



### **COVID-19 Task Force SV**

## **Boletín informativo Número 1 (Volumen 2): 8 noviembre 2020.**

### **CONTENIDOS.**

- Editorial: Bienvenidos a la realidad.
- Compromiso pulmonar en COVID-19.
- Figura de la semana: Neumonía COVID-19.

### **EDITORIA: BIENVENIDOS A LA REALIDAD.**

**Editor: Dr. Hugo Villarroel-Ábrego, médico internista, cardiólogo y ecocardiografista.**

Después de una pausa sabática de un mes y a cerca de un año desde el inicio oficial de la pandemia de COVID-19, volvemos a la carga con la emisión periódica de boletines del Task Force El Salvador. Más que nunca nos urgía volver, porque aún hasta los más pesimistas estaban esperanzados con un escenario favorable para octubre y los meses siguientes. En cambio, estamos ante un escenario lamentable a nivel global y otro mucho más difícil de tipificar a nivel local. La “segunda oleada” (o “tsunami”, según José Levy, prestigioso periodista de CNN) hace estragos en Europa, con cifras récord de contagios y hospitales desbordados, carentes de suficientes médicos calificados para atención de pacientes críticos: eso explica que las restricciones de movilidad y los confinamientos hayan sido reinvocados, aunque sean mal cumplidos a regañadientes por una población devastada por el “agotamiento de pandemia”. En USA hay vientos de cambio para el manejo de la pandemia, en virtud del próximo nuevo liderazgo en el Poder Ejecutivo, pero, en el interín, cada día supera al anterior en número de nuevos enfermos, con enorme porcentaje de pacientes muy jóvenes (algo similar nos ocurre, pues 45.7% de todos los casos en El Salvador es menor de 40 años). América Latina ha visto desplazarse el epicentro hacia la India pero sigue reportando, especialmente en Argentina, grandes cantidades de casos nuevos.

Al decir “bienvenidos a la realidad” hacemos referencia a lo necesario que resulta seguirse acomodando al estado de cosas y ajustar nuestras vidas en consecuencia. Suena trillado hablar de “nueva realidad”, el concepto de novedoso ya es obsoleto: Esto es lo que hay y no podemos cambiarlo, al menos todavía. A trompicones, la industria farmacéutica avanza hacia el desarrollo de vacunas eficaces y, no exentos de audacia, los investigadores de Oxford/AstraZeneca anuncian su vacuna para diciembre de este mismo año. En esta carrera ya hay media docena de alternativas en

Fase III, pero nadie en sus cabales espera campañas de vacunación masiva hasta bien entrado el 2021, ni siquiera para los individuos más expuestos, como son los trabajadores de la Salud...

En El Salvador parecemos vivir en un mundo alternativo, hecho a la medida para los que quieren soñar en color de rosa y despertar creyendo que todo ha pasado, que lo vivido era un triste y mal recuerdo, nada más. Ciertamente es que no hay total apertura para eventos masivos, pero se atestan bares y centros de esparcimiento; ya hay, además, intensa actividad comercial formal e informal. Sin embargo, los hospitales públicos no se han sobreesaturado, como ocurrió entre junio y agosto, cuando se tocó techo en cuanto al número “oficial” de contagios (449, el 9 de agosto). Los reportes en el sitio gubernamental ([covid19.gob.sv](https://covid19.gob.sv)) indican desde hace varias semanas 4-5 fallecidos diarios por COVID-19 y la cifra de pacientes críticos en el Hospital El Salvador (antes CIFCO, a donde se traslada a la mayoría de pacientes que requiere hospitalización) no llegaba a 50 desde hacía un mes. En los últimos 30 días el número de casos ha pasado de 100 a 200, en promedio, sin indicios de que se viva una segunda oleada: hablamos más bien de un “repunte”, porque desde el 1 de septiembre la tendencia es ascendente, con pendiente baja, pero constantemente al alza, como reflejando un  $R_0$  aún elevado.

Parece que en El Salvador la resiliencia popular ha convertido a la COVID-19 en otra catástrofe crónica, otro mal cotidiano que sobrellevar con paciencia y tesón. Ya se ha dicho que “deberían dar premios de resistencia por ser salvadoreño” y en tal sentido hacemos honor al título de este editorial: hemos dado la bienvenida a la realidad y, sin encariñarnos con ella, la hemos sentado a nuestras mesas, invitado a nuestras fiestas y convocado a nuestros templos religiosos y escenarios deportivos. Como médicos y trabajadores de salud no podemos, sin embargo, dejarnos engañar por el espejismo de un país que finge “normalidad” mientras lucha por reactivar su economía y volver a las viejas rutinas... Dando consultas presenciales y a la cabecera de los enfermos en los hospitales seguimos temiendo por sus vidas y las nuestras, por el bienestar de sus familias y el de las nuestras. Vemos hacia atrás y lloramos por lo perdido, pero a la vez nos asombramos de cómo hemos llegado hasta aquí, navegando en solitario, más o menos lastimados en este océano de incertidumbre, esquivando a un enemigo implacable e invisible, pero que ya se convirtió en dueño y señor de nuestros pensamientos y conductas.

Ojalá y no perdamos la brújula, aunque otra vez se esté pidiendo plasma convaleciente en redes sociales, aunque se haya agotado el remdesivir, aunque nos estén desbordando los casos de pacientes recuperados que buscan rehabilitación, aunque ya nadie pueda esconder el hecho de que existen reinfecciones, aunque nada haya de seguro en la inmunidad natural, para escarnio de los defensores de la inmunización de rebaño, ya calificada como estrategia inmoral... Cada día debemos armarnos de valor y enfrentar el casi automático ritual de prepararnos para la batalla con mascarillas, gorros, pantallas faciales, batas, agrietando nuestras manos por la presencia constante del jabón y hectolitros de alcohol y desinfectantes. Debemos hacerlo, amigos, porque vamos a ganar. Dolerá todavía más de lo que ya sabíamos, será más largo de lo que esperábamos en los peores escenarios... Pero venceremos, sin duda, a toda costa y a cualquier precio. Así sea.

## COMPROMISO PULMONAR EN COVID-19.

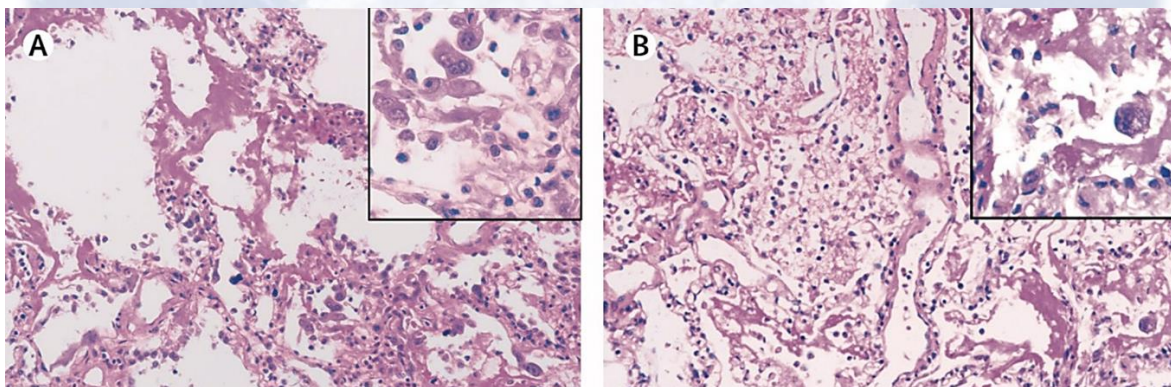
Colaboración: Dr. Hugo Villarroel-Ábrego (médico internista, cardiólogo y ecocardiografista).

**Resumen.** El pulmón es el órgano blanco más comprometido en COVID-19. En este artículo se revisan la anatomopatología y fisiopatología de la lesión pulmonar, así como sus manifestaciones clínicas y evolución, incluyendo los fenotipos identificados en pacientes con neumonía. Este documento es la base sobre la que se trabaja para la redacción del libro sobre COVID-19 que está en redacción por parte del Task Force SV.

### 1. FISIOPATOLOGÍA.

Los pulmones son los órganos principalmente afectados por la COVID-19, que se complica con neumonía e insuficiencia respiratoria en casos severos, llevando al paciente a una condición de hipoxemia refractaria a la administración de oxígeno, requiriendo ingreso en la Unidad de Cuidados Intensivos (UCI) y ventilación mecánica<sup>1</sup>, con alto riesgo de desenlace fatal.

A pesar de los millones de casos de COVID-19 en todo el mundo, el acceso a información histopatológica ha sido escaso, quizás por los apremios que la pandemia ha impuesto a los centros de salud, dando pocas oportunidades para la toma de biopsias o la ejecución de autopsias parciales o completas. Una revisión de la literatura médica de Maiese et al<sup>2</sup> (octubre 2020), resume los principales hallazgos patológicos postmortem<sup>1,2</sup>. Histológicamente el hallazgo dominante es el daño alveolar difuso (DAD) exudativo y proliferativo, en diferentes estadios, con desarrollo de neumonía organizativa aguda fibrinosa (AFOP, por sus siglas en inglés) con consolidaciones focales<sup>1</sup> y formación de membranas hialinas, hallazgo correlacionado con el síndrome de distrés respiratorio del adulto<sup>1,3</sup> (SDRA); hay, también, infiltrado celular inflamatorio y congestión de pequeños vasos (ver **Figura 1**).



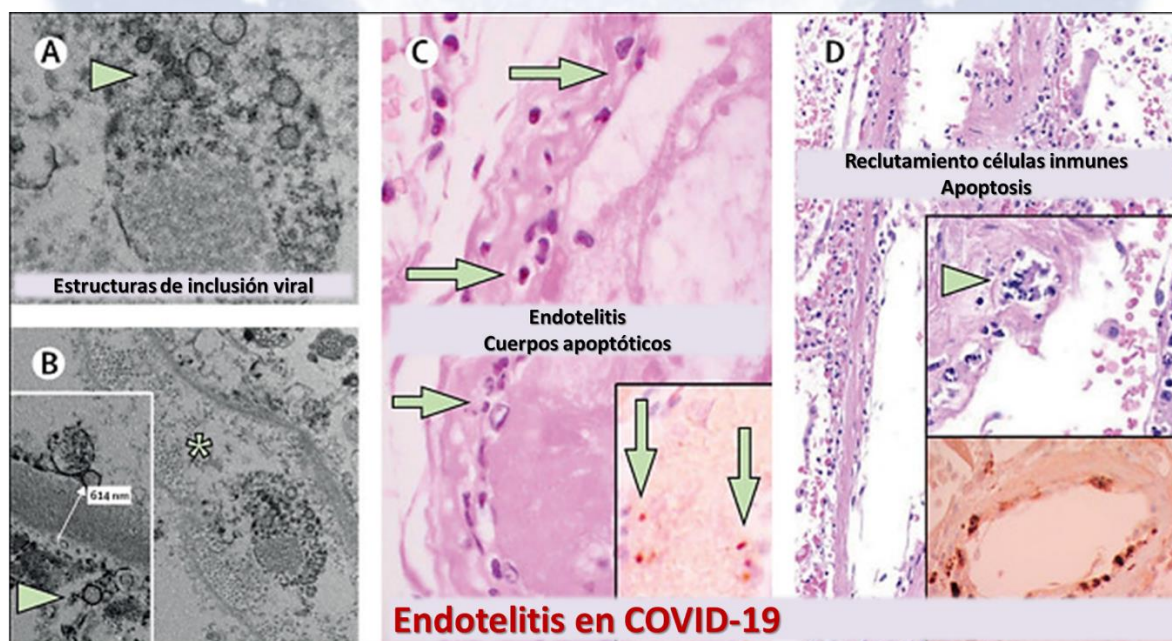
**Figura 1.** Paciente con COVID-19. Daño alveolar difuso con exudados celulares fibromixoides, infiltrados intersticiales mononucleares, especialmente por linfocitos; en los espacios intraalveolares hay células multinucleadas sincitiales con neumocitos atípicamente agrandados, con núcleo más voluminoso, citoplasma granular anfofílico y nucleolos prominentes, características de cambios citopáticos inducidos por virus (**A** y **B**). En **A**, se muestra descamación de neumocitos y formación de membranas hialinas, típico de SDRA. En **B** hay edema pulmonar y membranas hialinas (SDRA temprano). Modificado de Lancet Respir Med 2020;8:420-22.

Estas lesiones son similares a las descritas previamente para infecciones por los virus SARS-CoV y MERS-CoV: un patrón básico de opacidades en vidrio esmerilado, consolidaciones, distribución bilateral y compromiso preferente de áreas subpleurales y lóbulos inferiores; hay, sin embargo, algunas diferencias importantes: la fase temprana de COVID-19 muestra menos signos

inflamatorios, solo en SARS se observa fibrosis temprana y la neumonía MERS muestra más inflamación, cavitación y derrames pleurales (raros en COVID-19)<sup>4</sup>.

La secuencia de cambios patológicos se describe a continuación:

- En etapas tempranas o en pacientes asintomáticos o con manifestaciones leves de enfermedad, se describen cambios inespecíficos como edema pulmonar, hiperplasia focal de neumocitos, infiltrados inflamatorios “crónicos” y células gigantes multinucleadas.
- A medida que progresa la neumonía por COVID-19 progresan el DAD, la formación de membranas hialinas transparentes y el edema; luego se forman exudados fibromixoides con cuerdas fibrinosas visibles y tapones mucosos bronquiolares. Hay infiltrados inflamatorios difusos y daño epitelial severo con hipertrofia generalizada de neumocitos tipo II, consistente con SDRA.
- Un estudio en casos severos<sup>5</sup> reportó fibrosis intersticial masiva con grados variables de necrosis hemorrágica, inflamación crónica con células gigantes multinucleadas y cuerpos de inclusión virales intracitoplasmáticos.
- Se ha demostrado endotelitis en COVID-19 (ver **Figura 2**), responsable en parte del daño multiorgánico descrito; hay desprendimiento de células endoteliales y prominente vacuolización intracitoplasmática en vasos pulmonares de pequeño y mediano calibre
- Un hallazgo relevante es la presencia de trombos ricos en plaquetas y fibrina en la microvasculatura pulmonar, (coagulopatía intravascular pulmonar<sup>1</sup>, o CIP) junto con una relativamente alta prevalencia de trombosis venosa profunda y subsecuente embolismo pulmonar, evidencia que ha sido confirmada por varios autores<sup>6,7</sup>; las embolias pueden ser subestimadas porque no es de rutina el uso de material de contraste en las tomografías axiales computarizadas pulmonares de alta resolución (TACAR)<sup>8</sup>.
- Si sobrevienen infecciones bacterianas agregadas puede haber exudados purulentos y consolidaciones neumónicas adicionales.



**Figura 2.** Daño endotelial generado por SARS-CoV-2. Infiltrados mononucleares y apoptosis.

La infección y la descrita lesión de los neumocitos tipo II (responsables de la biosíntesis de surfactante y de las respuestas reparadoras tisulares) provoca aumento de la tensión superficial alveolar, el mecanismo fisiopatológico que lleva a déficit ventilatorio, reducción de la presión parcial alveolar de oxígeno (PAO<sub>2</sub>), hipoxemia y subsecuente disnea; además se ve comprometido el balance inmunológico local por el desencadenamiento inapropiado de una cascada inflamatoria secundaria a sobreabundancia de angiotensina II (Ag II) que no ha sufrido clivaje<sup>1</sup>, con disfunción endotelial y formación de microtrombos.

## 2. ASPECTOS CLÍNICOS.

En cuanto a variables clínicas se ha planteado la tríada de fiebre, tos y disnea como un claro indicador de complicaciones<sup>9</sup>.

Ha sido notorio para los clínicos que a menudo se observa discordancia entre la gravedad de la hipoxemia y la severidad de la disnea: muchos pacientes la toleran sorprendentemente bien, acuñándose el término “hipoxemia feliz”. Por otra parte, en la UCI, el comportamiento del SDRA ha sido descrito “como atípico”. Inesperadamente, altos grados de distensibilidad pulmonar con severa hipoxemia constituyen un nuevo fenotipo de insuficiencia respiratoria aguda, un “pulmón seco” (fenotipo “L”) con shunt derecha-izquierda con hipoperfusión de tejido no ventilado, bien tolerado en fase temprana, en oposición al distrés respiratoria clásico, con catastrófico edema alveolar y vasoconstricción hipóxica<sup>10</sup>. Este fenómeno ya ha sido descrito en otras neumonías organizativas virales. Son extremadamente comunes las anomalías de intercambio gaseoso con reducción de la capacidad de difusión de oxígeno; la relación saturación de oxígeno/frecuencia respiratoria es mayor que en otras causas de hipoxemia, pero la en inicio leve disnea puede evolucionar a grado severo en formas rápidamente progresivas de neumonía COVID-19, especialmente en caso de AFOP. El riesgo de un desenlace fatal es desproporcionadamente alto en pacientes que requieren ventilación mecánica, con una tasa de mortalidad cercana al 80%<sup>11</sup>.

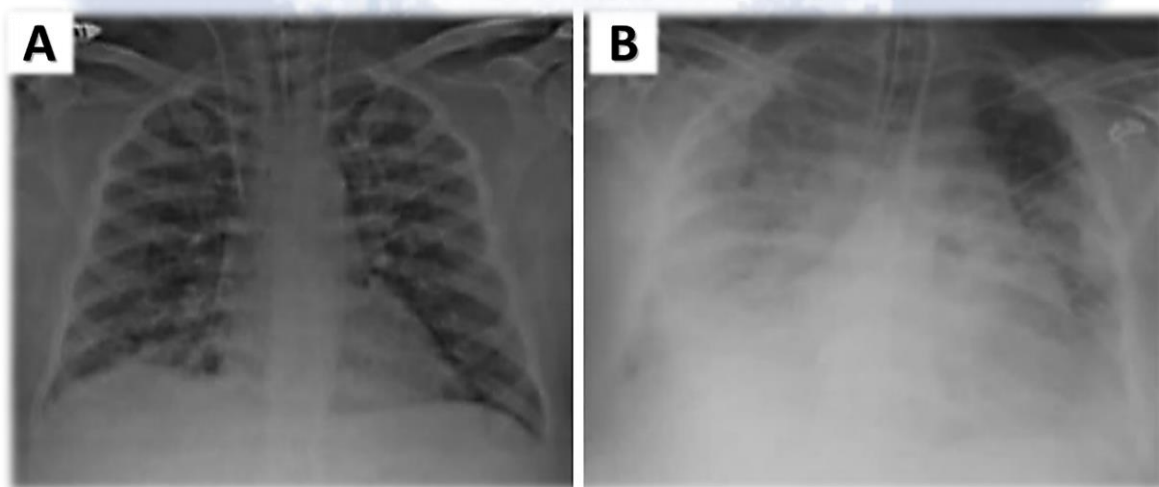
Vega et al describen con más detalle los fenotipos de lesión pulmonar<sup>12</sup>. que la neumonitis por COVID-19 no se rige estrictamente por la definición clásica de Berlín del SDRA. Se deben considerar dos fenotipos posibles de presentación, a pesar tener similares de relación PaO<sub>2</sub>/FiO<sub>2</sub>:

- **Fenotipo L (Low).** Existe desregulación de perfusión pulmonar y microtrombos en capilares pulmonares. Estos pacientes tienen:
  - Baja elastancia del sistema respiratorio. La *compliance* indica que la cantidad de gas en el pulmón es casi normal.
  - Baja relación ventilación/perfusión (VA/Q) con valores similares a espacio muerto; por este motivo pueden tener aumento de PaCO<sub>2</sub>. Dado que el volumen de gas es casi normal, la hipoxemia puede explicarse mejor por la pérdida de regulación de la perfusión y de la vasoconstricción hipóxica. En consecuencia, en esta etapa, la presión de la arteria pulmonar, debería ser casi normal.
  - Baja reclutabilidad, la cantidad de tejido no aireado es muy baja, por lo tanto la reclutabilidad es baja. Respuesta a PEEP (presión positiva al final de la espiración) y posición en prono es limitada.
  - Bajo peso pulmonar: En la TAC sólo se presentan densidades de vidrio esmerilado, principalmente localizadas subpleurales y a lo largo de las cisuras pulmonares. Por consiguiente, el peso del pulmón sólo aumenta moderadamente.

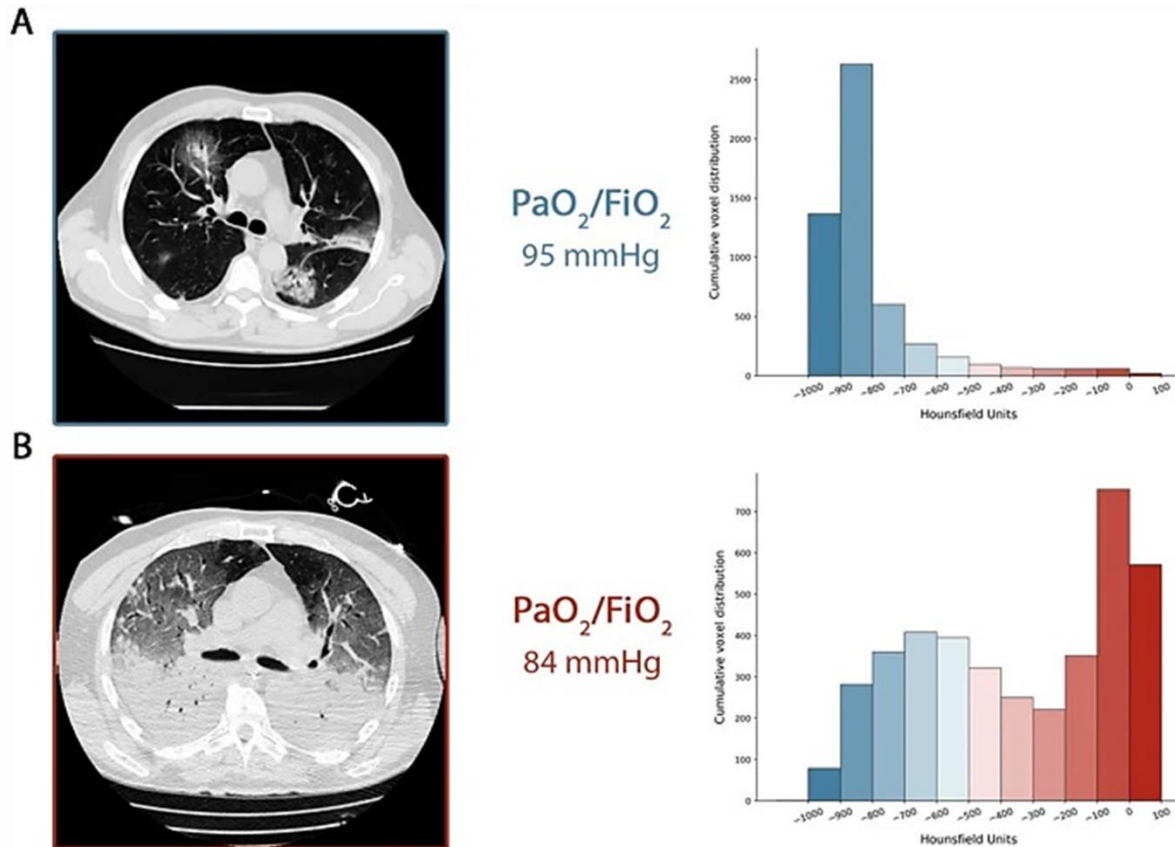
- **Fenotipo H (High):** Predomino de edema pulmonar y “presentación de SDRA típico”. Estos pacientes tienen:
  - Alta elastancia. La disminución del volumen de gas debido al aumento del edema explica la disminución de la compliance.
  - Mayor poder de reclutabilidad: El aumento de la cantidad de tejido no aireado se asocia, como en el SDRA grave, con una mayor capacidad de reclutamiento. Mejor respuesta a PEEP y pronó (potencial de reclutamiento).
  - Alta relación V/Q: con altos valores de *shunt* de derecha a izquierda. Esto se debe a que el gasto cardíaco disponible perfunde el tejido no aireado que se desarrolla en las regiones dependientes del pulmón, debido al aumento del edema y la presión superpuesta.
  - Alto peso del pulmón: El análisis cuantitativo de la TAC muestra un notable aumento del peso del pulmón (>1.5 kg), en el orden de magnitud del SDRA grave.

Del fenotipo H, el 20-30% encaja perfectamente con los criterios del SDRA severo: hipoxemia, infiltrados bilaterales, disminución del compliance, aumento del peso pulmonar y potencial de reclutamiento. Ambos fenotipos pueden tener similar Pa/FiO<sub>2</sub> pero tienen diferentes patrones en radiografías y tomografías (**Figura 3** y **Figura 4**, respectivamente).

Se ha planteado una hipótesis alternativa para explicar la “hipoxemia feliz”. Las citocinas estimulan impulsos aferentes que son conducidas al tallo cerebral, impulsos que resultan de la estimulación de mecanorreceptores pulmonares y quimiorreceptores centrales y periféricos; estos estímulos son integrados y procesados especialmente en el sistema límbico y la corteza sensorio-motora y existe una importante contrarregulación entre estos sistemas y los niveles de oxígeno, dióxido de carbono y pH sanguíneos. A pesar de la intensidad de la hipoxemia silente la sensación de disnea sería inapropiada debido a daño neuronal directo en la red córtico-límbica, con la consecuente alteración de la percepción de la disnea y del control de la respiración. Se requiere investigación para confirmar esta posibilidad<sup>12</sup>.



**Figura 3. Panel A:** Neumopatía por COVID-19, fenotipo L. **Panel B:** Fenotipo H.



**Figura 4. Panel A:** TACAR adquirida durante respiración espontánea (Venturi). La distribución acumulativa del número de CT (unidades Hounsfield: HU) se desplaza hacia la izquierda (compartimentos bien aireados, barras azules), siendo el compartimento de 0-100 HU (el tejido no aireado) prácticamente de 0. De hecho, el peso total del tejido pulmonar fue de 1,108 g (7.8% de que no aireó) y el volumen de gas fue 4,228 ml. **Panel B:** TACAR de mismo paciente adquirido durante ventilación mecánica a PEEP de 5 cmH<sub>2</sub>O de PEEP. La distribución acumulativa se desplaza hacia la derecha (compartimentos no aireados, barras rojas), mientras que los compartimentos izquierdos se reducen considerablemente. El peso total del tejido pulmonar fue de 2,744 g, de los cuales el 54% no estaba aireado y el volumen de gas fue 1,360 ml. Véase que las relaciones PaO<sub>2</sub>/FiO<sub>2</sub> no difieren mucho. Tomado de Gattinini L, Chiumello D, Caironi P, Busana M, Romitti F, Brazzi L, Camporota L. COVID-19 pneumonia: different respiratory treatments for different phenotypes? *Intensive Care Med* (2020). <https://doi.org/10.1007/s00134-020-06033-2>

### 2.1. Factores de riesgo para neumonía COVID-19.

Hay predictores clínicos de peor pronóstico en COVID-19. Se ha publicado un interesante metaanálisis de Gülsen et al<sup>13</sup> que ha revelado una relación entre antecedentes de tabaquismo y casos severos de COVID-19 (*Odds ratio* [OR] = 2.17; 95% e intervalo de confianza [CI]: 1.37-3.46; p<.001). Además había asociación entre tabaquismo actual y COVID-19 severo (OR = 1.51; 95% CI: 1.12-2.05; P<.008): un 50% de aumento de riesgo relativo.

La respuesta inmune ante infecciones respiratorias está desregulada en la obesidad, con sobreproducción de células inflamatorias que pueden inducir hiperreactividad de vías aéreas; por otra parte, también tiene gran impacto en la función pulmonar normal porque el exceso de adiposidad altera la mecánica de la pared torácica y pulmonar, reduciendo la distensibilidad. En

pacientes con SDRA el trabajo respiratorio está incrementado, respuesta fisiológica que es menos eficiente en los pacientes obesos. Por ello se ha planteado que la obesidad puede contribuir a un aumento de la morbilidad en COVID-19. En un metaanálisis de Soeroto et al, los pacientes con COVID-19 con peor evolución clínica tienen mayor índice de masa corporal (IMC) con una diferencia promedio de 1.12 Kg/m<sup>2</sup> (95% IC, 0.67–1.57, p<0.001) respecto a casos no complicados. La obesidad aumentó el riesgo relativo de peor evolución en 78% (OR = 1.78, 95% IC, 1.25–2.54, p<0.001). Este riesgo se ve afectado, no obstante, por la edad, el género, la presencia de diabetes tipo 2 y la hipertensión arterial<sup>14</sup>.

## 2.2 Comorbilidades respiratorias y COVID-19.

### 2.2.1 Asma bronquial<sup>15,16</sup>.

Un metaanálisis de datos de 744 pacientes asmáticos versus 8,151 controles ha indicado que el asma no tiene efecto significativo en la mortalidad (OR = 0.96; 95% IC 0.70-1.30; I<sup>2</sup> = 0%; p = 0.79). Un análisis descriptivo de otros eventos no encontró diferencias en la severidad de la infección, duración de la hospitalización o el riesgo de admisión a UCI entre asmáticos y no asmáticos. Más estudios se requieren para consolidar estas conclusiones.

### 2.2.2 Enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC)<sup>16,17</sup>.

Considerando el devastador impacto que COVID-19 puede causar en los pulmones es razonable temer por peor morbilidad y mayor mortalidad en pacientes con EPOC. La evidencia que confirma estos temores va en aumento y en un estudio hecho en China el odds ratio de eventos graves fue de 2.681 (95% IC 1.424–5.048; p=0.002): Admisión a UCI, ventilación mecánica o muerte, aún después de ajustar para edad y hábito de fumar. Un 62.5% de casos severos tenía historia de EPOC, al igual que un 25% de los fallecidos (versus 15.3% y 2.8% en los casos menos severos).

Los posibles efectos deletéreos de los esteroides (inhalados o sistémicos) sobre el sistema inmune y su capacidad de combatir infecciones virales han sido materia de debate en pacientes con neumatía crónica, en especial porque en asma y EPOC son un pilar terapéutico y una suspensión inapropiada por temores infundados podría precipitar exacerbaciones, precisamente el principal objetivo de toda terapia. No se ha demostrado que los esteroides aumenten la susceptibilidad para infectarse por SARS-CoV-2 o que estas infecciones evolucionen con mayor gravedad; La mayor parte de asociaciones concuerda en no suspenderlos sino en mantener sus dosis usuales, salvo indicación médica. Se ha sugerido que los clínicos deben seleccionar las dosis mínimas efectivas de corticosteroides para prevenir recaídas sintomáticas o exacerbaciones porque si se le llega a hospitalizar se incrementa su riesgo de contraer COVID-19 y, en caso de COVID-19, una exacerbación imitaría aún más la ya restringida reserva pulmonar.

### 2.2.3 Apnea del sueño<sup>18</sup>.

Pacientes con diagnóstico de trastornos respiratorios del sueño están sujetos a peor pronóstico en caso de COVID-19 por la presencia de comorbilidades intercurrentes, como obesidad, hipertensión arterial y arritmias, así como hipertensión pulmonar. El tratamiento con dispositivos de presión positiva (CPAP, BiPAP) puede ser un reto considerando que puede generar gotículas y aerosoles potencialmente infectantes, esto representa un riesgo en especial para trabajadores de salud y otros pacientes durante los procedimientos de diagnóstico con polisomnografía, por lo que muchos estudios electivos han debido ser cancelados o postpuestos, en detrimento de la atención de los enfermos, en especial de los que sufren de hipopnea.



Alternativas válidas incluyen:

- Hacer tests de diagnóstico previo a la ejecución de estudios;
- Test domiciliarios de apea de sueño;
- El personal debe usar equipos de protección personal (EPP) adecuados;
- Usar al máximo material descartable;
- Evitar humidificadores;
- Fomentar la teleconsulta.

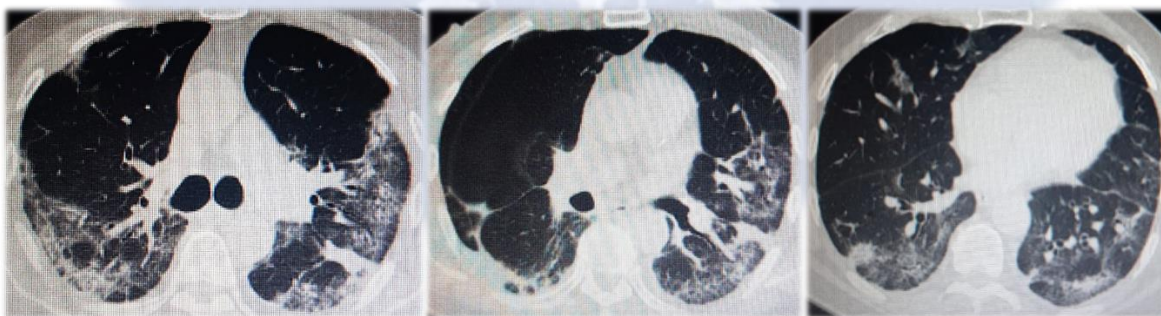
## CONCLUSIONES.

En resumen, el curso clínico tiende a ser el de una enfermedad respiratoria subaguda que puede progresar a insuficiencia respiratoria fulminante fatal con fibrosis extensa en el 5-8% de las neumonías organizativas<sup>12</sup>, por lo menos hasta la introducción de los corticosteroides como parte de la terapia estándar de estos casos específicos. En supervivientes las secuelas pueden ser devastadoras.

### FIGURA DE LA SEMANA: Neumopatía por COVID-19

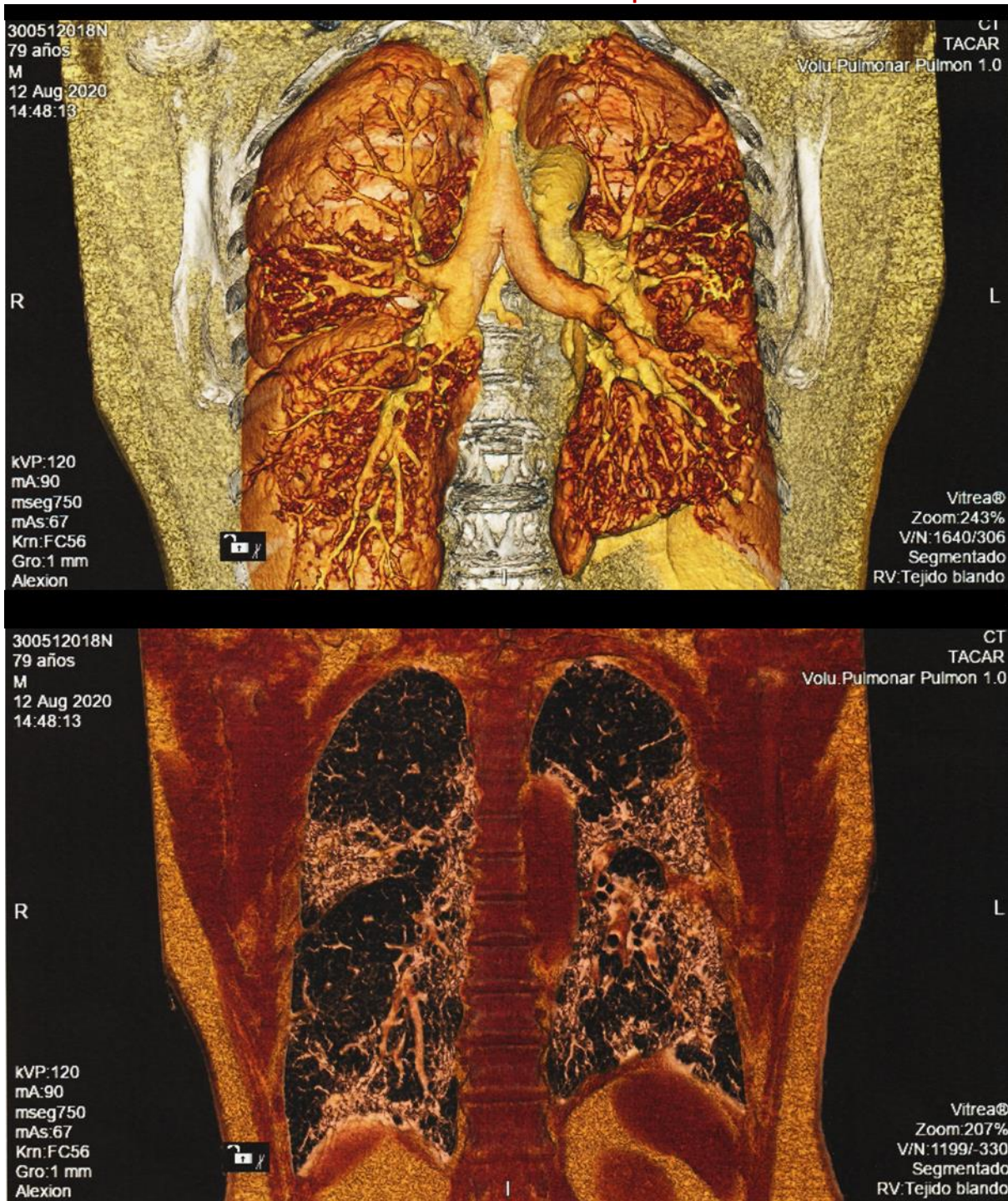
**Colaboración:** Dr. Ernesto Navarro Marín, médico internista e infectólogo; Dr. Mario Tévez, médico radiólogo.

Paciente masculino de 79 años, hipertenso, con COVID-19. Evolución: 13 días. Tipo sanguíneo A. Síntomas iniciales: fatiga, mialgias, artralgias, congestión nasal y rinorrea. Después de una semana presentó disnea, tos, fiebre, dolor torácico, diaforesis, dispepsia, náuseas, diarrea, altos requerimientos de oxígeno por hipoxemia refractaria (cánula de alto flujo), sin requerimientos de ventilación mecánica invasiva. Paciente se recuperó y está en rehabilitación pulmonar. No hubo compromiso cardíaco o renal. Se tomó TACAR y se muestran tres imágenes tomográficas de interés, seleccionadas y comentadas por el radiólogo.



Patrón caracterizado por incremento de la atenuación pulmonar, manifiesto por opacidades peri bronco-vasculares, y también subpleurales, en vidrio deslustrado y atelectasias subsegmentarias. Las reconstrucciones volumétricas multiplanares (página siguiente) contribuyen a demostrar la distribución lobar (preferentemente posterior) de las lesiones. Fenotipo L.

**Reconstrucción volumétrica multiplanar.**



**REFERENCIAS.**

1. Shanmugam C, Mohammed AR, Ravuri S, Luthra V, Rajagopal N, Karre S. COVID-2019 - A comprehensive pathology insight. *Pathol Res Pract.* 2020 Sep 18;216(10):153222. doi: 10.1016/j.prp.2020.153222. Epub ahead of print. PMID: 32979742; PMCID: PMC7498473.

2. Maiese A, Manetti AC, La Russa R, Di Paolo M, Turillazzi E, Frati P, Fineschi V. Autopsy findings in COVID-19-related deaths: a literature review. *Forensic Sci Med Pathol.* 2020 Oct 7:1–18. doi: 10.1007/s12024-020-00310-8. Epub ahead of print. PMID: 33026628; PMCID: PMC7538370.
3. Nasiri MJ, Haddadi S, Tahvildari A, Farsi Y, Arbabi M, Hasanzadeh S, Jamshidi P, Murthi M and Mirsaedi M (2020) COVID-19 Clinical Characteristics, and Sex-Specific Risk of Mortality: Systematic Review and Meta-Analysis. *Front. Med.* 7:459. doi: 10.3389/fmed.2020.00459.
4. Chen X, Zhang G, Hao SY, Bai L, Lu JJ. Similarities and Differences of Early Pulmonary CT Features of Pneumonia Caused by SARS-CoV-2, SARS-CoV and MERS-CoV: Comparison Based on a Systemic Review. *Chin Med Sci J.* 2020 Sep 30;35(3):254-261. doi: 10.24920/003727. PMID: 32972503; PMCID: PMC7521866.
5. Luo W., Yu H., Gou J. 2020. Clinical Pathology of Critical Patient with Novel Coronavirus Pneumonia (COVID-19). [www.preprints.org](http://www.preprints.org) [Google Scholar].
6. Edler C, Schröder AS, Aepfelbacher M, et al. Dying with SARS-CoV-2 infection-an autopsy study of the first consecutive 80 cases in Hamburg, Germany. *Int J Legal Med.* 2020;134:1275–1284. doi: 10.1007/s00414-020-02317-w.
7. Wichmann D, Sperhake JP, Lütgehetmann M, et al. autopsy findings and venous thromboembolism in patients with COVID-19. *Ann Intern Med.* 2020 doi: 10.7326/M20-2003.
8. Roncon L, Zuin M, Barco S, Valerio L, Zuliani G, Zonzin P, Konstantinides SV. Incidence of acute pulmonary embolism in COVID-19 patients: Systematic review and meta-analysis. *Eur J Intern Med.* 2020 Sep 17:S0953-6205(20)30349-6. doi: 10.1016/j.ejim.2020.09.006. Epub ahead of print. PMID: 32958372; PMCID: PMC7498252.
9. Borges do Nascimento IJ, von Groote TC, O'Mathúna DP, Abdulazeem HM, Henderson C, Jayarajah U, Weerasekera I, Poklepovic Pericic T, Klapproth HEG, Puljak L, Cacic N, Zakarija-Grkovic I, Guimarães SMM, Atallah AN, Bragazzi NL, Marcolino MS, Marusic A, Jeronic A; International Task Force Network of Coronavirus Disease 2019 (InterNetCOVID-19). Clinical, laboratory and radiological characteristics and outcomes of novel coronavirus (SARS-CoV-2) infection in humans: A systematic review and series of meta-analyses. *PLoS One.* 2020 Sep 17;15(9):e0239235. doi: 10.1371/journal.pone.0239235. PMID: 32941548; PMCID: PMC7498028.
10. Kory P, Kanne JP. SARS-CoV-2 organising pneumonia: 'Has there been a widespread failure to identify and treat this prevalent condition in COVID-19?'. *BMJ Open Respir Res.* 2020 Sep;7(1):e000724. doi: 10.1136/bmjresp-2020-000724. PMID: 32963028; PMCID: PMC7509945.
11. 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) 323:2052–9. doi: 10.1001/jama.2020.6775.
12. Vega ML, Siroti C, Montiel G, Toledo A, Franceschini C, Martínez-Fraga A, Vargas-Ramírez L, Carrillo JL, Torres-Fraga M. Recomendaciones para el Manejo No Invasivo e Invasivo de la Insuficiencia Respiratoria Hipoxémica de Novo COVID-19. *Revista Americana de Medicina Respiratoria. Suplemento especial COVID-19:68-96* ISSN 1852-236X.
13. Nouri-Vaskeh M, Sharifi A, Khalili N, Zand R, Sharifi A. Dyspneic and non-dyspneic (silent) hypoxemia in COVID-19: Possible neurological mechanism. *Clin Neurol Neurosurg.* 2020 Sep 9;198:106217. doi: 10.1016/j.clineuro.2020.106217. Epub ahead of print. PMID: 32947193; PMCID: PMC7480672.
14. Gülsen A, Yigitbas BA, Uslu B, Drömann D, Kilinc O. The Effect of Smoking on COVID-19 Symptom Severity: Systematic Review and Meta-Analysis. *Pulm Med.* 2020 Sep 8;2020:7590207. doi: 10.1155/2020/7590207. PMID: 32963831; PMCID: PMC7499286.
15. Soeroto AY, Soetedjo NN, Purwiga A, Santoso P, Kulsum ID, Suryadinata H, Ferdian F. Effect of increased BMI and obesity on the outcome of COVID-19 adult patients: A systematic review and meta-analysis. *Diabetes Metab Syndr.* 2020 Sep 28;14(6):1897-1904. doi: 10.1016/j.dsx.2020.09.029. Epub ahead of print. PMID: 33007661; PMCID: PMC7521380.
16. Wang Y, Chen J, Chen W, Liu L, Dong M, Ji J, Hu D, Zhang N. Does Asthma Increase the Mortality of Patients with COVID-19?: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Int Arch Allergy Immunol.* 2020 Sep 22:1-7. doi: 10.1159/000510953. Epub ahead of print. PMID: 32961539.
17. Hasan SS, Capstick T, Zaidi STR, Kow CS, Merchant HA. Use of corticosteroids in asthma and COPD patients with or without COVID-19. *Respir Med.* 2020;170:106045. doi:10.1016/j.rmed.2020.106045.
18. Leung JM, Niikura M, Yang CWT, Sin DD. COVID-19 and COPD. *Eur Respir J.* 2020 Aug 13;56(2):2002108. doi: 10.1183/13993003.02108-2020. PMID: 32817205; PMCID: PMC7424116.
19. Voulgaris A, Ferini-Strambi L, Steiropoulos P. Sleep medicine and COVID-19. Has a new era begun? *Sleep Med.* 2020 Sep;73:170-176. doi: 10.1016/j.sleep.2020.07.010. Epub 2020 Jul 17. PMID: 32836085; PMCID: PMC7366110.