presión de distensión. Con base en la Cest, se dividió a los pacientes en dos subgrupos o fenotipos: el fenotipo L (Cest \geq 40 mL/cmH₂O) y fenotipo H (Cest < 40 mL/cmH₂O). Se tomó este umbral de Cest de acuerdo con la recomendación de la conferencia de Berlín, donde el panel de expertos aconsejó incluir una Cest < 40 mL/cmH₂O como parte de la definición de SDRA grave.¹²

El desenlace de interés primario fue determinar la existencia de una correlación entre la Cest y el puntaje de aireación LUS total, así como establecer un punto de cohorte para el puntaje de aireación LUS que permita clasificar por fenotipos L y H a los pacientes con SDRA por COVID-19 mecánicamente ventilados.

Los desenlaces de interés secundarios fueron describir la incidencia de los fenotipos L y H en la población de estudio. Comparar los hallazgos ultrasonográficos con otras variables de la mecánica respiratoria y la analítica de gases entre fenotipos. Conocer si existen diferencias en la mortalidad en cada fenotipo y si alguna de las comorbilidades se asocia a mayor riesgo.

El presente estudio tuvo apego al reglamento de la Ley General de Salud de México en materia de investigación. Se considera un estudio de «riesgo mínimo», debido a que los datos se obtienen a través de exá-

menes físicos y procedimientos diagnósticos que no ponen en riesgo la vida o la salud de los participantes. Cuenta con la aprobación del comité de ética local de la institución donde se llevó a cabo. Se elaboró un consentimiento informado, donde se detalla el objetivo del estudio, uso y confidencialidad de los datos, el cual fue firmado por el paciente y/o familiar legalmente responsable.

En cuanto al análisis estadístico, de acuerdo con la prueba de normalidad de Shapiro-Wilk, las variables continuas se compararon entre los grupos L y H, con la prueba t de Student o U de Mann-Whitney según correspondiera, y se reportaron como promedio (DE) o medianas (RIC), respectivamente. La comparación de las variables nominales se realizó con la prueba χ^2 o con exacta de Fisher en caso de valores esperados < cinco en la tabla de 2 x 2. Se construyó una curva ROC con el método Hanley-McNeil con la variable «puntaje de aireación LUS» para predicción del fenotipo H, identificando el mejor punto de equilibrio entre sensibilidad y especificidad con el índice de Youden. Todas las pruebas fueron a dos colas y se consideró un valor de p < 0.05 como estadísticamente significativo. El análisis se realizó con el software estadístico MedCalc versión 19.2.1 (Ostend, Bélgica).

RESULTADOS

De un total de 115 pacientes atendidos durante el periodo de estudio, 25 fueron excluidos por diversas causas, 11 pacientes tenían más de 24 horas bajo ventilación mecánica invasiva al momento del ingreso a UCI, cinco fallecieron antes de realizarse el ultrasonido pulmonar y en nueve no se logró obtener la totalidad de los datos para participar en el estudio.

Noventa pacientes cumplieron con los criterios de inclusión, 62% eran hombres, con una mediana de edad

Tabla 1: Características basales por fenotipos.

	Fenotipo L N = 15 n (%)	Fenotipo H N = 75 n (%)	p
Edad	61 (51-68)	60 (46-68)	0.60
Diabetes	8 (53.3)	22 (29.3)	0.13
Hipertensión	8 (53.3)	28 (37.3)	0.25
ERC	1 (6.7)	13 (17.3)	0.44
EPOC / Asma	2 (13.3)	8 (10.7)	0.67
Inmunosupresión	1 (6.7)	15 (20.0)	0.29
SOFA al ingreso	8 (6-9)	8 (6-8)	0.31
Horas del inicio de síntomas al ingreso	240 (132-324)	168 (120-240)	0.32
CNAF/VNI	5 (41.7)	27 (62.8)	0.17
Horas del ingreso al inicio de VM	24 (1-54)	24 (1-48)	0.62

ERC = enfermedad renal crónica, SOFA = *Sequential Organ Failure Assessment Score*, EPOC = enfermedad pulmonar obstructiva crónica, CNAF = cánula nasal de alto flujo, VNI = ventilación no invasiva. VM = ventilación mecánica.

Tabla 2: Mecánica ventilatoria e intercambio de gases por fenotipos.

	Fenotipo L N = 15 n (%)	Fenotipo H N = 75 n (%)	p
PO ₂	87 (75-94)	77 (70-90)	0.18
PCO ₂	49 (43-53)	52 (45-63)	0.10
SatO ₂	94 ± 3.4	92 ± 4.9	0.21
FiO ₂	60 (42-77)	80 (60-100)	0.01
PEEP	15 (14-16)	14 (12-16)	0.29
Presión meseta	25 ± 2.8	28 ± 2.9	0.0006
Presión de distensión	10 ± 1.2	14 ± 3.0	< 0.0001
PaO ₂ /FiO ₂	167 ± 55	124 ± 51	0.01
LUS	17 (16-19.5)	22 (19.5-24)	0.001

PO₂ = presión parcial de oxígeno, PCO₂ = presión parcial de dióxido de carbono, SatO₂ = saturación de oxígeno, FiO₂ = fracción inspirada de oxígeno, PEEP = presión positiva al final de la espiración. LUS = Lung ultrasound score.

de 60 años, 58% tenía al menos una comorbilidad, siendo hipertensión arterial la más frecuente (36.6%), 63.3% presentaba sobrepeso o algún grado de obesidad, la mediana de SOFA al ingreso fue siete puntos. El resto de las características basales se muestran en la [Tabla 1](#).

La mediana de tiempo desde el inicio de los síntomas al ingreso hospitalario fue de 168 horas (120-240 horas) y del ingreso hospitalario al inicio de la ventilación mecánica de 24 horas (de una a 72 horas). Previamente a la intubación, 51.1% recibió oxígeno mediante cánula nasal de alto flujo (CNAF), 37.8% por mascarilla de oxígeno convencional y 11.1% ventilación no invasiva (VNI).

Todos los pacientes recibieron al menos 24 horas de ventilación mecánica invasiva durante su estancia en UCI, con una mediana de tiempo de nueve días (de cinco a 15 días). El tiempo de estancia en UCI fue de nueve días (de seis a 16 días). La mortalidad a 30 días de la población de estudio fue de 71.6%.

La incidencia del fenotipo H (Cest < 40 L/cmH₂O) fue de 83.3% (n = 75), los cuales durante las primeras 24 horas de ventilación mecánica invasiva presentaron una relación PaO₂/FiO₂ significativamente más baja, con una presión de distensión más alta en comparación con el fenotipo L (Cest ≥ 40 L/cmH₂O), que tuvo una incidencia de 16.7% (n = 15). Otras variables de la mecánica respiratoria e intercambio de gases se muestran en la [Tabla 2](#). La mortalidad a 30 días fue de 85.7% para el fenotipo L y de 69% para el fenotipo H (p = 0.33).

El análisis de la mecánica ventilatoria y del ultrasonido pulmonar encontró una correlación lineal significativa entre el puntaje de aireación LUS y la distensibilidad estática del sistema respiratorio, medidos durante las primeras 24 horas de ventilación mecánica (R = 0.43; p < 0.001) ([Figura 1](#)), encontrando una diferencia significativa entre los fenotipos L y H (p = 0.001). Se construyó una curva ROC para la predicción del fenotipo H, con un área bajo la curva de 0.797 (p < 0.001) para un

punto de corte de LUS > 18 puntos, con una sensibilidad de 82.6% y especificidad de 73.3%. ([Figuras 2 y 3](#)).

El análisis por género mostró que las mujeres presentaron un puntaje de aireación LUS significativamente más alto: mediana 24 versus 21, (p = 0.04); y una Cest más baja: mediana 25 versus 32, (p = 0.007). La incidencia del fenotipo H fue de 75% en hombres y 97.1% en mujeres. A pesar de ello, la mortalidad a 30 días fue similar, 78.6% en hombres versus 78.2% en mujeres (p = 0.07).

Con respecto a las condiciones preexistentes, encontramos que el sobrepeso u obesidad conllevan mayor riesgo de muerte a 30 días, 78.6% en comparación con 59.4% en pacientes con peso normal (RR 1.89, p = 0.05). Otras comorbilidades como hipertensión, diabetes, asma, enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC) o inmunosupresión no se asociaron a mayor riesgo de muerte en ambos grupos.

DISCUSIÓN

Desde el inicio de la pandemia por COVID-19 fue evidente que la respuesta al tratamiento y la mortalidad eran distintas entre diversos grupos.¹³ Chiumello y colaboradores observaron una discrepancia entre la relación PaO₂/FiO₂ y la Cest no antes observada en el SDRA de otras causas, generando la hipótesis de que el mecanismo fisiopatológico que ocasiona la hipoxemia es una alteración del lado vascular de la unidad respiratoria, al menos de forma inicial.³ Resaltaron la importancia de correlacionar la Cest con el grado de aireación pulmonar mediante estudios de imagen, siendo la tomografía axial computarizada (TAC) el estudio ideal.

Sin embargo, realizar tomografías a los pacientes con SDRA es complicado, genera costos, expone a

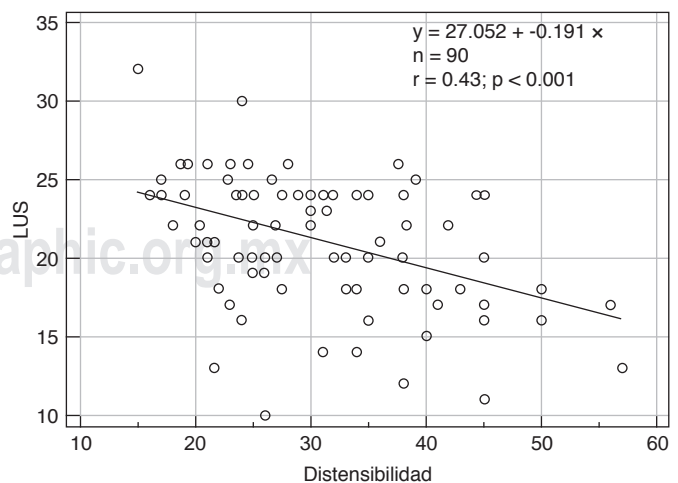


Figura 1: Correlación entre la distensibilidad estática del sistema respiratorio y el puntaje de aireación LUS. LUS = Lung ultrasound score.

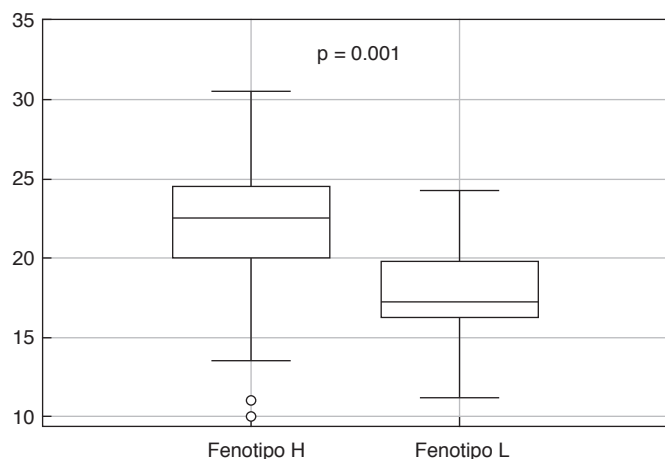


Figura 2: Diferencia de puntaje LUS entre fenotipos.

radiación, requiere del traslado fuera de la UCI y consume tiempo. Como ejemplo, Wendel García y colaboradores demoraron 16 años en reclutar 238 pacientes con SDRA para su evaluación por TAC.¹⁴ En el estudio LIVE, sólo 29% del grupo de intervención contó con una TAC, la hipoxemia severa limitaba su traslado al tomógrafo.¹⁵ A estos inconvenientes se suman el riesgo de contaminación y la sobrecarga de los sistemas de salud durante la pandemia que han dificultado realizar tomografías a la mayoría de los pacientes.

El ultrasonido pulmonar podría ser una alternativa confiable, Chiumello y colaboradores demostraron la capacidad del ultrasonido pulmonar para evaluar el grado de aireación pulmonar de 12 zonas, tanto regional como global, a diferentes niveles de PEEP y su correlación estadísticamente significativa con la tomografía en pacientes con SDRA.¹⁶ El estudio de Costamagna y colaboradores muestran el gran rendimiento clínico que tiene el ultrasonido para evaluar la morfología del daño pulmonar en SDRA.¹⁷

Por ello, en el presente estudio utilizamos el puntaje de aireación LUS y la mecánica del sistema respiratorio para la diferenciación de fenotipos. Encontramos una correlación lineal y estadísticamente significativa entre ambas variables. A mayor puntaje LUS menor Cest, es decir, mayor grado de ocupación alveolar, lo cual caracteriza al fenotipo H. Un menor puntaje LUS se correlaciona con mayor compliance, mayor grado de aireación, típico del fenotipo L.

El punto de corte del puntaje de aireación LUS (> 18 puntos) observado en nuestro estudio concuerda con Ji y colaboradores,¹⁸ quienes describieron el valor pronóstico de LUS en COVID-19, encontrando que un LUS > 12 puntos durante la primera semana se asocia a mayor incidencia de SDRA, más días de ventilación mecánica y mayor mortalidad.

En cuanto a la incidencia, el fenotipo H fue el más frecuente (> 80%) en nuestra población y coincide con otras

series reportadas a nivel mundial,¹⁹ esto podría ser explicado por dos motivos: primero, debido al tiempo promedio que transcurrió desde el inicio de los síntomas hasta el inicio de ventilación mecánica (~ una semana), tiempo suficiente para la progresión de un fenotipo L a un H.

Segundo, a diferencia de lo reportado por Gattinoni y colaboradores,⁵ quienes informan una incidencia cercana a 50% para el fenotipo L, realizan su evaluación bajo condiciones estandarizadas de ventilación mecánica (PEEP 5 cmH₂O), condiciones que pocos pacientes toleraron en nuestra población debido al grado de hipoxemia. En este estudio utilizamos diferentes niveles de PEEP, los cuales modifican tanto la Cest como el LUS en similar proporción dada su correlación lineal, que a su vez podría modificar la incidencia de cada fenotipo.

Se observó una alta tasa de mortalidad a 30 días en nuestro grupo de estudio, lo que coincide con la mortalidad reportada en nuestro país durante la primera ola de la pandemia por COVID-19.² El incremento abrumador de pacientes, el agotamiento de recursos y la falta de personal capacitado en cuidados críticos podrían explicar parcialmente estas cifras. El sobrepeso y obesidad fue la principal condición subyacente asociada a mayor mortalidad (OR 1.89); estudios previos en población mexicana han descrito esta condición como uno de los principales factores de riesgo de hospitalización, falla respiratoria y muerte por COVID-19.²⁰

La mortalidad por fenotipos de nuestro estudio tuvo una tendencia no significativa a ser mayor en el fenotipo L, esto contrasta con los resultados de estudios previos. Wendel García y colaboradores clasificaron a los pacientes con SDRA en dos fenotipos: «reclutable y no reclutable», fenotipos que comparten las mismas características de mecánica respiratoria, intercambio de gases y volumen de gas pulmonar al final de la espiración que el fenotipo H y L, respectivamente. Es decir, una forma diferente de nombrar a los mismos fenotipos. La

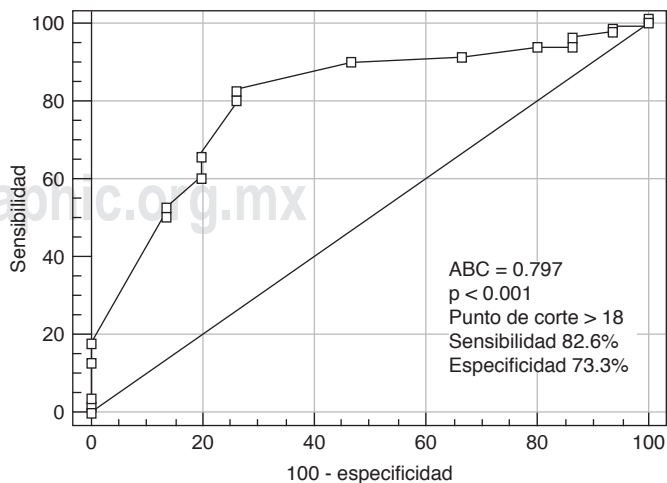


Figura 3: Curva ROC: predicción del fenotipo H.

mortalidad fue mayor en el fenotipo «reclutable» (similar al H) con HR 2.9, IC 95%, 1.7-4.7, $p = 0.001$.¹⁴

Esta discrepancia podría ser explicada por el tiempo de evolución en el que se realizaron las mediciones de la mecánica respiratoria y LUS en nuestra población las primeras 24 horas de ventilación mecánica. Múltiples factores podrían estar asociados a la mortalidad más allá del fenotipo inicial; la propia evolución de la enfermedad ocasiona que un fenotipo L progrese a un fenotipo H en días posteriores, además de una alta tasa de neumonía asociada a la ventilación en nuestra población.

Marini, Gattinoni y otros autores han propuesto un enfoque personalizado de la VM adaptada a cada fenotipo, siguiendo las directrices de ARDS network con una ventilación protectora pulmonar en pacientes con fenotipo H; y un enfoque más liberal en el fenotipo L con volúmenes corrientes intermedios (7-8 mL/kg) y PEEP baja (< 10 cmH₂O).^{21,22} Estos postulados han generado controversia entre la comunidad médica y científica debido al bajo nivel de evidencia que los sustenta.

Estudios previos han fallado en demostrar un beneficio contundente de un enfoque personalizado de VM. El estudio LIVE ofreció dos diferentes estrategias de ventilación de acuerdo con la morfología del daño pulmonar (focal versus no focal); el estudio falló en demostrar un beneficio; sin embargo, una clasificación errónea de 21% del grupo de estudio podría explicar los resultados. Los pacientes correctamente clasificados se beneficiaron de una ventilación personalizada, a diferencia de los erróneamente catalogados que tuvieron una alta tasa de mortalidad.¹⁵

La estratificación por fenotipos del SDRA y ofrecer una ventilación mecánica personalizada resulta prometedora; sin embargo, requiere ser validada en ensayos clínicos aleatorizados para ser llevada al contexto clínico. Para construir tal evidencia, el primer paso es clasificar el SDRA en fenotipos, tanto por COVID-19 como por otras causas, el ultrasonido pulmonar puede ayudarnos para ello. Por el momento, no recomendamos abandonar el paradigma de la ventilación protectora pulmonar hasta que futuras investigaciones determinen si existe beneficio de un soporte ventilatorio mecánico personalizado.

Nuestro estudio tiene varias limitaciones. Primero, la falta de estandarización de la ventilación mecánica al momento de la evaluación de la Cest y LUS; otros investigadores a nivel mundial han tenido la misma limitante debido a la severidad de la hipoxemia e inestabilidad de los pacientes críticos, principalmente al inicio de la VM. La evaluación con PEEP estandarizada en 5 cmH₂O podría modificar la incidencia de cada fenotipo, aunque no el valor de corte de LUS para la predicción del fenotipo H (> 18 puntos), dada la correlación lineal de estas dos variables; sin embargo, requiere su confir-

mación bajo las mismas condiciones en estudios posteriores.

Segundo, reportamos la incidencia de cada fenotipo haciendo una evaluación única durante las primeras 24 horas de ventilación mecánica. Sabemos que estos fenotipos representan los extremos de un espectro clínico dependiente del tiempo y que la progresión entre fenotipos puede existir; además, una alta proporción de nuestros pacientes desarrollaron neumonía asociada a la ventilación, ambos fenómenos alteran de forma importante tanto la mecánica del sistema respiratorio como el grado de aireación pulmonar. Para evitar el sesgo de la temporalidad, decidimos realizar la evaluación de forma temprana. Sin embargo, cierta proporción de pacientes pudo haber progresado del fenotipo L al H con el tiempo.

Tercero, no describimos el patrón o perfil ecográfico predominante en cada fenotipo. Sin embargo, estudios previos han documentado que el fenotipo L se caracteriza por un patrón de líneas B coalescentes, bilaterales y multifocales; el fenotipo H presenta áreas de consolidación extensas descritas como patrón C.²³ El patrón ecográfico predominante de cada zona determinará el puntaje de aireación LUS tanto regional como global, por ello no consideramos necesario describirlo para fines de este estudio.

Por último, debido a las condiciones que presentó la pandemia con el incremento desproporcionado de pacientes y la saturación de los sistemas de salud, fue difícil realizar tomografías a la mayoría de los pacientes y comparar con los hallazgos de la ecografía pulmonar; sin embargo, la precisión diagnóstica del ultrasonido ha sido validada previamente. Nuestro estudio demuestra que, a pesar de sus limitaciones, el ultrasonido pulmonar es una alternativa confiable para clasificar por fenotipos a pacientes con SDRA por COVID-19.

CONCLUSIONES

El ultrasonido pulmonar, una herramienta que puede ser realizada a la cabecera del paciente, disponible en la mayoría de las unidades de cuidados intensivos, permite valorar de forma confiable y precisa el grado de aireación pulmonar, y junto a la distensibilidad estática del sistema respiratorio, ayuda a clasificar por fenotipos a los pacientes con SDRA por COVID-19. Se necesitan más estudios para validar estos resultados.

AGRADECIMIENTOS

A todo el equipo médico, enfermería y demás personal de la salud del Hospital Civil de Guadalajara por su invaluable labor durante la pandemia por COVID-19. A todos, gracias.

Conflicto de intereses: Ninguno.

REFERENCIAS

1. Namendys-Silva SA. Case fatality ratio of COVID-19 patients requiring invasive mechanical ventilation in Mexico: an analysis of nationwide data. *Crit Care*. 2021;25(1):1-3. Available in: <https://doi.org/10.1186/s13054-021-03485-w>
2. Namendys-Silva SA, Gutiérrez-Villaseñor A, Romero-González JP. Hospital mortality in mechanically ventilated COVID-19 patients in Mexico. *Intensive Care Med*. 2020;46(11):2086-2088. Available in: <https://doi.org/10.1007/s00134-020-06256-3>
3. Chiumello D, Busana M, Coppola S, Romitti F, Formenti P, Bonifazi M, et al. Physiological and quantitative CT-scan characterization of COVID-19 and typical ARDS: a matched cohort study. *Intensive Care Med*. 2020;46(12):2187-2196. Available from: <https://doi.org/10.1007/s00134-020-06281-2>
4. Calfee CS, Delucchi K, Parsons PE, Thompson BT, Ware LB, Matthay NMA. Subphenotypes in acute respiratory distress syndrome: latent class analysis of data from two randomised controlled trials. *Lancet Respir Med*. 2014;2(8):611-620. Available in: [https://www.thelancet.com/journals/lanres/article/PIIS2213-2600\(14\)70097-9/fulltext](https://www.thelancet.com/journals/lanres/article/PIIS2213-2600(14)70097-9/fulltext)
5. Gattinoni L, Chiumello D, Caironi P, Busana M, Romitti F, Brazzi L, et al. COVID-19 pneumonia: different respiratory treatments for different phenotypes? *Intensive Care Med*. 2020;46(6):1099-1102. Available in: <https://doi.org/10.1007/s00134-020-06033-2>
6. Hussain A, Via G, Melniker L, Goffi A, Tavazzi G, Neri L, et al. Multi-organ point-of-care ultrasound for COVID-19 (PoCUS4COVID): international expert consensus. *Crit Care*. 2020;24(1):1-18. Available in: <https://doi.org/10.1186/s13054-020-03369-5>
7. Mojoli F, Bouhemad B, Mongodi S, Lichtenstein D. Lung ultrasound for critically ill patients. *Am J Respir Crit Care Med*. 2019;199(6):701-714.
8. Bouhemad B, Mongodi S, Via G, Rouquette I. Ultrasound for "lung monitoring" of ventilated patients. *Anesthesiology*. 2015;122(2):437-447.
9. Hanson KE, Caliendo AM, Arias MCA, Englund JA, Mark, Lee J, Loeb M, et al. The Infectious Diseases Society of America Guidelines on the diagnosis of COVID-19: molecular diagnostic testing. *Infect Dis Soc Am*. 2020; Version 2. Available in: <https://www.idsociety.org/practice-guideline/covid-19-guideline-diagnostics/>
10. RECOVERY Collaborative Group, Horby P, Lim WS, Emberson JR, Mafham M, Bell JL, et al. Dexamethasone in hospitalized patients with Covid-19. *N Engl J Med*. 2021;384(8):693-704. Available in: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7383595/pdf/NEJMoa2021436.pdf>
11. Berlin DA, Gulick RM, Martinez FJ. Severe Covid-19. *N Engl J Med*. 2020;383(25):2451-2460.
12. Ferguson ND, Fan E, Camporota L, Antonelli M, Anzueto A, Beale R, et al. The Berlin definition of ARDS: an expanded rationale, justification, and supplementary material. *Intensive Care Med*. 2012;38(10):1573-1582.
13. DeMerle K, Angus DC, Seymour CW. Precision medicine for COVID-19: phenotype anarchy or promise realized? *JAMA*. 2021;325(20):2041-2042. Available in: https://jamanetwork.com/journals/jama/fullarticle/2779924?utm_campaign=articlePDF&utm_medium=articlePDFlink&utm_source=articlePDF&utm_content=jama.2021.5248
14. Wendel Garcia PD, Caccioppola A, Coppola S, Pozzi T, Ciabattini A, Cenci S, et al. Latent class analysis to predict intensive care outcomes in Acute Respiratory Distress Syndrome: a proposal of two pulmonary phenotypes. *Crit Care*. 2021;25(1):1-11. Available in: <https://doi.org/10.1186/s13054-021-03578-6>
15. Constantin JM, Jabaudon M, Lefrant JY, Jaber S, Quenot JP, Langeron MFO, et al. Personalised mechanical ventilation tailored to lung morphology versus low positive end-expiratory pressure for patients with acute respiratory distress syndrome in France (the LIVE study): a multicentre, single-blind, randomised controlled trial. *Lancet Respir Med*. 2019;7(10):870-880. Available in: [https://www.thelancet.com/journals/lanres/article/PIIS2213-2600\(19\)30138-9/fulltext#](https://www.thelancet.com/journals/lanres/article/PIIS2213-2600(19)30138-9/fulltext#)
16. Chiumello D, Mongodi S, Algieri I, Vergani GL, Orlando A, Via G, et al. Assessment of lung aeration and recruitment by CT scan and ultrasound in acute respiratory distress syndrome patients. *Crit Care Med*. 2018;46(11):1761-1768. Available from: https://journals.lww.com/ccmjournal/Abstract/2018/11000/Assessment_of_Lung_Aeration_and_Recruitment_by_CT.7.aspx
17. Costamagna A, Pivetta E, Goffi A, Steinberg I, Arina P, Mazzeo AT, et al. Clinical performance of lung ultrasound in predicting ARDS morphology. *Ann Intensive Care*. 2021;11(1):1-8. Available in: <https://doi.org/10.1186/s13613-021-00837-1>
18. 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;24(1):1-12.
19. Goligher EC, Ranieri VM, Slutsky AS. Is severe COVID-19 pneumonia a typical or atypical form of ARDS? And does it matter? *Intensive Care Med*. 2021;47(1):83-85. Available from: <https://doi.org/10.1007/s00134-020-06320-y>
20. Carrillo-Vega MF, Salinas-Escudero G, García-Peña C, Gutiérrez-Robledo LM, Parra-Rodríguez L. Early estimation of the risk factors for hospitalization and mortality by COVID-19 in Mexico. *PLoS One*. 2020;15(9 September):1-11.
21. Marini JJ, Gattinoni ML. Management of COVID-19 respiratory distress. *JAMA*. 2020;323(22):2329-2330. Available in: <https://jamanetwork.com/journals/jama/fullarticle/2765302>
22. Conway H, Lau G, Zochios V. Personalizing invasive mechanical ventilation strategies in coronavirus disease 2019 (COVID-19)-associated lung injury: the utility of lung ultrasound. *J Cardiothorac Vasc Anesth*. 2020;34(10):2571-2574.
23. Vetrugno L, Baciarello M, Bignami E, Bonetti A, Saturno F, Orso D, et al. The "pandemic" increase in lung ultrasound use in response to Covid-19: can we complement computed tomography findings? A narrative review. *Ultrasound J*. 2020;12(1):39. Available in: <https://doi.org/10.1186/s13089-020-00185-4>

Correspondencia:

Dr. Fabricio Ortiz Larios

E-mail: fabriciortiz12@gmail.com