



UNIVERSITAT DE  
BARCELONA

## Utilitat clínica de l'ecografia toràcica en la pneumònia SARS-CoV2

Pere Trias i Sabrià

**ADVERTIMENT.** La consulta d'aquesta tesi queda condicionada a l'acceptació de les següents condicions d'ús: La difusió d'aquesta tesi per mitjà del servei TDX ([www.tdx.cat](http://www.tdx.cat)) i a través del Dipòsit Digital de la UB ([diposit.ub.edu](http://diposit.ub.edu)) ha estat autoritzada pels titulars dels drets de propietat intel·lectual únicament per a usos privats emmarcats en activitats d'investigació i docència. No s'autoritza la seva reproducció amb finalitats de lucre ni la seva difusió i posada a disposició des d'un lloc aliè al servei TDX ni al Dipòsit Digital de la UB. No s'autoritza la presentació del seu contingut en una finestra o marc aliè a TDX o al Dipòsit Digital de la UB (framing). Aquesta reserva de drets afecta tant al resum de presentació de la tesi com als seus continguts. En la utilització o cita de parts de la tesi és obligat indicar el nom de la persona autora.

**ADVERTENCIA.** La consulta de esta tesis queda condicionada a la aceptación de las siguientes condiciones de uso: La difusión de esta tesis por medio del servicio TDR ([www.tdx.cat](http://www.tdx.cat)) y a través del Repositorio Digital de la UB ([diposit.ub.edu](http://diposit.ub.edu)) ha sido autorizada por los titulares de los derechos de propiedad intelectual únicamente para usos privados enmarcados en actividades de investigación y docencia. No se autoriza su reproducción con finalidades de lucro ni su difusión y puesta a disposición desde un sitio ajeno al servicio TDR o al Repositorio Digital de la UB. No se autoriza la presentación de su contenido en una ventana o marco ajeno a TDR o al Repositorio Digital de la UB (framing). Esta reserva de derechos afecta tanto al resumen de presentación de la tesis como a sus contenidos. En la utilización o cita de partes de la tesis es obligado indicar el nombre de la persona autora.

**WARNING.** On having consulted this thesis you're accepting the following use conditions: Spreading this thesis by the TDX ([www.tdx.cat](http://www.tdx.cat)) service and by the UB Digital Repository ([diposit.ub.edu](http://diposit.ub.edu)) has been authorized by the titular of the intellectual property rights only for private uses placed in investigation and teaching activities. Reproduction with lucrative aims is not authorized nor its spreading and availability from a site foreign to the TDX service or to the UB Digital Repository. Introducing its content in a window or frame foreign to the TDX service or to the UB Digital Repository is not authorized (framing). Those rights affect to the presentation summary of the thesis as well as to its contents. In the using or citation of parts of the thesis it's obliged to indicate the name of the author.





UNIVERSITAT DE  
BARCELONA

Tesi Doctoral

# Utilitat clínica de l'ecografia toràcica en la pneumònia SARS-CoV2.

Pere Trias i Sabrià

Dirigida per:

Dr. Guillermo Suárez-Cuartín MD, PhD

Dra. Maria Molina Molina MD, PhD

Barcelona 2024



Tesi Doctoral

# Utilitat clínica de l'ecografia toràcica en la pneumònia SARS-CoV2.

Pere Trias i Sabrià

Hospital Universitari de Bellvitge

Facultat de Medicina i Ciències de la Salut

Universitat de Barcelona

Memòria de tesi doctoral presentada per PERE TRIAS i SABRIÀ per optar al grau de  
Doctor en Medicina i Recerca Translacional per la Universitat de Barcelona.

Gener 2024

Dirigida per:



Dr. Guillermo Suárez Cuartín MD, PhD  
Metge adjunt  
Servei de Pneumologia  
Hospital Universitari de Bellvitge

Professor associat subsitut  
Universitat de Barcelona  
(Director)



Dra. Maria Molina Molina MD, PhD  
Cap secció  
Servei de Pneumologia  
Hospital Universitari de Bellvitge

Professora associada  
Universitat de Barcelona  
(Tutora)



Intelligence is not what you know,  
but what you do when you don't know  
(Hervé Dutau)

“Si no cierras bien los ojos,  
muchas cosas no se ven”  
(Adolfo Cabrales, Fito)





## Agraïments:

En primer lloc vull agrair el meu director i la meva tutora de tesi: Guillermo Suárez i Maria Molina. De ben segur que sense ells, tot aquest projecte de tesi no s'hauria generat, pensat, estudiat, produït, corregit, recorregit, corregit un altre cop, redactat, depositat i defensat. A la Maria per la seva genialitat creativa i la seva generositat. Al Guillermo per la seva capacitat de treball, organitzada i eficient, sabent liderar de forma natural i empàtica. La sort va fer que coincidíssim en aquell fantàstic "Equip 2" que liderava el Dr. Enric Prats durant la primera ona de la pandèmia. Gràcies a ells dos, va ser possible materialitzar una idea en una tesi doctoral.

També vull agrair als meus companys del servei pneumologia del Hospital Universitari de Bellvitge per el suport rebut des de l'inici del projecte, així com l'ajuda desinteressada i generosa en diverses etapes del mateix. Vàrem fer una tasca espectacular durant la pandèmia, que sempre recordaré amb un record agre-dolç. Ha estat un autèntic honor compartir aquestes experiències amb tots vosaltres.

Gràcies als Dr. Jordi Dorca i Dra. Salud Santos. Els "jefes" que sempre han recolzat la recerca com una a eina de creixement personal i professional.

A l'Eduard Dorca, tu saps perquè. Gràcies per fer-ho possible.

A tota la unitat d'endoscòpia respiratòria de l'Hospital de Bellvitge: Rosa, Marta Díez, Marta Plana, Domingo, Ana, Olga, Meri, Isma, Adri, Isabel i Sole (i els rotants que han visitat la nostra unitat). Gràcies per el suport sincer durant aquesta etapa i per deixar intensificar-me. Som un equip imparable. Desitjo seguir celebrant-ho al "Galleguinho".

Als Pergoleros: sou pura fantasia. Compto amb un Pergoveleró de celebració.

Al Domingo Madera, gràcies per acceptar generosament els mesos de la intensificació, que ha fet possible enllestir la tesi.

A la Marta Hernández per revisar i corregir el manuscrit de manera totalment altruista.

Agrair també els serveis d'anatomia patològica, radiologia, medicina intensiva, anestèsia i reanimació per la seva col·laboració altruista. La seva implicació ha estat cabdal per dur a terme aquest projecte.

Gràcies Marta Ulldemolins per la teva amistat durant aquest 2023 tan imprevisible. Ho recordaré, sempre. Gràcies. "La vida està feta pa natros".

Gràcies Joel, David i Fran. Els siberites més destacats. Sempre presents, tot i una comunicació afectiva que estem millorant. Per molts més Menús Cluedos.

Als Ginkgos: Marta, Clara, Bruna, Berta, Inés i Xesco (i respectives famílies). És emocionant veure com tots anem fent camí. Per moltes mariscades més.

A l'Ane, Maria, Blanca, Marius i Fernando per el seu suport incondicional durant tots aquests anys i fer-me sentir un Pamplonica més.

Als amics de tota la vida: Queco, Ada, Guillaume, Steph, Josep i Anna V. Tot i no entendre tot el que us explicava, sempre he rebut el vostre l'escalf. Gràcies al Noah, Lya i Sofia (i els que han de venir) per donar sentit a tot el que fem.

Al Miguel i la Clàudia, per el seu entusiasme afectuós des de fa tants anys. Sou un exemple en tots els àmbits de la vida.

A la Naiara, per la il·lusió que has aportat, per treure'm de la zona de confort i per tolerar les meves (petites) manies. Gràcies per ser-hi.

Agrair a tota la família Trias i la família Sabrià per l'escalf en tota la trajectòria acadèmica, especialment a la meva padrina, la Glòria. Els èxits de la família sempre son motiu de celebració.

Agrair la generositat i l'amabilitat de tots els pacients i familiars que han acceptat participar de forma totalment altruista en el projecte.

Per acabar, vull agrair especialment a la meva família: Als meus pares, en Josep i la Fina per haver-me educat dins un marc de respecte, d'amor, de curiositat, de rigor i de llibertat. Heu estat un exemple professional i personal. Gràcies.

Al meu germà Àlex per ensenyar-me que la competició sana és un motor per assolir grans reptes.

A tots, moltes gràcies.



## Finançament:

El programa CERCA ha col·laborat en el finançament de l'article "Radio-Histological Correlation of Lung Features in Severe COVID-19 Through CT-Scan and Lung Ultrasound Evaluation".

El desenvolupament d'aquesta tesi doctoral ha estat possible gràcies al Comitè de Recerca de l'Hospital Universitari de Bellvitge i a l'ajut del Programa Talents de la Fundació Catalunya La Pedrera.



# Índex:

ÍNDEX DE TAULES	23
ÍNDEX DE FIGURES	25
ABREVIATURES I ACRÒNIMS	27
ARTICLES	31
1. INTRODUCCIÓ	33
1.1. COVID	35
1.1.a. Generalitats	35
1.1.b. Síndrome de Distrès Respiratori Agut (SDRA)	37
1.1.c. Unitat de Cures Respiratòries Intermitges (UCRI)	40
1.1.d. Gravetat Clínica	41
1.2. ECOGRAFIA	43
1.2.a. Generalitats	43
1.2.b. Ecografia toràcica	45
1.2.c. Lung Ultrasound Score (LUS)	48
1.3. TOMOGRAFIA COMPUTERITZADA (TC)	51
1.3.a. Generalitats	51
1.3.b. TC Toràcica	51
1.3.c. Utilitat de la TC a la COVID-19	56
1.4. HISTOLOGIA	58
1.4.a. Generalitats	58
1.4.b. Histologia del pulmó i COVID-19	58
1.4.c. Biòpsies percutànies per agulles Tru-cut	62
2. HIPÒTESIS I OBJECTIUS	65

Hipòtesis	67
Objectius	69
3. MATERIAL, MÈTODES I RESULTATS	71
3.1. Article 1. Ús de l'ecografia pulmonar com a factor predictiu en pneumònia COVID-19 en pacients ingressats a una Unitat de Cures Respiratòries Intermitges	73
3.1. Article 2. Relació radio-histològica pulmonars en el COVID-19 greu a través l'exploració TC toràcica i ecografia pulmonar	85
4. DISCUSSIÓ	97
4.1. Discussió general	99
4.2. Futur	109
5. CONCLUSIONS	111
6. BIBLIOGRAFIA	115







## Índex de taules

- Taula 1: Definició de Berlin del SDRA. Adaptació de *ARDS Definition Task Force*, Ranieri 2012 (1).
- Taula 2: Tipus de sondes ecogràfiques emprades per la exploració del tòrax. Adaptat de Colmenero 2010, (2).
- Taula 3: Principals artefactes ultrasonogràfics en l'exploració ecogràfica del tòrax. Adaptació de Colmenero 2010 i Soldati 2019, (2,3).



## Índex de figures

- Figura 1: Esquema de la patogènesi de la infecció per coronavirus. Extret de Docea 2020, (4).
- Figura 2: Localització de les 12 regions d'exploració ecogràfica del tòrax. Figura original.
- Figura 3: Característiques dels diferents patrons ecogràfics del pulmó en el LUS. Figura original.
- Figura 4: Signes i patrons radiològics en la TC toràcica. Àrees de condensació en pacient amb SDRA (A). Vidre esmerilat (B). Àrees d'hiperclaretat (més de 6 segments), patró en mosaic (C). Imatges originals de casos clínics reals (HUB).
- Figura 5. Imatges nodulars en la TC toràcica. Patró nodulillar centrolobulillar (Pneumonitis per Hipersensibilitat) (A). Micronòduls de distribució predominant perilimfàtica (sarcoidosi) (B). Imatges originals de casos clínics reals (HUB).
- Figura 6: Signes de fibrosi en la TC toràcica. Engruiximent septal interlobar (A). Engruiximent septal interlobar i intralobar (B). Patró en bresca (C). Bronquièctasi de tracció i bronchiolèctasi (D). Imatges originals obtingudes al Servei de Radiodiagnòstic, Hospital Universitari Bellvitge.
- Figura 7: Talls histològics del sistema respiratori. A) Secció general del teixit pulmonar, observant epitelí bronquial, vascular i parènquima pulmonar (0.6x). B) Epitelí bronquial columnar. C) Sacs alveolar. D) Alvéol pulmonar. Extret de Atlas of Human Histology, Robert L. Sorenson (6).



## Abreviatures i acrònims:

<b>SARS-CoV2</b>	Coronavirus 2 responsable del Síndrome Respiratori Agut Greu
<b>ARN</b>	Àcid Ribonucleic
<b>MERS-CoV</b>	<i>Middel East respiratory syndrome coronavirus</i>
<b>ARNm</b>	Àcid Ribonucleic missatger
<b>ECA 2</b>	Enzim convertora d'angiotensina 2
<b>IL-6</b>	Interleukina-6
<b>COVID-19</b>	Malaltia per Coronavirus 2019
<b>SDRA</b>	Síndrome de distrès respiratori de l'adult
<b>UCI</b>	Unitat de Cures Intensives
<b>DAD</b>	Dany Alveolar Difús
<b>AECC</b>	American-European Consensus Conference
<b>TC</b>	Tomografia Computeritzada Toràctica
<b>PaO2</b>	Pressió parcial arterial d'oxigen
<b>mmHg</b>	mil·límetres de mercuri
<b>FiO2</b>	Fracció inspirada d'oxigen
<b>PaFi</b>	Rati entre PaO2/FiO2
<b>PEEP</b>	Pressió Positiva al final de la Espiració
<b>CPAP</b>	Pressió Positiva Contínua a la via aèria
<b>cmH2O</b>	centímetres d'aigua
<b>HAP</b>	Hipertensió arterial pulmonar
<b>UNAF</b>	Ulleres Nasals d'Alt Flux
<b>L/min</b>	Litres per minut

<b>VMNI</b>	Ventilació Mecànica No Invasiva
<b>SatO2</b>	Saturació parcial d'oxigen
<b>SaFi</b>	Saturació parcial d'oxigen / Fracció inspirada d'oxigen
<b>ET</b>	Ecografia Toràctica
<b>UCRI</b>	Unitat de Cures Respiratòries Intermitges
<b>ECMO</b>	Oxigenació per membrana extracorpòrea.
<b>DD</b>	Dímer-D
<b>LDH</b>	Lactat-deshidrogenasa
<b>PCR</b>	Proteïna C-reactiva
<b>MHz</b>	Megahertz
<b>cm</b>	centímetres
<b>LUS</b>	Lung Ultrasound Score
<b>NINE</b>	Pneumònia Intersticial No Específica
<b>PO</b>	Pneumònia Organitzativa
<b>AUROC</b>	Àrea per sota la corba ROC
<b>HR</b>	Hazard Ratio
<b>95%CI</b>	Interval de confiança 95%
<b>AFOP</b>	Pneumònia Organitzativa Fibrosant Aguda
<b>BLUE</b>	Bedside Lung Ultrasound in Emergency







## Articles

Tesi en format de compendi de publicacions. La tesi consta de dos objectius i dos articles:

- **Pere Trias-Sabrià**, Maria Molina-Molina, Samantha Aso, Marta Hernández Argudo, Marta Díez-Ferrer, Joan Sabater, Jordi Dorca, Salud Santos, and Guillermo Suarez-Cuartin. Use of Lung Ultrasound Score for Predicting Negative Clinical Outcomes of Subjects With COVID-19 Admitted to an Intermediate Respiratory Care Unit. *Respir Care*. 2021 Aug;66(8):1263-1270. Factor d'Impacte 2.258, Q2 en Pneumologia i Medicina Respiratòria.

- **Pere Trias-Sabrià**, Eduard Dorca Duch, Maria Molina-Molina, Samantha Aso, Marta Díez-Ferrer, Alfredo Marín Muñiz, Jaume Bordas-Martínez, Joan Sabater, Patricio Luburich, Belén del Río, Xavier Solanich, Jordi Dorca, Salud Santos and Guillermo Suárez-Cuartin. Radio-Histological Correlation of Lung Features in Severe COVID-19 Through CT-Scan and Lung Ultrasound Evaluation. *Front Med (Lausanne)*. 2022 Apr 19;9:820661. Factor d'Impacte 4.71, Q1 en Medicina.



# 1. Introducció



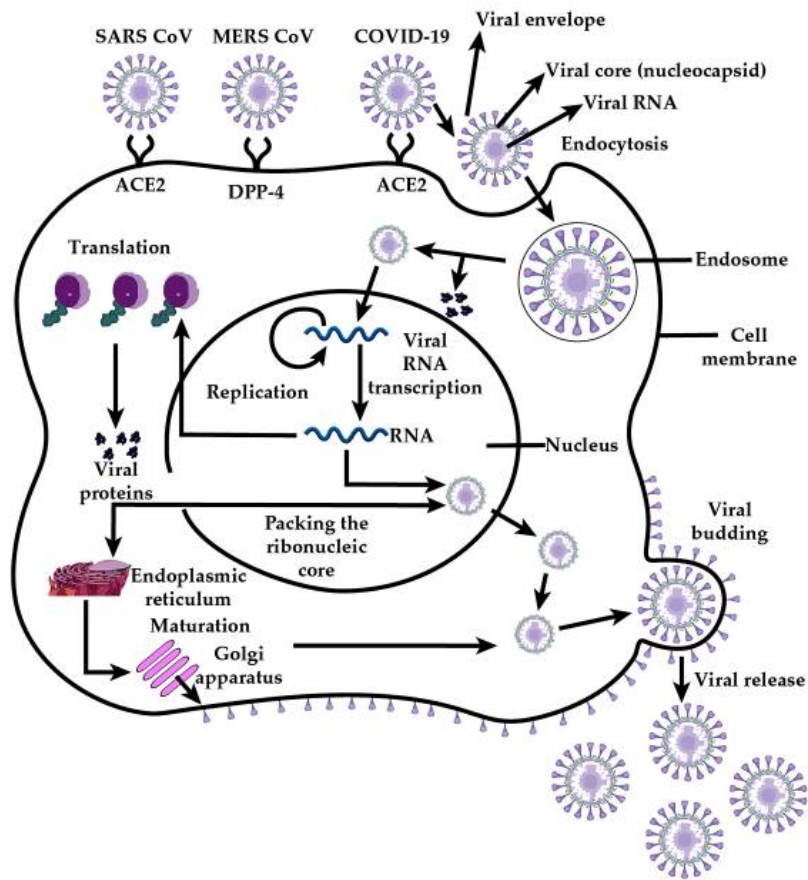
# Introducció:

## 1. COVID

### a. Generalitats

El Coronavirus 2 causant del síndrome respiratori agut greu (SARS-CoV2, de les sigles en anglès) és el virus responsable de la pandèmia mundial originada a la Xina i que es va estendre per tot al món a principis de 2020 (7). Els coronavirus són uns virus àcid ribonucleic (ARN) que poden infectar una gran varietat d'espècies. En el cas dels humans, el subgrup coronavirus  $\alpha$  és el responsable dels refredats comuns. En canvi, el subgrup  $\beta$  inclou el SARS-CoV, el *Middle East respiratory syndrome coronavirus* (MERS-CoV) i el SARS-CoV2. El cicle vital d'aquest virus a dins l'hoste consta de cinc etapes: el lligam, la penetració, la biosíntesi, la maduració i l'alliberament (figura 1). El virus es lliga amb la cèl·lula hoste gràcies a receptors de superfície cel·lulars (lligam) i s'introdueix en el seu interior mitjançant endocitosi (penetració). Un cop el contingut viral es troba dins la cèl·lula, el seu ARN entra dins el nucli per a la replicació (biosíntesi). El ARN missatger (ARNm) viral produeix les proteïnes virals (maduració). Finalment, les noves partícules virals s'alliberen i permeten la disseminació del virus cap a altres cèl·lules i altres organismes(8).

Figura 1: Esquema de la patogènesi de la infecció per coronavirus.



Extret de Docea 2020, (4).

En el cas del SARS-CoV2, el seu receptor cel·lular és l'enzim convertidora d'angiotensina-2 (ECA2), que es troba altament expressada a nivell epitelial pulmonar. Per aquest motiu, la infecció per SARS-CoV2 té una alta afinitat pel pulmó. La unió del SARS-CoV2 al receptor ECA2 genera apoptosi i senescència cel·lular que activa tota una cascada inflamatòria a través de macròfags i alliberació de citocines com la Interleukina-6 (IL6), que són els responsables de la gran resposta inflamatòria aguda produïda pel virus (9).

La malaltia per Coronavirus 2019 (COVID-19) és la malaltia viral causada per el SARS-CoV2. Els pacients amb COVID-19 desenvolupen un dany pulmonar, que pot



desembocar en una insuficiència respiratòria greu i el síndrome de distrès respiratori agut (SDRA) (7). Al 2020, prèviament al desenvolupament del vaccí, aproximadament el 26% dels pacients hospitalitzats amb pneumònia COVID-19 necessitaven ingrés a la Unitat de Cures Intensives (UCI) i es va reportar una mortalitat global del 2.8% i intraUCI del 25% (7,10). Els augments exponencials dels contagis, hospitalitzacions i ingressos a la UCI posaven en perill la viabilitat dels recursos sanitaris i comprometien la correcta assistència sanitària tant als pacients COVID-19 com a altres patologies no-COVID-19. Per aquest motiu, el desenvolupament d'eines pronòstiques per prioritzar els pacients de més risc i així optimitzar els recursos sanitaris va resultar fonamental (11,12).

#### b. Síndrome de Distrès Respiratori Agut (SDRA)

El SDRA és un tipus de dany pulmonar de presentació aguda, difusa i inflamatòria que posa en perill la vida dels pacients. Es caracteritza per una baixa oxigenació, infiltrats pulmonars i una presentació aguda. A nivell patològic, s'expressa en forma de lesió endotelial i dany alveolar difús (DAD). El SDRA es presenta als 5-7 dies de l'inici de la infecció, i es caracteritza per l'aparició d'infiltrats pulmonars bilaterals i una hipoxèmia greu progressiva en absència d'edema pulmonar cardiogènic. Previ al 2012, la *American-European Consensus Conference (AECC)* va establir uns criteris clínics i gasomètrics per definir aquest trastorn. A l'any 2012 es varen actualitzar aquests criteris, establint la Definició de Berlin (taula 1). La definició de Berlin es basa en quatre criteris: Temps d'instauració, imatge toràcica, origen de l'edema pulmonar i oxigenació (13):

Temps d'instauració: Dins la primera setmana des de la lesió pulmonar o l'empitjorament dels símptomes respiratoris.

Imatge toràcica (radiografia simple o TC): Opacitats i vidre esmerilat bilaterals que no es puguin explicar per embassament pleural, col·lapse pulmonar o nòduls.

Origen de l'edema pulmonar: Insuficiència respiratòria no clarament explicada per insuficiència cardíaca o sobrecàrrega de volum.

Oxigenació: Existeixen diferents paràmetres per avaluar la correcta oxigenació: la Pressió arterial d'oxigen (PaO<sub>2</sub>) que es mesura mitjançant gasometria i s'expressa en mil·límetres de mercuri (mmHg); la Fracció Inspirada d'oxigen (FiO<sub>2</sub>), que s'expressa en un percentatge, sent el 21% la fracció inspirada d'oxigen a l'aire ambient a nivell del mar; el rati entre la PaO<sub>2</sub> i la FiO<sub>2</sub>, anomenat PaFiO<sub>2</sub>; la pressió positiva al final de l'expiració (PEEP), que és un valor de pressió existent als pulmons al final de l'expiració quan aquesta supera la pressió atmosfèrica; i la pressió positiva contínua de la via respiratòria (CPAP). Totes dues pressions es mesuren en centímetres d'aigua (cmH<sub>2</sub>O). Es classifica el grau d'insuficiència respiratòria seguint aquests criteris:

Taula 1. Definició de Berlin del SDRA.

Categoria SDRA	Oxigenació
Nivell de gravetat	
Lleu	$200\text{mmHg} < \text{PaO}_2/\text{FiO}_2 \leq 300 \text{ mmHg}$ amb PEEP o CPAP $\geq 5$ cmH <sub>2</sub> O
Moderat	$100\text{mmHg} < \text{PaO}_2/\text{FiO}_2 \leq 200 \text{ mmHg}$ amb PEEP o CPAP $\geq 5$ cmH <sub>2</sub> O
Greu	$\text{PaO}_2/\text{FiO}_2 \leq 100 \text{ mmHg}$ amb PEEP $\geq 5$ cmH <sub>2</sub> O
Criteris Clínic	
Temps d'instauració	Debut dels símptomes en la primera setmana de la lesió pulmonar o de l'empitjorament dels símptomes respiratoris
Imatge Toràcica	Opacitats pulmonars bilaterals, que no es puguin explicar per embassament pleural, col·lapse pulmonar o nòduls
Origen de l'edema	Insuficiència respiratòria que no es pugui explicar per insuficiència cardíaca ni sobrecàrrega de líquids.

Adaptació de *ARDS Definition Task Force, Ranieri 2012 (1)*.

Des de l'aparició del SDRA, els pacients presenten diferents graus de vasoconstricció arterial pulmonar, pel que pot associar hipertensió arterial pulmonar (HAP), complicant el seu pronòstic. Això, juntament amb les limitades modalitats terapèutiques efectives, condiciona una mortalitat estimada del SDRA del 34-46% (14). Recentment, s'han actualitzat els criteris clínics del SDRA per adaptar-los a les noves evidències científiques i al desenvolupament de noves eines terapèutiques com les Ulleres Nasals d'Alt Flux (UNAF). Les noves adaptacions són les següents:

1. Incloure l'ús de les UNAF amb un flux mínim de 30L/min juntament amb l'ús de Ventilació Mecànica No Invasiva (VMNI) o CPAP amb una PEEP mínima de 5 cmH<sub>2</sub>O
2. Acceptar la Saturació Parcial d'O<sub>2</sub> (SatO<sub>2</sub>) com a criteri d'oxigenació: SatO<sub>2</sub>/FiO<sub>2</sub> (SaFi)  $\leq$  315 mmHg amb una SatO<sub>2</sub>  $\leq$  97%.
3. Es manté les opacitats bilaterals, però s'accepta la imatge per ecografia toràcica (ET) (si l'operador està correctament entrenat).
4. En situacions de recursos limitats, no es requerirà l'ús de VMNI, CPAP o UNAF per confirmar el diagnòstic de SDRA.

Amb aquesta actualització, s'inclou les UNAF, la SaFi i l'ecografia toràcica en l'aproximació diagnòstic-terapèutica del SDRA.

#### c. Unitat de Cures Respiratòries Intermitges (UCRIs)

Els pacients COVID-19 que ingressen a l'hospital presenten una gran variabilitat de gravetat clínica. En els casos més lleus, els pacients poden necessitar oxigen en dosis baixes (ulleres nasals fins a 4 o 5 litres per minut, o bé oxigenoteràpia amb mascareta amb efecte venturi fins a un màxim de FiO<sub>2</sub> al 50%). En l'altre extrem, els pacients poden necessitar un ingrés a una UCI si requereixen intubació orotraqueal i ventilació mecànica per mantenir una correcta oxigenació, o altres tractaments invasius com seria l'Oxigenació per Membrana Extra Corpòria (ECMO). Entre aquest dos extrems es situa la UCRI. Es tracta d'una unitat que permet una monitorització contínua dels pacients, així com administrar tractaments no invasius com la VMNI o les UNAF. Les UCRIs han tingut un paper fonamental durant la pandèmia(15): Son unitats equipades amb material i personal degudament format per al suport dels pacients amb

insuficiència respiratòria aguda greu. Degut al seu equipament, les UCRI's permeten la vigilància estreta d'aquest perfil de pacients, i tractar-los ràpidament en un entorn segur. La majoria d'UCRI's van haver d'adaptar-se ràpidament durant la pandèmia per aconseguir un aïllament respiratori adequat i assumir l'augment exponencial de casos greus. L'equipament de les UCRI's permet monitoritzar i tractar la insuficiència respiratòria aguda greu per COVID-19 en pacients sense claudicació respiratòria o neurològica gràcies a la VMNI i les UNAF.

#### d. Gravat clínica

Actualment, existeixen diferents sistemes de puntuació de gravetat clínica que donen informació predictiva (13,16). Però a principis d'Abril 2020 el context clínic i el coneixement científic era molt limitat. A l'inici de la pandèmia es van identificar diferents criteris clínics, analítics i radiològics associats amb la gravetat de la pneumònia COVID-19. Per exemple, la PaFi o la SaFi poden ser rellevants en la valoració de la gravetat de la pneumònia COVID-19 (10,12,17,18). En quant als criteris analítics, diversos paràmetres s'han descrit en casos greus, com per exemple la disminució del recompte leucocitari i la limfopènia, o l'augment del Dímer-D (DD), de la lactat-deshidrogenasa (LDH) i de la proteïna C-reactiva (PCR)(7,10,12,18,19). Pel que fa als paràmetres radiològics, les troballes més destacables en la TC toràcica són les opacitats en vidre esmerilat que acostumen a ser bilaterals, de predomini perifèric, als lòbuls mig o inferiors(20), amb una relació directa entre l'extensió d'aquestes opacitats i la mortalitat per COVID-19(7). Malgrat això, sovint és complicat poder obtenir imatges de TC toràcica en pacients que tenen una situació clínica precària o que requereixen un suport ventilatori que dificulta la seva mobilització (21). Durant la

primera onada de la pandèmia, el material i les sales de radiologia no estaven preparades per poder assumir aquest volum de pacients amb un estricte aïllament respiratori i de contacte. De fet, una de les principals preocupacions a l'hora de realitzar les TC era la possible contaminació dels equips i la propagació del virus durant el trasllat dels pacients des de l'habitació fins a les unitats de radiologia específica. En aquest sentit, l'ecografia toràcica es va plantejar com un mètode d'imatge portàtil i potencialment útil en aquesta situació, doncs permet valorar el pulmó a peu de llit i desinfectar la sonda ràpidament després del seu ús. No obstant, la interpretació del patró ecogràfic del pulmó en casos de SDRA per COVID-19 no estava estandarditzat a l'inici de la pandèmia.

## 2. Ecografia

### a. Generalitats

Conèixer els principis bàsics de les propietats i dels diferents modes d'ultrasons és fonamental per entendre les seves aplicacions, tècniques d'exploració i limitacions(22,23). Quan una corrent alterna s'aplica a un transductor, les ones sonores s'emeten en una freqüència d'1 a 10 megahertz (MHz). A mesura que les ones penetren al cos del pacient, els ecos es reflecteixen en els punts d'interfase acústica, és a dir en els límits adjacents entre els teixits. Els ecos reflectits al transductor fan que generi un impuls elèctric que es mostra en una oscil·loscòpia com una desviació. Degut a que el patró de desviació està relacionat amb les característiques i els límits dels teixits, es produeix una visualització anatòmica del territori explorat (24). La penetració de les ones ultrasonogràfiques està basada en la diferent resistència acústica dels teixits. D'aquesta manera, quan més gran sigui la diferència de resistència entre dos teixits, més gran serà la reflexió del feix. La diferència entre teixit tou i l'os causa una reflexió del 70%, mentre que la diferència entre el teixit tou i el gas genera una reflexió del 99%. Per desgràcia, aquesta reflexió fa que les estructures que es situïn per sota d'os o de gas quedin amagades en l'ombra acústica causada per l'atenuació del feix. L'os, el gas, depòsits de calç, bari i metall transmeten malament el so.

L'aplicació de les ones ultrasonogràfiques es poden utilitzar en diferents modes de visualització. Cada mode té les seves característiques úniques, i conèixer-les permet optimitzar la informació rebuda pel transductor:

A-mode: És el mètode clàssic en el que s'emet un sol feix d'ona sonora i la seva reflexió produeix una única línia en l'oscil·loscòpia.

B-mode: Quan una sèrie de feixos únics es mouen per tota una superfície, es produeix una visió transversal en dos dimensions. La resolució i la informació pot ser incrementada mitjançant l'ús de les escales de gris.

M-mode: Fa referència als canvis visualitzats fent servir l'A-mode al llarg del temps. En aquest mode, es pot avaluar la moció de les diferents estructures explorades.

A part de les diferents formes de visualitzar les ones sonores, també es poden aplicar diferents filtres en la imatge obtinguda per tal de potenciar la visualització de les estructures anatòmiques.

Doppler: Quan un pols ultrasonogràfic incideix en una interfase estacionària, el pols reflectit és manté essencialment immòbil. Tanmateix, si la interfase es mou respecte al transductor, el pols reflectit es veu desplaçat per l'efecte Doppler. En el mode *Power-Doppler* es descriu la intensitat del moviment independentment de la seva direcció. En canvi, en el mode *Color-Doppler* també s'obté informació sobre la direcció d'aquest moviment. De forma arbitrària, el color blau significa un allunyament de l'element observat respecte al transductor i el color vermell un acostament.

Existeixen diferents tipus de consola ecogràfica: Des de gran aparells amb molta potència i resolució d'imatges dotats de diferents programaris, fins a aparells portàtils que faciliten el seu ús a peu de llit i en situacions de risc de contaminació i d'emergència mèdica. Els aparells més grans permeten obtenir una imatge molt més detallada i de més qualitat. Segons els models i les llicències adquirides, és possible avaluar aspectes anatòmics i funcionals amb gran precisió. Per contra, el seu gran volum i el seu cost compliquen la seva utilitat en àmbits d'emergència (25). La complexitat tècnica obliga a que l'operador tingui una formació específica en ecografia

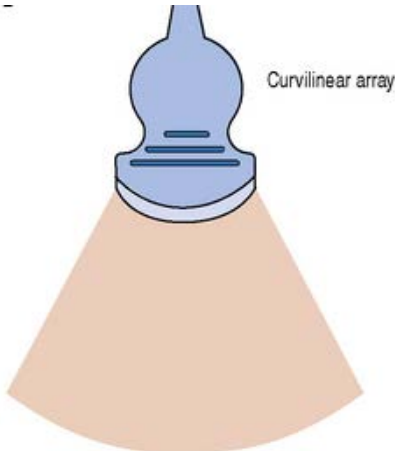
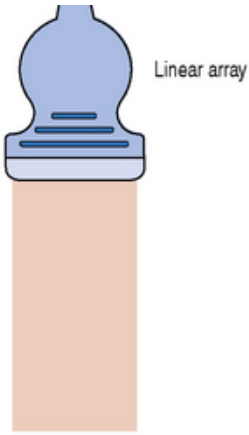


per poder optimitzar-ne les seves prestacions. Per contra, els aparells portàtils són molt més econòmics i aporten una qualitat d'imatge acceptable per a la ràpida presa de decisions en situacions emergents (21). El seu cost relativament reduït permet que serveis hospitalaris i ambulatoris es puguin permetre la seva compra. A part, els ecògrafs portàtils disposen de controls automàtics de la imatge ecogràfica, que han facilitat el seu ús i que no requereixen una formació tècnica tan específica.

#### b. Ecografia Toràcica

L'ET és una eina radiològica que no utilitza radiació ionitzant, sinó que emprava els ultrasons per observar la caixa toràcica, la pleura i el parènquima pulmonar (pneumònia, atelèctasi, embassament pleural, edema pulmonar, pneumotòrax i SDRA) (25–27). Actualment existeixen diverses sondes ecogràfiques, amb unes prestacions determinades (taula 2). Les sondes més utilitzades en ET són la sonda convexa de baixa freqüència i la sonda lineal d'alta freqüència (22,28). La sonda convexa de baixa freqüència permet obtenir imatges de major profunditat però amb menor resolució. Aquesta és la sonda escollida per l'estudi d'embassament pleural, pneumònia, atelèctasi o tumors pulmonars (24). En canvi, la sonda lineal d'alta freqüència permet l'estudi d'estructures més superficials però amb major resolució. És la sonda utilitzada per l'estudi de pneumotòrax, tumors de paret toràcica, edema pulmonar i l'engruiximent diafragmàtic. L'ET s'utilitza de forma rutinària en les UCIs per a monitoritzar la resposta respiratòria en pacients amb ventilació mecànica invasiva (29–31).

Taula 2: Tipus de sondes ecogràfiques emprades per l'exploració del tòrax.

TIPUS TRANSDUCTOR	CONVEXA	LINEAL
Freqüència	2-5MHz	5-10MHz
Profunditat	30cm	9cm
		
Aplicacions	Bufeta urinària, ronyons, fetge, vesicular biliar, úter, ovaris, aorta, abdomen, pulmó	Artèries, venes, pell, teixit musculoesquelètic, testicles, ulls, pit, pleural

Adaptat de Colmenero 2010, (2).

Per a la visualització de les estructures pleuro-pulmonars, és necessària la correcta interpretació dels artefactes acústics (3). Per poder descriure una interfase pleuro-pulmonar intacta, s'han d'identificar dos artefactes determinats: les línies A i les línies B. El patró de línies A en el parènquima pulmonar s'associa típicament amb el lliscament (*sliding*) pulmonar i amb rèpliques horitzontals de la línia pleural. Les línies A es defineixen com artefactes linears horitzontals. Aquestes línies són equidistants entre elles, i tenen la mateixa separació que entre la sonda i la línia pleural doncs són les imatges especulars de la mateixa línia pleural (3). Les línies B es defineixen com artefactes de reverberació hiperecogènics verticals que s'inicien des de la línia pleural i

s'estenen fins al final de la pantalla, esborrant les línies A (3). A la taula 3 es descriuen els principals signes en ecografia pulmonar (2,3).

Taula 3: Principals artefactes ultrasonogràfics en l'exploració ecogràfica del tòrax.

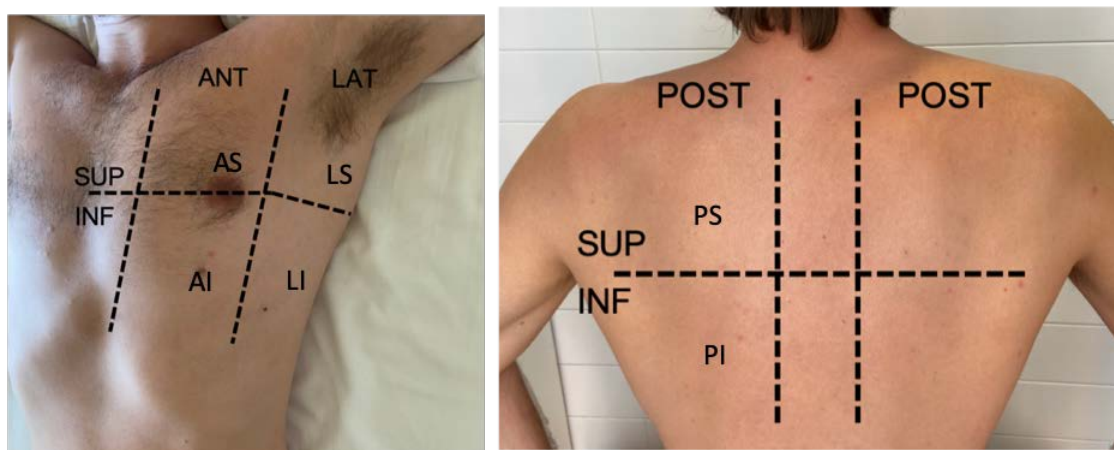
<b>SIGNE ECOGRÀFIC</b>	<b>DESCRIPCIÓ</b>
Signe del lliscament ( <i>sliding</i> )	Imatge en mode real del moviment de la pleura visceral sobre la parietal
Signe de la riba	En mode M, es distingeixen 2 zones ben delimitades. La part superior, que correspon a la paret toràctica, formada per línies horitzontals paral·leles. La part inferior, des de la pleura, d'aspecte granulat, com la sorra de la platja.
Signe de la medusa	Es correspon a una atelèctasi completa del lòbul pulmonar (generalment inferior), que "flota" sobre un embassament pleural massiu.
Signe del sinusoide	Moviment centrífug (cap al transductor) de la línia que representa la interfase, generalment la pleural visceral, amb la inspiració.
Signe del plàncton	Imatges puntiformes hiperecogèniques mòbils a l'interior de l'embassament pleural. Son indicatives d'exsudat o hemotòrax.
Signe del punt pulmonar	En el mode M es produeix una successió d'imatges normals durant la inspiració i anormals durant la espiració. El punt pulmó és el punt en el que el pulmó està en contacte amb la paret toràctica en el context de pneumotòrax.
Signe de la estratosfera (o codi de barres)	En mode M només es visualitzen línies horitzontals paral·leles.
Signe del límit regular	Bona definició dels marges regulars. Es produeix en l'embassament pleural, a l'estar localitzat entre les dues línies pleurals.
Signe del límit irregular	El marge més profund d'una consolidació parenquimatosa queda sense definir (si no és que la consolidació afecti tot el lòbul).
Signe del batec pulmonar	En mode M l'aspecte granulat s'intensifica amb línies verticals a intervals coincidents amb el batec cardíac. Representa un pas intermediari cap a l'atelèctasi completa.

Adaptació de Colmenero 2010 i Soldati 2019, (2,3).

### c. Lung Ultrasound Score (LUS)

L'ús de la ET pulmonar ha crescut en el maneig de pacients ingressats a la UCI(21). Com a eina diagnòstica, s'han descrit diferents patrons ecogràfics per a l'avaluació de pneumònia, atelèctasi, embassament pleural, edema pulmonar, pneumotòrax i SDRA(25,27). Per altra banda, ha demostrat una gran utilitat per la monitorització de la resposta respiratòria als pacients amb ventilació mecànica invasiva(29–31). A l'inici de la pandèmia, alguns autors recomanaven utilitzar sistemes de puntuació habitualment utilitzats en pacients ingressats a la UCRI amb SDRA i aplicar-los també en pacients COVID-19 (32–34). En aquest sentit el (LUS) s'ha desenvolupat com un índex semiquantitatiu que avalua l'afectació del parènquima pulmonar i que té capacitat predictiva en pacients ingressats a la UCI(30,35,36). El LUS explora de manera sistemàtica el tòrax en dotze regions (Figura 2): Dues regions anteriors, dues laterals i dues posteriors en cada hemitòrax.

Figura 2. Localització de les 12 regions d'exploració ecogràfica del tòrax.



SUP: Superior; INF: Inferior; ANT: Anterior; LAT: Lateral; AS: AnteroSuperior; LS: LateroSuperior; PS: PosteroSuperior; AI: AnteroInferior; LI: LateroInferior; PI: PosteroInferior. Creació original.

El LUS busca identificar imatges pulmonars característiques que es relacionen amb el grau d'afectació pleuro-parenquimatosa (Figura 3) (30,37). Aquestes imatges són:

Línies A: Artefactes horitzontals de reverberació horitzontals de la línia pleural. Es poden observar múltiples línies A espaiades en intervals regulars, corresponen a la profunditat entre la paret toràcica i la línia pleural. El lliscament de les línies A suggereixen pulmó normalment airejat; en canvi veure línies A sense lliscar suggereix la presència de pneumotòrax.

Línies B1: Són línies úniques verticals que s'inicien des de la línia pleural i arriben fins al final del camp ultrasonogràfic esborrant les línies A. Aquestes línies es mouen amb el lliscament pulmonar. Es veuen menys de tres línies B per camp. Es relacionen amb un síndrome intersticial que afecta al territori pleural i subpleural.

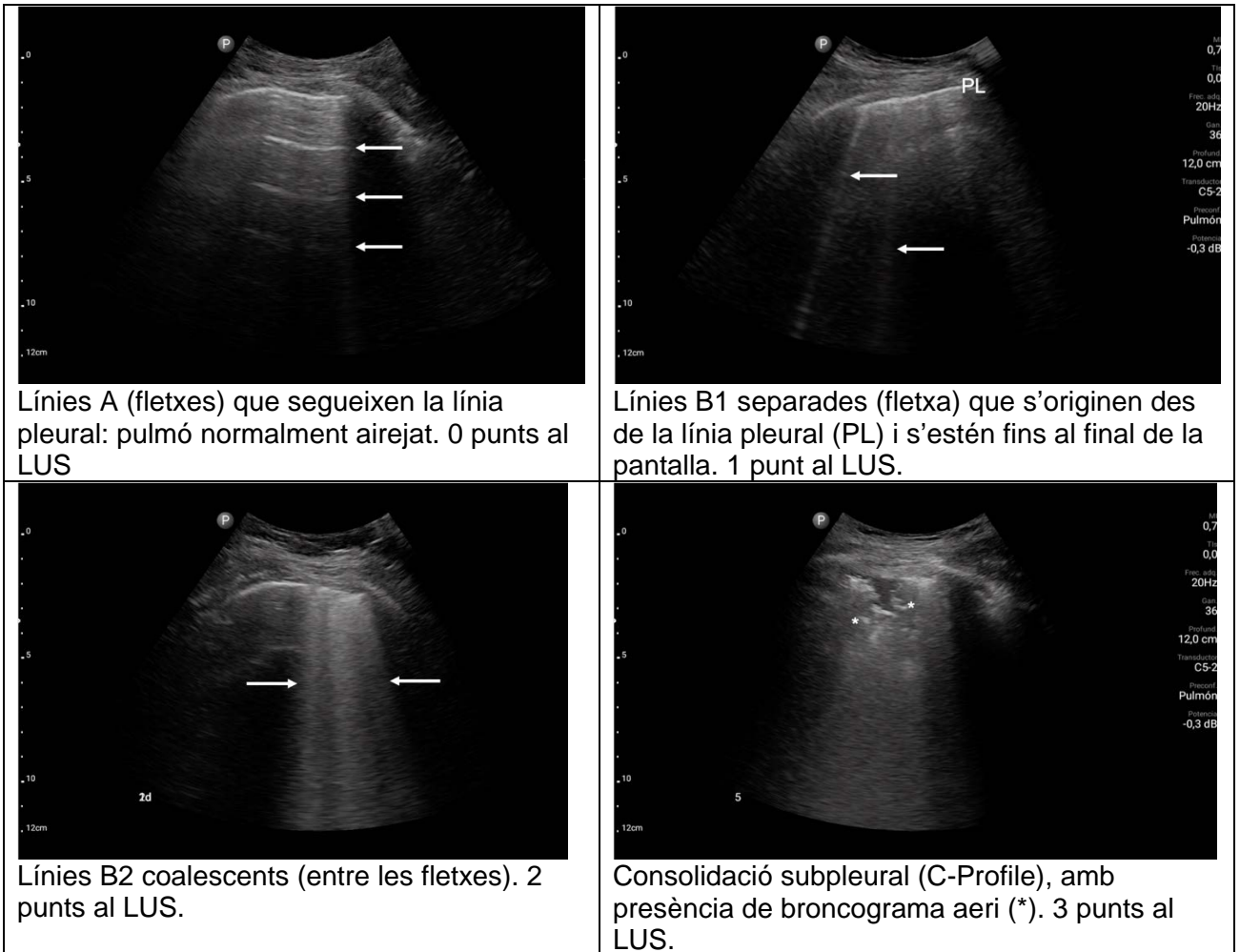
Línies B2: Són similars a les línies B1, però amb tendència a la confluència generant línies coalescents i pulmó blanc. Signifiquen una major afectació pleuro-parenquimatosa intersticial.

C-Profile (o Consolidació subpleural): La consolidació subpleural es confirma amb la hepatització irregular del parènquima pulmonar. El teixit pulmonar consolidat apareix com una regió hipoecoica subpleural amb una vora profunda irregular, amb hepatització i broncograma aeri.

A cada una de les regions explorades se li atribueix una puntuació que va de 0 a 3 punts en funció de les troballes ultrasonogràfiques (Figura 3): 0 punts per identificar línies A, que representa un pulmó normalment airejat; 1 punt per la observació de línies B1 (menys de 3 línies B i sense coalescència); 2 punts per línies B2 (línies B coalescents o pulmó blanc) i finalment 3 punts per la presència de C-Profile

(consolidació subpleural). La suma de totes les puntuacions de cada regió dona el LUS que va entre els 0 i els 36 punts. Quanta més puntuació, més afectació del parènquima pulmonar.

Figura 3: Característiques dels diferents patrons ecogràfics del pulmó en el LUS.



Creació original.

### 3. Tomografia Computeritzada (TC)

#### a. Generalitats

Els escàners de TC utilitzen un tub de raigs X giratori i una fila de detectors col·locats en un pòrtic per mesurar les atenuacions de raig X de diferents teixits de l'interior del cos. Posteriorment, les múltiples mesures de raigs X preses des de diferents angles es processen en un ordinador mitjançant algorismes de reconstrucció per produir imatges tomogràfiques (de secció transversal) d'un cos.

Des del seu desenvolupament a la dècada de 1970, la TC ha demostrat ser una tècnica d'imatge versàtil. Tot i que la TC s'utilitza de manera més destacada en el diagnòstic mèdic, també es pot utilitzar per formar imatges d'objectes no vius (38).

#### b. TC Toràcica

Les múltiples indicacions contemporànies per a la TC toràcica inclouen la caracterització de nòduls pulmonars i càncer de pulmó, malaltia metastàtica pulmonar, malalties de l'aorta i artèries pulmonars, infeccions, complicacions postoperatòries i malalties pulmonars intersticials difuses (MPID) (5). La complexa anatomia del tòrax i l'amplia gamma de malalties toràciques amb aspectes de la TC que de vegades es presenten solapades poden dificultar la seva interpretació. En relació al parènquima pulmonar, es poden visualitzar les següents imatges radiològiques:

1. Augment de densitat: Les opacitats pulmonars poden ser focals, multifocals o difuses i poden aparèixer en un gran número de malalties pulmonars (Figura 4).

a) Nòduls pulmonars. Són imatges focals rodones o ovoides menors de 3cm. La mida, forma, marges, atenuació, localització, distribució, presència de cavitació són característiques descriptives importants.

b) Consolidacions. Àrees d'augment d'intensitat que obscureixen els vasos i

les parets bronquials. Poden ser focals, multifocals o difuses.

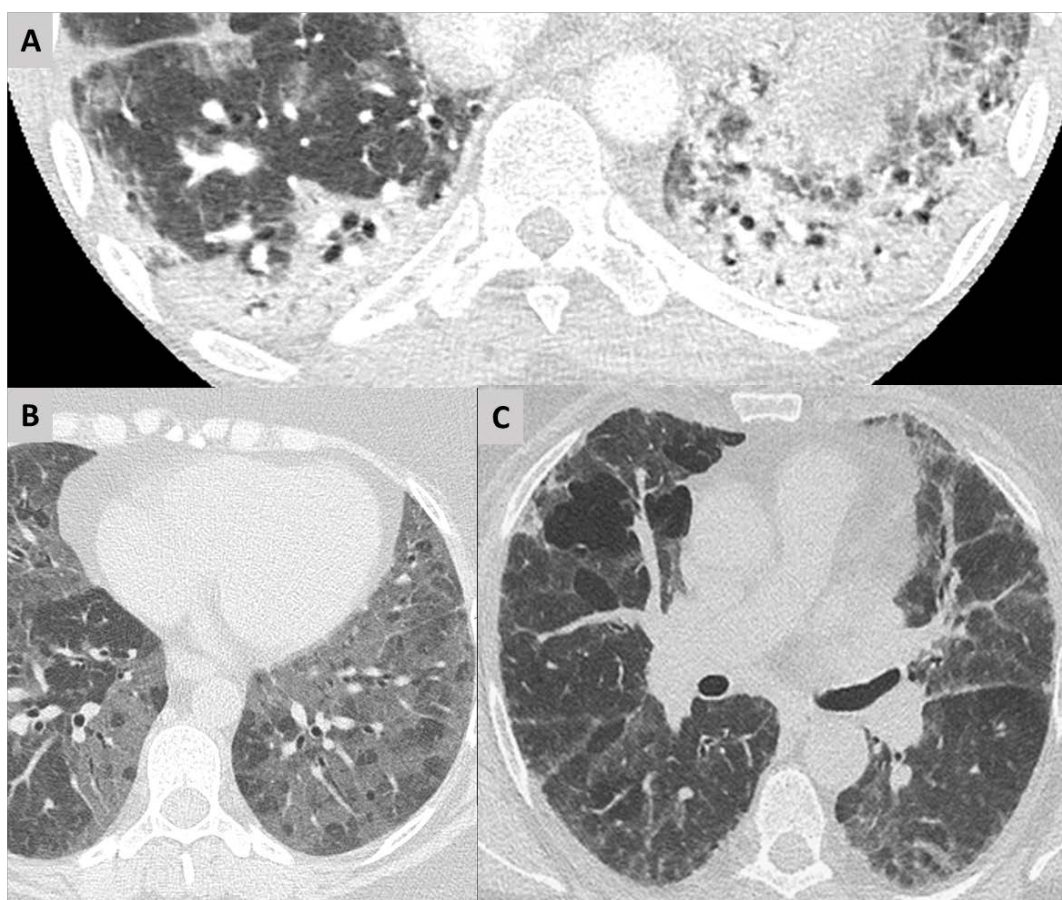
- c) Opacitat en vidre esmerilat. Es defineix com una opacitat parenquimatososa borrosa que no obscureix els vasos ni les parets bronquials.

2. Disminució de densitat: De la mateixa manera que l'augment de densitat, poden ser focals, multifocals o difuses.

- a) Quists. Col·lecció d'aire dins el parènquima pulmonar envoltat d'una paret ben definida. La localització, distribució i morfologia dels quists son altament importants per el diagnòstic diferencial.
- b) Emfisema. Es manifesta habitualment com una disminució de l'atenuació pulmonar regional i difusa, però sense parets ben definides. Dins les àrees emfisematoses, els vasos són habitualment més petits, o sovint inexistents.
- c) Bulles. Son col·leccions focals d'aire amb una paret molt prima. Acostumen a veure's en un context emfisematós.

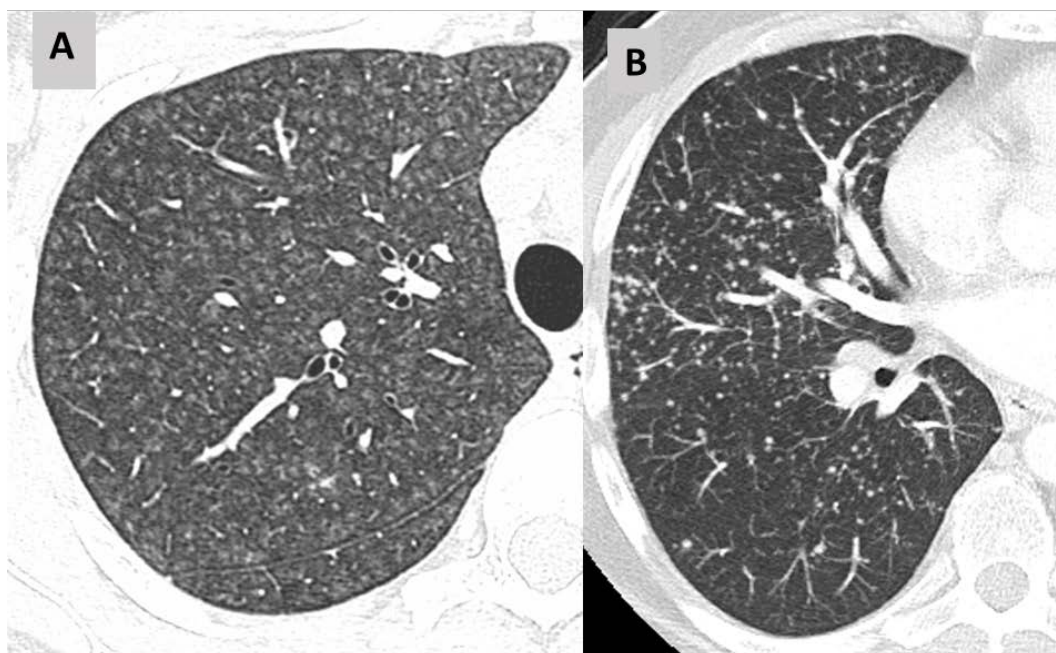


Figura 4: Signes i patrons radiològics en la TC toràcica.



Àrees de condensació en pacient amb SDRA (A). Vidre esmerilat (B). Àrees d'hiperclaretat (més de 6 segments), patró en mosaic (C). Imatges originals de casos clínics reals (HUB).

Figura 5. Imatges nodulars de la TC toràcica.



Patró nodulillar centrolobulillar (Pneumonitis per Hipersensibilitat) (A). Micronòduls de distribució predominant perilimfàtica (sarcoïdosi) (B). Imatges originals de casos clínics reals (HUB).

3. Atenuació en mosaic. Fa relació a l'alternança geogràfica de regions amb augment de densitat amb regions amb disminució de densitat.
4. Troballes en TC d'alta resolució (TCAR). Algunes troballes radiològiques importants es caracteritzen millor amb la TCAR, que realitza talls fins (<2mm), i les imatges són computeritzades amb filtres d'alta definició (figura 5).
  - a) Nòduls. Petites imatges nodulars difuses que poden tenir diferents patrons:
    - a. Aleatoris. Distribució difusa per el pulmó, però sense seguir

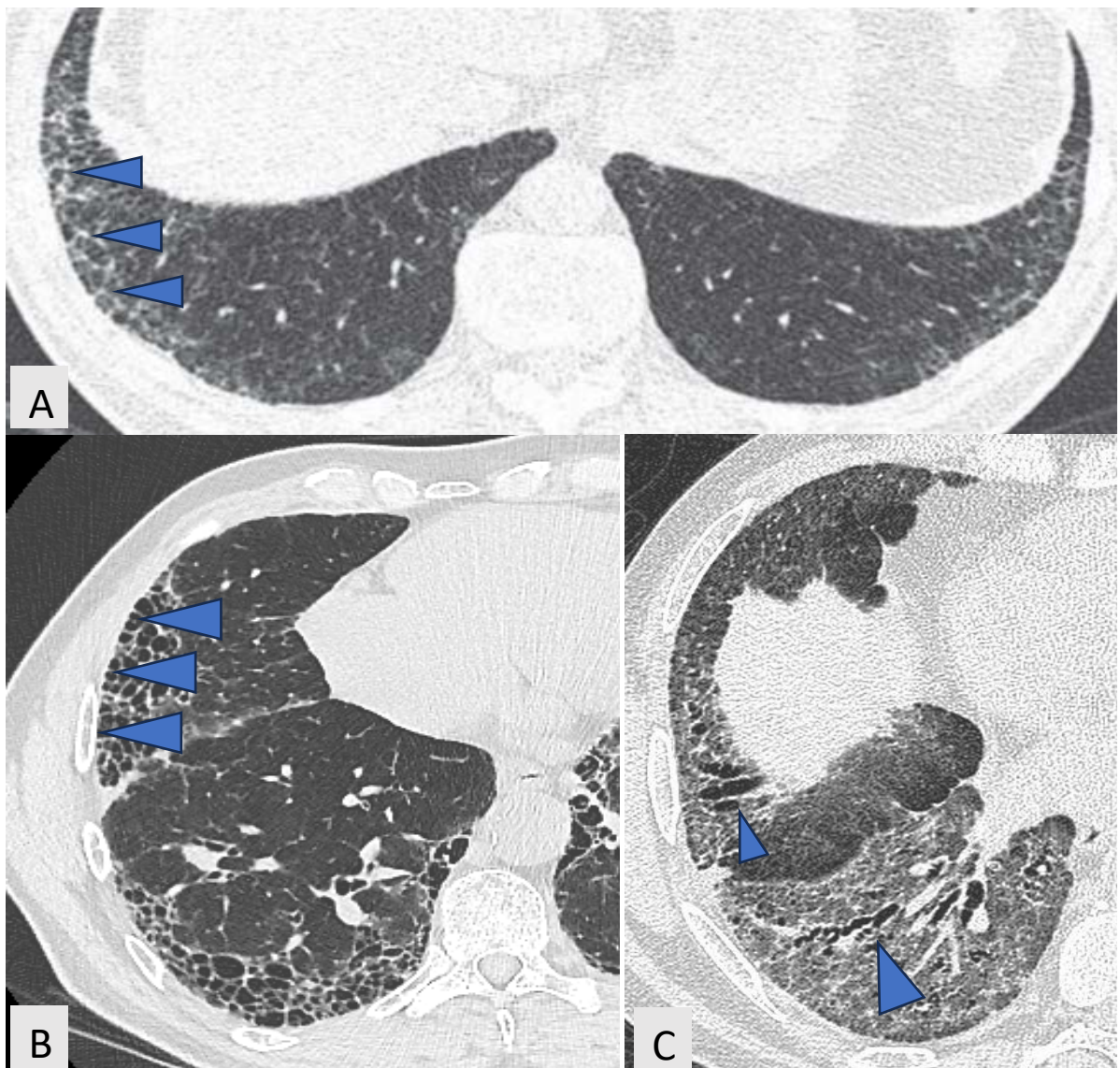
un patró anatòmic definit.

- b. Perilimfàtics. Els nòduls es distribueixen al voltant de l'eix broncovascular en les seves formes més centrals, i al voltant dels septes interlobulillars en les seves formes més perifèriques.
- c. Centrollobulillars. Es formen agrupacions nodulars en el cor de les estructures centrollobulillars. Es poden manifestar com a centrollobulillars purs o bé com a patró en arbre de gemmació.

b) Opacitats reticulars (figura 6)

- a. Engruiximent septal interlobular. Es manifesta com una opacitat linear amb uns intervals de 1 a 2.5cm que corresponen a les parets dels lòbuls pulmonars secundaris.
- b. Engruiximent septal intralobular. Són línies irregulars que transcorren per la perifèria del pulmó entre els septes interlobulars.
- c. Panalització. Es refereix a files apilades de quists de parets gruixudes al llarg de la perifèria pulmonar i sovint s'acompanya per engruiximent irregular i distorsió dels septes interlobulars e intralobulars.
- d. Bronquièctasis traccionals. Són dilatacions aberrants de les vies respiratòries distals.

Figura 6: Signes de fibrosi en la TC toràica.



Enguiximent septal interlobar e intralobar (A). Patró en bresca o panalització (B). Bronquièctasi de tracció i bronchiolèctasi (C). Imatges originals de casos clínics reals (HUB).

### c. Utilitat de la TC a la COVID-19

La radiologia toràica és una eina valuosa en el diagnòstic i maneig clínic terapèutic. En la infecció per SARS-CoV2, la radiografia simple de tòrax es realitza per identificar els casos de pneumònia i la TC toràica es reserva per avaluar millor els casos de pneumònia COVID-19 greu o complicacions com el SDRA associat (39). Les troballes radiològiques identificades en la TC toràica són heterogènies i varien en funció de la

gravetat clínica. Les imatges més característiques de pneumònia per COVID-19 son les opacitats en vidre esmerilat asimètriques i multilobars, i les consolidacions perifèriques (40–42). Les opacitats en vidre esmerilat es defineixen com un augment tènue de densitat pulmonar sense enfosquiment dels vasos subjacents. En canvi les àrees consolidatives són un augment de densitat més definit i amb presència de broncograma aeri (41).

En les situacions clíniques inicials i més lleus de la malaltia, és habitual identificar un parènquima pulmonar sense lesions (56% dels casos incipients)(43). En els pacients afectes de pneumònia greu l'associació de SDRA és freqüent, i les principals manifestacions radiològiques en la TC s'observen en la segona setmana de la infecció, i apareixen en l'ordre següent: vidre esmerilat (0-4 dies), patró en empedrat (5-8 dies), consolidació (9-13 dies) i a partir del dia 14 resolució progressiva de la consolidació (33). A mesura que la malaltia progressa, també ho fa la seva expressió radiològica: les consolidacions perifèriques es poden fer bilaterals, amb major extensió del parènquima afectat, aparició del patró en empedrat i signes de l'halo invertit.

L'afectació bilateral s'ha descrit en el 28% de casos en fases inicials i fins el 88% en les fases més tardanes. Finalment, un cop passada la fase del SDRA, els pacients poden desenvolupar imatges compatibles amb àrees de pneumònia organitzativa, fibrosi pulmonar i bronquièctasis traccionals (33,43,44).

## 4. Histologia

### a. Generalitats

La histologia és la branca de la biologia que estudia la composició, l'estructura i les característiques dels teixits i òrgans dels éssers vius(45). També anomenada anatomia microscòpica i histoquímica, la histologia permet la visualització de les estructures dels teixits. Degut a aquesta capacitat, s'utilitza per a diagnòstics mèdics, estudis científics, autòpsies i investigació forense. Un cop la mostra de teixit s'ha fixat, processat, incrustat, seccionat i tenyit, es pot procedir al seu anàlisi a través del microscopi per a la interpretació dels patòlegs experts. El tipus de tinció histològica escollida dependrà de la indicació d'estudi. La interpretació precisa de la mostra histològica combinada amb la història mèdica pot tenir un impacte molt significatiu en el diagnòstic, tractament i pronòstic dels pacients.

Els teixits humans es componen principalment d'epiteli, teixit connectiu, teixit muscular i teixit nerviós (45). Es poden aplicar diferents tincions per ressaltar proteïnes particulars en cada cas. Però, abans de la tinció, la mostra histològica s'ha de preparar en quatre passos: fixació, processament, incrustació i secció. En la majoria dels laboratoris histològics moderns, aquests passos ja s'han automatitzat.

### b. Histologia del pulmó i COVID-19

Els pulmons són els òrgans principals de la respiració. S'ubiquen en la caixa toràcica i estan envoltats d'una doble capa serosa anomenada pleura. El sistema respiratori està compost per dos components: la via respiratòria que condueix l'aire exterior fins els alvèols, i la porció respiratòria que s'encarrega de l'intercanvi de gasos i l'oxigenació sanguínia (45,46).

A nivell histològic, la via respiratòria pulmonar s'inicia amb la tràquea i s'estén pels bronquis principals, lobars i segmentaris. Posteriorment es segueixen dividint en bronquíols, que destaquen histològicament per la pèrdua del teixit cartilaginós. La via respiratòria finalitza amb els bronquíols terminals. La via respiratòria aporta un camí pel moviment i l'acondiciament de l'aire exterior que entra al pulmó. Els cinc tipus de cèl·lules que realitzen aquesta funció són les cèl·lules ciliades, les cèl·lules caliciformes, les cèl·lules basals, les cèl·lules raspall i les cèl·lules neuroendocrines (46):

- Les cèl·lules ciliades són les més abundants. Controlen la funció mucociliar (47), que és el primer mecanisme de defensa dels pulmons. Els cilis mobilitzen el moc produït per les cèl·lules caliciformes fins a expulsar-lo de la via respiratòria.
- Les cèl·lules caliciformes estan plenes de grànuls de mucina en la seva superfície apical i s'encarreguen de l'alliberament del moc. La seva presència disminueix a mesura que progressa l'arbre bronquial.
- Les cèl·lules basals connecten directament amb la membrana basal i aporten una capa d'unió per les cèl·lules ciliades i les caliciformes. Es consideren com a cèl·lules mare de l'epiteli respiratori, doncs tenen la capacitat de diferenciar-se en cèl·lules ciliades o caliciformes (48).
- Les cèl·lules raspall (o també conegudes com a pneumòcits tipus III) són cèl·lules columnars que estan distribuïdes per tota la mucosa respiratòria, però la seva funció no està ben definida (49).
- Les cèl·lules neuroendocrines (també conegudes com cèl·lules de Kulchitsky) s'organitzen en forma de petits clústers de la mucosa bronquial. Tenen grànuls de tipus neurosecretor i poden secretar diferents factors com per exemple catecolamines i hormones com per exemple la serotonina, la calcitonina i la



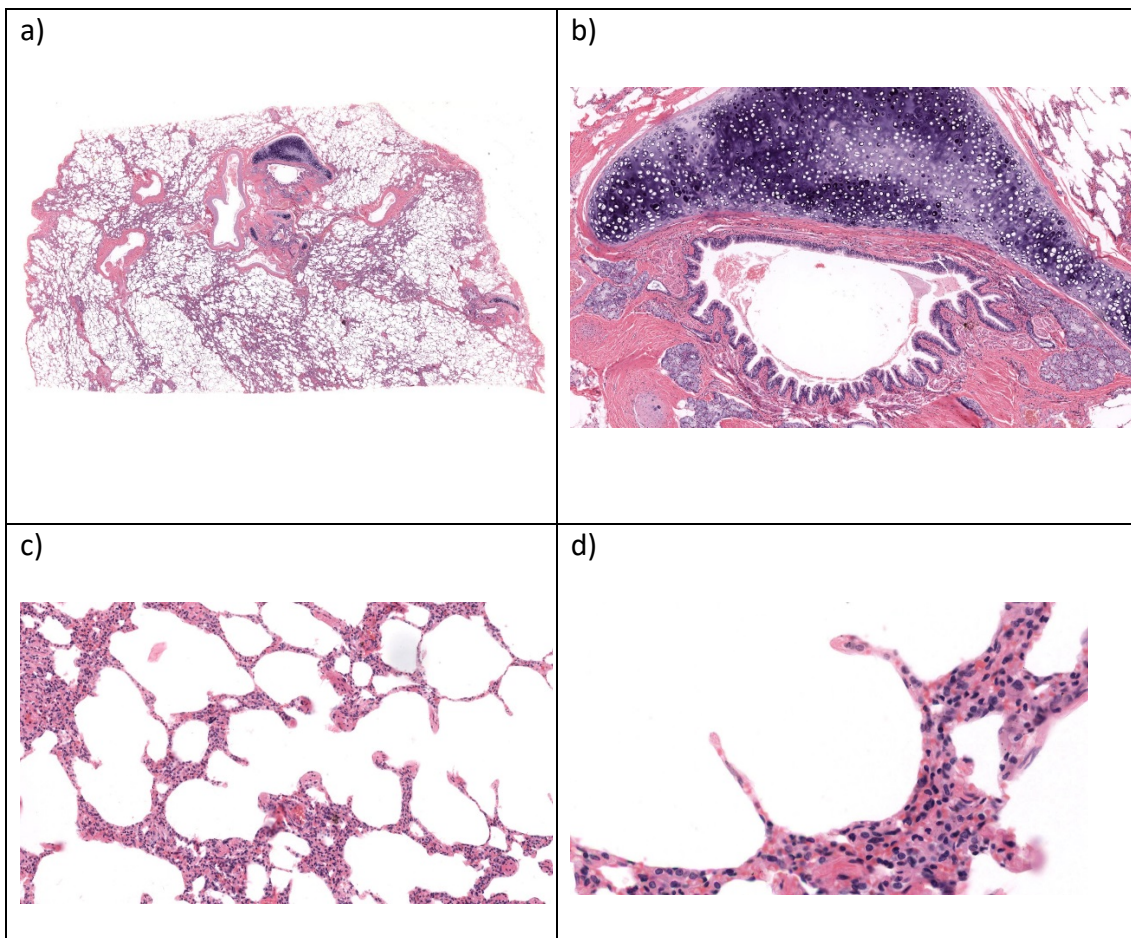
bombesina. Les cèl·lules raspall i les neuroendocrines representen una petita porció de l'epiteli de la mucosa bronquial (al voltant del 3%).

En quant a la porció respiratòria, l'alvèol està compost pels pneumòcits tipus I, pneumòcits tipus II i els macròfags alveolars (46):

- Pneumòcits tipus I formen entre el 90-95% de l'epiteli alveolar. Són cèl·lules escamoses planes responsables de l'intercanvi de gasos a través de la seva fràgil membrana. Durant anys es pensava que aquestes cèl·lules no tenien capacitat replicativa, però recentment es qüestiona aquesta potencial funció donat que alguns treballs suggereixen que poden actuar en la re-epitelització (50,51).
- Pneumòcits tipus II representen el 5-10% de l'epiteli alveolar. Són fonamentals per la funció respiratòria doncs secreten el surfactant pulmonar. El surfactant és necessari per disminuir la tensió superficial de l'alvèol i permet evitar el col·lapse alveolar durant l'expiració. Són cèl·lules amb un citoplasma espumós degut al surfactant emmagatzemat en cossos lamel·lars. Aquestes cèl·lules tenen capacitat replicativa, i són la principal font de pneumòcits tipus I lesionats (51).
- Els macròfags alveolars poden trobar-se lliurement en l'espai alveolar o adherits a la paret alveolar. Són les últimes cèl·lules de defensa de la via respiratòria. L'aspecte ennegrit dels pulmons dels fumadors prové dels macròfags que han fagocitat les partícules que arriben a l'alvèol i l'interstici.



Figura 7: Talls histològics del sistema respiratori.



A) Secció general del teixit pulmonar, observant epiteli bronquial, vascular i parènquima pulmonar (0.6x). B) Epiteli bronquial columnar. C) Sacs alveolar. D) Alvèol pulmonar. Extret de: *Atlas of Human Histology, Robert L. Sorenson (6)*.

A nivell histològic, una de les complicacions respiratòries cròniques més greus de la COVID-19 és el desenvolupament de fibrosi pulmonar. Aquesta complicació minoritària es pot presentar en pacients amb pneumònia bilateral greu, i la troballa histològica més freqüentment identificada ha estat la presència de dipòsits de col·lagen homogeni i engruiximent intersticial, similar al patró de pneumònia intersticial no específica (NINE-like), però també s'han descrit mostres amb focus persistents de pneumònia organitzativa (PO). La fibrosi pulmonar, una vegada establerta, pot mantenir-se estable o empitjorar, i, quan progressa, pot conduir a la mort del pacient o a la necessitat de trasplantament pulmonar. Per aquest motiu és important identificar de forma precoç els pacients a risc de desenvolupar fibrosi pulmonar per tal de realitzar un seguiment clínic més dedicat i valorar la necessitat d'iniciar un tractament amb la intenció d'evitar o frenar aquesta progressió. Tant el diagnòstic com el seguiment de la fibrosi pulmonar es realitza mitjançant la TC toràcica, amb la que s'han establert patrons radiològics que es correlacionen amb els patrons histològics. Tanmateix, en situacions agudes o d'instabilitat clínica del pacient, realitzar una TC toràcica associa un risc clínic durant el trasllat i realització no menyspreable. S'ha demostrat la correlació entre les imatges de la TC i els patrons observats en la ET(39), pel que es podria utilitzar la ET per a identificar els pacients que tinguin sospita de fibrosi pulmonar.

c. Biòpsies percutànies per agulles Tru-cut

Un dels mètodes per obtenir teixit pulmonar és la presa de biòpsies percutànies amb agulles Tru-cut. Són unes agulles semi-automàtiques de diferents gruixos, que es poden inserir a dins l'òrgan diana. Idealment, s'ha de realitzar sota control amb imatge en directe: ecografia o TC(52). Quan es dispara l'agulla, es recull un cilindre de teixit

que pot ser analitzat. Per tal de tenir prou material anatomopatològic, es prenen diverses mostres.

De cara a conèixer els trastorns histopatològics de la pneumònia per COVID-19, és necessari obtenir-ne mostres. Però, per l'alt risc de contaminació, les autòpsies generalitzades no estaven recomanades en les primeres onades de la pandèmia. No obstant, sí que era necessari estudiar els canvis anatomopatològics pulmonars degut al COVID-19 per poder optimitzar i perfilar un tractament correcte. En aquesta línia, les biòpsies pulmonars percutànies sí que han demostrat utilitat per entendre la patologia de COVID-19(53). Així, establir la correlació entre les troballes histològiques i les imatges ecogràfiques i radiològiques no només podria ser de gran utilitat en la pneumònia per COVID-19, sinó que fins i tot aquesta correlació també es podria extrapolar en altres patologies respiratòries de caràcter fibrosant.



## 2. Hipòtesis i objectius



## Hipòtesis:

**Hipòtesi 1:** L'ecografia toràcica, mitjançant el *Lung Ultrasound Score*, té capacitat pronòstica en els pacients ingressats per pneumònia bilateral COVID-19 en una Unitat de Cures Respiratòries Intermitges.

**Hipòtesi 2:** La identificació de signes ecogràfics que correlacionin amb imatges tomogràfiques i histològiques de casos amb dany alveolar difús i fibrosi pulmonar amb mal pronòstic seria útil per identificar pacients amb major risc de mortalitat a curt i mig termini.





## Objectius:

- Estudiar l'ús de l'ecografia toràcica mitjançant el *Lung Ultrasound Score* com a eina pronòstica en el maneig agut dels pacients amb pneumònia bilateral COVID-19.
- Relacionar el *Lung Ultrasound Score* amb paràmetres analítics de gravetat clínica
- Demostrar la utilitat del *Lung Ultrasound Score* en la presa de decisions clíniques a peu de llit.
- Avaluar les imatges de l'ecografia toràcica en pacients amb COVID-19 greu i alt risc de fibrosi pulmonar. Correlacionar les troballes radiològiques de l'ecografia i la Tomografia Computeritzada de tòrax, així com la histologia pulmonar en pacients amb COVID-19 greu.
- Identificar les imatges ecogràfiques més freqüents en pacients amb dany alveolar difús i fibrosi pulmonar induïda per la COVID-19 durant l'hospitalització.



### 3. Material, mètodes i resultats



## Material, mètodes i resultats:

El primer article de la tesi es titula:

### **Ús de l'ecografia pulmonar com a factor predictiu en pneumònia COVID-19 en pacients ingressats a una Unitat de Cures Respiratòries Intermitges (UCRI).**

**Introducció:** Els pacients amb infecció per el Coronavirus SARS-CoV2 (COVID-19) poden desenvolupar una pneumònia bilateral que impliqui una insuficiència respiratòria greu.

El *Lung Ultrasound-Score (LUS)* és un mètode ecogràfic que permet estudiar el parènquima pulmonar en dotze regions toràciques i que presenta un factor pronòstic en pacient crítics. En aquest estudi ens hem proposat valorar el rol del LUS en els pacients amb COVID-19.

**Mètodes:** S'ha dut a terme un estudi pilot observacional prospectiu, que inclou pacients consecutius que ingressen a la UCRI degut a pneumònia COVID-19. El LUS es realitza emprant un ecògraf portàtil mitjançant una sonda convexa de baixa freqüència i puntuant entre 0 i 36 punts. Es recullen les dades clíniques i demogràfiques en el moment de l'avaluació del LUS. Es realitza un anàlisi de supervivència utilitzant un resultat compost que inclou ingrés a la Unitat de Cures Intensives (UCI) o mort. Es feia un seguiment de 30 dies des de l'avaluació del LUS.

**Resultats:** S'han inclòs trenta-sis pacients. 69.4% són homes amb una edat mitjana de  $60,2 \pm 12,8$  anys. Un punt de tall del LUS de  $\geq 24$  punts mostra una sensibilitat de 100% i una especificitat de 69,2%, amb una AUROC de 0.846 per predir mala evolució clínica. El resultat compost va ser present en 10 pacients (55,56%) amb un LUS  $\geq 24$  punts, però en

cap pacient en el grup amb menor LUS (p-valor<0,001). Els pacients amb LUS  $\geq 24$  punts tenen un major risc d'ingrés a la UCI o de mort (HR 9,97; 95%CI 2,75-36,14; p-valor<0,001). Es van observar correlacions significatives entre el LUS i el rati SatO<sub>2</sub>/FiO<sub>2</sub>, nivells sèrics de Dímer-D, Proteïna C-reactiva, lactat deshidrogenasa i recompte limfocitari.

**Conclusions:** El LUS té una gran precisió per identificar pacients amb COVID-19 greu que tenen més probabilitat d'ingrés a la UCI o de mortalitat als trenta dies. D'aquesta manera, el LUS pot ser una eina útil en el maneig dels pacients COVID-19.

# Lung Ultrasound Score to Predict Outcomes in COVID-19

Pere Trias-Sabrià, Maria Molina-Molina, Samantha Aso, Marta Hernández Argudo, Marta Diez-Ferrer, Joan Sabater, Jordi Dorca, Salud Santos, and Guillermo Suarez-Cuartin

**BACKGROUND:** Patients with coronavirus disease 2019 (COVID-19) can develop severe bilateral pneumonia leading to respiratory failure. We aimed to study the potential role of lung ultrasound score (LUS) in subjects with COVID-19. **METHODS:** We conducted an observational, prospective pilot study, including consecutive subjects admitted to an intermediate care unit due to COVID-19 pneumonia. LUS is a 12-zone examination method for lung parenchyma assessment. LUS was performed with a portable convex transducer, scores from 0 to 36 points. Clinical and demographic data were collected at LUS evaluation. Survival analysis was performed using a composite outcome including ICU admission or death. Subjects were followed for 30 d from LUS assessment. **RESULTS:** Of 36 subjects included, 69.4% were male, and mean age was  $60.19 \pm 12.75$  y. A cutoff LUS  $\geq 24$  points showed 100% sensitivity, 69.2% specificity, and an area under the receiver operating characteristic curve of 0.85 for predicting worse prognosis. The composite outcome was present in 10 subjects (55.6%) with LUS  $\geq 24$  points, but not in the group with lower LUS scores ( $P < .001$ ). Subjects with LUS  $\geq 24$  points had a higher risk of ICU admission or death (hazard ratio 9.97 [95% CI 2.75–36.14],  $P < .001$ ). Significant correlations were observed between LUS and  $S_{pO_2}/F_{IO_2}$ , serum D-dimer, C-reactive protein, lactate dehydrogenase, and lymphocyte count. **CONCLUSIONS:** LUS  $\geq 24$  points can help identify patients with COVID-19 who are likely to require ICU admission or to die during follow-up. LUS also correlates significantly with clinical and laboratory markers of COVID-19 severity. *Key words:* COVID-19; lung ultrasound; intermediate respiratory care unit; ICU; pneumonia; ARDS. [Respir Care 2021;66(8):1263–1270. © 2021 Daedalus Enterprises]

## Introduction

Coronavirus disease 2019 (COVID-19) is a viral infection by the novel severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 (SARS-CoV-2). Patients with COVID-19 develop lung damage, which can lead to respiratory failure and ARDS.<sup>1</sup> Approximately 26% of hospitalized patients with COVID-19 pneumonia require admission in the ICU.<sup>1,2</sup> The rapid increase in infected patients with severe disease highlights the need for better diagnostic and prognostic tools to improve patient care and health care resource administration.<sup>3,4</sup>

Different clinical, laboratory, and imaging features have been associated with severe COVID-19 pneumonia.  $P_{aO_2}/F_{IO_2}$  and its equivalent,  $S_{pO_2}/F_{IO_2}$ , may be relevant for the severity assessment of patients with COVID-19 with respiratory failure.<sup>2,5-8</sup> Furthermore, several blood markers have been described in severe cases, such as a high white blood cell count, low lymphocyte count, and elevated D-

dimer, lactate dehydrogenase (LDH), and C-reactive protein, among others.<sup>1,2,5,7,9</sup> Regarding imaging features, the main finding in chest computed tomography (CT) of patients with COVID-19 is bilateral ground-glass opacities predominantly in lower lobes,<sup>10</sup> which has been significantly higher in non-surviving individuals.<sup>1</sup> Nevertheless, patients with severe illness may have difficulty in accessing chest CT depending on their clinical respiratory and hemodynamic status and the risk of contamination. In addition to these limitations, data on the prognostic values and clinical implications of the aforementioned features in patients with COVID-19 are scarce. Therefore, more information is needed to improve prediction and early detection of clinical impairment.

Lung ultrasound use has increased as a diagnostic and monitoring tool in critically ill patients.<sup>11</sup> Ultrasonographic patterns have been useful for assessing pneumonia, atelectasis, pleural effusion, pulmonary edema, pneumothorax, and ARDS,<sup>12-14</sup> as well as for monitoring respiratory response in patients with invasive ventilation.<sup>15-17</sup> In this

regard, lung ultrasound score (LUS) may be used as a semi-quantitative index for the assessment of lung aeration loss and prediction of clinical outcomes in patients in the ICU.<sup>13,15,18</sup> Recently, lung ultrasound has been recommended for the evaluation of patients with COVID-19 because of its bedside utility and the minimal involvement of health care professionals.<sup>16,19,20</sup> However, the value of lung ultrasound in this disease is still to be fully studied. We aim to assess the potential role of LUS as a prognostic tool in the management of patients with COVID-19.

## Methods

### Data Collection and Design

An observational, prospective pilot study was performed on consecutive subjects admitted to the intermediate respiratory care unit (IMCU) of a tertiary care hospital in Barcelona, Spain, throughout the month of April 2020. The study protocol was approved by the local ethics committee (PR260/20). Informed consent was obtained from all subjects included in the study. All procedures performed in this study involving human subjects were in accordance with the ethics standards of the institution as well as the 1964 Helsinki Declaration. The inclusion criterion was admission to the IMCU due to respiratory failure related to COVID-19 pneumonia. All subjects were diagnosed with a positive polymerase chain reaction for SARS-CoV-2 from nasopharyngeal swab and the presence of patchy infiltrates on chest radiography. Subjects were transferred to the IMCU directly from the emergency department or from general wards when respiratory support with high-flow nasal cannula oxygen therapy or noninvasive ventilation was required. Exclusion criteria were recent admission to the ICU, invasive mechanical ventilation, suspected or

---

Drs Trias-Sabrià, Molina-Molina, Aso, Argudo, Diez-Ferrer, Dorca, Santos and Suarez-Cuartin are affiliated with the Respiratory Department, Institut d'Investigació Biomèdica de Bellvitge, Hospital Universitari de Bellvitge, L'Hospitalet de Llobregat, Spain. Drs Trias-Sabrià, Molina-Molina, Dorca, and Santos are affiliated with the Universitat de Barcelona, Campus Bellvitge, L'Hospitalet de Llobregat, Spain. Dr Sabater is affiliated with the Critical Care Department, Institut d'Investigació Biomèdica de Bellvitge, Hospital Universitari de Bellvitge, L'Hospitalet de Llobregat, Spain.

Dr Trias-Sabrià presented a version of this paper at the 2020 Annual Congress of the European Respiratory Society, held virtually September 7–9, 2020.

The authors have disclosed no conflicts of interest.

Correspondence: Guillermo Suárez-Cuartín MD PhD, Respiratory Department, Hospital Universitari de Bellvitge, Feixa Llarga S/N 08907 L'Hospitalet de Llobregat, Spain. E-mail: gsuairez@bellvitgehospital.cat.

DOI: 10.4187/respcare.08648

## QUICK LOOK

### Current knowledge

Severe COVID-19 is a global health care concern. A significant number of patients will need critical care attention. Finding clinical and radiological prognostic factors will help identify subjects who may need critical support.

### What this paper contributes to our knowledge

Lung ultrasound score had the accuracy to identify severe COVID-19 clinical evolution. Lung ultrasound score correlated significantly with clinical and laboratory markers of COVID-19 severity. Lung ultrasound is a simple and noninvasive bedside tool useful in patients with critical COVID-19 illness.

proven respiratory infection by another pathogen and respiratory failure due to any etiology other than COVID-19. Demographic, clinical, radiological, and laboratory data were collected for all subjects at the time of LUS evaluation, which was performed the day they were admitted into the IMCU. However, some of the subjects were already admitted into the emergency department or other medical facilities before. Subjects were followed-up until 30 d from lung ultrasound assessment.

### Lung Ultrasound Evaluation

A complete lung ultrasound examination was performed after admission to the IMCU by a trained pulmonologist blinded to subjects' clinical information. A Lumify C5-2 convex transducer (Philips, Amsterdam, The Netherlands) set into lung configuration was used, equipped with a portable tablet and the Lumify app. During examination, the portable tablet device and the transducer were wrapped in single-use protection to reduce contamination and improve sterilization. Tablet and transducer were sterilized following recent recommendations after examination.<sup>21</sup>

Ultrasound findings were reported using the LUS according to current recommendations.<sup>16</sup> Briefly, LUS evaluates lung parenchyma following a 12-zone examination of the thorax.<sup>15,17,22</sup> Anterior (midclavicular line), lateral (midaxillary line), and posterior (paravertebral line) chest wall regions were divided in 2 parts (superior and inferior). Posterior exploration was performed when subjects were able to sit or tilt sideways. When this was not possible, it was substituted with posterior axillary line exploration. The transducer was placed longitudinal to the ribs to enhance pleural and lung exploration.<sup>23,24</sup> Each region was then scored following recommendations for point-of-



care lung ultrasound: lung sliding with A-lines or < 3 isolated B-lines scored 0; multiple well-defined B-lines (B1) scored 1; multiple coalescent B-lines (B2) or white lung scored 2; and subpleural consolidation scored 3. The sum of the scores defined the LUS, ranging from 0 to 36 points.<sup>22,25</sup>

Subjects were divided into 2 groups depending on lung ultrasound assessment, corresponding to severe alveolo-interstitial involvement ( $LUS \geq 24$ ) and mild to moderate alveolo-interstitial involvement ( $LUS < 24$ ). A survival analysis was performed using a composite event for worse clinical outcome defined as ICU admission or death. ICU admission criteria included cardiopulmonary arrest, sudden fall in level of consciousness, invasive ventilation requirement, and shock. LUS correlations with clinical and blood severity markers were evaluated. Accuracy values for prediction of poor clinical outcomes for these features were studied using criteria for ARDS<sup>6</sup> and cutoff values identified in severe cases from previous studies.<sup>2,5,7,8</sup>

### Statistical Analysis

Categorical data are described as frequency and percentages, and differences were evaluated using the chi-square test or Fisher exact test when required. Continuous variables are expressed as mean  $\pm$  SD for normally distributed variables or median and interquartile range (IQR) otherwise. Differences in continuous variables were analyzed with analysis of variance or the Student *t* test or their corresponding nonparametrical tests when required (eg, Kruskal-Wallis and Mann-Whitney U tests). Predictive accuracy and optimal cutoff point for LUS for the prediction of the composite outcome was estimated using the bootstrap technique for receiver operating characteristic curve analysis. Accuracy values were calculated for LUS and disease severity markers. Kaplan-Meier survival analysis was used to evaluate time to ICU admission or death. Due to the absence of events in one group, the univariate hazard ratio was calculated using the Mantel-Haenszel approach for variables showing significant differences between subjects with and without the composite event.  $P < .05$  was considered statistically significant. Data were analyzed using GraphPad Prism 8.2.1 (GraphPad Software, San Diego, California) and R 3.6.2 (R Foundation for Statistical Computing, Vienna, Austria).

## Results

### Study Population

Of 36 subjects with severe COVID-19 pneumonia hospitalized in the IMCU were included, 25 (69.44%) were

male, and mean age was  $60.19 \pm 12.85$  y. Twenty-three subjects (63.9%) were transferred to the IMCU from the general ward due to respiratory impairment during admission, and 13 (36.1%) were admitted directly from the emergency department. The most frequent comorbidity was hypertension (50.00%), obesity (38.9%) and dyslipidemia (30.6%). Demographic and clinical characteristics of included subjects are described in Table 1. The composite outcome of ICU admission requirement or death was described in 10 subjects (27.8%), and hospital discharge during the 30-d follow-up was possible in 26 (72.2%) subjects. All reported deaths were related to respiratory complications. No significant differences were identified between discharged subjects and those requiring ICU admission or deceased regarding medical history, active treatment during admission, peripheral blood leukocytes, and serum ferritin.

### LUS Accuracy

Median LUS was 23.5 points (IQR 16-27); median time from hospital admission to lung ultrasound evaluation was 6.5 d (IQR 3-11.25). The most frequent ultrasound findings were B2-lines (41% of the explored zones), followed by subpleural consolidations (25%) and B1-lines (18.1%). Normal lung parenchyma, described as A-lines, was identified in 16% of explored areas.

The optimal cutoff point for LUS was estimated at 24 points.  $LUS \geq 24$  showed an area under the receiver operating characteristic curve of 0.846 and an accuracy of 77.8%. Eighteen subjects (50%) had a  $LUS \geq 24$ , and 18 (50%) presented with  $LUS < 24$ . No significant differences in time from hospital admission to lung ultrasound evaluation were observed between groups. Subject characteristics according to LUS are described in Table 1, and LUS accuracy values are presented in Table 2.

### Clinical Outcomes

The composite outcome was described in 10 subjects (55.6%) with  $LUS \geq 24$  points, but not in the lower LUS group ( $P < .001$ ). Seven participants (19.4%) required ICU admission, and 5 (13.9%) died during follow-up. Two of the deceased subjects had been already transferred to the ICU. LUS was higher in subjects with the observed composite outcome (median 26.5 points [IQR 25.5-28.25] vs 19 points [IQR 16-24],  $P = .004$ ). Kaplan-Meier survival analysis identified a significant difference between LUS groups regarding the composite outcome (Fig. 1). Among subjects with  $LUS \geq 24$  points, survival at 7 d from lung ultrasound assessment was 50% (95% CI 31.50–79.40%), compared to 100% in subjects with lower LUS. Subjects with  $LUS \geq 24$  had a significantly higher risk of having worse clinical outcomes

## LUNG ULTRASOUND SCORE TO PREDICT OUTCOMES IN COVID-19

Table 1. Subject Characteristics at the Time of Evaluation

	Subjects ( <i>N</i> = 36)	Lung Ultrasound Score		<i>P</i>
		< 24 points ( <i>n</i> = 18)	≥ 24 points ( <i>n</i> = 18)	
<b>Subject background</b>				
Age, y	60.2 ± 12.8	56.6 ± 12.5	63.8 ± 12.3	.09
Male	25 (69.4)	14 (77.8)	11 (61.1)	.47
Smoking history	6 (16.7)	1 (5.6)	5 (27.8)	.18
Hypertension	18 (50.0)	7 (38.9)	11 (61.1)	.32
Dyslipidemia	11 (30.6)	6 (33.3)	5 (27.8)	> .99
Diabetes	6 (16.7)	4 (22.2)	2 (11.1)	.66
Obesity	14 (38.9)	8 (44.4)	6 (33.3)	.73
COPD	1 (2.8)	1 (5.6)	0	> .99
Asthma	3 (8.3)	2 (11.1)	1 (5.6)	> .99
Cardiopathy	2 (5.6)	1 (5.6)	1 (5.6)	> .99
Hepatopathy	4 (11.1)	2 (11.1)	2 (11.1)	> .99
History of malignancies	5 (13.9)	1 (5.6)	4 (22.2)	.34
Chronic kidney disease	3 (8.3)	1 (5.6)	2 (11.1)	> .99
<b>Severity assessment</b>				
S <sub>p</sub> O <sub>2</sub> /F <sub>IO</sub> <sub>2</sub>	162 (76.8)	191 (101.3)	126.5 (39.3)	< .001
Lung ultrasound score	23.5 (11)	16 (6.8)	27 (3.8)	< .001
<b>Laboratory blood tests</b>				
Lactate dehydrogenase, U/L	366.5 (191)	328 (73.3)	440.5 (288.8)	.001
C-reactive protein, mg/L	22.3 (57.7)	12.1 (5.7)	45.5 (23.4)	.068
Ferritin, μg/L	911.5 (510.8)	911 (312.6)	926.4 (722.9)	.39
Leukocyte count, × 10 <sup>9</sup> /L	9.8 (7.1)	8.8 (4.7)	12.7 (6.7)	.068
Lymphocyte count, × 10 <sup>9</sup> /L	0.98 (0.88)	1.63 (0.98)	0.86 (0.27)	.002
D-dimer, μg/L	504 (686)	367 (446.5)	783 (2282)	.01
<b>Treatment</b>				
Lopinavir/ritonavir	18 (50)	10 (55.6)	8 (44.4)	.74
Hydroxychloroquine	36 (100)	18 (100)	18 (100)	> .99
Azithromycin	14 (38.9)	8 (44.4)	6 (33.3)	.73
Systemic corticosteroids	35 (97.2)	17 (94.4)	18 (100)	> .99
Tocilizumab	22 (61.1)	11 (61.1)	11 (61.1)	> .99
Low molecular weight heparin	33 (91.67)	15 (83.3)	18 (100)	.23
<b>Respiratory support</b>				
Air-entrainment mask	9 (25)	6 (33.3)	3 (16.7)	.045
Non-rebreather mask	2 (5.6)	1 (5.6)	1 (5.6)	
High-flow nasal cannula	16 (44.4)	10 (55.6)	6 (33.3)	
Noninvasive ventilation	9 (25)	1 (5.6)	8 (44.4)	
<b>Outcomes</b>				
ICU admission	7 (19.4)	0	7 (19.4)	< .001
Deaths	5 (13.9)	0	5 (13.9)	< .001
In the IMCU	3 (60)	NA	3 (60)	
In the ICU	2 (40)	NA	2 (40)	
Time to event	7 (9.5)	NA	7 (9.5)	
Discharged	26 (72.2)	17 (94.4)	9 (50)	.009
Follow-up time, d	11 (11)	8 (6.8)	16.5 (14)	.034

Data are presented as *n* (%), mean ± SD, or median (interquartile range).

IMCU = intermediate respiratory care unit

NA = not applicable

compared to those with lower LUS (hazard ratio 9.97 [95% CI 2.75–36.14], *P* < .001).

Regarding hospital stay, a statistically significant difference was observed in time from lung ultrasound exploration

to hospital discharge between subjects with LUS ≥ 24 and subjects with LUS < 24 (median 18 vs 8 d, respectively, *P* = .001). At 7 d from ultrasound exploration, 8 subjects (44.4%) of those with LUS < 24 were discharged, whereas

Table 2. Hazard Ratio and Accuracy Values of Lung Ultrasound Score and Other Severity Markers for the Prediction of ICU Admission or Death

Reference Value	Hazard Ratio (95% CI)	Sensitivity	Specificity	Negative Predictive Value	Positive Predictive Value	Area Under ROC
Lung ultrasound score $\geq$ 24 points	9.97 (2.75–36.14)*	100%	69.2%	100%	55.6%	0.85
S <sub>pO<sub>2</sub></sub> /F <sub>IO<sub>2</sub></sub> < 235	3.57 (0.58–21.99)	100%	23.1%	100%	33.3%	0.62
D-dimer > 500 $\mu$ g/L	2.39 (0.67–8.65)	70%	57.7%	83.3%	38.9%	0.64
Lactate dehydrogenase > 400 U/L	3.96 (1.06–14.72)*	70%	69.2%	85.7%	46.7%	0.70
C-reactive protein > 10 mg/L	4.64 (1.13–18.97)*	100%	34.6%	100%	37%	0.67
Lymphocyte count < $0.8 \times 10^9$ /L	1.79 (.43–7.35)	40%	76.9%	76.9%	40%	0.59

\* Log-rank test;  $P < .05$ .  
NA = not applicable

all of the subjects with LUS  $\geq$  24 were still hospitalized. Furthermore, hospital discharge within 14 d from lung ultrasound assessment was achieved in 4 (22.2%) subjects of the LUS  $\geq$  24 group versus 14 (77.8%) of the subjects with LUS < 24. At 30 d of follow-up from lung ultrasound assessment, only 1 subject (5.6%) with lower LUS was still hospitalized (95% CI 0.83–37.32), whereas 4 (22.22%) surviving subjects with LUS  $\geq$  24 were still admitted (95% CI 14.70–71.70).

**LUS and Severity of Disease**

We investigated varying cutoffs of the LUS. Lowering the cutoff to 20 points or 22 points resulted in an important loss of specificity to  $\sim$  50% while maintaining a sensitivity of 100%. An increase in the cutoff to 26 points or 28 points achieved a higher specificity (> 75%) but reduced sensitivity to < 60%. The receiver operating characteristic curve is shown in Figure 2.

There was a significant correlation between LUS and S<sub>pO<sub>2</sub></sub>/F<sub>IO<sub>2</sub></sub> ( $r = -0.674, P < .001$ ) and blood laboratory tests such as D-dimer ( $r = 0.424, P = .01$ ), C-reactive protein ( $r = 0.373, P = .02$ ), LDH ( $r = 0.460, P = .004$ ), and lymphocyte count ( $r = -0.487, P = .002$ ), as presented in Figure 3.

We compared the predictive accuracy values of LUS with clinical and analytical severity markers showing significant correlations to assess its added diagnostic power (Table 2).

**Discussion**

This pilot study has demonstrated that LUS could help identify subjects with COVID-19 who are likely to have worse clinical outcomes. LUS also showed significant correlations with clinical and blood severity markers. Therefore, lung ultrasound may be a useful tool for the assessment of subjects with COVID-19.

The severity of COVID-19 pneumonia and the rapid transmission of the virus have led to a worldwide increase in the burden of critical care units.<sup>26</sup> In our study, 7 (19.4%) subjects required admission to the ICU and 5 (13.9%) died during follow-up. Of this latter group, 3 subjects were already in the ICU. This proportion of subjects with worse clinical evolution is higher than what was initially observed in reports from China,<sup>2,8</sup> but it is similar to studies from recent cohorts in the United Kingdom<sup>27</sup> and the United States.<sup>5</sup> Notably, subjects in our study who required ICU admission or died did not show significant differences regarding age, gender, or clinical history. This highlights the importance of identifying accurate prognostic tools for the assessment of subjects with COVID-19 to improve patient management and the administration of health care resources.

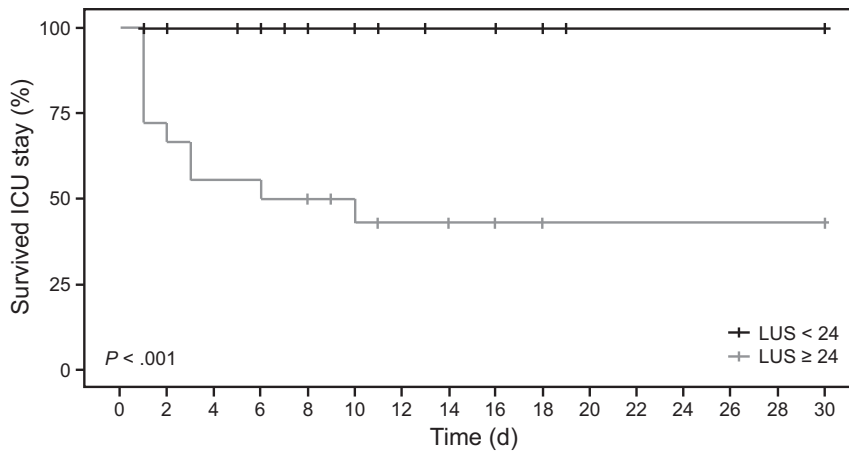


Fig. 1. Kaplan-Meier analysis for ICU admission requirement or death according to lung ultrasound score (LUS).

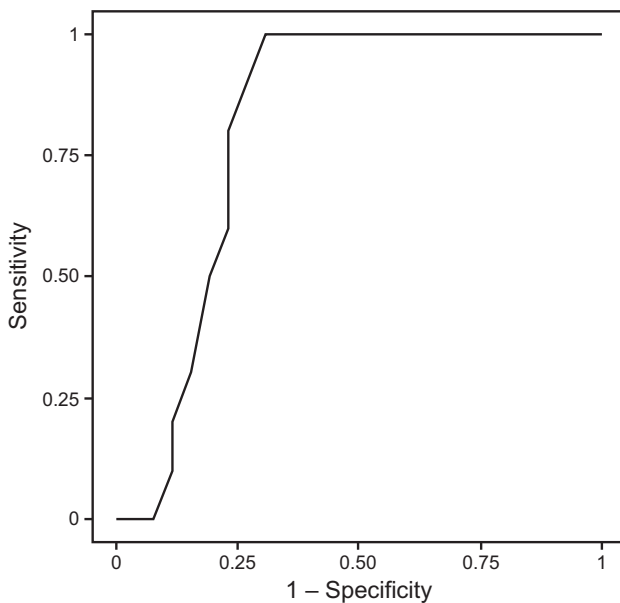


Fig. 2. Receiver operating characteristic curve for lung ultrasound score.

Lung ultrasound is a low-cost, harmless, and easy-to-clean imaging tool that provides useful information of pleural and lung parenchymal integrity. During the COVID-19 pandemic, few studies have reported the utility of lung ultrasound for the assessment of critically ill subjects due to the possibility of bedside application requiring a single examiner.<sup>22,28,29</sup> However, strong evidence favoring its routine use in this disease is scarce.<sup>30</sup> Our results with the LUS indicate the important role that lung ultrasound may have in the management of subjects with COVID-19 in an IMCU environment. This validated index for the assessment of lung parenchymal damage<sup>16,22,30</sup> is independently associated to 28-d mortality in shock patients.<sup>15</sup> Similar results were observed in our pilot cohort, as subjects with

higher LUS had a significantly higher risk of worse clinical outcomes. We studied different cutoff values, and a LUS  $\geq 24$  points showed the highest accuracy for predicting ICU admission or death. Results reported by Burian et al<sup>31</sup> showed similar accuracy values for chest CT features and serum inflammation markers in subjects with COVID-19 who required ICU management.<sup>31</sup> However, lung ultrasound may be a simpler and faster option for predicting clinical evolution and adjusting patient care.

Severe COVID-19 also leads to longer hospital stay. However, current evidence is limited, as more severe subjects were still hospitalized at the time of publication of most recent studies.<sup>27</sup> Median hospital stay in our cohort was 11 d (IQR 7-18) after lung ultrasound assessment in the IMCU. Subjects with higher LUS had a significantly longer hospital stay (median 18 vs 8 d from lung ultrasound evaluation for subjects with LUS  $\geq 24$  and  $< 24$  points, respectively,  $P = .001$ ). Also, subjects with lower LUS were more likely to be discharged from the hospital during any measured time period. Thus, lung ultrasound evaluation may also help identify subjects with better prognosis in subjects with severe COVID-19 illness.

Lung ultrasound correlation with clinical features has already been described in critically ill subjects,<sup>18</sup> but data are scarce for COVID-19. In our study, we identified that LUS correlated positively with clinical markers associated with COVID-19 severity, such as D-dimer, C-reactive protein, and LDH, and correlated negatively with  $S_{pO_2}/F_{IO_2}$  and lymphocyte count. We investigated the possible added value of LUS for the prediction of worse clinical prognosis. Briefly,  $S_{pO_2}/F_{IO_2} < 235$  identified all cases with worse prognosis but had a high false positive rate (specificity 23.1%). D-dimer  $> 500 \mu\text{g/L}$ , LDH  $> 400 \text{ U/L}$ , and lymphocyte count  $< 0.8 \times 10^9/\text{L}$  predicted only 30%, 70%, and 40% of subjects who died or required ICU admission, respectively, in contrast to the 100% sensitivity of LUS  $\geq 24$  points. On the other hand, C-reactive protein  $>$

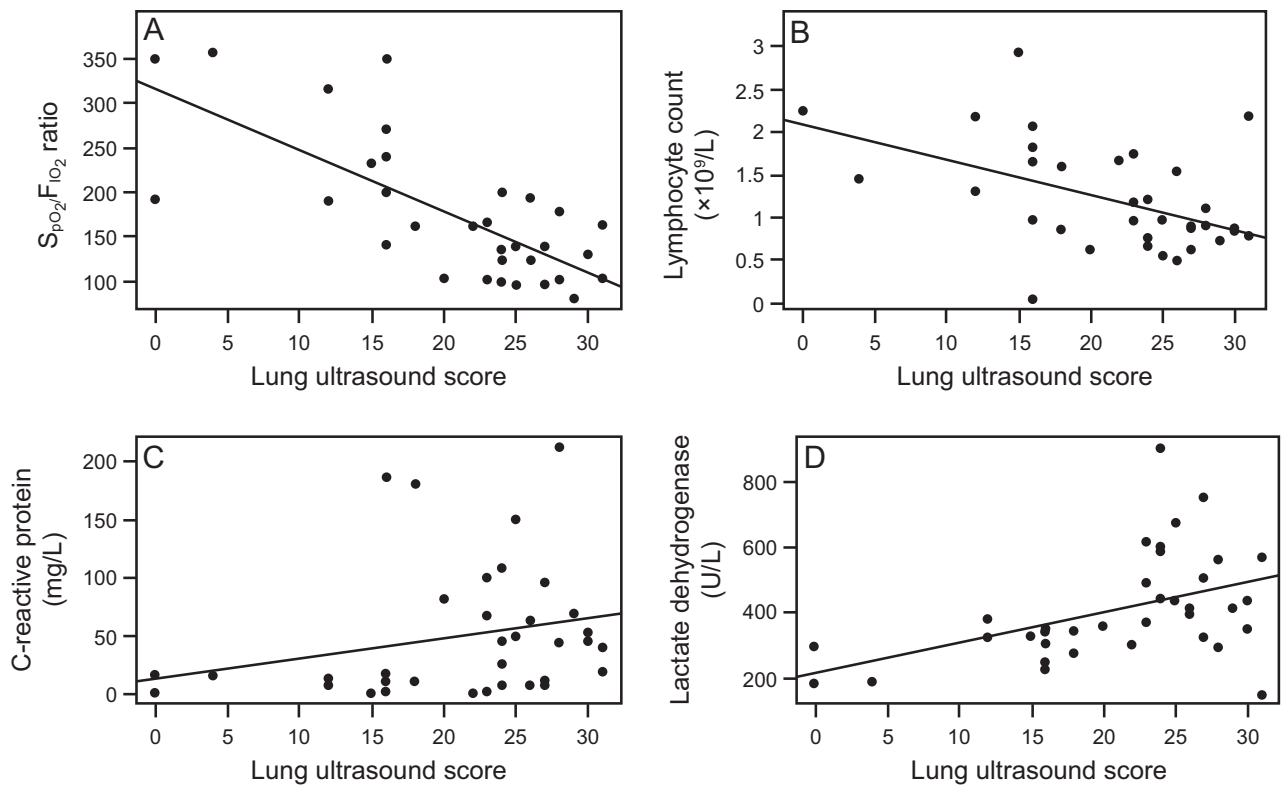


Fig. 3. Correlation between the lung ultrasound score and disease severity markers. (A)  $S_{pO_2}/F_{iO_2}$ ; (B) lymphocyte count; (C) C-reactive protein; (D) lactate dehydrogenase.

10 mg/L showed a similar high sensitivity but lower specificity values. Moreover, regardless of its predictive accuracy for poor clinical outcomes, lung ultrasound provides visual information of pathophysiological changes in the lung that may further guide patient management. Therefore, LUS could be used alongside these other clinical and laboratory findings for the assessment of subjects with severe COVID-19 illness, especially during a pandemic situation where hospital resources and ICU availability may be limited.

There are some limitations to this study. This is a single-center pilot study with a small number of subjects. However, our cohort has characteristics similar to those included in other COVID-19 series.<sup>8,27,32</sup> Another limitation is the lung ultrasound assessment at a single time point. Further studies are necessary to evaluate the role of repeated lung ultrasound scoring during admission. Due to the COVID-19 pandemic situation and the different clinical presentations for each subject, it was not possible to perform LUS at the same time point for all included subjects. A high proportion of subjects were evaluated after being transferred to the IMCU from the general ward; therefore, time from hospital admission to LUS assessment differed between subjects. Nevertheless, our assessment was performed when subjects presented with respiratory impairment, which may be a more clinically important time for

evaluation. Furthermore, there were no significant differences between time from symptom onset and hospital admission to LUS assessment between subject groups.

## Conclusions

LUS  $\geq 24$  points may help identify patients with COVID-19 who are likely to require ICU admission or die during follow-up. LUS also correlated significantly with clinical and laboratory markers of COVID-19 severity.

## REFERENCES

1. Zhou F, Yu T, Du R, Fan G, Liu Y, Liu Z, et al. Clinical course and risk factors for mortality of adult inpatients with COVID-19 in Wuhan, China: a retrospective cohort study. *Lancet* 2020;395(10229):1054-1062.
2. Wang D, Hu B, Hu C, Zhu F, Liu X, Zhang J, et al. Clinical characteristics of 138 hospitalized patients with 2019 novel coronavirus-infected pneumonia in Wuhan, China. *JAMA* 2020;323(11):1061-1069.
3. Plate JDJ, Leenen LPH, Houwert M, Hietbrink F. Utilisation of intermediate care units: a systematic review. *Crit Care Res Pract* 2017;2017:1-10.
4. Heili Frades S, Del Pilar Carballosa de Miguel M, Naya Prieto A, Galdeano Lozano M, Mate García X, Mahillo Fernández I, et al. Cost and mortality analysis of an intermediate respiratory care unit: is it really efficient and safe? *Arch Bronconeumol* 2019;55(12):634-641.



5. Richardson S, Hirsch JS, Narasimhan M, Crawford JM, McGinn T, Davidson KW, et al. Presenting characteristics, comorbidities, and outcomes among 5700 patients hospitalized with COVID-19 in the New York City area. *JAMA* 2020;323(20):2052-2059.
6. Rice TW, Wheeler AP, Bernard GR, Hayden DL, Schoenfeld DA, Ware LB. Comparison of the SpO<sub>2</sub>/FIO<sub>2</sub> ratio and the PaO<sub>2</sub>/FIO<sub>2</sub> ratio in patients with acute lung injury or ARDS. *Chest* 2007;132(2):410-417.
7. Grasselli G, Zangrillo A, Zanella A, Antonelli M, Cabrini L, Castelli A, et al. Baseline characteristics and outcomes of 1591 patients infected with SARS-CoV-2 admitted to ICUs of the Lombardy Region, Italy. *JAMA* 2020;323(16):1574-1581.
8. Guan W, Ni Z, Hu Y, Liang W, Ou C, He J, et al. Clinical characteristics of coronavirus disease 2019 in China. *N Engl J Med* 2020;382(18):1708-1720.
9. Chen N, Zhou M, Dong X, Qu J, Gong F, Han Y, et al. Epidemiological and clinical characteristics of 99 cases of 2019 novel coronavirus pneumonia in Wuhan, China: a descriptive study. *Lancet* 2020;395(10223):507-513.
10. Ding X, Xu J, Zhou J, Long Q. Chest CT findings of COVID-19 pneumonia by duration of symptoms. *Eur J Radiol* 2020;127:109009.
11. Lichtenstein DA. BLUE-Protocol and FALLS-Protocol: two applications of lung ultrasound in the critically ill. *Chest* 2015;147(6):1659-1670.
12. Lichtenstein D, van Hooland S, Elbers P, Malbrain MLNG. Ten good reasons to practice ultrasound in critical care. *Anaesthesiol Intensive Ther* 2014;46(5):323-335.
13. 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.
14. Buonsenso D, Pata D, Chiaretti A. COVID-19 outbreak: less stethoscope, more ultrasound. *Lancet Respir Med* 2020;8(5):e27.
15. Yin W, Zou T, Qin Y, Yang J, Li Y, Zeng X, et al. Poor lung ultrasound score in shock patients admitted to the ICU is associated with worse outcome. *BMC Pulm Med* 2019;19(1):1.
16. Pérez Pallarés J, Flandes Aldeyturriaga J, Cases Viedma E, Cordovilla Pérez R. SEPAR-AEER Consensus recommendations on the usefulness of the thoracic ultrasound in the management of the patient with suspected or confirmed infection with COVID-19. *Arch Bronconeumol* 2020;56:27-30.
17. Bouhemad B, Mongodi S, Via G, Rouquette I. Ultrasound for "lung monitoring" of ventilated patients. *Anesthesiology* 2015;122(2):437-447.
18. Tierney DM, Boland LL, Overgaard JD, Huelster JS, Jorgenson A, Normington JP, et al. Pulmonary ultrasound scoring system for intubated critically ill patients and its association with clinical metrics and mortality: a prospective cohort study. *J Clin Ultrasound* 2018;46(1):14-22.
19. Vetrugno L, Bove T, Orso D, Barbariol F, Bassi F, Boero E, et al. Our Italian experience using lung ultrasound for identification, grading and serial follow-up of severity of lung involvement for management of patients with COVID-19. *Echocardiography* 2020;37(4):625-627.
20. Soldati G, Smargiassi A, Inchingolo R, Buonsenso D, Perrone T, Briganti DF, et al. Is there a role for lung ultrasound during the COVID-19 pandemic? *J Ultrasound Med* 2020;39(7):1459-1462.
21. Kampf G, Todt D, Pfaender S, Steinmann E. Persistence of coronaviruses on inanimate surfaces and their inactivation with biocidal agents. *J Hosp Infect* 2020;104(3):246-251.
22. 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: a simple, quantitative, reproducible method. *J Ultrasound Med* 2020;39(7):1413-1419.
23. Soldati G, Demi M, Smargiassi A, Inchingolo R, Demi L. The role of ultrasound lung artifacts in the diagnosis of respiratory diseases. *Expert Rev Respir Med* 2019;13(2):163-172.
24. Singh AK, Mayo PH, Koenig S, Talwar A, Narasimhan M. The use of M-mode ultrasonography to differentiate the causes of B lines. *Chest* 2018;153(3):689-696.
25. Buonsenso D, Piano A, Raffaelli F, Bonadia N, de Gaetano Donati K, Franceschi F. Point-of-care lung ultrasound findings in novel coronavirus disease-19 pneumoniae: a case report and potential applications during COVID-19 outbreak. *Eur Rev Med Pharmacol Sci* 2020;24(5):2776-2780.
26. Guan WJ, Chen RC, Zhong NS. Strategies for the prevention and management of coronavirus disease 2019. *Eur Respir J* 2020;55(4):2000597.
27. Docherty AB, Harrison EM, Green CA, Hardwick HE, Pius R, Norman L, et al. Features of 20133 UK patients in hospital with covid-19 using the ISARIC WHO clinical characterisation protocol: prospective observational cohort study. *BMJ* 2020;369:m1985.
28. Pan F, Ye T, Sun P, Gui S, Liang B, Li L, et al. Time course of lung changes on chest CT during recovery from 2019 novel coronavirus (COVID-19) pneumonia. *Radiology* 2020;295(3):715-721.
29. Moore S, Gardiner E. Point of care and intensive care lung ultrasound: a reference guide for practitioners during COVID-19. *Radiography (Lond)* 2020;26(4):e297-e302.
30. Liu RB, Tayal VS, Panebianco NL, Tung-Chen Y, Nagdev A, Shah S, et al. Ultrasound on the frontlines of COVID-19: report from an international webinar. *Acad Emerg Med* 2020;27(6):523-526.
31. Burian E, Jungmann F, Kaissis GA, Lohöfer FK, Spinner CD, Lahmer T, et al. Intensive care risk estimation in COVID-19 pneumonia based on clinical and imaging parameters: experiences from the Munich cohort. *J Clin Med* 2020;9(5):1514.
32. Huang C, Wang Y, Li X, Ren L, Zhao J, Hu Y, et al. Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China. *Lancet* 2020;395(10223):497-506.







El segon article de la tesi es titula :

**Relació radio-histològiques pulmonars en el COVID-19 greu a través l'exploració TC toràcica i ecografia pulmonar.**

**Introducció:** La malaltia per SARS-CoV2 (COVID-19) pot desenvolupar una pneumònia bilateral greu que desemboca en fallida respiratòria. Les mostres tissulars pulmonars han estat escasses degut al risc de contaminació. Hem proposat establir una relació histològica de la pneumònia COVID-19 amb les troballes radiològiques (ecografia i tomografia computeritzada) mitjançant biòpsies pulmonars ecoguiades *post mortem*.

**Metodologia:** Estudi observacional prospectiu que inclou a 30 pacients amb pneumònia bilateral COVID-19. S'ha realitzat TC toràcica, ecografia toràcica i biòpsies pulmonars *post mortem* amb agulla de 16G. Per a l'estudi radiològic, es divideix el tòrax en 12 regions toràciques.

**Resultats:** L'edat mitjana va ser de  $62,56 \pm 13,27$  anys, 96,7% eren homes. Es varen realitzar 12 biòpsies. Es van explorar un total de 279 regions toràciques. Les troballes ecogràfiques més freqüents son Línes-B2 (49,1%). Les troballes TC més freqüents son opacitats en vidre esmerilat (29%). S'observaven habitualment imatges patològiques a la TC quan s'identificaven línies-B2 o C-profile en l'ecografia (Valor Predictiu Positiu de 87,1%). S'han obtingut 25 mostres histològiques, que mostren Dany Alveolar Difús (DAD) (75%), inflamació intersticial i dipòsit de col·lagen (25%). El DAD observat és heterogeni, mostrant diferents patrons de dany, incloent exsudatiu (33,3%), fibròtic (33,3%) i fase organitzativa (8,3%). En les mostres amb patró agut o exsudatiu, s'identificaven dues lesions: membranes hialines clàssiques i pneumònia organitzativa

fibròtica aguda (AFOP). Es descriu C-profile en el 33,3% dels èxitsus, i es presenta amb signes histològics de DAD i fibrosi pulmonar. S'identifiquen Línies-B2 en el 66,7% de les mostres, i s'associa amb presència de membrana hialina (37,5%), pneumònia organitzativa (12,5%) i fibrosi (37,5%). No s'observen Línies-A ni B1 en aquests pacients.

**Conclusions:** Les línies-B2 i C-profile s'observen predominantment en COVID-19 greus amb empitjorament respiratori, que poden correspondre a vàries troballes de la TC, i amb signes de DAD i fibrosi pulmonar a nivell histològic.



# Radio-Histological Correlation of Lung Features in Severe COVID-19 Through CT-Scan and Lung Ultrasound Evaluation

Pere Trias-Sabrià<sup>1,2</sup>, Eduard Dorca Duch<sup>3</sup>, Maria Molina-Molina<sup>1,2</sup>, Samantha Aso<sup>1</sup>, Marta Díez-Ferrer<sup>1</sup>, Alfredo Marín Muñiz<sup>1</sup>, Jaume Bordas-Martínez<sup>1</sup>, Joan Sabater<sup>2,4</sup>, Patricio Luburich<sup>5</sup>, Belén del Río<sup>5</sup>, Xavier Solanich<sup>5</sup>, Jordi Dorca<sup>1,2</sup>, Salud Santos<sup>1,2</sup> and Guillermo Suárez-Cuartin<sup>1,2\*</sup>

<sup>1</sup> Respiratory Department, Hospital Universitari de Bellvitge, Institut d'Investigació Biomèdica de Bellvitge (IDIBELL), L'Hospitalet de Llobregat, Spain, <sup>2</sup> Universitat de Barcelona-Campus Bellvitge, L'Hospitalet de Llobregat, Spain, <sup>3</sup> Pathology Department, Hospital Universitari de Bellvitge, Institut d'Investigació Biomèdica de Bellvitge (IDIBELL), L'Hospitalet de Llobregat, Spain, <sup>4</sup> Critical Care Department, Hospital Universitari de Bellvitge, Institut d'Investigació Biomèdica de Bellvitge (IDIBELL), L'Hospitalet de Llobregat, Spain, <sup>5</sup> Radiology Department, Hospital Universitari de Bellvitge, Institut d'Investigació Biomèdica de Bellvitge (IDIBELL), L'Hospitalet de Llobregat, Spain

## OPEN ACCESS

### Edited by:

Laurent Pierre Nicod,  
University of Lausanne, Switzerland

### Reviewed by:

Stephen Milne,  
University of British Columbia, Canada  
Mark O. Wielpütz,  
Heidelberg University, Germany

### \*Correspondence:

Guillermo Suárez-Cuartin  
gsuarezc@bellvitgehospital.cat

### Specialty section:

This article was submitted to  
Pulmonary Medicine,  
a section of the journal  
Frontiers in Medicine

Received: 23 November 2021

Accepted: 17 March 2022

Published: 19 April 2022

### Citation:

Trias-Sabrià P, Dorca Duch E, Molina-Molina M, Aso S, Díez-Ferrer M, Marín Muñiz A, Bordas-Martínez J, Sabater J, Luburich P, del Río B, Solanich X, Dorca J, Santos S and Suárez-Cuartin G (2022) Radio-Histological Correlation of Lung Features in Severe COVID-19 Through CT-Scan and Lung Ultrasound Evaluation. *Front. Med.* 9:820661. doi: 10.3389/fmed.2022.820661

**Background:** Patients with coronavirus disease 2019 (COVID-19) can develop severe bilateral pneumonia leading to respiratory failure. Lung histological samples were scarce due to the high risk of contamination during autopsies. We aimed to correlate histological COVID-19 features with radiological findings through lung ultrasound (LU)-guided postmortem core needle biopsies (CNBs) and computerized tomography (CT) scans.

**Methodology:** We performed an observational prospective study, including 30 consecutive patients with severe COVID-19. The thorax was divided into 12 explorations regions to correlate LU and CT-scan features. Histological findings were also related to radiological features through CNBs.

**Results:** Mean age was  $62.56 \pm 13.27$  years old, with 96.7% male patients. Postmortem LU-guided CNBs were performed in 13 patients. Thirty patients were evaluated with both thoracic LU and chest CT scan, representing a total of 279 thoracic regions explored. The most frequent LU finding was B2-lines (49.1%). The most CT-scan finding was ground-glass opacity (GGO, 29%). Pathological CT-scan findings were commonly observed when B2-lines or C-lines were identified through LU (positive predictive value, PPV, 87.1%). Twenty-five postmortem echo-guided histological samples were obtained from 12 patients. Histological samples showed diffuse alveolar damage (DAD) (75%) and chronic interstitial inflammation (25%). The observed DAD was heterogeneous, showing multiple evolving patterns of damage, including exudative (33.3%), fibrotic (33.3%), and organizing (8.3%) phases. In those patients with acute or exudative pattern, two lesions were distinguished: classic hyaline membrane; fibrin “plug” in alveolar space (acute fibrinous organizing pneumonia, AFOP). C-profile was described in 33.3% and presented histological signs of DAD and lung fibrosis. The predominant findings were collagen deposition (50%) and AFOP (50%). B2-lines were

identified in 66.7%; the presence of hyaline membrane was the predominant finding (37.5%), then organizing pneumonia (12.5%) and fibrosis (37.5%). No A-lines or B1-lines were observed in these patients.

**Conclusion:** LU B2-lines and C-profile are predominantly identified in patients with severe COVID-19 with respiratory worsening, which correspond to different CT patterns and histological findings of DAD and lung fibrosis.

**Keywords:** COVID-19, lung ultrasonography (LU), biopsy, pathology, radiology

## INTRODUCTION

Coronavirus disease 2019 (COVID-19) is a viral infection by novel severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 (SARS-CoV-2). Patients with COVID-19 develop interstitial pneumonia, which can lead to respiratory failure (54%) and acute respiratory distress syndrome (ARDS) (31%) (1). The COVID-19 has a global spread all around the globe (2). Monitoring and therapeutic protocols are being modified regarding growing research evidence.

Chest imaging is a valuable tool for diagnosis, clinical management, and guiding therapy. Chest radiography is initially performed for identifying pneumonia and computerized tomography (CT) is recommended for better evaluating ARDS and other potential complications (3). The main radiological findings are multi-lobe asymmetric ground-glass opacity (GGO) and bilateral peripheral consolidations (4–6). When ARDS develops, other findings might be present, such as organizing pneumonia and traction bronchiectasis (7–9). Although chest CT gives relevant information for therapeutic approach, some challenges have been found during the COVID-19 pandemic, including the risk of infection for healthcare workers, the need of space and surface cleaning and disinfection, the life-threatening for critical patients of their transfer, and the inconvenience for monitoring disease progression or worsening in respiratory critical conditions that make difficult the mobilization of patient (3). Lung ultrasound (LU) has been developed as an important tool in monitoring patients with COVID-19, both in intermediate respiratory care units (IMCUs) and in intensive care units (ICUs) (10, 11). LU is easy to use, repeatable, and reproducible, and allows an immediate bedside application which drives to rapid decision-making (12). LU has the ability to identify and monitor an alveolar–interstitial pattern, defined by the presence of convalescents B-lines, white lung, or subpleural consolidations (13–15). Some initial correlations between LU and CT patterns have been described (3). However, the pathological findings behind this radiological imaging of COVID-19-induced lung damage remain elusive.

Histopathological understanding of the disease would be relevant for better targeting therapeutic options. However, performing lung biopsy in severe COVID-19 infection may associate clinical deterioration and potential life-threatening complications. Most pathological findings from autopsies or postmortem biopsies describe diffuse alveolar damage (DAD) with cellular interstitial pattern and fibromyxoid interstitial deposition as well as microthrombi in small

vessels (16–19). The different histomorphological patterns of damage could correspond to specific ultrasound and/or tomographic patterns. Characterizing the lung images that correspond to the different histological findings could help in prognostication and optimizing treatments. We aimed to correlate histological COVID-19 features with LU findings and CT-scan features by performing LU-guided transthoracic immediately postmortem core needle biopsy (CNB). Furthermore, we looked for the CT radiological features that were present in the different LU patterns using both as complementary radiological tools.

## MATERIALS AND METHODS

### Data Collection and Design

This observational prospective study included 30 consecutive patients with severe COVID-19 with progressive worsening despite supportive care who were evaluated through CT scan and LU. All of them were hospitalized in the IMCU or ICU of the University Hospital of Bellvitge, Barcelona, Spain, in April 2020. LU-guided CNB immediately postmortem was performed in 13 patients.

The study protocol was approved by the local ethics committee (N° PR122/20). All procedures performed in this study involving human participants were in accordance with the ethical standards of the institution, and with the 1964 Helsinki Declaration. The inclusion criteria were confirmed COVID-19 diagnosis with a positive polymerase chain reaction (PCR) for SARS-CoV-2, having informed consent by the family for transthoracic biopsy in case of death. The exclusion criteria included a clinical worsening due to other reasons different than COVID-19 lung injury and/or extrapulmonary complications. Demographic, clinical, radiological, and laboratory data were collected, including previous medical conditions, time from the onset of symptoms, blood test analysis, and treatment received. LU findings were described following the international evidence-based recommendations (13).

### LU Exploration

A targeted LU examination was performed by a trained pulmonologist. A Philips Lumify C5-2 transducer was used, equipped with a portable Samsung tablet and the Lumify APP. LU examination was performed with the convex transducer set into lung configuration. During the examination, the portable tablet device and the transducer were wrapped in single-use plastic protection to reduce contamination and improve sterilization.

Wireless transducers may be indicated for assessing LU in highly infectious diseases as COVID-19 (3, 13). At the end of the exploration, the tablet and the transducer were sterilized following recent recommendations (20). Ultrasound findings were assessed using the LU score (LUS) as described in the previous studies (11, 13). Briefly, LUS evaluates lung parenchyma following a twelve-zone examination of the thorax (11, 14, 21). Anterior (midclavicular line), lateral (midaxillary line), and posterior (paravertebral line) chest wall regions were divided in two (superior and inferior). Posterior exploration was performed when subjects were able to sit or tilt sideways. When posterior access was not possible, it was substituted with posterior axillary line exploration. The transducer was placed longitudinally to the ribs to enhance pleural and lung exploration. Each region was then scored following recommendations for point-of-care LU (14, 22–24): lung sliding with A-lines or fewer than three isolated B-lines scored 0; multiple well-defined B-lines (B1) scored 1; multiple coalescent B-lines (B2) or white lung scored 2; and subpleural consolidation scored 3. The sum of the scores defined the LUS, ranging from 0 to 36 points (14, 24). Data were directly recorded and saved in video format.

## Computerized Tomography of the Chest

In 30 patients, both LU and CT scan (Aquilion ONE / GENESIS, Toshiba, Barcelona, Spain) were done at the moment of patient worsening. From them, two trained thoracic radiologists described lung parenchyma in all the 12 regions used in LUS. Both radiologists were blinded to LUS and to histological information. CT scans were individually analyzed and then agreed. Endovenous contrast was used in 37%. A total of 279 exploration regions were assessed. GGO, consolidation, organizing pneumonia, septal thickening, and fibrosis were identified. Radiological findings were matched with the LU findings.

## Postmortem CNB of Lung

In those cases that finally died (13 patients), after exploring both hemithoraxes through ultrasound, immediately postmortem CNB guided by LU was performed. All of them were taken from third anterior intercostal space at midclavicular line. A 16G semiautomatic biopsy needle for soft tissue biopsy was used. Between 4 and 6 biopsies were collected in the same intercostal space from each lung.

## Histological Processing of CNB

Biopsies were fixed with formaldehyde 4% during 24 h, and then paraffin-embedded. From each block, 7 cuts of 2.5  $\mu$ m thick were performed. Histological preparations were stained using Hematoxylin and Eosine, Masson's trichrome (for assessing fibrosis and collagen deposition), and Weigert-Van-Giesson (for the architectural evaluation of elastic fibers). The slides were scanned using a 3D Histech P-1000 scanner, at 40x resolution, obtaining whole slide images. Histological diagnosis was performed by two experienced pulmonary pathologists (blinded to clinical and radiological findings).

## Statistical Analysis

Categorical data were described as frequency and percentages. Continuous variables were expressed as mean and standard deviation for normally distributed variables or median and interquartile range otherwise. Positive and negative predictive values (PPV and NPV) were calculated. Data were analyzed by using SPSS 24 (SPSS, IBM Corp) and R (Software Version 3.6.2).

## RESULTS

Thirty consecutive patients admitted into the IMCU that presented disease worsening were included in the study. The median time between CT scan and LU was 5 days (IQR, 12.5 days) and between CT scan and histology was 8.4 days (IQR, 9 days). Histological samples were taken LU-guided. The mean age was  $62.56 \pm 13.27$  years old, with 29 (96.7%) male patients. Patients received complete COVID-19 treatment, following the approved protocol. Thirteen patients died after  $30 \pm 16.8$  days of inclusion. Those who died were older than those who recovered and presented a higher prevalence of smoking history and comorbidity.

**TABLE 1 |** Demographic and clinical characteristics of patients at the time of evaluation according to lung ultrasound score.

	Total of patients (n = 30)	Progressive worsening and death (n = 13)
<b>Patient background</b>		
Age, mean (SD)	62.56 (13.27)	67.92 (12.96)
Male, n (%)	29 (96.7%)	9 (69.23%)
Smoking history, n (%)	9 (30%)	5 (38.48%)
Hypertension, n (%)	21 (70%)	9 (69.23%)
Dyslipidemia, n (%)	16 (53.3%)	5 (38.48%)
Diabetes, n (%)	9 (22.50%)	4 (30.77%)
Obesity, n (%)	15 (30%)	4 (30.77%)
COPD, n (%)	3 (10%)	1 (7.69%)
Asthma, n (%)	2 (6.7%)	1 (7.69%)
Cardiopathy, n (%)	2 (6.7%)	1 (7.69%)
Hepatopathy, n (%)	2 (6.7%)	0
History of malignancies, n (%)	8 (40%)	5 (38.48%)
Chronic kidney disease, n (%)	3 (10%)	1 (7.69%)
<b>Laboratory blood test on LU initial assessment</b>		
Lactate dehydrogenase (U/L), median (IQR)	409 (205.50)	426 (136)
C-Reactive protein (mg/L), median (IQR)	66.90 (146.60)	159.5 (219.50)
Ferritin ( $\mu$ g/L), median (IQR)	985.90 (932.10)	1,237 (2,198.50)
Leukocyte count ( $\times 10^9/L$ ), median (IQR)	12.25 (10.75)	15.4 (15.60)
Lymphocyte count ( $\times 10^9/L$ ), median (IQR)	0.93 (0.89)	0.73 (0.68)
D-dimer ( $\mu$ g/L), median (IQR)	707 (641.50)	735 (1,480)

LUS, lung ultrasound score; COPD, chronic obstructive pulmonary disease; SD, standard deviation; IQR, interquartile range.

The most frequent comorbidities were hypertension (70%), dyslipidemia (53.3%), and history of malignancies (40%). The mean time from hospitalization to death was  $30 \pm 16.89$  days. The main cause of death was respiratory failure ( $n = 11$ ; 84.61%), multiple organ dysfunction ( $n = 1$ ; 7.69%), and refractory septic shock ( $n = 1$ ; 7.69%). The demographic and clinical characteristics of included patients are described in **Table 1**.

### LU and CT Scan Comparative

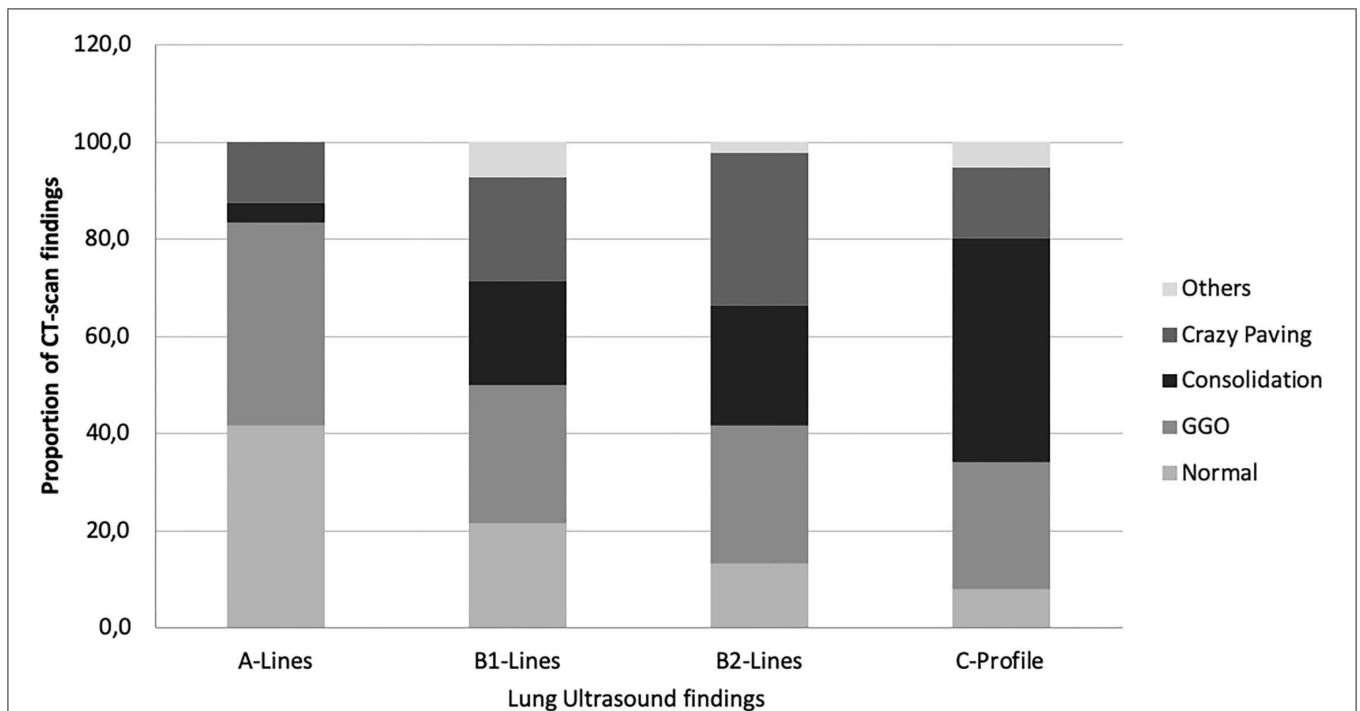
Lung ultrasound and CT scan were both performed in 30 patients, with a total of 279 thoracic regions explored. In 4 (13.33%) patients, the complete twelve-zone ultrasonographic exploration was not possible. The most frequent LU finding was B2-lines (137/279 thoracic regions; 49.1%), followed by C-profile (76/279; 27.2%), B1-lines (42/279; 15.1%), and A-lines

(24/279; 8.6%). Average LUS was  $23.5 \pm 6.2$  points, which reveals a moderate–severe alveolar–interstitial pattern. The most frequent CT-scan finding was GGO (81/279 thoracic regions; 29%), followed by consolidation (79/279; 28.3%), and crazy paving (66/279; 23.7%). Interestingly, the type of LU finding in the different regions may predict CT-scan abnormalities; while A-lines were associated with areas of normal lung aeration in 10/24 of observation regions (41.7%), pathological CT-scan findings were commonly observed when B2-lines or C-lines were identified through LU (189/213; 88.7%). The type of radiological CT pattern was variable in those cases that presented C-profile: consolidation (35/76; 46.1%), GGO (20/76; 26.3%), and crazy paving (11/76; 14.5%); instead, some area of the normal lung was only observed in 6/76 (7%). LU and CT-scan findings are shown in **Table 2** and **Figure 1**.

**TABLE 2** | Description of all thoracic regions explored by LU and CT scan.

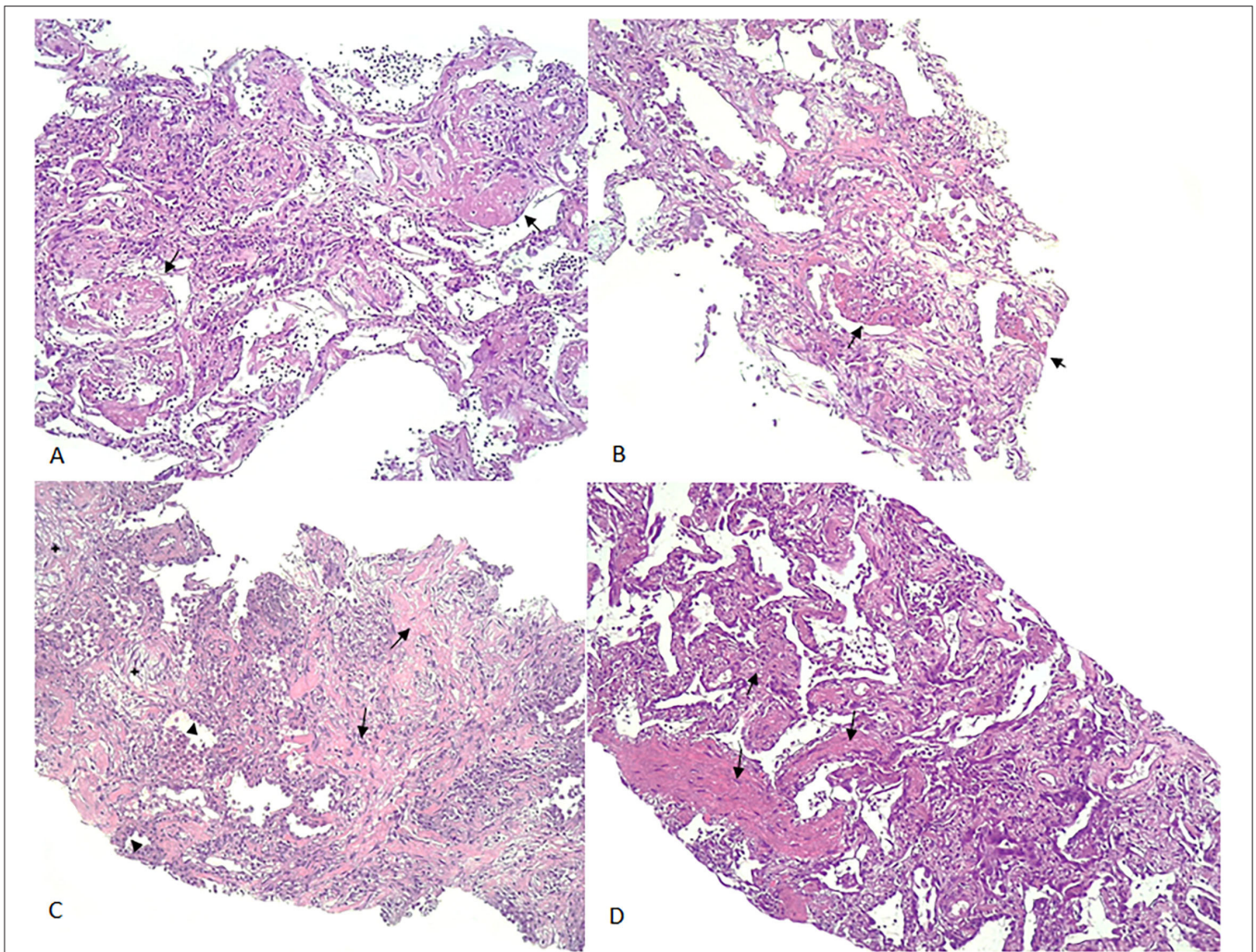
		CT-SCAN						Total explored regions (%)
		Normal	GGO	C	CP	PT	PE	
LU	A-Lines <i>N</i> (%)	10 (41.7%)	10 (41.7%)	1 (4.2%)	3 (12.5%)	0	0	24 (8.6%)
	B1-Lines <i>N</i> (%)	9 (21.4%)	12 (28.6%)	9 (21.4%)	9 (21.4%)	1 (2.4%)	2 (4.8%)	42 (15.1%)
	B2-Lines <i>N</i> (%)	18 (13.1%)	39 (28.5%)	34 (24.8%)	43 (31.4%)	0	3 (2.2%)	137 (49.1%)
	C-Profile <i>N</i> (%)	6 (7.9%)	20 (26.3%)	35 (46.1%)	11 (14.5%)	0	4 (5.3%)	76 (27.2%)
	Total explored regions (%)	43 (15.4%)	81 (29.0%)	79 (28.3%)	66 (23.7%)	1 (0.4%)	9 (3.2%)	279 (100%)

The proportion of CT-scan findings in relation to LU findings in the same explored regions. CT scan, computerized tomography scan; GGO, ground-glass opacity; C, consolidation; CP, crazy paving; PT, pneumothorax; PE, pleural effusion; LU, lung ultrasound.



**FIGURE 1** | Proportion of CT-scan findings in the function of LU images. CT scan, computerized tomography scan; LU, lung ultrasound; GGO, ground-glass opacity.





**FIGURE 2** | Examples of CNB. **(A)**: AFOP-like DAD: (arrows: deposition of fibrin plugs filling the alveolar space); **(B)**: AFOP-like organizing DAD (arrows: fibrin plugs deposited in the alveoli and focal organization changes in the interstitium); **(C)**: AFOP-like fibrotic DAD [focal organizational changes (star), interstitial deposition of collagen (arrow) accompanied by pneumocyte type II hyperplasia (arrowhead)]. **(D)**: Fibrotic DAD (arrows: thickening of the alveolar septa with mature collagen deposition in the interstitium). CNB, core needle biopsy; DAD, diffuse alveolar damage; AFOP, acute fibrinous organizing pneumonia.

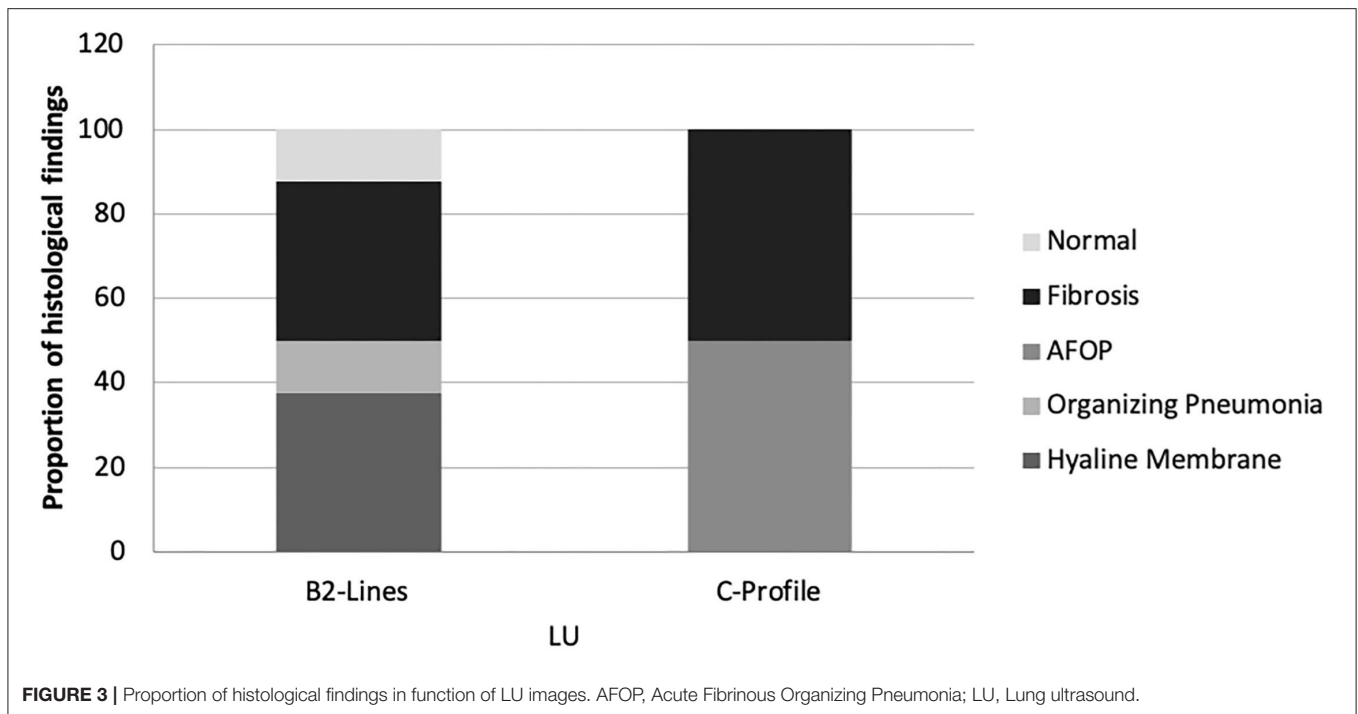
## Histological Findings

Twenty-five echo-guided histological samples were obtained from 13 patients. All patients presented the same LU findings in both hemithoraxes. Samples obtained from one patient were not representative of lung parenchyma. From the remaining 24 samples, 18 (75%) showed DAD, whereas 6 (25%) showed chronic interstitial inflammation. The observed DAD was heterogeneous, showing multiple evolving patterns of damage, including exudative (8/24, 33.3%), fibrotic (8/24, 33.3%), and organizing (2/24, 8.3%) phases. In those patients with acute or exudative pattern, two lesions were distinguished: classic hyaline membrane and fibrin “plug” in alveolar space (acute fibrinous organizing pneumonia, AFOP). Regarding fibrotic findings, collagen fibrosis was predominant, frequently associated to pneumocyte hyperplasia. Consistent fibrosis with architectural remodeling was seen in only two samples (8.3%). Neither

microangiopathy nor microthrombi was found. Examples of CNB are shown in **Figure 2**.

## Lung Ultrasound and Histological Findings

Lung ultrasound and histological findings were matched in the 12 patients with representative lung biopsy samples. In these cases, only C-profile and B2-lines were identified. C-profile was described in 4 patients (33.3%). These cases presented histological signs of DAD and lung fibrosis. The predominant finding in 2 (50%) of them was collagen deposition and AFOP in the other two cases. B2-lines were identified in 16 regions (66.7%); the presence of hyaline membrane was the predominant finding in 6 of them (37.5%), organizing pneumonia in 2 samples (12.5%), and fibrosis in 6 samples (37.5%). No A-lines or B1-lines were observed in these patients (see **Figure 3**).



## DISCUSSION

The present results show that a majority of patients with severe COVID-19 with worsening of respiratory failure present B2-lines and C-lines in LU, which histologically correspond to different signs of DAD, including hyaline membranes and AFOP areas, and lung fibrosis. GGOs and crazy-paving areas in the CT had no specific LU imaging correlation since both were found in all LU patterns. However, CT areas of consolidation were more predominant in LU B2-lines and C-lines. Those patients who died because of respiratory failure only presented LU B2-lines and C-lines at the time of death.

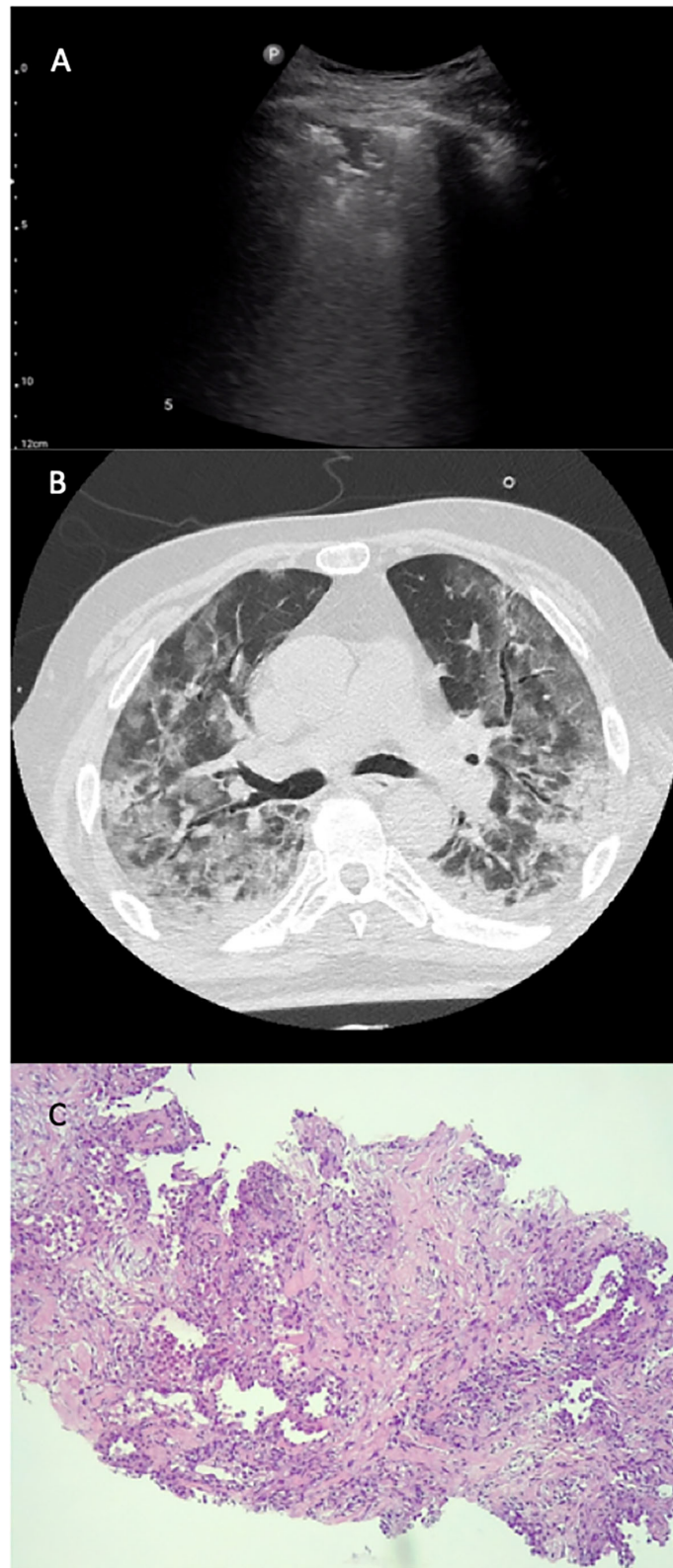
In 2008, an LU protocol was introduced in the examination of acute respiratory failure: the BLUE (Bedside Lung Ultrasound in Emergency) protocol (25, 26). The accuracy of this protocol in diagnosing the cause of acute respiratory failure in critical care patients was 90.5%, with higher sensitivity, specificity, and diagnostic accuracy for pleural effusions, alveolar consolidation, and interstitial syndromes (12). Using the BLUE protocol features, COVID-19 causes clear and typical ultrasonographic patterns. B-lines in COVID-19 are predominant; both in separate (B1) and coalescent (B2) forms, and can give the appearance of a shining white lung. Irregularity of the pleural line and subpleural consolidations (C-profile) also occur in bilateral patchy clusters, and are mainly visible in the posterior and inferior areas (24, 26–28). According to published data, our results show that B2-lines were predominant in patients with severe COVID-19 followed by C-profile. These findings were able to predict the clinical outcome in patients admitted into the IMCU (28): Furthermore, the present data agree with previous findings which indicated that the higher the LUS, the worse clinical outcome is expected, but

it also correlates with more pathological CT findings. Therefore, LUS could help in monitoring the patient clinical evolution in a bedside setting and help in the CT-scan indication.

Yang et al. (29) performed a two-centered retrospective comparison between LU and CT-scan imaging in hospitalized patients with COVID-19. In total, 63% of positive regions were detected by LU. In contrast, CT scan showed 38.7% of regions with abnormalities. Both LU and CT-scan findings showed the lesions of COVID-19 were more likely to occur in the posterior regions of the lung with bilateral distribution. In our study, LU detected alveolar–interstitial disorders in 91% (255/279), whereas CT scan detected in 84% (236/279). Our study shows higher radiological abnormalities because only patients with severe COVID-19 were included. When A-lines were described in LU, pathological CT-scan findings were observed in 58.3% of regions. Therefore, the finding of A-lines in patients with COVID-19 should not be interpreted as normal aeration of the lung but the probability of pathological CT-scan findings is lower than that for B-lines or C-profile. A-lines had an NPV of 87.1%. However, it has a PPV of 41.7% for normal lung aeration. Though, when C-profile is seen in LU, it is mainly associated with consolidation in CT-scan, but also with GGO and crazy paving. However, it is almost never associated with normal healthy lung (PPV 76% and NPV 18.3% for abnormal CT scan).

The initial recommendations for biosafety control required during specimen collection and handling have strongly limited the practice of autopsies of the COVID-19 at the beginning of this pandemic. The first autopsy study published by a Chinese group in February 2020 reported a case of postmortem CNB (18). Since then, the number of autopsies has increased. The main reported pathological findings were exudative DAD, as well





**FIGURE 4** | LU-CT-histology from the same region. LU (A), CT-scan (B), and histological (C) images of the same patient. The LU exploration (A) shows a C-profile pattern, seen in the anterior left region of the thorax; CT scan (B) shows areas of ground-glass opacity in the same region. In the histological sample (C), we observe an AFOP-like fibrotic DAD (focal organizational changes, interstitial deposition of collagen accompanied by pneumocyte type II hyperplasia).

as organizing pneumonia (OP), reactive type II pneumocytes, and chronic interstitial pneumonia (30, 31). The results of our CNB specimens are consistent with published data: the main histological finding was DAD (75%), including different pathological findings, such as AFOP areas together with collagen fibrotic areas and chronic interstitial inflammation (25%) (see **Figure 4**).

To date, there are no published data concerning the association between LU and histological findings in COVID-19. In our study, the LU exploration of only progressive severe COVID-19 cases showed B2-lines and C-profile. Recently, a high LUS (predominant B2-lines and C-profile) has been related to poor clinical outcomes (28). The present data show that the histological findings associated with C-profile are predominantly AFOP and collagen fibrosis, both findings associated with a poor prognosis and lack of response to glucocorticoid or immunomodulators (32).

The main limitation of our study is the reduced number of patients due to the difficulties in achieving both LU and CT images at the proper timeline of respiratory worsening in patients with COVID-19 and the challenges of the immediately postmortem LU-guided CNBs.

## CONCLUSION

LU B2-lines and C-profile are predominantly identified in patients with severe COVID-19 with respiratory worsening, which correspond to different CT patterns and histological findings of DAD and lung fibrosis. LU could help in optimizing CT requirements and anticipating prognosis or treatment response.

## REFERENCES

- Huang C, Wang Y, Li X, Ren L, Zhao J, Hu Y, et al. Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China. *Lancet*. (2020) 395:497–506. doi: 10.1016/S0140-6736(20)30183-5
- WHO Coronavirus Disease (COVID-19) Dashboard. Available online at: <https://covid19.who.int/> (accessed May 11, 2020).
- Rubin GD, Ryerson CJ, Haramati LB, Sverzellati N, Kanne JB, Raoof S, et al. The role of chest imaging in patient management during the covid-19 pandemic: a multinational consensus statement from the fleischner society. *Radiology*. (2020) 296:172–80. doi: 10.1148/radiol.2020201365
- Blaivas M. Lung ultrasound in evaluation of pneumonia. *J Ultrasound Med*. (2012) 31:823–6. doi: 10.7863/jum.2012.31.6.823
- Soldati G, Demi M, Inchingolo R, Smargiassi A, Demi L. On the physical basis of pulmonary sonographic interstitial syndrome. *J Ultrasound Med*. (2016) 35:2075–86. doi: 10.7863/ultra.15.08023
- Song F, Shi N, Shan F, Zhang Z, Shen J, Lu H, et al. Emerging 2019 novel Coronavirus (2019-nCoV) pneumonia. *Radiology*. (2020) 295:210–7. doi: 10.1148/radiol.2020200274
- Pan F, Ye T, Sun P, Gui S, Liang B, Li L, et al. Time course of lung changes on chest CT during recovery from 2019 novel Coronavirus (COVID-19) pneumonia. *Radiology*. (2020) 13:200370. doi: 10.1148/radiol.2020200370
- Bernheim A, Mei X, Huang M, Yang Y, Fayad ZA, Zhang N, et al. Chest CT Findings in Coronavirus disease-19 (COVID-19): relationship to duration of infection. *Radiology*. (2020) 20:200463. doi: 10.1148/radiol.2020200463
- Kong W, Agarwal PP. Chest imaging appearance of COVID-19 infection. *Radiol Cardiothorac Imaging*. (2020) 2:e200028. doi: 10.1148/ryct.2020200028

## DATA AVAILABILITY STATEMENT

The raw data supporting the conclusions of this article will be made available by the authors, without undue reservation.

## ETHICS STATEMENT

The studies involving human participants were reviewed and approved by Comité de Ética de la Investigación del Hospital Universitari de Bellvitge (Re. N° PR122/20). Written informed consent for participation was not required for this study in accordance with the national legislation and the institutional requirements.

## AUTHOR CONTRIBUTIONS

PT-S, ED, MM-M, and GS-C conceptualized the study and investigated the study. PT-S, ED, and GS-C contributed to data curation. GS-C contributed to formal analysis. PT-S, ED, MM-M, JD, SS, and GS-C contributed to methodology. PT-S, MM-M, and GS-C contributed to project administration. ED, SA, MD-F, JB-M, AM, JS, BR, XS, and PL contributed to resources. PT-S wrote the original draft. ED, MM-M, and GS-C contributed to writing, reviewing, and editing the manuscript. All authors contributed to the article and approved the submitted version.

## FUNDING

We thank CERCA programme for the financial support.

- Lichtenstein DA. BLUE-protocol and FALLS-protocol: two applications of lung ultrasound in the critically ill. *Chest*. (2015) 147:1659–70. doi: 10.1378/chest.14-1313
- Bouhemad B, Mongodi S, Via G, Rouquette I. Ultrasound for “lung monitoring” of ventilated patients. *Anesthesiology*. (2015) 122:437–47. doi: 10.1097/ALN.0000000000000558
- Lichtenstein D, Goldstein I, Mourgeon E, Cluzel P, Grenier P, Roubey JJ. Comparative diagnostic performances of auscultation, chest radiography, and lung ultrasonography in acute respiratory distress syndrome. *Anesthesiology*. (2004) 100:9–15. doi: 10.1097/0000542-200401000-00006
- Moore S, Gardiner E. Point of care and intensive care lung ultrasound: a reference guide for practitioners during COVID-19. *Radiography*. (2020) 26:e297–302. doi: 10.1016/j.radi.2020.04.005
- 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 COVID-19 patients; a simple, quantitative, reproducible method. *J Ultrasound Med*. (2020) 39:1413–9. doi: 10.1002/jum.15285
- Copetti R, Soldati G, Copetti P. Chest sonography: a useful tool to differentiate acute cardiogenic pulmonary edema from acute respiratory distress syndrome. *Cardiovasc Ultrasound*. (2008) 29:16. doi: 10.1186/1476-7120-6-16
- Sapino A, Facchetti F, Bonoldi E, Gianatti A, Barbareschi M. Società Italiana di Anatomia Patologica e Citologia - SIAPEC. The autopsy debate during the COVID-19 emergency: the Italian experience. *Virchows Arch*. (2020) 29:1–3. doi: 10.1007/s00428-020-02828-2
- Xu Z, Shi L, Wang Y, Zhang J, Huang L, Zhang C, et al. Pathological findings of COVID-19 associated with acute respiratory distress syndrome. *Lancet Respir Med*. (2020) 8:420–2. doi: 10.1016/S2213-2600(20)30076-X

18. Tian S, Hu W, Niu L, Liu H, Xu H, Xiao SY. Pulmonary pathology of early-phase 2019 novel Coronavirus (COVID-19) pneumonia in two patients with lung cancer. *J Thorac Oncol.* (2020) 15:700–4. doi: 10.20944/preprints202002.0220.v2
  19. Hanley B, Lucas SB, Youd E, Swift B, Osborn M. Autopsy in suspected COVID-19 cases. *J Clin Pathol.* (2020) 73:239–42. doi: 10.1136/jclinpath-2020-206522
  20. Kampf G, Todt D, Pfaender S, Steinmann E. Persistence of coronaviruses on inanimate surfaces and their inactivation with biocidal agents. *J Hosp Infect.* (2020) 104:246–51. doi: 10.1016/j.jhin.2020.01.022
  21. Yin W, Zou T, Qin Y, Yang J, Li Y, Zeng X, et al. Poor lung ultrasound score in shock patients admitted to the ICU is associated with worse outcome. *BMC Pulm Med.* (2019) 19:1. doi: 10.1186/s12890-018-0755-9
  22. Soldati G, Demi M, Smargiassi A, Inchingolo R, Demi L. The role of ultrasound lung artifacts in the diagnosis of respiratory diseases. *Expert Rev Respir Med.* (2019) 13:163–72. doi: 10.1080/17476348.2019.1565997
  23. Singh AK, Mayo PH, Koenig S, Talwar A, Narasimhan M. The use of M-mode ultrasonography to differentiate the causes of b lines. *Chest.* (2018) 153:689–96. doi: 10.1016/j.chest.2017.10.019
  24. Buonsenso D, Piano A, Raffaelli F, Bonadia N, de Gaetano Donati K, Franceschi F. Point-of-care lung ultrasound findings in novel coronavirus disease-19 pneumoniae: a case report and potential applications during COVID-19 outbreak. *Eur Rev Med Pharmacol Sci.* (2020) 24:2776–80. doi: 10.26355/eurrev\_202003\_20549
  25. Lichtenstein DA, Mezière GA. Relevance of lung ultrasound in the diagnosis of acute respiratory failure the BLUE protocol. *Chest.* (2008) 134:117–25. doi: 10.1378/chest.07-2800
  26. Jackson K, Butler R, Aujayeb A. Lung ultrasound in the COVID-19 pandemic. *Postgrad Med J.* (2021) 97:34–9. doi: 10.1136/postgradmedj-2020-138137
  27. Huang Y, Wang S, Liu Y, Zhang Y, Zheng C, Zheng Y, et al. A preliminary study on the ultrasonic manifestations of peripulmonary lesions of non-critical novel Coronavirus pneumonia (COVID-19). *SSRN Electron J.* (2020). doi: 10.2139/ssrn.3544750
  28. 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) 66:1263–70. doi: 10.4187/respcare.08648
  29. Yang Y, Huang Y, Gao F, Yuan L, Wang Z. Lung ultrasonography versus chest CT in COVID-19 pneumonia: a two-centered retrospective comparison study from China. *Intensive Care Med.* (2020) 46:1761–3. doi: 10.1007/s00134-020-06096-1
  30. Sellarés J, Guerrero C, Martínez D, Benegas M, Cuerpo S, Hernández-González F, et al. Estudio histológico mediante biopsia pulmonar post mortem en pacientes con neumonía por COVID-19. *Arch Bronconeumol.* (2021). doi: 10.1016/j.arbres.2021.09.009. [Epub ahead of print].
  31. Calabrese F, Pezzuto F, Fortarezza F, Hofman P, Kern I, Panizo A, et al. Pulmonary pathology and COVID-19: lessons from autopsy. The experience of European pulmonary pathologists. *Virchows Arch.* (2020) 477:359–72. doi: 10.1007/s00428-020-02886-6
  32. Collard HR, Ryerson CJ, Corte TJ, Jenkins G, Kondoh Y, Lederer DJ, et al. Acute exacerbation of idiopathic pulmonary fibrosis an international working group report. *Am J Respir Crit Care Med.* (2016) 194:265–75. doi: 10.1164/rccm.201604-0801CI
- Conflict of Interest:** The authors declare that the research was conducted in the absence of any commercial or financial relationships that could be construed as a potential conflict of interest.
- Publisher's Note:** All claims expressed in this article are solely those of the authors and do not necessarily represent those of their affiliated organizations, or those of the publisher, the editors and the reviewers. Any product that may be evaluated in this article, or claim that may be made by its manufacturer, is not guaranteed or endorsed by the publisher.

Copyright © 2022 Trias-Sabrià, Dorca Duch, Molina-Molina, Aso, Diez-Ferrer, Marín Muñoz, Bordas-Martínez, Sabater, Luburich, del Río, Solanich, Dorca, Santos and Suárez-Cuartín. This is an open-access article distributed under the terms of the Creative Commons Attribution License (CC BY). The use, distribution or reproduction in other forums is permitted, provided the original author(s) and the copyright owner(s) are credited and that the original publication in this journal is cited, in accordance with accepted academic practice. No use, distribution or reproduction is permitted which does not comply with these terms.



## 4. Discussió



## Discussió general:

Els resultats obtinguts en aquest treball han permès establir signes ecogràfics que tenen una utilitat pronòstica en pneumònia COVID-19 greu que associa SDRA, el que ha facilitat la prioritització de casos d'alt risc de mala evolució respiratòria i optimitzar el seguiment de casos ingressats a la UCRI. Tot això no només ha estat rellevant en la pandèmia COVID, sinó que també podria ser d'interès per futurs casos de SDRA induïda per altres virus.

La infecció per SARS-CoV2 va representar un trasbals de gran magnitud a nivell mundial a principis de l'any 2020. La propagació global del virus que es va originar a la província de Wuhan, Xina i va desembocar en una pandèmia mundial mai vista, amb més de 676 milions d'infectats i prop de 7 milions de morts al moment de redactar aquest text (10,19,54,55). En qüestió de poques setmanes, la propagació accelerada del virus va causar una emergència sanitària mundial sense precedents. L'increment exponencial de pacients amb pneumònia COVID-19 va col·lapsar un sistema sanitari ja sobrecarregat, que va intentar donar resposta assistencial de màxima qualitat amb els recursos i les infraestructures disponibles. En poc temps, els hospitals generals es varen convertir en "hospitals respiratoris". L'augment desbocat de pacients va col·lapsar els serveis d'emergència, les plantes d'hospitalització i les unitats de crítics. Per altra banda, el desconeixement que es tenia enfront l'afectació clínica produïda per el SARS-CoV2 obligava a adoptar unes mesures per evitar el contagi que ara ens podrien semblar fútils. Aquestes mesures d'aïllament respiratori i de contacte podien restringir la utilització de diferents tècniques diagnòstiques com la TC.

Davant el ràpid augment de casos i l'escassetat de recursos materials, tècnics i humans, era necessari prioritzar els pacients que presentaven un major risc de mala evolució clínica. Identificar els pacients de més risc de desenvolupar una forma greu de la malaltia i amb possibilitats de respondre de forma adequada als tractaments disponibles en cada moment, permetria optimitzar els recursos. En aquest context de precarietat informativa i escassetat d'evidència científica, es va plantejar un sistema per identificar quins eren els pacients potencialment més greus i que s'haurien de prioritzar a l'hora d'intensificar el tractament amb els recursos disponibles. L'ecografia toràcica és una tècnica senzilla, econòmica, reproduïble, dinàmica, no iatrogènica i que es pot realitzar a peu de llit del pacient (25). L'ús de l'ecografia té un gran ventall de possibilitats en l'estudi del tòrax i permet identificar, entre altres, embassament pleural, pneumotòrax, pneumònia, pneumopatia intersticial i SDRA (3,56). Per tant, es va hipotetitzar que l'ecografia toràcica podria ajudar en la presa de decisions i maneig clínic dels pacients amb COVID-19 greu.

La pneumònia COVID-19 té una afectació alveolo-intersticial bilateral, amb un predomini subpleural i que és dinàmica: l'empitjorament radiològic freqüentment precedeix l'empitjorament clínic (39,44). L'ecografia toràcica permet examinar les diferents àrees del tòrax i avaluar l'afectació parenquimatososa subpleural en qualsevol moment de l'ingrés. Per homogeneïtzar l'exploració ecogràfica es va adaptar un sistema de puntuació que s'utilitza en l'estudi ecogràfic del SDRA(57): el *Lung Ultrasound Score* (LUS). El LUS explora ultrasonogràficament tot el tòrax, puntuant l'afectació de la interfase pleuro-parenquimatososa. A més puntuació, major afectació pleuroparenquimatososa. En el moment de realitzar el present estudi no es disposava d'evidència científica sobre l'estudi ecogràfic en pacients amb pneumònia COVID-19



(58). Al mateix temps, les imatges obtingudes de la radiologia simple de tòrax donava escassa definició dels canvis parenquimatosos i la realització de la TC de tòrax estava molt limitada. Per tant, una tecnologia que permetés una millor avaluació d'aquests casos a peu de llit seria de gran ajuda. D'aquesta idea va néixer el primer estudi anomenat *Echovid*, fent referència a l'ús de l'ecografia toràcica portàtil en el COVID. D'altra banda, hi havia casos que en les primeres setmanes presentaven una insuficiència respiratòria ràpidament progressiva (setmanes) o que inicialment s'estabilitzaven, però que posteriorment presentaven empitjorament progressiu (mesos), amb informació limitada sobre el tipus de dany produït al pulmó. En el context en el que ens trobàvem al Març-Abril de 2020 dificultava el coneixement de la fisiopatologia a nivell pulmonar, donat que la prohibició de la realització d'autòpsies en la primera ona de la pandèmia perjudicava a l'obtenció del coneixement cel·lular i molecular. Aquest fet va comportar uns canvis terapèutics ràpids i precipitats. Era necessari obtenir mostres del teixit pulmonar per entendre la fisiopatologia i així plantejar el tractament més adequat: tant en la resposta inflamatòria inicial, com el comportament fibrosant posterior. D'aquesta idea va néixer el segon estudi titulat *Pathovid*, fent referència a l'estudi histopatològic de la COVID.

El primer treball publicat (*Echovid*), és un estudi pilot que es va desenvolupar en el pic de la primera ona de la pandèmia COVID-19, al Març i Abril de 2020. En aquest estudi es va explorar ecogràficament el tòrax i es va calcular el LUS als pacients que varen ingressar en la UCRI degut a insuficiència respiratòria greu per COVID-19. Es va objectivar que el LUS ajudava a identificar els pacients COVID-19 que eren més susceptibles de presentar una pitjor evolució clínica als 30 dies següents. A més, el LUS

també va demostrar una correlació significativa amb paràmetres clínics i analítics de gravetat. Amb tot això, l'ecografia toràcica mitjançant el LUS es va posicionar com una eina potencialment útil en la presa de decisions en pacients amb COVID-19 en situació d'insuficiència respiratòria greu.

La gravetat de la pneumònia COVID-19 i la transmissió exponencial del virus ha comportat un increment molt notable de la càrrega assistencial en les UCIs(59). En el nostre estudi, 7 (19.4%) pacients varen ingressar a la UCI, i 5 (13.9%) varen morir durant el seguiment. Aquesta proporció de pacients amb mala evolució clínica és més alta que les primeres cohorts de la Xina(10,55), però similar a les del Regne Unit(60) i els Estats Units d'Amèrica (12) que es varen publicar a principis de la pandèmia. A destacar que en el nostre estudi, els pacients que ingressaven a la UCI o que morien no varen demostrar diferències significatives en quan a edat, sexe o antecedents mèdics. Això ressalta la importància d'identificar eines que permeten avaluar el factor pronòstic dels pacients COVID-19 per així millorar-ne el maneig clínic i optimitzar els recursos sanitaris.

L'ecografia pulmonar és una eina econòmica, no iatrogènica, fàcil de desinfectar i que aporta informació útil de la integritat pleuropulmonar. A més, permet una ràpida avaluació de pacients crítics degut a la seva utilitat a peu de llit i la necessitat d'un sol operador(32–34). No obstant, en aquell moment no es disposava d'una evidència científica sòlida(61) en relació a l'ecografia toràcica aplicada en els pacients amb COVID-19. El LUS avalua el dany pleuropulmonar (30,32,61) i està associat amb la mortalitat als 28 dies en pacients amb xoc (29). En aquesta línia, el nostre estudi suggereix un rol important de l'ecografia pulmonar en els pacients COVID-19 en l'entorn de la UCRI: quant més alt és el LUS, més risc de mala evolució clínica. En el

nostre estudi, la mediana del LUS va ser de 23,5 punts (IQR 11). Després d' estudiar diferents punts de tall, es va objectivar que tenir 24 punts o més en el LUS incrementava el risc de mala evolució clínica, definit com ingrés a la UCI o mortalitat als 30 dies (HR de 9,97  $p < 0,001$ ), i també s'associava a una major duració de l'ingrés (18 dies vs 8 dies,  $P < 0,001$ ). Un LUS major o igual a 24 punts té una sensibilitat del 100% per identificar mala evolució clínica en 30 dies (ingrés a UCI o mort). En el sentit contrari, tenir un LUS inferior de 24 punts afavoria l'alta hospitalària. Per tant, l'ecografia pulmonar també servia per predir els pacients amb millor evolució clínica. En el nostre treball es va observar que el LUS estava relacionat amb paràmetres de gravetat com el rati  $SpO_2/FiO_2$ , Dímer-D, Proteïna C-reactiva, Lactat Deshidrogenasa i recompte limfocitari. Aquestes troballes són coherents amb l'evidència científica en la que es relaciona el LUS amb marcadors clínics de gravetat en pacients ingressats en la UCI (57).

Tot i la rellevància d'aquestes troballes, existeixen varies limitacions. En primer lloc, és un estudi pilot en un únic centre amb una mida mostral relativament petita. Però la nostra cohort té unes característiques clíniques similars a les sèries més grans publicades en aquell període(10,55,60), fet que reforça els resultats obtinguts. En segon lloc, l'avaluació ecogràfica pulmonar es realitza en un únic moment, tot i que l'evolució de la pneumònia COVID és dinàmica i pot ser ràpidament progressiva. De cara a propers estudis, podria ser interessant afegir avaluacions successives del LUS de cara a estudiar-ne els canvis dinàmics ecogràfics. Finalment, degut a la situació caòtica de la xarxa hospitalària pública durant la primera ona COVID, no va ser possible homogeneïtzar el moment d'avaluar l'exploració ecogràfica. El que sí es va poder fer és

realitzar-la a les 24 hores de l'ingrés a la UCRI, en el context d'empitjorament de la funció respiratòria.

En un futur, podria resultar d'interès realitzar seguiment ecogràfic als pacients que persisteixen amb afectació pleuro-parenquimatosa subaguda i crònica per la COVID-19.

En definitiva, la publicació d'*Echovid* posa de manifest la utilitat de l'ecografia pulmonar com a factor predictiu en els pacients que ingressen en la UCRI, i és un mètode senzill, innocu i útil en aquest perfil de pacients. La validació multicèntrica d'aquests resultats amb una cohort ampliada permetria protocol·litzar el seu ús.

En el segon treball publicat (*Pathovid*), es va comprovar la relació radio-histològica en pacients ingressats a la UCI per pneumònia COVID-19 greu. En un primer temps es va analitzar la relació radiològica entre les imatges de la TC toràcica i de l'ecografia pulmonar; i en un segon temps es van prendre biòpsies immediatament *post mortem* en cas d'èxitus, estudiant així la relació entre les troballes histològiques i ecogràfiques. L'estudi va mostrar que la majoria de pacients amb COVID-19 greu i deteriorament de la funció respiratòria presenten línies-B2 i C-Profile en el LUS. Histològicament, aquestes troballes corresponen a diferents troballes del DAD, incloent les membranes hialines, AFOP i fibrosi pulmonar amb dipòsit de col·lagen. A nivell de la TC toràcica, les principals imatges observades eren el vidre esmerilat i el patró en empedrat. La identificació d'aquestes imatges radiològiques en la TC no sempre es relacionaven amb imatges ecogràfiques concretes.

El BLUE (*Bedside Lung Ultrasound in Emergency*) protocol té una precisió del 90,5% per a diagnosticar la causa de la insuficiència respiratòria aguda en pacients crítics,

obtenint una major sensibilitat i especificitat en el diagnòstic d'embassament pleural, consolidació alveolar i síndromes intersticials(62). Aplicant els criteris del BLUE protocol, el COVID-19 presenta unes troballes distintives: predominen les línies B, ja siguin separades (B1) o coalescents (B2). També s'acostuma a veure una línia pleural irregular amb consolidació subpleural (C-profile) que típicament es distribueix de manera heterogènia, però amb predominança als camps toràcics posteriors i inferiors(37,58,63,64). A més, en casos de pneumònia greu per COVID-19, les troballes de línies-B2 i C-profile tenen una capacitat pronòstica mitjançant el LUS(37,58,63,64). En el nostre estudi, l'ecografia toràcica va identificar alteracions alveolo-intersticials en el 91% de les àrees explorades, i la TC toràcica en el 84%. Aquests valors són més alts que en altres treballs similars (65), en part perquè els pacients explorats en el nostre estudi són pacients ingressats a la UCI i que presenten un major compromís de la funció respiratòria. Quan s'identificaven línies A en l'ecografia, l'àrea explorada es correlacionava amb un patró tomogràfic normal només en el 41,7% dels casos. Per tant, el fet d'observar un pulmó normalment airejat en l'ecografia no exclou una afectació parenquimatososa subpleural. En aquest sentit, el valor predictiu negatiu (VPN) de les Línies A per identificar pulmó correctament airejat va ser del 87,1%, mentre que el valor predictiu positiu (VPP) va ser de 41,7%. La raó d'aquestes diferències radica en que, per poder identificar lesions parenquimatoses a nivell ecogràfic, cal que estiguin en contacte amb la pleura o bé que siguin immediatament subpleurals. Per això, en casos lleus, l'ecografia toràcica no resulta un mètode tan útil en l'avaluació de la gravetat de la pneumònia. En canvi, quan l'ecografia identificava desestructuració del parènquima pulmonar (Línies B2 o consolidació subpleural), la TC identificava parènquima patològic en el 88,7%. L'observació de C-profile es va relacionar

principalment amb consolidació, però pràcticament mai amb pulmó sa en la TC (VPP 76%, VPN 18,3%). Amb això, les troballes suggereixen que l'ecografia toràcica té una millor definició en els pacients COVID-19 amb situació clínica més greu, en el nostre cas, pacients amb insuficiència respiratòria ingressats a la UCI. És possible que l'ecografia pulmonar tingui una menor utilitat en pacients menys greus o ambulatoris degut a la menor sensibilitat a l'afectació parenquimatososa inicial.

En quant a la histologia, la prohibició a la realització d'autòpsies en pacients COVID-19 durant els primers mesos de la pandèmia, limitava el coneixement patològic de la pneumònia greu. El primer cas descrit de biòpsia pulmonar *post mortem* en pneumònia COVID-19 es va obtenir per punció transtoràcica(66). Posteriorment, les primeres troballes patològiques descrivien DAD exsudatiu, acompanyat de pneumònia organitzativa (PO), pneumòcits reactius tipus II i pneumònia intersticial crònica(67,68). Els descobriments histològics del nostre estudi son coherents amb les dades publicades: el principal patró observat és el DAD (75%) que inclou diferents patrons como ho son la AFOP, les àrees de fibrosi col·làgena i la inflamació intersticial crònica (25%).

Les biòpsies pulmonars recollides es relacionaven amb les imatges d'ecografia i de TC toràcica. Com és de suposar, els pacients que morien per COVID-19 tenien una afectació parenquimatososa greu, amb lesions de dany alveolar, membranes hialines, inflamació i fibrosi. En relacionar aquestes troballes amb les imatges ecogràfiques, només es va identificar línies B2 o consolidació subpleural, és a dir, les afectacions ecogràfiques més greus. Quan s'observava consolidació subpleural (33,3%), les mostres histològiques mostraven DAD i fibrosis pulmonar. Les Línies B2 es varen observar en 66,7%, i les biòpsies varen mostrar membrana hialina (37,5%), fibrosis

pulmonar (37,5%) i pneumònia organitzativa (12,5%). Aquest estudi va permetre identificar que alguns casos greus no només presentaven canvis aguts de DAD sinó que alguns també iniciaven un procés intersticial col·lagenat fibrosant, sense activitat fibroblàstica. Aquest canvis es correlacionaven en la TC tòrax com consolidacions i bronquièctasis traccionals, i en l'ecografia toràcica com a línies B i C-Profile.

Les principals limitacions de l'estudi son: 1) el reduït nombre de pacients inclosos, principalment degut a la dificultat per obtenir les imatges ecogràfiques i de TC toràcica en el moment de l'empitjorament respiratori per pneumònia COVID-19 durant la primera ona, 2) la impossibilitat de poder tenir TC toràcica i ecografia toràcica en el moment immediat *pre mortem*, pel que la correlació es va haver de fer amb les darreres exploracions realitzades abans de la mort del pacient.

La situació d'emergència sanitària va obligar a crear un protocol i una recollida de dades ràpida i eficient. Un aspecte a tenir en compte a l'hora d'interpretar aquests resultats és el moment en el que s'obtenen les imatges radiològiques i el temps que passa fins a la presa de les mostres histològiques. La TC toràcica es realitzava en casos d'empitjorament respiratori o bé per descartar altres complicacions com podrien ser el tromboembolisme pulmonar, el pneumotòrax o bé l'empitjorament de les condensacions relacionades al COVID. Pel que fa a les biòpsies, es prenen a l'hora de l'èxitus. Així doncs, el temps transcorregut entre la TC i la biòpsia podia variar. Per aquest motiu, es va decidir prendre les biòpsies pulmonars ecoguiades per tenir una imatge ecogràfica al mateix moment de la presa de la mostra histològica.

Per altra banda, les mostres pulmonars recollides provenien dels pacients que havien mort en el context de COVID, molts d'ells morien a la UCI. Sovint, la mortalitat a la UCI comportava un alt nombre de comorbiditats i de complicacions mèdiques durant

l'ingrés. Per tal d'intentar homogeneïtzar els pacients, es van excloure els pacients que morien per altres causes que la insuficiència respiratòria hipoxèmica greu.



## Futur

El futur en el moment de plantejar els estudis prèviament descrits, ja és un present en certa manera. L'ecografia toràcica s'ha implementat de forma natural en el maneig clínic dels pacients COVID en diferents àrees d'intervenció: es realitza a atenció primària, en planta d'hospitalització, a la UCRI i a la UCI. Sovint, l'afectació radiològica precedeix la progressió clínica. Tenir una eina que permeti explorar el grau d'afectació pleuroparenquimatosa dels pacients COVID permet anticipar-nos a la progressió clínica. Per altra banda, la millor dotació d'aparells d'ecografia en totes aquestes àrees d'atenció mèdica i la millor preparació del personal sanitari permet ampliar-ne l'ús en altres contextos clínics.

De forma més específica, a la COVID es podria utilitzar l'ecografia pulmonar per a realitzar el seguiment a mig i llarg termini, particularment als pacients amb seqüeles respiratòries radiològiques, donat que l'exploració ecogràfica permet observar els canvis dinàmics del parènquima pulmonar en el temps.

Aquestes troballes es podrien extrapolar en el seguiment dels pacient amb malalties pulmonars intersticials difuses (MPID) amb afectació predominantment subpleural, en els que de moment es realitza el control radiològic mitjançant TC. Possiblement una via de recerca futura podria anar encaminada cap a incorporar l'ecografia en el maneig clínic, amb finalitat pronòstica i de seguiment, en aquells pacients respiratoris amb afectació parenquimatosa que presentin patrons ultrasonogràfics ben reconeguts.



## 5. Conclusions



## Conclusió:

1. L'ús de l'ecografia toràcica mitjançant el *Lung Ultrasound Score (LUS)* té una gran precisió per identificar pacients amb COVID-19 greu que tenen pitjor pronòstic i permet així optimitzar el seu maneig clínic.
2. La identificació de línies-B2 i C-profile en l'ecografia toràcica en un pacient COVID-19 greu es relaciona amb signes de dany alveolar difús i fibrosi pulmonar a nivell histològic pulmonar. La identificació de línies A no exclou l'afectació parenquimatososa subpleural.
3. L'ecografia toràcica portàtil és una tècnica no invasiva, fàcil d'utilitzar a peu de llit, que aporta informació rellevant en pacients amb pneumònia COVID-19 amb SDRA que requereixen ingrés a UCRI i/o UCI.



## 6. Bibliografia





## Bibliografia:

1. Ranieri VM, Rubenfeld GD, Thompson BT, et al. Acute respiratory distress syndrome: the Berlin Definition. *JAMA*. 2012;307(23):2526-2533.  
doi:10.1001/JAMA.2012.5669
2. Colmenero M, García-Delgado M, Navarrete I, López-Milena G. [Utility of the lung ultrasound in the intensive medicine unit]. *Med intensiva*. 2010;34(9):620-628. doi:10.1016/J.MEDIN.2010.04.004
3. Soldati G, Demi M, Smargiassi A, Inchingolo R, Demi L. The role of ultrasound lung artifacts in the diagnosis of respiratory diseases. *Expert Rev Respir Med*. 2019;13(2):163-172. doi:10.1080/17476348.2019.1565997
4. Docea AO, Tsatsakis A, Albulescu D, et al. A new threat from an old enemy: Re-emergence of coronavirus (Review). *Int J Mol Med*. 2020;45(6):1631.  
doi:10.3892/IJMM.2020.4555
5. Sorenson, Robert L.; Brelje TC. The Atlas of Human Histology Guide | Robert L. Sorenson and T. Clark Brelje. <https://histologyguide.com/about-us/atlas-of-human-histology.html>.
6. Zhou F, Yu T, Du R, et al. Clinical course and risk factors for mortality of adult inpatients with COVID-19 in Wuhan, China: a retrospective cohort study. *Lancet*. 2020;395(10229):1054-1062. doi:10.1016/S0140-6736(20)30566-3
7. Yuki K, Fujiogi M, Koutsogiannaki S. COVID-19 pathophysiology: A review. *Clin Immunol*. 2020;215:108427. doi:10.1016/J.CLIM.2020.108427
8. Jamilloux Y, Henry T, Belot A, et al. Should we stimulate or suppress immune

- responses in COVID-19? Cytokine and anti-cytokine interventions. *Autoimmun Rev.* 2020;19(7). doi:10.1016/J.AUTREV.2020.102567
9. Wang D, Hu B, Hu C, et al. Clinical Characteristics of 138 Hospitalized Patients with 2019 Novel Coronavirus-Infected Pneumonia in Wuhan, China. *JAMA - J Am Med Assoc.* 2020;323(11):1061-1069. doi:10.1001/jama.2020.1585
  10. Heili Frades S, Carballosa de Miguel M del P, Naya Prieto A, et al. Cost and Mortality Analysis of an Intermediate Respiratory Care Unit. Is It Really Efficient and Safe? *Arch Bronconeumol (English Ed.* 2019;55(12):634-641.  
doi:10.1016/j.arbr.2019.06.008
  11. Richardson S, Hirsch JS, Narasimhan M, et al. Presenting Characteristics, Comorbidities, and Outcomes among 5700 Patients Hospitalized with COVID-19 in the New York City Area. *JAMA - J Am Med Assoc.* 2020;323(20):2052-2059.  
doi:10.1001/jama.2020.6775
  12. Ramji HF, Hafiz M, Altaq HH, Hussain ST, Chaudry F. Acute Respiratory Distress Syndrome; A Review of Recent Updates and a Glance into the Future. *Diagnostics (Basel, Switzerland).* 2023;13(9):1528.  
doi:10.3390/DIAGNOSTICS13091528
  13. Bellani G, Laffey JG, Pham T, et al. Epidemiology, Patterns of Care, and Mortality for Patients With Acute Respiratory Distress Syndrome in Intensive Care Units in 50 Countries. *JAMA.* 2016;315(8):788-800. doi:10.1001/JAMA.2016.0291
  14. Suarez-Cuartin G, Gasa M, Bermudo G, et al. Clinical Outcomes of Severe COVID-19 Patients Admitted to an Intermediate Respiratory Care Unit. *Front Med.* 2021;8:711027. doi:10.3389/FMED.2021.711027
  15. Matthay MA, Arabi Y, Arroliga AC, et al. A New Global Definition of Acute

- Respiratory Distress Syndrome. *Am J Respir Crit Care Med*. 2024;209(1):37-47.  
doi: 10.1164/rccm.202303-0558WS.
16. Rice TW, Wheeler AP, Bernard GR, Hayden DL, Schoenfeld DA, Ware LB.  
Comparison of the SpO<sub>2</sub>/FIO<sub>2</sub> ratio and the PaO<sub>2</sub>/FIO<sub>2</sub> ratio in patients with  
acute lung injury or ARDS. *Chest*. 2007;132(2):410-417. doi:10.1378/chest.07-  
0617
  17. Grasselli G, Zangrillo A, Zanella A, et al. Baseline Characteristics and Outcomes  
of 1591 Patients Infected With SARS-CoV-2 Admitted to ICUs of the Lombardy  
Region, Italy. *JAMA*. 2020;323(16):1574. doi:10.1001/jama.2020.5394
  18. Chen ATC, Coura-Filho GB, Rehder MHH. Clinical Characteristics of Covid-19 in  
China. *N Engl J Med*. 2020;382(19):1860. doi:10.1056/NEJMc2005203
  19. Ding X, Xu J, Zhou J, Long Q. Chest CT findings of COVID-19 pneumonia by  
duration of symptoms. *Eur J Radiol*. 2020;127:109009.  
doi:10.1016/j.ejrad.2020.109009
  20. Lichtenstein DA. BLUE-Protocol and FALLS-Protocol: Two applications of lung  
ultrasound in the critically ill. *Chest*. 2015;147(6):1659-1670.  
doi:10.1378/chest.14-1313
  21. Kossoff G. Basic physics and imaging characteristics of ultrasound. *World J Surg*.  
2000;24(2):134-142. doi:10.1007/S002689910026
  22. Katerndahl DA. General principles and applications of ultrasound. *Postgrad  
Med*. 1982;71(2):46-53. doi: 10.1080/00325481.1982.11715985.
  23. Maija Radzina A, Biederer J. Ultrasonography of the Lung Ultraschall der Lunge.  
*Fortschr Röntgenstr*. 2019;191:909-923. doi:10.1055/a-0881-3179
  24. Lichtenstein D, van Hooland S, Elbers P, Malbrain MLNG. Ten good reasons to

- practice ultrasound in critical care. *Anaesthesiol Intensive Ther.* 2014;46(5):323-335. doi:10.5603/AIT.2014.0056
25. 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. doi:10.1164/rccm.201802-0236CI
26. Buonsenso D, Pata D, Chiaretti A. COVID-19 outbreak: less stethoscope, more ultrasound. *Lancet Respir Med.* 2020;8(5):e27. doi:10.1016/S2213-2600(20)30120-X
27. Lichtenstein DA, Mezière GA. Relevance of Lung Ultrasound in the Diagnosis of Acute Respiratory Failure. *Chest.* 2008;134(1):117. doi:10.1378/CHEST.07-2800
28. Yin W, Zou T, Qin Y, et al. Poor lung ultrasound score in shock patients admitted to the ICU is associated with worse outcome. *BMC Pulm Med.* 2019;19(1):1. doi:10.1186/s12890-018-0755-9
29. Pérez Pallarés J, Flandes Aldeyturriaga J, Cases Viedma E, Cordovilla Pérez R. Recomendaciones de consenso SEPAR-AEER sobre la utilidad de la ecografía torácica en el manejo del paciente con sospecha o infección confirmada con COVID-19. *Arch Bronconeumol.* 2020;56:27-30. doi:10.1016/j.arbres.2020.03.019
30. Bouhemad B, Mongodi S, Via G, Rouquette I. Ultrasound for “Lung Monitoring” of Ventilated Patients. *Anesthesiology.* 2015;122(2):437-447. doi:10.1097/ALN.0000000000000558
31. Soldati G, Smargiassi A, Inchingolo R, et al. Proposal for International Standardization of the Use of Lung Ultrasound for Patients With COVID-19: A Simple, Quantitative, Reproducible Method. *J Ultrasound Med.*

- 2020;39(7):1413-1419. doi:10.1002/jum.15285
32. Pan F, Ye T, Sun P, et al. Time Course of Lung Changes On Chest CT During Recovery From 2019 Novel Coronavirus (COVID-19) Pneumonia. *Radiology*. 2020;200370. doi:10.1148/radiol.2020200370
  33. Moore S, Gardiner E. Point of care and intensive care lung ultrasound: A reference guide for practitioners during COVID-19. *Radiography*. 2020;26(4):e297-e302. doi:10.1016/j.radi.2020.04.005
  34. Vetrugno L, Bove T, Orso D, et al. Our Italian Experience Using Lung Ultrasound for Identification, Grading and Serial Follow-up of Severity of Lung Involvement for Management of Patients with COVID-19. *Echocardiography*. 2020;37(4):625-627. doi:10.1111/echo.14664
  35. Soldati G, Smargiassi A, Inchingolo R, et al. Is there a role for lung ultrasound during the COVID-19 pandemic? *J Ultrasound Med*. 2020;39(7):1459-1462. doi:10.1002/jum.15284
  36. Jackson K, Butler R, Aujayeb A. Lung ultrasound in the COVID-19 pandemic. *Postgrad Med J*. 2021;97(1143):34-39. doi:10.1136/postgradmedj-2020-138137
  37. Goldman LW. Principles of CT and CT Technology. *J Nucl Med Technol*. 2007;35(3):115-128. doi:10.2967/JNMT.107.042978
  38. Little BP. Approach to chest computed tomography. *Clin Chest Med*. 2015;36(2):127-145. doi:10.1016/J.CCM.2015.02.001
  39. Rubin GD, Haramati LB, Kanne JP, et al. *The Role of Chest Imaging in Patient Management during the COVID-19 Pandemic: A Multinational Consensus Statement from the Fleischner Society*. Vol 296.; 2020. doi:10.1148/radiol.2020201365

40. Blaivas M. Lung ultrasound in evaluation of pneumonia. *J Ultrasound Med.* 2012;31(6):823-826. doi:10.7863/jum.2012.31.6.823
41. Song F, Shi N, Shan F, et al. Emerging 2019 Novel Coronavirus (2019-nCoV) Pneumonia. *Radiology.* 2020;295(1):210-217. doi:10.1148/radiol.2020200274
42. Soldati G, Demi M, Inchingolo R, Smargiassi A, Demi L. On the Physical Basis of Pulmonary Sonographic Interstitial Syndrome. *J Ultrasound Med.* 2016;35(10):2075-2086. doi:10.7863/ultra.15.08023
43. Bernheim A, Mei X, Huang M, et al. Chest CT Findings in Coronavirus Disease-19 (COVID-19): Relationship to Duration of Infection. *Radiology.* February 2020:200463. doi:10.1148/radiol.2020200463
44. Kong W, Agarwal PP. Chest Imaging Appearance of COVID-19 Infection. *Radiol Cardiothorac Imaging.* 2020;2(1):e200028. doi:10.1148/ryct.2020200028
45. Gurina TS, Simms L. Histology, Staining. *StatPearls. StatPearls Publishing,* Treasure Island (FL); 2023. PMID: 32491595.
46. Brandt JP, Mandiga P. Histology, Alveolar Cells. In: *StatPearls. StatPearls Publishing,* Treasure Island (FL); 2023. PMID: 32491474.
47. Ganesan S, Comstock AT, Sajjan US. Barrier function of airway tract epithelium. *Tissue Barriers.* 2013;1(4):e24997. doi:10.4161/TISB.24997
48. Evans MJ, Van Winkle LS, Fanucchi M V., Plopper CG. Cellular and molecular characteristics of basal cells in airway epithelium. *Exp Lung Res.* 2001;27(5):401-415. doi:10.1080/019021401300317125
49. Brody AR. The brush cell. *Am J Respir Crit Care Med.* 2005;172(10):1349. doi:10.1164/AJRCCM.172.10.1349
50. Choi J, Park JE, Tsagkogeorga G, et al. Inflammatory Signals Induce AT2 Cell-

- Derived Damage-Associated Transient Progenitors that Mediate Alveolar Regeneration. *Cell Stem Cell*. 2020;27(3):366. doi:10.1016/J.STEM.2020.06.020
51. Confalonieri P, Volpe MC, Jacob J, et al. Regeneration or Repair? The Role of Alveolar Epithelial Cells in the Pathogenesis of Idiopathic Pulmonary Fibrosis (IPF). *Cells*. 2022;11(13). doi:10.3390/CELLS11132095
52. Tombesi P, Nielsen I, Tassinari D, Trevisani L, Abbasciano V, Sartori S. Transthoracic ultrasonography-guided core needle biopsy of pleural-based lung lesions: prospective randomized comparison between a Tru-cut-type needle and a modified Menghini-type needle. *Ultraschall Med*. 2009;30(4):390-395. doi:10.1055/S-0028-1109442
53. Sapino A, Facchetti F, Bonoldi E, Gianatti A, Barbareschi M, Società Italiana di Anatomia Patologica e Citologia - SIAPEC. The autopsy debate during the COVID-19 emergency: the Italian experience. *Virchows Arch*. 2020;476(6):821-823. doi:10.1007/s00428-020-02828-2.
54. COVID-19 Map - Johns Hopkins Coronavirus Resource Center. <https://coronavirus.jhu.edu/map.html>.
55. Guan W, Ni Z, Hu Y, et al. Clinical characteristics of coronavirus disease 2019 in China. *N Engl J Med*. 2020;382(18):1708-1720. doi:10.1056/NEJMoa2002032
56. Volpicelli G, Elbarbary M, Blaivas M, et al. International evidence-based recommendations for point-of-care lung ultrasound. *Intensive Care Med*. 2012;38(4):577-591. doi:10.1007/S00134-012-2513-4
57. Tierney DM, Boland LL, Overgaard JD, et al. Pulmonary ultrasound scoring system for intubated critically ill patients and its association with clinical metrics and mortality: A prospective cohort study. *J Clin Ultrasound*. 2018;46(1):14-22.

doi:10.1002/jcu.22526

58. Buonsenso D, Piano A, Raffaelli F, Bonadia N, de Gaetano Donati K, Franceschi F. Point-of-Care Lung Ultrasound findings in novel coronavirus disease-19 pneumoniae: a case report and potential applications during COVID-19 outbreak. *Eur Rev Med Pharmacol Sci.* 2020;24(5):2776-2780.

doi:10.26355/eurrev\_202003\_20549

59. Guan WJ, Chen RC, Zhong NS. Strategies for the prevention and management of coronavirus disease 2019. *Eur Respir J.* 2020;55(4):2000597.

doi:10.1183/13993003.00597-2020

60. Docherty AB, Harrison EM, Green CA, et al. Features of 20 133 UK patients in hospital with covid-19 using the ISARIC WHO Clinical Characterisation Protocol: prospective observational cohort study. *BMJ.* 2020;369:m1985.

doi:10.1136/bmj.m1985

61. Liu RB, Tayal VS, Panebianco NL, et al. Ultrasound on the Frontlines of COVID-19: Report From an International Webinar. *Acad Emerg Med.* 2020;27(6):523-526. doi:10.1111/acem.14004

62. Lichtenstein D, Goldstein I, Mourgeon E, Cluzel P, Grenier P, Rouby JJ. Comparative Diagnostic Performances of Auscultation, Chest Radiography, and Lung Ultrasonography in Acute Respiratory Distress Syndrome. *Anesthesiology.* 2004;100(1):9-15. doi:10.1097/00000542-200401000-00006

63. Huang Y, Wang S, Liu Y, et al. A Preliminary Study on the Ultrasonic Manifestations of Peripulmonary Lesions of Non-Critical Novel Coronavirus Pneumonia (COVID-19). *SSRN Electron J.* February 2020.

doi:10.2139/ssrn.3544750



64. Trias-Sabrià P, Molina-Molina M, Aso S, et al. Lung Ultrasound Score to Predict Outcomes in COVID-19. *Respir Care*. May 2021:respcare.08648.  
doi:10.4187/respcare.08648
65. Yang Y, Huang Y, Gao F, Yuan L, Wang Z. Lung ultrasonography versus chest CT in COVID-19 pneumonia: a two-centered retrospective comparison study from China. *Intensive Care Med*. 2020;46(9):1761-1763. doi:10.1007/s00134-020-06096-1
66. Tian S, Hu W, Niu L, Liu H, Xu H, Xiao SY. Pulmonary Pathology of Early-Phase 2019 Novel Coronavirus (COVID-19) Pneumonia in Two Patients With Lung Cancer. *J Thorac Oncol*. May 2020. doi:10.1016/j.jtho.2020.02.010
67. Calabrese F, Pezzuto F, Fortarezza F, et al. Pulmonary pathology and COVID-19: lessons from autopsy. The experience of European Pulmonary Pathologists. *Virchows Arch*. 2020;477(3):359-372. doi:10.1007/s00428-020-02886-6
68. Sellarés J, Guerrero C, Martínez D, et al. Estudio histológico mediante biopsia pulmonar post mortem en pacientes con neumonía por COVID-19. *Arch Bronconeumol*. 2022;58(5):444-447. doi: 10.1016/j.arbres.2021.09.009.

