TIPIFICACIÓN DEL SDRA POR COVID-19

William Cristancho Gómez

A finales de 2019, se describió en China, un grupo de casos de neumonía de causa no identificada en ese momento, que después se reconocería como Síndrome Respiratorio Agudo Severo del Coronavirus 2 (SARS-CoV2),[1-3] entidad conocida como enfermedad de coronavirus 2019 (COVID-19), la cual se asoció desde su primer reseña a trastornos respiratorios infecciosos de gravedad variable, dentro de los que, el Síndrome de Dificultad Respiratoria Agudo (SDRA) constituye el proceso mórbido más relevante y letal, cuyo manejo en el caso moderado/severo, es la ventilación mecánica invasiva.[4-7]

Para ser etiquetado el cuadro como SDRA, se utiliza actualmente la definición de Berlín (Cuadro 1),[8] en la que la relación PaO_2/FiO_2 es el principal marcador de gravedad, a diferencia de la anterior clasificación de Murray,[9] en la que, la extensión por cuadrantes de los infiltrados alveolares en la radiografía de tórax, la distensibilidad, y el valor de la presión positiva al final de la espiración (PEEP) jugaban un rol importante en la tipificación del SDRA.

Cuadro 1. Definición de Berlín para el SDRA

Inicio	Dentro de la primera semana de un insulto clínico conocido o síntomas respiratorios nuevos o que empeoran
Imágenes del tórax	Radiografía, tomografía computarizada o ultrasonido pulmonar: opacidades bilaterales no explicadas completamente por sobrecarga de volumen, colapso lobular o pulmonar o nódulos
Origen de los infiltrados pulmonares	Insuficiencia respiratoria no explicada completamente por insuficiencia cardíaca o sobrecarga de líquidos
Deterioro de la oxigenación	**SDRA leve**: PaO_2/FiO_2 ≤300 mmHg (con PEEP o CPAP ≥ 5 cmH_2O, o sin ventilación) **SDRA moderado**: PaO_2/FiO_2 ≤200 mmHg (con PEEP ≥ 5 cmH_2O, o sin ventilación) **SDRA grave**: PaO_2/FiO_2 ≤100 mmHg (con PEEP ≥ 5 cmH_2O, o sin ventilación) Cuando PaO_2 no está disponible, SpO_2/FiO_2 ≤315 sugiere SDRA (incluso en pacientes no ventilados).

PaO_2: presión arterial de oxígeno, FiO_2: fracción inspirada de oxígeno, SpO_2: saturación periférica de oxígeno.

Es notable que, para clasificar el síndrome en uno de sus tres estadios, lo más relevante es el valor de la relación PaO_2/FiO_2. Sin embargo no es el único parámetro de valoración, pues si así fuera, cualquier cuadro clínico que curse con hipoxemia –e incluso que aparezca tempranamente- podría ser SDRA. Entonces, cobran capital importancia las imágenes de tórax y el origen de las opacidades pulmonares, lo que quiere decir, que una imagen con presencia de infiltrados apoyaría el diagnóstico de SDRA tanto en la definición de Berlín como en la clasificación de Murray; adicionalmente, la distensibilidad se encontrará disminuida lo cual es característico y típico del SDRA. Quiere decir, que el síndrome cursa con una alteración de la llave distensibilidad/elasticidad, en la que existe fisiológicamente una relación inversa.[10,11] Entonces la disminución de la primera, significa necesaria e imperativamente un aumento de la segunda, y viceversa.

A finales de marzo de 2020, el grupo internacional de ventilación mecánica WeVent, publicó un "Protocolo respiratorio de paciente con SARS-COV-2 (COVID-19)"[12] en el que se describe de una manera clara el manejo del paciente con SDRA por COVID-19 y se propone la tipificación del SDRA en dos cuadros diferentes: 1. El SDRA clásico que guarda correspondencia con la clasificación de Berlín, y 2. El SDRA con predominio de alteración del reflejo de vasoconstricción pulmonar hipóxica (VPH) que debe ser considerado en un paciente con pocos infiltrados alveolo-intersticiales (radiografía radiolúcida) y una pobre respuesta a las técnicas de reclutamiento. Este VPH es una contracción refleja del músculo liso vascular en la circulación pulmonar en respuesta a una baja presión parcial regional de oxígeno y constituye un mecanismo importante para el equilibrio de la relación entre la ventilación en el pulmón (V) y la perfusión regional en el área (Q), es decir en la relación V/Q.[13] Desde el punto de vista de la fisiología respiratoria, el VPH por definición se estimula por hipoxia, un mecanismo fisiológico protector que desvía el flujo sanguíneo de las áreas hipóxicas de los pulmones a áreas con mejor ventilación y oxigenación; y se inhibe por el uso de una FiO_2 innecesariamente alta lo que no solo puede contribuir a la atelectasia por absorción, sino que en áreas bien ventiladas al estar inhibido produce disminución de la relación V/Q por aumento de la perfusión agregada desde zonas hipóxicas y mal ventiladas (figuras 1 y 2),[13] lo cual agrava la hipoxemia, es decir, se anula el mecanismo de compensación.

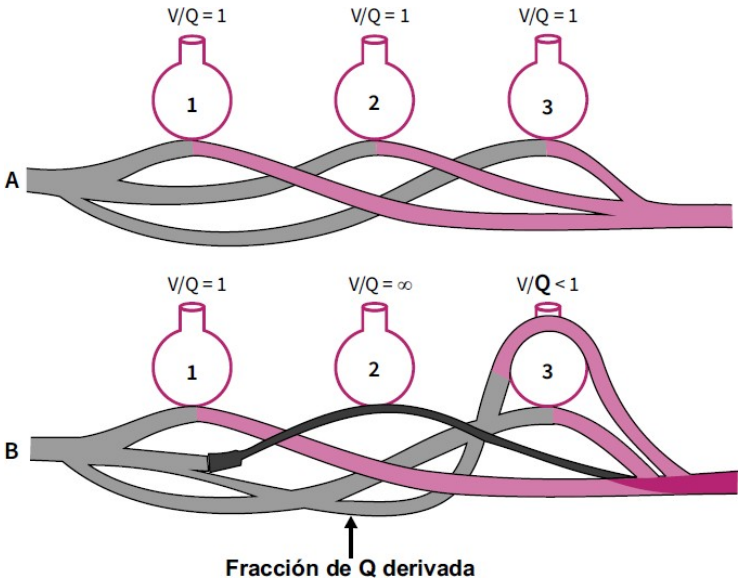

Figura 1. Representación de la ineficacia de la derivación de una fracción del Q hacia zonas funcionales en casos de elevación primaria de la relación V/Q. En A se representa la situación normal. En B se anula la perfusión hacia la unidad 2 por una enfermedad que cursa con incremento del espacio muerto (tromboembolismo pulmonar por ejemplo) lo cual genera aumento ineficaz en la relación V/Q. El flujo sanguíneo (Q) se deriva hacia la unidad 3, en donde la perfusión excede a la ventilación produciendo disminución local de la V/Q con sus consecuencias (hipoxemia principalmente*). Tomada de Cristancho W. Oxígeno. Fisiología, terapéutica, toxicidad. Manual Moderno Colombia, Bogotá, 2019.*

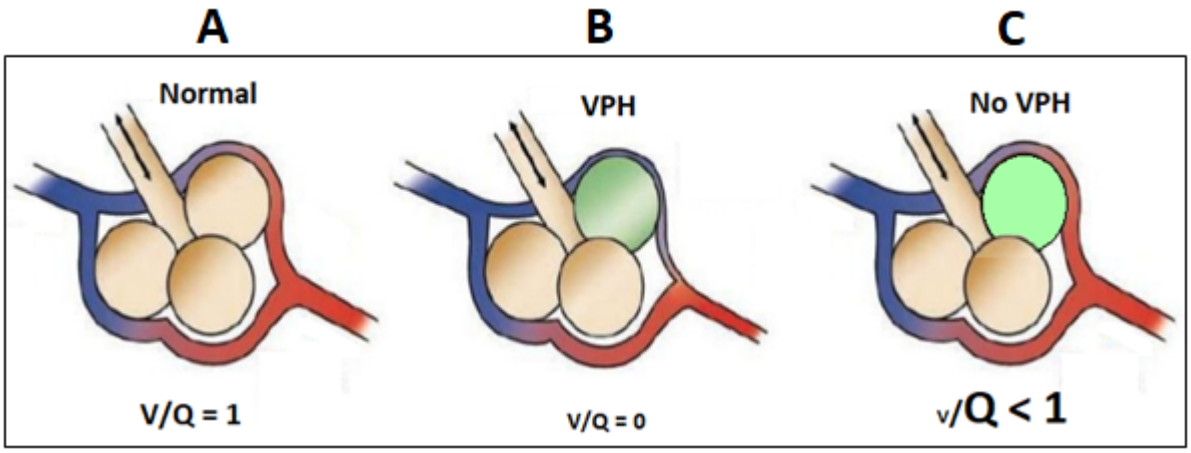

Figura 2. Representación de los efectos de la hipoxia sobre la vasculatura pulmonar. En A se ilustra una unidad con ventilación y perfusión equivalentes lo que resulta en una relación V/Q = 1 (normal). En B, se ilustra una unidad en la que ha disminuido la ventilación generando hipoxia, lo que activa el reflejo VPH que constriñe el vaso que la perfunde, dando como consecuencia de la V anulada, una Q anulada (por el VPH), lo que resulta en una unidad con V/Q=0 (unidad silenciosa), lo que no altera la relación global V/Q. En C, se ilustra una unidad en la que ha disminuido la ventilación generando hipoxia, pero el reflejo VPH está inhibido, lo que aumenta la Q (por ausencia de la vasoconstricción) en una unidad con V anulada, lo cual genera una relación V/Q<1 produciendo hipoxemia.

En razón con lo expuesto, es irrefutable el concepto de SDRA clásico anotado, pero es conveniente replantear conceptualmente el de SDRA con predominio de alteración del reflejo de vasoconstricción pulmonar hipóxica (VPH), por tres razones incompatibles con el SDRA: 1. La distensibilidad es normal, e incluso, se sugiere que puede estar ligeramente aumentada; 2. Las imágenes diagnosticas exhiben alteraciones mínimas y; 3. El manejo propuesto incluye valores de PEEP iguales o menores a 10 cmH_2O, cifra que no concuerda con el manejo convencional del SDRA. Podría tratarse de una Insuficiencia Respiratoria Aguda Tipo 1 (IRA 1) cuya causa es la pérdida del VPH que produce alteración marcada en la relación V/Q, como se describió antes, o tal vez se trate de una neumonía no severa, o tal vez, sea necesario revisar la clasificación de Berlín, o quizás se trate de un conflicto semántico

Después de la publicación del WeVent, aparece el informe de Gattinoni y cols.,[14] en el que, se describen dos fenotipos de SDRA, uno denominado “L” (*low*) y otro “H” (*high*), lo cual refuerza la propuesta del WeVent. El fenotipo L (guarda similitudes con el SDRA con alteración del VPH), se caracteriza por baja elastancia (es decir, alta distensibilidad), baja relación V/Q, bajo peso pulmonar y baja capacidad de reclutamiento y el Tipo H (similar al SDRA clásico), se caracteriza por alta elastancia (es decir baja distensibilidad), alta derivación de derecha a izquierda (*shunt*), alto peso pulmonar y alta capacidad de reclutamiento. A partir de esta caracterización queda claro que el tratamiento dependerá del fenotipo, pero también se infiere que, el tipo L no es en esencia SDRA pues cursa con *compliance* de normal a alta, exhibe una baja relación V/Q al igual que muchas anomalías pulmonares, posee un bajo peso pulmonar y carece de buena capacidad de reclutamiento, esto último podría deberse a dos extremos contrapuestos: normalidad relativa en la aireación o condensación del parénquima pulmonar; la distensibilidad normal o alta apoyaría la primera opción.

En un análisis retrospectivo reciente conducido por Boss[15] de 70 pacientes con sospecha de COVID-19 se midió la distensibilidad después de la intubación -durante el bloqueo neuromuscular- y se realizó TC en 38 pacientes directamente después de la intubación y antes del transporte a la UCI. El porcentaje de área consolidada se estimó sumando las áreas con una densidad sobre -500 UH, puesto que, las áreas con esta densidad reflejan tejido pulmonar pobremente aireado o no aireado y representan aproximadamente alrededor del 25% del tejido pulmonar en el fenotipo L y aproximadamente 75% en el fenotipo H.[14] La morfología pulmonar se clasificó como focal y no focal; diecisiete pacientes (45%) tenían un distensibilidad <40 ml/cmH_2O (punto de corte), mientras que siete pacientes (18%) tenían afectación parenquimatosa menor. No hubo relación entre distensibilidad y tejido pulmonar pobremente aireado o no aireado. La mayoría de los pacientes tenían una morfología pulmonar no focal (n = 30,79%) y mayor reclutabilidad a pesar de tener más afectación parenquimatosa (P = 0.0065), pero no una distensibilidad menor (P = 0.72) que los pacientes con morfología pulmonar focal. Con base en estos datos, los autores concluyeron que la distensibilidad y una estimación del peso pulmonar no se correlacionan en pacientes con SDRA relacionado con COVID-19. La mayoría de los pacientes no pudieron clasificarse como fenotipos "H" o "L", pero mostraron características mixtas, de lo que podría inferirse la validez de la estrategia de VM protectora independientemente del fenotipo.

En un editorial de *Critical Care*, Gattinoni y cols.,[16] replantean la tipificación, puesto que, proponen la presencia de dos tipos de pacientes en el contexto del COVID-19: pacientes tipo 1 sin SDRA (distensibilidad pulmonar “casi normal” con neumonía viral aislada) y pacientes tipo 2 con SDRA (Disminución de la distensibilidad pulmonar) los cuales se diferencian por tomografía computarizada (TC), o por medición de sustitutos como el cálculo de la distensibilidad y la respuesta a PEEP. Según los autores, los pacientes tipo 1, exhiben disociación entre la gravedad de la hipoxemia, (probablemente debida a la pérdida de vasoconstricción pulmonar hipóxica y la regulación alterada del flujo sanguíneo pulmonar) y el mantenimiento de una mecánica respiratoria relativamente buena. Es en últimas una alteración de la relación V/Q cuyo manejo incluye la ventilación en prono, no para reclutar, sino para redistribuir la perfusión pulmonar, mejorando la relación V/Q. Los pacientes tipo 2 presentan baja distensibilidad, hipoxemia grave, menor aireación alveolar y mayor capacidad de reclutamiento, es decir, por definición, SDRA.

Rello y cols.,[17] proponen una tipificación diferente en la que se contemplan 5 fenotipos, en los que difieren la hipoxemia (en grados de severidad, desde ninguna hasta grave), el cuadro clínico, las imágenes diagnósticas, la evolución y el tratamiento (Cuadro 2).

Cuadro 2. Fenotipos propuestos por Rello y colaboradores [17]

Tipo	Proporción	Características
1	80-85% de pacientes sintomáticos	Fiebre, dolor de cabeza, síntomas respiratorios leves, dolor de garganta, **sin hipoxemia**, RX tórax normal, excelente pronóstico
2	~ 80% de pacientes hospitalizados	**Hipoxemia leve**, infiltrados menores, generalmente bilaterales en RXT, hasta el 15% puede progresar rápidamente al tipo 3
3	~ 15% de pacientes hospitalizados	**Hipoxemia y taquipnea moderada a severa**, IL6 y otros marcadores inflamatorios elevados. Puede progresar a los tipos 4 o 5
4	~ 2/3 de los pacientes que necesitan ventilación mecánica	**Hipoxemia severa que requiere VM invasiva**, distensibilidad pulmonar normal, buena respuesta al ON. Posición prono provee poco beneficio. VT>6ml / Kg permitido, FR <20 pm, PEEP <10cmH_2O
5	~ 1/3 de los pacientes que necesitan ventilación mecánica	**Más acorde con el SDRA clásico**. La procalcitonina alta puede aumentar si se retrasa la VM en pacientes con hipoxemia severa, se indica la estrategia ventilatoria protectora y la posición de decúbito prono

En el **fenotipo 1** solo se debe considerar la terapia sintomática; **el fenotipo 2** requiere estrecha monitorización respiratoria, particularmente la frecuencia respiratoria y SpO_2 porque corren el riesgo de un deterioro rápido que progresa a muerte, si la intubación no se instituye oportunamente; El **fenotipo 3** cursa con hipoxemia y taquipnea moderada a severa (>30 respiraciones por minuto en sujetos sanos menores de 55 años), en éste grupo retrasar la intubación usando ventilación no invasiva puede inducir una lesión pulmonar aguda, sin embargo, por cursar con distensibilidad buena se puede evitar la ventilación mecánica a pesar del requerimiento de FiO_2 alta, utilizando posición prono, la intubación debe considerarse en presencia de alcalosis respiratoria con hiperventilación progresiva cuando se administran altas concentraciones de O_2; el **fenotipo 4** se caracteriza por hipoxemia severa que requiere intubación y ventilación mecánica, bajo estrictas medidas para limitar la aerosolización, tiene distensibilidad pulmonar "normal" (> 40 ml/cmH_2O) y probablemente no representa SDRA; el **fenotipo 5** rara vez se documentó en pacientes que se sometieron a intubación rápida pero suele estar presente en pacientes con infección por SARS-CoV-2 que fueron sometidos a ventilación no invasiva, la oxigenación debe evaluarse midiendo la fracción de derivación, este fenotipo corresponde al SDRA típico (clásico).[17]

Robba y cols.,[18] identificaron tomográficamente tres fenotipos principales: 1. Opacidades en vidrio esmerilado múltiples, focales, posiblemente sobreperfundidas; distensibilidad pulmonar conservada e incluso elevada; la causa principal de la hipoxemia parece no ser la atelectasia, sino una distribución alterada de la perfusión pulmonar, por lo que, los niveles moderados de PEEP pueden redistribuir el flujo sanguíneo pulmonar de áreas pulmonares dañadas a no dañadas; 2. Atelectasia no homogéneamente distribuida, en la que la PEEP moderada a alta puede ser útil para mejorar el reclutamiento pulmonar, así como el posicionamiento lateral o prono y 3. Patrón tomográfico irregular similar al SDRA, en el que deben utilizarse las estrategias de ventilación con protección pulmonar. En estos fenotipos, las macro y microembolias periféricas son comunes, y se debe prestar atención al riesgo de embolia pulmonar.

Un escenario que confiere gravedad a la neumonía por COVID-19 y al SDRA se relaciona con la aparición de fenómenos embólicos; se ha encontrado que, la embolia pulmonar aguda es una causa de deterioro clínico en las neumonías virales.[19] El COVID-19 puede predisponer a la enfermedad tromboembólica venosa y arterial debido a inflamación excesiva, hipoxia, inmovilización y coagulación intravascular diseminada (CID).[20-23] Es lógico deducir que, si se presenta un evento tromboembólico en el pulmón de un paciente con SDRA causado por COVID-19, la condición crítica se agravará, puesto que, al síndrome caracterizado por aumento del corto circuito pulmonar, se agregará una grave enfermedad de espacio muerto, y si el cuadro es leve evolucionará tórpidamente, lo que podría ocurrir en pacientes con etiquetas diagnósticas similares al SDRA, tales como SDRA con predominio de alteración del reflejo de vasoconstricción pulmonar hipóxica (VPH), o SDRA tipo L, o pacientes Tipo 1 sin SDRA. Una revisión Cochcrane de 4 estudios publicados hasta la fecha,[24-27] encontró que en las series principales de pacientes con COVID-19 quienes tenían peor pronóstico exhibían niveles de dímero D mucho más altos que los pacientes con enfermedad menos grave y que un valor superior a 1,0 mg/L es uno de los principales factores de mal pronóstico. También se ha observado un mayor tiempo de protrombina entre los pacientes más graves. La embolia pulmonar aguda es una causa de deterioro clínico en las neumonías virales.[28,29] Como los pacientes con COVID-19 son admitidos para tratamiento y aislamiento, es importante seguir medidas profilácticas para evitar la tromboembolia venosa. En este escenario, el deterioro respiratorio con otra evidencia clínica de trombosis venosa debe aumentar la sospecha de embolia pulmonar.[30]

Como puede deducirse, no existe consenso en cuanto a la tipificación del compromiso respiratorio por COVID-19, lo que ha dado lugar a varias tentativas de clasificación (Cuadro 3). Probablemente aparecerán otras, hasta que se consiga un acervo bibliográfico importante en el que se aprecie la fuerza de la evidencia.

Cuadro 3. Resumen de propuestas de tipificación del compromiso respiratorio en COVID-19

Autor	SDRA	NO SDRA
Grupo WeVent[12] (2020)	SDRA clásico	SDRA con predominio de alteración del reflejo de vasoconstricción pulmonar hipóxica (VPH)
Gattinoni[14] (2020)	Fenotipo H: alta elastancia (es decir, baja distensibilidad), alta derivación de derecha a izquierda (*shunt*), alto peso pulmonar y alta capacidad de reclutamiento	Fenotipo L: baja elastancia (es decir, alta distensibilidad), baja relación V/Q, bajo peso pulmonar y baja capacidad de reclutamiento
Boss[15] (2020)	Características mixtas de tipos H y L	
Gattinoni[16] (2020)	Tipo 2: Disminución de la distensibilidad pulmonar	Tipo 1: Distensibilidad pulmonar “casi normal” con neumonía viral aislada
Rello[17](2020)	Tipo 5 (Cuadro 2)	Tipos 1, 2, 3 y 4 (Cuadro 2)
Robba[18] (2020)	Tipo 3 Patrón tomográfico irregular similar al SDRA,	Tipo 1: Opacidades en vidrio esmerilado múltiples, focales, posiblemente sobreperfundidas; distensibilidad pulmonar conservada e incluso elevada; la causa principal de la hipoxemia parece no ser la atelectasia no la atelectasia sino la distribución alterada de la perfusión pulmonar Tipo 2: Atelectasia no homogéneamente distribuida

La tipificación fue definida y caracterizada por cada grupo de trabajo, por lo que no aplica para todos (ej: el tipo 1 de Gattinoni es diferente al Tipo 1 de Rello y/o al Tipo 1 de Robba)

Conclusiones

El cuadro clínico respiratorio asociado al COVID-19, puede presentarse como SDRA clásico, el cual puede tener tres estadios de gravedad (leve, moderado o severo) conforme a la definición de Berlín, o puede manifestarse como cualquier otro cuadro de insuficiencia respiratoria aguda tipo 1 (IRA 1), es decir, IRA hipoxémica, la que ha sido llamada en las referencias citadas como, SDRA con predominio de alteración del reflejo de vasoconstricción pulmonar hipóxica (VPH), o SDRA tipo L, o pacientes Tipo 1 sin SDRA, las que se originan en desequilibrio de la relación V/Q por aumento del *shunt*, o por aumento del espacio muerto pulmonar como ocurre en los fenómenos embólicos. Es conveniente conservar los criterios aceptados universalmente para no generar confusión en la comunidad científica, hasta que se publique una nueva clasificación producto de un amplio consenso mundial.

REFERENCIAS

1. **Zhu N., Zhang D., Wang W., et al.** A novel coronavirus from patients with pneumonia in China, 2019. N Engl J Med 2020;382:727-33
2. World Health Organization. Pneumonia of unknown cause — China. January 5, 2020 (https://www.who.int/csr/don/05-january-2020-pneumonia-of-unkown-cause-china/en/).
3. World Health Organization. Novel Coronavirus — China. January 12, 2020 (https://www.who.int/csr/don/12-january -2020-novel-coronavirus-china/en/). Consultado: marzo 27 de 2020
4. **Wujtewicz M., Dylczyk-Sommer A., Aszkiełowicz A., et al.** COVID-19 - what should anaethesiologists and intensivists know about it? Anaesthesiol Intensive Ther 2020. pii: 40133. doi: 10.5114/ait.2020.93756.
5. Australian and New Zealand Intensive Care Society, ANZICS COVID-19 Guidelines, 202, ANZICS: Melbourne.
6. **Alhazzani, W., Møller, M. H., Arabi, Y. M., Loeb, M., Gong, M. N., Fan, E., Rhodes, A., et al.** Surviving Sepsis Campaign: guidelines on the management of critically ill adults with Coronavirus Disease 2019 (COVID-19). Intensive Care Medicine 2020; doi:10.1007/s00134-020-06022-5
7. **Du R.H., Liang L.R., Yang C.Q., *et al*.** Predictors of Mortality for Patients with COVID-19 Pneumonia Caused by SARS-CoV-2: A Prospective Cohort Study. *Eur Respir J* 2020; in press (https://doi.org/10.1183/13993003.00524-2020). Consultado: abril 10 de 2020
8. **Force A.D.T., Ranieri V.M., Rubenfeld G.D., Thompson B.T., Ferguson N.D., Caldwell E., et al.** Acute respiratory distress syndrome: the Berlin Definition. JAMA. 2012; 307(23):2526-33. Epub 2012/07/17. doi: 10.1001/jama.2012.5669. PubMed PMID: 22797452.
9. **Murray J.F., Matthay M.A., Luce L.M., et al.** An expanded definition of the adult respiratory distress syndrome. Am Rev Resp Dis 1988;139:720-723
10. **West J., Luks A.** Fisiología respiratoria : fundamentos : 10ª edición[traducción, Beatriz Magri Ruiz]. Barcelona : Wolters Kluwer, cop. 2016.
11. **Cristancho W.** Fisiología respiratoria. Lo esencial en la práctica Clínica. 3ª edición. Manual Moderno, Bogotá. 2015
12. **WeVent.** Protocolo respiratorio de paciente con SARS-COV-2 (COVID-19). Disponible en: https://www.formacionsanitaria.eu/index.php/es/wevent?fbclid=IwAR3-v_7JY2K9lRlnVOEIMy1uC5Lb28fML72Dsnrlt_eFHCRDHt1s5jZEmNY. Consultado: 20 marzo 2020.

13. **Tarry, D., Powell, M.** Hypoxic pulmonary vasoconstriction. BJA Education 2017; 17(6), 208–213. doi:10.1093/bjaed/mkw076
14. **Gattinoni L. et al.** COVID-19 pneumonia: different respiratory treatment for different phenotypes? (2020) Intensive Care Medicine; DOI: 10.1007/s00134-020-06033-2
15. **Bos L., Paulus F., Vlaar A., Beenen L., Schultz M.** Subphenotyping ARDS in COVID-19 Patients: Consequences for Ventilator Management. ANNALSATS Articles in Press. Published May 12, 2020 as 10.1513/AnnalsATS.202004-376RL
16. **Gattinoni L., Chiumello D., Rossi S.** COVID-19 pneumonia: ARDS or not? Critical Care (2020) 24:154 4, DOI: https://doi.org/10.1186/s13054-020-02880-z
17. **Rello J., Storti E., Belliato M., et al.** Clinical phenotypes of SARS-CoV-2: Implications for clinicians and researchers. Eur Respir J 2020; in press (https://doi.org/10.1183/13993003.01028-2020).
18. **Robba C., Robba C., Battaglini D., Ball L., Patroniti N., Loconte M., Brunetti I., Vena A., Giacobbe D., Bassetti M., Rocco P.R.M., Pelosi P**, Distinct phenotypes require distinct respiratory management strategies in severe COVID-19, Respiratory Physiology and amp; Neurobiology (2020), doi: https://doi.org/10.1016/j.resp.2020.103455
19. **Xie Y., Wang X., Yang P., Zhang S.** COVID-19 Complicated by Acute Pulmonary Embolism. Radiology: Cardiothoracic Imaging 2020; 2(2):e200067. DOI: https://doi.org/10.1148/ryct.2020200067
20. **Chen T., Wu D., Chen H., et al.** Clinical characteristics of 113 deceased patients with coronavirus disease 2019: retrospective study, BMJ 2020; 368: m1091.
21. **Guan W.J., Ni Z.Y., Hu Y., et al.** Clinical characteristics of coronavirus disease 2019 in China, N. Engl. J. Med 2020. https://doi.org/10.1056/NEJMoa2002032.
22. **Wang D., Hu B., Hu C., et al.** Clinical Characteristics of 138 Hospitalized Patients with 2019 Novel Coronavirus-Infected Pneumonia in Wuhan, China, JAMA, 2020; 323(11):1061-1069. doi:10.1001/jama.2020.1585
23. **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: 1054–1062.
24. **Huang C., Wang Y., Li X., Ren L., Zhao J., Hu Y., Zhang L., et al..** Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China. Lancet. 2020; 395 (10223):497-506. doi: 10.1016/S0140-6736(20)30183-5.
25. **Tang N., Li D., Wang X., Sun Z.** Abnormal coagulation parameters are associated with poor prognosis in patients with novel coronavirus pneumonia. J Thromb Haemost. 2020; (4):844-847. doi: 10.1111/jth.14768.
26. **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 Feb 7. doi: 10.1001/jama.2020.1585.
27. **Xiang J., Wang Y., Song B., Gu X., Guan L., Wei Y., 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.
28. **Jolobe O.M.P**. Similarities between community-acquired pneumonia and pulmonary embolism. Am J Med 2019; 132:e863.
29. **Ishiguro T., Matsuo K., Fujii S., et al.** Acute thrombotic vascular events complicating influenza-associated pneumonia. Respir Med Case Rep 2019;28:100884.
30. **Yuanliang X., Wang X., Yang P., Zhang S.** COVID-19 Complicated by Acute Pulmonary Embolism Radiology: Cardiothoracic Imaging 2020; 2(2):e200067, https://doi.org/10.1148/ryct.2020200067