



Artículo original

Predictores de la aparición de síntomas en pacientes cardiopatas con la COVID-19 asintomáticos al ingreso.

Predictors for the presence of symptoms in cardiac patients with the diagnosis of Covid-19 asymptomatic upon admission.

Guillermo Alberto Pérez Fernández,¹  Ranses Suárez Hernández,¹ Eduardo Rodríguez González,¹ Jorge Sarda Rojas,¹

¹ Hospital Universitario "Celestino Hernández Robau". Santa Clara. Villa Clara. Cuba

Resumen

Introducción: En marzo de 2020, la Covid-19 fue declarada pandemia por la Organización mundial de la salud. Los pacientes cardiopatas asintomáticos con el diagnóstico de Covid-19 constituyen un reto para los sistemas de salud pública en el mundo. **Objetivos:** Conocer los predictores relacionados con la aparición de síntomas en pacientes con la Covid-19 diagnosticados como asintomáticos al ingreso. **Métodos:** Se realizó un estudio descriptivo de carácter transversal a una muestra aleatoria de 32 pacientes con enfermedad cardiovascular crónica diagnosticados con la COVID-19. Se realizó un modelo predictivo mediante la regresión logística binaria. La calibración del modelo se evaluó a través de la prueba de bondad de ajuste de Hosmer-Lemeshow. **Resultados:** La edad media encontrada fue de 59,41 años +/-20,87 con predominancia para el grupo de edades de más de 60 años para un 53,12 %. El área observada bajo la curva ROC fue de 0,73, con una significación asociada al estadígrafo calculado de 0,028. **Conclusiones:** Los predictores para la aparición de síntomas fueron los antecedentes de cardiopatía isquémica, el asma bronquial y la proteína C reactiva elevada. **Palabras Clave:** Covid-19, SARS-CoV-2, paciente asintomático, cardiopatía isquémica, asma bronquial, proteína C reactiva.

Abstract

Introduction: In March 2020, Covid-19 was declared as a pandemic by the World Health Organization. The asymptomatic patient with cardiovascular morbidity poses a challenge for the worldwide public health systems. **Objectives:** Determine the predictors related to the further presence of symptoms in asymptomatic patient upon admission. **Methods:** A descriptive and cross-sectional study was carried in 32 randomly chosen cardiac patients diagnosed with Covid-19. The predictive model was developed by binary logistic regression and its calibration using the Hosmer-Lemeshow test. **Results:** The mean age was 59,41 years +/-20,87. The area under the ROC curve was 0,73 (p=0,028) **Conclusions:** The predictors related to the further presence of symptoms in asymptomatic patient upon admission were ischemic heart disease, bronchial asthma and elevated C reactive protein. **Key Words:** Covid-19, SARS-CoV-2, asymptomatic, ischemic heart disease, bronchial asthma, C reactive protein.

Introducción

En diciembre de 2019 un grupo de pacientes en la provincia de Wuhan en China comenzó a sufrir un patrón clínico de neumonía de causa desconocida que llamó la atención de la comunidad médica mundial. Dos meses después, la Organización Mundial de la Salud (OMS) anunció el nombre de Covid-19 (acrónimo de “coronavirus disease 2019” en inglés) para todas las manifestaciones clínicas provocadas por este desconocido agente causal con características similares al coronavirus causante del síndrome respiratorio agudo severo (severe acute respiratory syndrome coronavirus o SARS-CoV) que fue llamado por lo que fue nombrado SARS-CoV-2 1.

En marzo de 2020, la Covid-19 fue declarada pandemia por la OMS y para esa fecha ya existían 118000 casos en 114 países y más de 4000 muertes 2.

Uno de los aspectos clínicos de la Covid-19 que más ha llamado la atención es la existencia del paciente asintomático, el cual es capaz de transmitir la enfermedad sin presentar los síntomas de la misma haciendo muy difícil la detección de nuevos casos y perpetuando de manera “silenciosa” la enfermedad. La prevalencia de casos asintomáticos con el diagnóstico de la Covid-19 es variable y se han reportado prevalencias de hasta el 58 % 3.

Hasta el momento de escribir este artículo (mayo de 2020) existían, según cifras oficiales, 184 países con casos de Covid-19 con 3 millones 986 mil 119 casos confirmados y 278 mil 817 fallecidos para una letalidad a nivel mundial del 6,99 %.

Cuba presenta una prevalencia de casos positivos a la Covid-19 del 2,6 % (1783 muestras positivas) con una letalidad que no sobrepasa el 5 % y donde se ha constatado una prevalencia de casos asintomáticos que ha variado de 20-50 % desde que se reportara el primer caso positivo a la Covid-19 en el país el 11 de marzo de 2020. En la provincia de Villa Clara se han reportado hasta la fecha 211 casos positivos de ellos 136 son de la ciudad de Santa Clara representando el 64,4 % de los casos en la provincia y el 7,6 % a nivel nacional 4.

Estudios epidemiológicos recientes han reportado un riesgo incrementado en pacientes enfermos de la Covid-19 asintomáticos o sintomáticos con comorbilidades cardíacas como hipertensión arterial (HTA), diabetes mellitus (DM), cardiopatía isquémica (CI), enfermedad cerebrovascular (ECV), etc, los que junto a aquellos con enfermedades respiratorias crónicas son propensos a presentar formas clínicas más graves de la enfermedad con una letalidad incrementada 5.

El estado asintomático en la Covid-19 está poniendo a prueba a todos los sistemas de salud pública a nivel mundial. La detección del paciente asintomático enfermo con la Covid-19 así como los factores relacionados con la aparición de síntomas durante la evolución de la enfermedad es primordial.

El trabajo que se presenta tiene como objetivo conocer los predictores relacionados con la aparición de síntomas ulteriormente en pacientes diagnosticados como asintomáticos al ingreso en un hospital dedicado al tratamiento de pacientes cardiopatías positivos a la Covid-19 de la ciudad de Santa Clara en la región central de Cuba.

Método

Se realizó un estudio descriptivo de carácter transversal a una muestra aleatoria de 32 pacientes con enfermedad cardiovascular crónica diagnosticados con la COVID-19 desde principios de abril a mayo de 2020 admitidos como asintomáticos en el Hospital Universitario “Celestino Hernández Robau” de la ciudad de Santa Clara perteneciente a la provincia de Villa Clara, ubicado en la región central de Cuba y dedicado exclusivamente durante la pandemia a la atención de este tipo de pacientes.

Para la selección de los casos se utilizaron los siguientes criterios:

- Criterios de intencionalidad:

Paciente asintomático al ingreso con enfermedad cardiovascular.

- Criterios de exclusión:

Ausencia de enfermedad cardiovascular crónica previa.

- Criterios de salida:

Negativa del paciente a participar en el estudio.

Casos que en los que en el expediente clínico faltara alguna de las variables previstas en el estudio.

Procedimiento.

Se realizó una revisión de las encuestas epidemiológicas e historias clínicas de cada paciente en aras de obtener la información epidemiológica, clínica y de laboratorio más relevante de acuerdo a los objetivos del presente estudio.

La presencia de síntomas en la evolución posterior al ingreso (PSE) se consideró cuando el paciente asintomático en su admisión al hospital reportó la presencia de síntomas a los 5 a 10 días posterior a su ingreso.

Todos los pacientes incluidos en el estudio presentaban alguna afección cardiovascular previa. Las comorbilidades cardiovasculares asociadas a los pacientes se encontraban

reportadas en la anamnesis de cada una de las historias clínicas de los pacientes y se agregaron las que fueron diagnosticadas mediante los correspondientes exámenes de laboratorio como: hipercolesterolemia cuando se determinó un colesterol en ayunas superior a 5,7 mmol/l e hipertrigliceridemia cuando el nivel de triglicéridos fue superior a los 2,2 mmol/l 6.

Para el diagnóstico de Covid-19 a la totalidad de los pacientes estudiados les fue realizada la prueba de reacción en cadena a la polimerasa en tiempo real (PCR por sus siglas en inglés) en raspados nasofaríngeos.

Para la determinación de la ProtCR en mg/dl se utilizó el método inmunoturbidimétrico potenciado en partículas. Para dicho examen se separaron 5 ml de sangre de la extraída para los estudios bioquímicos sistemáticos en un tubo con ácido etilendiaminotetraacético tripotásico como anticoagulante, posteriormente se centrifugó a 2.500 rpm durante 5 minutos. El valor normal fue < 5 mg/dl 6.

Las determinaciones de laboratorio estudiadas corresponden a aquellas realizadas de rutina a pacientes admitidos con la Covid-19 en su forma clínica ligera en hospitales del país como son; hemograma completo, plaquetas, glicemia, creatinina, ácido úrico, conteo de plaquetas, lactato deshidrogenasa, pruebas de función hepática y proteína C reactiva.

La totalidad de las determinaciones de laboratorio fueron realizadas con el paciente en ayunas empleando las técnicas habituales estandarizadas en los laboratorios clínicos del país.

Análisis y procesamiento estadístico de los datos.

Para el análisis de la información se empleó el programa SPSS (Statistical Package for the Social Science) versión 17.0. Se utilizó el editor de textos Microsoft Word versión 2010 para la confección de la memoria escrita y la publicación de los resultados de la investigación.

Con el objetivo de establecer relaciones entre las variables, se emplearon tablas de contingencia mediante los siguientes estadígrafos: Chi cuadrado (asociación entre variables), razón de productos cruzados (grado de asociación entre variables). El umbral de significación usado fue de $\alpha = 0,05$. Se consideró significación estadística para todo valor de $p < \alpha$.

La construcción del modelo predictivo se realizó mediante la regresión logística binaria. Para determinar el desempeño de las variables que conformaron el modelo se utilizó el método "hacia delante". La calibración del modelo se evaluó a través de la prueba de bondad de ajuste de Hosmer-Lemeshow. Se tomó como referencia una significación de 0,05 para decidir sobre su utilidad (si $p > 0,05$ el modelo es adecuado), lo que quiere decir que no hay diferencias significativas entre los resultados observados y los predichos por el modelo.

Empleado un gráfico ROC (en inglés, Receiver Operating Characteristic), se analizó el valor del área bajo la curva con un intervalo de confianza al 95%.

Consideraciones éticas.

En la investigación se cumplió con los principios éticos de las investigaciones en humanos recogidos en la Declaración de Helsinki 7. El diseño de esta investigación fue discutido en el Consejo Científico y aprobado por el Comité de Ética del Hospital en el que se desarrolló el estudio.

Resultados

Tabla 1. Caracterización de la muestra de estudio.

n= 32			
VARIABLES	Media	D.S	
Edad (años)	59,41	20,87	
Grupo de Edades	n	Porcentaje	
18-39	6	18,75	
40-60	9	28,12	
Más de 60 años	17	53,12	
Sexo	Masculino	17	53,10
	Femenino	15	46,90
Color de la piel	Blanco	26	81,30
	No blanco	6	18,70
Comorbilidades cardiacas asociadas	n	Porcentaje	
Hipertensión arterial	10	31,25	
Hipertrigliceridemia	9	28,10	
Hipercolesterolemia	9	28,10	
Diabetes Mellitus tipo 2	6	18,75	
Obesidad	7	21,9	
Cardiopatía isquémica	8	25	
Comorbilidades cardiacas asociadas no	n	Porcentaje	
Asma bronquial	16	50	
EPOC	6	18,75	
Tabaquismo	3	9,4	
Insuficiencia renal crónica	2	6,25	

Abreviaturas. D.S: Desviación estándar; EPOC: Enfermedad pulmonar obstructiva crónica.

La tabla 1 expone una caracterización de la muestra de estudio. La edad media encontrada fue de 59,41 años +/- 20,87 con predominancia para el grupo de edades de más de 60 años para un 53,12 %.

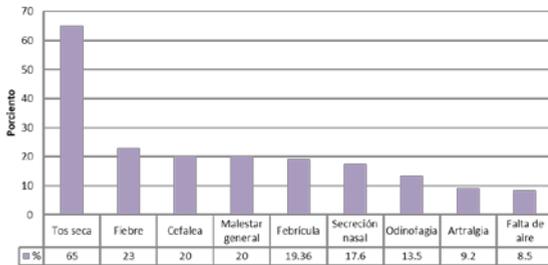
En la muestra de estudio predominaron los pacientes del sexo masculino (53,10 %) y aquellos de color de la piel blanca con un 81,3 %.

Entre las comorbilidades asociadas predominó la

hipertensión arterial (HTA) en un 31,25 % de los casos, seguido de la hipertrigliceridemia (28,10 %) y la hipercolesterolemia (15,38 %) La cardiopatía isquémica (CI) se presentó en el 25 % de los casos. Entre las comorbilidades no cardíacas predominó el asma bronquial (50 % de los casos) y la EPOC en un 18,75 %.

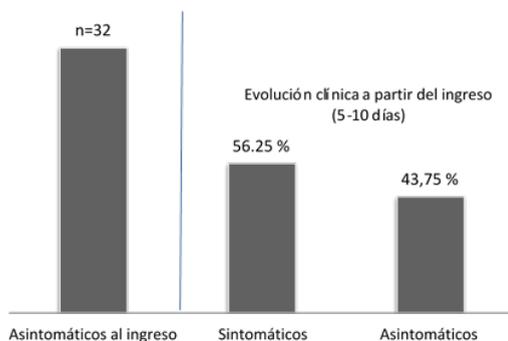
La figura 1 representa los síntomas más frecuentes en los pacientes positivos a la Covid-19 en los pacientes sintomáticos de 5 a 10 días tras el ingreso. La tos seca fue el síntoma más frecuente en el 65 % de los casos seguido de la fiebre (23 %), cefalea (20 %) y malestar general (20 %) Ninguno de los pacientes desarrollo síntomas severos de Covid-19 ni falleció.

Figura 1. Síntomas más frecuentes reportados a los 5-10 días posterior al ingreso en los pacientes que inicialmente fueron asintomáticos.



La figura 2 grafica el porcentaje de pacientes asintomáticos que evolucionaron a sintomáticos en los 5 a 10 días posterior al ingreso. Fue patente que el 56,25 % de los asintomáticos presentó síntomas luego de ser admitidos en el hospital, mientras que el 43,75 % permaneció asintomático.

Figura 2. Porcentaje de pacientes asintomáticos que evolucionaron hacia el estado sintomático.



La tabla 2 expone solo las variables asociadas de manera significativa a la presencia de síntomas posterior al ingreso en pacientes previamente asintomáticos (no se presentan aquellas que resultaron no significativas luego de los respectivos análisis)

Las comorbilidades CI (RPC=1,90; p=0,04) y AB (RPC=2,20; p=0,03) así como la presencia de una ProtCR elevada

(RPC=0,37; p=0,04) presentaron una asociación significativa.

La tabla 3 presenta un modelo de regresión logística binaria en aras de determinar el aporte de las variables anteriores como predictores de la presencia de síntomas en la evolución posterior al ingreso (PSEPI) en pacientes asintomáticos cuando fueron admitidos.

La prueba de Hosmer-Lemeshow demostró que no hubo diferencias significativas entre los resultados observados y los predichos por el modelo: χ^2 (prueba de Hosmer-Lemeshow)=1,239 y p=0,87.

La fórmula del modelo predictivo de PSEPI en el paciente asintomático al ingreso quedó constituida de la siguiente forma:

$$p(y = \text{PSEPI}) = 1 / (1 + \exp(7,92 - 2,42X1 - 2,015X2 - 0,2X3))$$

Dónde:

X1 (PSE: si=1 y no=0), X2 (presencia de cardiopatía isquémica: si=1 y no=0), (presencia de asma bronquial: si=1 y no=0), (presencia de elevación de la proteína C reactiva: si=1 y no=0) y valor de la exponencial (2,71828182845904)

Las probabilidades de PSEPI, según el modelo predictivo, se encuentran entre cero y 1; mientras más cercano a 1, más probabilidad tiene el paciente de padecer el evento. Se tomó como punto de corte 0,5.

Tabla 2. Variables asociadas a la presencia de síntomas posteriormente en pacientes asintomáticos al ingreso.

Variable	Síntomas al ingreso				Total	RPC* (I.C. 95 %)	x ²	p	
	Sí n=18 (56,25 %)		No n=14 (43,75 %)						
	n	%	n	%					
Comorb. CI	Sí	7	38,9	1	25	8	1,90 (1,14-3,17)	4,23	0,04
	No	11	61,1	13	92,9	24			
Comorb. AB	Sí	12	66,7	4	28,6	16	2,2 (1,0-3,99)	4,57	0,03
	No	6	33,3	10	71,4	16			
ProtCReact elevada (>5 mg/dl)	Sí	16	88,9	8	57,1	24	0,37 (0,10-1,28)	4,23	0,04
	No	2	11,1	6	42,9	8			

Abreviaturas. RPC*: Razón de productos cruzados para síntomas durante el ingreso; x²: Chi cuadrado; I.C.: Intervalo de confianza; Comorb: CI: Cardiopatía isquémica; AB: Asma bronquial; ProtCReact: Proteína C reactiva.

Tabla 3. Variables incluidas en el modelo de regresión logística para la predicción de la aparición de síntomas en la evolución clínica desde el estado asintomático al ingreso.

Variables estudiadas	B	ET	Wald	gl	Sig.	Exp(B)	IC, 95% para EXP(B)	
							Lower	Upper
Step 1 ^a								
Com. CI	2,420	1,271	3,624	1	0,04	11,242	0,931	135,739
Com. AB	2,015	,979	4,240	1	0,039	7,504	1,102	51,109
ProtCReact elevada	0,245	1,042	,055	1	0,814	1,278	0,166	9,853
Constant	-7,992	3,380	5,590	1	0,018	0,000		

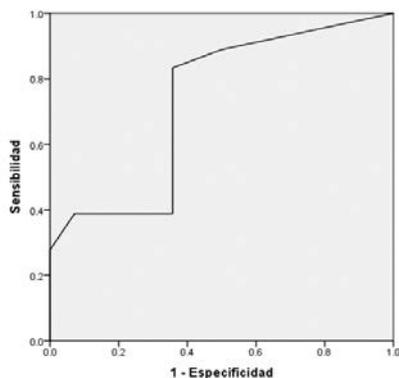
a. Variable(s) entered on step 1: APPCARDISQ, APPASMABRONQ, ProtCReact.

Abreviaturas. RPC*: Razón de productos cruzados para síntomas durante el ingreso; x²: Chi cuadrado; I.C: Intervalo de confianza; Comorb: CI: Cardiopatía isquémica; AB: Asma bronquial; ProtCReact: Proteína C reactiva.

χ^2 (prueba de Hosmer-Lemeshow)=1,239 y p=0,87.

En la figura 3 se muestra la curva ROC del modelo predictivo. El área observada bajo la curva es de 0,73, con una significación asociada al estadígrafo calculado de 0,028. Estos valores demostraron que el modelo puede predecir adecuadamente la aparición de síntomas en la evolución clínica desde el estado asintomático.

Figura 3. Curva ROC del modelo predictivo.



Área	Error típico	Sig. asintótica	Intervalo de confianza asintótico al 95%	
			Límite inferior	Límite superior
0,730	0,093	0,028	0,548	0,912

Discusión

Con el comienzo de la pandemia de Covid-19 diversos trabajos evidenciaron que el virus SARS-CoV-2 podía estar presente en la mucosa faríngea y nasal incluso días antes de la aparición de los síntomas de la enfermedad con capacidad para transmitirse.

La transmisibilidad del virus SARS-CoV-2 desde el estado asintomático en pacientes con Covid-19 ha sido reportada casi

desde los inicios de la enfermedad a finales del 2019. Zou et al 8 demostró que individuos completamente asintomáticos presentaban cargas virales semejantes a aquellos sintomáticos, lo que ha sido corroborado por diversos autores como Woelfel et al 9, los que además encontraron que el periodo de seroconversión para el paciente infectado con el SARS-CoV-2 oscila entre 6 y 12 días.

Uno de los aspectos que perpetua la trasmisión del SARS-CoV-2 de persona a persona es la transmisibilidad del virus de persona a persona desde el estado asintomático. La prevalencia reportada de Covid-19 en pacientes que no reportaron síntomas al inicio del diagnóstico es elevada y se sitúa entre el 15 % y el 55 % según diversos estudios 1,3,7-9. Lo anterior se corresponde con nuestra casuística, donde se identificó una prevalencia de pacientes que permanecieron asintomáticos durante toda la evolución de la enfermedad del 43,75 %; mientras el 56,25 % de los asintomáticos presentó síntomas entre 5 y 10 días luego de ser admitidos en el hospital.

Entre los síntomas reportados predominó la tos seca y la fiebre, lo que ha sido patente igualmente en otros trabajos publicados 9,10.

Este trabajo estudió pacientes con comorbilidades cardiovasculares crónicas que también podrían presentar otras comorbilidades asociadas. Los resultados obtenidos en la búsqueda de factores asociados al paso del estado asintomático al sintomático en estos pacientes tras el diagnóstico arrojaron tres variables que jugaron un papel importante en este contexto en nuestra casuística, la cuales son el antecedente de CI y asma bronquial (AB) unido al encontrar un valor elevado de ProtCR al ingreso.

Aunque el modelo de predicción desarrollado en este trabajo determinó que la CI como antecedente patológico personal estuvo relacionado con la aparición de síntomas en individuos asintomáticos con la Covid-19 al ingreso hospitalario. Este resultado no es de extrañar ya que el padecer de una enfermedad cardiovascular crónica de por sí sitúa a estos pacientes en un grupo de riesgo incrementado ante la infección por el SARS-CoV-2 11.

La “corona”, visible por microscopía electrónica de la familia de los coronavirus, está constituida por proteínas que protruyen llamadas “proteínas de espigas” que son esenciales para la entrada del virus a la célula humana. Estudios celulares en humanos y ratones de laboratorio han demostrado que el virus entra a la célula a través del contacto entre las proteínas de espigas y la enzima conversora de la angiotensina 2 (ACE 2 por sus siglas en inglés) El contacto de estas dos proteínas desencadena una hendidura en la proteína de espiga viral a través de la enzima proteasa transmembrana serina 2, la cual activa una cascada molecular

de eventos que lleva a la fusión de la cubierta de la membrana viral con la membrana plasmática de las células del huésped y la subsecuente entrada de contenido viral en el citoplasma 12.

Los relativos elevados niveles de expresión de ACE 2 en los cardiomiocitos podrían conducir a un riesgo incrementado a la susceptibilidad a la afectación viral que causa un efecto pleiotrópico protrombótico inflamatorio en el organismo haciéndolo más proclive a las manifestaciones clínicas de la enfermedad 13.

No ocurre diferente en el caso de las enfermedades respiratorias crónicas como AB o enfermedad pulmonar obstructiva crónica que han sido señaladas como frecuentes en su asociación a las patologías cardíacas en el paciente con la Covid-19 14,15. En ellas el virus encuentra un "terreno fértil" para su desarrollo que podría aumentar el potencial para la presencia de síntomas.

La otra variable que resulto significativa en el modelo de predicción que se presenta fueron los niveles elevados de Prot.CR Se sabe que la inflamación es uno de los mecanismos ligados a la afectación cardiovascular en la Covid-19. Dentro de la analítica sanguínea de rutina para el paciente positivo a la enfermedad ingresado en hospitales se ordena la proteína C reactiva (Prot.CR) el cual es un reconocido marcador de inflamación sistémica en el organismo humano y estrechamente relacionado con la severidad de la infección 16 y que ya ha sido relacionado con la morbilidad incrementada en el paciente con Covid-19 17-20.

Indudablemente, el modelo de predicción que se presenta necesita ser validado con una muestra superior de pacientes donde la fuerza de las variables podría variar. Sin embargo, los resultados de este trabajo pueden ser una guía y ratifican la importancia de la atención médica a los pacientes asintomáticos diagnosticados con la Covid-19, sobre todo si son cardíopatas, ya que son proclives a desarrollar síntomas o complicaciones ulteriormente 17.

Lo anterior concuerda con lo acertado del protocolo que se emplea en Cuba para la atención del paciente con Covid-19, el cual recomienda el ingreso hospitalario de todo paciente con este diagnóstico, lo que incrementa la necesaria vigilancia médica estrecha en estos casos.

De acuerdo a la bibliografía consultada, este trabajo es el primero que se presenta en Cuba con el objetivo de encontrar predictores de la aparición de síntomas en pacientes cardíopatas con el diagnóstico de Covid-19 que fueron asintomáticos al momento del ingreso.

Conclusiones

Los predictores para la aparición de síntomas en pacientes

cardiópatas con el diagnóstico de Covid-19 que fueron asintomáticos al momento del ingreso fueron los antecedentes de cardiopatía isquémica y asma bronquial, así como la proteína C reactiva elevada.

Referencias bibliográficas

- 1- Wang Y, Wang Y, Chen Y, Qin Q. Unique epidemiological and clinical features of the emerging 2019 novel coronavirus pneumonia (COVID-19) implicate special control measures. *J Med Virol.* 2020 Mar 5. doi: 10.1002/jmv.25748. [Epub ahead of print]
- 2- Chen Y, Liu Q, Guo D. Emerging coronaviruses: genome structure, replication, and pathogenesis. *J Med Virol.* 2020;92(4):418-423.
- 3- Nishiura H, Kobayashi T, Miyama T, Suzuki A, Jung SM, Hayashi K, et al. Estimation of the asymptomatic ratio of novel coronavirus infections (COVID-19). *Int J Infect Dis.* 2020 Mar 14; 94():154-155.
- 4- Ministerio de Salud Pública de la República de Cuba. Conferencia de Prensa. Cubadebate. Lunes 11 de mayo de 2020; Noticias de Salud.
- 5- Bi Q, Wu Y, Mei S, Ye C, Zou X, Zhang Z, et al. Epidemiology and transmission of COVID-19 in 391 cases and 1286 of their close contacts in Shenzhen, China: a retrospective cohort study. *Lancet Infect Dis* 2020 Apr 27. pii: S1473-3099(20)30287-5. doi: 10.1016/S1473-3099(20)30287-5.
- 6- Prognostic value of interleukin-6, C-reactive protein, and procalcitonin in patients with COVID-19. *J Clin Virol* 2020;127. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.jcv.2020.104370>.
- 7- ISCIII: 64^a Asamblea General. Declaración de Helsinki de la AMM -Principios éticos para las investigaciones médicas en seres humanos [Internet]. Fortaleza, Brasil: ISCIII; 2013 [citado 25 Ago 2017]: [aprox. 9 p.].
Disponible en: <http://www.isciii.es/ISCIII/es/contenidos/fd-investigacion/fdevaluacion/fdevaluacion-etica-investigacion/Declaracion-Helsinki-2013-Esp.pdf>.
- 8- Zou L, Ruan F, Huang M, Liang L, Huang H, Hong Z, Yu, et al. SARS-CoV-2 Viral Load in Upper Respiratory Specimens of Infected Patients. *N Engl J Med.* 2020 Mar 19; 382(12):1177-1179.
- 9- Woelfel R, Corman VM, Guggemos W, et al. Clinical presentation and virological assessment of hospitalized cases of coronavirus disease 2019 in a travel-associated transmission cluster. *medRxiv* 2020 doi:

10.1101/2020.03.05.20030502.

10- Jiang F., Deng L., Zhang L., Cai Y., Cheung C.W., Xia Z. Review of the Clinical characteristics of coronavirus disease 2019 (COVID-19) J Gen Intern Med. 2020 doi: 10.1007/s11606-020-05762-w. [online ahead of print]

11- Babapoor-Farrokhran S, Gill D, Walker J, Rasekhi RT, Bozorgnia B, Amanullah A. Myocardial injury and COVID-19: Possible mechanisms.. Life Sci. 2020 Apr 28;253:117723. doi: 10.1016/j.lfs.2020.117723. [Epub ahead of print]

12- Matsuyama S, Nagata N, Shirato K, Kawase M, Takeda M, Taguchi F. Efficient activation of the severe acute respiratory syndrome coronavirus spike protein by the transmembrane protease TMPRSS2. J Virol. 2010;84:12658–64.

13- He XW, Lai JS, Cheng J, Wang MW, Liu YJ, Xiao ZC, Xu C, Li SS, Zeng HS. [Impact of complicated myocardial injury on the clinical outcome of severe or critically ill COVID-19 patients]. Zhonghua Xin Xue Guan Bing Za Zhi. 2020 Mar 15;48(0):E011.

14- Bi Q, Wu Y, Mei S, Ye C, Zou X, Zhang Z, et al. Epidemiology and transmission of COVID-19 in 391 cases and 1286 of their close contacts in Shenzhen, China: a retrospective cohort study. Lancet Infect Dis. 2020 Apr 27. pii: S1473-3099(20)30287-5. doi: 10.1016/S1473-3099(20)30287-5. [Epub ahead of print]

15- Clerkin KJ, Fried JA, Raikhelkar J, Sayer G, Griffin JM, Masoumi A, Jain SS, Burkoff D, Kumaraiah D, Rabbani Let al. Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) and Cardiovascular Disease. Circulation. 2020 Mar 21. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.120.046941.

16- G. Seller-Pérez, M.E. Herrera-Gutiérrez, M. Lebrón-Gallardo, I. De Toro-Peinado, L. Martín-Hita, J.A. Porrás-Ballesteros. Valor de la determinación de la proteína C reactiva como marcador pronóstico y de infección en pacientes críticos. Med Clin (Barc) 2005;125:761-765.

17- Aggarwal S, Garcia-Telles N, Aggarwal G, Lavie C, Lippi G, Henry BM. Clinical features, laboratory characteristics, and outcomes of patients hospitalized with coronavirus disease 2019 (COVID-19): Early report from the United States. Diagnosis 2020; 7(2): 91–96.

18- Fan J, Wang H, Ye G, et al. Low-density lipoprotein is a potential predictor of poor prognosis in patients with coronavirus disease 2019. Metabolism 2020;154243.10.1016/j.metabol.2020.154243.

19- Liu F, Li L, Xu M, Wu J, Luo D, Zhu L, Li B, Song X, et al. Prognostic value of interleukin-6, C-reactive protein, and procalcitonin in patients with COVID-19. J Clin Virol

2020;127. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.jcv.2020.104370>.

20- Aggarwal S, Garcia-Telles N, Aggarwal G, Lavie C, Lippi G, Henry BM. Clinical features, laboratory characteristics, and outcomes of patients hospitalized with coronavirus disease 2019 (COVID-19): Early report from the United States. Diagnosis 2020; 7(2): 91–96.

DIRECCION PARA CORRESPONDENCIA: Guillermo Alberto Pérez Fernández, Hospital Universitario “Celestino Hernández Robau”. Santa Clara. Villa Clara. Cuba. E-mail: gpfholy@gmail.com

Los autores firmantes del manuscrito declaran no poseer Conflicto de intereses.

Esta obra está bajo una [licencia de Creative Commons Reconocimiento-NoComercial 4.0 Internacional](#).

