



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

Differs alveolus-arterial of oxygen and lethality for pneumonia COVID-19

Maricela de León Vidal.¹

Reinaldo Elias Sierra.²

Max Santiago Bordelois Abdo.³

¹Especialista 1er. Grado en Medicina Intensiva y Emergencias. Hospital Dr. Agostinho Neto. Profesora Asistente. Departamento Terapia intensiva. Correo electrónico relias@infomed.sld.cu

²Especialista 2do. Grado en Medicina Intensiva y Emergencias. Hospital Dr. Agostinho Neto. Profesor Titular. Investigador Titular. Departamento Terapia intensiva. Correo electrónico mariselalvs@infomed.sld.cu

³Especialista 2do. Grado en Medicina Intensiva y Emergencias. Hospital Dr. Agostinho Neto. Profesor Auxiliar. Departamento Terapia intensiva. Correo electrónico maxbordelois@infomed.sld.cu

RESUMEN

Introducción: 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.

ABSTRACT

Introduction: The alveolus-arterial abnormal difference of oxygen can be predictive the lethality for for COVID-19 pneumonia. **Objective:** To determine the relationship between the alveolus-arterial difference of oxygen and the mortality in patient with pneumonia COVID-19 discharged of the of intensive cares unit at

the Hospital Dr. Agostinho Neto of Guantánamo during 2020-2021. Methods: Was carried out an explanatory, retrospective and traverse study of patient discharged of the intensive care's unit (n = 168) with diagnostic pneumonia COVID-19 and abnormality of the alveolus-arterial difference of oxygen. They were studied to the expenditure, age, sex, comorbidities, treatment with ventilation mechanics, neutrophil to lymphocyte ratio, oxygenation indicators, and presentation of acute respiratory distress syndrome. Chi-square was used to identify the relationship between the variables with the probability of died discharge. The odds ratio (OR) was calculated for each studied variable. Results: The factors more associated to the probability of dying were the presentation of acute respiratory distress syndrome (OR = 24.1 [IC 95% 11.4-32.4] p = 0.000), treatment with invasive ventilation mechanics (OR = 16.7 [IC 95 % 6,0-44.5] p = 0.000) and neutrophil to lymphocyte ratio bigger than 3.5 at the 48 hours of the entrance (OR = 11.5 [IC 95% 4.3-30.8] p = 0.000). Conclusions: The determination of the value of the alveolus-arterial difference of oxygen was a factor predictor of mortality in patient with pneumonia COVID-19 discharged of the intensive cares unit at the Dr. Agostinho Neto Hospital.

Keywords: COVID-19; coronavirus infections; risk factors

Introducción

La enfermedad respiratoria *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.¹ La neumonía por esta causa (neumonía por COVID-19) es una de sus complicaciones más frecuentes, cuya letalidad oscila entre un 5-88 %.^{2,3,4}

En numerosos artículos cubanos^{5,6} y extranjeros^{7,8} se identifican variables, escalas o modelos para predecir la mortalidad y progresión a enfermedad grave por COVID-19, pero los estudios son heterogéneos, con riesgo de sesgos, o 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.

Cabe advertir, que a pesar de los esfuerzos relacionados con el afrontamiento del pronóstico de la COVID-19, no se encontró alguno que pondere si la diferencia alveolo-arterial de oxígeno anormal (DA-aO_{2a}) 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.

La justificación del presente estudio es la motivación por deslindar si la DA-aO₂ anormal (DA-aO_{2a}) podría sustentar el diagnóstico predictivo del desenlace (egreso fallecido) del paciente con neumonía por COVID-19. En función de esta, el problema científico de investigación es: ¿Cuál es el valor de la DA-aO_{2a} como predictor de mortalidad en pacientes con neumonía por COVID-19?

En este estudio se revela un referente investigativo en el contexto territorial sobre el valor de la DA-aO_{2a} 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.⁹ De estos se seleccionaron de modo intencional 168 pacientes que presentaron valores anormales de la DA-aO_{2a}. Se excluyó a las gestantes y púérperas, 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-aO₂a y egresaron vivos, y un grupo estudio, conformado por los que presentaron neumonía por COVID-19 con DA-aO₂a y egresaron fallecidos.

Para la consideración de valores de DA-aO₂a 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 (FiO₂ 0,21). Se consideró DA-aO₂a cuando el valor excedió de 20 mmHg. Este se ajustó según la edad del paciente de acuerdo con la fórmula: DA-aO₂ = 7 + 0,27 (edad)

Se estudiaron las variables independientes siguientes: edad, sexo, comorbilidad, índice neutrófilo/linfocito (INL), tratamiento con ventilación mecánica (VM), saturación periférica de oxígeno (SpO₂), saturación arterial de oxígeno (SaO₂), relación presión arterial de oxígeno (PaO₂) y fracción inspirada de oxígeno (FiO₂) [PaO₂/FiO₂], 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-aO₂a.

Para satisfacer el objetivo del estudio se cumplieron las siguientes tareas científicas: a) precisión de las relaciones entre las modificaciones de las variables estudiadas, la presentación de la DA-aO₂a con el estado al egreso; b) identificación de cuáles de las variables estudiadas se significaron como factor de riesgo de letalidad en pacientes con neumonía por COVID-19 y DA-aO₂a; c) Identificación de 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 DA-aO₂a; se ponderó la probabilidad que correspondió a cada variable d) valoración de la viabilidad de las variables estudiadas para la predicción de la mortalidad por neumonía por COVID-19 asociada a DA-aO₂a. Para esto se seleccionaron al azar 50 pacientes y se le calculó la probabilidad de muerte a partir de la consideración del peso de cada una de las variables estudiadas que cumplieron la doble condición de resultar más frecuentes y más asociadas a la probabilidad de egresar fallecido.

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 realizó un análisis bivariado, 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-aO₂a y el egreso fallecido. El 67,9 % (n = 114) de los que la presentaron se egresaron fallecidos, letalidad 41,3 % (EE = 6,9 límites: inferior 27,6, superior 54,9), valor predictivo positivo 67,9 %; en tanto que el 100 % (n = 108) de los que presentaron DA-aO₂ normal se egresaron vivos. En general la capacidad de la DA-aO₂a para discriminar a los pacientes con posibilidades de fallecer fue moderadamente elevada (índice de Youden 0,67). Además, se puede estimar que el control de esta condición contribuye a la supervivencia (riesgo atribuible de 0,68 y riesgo atribuible porcentual del 100 %).

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 ₂ 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-aO₂a 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).

También se precisó que los factores que presentaron mayor valor predictivo positivo fueron el 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 siguientes: 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 (sí)	24,1	0,0000	84,4	85,0
Tratado con ventilación mecánica invasiva (sí)	16,4	0,0000	79,4	81,3
Índice neutrófilos/linfocitos > 3,5 a las 48 h (sí)	11,5	0,0000	76,6	77,8
Índice neutrófilos/linfocitos > 3,5 inicial (sí)	10,5	0,0000	60,3	87,0
Comorbilidad: diabetes mellitus (sí)	9,8	0,0000	88,0	57,1
Comorbilidad: cardiopatía isquémica (sí)	7,7	0,0000	86,2	55,4
Comorbilidad: enfermedad renal crónica (sí)	5,5	0,003	90,3	37,2
SpO ₂ mmHg < 90 inicial (sí)	5,4	0,0000	87,3	43,8
PaO ₂ /FiO ₂ < 300 mmHg inicial (sí)	4,5	0,0000	74,1	61,1
Comorbilidad (sí)	4,4	0,196	68,5	66,7
Comorbilidad: EPOC/asma (sí)	4,3	0,001	86,9	39,4
SaO ₂ < 90 mmHg inicial (sí)	3,7	0,010	84,6	37,2
Edad 60-91 años	3,6	0,0000	81,5	44,8
PaO ₂ /FiO ₂ < 300 mmHg a las 48 h (sí)	3,1	0,029	70,4	56,3
SaO ₂ < 90 mmHg a las 48 h (sí)	2,4	0,008	77,0	41,9
Comorbilidad: hipertensión arterial sistémica (sí)	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 (sí)	1,3	0,4431	70,6	34,9

Sí: la variable se registró en el paciente; No: la variable no se registró en el paciente.

Leyenda: 48 h: 48 horas después del ingreso; inicial: al momento del ingreso; EPOC: enfermedad pulmonar obstructiva crónica; SpO₂: saturación periférica de oxígeno; SaO₂: saturación arterial de oxígeno; PaO₂/FiO₂: relación presión arterial de oxígeno (PaO₂) y fracción inspirada de oxígeno (FiO₂); 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_{2a} 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 estudiadas caracterizadas por resultar 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
		Odd ratio	Riesgo atribuible	
V ₁ -Síndrome de distrés respiratorio del adulto	0,64	24,1	0,81	0,175
V ₂ -Tratado con ventilación mecánica	0,64	16,4	0,76	0,164
V ₃ -Índice neutrófilos/linfocitos > 3,5 a las 48 h	0,64	11,5	0,73	0,158
V ₄ -Tratado ventilación mecánica invasiva	0,56	17,6	0,38	0,083
V ₅ -Índice neutrófilos/linfocitos > 3,5 inicial	0,52	10,5	0,71	0,154
V ₆ -Comorbilidad: diabetes mellitus	0,48	9,8	0,69	0,151
V ₇ -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.

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_{2a}: $P_f = (0,175 \times V_1) + (0,164 \times V_2) + (0,158 \times V_3) + (0,083 \times V_4) + (0,154 \times V_5) + (0,151 \times V_6) + (0,115 \times V_7)$; donde P_f 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_{2a} 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 positivo y negativo, 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_{2a}. 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 del paciente 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 positivo	9,8	1,5-62,3		
Razón de verosimilitud negativo	0,03	0,01-0,19		

Fuente: Datos de la investigación.

Discusión

En este estudio se demostró que en el grupo de pacientes estudiados la presencia de una DA-aO₂a se relacionó de manera significativa con la letalidad de este tipo de neumonía 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. Esto permitió concebir que el análisis de la DA-aO₂ asociado a los factores clínicos y paraclínicos presentes en el enfermo posibilitó 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 este tipo de paciente.

Los pacientes fallecidos presentaban neumonía por COVID-19 moderada-grave, por lo que se presupone, según la literatura, que mostraban amplio daño endotelial y destrucción del parénquima pulmonar con exudación de fibrina y de daño alveolo-capilar, con edema pulmonar, formación de membranas hialinas y alteraciones del surfactante pulmonar y atelectasias, lo que disminuye la difusión de gases y aumenta la fracción de corto circuito pulmonar (Q_s/Q_T), lo que determina el incremento de la DA-aO₂.^{10,11} A esto contribuye la pérdida del reflejo de vasoconstricción hipóxica regional en los pulmones dañados,¹² que impide que se mantenga el flujo sanguíneo en las regiones pulmonares mal ventiladas, y esto aumenta la Q_s/Q_T e incrementa la DA-aO₂.

Los argumentos expuestos con anterioridad se sustentan en estudios de necropsias de fallecidos por COVID-19^{13,14} 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-aO₂ 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-aO₂a en la neumonía por COVID-19 es que las formas graves se relacionan con disfunción endotelial, endotelitis vascular pulmonar y trombosis microvascular,^{15,16} en lo que influye la hipoxia, pues favorece un estado procoagulante.¹⁷ 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,¹⁸ que causan lesiones alveolares difusas, formación de membranas hialinas, exudación de fibrina, entre otras lesiones pulmonares.^{10,11}

Varios autores ^{19,20} han propuesto sistemas de puntuación para la evaluación de la gravedad, prospectar el pronóstico, decidir el nivel y lugar de atención al paciente con COVID-19, entre otros propósitos, entre los que se reconoce factores clínicos y paraclínicos. Sin embargo, la autora no encontró alguna escala en la que se pondere la DA-aO₂, 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-aO₂ por la heterogeneidad de los tratamientos empleados, como resultado de la evolución de las recomendaciones nacionales e internacionales. Un aspecto novedoso sería evaluar la influencia del decúbito prono en las modificaciones de la DA-aO₂. Otra limitación fue que se trató de un diseño retrospectivo, lo que hace conveniente la realización de estudios prospectivos que incluyan mayor número de pacientes con neumonía por COVID-19. Estos aspectos constituyen puntos de partida para otras investigaciones.

El estudio realizado recogió la experiencia de la evaluación de la DA-aO₂ como indicador de oxigenación predictivo de letalidad de la neumonía por COVID-19, llevando a cabo varias correlaciones con otros parámetros demográficos, clínicos y paraclínicos con el propósito de conseguir mejor precisión, de modo que se aportan evidencias de que la medición de la DA-aO₂ en pacientes con neumonía por COVID-19 puede ser útil, bajo ciertas consideraciones, para determinar el pronóstico de mortalidad.

Conclusiones

La determinación del valor de la DA-aO₂ 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\(20\)366-3](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)366-3)
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.remnm.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.revmedmilitar.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

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: necesarias pero también fiables. *Arch Bronconeumol*. 2020;57(S2):62-63. DOI: <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;2020. DOI: <http://doi.org/10.1111/jth.14849>
16. Lillicrap D. Disseminated intravascular coagulation in patients with 2019-nCoV pneumonia. *J Thromb Haemost*. 2020;18:786-7. DOI: <https://doi.org/10.1111/jth.14781>
17. Iba T, Levy JH, Levi M, Connors JM, Thachil J. Coagulopathy of Coronavirus Disease. 2019. *Crit Care Med*. 2020;10:1097. DOI: <https://doi.org/10.1097/CCM.0000000000004458>
18. Wong CK, Lam CWK, Wu AKL, Ip WK, Lee NLS, Chan IHS, *et al.* Plasma inflammatory cytokines and chemokines in severe acute respiratory syndrome. *Clin Exp Immunol*. 2020 [Acceso 05/05/2022];136(1):95-103. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC1808997/>
19. Prokop M, Van Everdingen W, van Rees Vellinga T. CO-RADS: A Categorical CT Assessment Scheme for Patients Suspected of Having COVID-19 Definition and Evaluation. *Radiology*. 2020;296(2). DOI: <https://doi.org/10.1148/radiol.2020201473>
20. Liang W, Liang H, Ou L, Chen B, Chen A, Li C, *et al.* Development and validation of a clinical risk score to predict the occurrence of critical illness in hospitalized patients with COVID-19. *JAMA Intern Med*. 2020;180:1081-9. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.jama.2020.05.009>