



## ARTICULO ORIGINAL

### Diferencia alveolo-arterial de oxígeno y letalidad por neumonía COVID-19

Maricela de León Vidal. <https://orcid.org/0000-0002-2691-7306>  
Reinaldo Elías Sierra. <http://orcid.org/0000-0003-4909-168X>  
Zoila Ibis Rodríguez Pérez <https://orcid.org/0000-0003-1264-4017>

<sup>1</sup> Hospital Dr. Agostinho Neto. Guantánamo, Cuba.

<sup>2</sup> Hospital Dr. Agostinho Neto. Guantánamo, Cuba.

<sup>3</sup> Hospital Dr. Agostinho Neto. Guantánamo, Cuba.



#### RESUMEN

**Introducción:** No se hallan estudios que ponderen si la diferencia anormal alveolo-arterial de oxígeno puede ser predictiva de letalidad por neumonía por COVID-19. **Objetivo:** Determinar la relación entre la diferencia alveolo-arterial de oxígeno y la mortalidad en pacientes con neumonía por COVID-19. **Métodos:** Se realizó un estudio explicativo, retrospectivo y transversal de pacientes egresados de la unidad de cuidados intensivos (n = 168) con diagnóstico de neumonía por COVID-19 egresados de la unidad de cuidados intensivos del Hospital General Docente Dr. Agostinho Neto de Guantánamo en el bienio 2020-2021 y anormalidad de la diferencia alveolo-arterial de oxígeno. Se estudió el estado al egreso, edad, sexo, comorbilidad, tratamiento con ventilación mecánica, índice neutrófilo/linfocito, indicadores de oxigenación, y presentación de síndrome de distrés respiratorio del adulto. Se utilizó Ji cuadrado para identificar relación entre las variables con la probabilidad de egresar fallecido. Se calculó el *odds ratio* (OR) para cada variable estudiada. **Resultados:** Los factores más asociados a la probabilidad de fallecer fueron la presentación de síndrome de distrés respiratorio (OR = 24,1 [IC 95% 11.4-32,4] p = 0,000), tratamiento con ventilación mecánica invasiva (OR = 16,7 [IC 95 % 6,0-44,5] p = 0,000) e índice neutrófilo/linfocito mayor de 3,5 a las 48 h del ingreso (OR = 11,5 [IC 95 % 4,3-30,8] p = 0,000). **Conclusiones:** La determinación del valor de la diferencia alveolo-arterial de oxígeno fue un factor predictor de mortalidad en pacientes con neumonía por COVID-19 egresados de la Unidad de Cuidados Intensivos del Hospital General Docente Dr. Agostinho Neto.

**Palabras clave:** COVID-19; infecciones por coronavirus; factores de riesgo.

#### Introducción

Desde enero de 2020 el mundo enfrenta una pandemia por la incidencia de la enfermedad *coronavirus infectious disease-19* (COVID-19) producida por el virus *severe acute respiratory syndrome coronavirus-2* (SARS-CoV-2), se declaró en el 2020 como pandemia por su elevada incidencia y morbilidad. <sup>(1)</sup> Una de sus complicaciones más frecuentes es la neumonía (neumonía por COVID-19), cuya letalidad varía entre un 5-88 %. <sup>(2,3,4)</sup>

En numerosos artículos <sup>(5,6,7,8)</sup> se ha reconocido variables, escalas o modelos para predecir la progresión de la COVID-19, pero los estudios son heterogéneos, con riesgo de sesgos, su diseño es limitado para aplicarlo en contextos para el que no se hayan validado, o no se concretan a pacientes con neumonía por COVID-19. Pero no se encontró alguno que ponderara si la diferencia alveolo-arterial de oxígeno anormal (DA-aO<sub>2a</sub>) puede ser predictiva de letalidad por neumonía COVID-19, en vista de que la fisiopatología de este tipo de neumonía difiere de las otras conocidas; por lo tanto, conviene una consideración al respecto. Esta carencia es la incitación por deslindar si la DA-aO<sub>2</sub> anormal (DA-aO<sub>2a</sub>) podría sustentar el diagnóstico predictivo del desenlace (egreso fallecido) del paciente con neumonía por COVID-19. En función de esta incertidumbre, el



objetivo de este artículo es determinar la relación entre la diferencia alveolo-arterial de oxígeno y la mortalidad en pacientes con neumonía por COVID-19 egresados de la Unidad de Cuidados Intensivos (UCI) del hospital Dr. Agostinho Neto de Guantánamo en el periodo 2020-2021.

En este estudio se revela un referente en el contexto territorial sobre el valor de la DA-aO<sub>2a</sub> como predictor de mortalidad en pacientes con neumonía por COVID-19 que tributa a la mejoría de la vigilancia clínica no invasiva de este tipo de paciente crítico. Por los comentarios expuestos, el objetivo de este artículo es determinar la relación entre la diferencia alveolo-arterial de oxígeno y la mortalidad en pacientes con neumonía por COVID-19 egresados de la Unidad de Cuidados Intensivos (UCI) del Hospital General Docente Dr. Agostinho Neto de Guantánamo en el bienio 2020-2021.

### Métodos

Se realizó un estudio explicativo, retrospectivo y transversal en la UCI del Hospital General Docente Dr. Agostinho Neto de Guantánamo en el bienio 2020-2021. El universo del estudio consistió en todos los pacientes egresados de la UCI durante el periodo 2020-2021 (n = 276) con diagnóstico de neumonía por COVID-19 según los criterios expuestos en el protocolo cubano para la atención a esta pandemia.<sup>(9)</sup> De estos se seleccionaron de modo intencional 168 pacientes que presentaron valores anormales de la DA-aO<sub>2a</sub>. Se excluyó a las gestantes y puérperas, y a los enfermos con estadía menor de 48 horas. Los pacientes se aglutinaron en dos subgrupos: un grupo control (n = 54) que presentaron neumonía por COVID-19 con DA-aO<sub>2a</sub> y egresaron vivos, y un grupo estudio, conformado por los que presentaron neumonía por COVID-19 con DA-aO<sub>2a</sub> y egresaron fallecidos.

Para la consideración de valores de DA-aO<sub>2a</sub> se tomaron los peores resultados de las gasometrías arteriales realizadas en las primeras 6 horas del ingreso del paciente y a las 48 horas de este. Las muestras de sangre se recogieron respirando aire ambiente a nivel del mar (FIO<sub>2</sub> 0,21). Se consideró DA-aO<sub>2a</sub> cuando el valor excedió de 20 mmHg. Este se ajustó según la edad del paciente de acuerdo con la fórmula:  $DA-aO_2 = 7 + 0,27 (\text{edad})$

Se estudiaron las variables independientes siguientes: edad, sexo, comorbilidad, índice neutrófilo/linfocito (INL), tratamiento con ventilación mecánica (VM), saturación periférica de oxígeno (SpO<sub>2</sub>), saturación arterial de oxígeno (SaO<sub>2</sub>), relación presión arterial de oxígeno (PaO<sub>2</sub>) y fracción inspirada de oxígeno (FIO<sub>2</sub>) [PaO<sub>2</sub>/FIO<sub>2</sub>], y presentación de síndrome de distrés respiratorio del adulto (SDRA). La variable dependiente fue ser egresado fallecido por presentar neumonía por COVID-19 y DA-aO<sub>2a</sub>.

En el estudio se realizó la precisión de las relaciones entre las modificaciones de las variables estudiadas, la presentación de la DA-aO<sub>2a</sub> con el estado al egreso, así como la identificación de cuáles de las variables estudiadas se significaron como factor de riesgo de letalidad en pacientes con neumonía por COVID-19 y DA-aO<sub>2a</sub>.

Se utilizaron los métodos siguientes: analítico-sintético, inductivo-deductivo, sistematización, estudio documental, estudio de casos y controles. Las variables se recogieron en escalas cualitativas (nominales u ordinales), se asumieron como dicotómicas (presentes o no en cada paciente) y se resumieron mediante la frecuencia absoluta, el cálculo de los porcentajes (%) e intervalos de confianza (IC: 95 %). Para determinar la asociación estadística entre variables se utilizó la técnica de Ji cuadrado de independencia. También se calculó el coeficiente de contingencia de Pearson y el coeficiente V de Cramer. Para valorar la viabilidad de los factores más asociados a la probabilidad de egresar fallecidos se evaluó la sensibilidad, especificidad, el valor predictivo positivo, el valor predictivo negativo, el índice de Youden, índice de Kappa, índice de validez y las razones de verosimilitud positiva y negativa del instrumento. Para los cálculos se empleó el programa SPSS versión 15.0.

### Resultados

En la tabla 1 se establece que hubo asociación muy significativa (p = 0,0000) entre la presentación de una DA-aO<sub>2a</sub> y el egreso fallecido. Se egresaron fallecidos 114 pacientes (67,9 % letalidad 41,3 %).

**Tabla 1** - Caracterización de los pacientes según el valor de la diferencia alveolo-arterial de oxígeno y estado al egreso

Estado al egreso	DA-aO <sub>2</sub> mmHg		Total
	Normal	Anormal	
	n	n	n
Vivos	108	54	162
Fallecidos	0	114	114
Total	108	168	276

Fuente: Datos de la investigación.

La tabla 2 muestra que desde el análisis matemático que se realizó, se identificaron 17 variables cuya presentación al asociarse a una DA-aO<sub>2</sub>a incrementó el riesgo de fallecer; las más notables fueron que el paciente presentara un SDRA (OR = 24,1; p = 0,0000), que fuera tratado con ventilación mecánica (OR = 16,7; p = 0,0000) o que presentara un INL mayor de 3,5 a las 48 horas del ingreso (OR = 11,5; p = 0,0000). Los factores con mayor valor predictivo positivo fueron: tratamiento con ventilación mecánica invasiva (79,4 % p = 0,0000) y la presentación de comorbilidad por hipertensión arterial sistémica (79,6 % p = 0,05). El mayor valor predictivo negativo se encontró para los factores: presentar un INL mayor de 3,5 al momento del ingreso (87,0 %; p = 0,0000), un SDRA (85,0 %; p = 0,0000) y ser tratado con ventilación mecánica invasiva (81,3 %; p = 0,0000).

**Tabla 2** - Variables identificadas como factores de riesgo de letalidad en pacientes con diferencia alveolo-arterial de oxígeno mayor de 20 mmHg

Variables	OR	p	Valor predictivo	
			Positivo	Negativo
Síndrome de distrés respiratorio adulto	24,1	0,0000	84,4	85,0
Tratado con ventilación mecánica invasiva	16,4	0,0000	79,4	81,3
Índice neutrófilos/linfocitos > 3,5 a las 48 h	11,5	0,0000	76,6	77,8
Índice neutrófilos/linfocitos > 3,5 inicial	10,5	0,0000	60,3	87,0
Comorbilidad: diabetes mellitus	9,8	0,0000	88,0	57,1
Comorbilidad: cardiopatía isquémica	7,7	0,0000	86,2	55,4
Comorbilidad: enfermedad renal crónica	5,5	0,003	90,3	37,2
SpO <sub>2</sub> mmHg < 90 inicial	5,4	0,0000	87,3	43,8
PaO <sub>2</sub> /FI <sub>O</sub> <sub>2</sub> < 300 mmHg inicial	4,5	0,0000	74,1	61,1
Comorbilidad	4,4	0,196	68,5	66,7
Comorbilidad: EPOC/asma	4,3	0,001	86,9	39,4
SaO <sub>2</sub> < 90 mmHg inicial	3,7	0,010	84,6	37,2
Edad 60-91 años	3,6	0,0000	81,5	44,8
PaO <sub>2</sub> /FI <sub>O</sub> <sub>2</sub> < 300 mmHg a las 48 h	3,1	0,029	70,4	56,3
SaO <sub>2</sub> < 90 mmHg a las 48 h	2,4	0,008	77,0	41,9
Comorbilidad: hipertensión arterial sistémica	2,2	0,050	79,6	36,3
Comorbilidad: Índice de Charlson ≥ 2	2,1	0,041	72,5	43,8
Sexo femenino	1,8	0,095	74,1	37,9

Tratado con ventilación mecánica no invasiva	1,3	0,4431	70,6	34,9
--	-----	--------	------	------

Leyenda: 48 h: 48 horas después del ingreso; inicial: al momento del ingreso; EPOC: enfermedad pulmonar obstructiva crónica; SpO<sub>2</sub>: saturación periférica de oxígeno; SaO<sub>2</sub>: saturación arterial de oxígeno; PaO<sub>2</sub>/FiO<sub>2</sub>: relación presión arterial de oxígeno (PaO<sub>2</sub>) y fracción inspirada de oxígeno (FiO<sub>2</sub>); OR: *odd ratio*. Fuente: Datos de la investigación.

La tabla 3 presenta que las variables estudiadas que cumplieron la doble condición de resultar más frecuentes y más asociadas a la probabilidad de egresar fallecido por neumonía por COVID-19 asociada a una DA-aO<sub>2a</sub> fueron la presentación de SDRA, ser tratado con ventilación mecánica y un INL mayor de 3,5 a las 48 horas del ingreso (p = 0,0000).

Tabla 3 - Variables más frecuentes y más asociadas a la probabilidad de egresar fallecido con la diferencia alveolo-arterial de oxígeno mayor de 20 mmHg

Variable presente	p	Riesgo de muerte		Ponderación de cada probabilidad
		OR	RA	
V <sub>1</sub> -Síndrome de distrés respiratorio del adulto	0,64	24,1	0,81	0,175
V <sub>2</sub> -Tratado con ventilación mecánica	0,64	16,4	0,76	0,164
V <sub>3</sub> -Índice neutrófilos/linfocitos > 3,5 a las 48 h	0,64	11,5	0,73	0,158
V <sub>4</sub> -Tratado ventilación mecánica invasiva	0,56	17,6	0,38	0,083
V <sub>5</sub> -Índice neutrófilos/linfocitos > 3,5 inicial	0,52	10,5	0,71	0,154
V <sub>6</sub> -Comorbilidad: diabetes mellitus	0,48	9,8	0,69	0,151
V <sub>7</sub> -Edad 60-91 años	0,39	3,6	0,53	0,115
		Suma	4,61	1,0

**Leyenda:** p: probabilidad de fallecer si está presente; inicial: al momento del ingreso; 48 h: 48 horas después del ingreso; OR: *odd ratio*; RA: riesgo atribuible. **Fuente:** Datos de la investigación.

Del procedimiento matemático aplicado emergió la siguiente ecuación que facilita prospectar la probabilidad de fallecer del paciente con neumonía por COVID-19 y una DA-aO<sub>2a</sub>:  $P_f = (0,175 \times V_1) + (0,164 \times V_2) + (0,158 \times V_3) + (0,083 \times V_4) + (0,154 \times V_5) + (0,151 \times V_6) + (0,115 \times E_7)$ ; donde P<sub>f</sub> es la probabilidad de fallecer. Para la aplicación de la ecuación la ponderación que corresponda a cada variable presente se multiplica por 1 o por 0 si está ausente; luego se suman las puntuaciones y se obtiene la probabilidad de que el paciente fallezca. Se asume que mientras más se aproxime la probabilidad a 1, mayor es el riesgo de morir.

Se valoró la viabilidad de la ecuación, mediante su aplicación en una muestra aleatoria de 50 pacientes. En la tabla 4 se precisa que su utilización en pacientes con neumonía por COVID-19 y DA-aO<sub>2a</sub> mostró una elevada sensibilidad (p < 0,001) y especificidad (p < 0,01), así como su adecuado valor predictivo positivo y negativo. Su utilidad también se revela al valorar el índice de Youden (0,88), cuya aproximación a 1 indica su valor, así como al apreciar la razón de verosimilitud positiva y negativa, que muestra su capacidad para discriminar el riesgo de morir o sobrevivir de los pacientes con este tipo de neumonía cuando presentan una DA-aO<sub>2a</sub>. Se precisó que el área bajo la curva ROC fue de 0,937, lo que es considerablemente alta, hecho coherente con que el uso de estas variables tiene una buena capacidad predictiva.

Tabla 4 - Valoración de la viabilidad predictiva de las variables estudiadas caracterizadas por resultar más frecuentes y más asociadas a la probabilidad de egresar fallecido con el gradiente alveolo-arterial de oxígeno mayor de 20 mmHg

Resultado de la aplicación del índice	Estado al egreso de la UCI		Total
	Fallecido	Vivo	



Pronóstico de sobrevivir	1	9	10
Pronóstico de fallecer	39	1	40
Total	40	10	50
Evaluación			
Indicador	Valor	IC (95,00 %)	
Sensibilidad (%)	97,5%	91,4-100,0	(p < 0,001)
Especificidad (%)	90,0%	66,5-100,0	(p < 0,01)
Valor predictivo positivo (%)	97,5%	91,4-100,00	
Valor predictivo negativo (%)	90,0%	66,4-100,00	
Índice de validez	96,00	89,5-100,0	
Índice de Youden	0,88	0,68-1,07	
Índice de Kappa	- 0,42		
Razón de verosimilitud positiva	9,8	1,5-62,3	
Razón de verosimilitud negativa	0,03	0,01-0,19	

**Fuente:** Datos de la investigación.

### Discusión

Este estudio demostró que la presencia de una DA-aO<sub>2a</sub> se relacionó con la letalidad de la neumonía-COVID-19 cuando se asoció a alguno de los factores siguientes: la presentación de SDRA, tratamiento con ventilación mecánica, el registro de un índice neutrófilos/linfocitos mayor de 3,5 a las 48 horas del ingreso, la asociación de comorbilidad con diabetes mellitus y la edad igual a 60 años o superior, factores que en otros estudios se han identificado como predictores de muerte en este tipo de enfermos. <sup>(3,4,5)</sup>

Esto permitió concebir que el análisis de la DA-aO<sub>2</sub> asociado a los factores clínicos y paraclínicos presentes en el enfermo permitió discriminar con precisión el riesgo de mortalidad por neumonía por COVID-19, por lo que podría presumirse la conveniencia de su utilización en la práctica clínica para la toma de decisiones médicas durante la atención a estos pacientes.

Los pacientes fallecidos presentaban neumonía por COVID-19 moderada-grave, por lo que se presupone tenían daño endotelial y alveolo-capilar del parénquima pulmonar con exudación de fibrina, edema pulmonar y atelectasias, lo que disminuye la difusión de gases y aumenta la fracción de corto circuito pulmonar (Q<sub>s</sub>/Q<sub>T</sub>), lo que determina el incremento de la DA-aO<sub>2</sub>.<sup>(10,11)</sup> A esto contribuye la pérdida del reflejo de vasoconstricción hipóxica regional en los pulmones dañados,<sup>(12)</sup> que impide que se mantenga el flujo sanguíneo en las regiones pulmonares mal ventiladas, y esto aumenta la Q<sub>s</sub>/Q<sub>T</sub> e incrementa la DA-aO<sub>2</sub>.

Los argumentos expuestos con anterioridad se sustentan en estudios de necropsias de fallecidos por COVID-19 <sup>(13,14)</sup> que han demostrado que estos presentan una fase exudativa y proliferativa de daño alveolar difuso, que incluye congestión capilar, daño de los neumocitos (necrosis, atipias o hiperplasia), membranas hialinas, edema intersticial e intraalveolar, microtrombosis difusa y trombosis. Estos hallazgos podrían explicar el incremento de la DA-aO<sub>2</sub> en pacientes con neumonía por COVID-19 moderada-grave, como consecuencia del trastorno en la difusión de gases, de la ventilación/perfusión y de la pérdida del reflejo de vasoconstricción hipóxica.

Otra hipótesis que explica la DA-aO<sub>2a</sub> en la neumonía por COVID-19 es que las formas graves se relacionan con endotelitis vascular pulmonar y trombosis microvascular,<sup>(15)</sup> en lo que influye la hipoxia.<sup>(15)</sup> También interviene la respuesta inflamatoria sistémica y la fuga capilar inherente a la liberación excesiva de citocinas inflamatorias (IL-6, IL-10), y otros mediadores inflamatorios.<sup>(15)</sup>

Se han propuesto sistemas de puntuación para prospectar el pronóstico del paciente con COVID-19,<sup>(2,4,5)</sup> en los que se reconocen factores clínicos y paraclínicos. Sin embargo, no encontró alguno que se pondere la DA-aO<sub>2</sub>, lo que ofrece validez al estudio que se presenta, que reveló su utilidad para discriminar a los pacientes con riesgo de muerte por neumonía por COVID-19.

El estudio que se presenta tuvo limitaciones para establecer relaciones causales entre las variables estudiadas y la mortalidad por neumonía por COVID-19 con DA-aO<sub>2a</sub> por la heterogeneidad de los tratamientos empleados, como resultado de la evolución de las recomendaciones terapéuticas nacionales e internacionales. Un aspecto novedoso sería evaluar la influencia del decúbito prono en las modificaciones de la DA-aO<sub>2</sub>. Otra limitación fue que se trató de un diseño retrospectivo. Estos aspectos constituyen puntos de partida para otras investigaciones.

### Conclusiones

La determinación del valor de la DA-aO<sub>2</sub> fue un factor predictor de mortalidad en pacientes con neumonía por COVID-19 egresados de la unidad de cuidados intensivos del Hospital General Docente Dr. Agostinho Neto.

### Referencias bibliográficas

1. Organización Mundial de la Salud (OMS). Manejo clínico de la COVID-19. Orientaciones evolutivas 25 de enero de 2021. OMS; 2020 [Acceso 05/05/2022]; reference number 567: Disponible en: <http://www.who/2019-ncov/clinical/2021.1>
2. Zhou F, Yu T, Du R, Fan G, Liu Y, Liu Z, *et al*. Clinical course and risk factors for mortality of adult in patients with COVID-19 in Wuhan, China: a retrospective cohort study. *Lancet*. 2020;395:1054-62. DOI: [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)3666-3](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)3666-3)
3. Mucientes Rasilla J, Jimeno Pernet R, Cardona Arboniés J. Diagnóstico de neumonía COVID-19 en pacientes asintomáticos tras la realización de un PET/TC oncológico. *Rev Esp Med Nucl Imagen Mol*. 2020;30(5):299-302. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.remn.2020.04.004>
4. Amaró Garrido MA, Solenzal Álvarez TY, Hernández González T, Orellana Meneses GA. Diagnóstico imagenológico de neumonía por SARS-CoV-2 en pacientes con la Covid-19. *Gaceta Médica Espirituana*. 2020 [Acceso 05/05/2022]; 22((3):175-93. Disponible en: <http://scielo.sld.cu/pdf/gme/v22n3/1608-8921-gme-22-03-175.pdf>
5. Acosta González FA, Oliva Villa E, Rodríguez Reyes SF, Cabeza Echevarría I. Predictores de mal pronóstico en pacientes con la COVID-19. *Rev Cubana Med Mil*. 2020 [Acceso 05/05/2022]; 49(4):e0200918. Disponible en: <http://www.revmed-militar.sld.cu/index.php/mil/article/view/918/672>
6. Hernández Pérez R, Aguilar Hernández I, Hernández Núñez A, Hernández Sánchez Y, Lemus Lima E. COVID-19: apuntes desde una revisión integradora. *Rev Electrón Medimay*. 2020 [Acceso 05/05/2022]; 27(3):[aprox. 8 pantallas]. Disponible en: [http://revcmhabana.sld.cu/index.php/rcmh/article/view/1761/pdf\\_276](http://revcmhabana.sld.cu/index.php/rcmh/article/view/1761/pdf_276)
7. Motta JC, Novoa D, Gómez CC, Moreno J, Vargas L, Pérez J, *et al*. Predictores de mortalidad en pacientes con COVID-19. *iMedPub Journals*. 2020; 16(2):6. DOI: <https://doi.org/10.3823/1429>
8. Candal Pedreira C, Fernández-Villar A, López Campos JL, Ruano Ravina A. Escalas pronósticas de morbimortalidad por COVID-19. *Arch Bronconeumol*. 2020; 57(S2):62-63. <http://dx.doi.org/10.1016/j.arbres.2021.02.009>
9. Cuba, Ministerio de Salud Pública. Protocolo de actuación nacional para la COVID-19. Versión 1.7. La Habana: MINSAP; 2021.
10. Mehta P, McAuley DF, Brown M, Sanchez E, Tattersall RS, Manson JJ. COVID-Consider cytokine storm syndromes and immunosuppression. *Lancet*. 2020; 395(10229):1033-4. DOI: [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)30628-0](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)30628-0)



11. Ronco C, Navalesi P, Vincent JL. Coronavirus epidemic: preparing for extracorporeal organ support in intensive care. *The Lancet*. 2020 [Acceso 05/05/2022]; 296(2). Disponible en: [https://www.thelancet.com/journals/lanres/article/PIIS2213-2600\(20\)30060-6/fulltext2020](https://www.thelancet.com/journals/lanres/article/PIIS2213-2600(20)30060-6/fulltext2020)
12. López Reyes R, Oscullo G, Jiménez D, Cano I, García Ortega A. Riesgo trombótico y COVID-19: revisión de la evidencia actual para una mejor aproximación diagnóstica y terapéutica. *Arch Bronconeumol*. 2021;57(S1):55-64. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.arbres.2020.07.033>
13. Carsana L, Sonzogni A, Nasr A, Rossi RS, Pellegrinelli A, Zerbi P, *et al*. Pulmonary post-mortem findings in a series of COVID-19 cases from northern Italy: a two-centre descriptive study. *Lancet*. 2020;20(10):1135-40. DOI: <https://doi.org/10.1097/lancet.00003245>
14. Ding Y, Wang H, Shen H, Li Z, Geng J, Han H, *et al*. The clinical pathology of severe acute respiratory syndrome (SARS): a report from China. *J Pathol*. 2003;200:282-9. DOI: <http://dx.doi.org/10.1002/path.1440>
15. Connors JM, Levy JH. Thromboinflammation and the hypercoagulability of COVID-19. *J Thromb Haemost*. 2020. DOI: <http://doi.org/10.1111/jth.14849>