Arch méd Camagüey. 2024; 28:e10091 **Artículo original**

ISSN 1025-0255

Marcadores inflamatorios y factores que pudieran anticipar el desenlace del paciente grave con COVID-19

Inflammatory markers and factors that could anticipate the outcome of the seriously ill patient with COVID-19

Dianelis López-Corderí[1] https://orcid.org/0000-0001-9349-3745

José Aureliano Betancourt-Bethencourt[2*] https://orcid.org/0000-0003-0043-9526

Elizabeth Nicolau-Pestana[3] https://orcid.org/0000-0003-1975-3419

Millelys Castro-Consuegra[4] https://orcid.org/0000-0001-8443-3900

[1] Universidad de Ciencias Médicas. Hospital Amalia Simoni. Departamento de Inmunología. Camagüey. Cuba.

[2] Universidad de Ciencias Médicas. Centro de Inmunología y Productos Biológicos. Camagüey. Cuba.

[3] Universidad de Ciencias Médicas. Centro de Inmunología y Productos Biológicos Camagüey. Cuba.

[4] Universidad de Ciencias Médicas, Centro de Inmunología y Productos Biológicos. Camagüey. Cuba.

*Autor para la correspondencia (email): betanster@gmail.com

RESUMEN

Introducción: Se reportan marcadores inflamatorios de laboratorio relacionados con la gravedad de la COVID-19 y otros factores que tienen valor pronóstico en la evolución del paciente.

Objetivo: Identificar marcadores inflamatorios de laboratorio y factores que pudieran anticipar el desenlace del paciente grave con COVID-19 en el Hospital Clínico Quirúrgico Docente Amalia Simoni Argilagos.

Métodos: Se realizó un estudio de casos y controles durante julio de 2021. Se tomaron datos de 154 pacientes, las variables valoradas fueron: edad, sexo, si estaba grave o crítico, si era hipertenso, diabético u obeso, si tuvo ventilación mecánica, los días transcurridos en cada departamento y las cifras de lactato deshidrogenasa, proteína C reactiva e indicador neutrófilo linfocito de cada paciente. Se calcularon con el programa jamovi los estadígrafos de tendencia central y dispersión y las frecuencias absolutas y relativas, se realizó la prueba de U de Mann-Whitney para valorar diferencias

(cc) BY-NC

entre fallecidos con los demás factores. Se llevó a efecto un modelo de regresión logística para ver qué marcadores inflamatorios de laboratorio pueden anteceder el desenlace de la enfermedad. **Resultados:** El mayor riesgo de fallecer se encontró con: elevación de los marcadores inflamatorios de laboratorio neutrófilo linfocito, lactato deshidrogenasa, proteína C reactiva y además se relacionaron la ventilación mecánica, días en Unidad de cuidados intensivos (UCI), edad y antecedentes de cardiopatías isquémicas.

Conclusiones: Los marcadores inflamatorios de laboratorio neutrófilo linfocito, lactato deshidrogenasa y proteína C reactiva permiten anteceder el curso de la COVID-19. Se encontró además la influencia sobre la mortalidad de la COVID-19 de factores de riesgos como la ventilación mecánica, la cardiopatía isquémica, la edad y la estadía.

DeCS: COVID-19/mortalidad; MORTALIDAD; BIOMARCADORES; PRONÓSTICO; GRAVEDAD DEL PACIENTE.

ABSTRACT

Introduction: Laboratory inflammatory markers related to the severity of COVID-19 and other factors that have prognostic value in the patient's evolution are reported.

Objective: To identify laboratory inflammatory markers and factors that could anticipate the outcome of the seriously ill patient with COVID-19 at the Amalia Simoni Argilagos Clinical Surgical Teaching Hospital.

Methods: During July 2021, a case-control study was conducted. Data from 154 patients was collected, and the variables assessed included age, gender, severity of illness, whether they were hypertensive, diabetic, or obese, whether they had mechanical ventilation, the days elapsed in each department, and the levels of lactate dehydrogenase, C-reactive protein and neutrophil-lymphocyte indicator of each patient. Central tendency and dispersion statistics and absolute and relative frequencies were calculated with the jamovi program. The Mann-Whitney U test was performed to assess differences between deceased persons with the other factors. A logistic regression model was carried out to see which laboratory inflammatory markers can precede the outcome of the disease.

Results: The highest risk of death was found with elevation of inflammatory laboratory markers neutrophil lymphocyte, lactate dehydrogenase, C-reactive protein and mechanical ventilation, days in ICU, age, and history of ischemic heart disease were also related.

Conclusions: The laboratory inflammatory markers neutrophil lymphocyte, lactate dehydrogenase, and C-reactive protein allow us to precede the course of COVID-19. Furthermore, it was found that risk factors such as mechanical ventilation, ischemic heart disease, age, and length of stay have an influence on COVID-19 mortality.

(cc) BY-NC

DeCS: COVID-19/mortalily; MORTALILTY; BIOMARKERS; PROGNOSIS; PATIENT ACUITY.

Recibido: 10/04/2024

Aprobado: 30/09/2024

Ronda: 1

INTRODUCCIÓN

La COVID-19 es causada por el virus Sars-CoV-2 (severe acute respiratory syndrome coronavirus 2*),* por sus siglas en inglés, identificado por primera vez en Wuhan, capital de la provincia de Hubei, en la China central, cuando se reportó a un grupo de personas con neumonía de causa desconocida. El virus alcanza todas las regiones del mundo, el 11 de marzo de 2020, la Organización Mundial de la Salud (OMS) la calificó como una pandemia.[(1)]

En Cuba se ha argumentado que la edad avanzada, la enfermedad renal crónica, cardiopatía isquémica, insuficiencia cardíaca, hipertensión, diabetes, cáncer, enfermedad pulmonar obstructiva crónica, obesidad y el número de comorbilidades se relacionaron de manera significativa con la mortalidad de COVID-19 y podrían ayudar a identificar a los pacientes con mayor riesgo.[(2)]

Se han estudiado los factores pronósticos de enfermedad grave y mortalidad en pacientes con infección por SARS-CoV-2.[(3)] En Cuba se han confirmado 963 mil 566 casos al terminar el día 10 de diciembre de 2021, con 8 mil 313 fallecidos para una letalidad de 0,86 % versus 1,97 % en el mundo y 2,41 % en Las Américas.[(4)]

Diversos estudios han reportado asociaciones de marcadores inflamatorios de laboratorio con la gravedad de COVID-19, esto podría ayudar a los médicos a monitorear y evaluar la gravedad y el pronóstico de COVID-19.[(5)] Factores clínicos y paraclínicos tienen valor pronóstico en la evolución del paciente. En adultos, la linfopenia, el incremento de lactato deshidrogenasa (LDH), proteína C reactiva (PCR) y del dímero son observados. Se estudian otras pruebas de laboratorio, la interleuquina 6 (IL-6), procalcitonina, recuento linfocitario y de plaquetas, la troponina I y el índice de neutrófilos/linfocitos (INL).[(6)]

La tormenta de citocinas produce síndrome de distrés respiratorio que puede ser mortal; por lo que, se debe reconocer de manera oportuna en las etapas iniciales mediante la medición de los marcadores inflamatorios, con el fin de pronosticar la gravedad de la enfermedad. El índice neutrófilo-linfocito (INL) es el cociente entre el número absoluto de neutrófilos y el número absoluto de linfocitos y constituye un novedoso marcador de inflamación subclínica con valor pronóstico en enfermedades cardiovasculares, oncológicas e infecciosas. El INL se puede obtener a partir de los datos del hemograma, lo cual representa un costo mucho menor con respecto a los otros marcadores conocidos.

(cc) BY-NC

Profesionales sugieren que un aumento en el INL predice enfermedad grave por la COVID-19.

En trabajos realizados en población china, utilizaron el valor de INL con distintos puntos de corte y en distintos momentos de la enfermedad.[7]

La importancia clínica sobre los diferentes marcadores de inflamación en la COVID-19 radica en reflejar la presencia y la intensidad de algún proceso inflamatorio, la medición de los mismos no es específica para ninguna enfermedad. Entre ellos se encuentra a los leucocitos, interleucina 6 (IL6), proteína C reactiva (PCR), ferritina, procalcitonina y dímero D. Estos marcadores de la inflamación pueden predecir la evolución a un síndrome de distrés respiratorio agudo y son útiles para el pronóstico de la infección, desafortunadamente no hay reactivos para trabajar con ferritina, procalcitonina y dímero D. La proteína C reactiva es un reactante de fase aguda producida a nivel hepático estimulada por la IL6, se caracteriza por ser inespecífica y es considerado un marcador biológico de infección, inflamación y daños de los tejidos. Se han reportado varios estudios en los que se determina que niveles altos de proteína C reactiva, pueden ser predictores de mayor gravedad de la enfermedad, siendo los mismos factores de riesgo para el desarrollo del síndrome de distrés respiratorio agudo (SDRA).[8]

La determinación de la enzima LDH, tiene una gran variedad de aplicaciones clínicas, se tiene en cuenta que es considerada como un indicador de masa tumoral y su aumento constituye un signo de mal pronóstico. Las enzimas generadas durante el metabolismo celular pueden modificar sus concentraciones frente a diversos fenómenos fisiopatológicos, siendo así válida su cuantificación en suero para procesar ciertos diagnósticos. La LDH puede estar relacionada con la función respiratoria (PaO2/FiO2) y ser un predictor de insuficiencia respiratoria en pacientes con COVID-19.

La LDH debe considerarse una prueba útil para la identificación temprana de pacientes que requieren un control respiratorio más estricto y terapias de apoyo más agresivas para evitar un mal pronóstico. [9]

El objetivo del trabajo estribó en identificar marcadores inflamatorios de laboratorio y otros factores que pudieran anticipar el desenlace del paciente grave con COVID-19 en el Hospital Clínico Quirúrgico Docente Amalia Simoni Argilagos de la provincia Camagüey.

MÉTODOS

Se realizó un estudio longitudinal, retrospectivo analítico de casos y controles anidados en una cohorte. Durante julio de 2021 se tomaron los datos de los registros de 154 pacientes que estuvieron en la Unidad de Cuidados Intensivos (UCI) del Hospital Clínico Quirúrgico Docente Amalia Simoni Argilagos de la provincia Camagüey, las variables tomadas fueron: edad, sexo, si estaba grave o crítico, si era hipertenso, diabético u obeso, si tuvo ventilación mecánica, los días transcurridos en

(cc) BY-NC

cada departamento y las cifras de lactato deshidrogenasa (LDH), proteína C reactiva (PCR) e indicador neutrófilo linfocito (INL) de cada paciente.

Se calcularon con el programa jamovi,[10] los estadígrafos de tendencia central y dispersión de las variables cuantitativas y las frecuencias absolutas y relativas del resto, se realizó la prueba de U de Mann-Whitney con la variable de agrupación fallecido y las demás variables. Se llevó a efecto un modelo de regresión logística para ver que variables pudieran anteceder el desenlace de la enfermedad.

El trabajo fue revisado por el Comité de Ética de Investigación en Salud y se garantizó el anonimato de los pacientes.

RESULTADOS

Se registraron datos de 154 pacientes, de ellos 101 hombres y 53 mujeres, sus edades tuvieron un rango entre 25 y 95 años con una edad promedio de 61,3. Se encontró que a mayor edad es más alto el riesgo de fallecer según la prueba de U de Mann-Whitney. De acuerdo a la prueba de U de Mann-Whitney la edad avanzada, la hipertensión arterial, la cardiopatía isquémica, la ventilación y el

Tabla 1 Diferencias de las variables estudiadas entre fallecidos y no fallecidos

	U de Mann-Whitney	1702	p
Edad	U de Mann-	2447	< .001
Hipertensión arterial	Whitney	2392	0.096
Cardiopatía isquémica	U de Mann-	184	0.009
Ventilación	Whitney	1637	< .001
	U de Mann-	1702	< .001
Estadío en UCI	Whitney		
	U de Mann-Whitney		
	U de Mann-Whitney		

Nota. H_a $\mu_{Fallecido} \neq \mu_{No_fallecido}$

En el modelo de regresión logística llevado a efecto se confirmó el valor predictivo de los marcadores inflamatorios de laboratorio de cada paciente, los que podrían utilizarse para anteceder el desenlace de la enfermedad (Tabla 2).

Tabla 2 Modelo de regresión logística

Predictor	Estimador	EE	Z	p
Constante	1.66320	0.99512	1.67	0.095
INL	-0.49790	0.14151	-3.52	< .001
Proteína C reactiva	0.49012	0.20583	2.38	0.017
LDH	-0.00384	0.00172	-2.23	0.026

(cc) BY-NC

DISCUSIÓN

Resultados similares a los obtenidos en la experiencia con el indicador neutrófilo linfocito han sido descritas como un buen predictor de la futura evolución de la COVID 19.[8,9] El índice neutrófilos/linfocitos (INL) ha tomado interés en los estudios como biomarcador sérico para definir la gravedad. Como en el trabajo, el modelo de regresión logística múltiple mostró asociación entre INL y mortalidad.[11] De manera similar a la investigación se determinó que el INL es de utilidad para predecir la mortalidad en pacientes con COVID-19,[12] aspecto que se confirmó en México en un estudio transversal analítico de pacientes hospitalizados por COVID-19 grave en un hospital de especialidades.[13]

Al evaluar el papel de la LDH, Bartziokas y Kostikas,[14] Henry et al.,[15] y Wu et al.,[16] plantean que este es un rápido biomarcador eficaz, asequible y ampliamente disponible que pueden predecir los pacientes con el mayor riesgo, lo que les permite ser priorizados y así reducir la tasa de mortalidad.

De manera similar al estudio presentado se llevó a efecto un trabajo por Tan et al.,[17] y Wan et al.,[18] quienes plantearon que el nivel elevado de proteína C reactiva puede ser un marcador temprano para predecir el riesgo de gravedad de COVID-19 y puede ser un valioso indicador temprano en la predicción de la posibilidad de progresión de desde una etapa temprana para el tratamiento precoz.

En otros estudios, la edad, la proteína C reactiva y la LDH fueron más altas en los pacientes que fallecieron respecto de los supervivientes. En la investigación los modelos confirmaron a la edad, la proteína C reactiva y la LDH que se comportaron como factores predictivos de mortalidad en los pacientes críticos ingresados en cuidados intensivos.[19]

En otra investigación se argumenta que el aumento de la proteína C reactiva entre los días 4-7 después del ingreso hospitalario y la oximetría de ingreso inferior al 80 % se asociaron con mortalidad hospitalaria en el 71 % de los casos.[20]

Otras investigaciones mostraron que la edad avanzada, la linfopenia, la saturación de oxígeno mayor de 90 %, valores elevados de creatinina y troponina Ic, se asociaron de manera independiente con mayor mortalidad en pacientes hospitalizados con COVID-19, lo que podría ayudar a los médicos a identificar a los pacientes con mal pronóstico para su manejo y tratamiento.[20]

Se argumenta que el poder mecánico está relacionado con el agravamiento de la disfunción multiorgánica en pacientes sometidos a ventilación mecánica por la COVID-19, este aspecto es un predictor de lesión pulmonar inducida por el ventilador y está asociada a la mortalidad. Prácticas similares al trabajo presentado en cuanto a la intensidad de la ventilación mecánica y agravamiento de la disfunción multiorgánica por la COVID-19 han sido analizadas.[21]

En estudios realizados en Cuba llevados a cabo por León et al.,[22] se demostró que la edad avanzada, la enfermedad renal crónica, cardiopatía isquémica, insuficiencia cardíaca, hipertensión, diabetes, cáncer, enfermedad pulmonar obstructiva crónica, obesidad y el número de comorbilidades

(cc) BY-NC

se relacionaron de manera significativa con la mortalidad y podrían ayudar a identificar a los pacientes con mayor riesgo.

De acuerdo a Salazar et al.,[23] la hipertensión, la diabetes, la enfermedad cerebrovascular y la cardiopatía isquémica son más frecuentes en los pacientes que requieren cuidados críticos o fallecen por COVID-19. En el estudio la cardiopatía isquémica fue un factor que favoreció la muerte.

Como se manifestó en la investigación, la morbilidad y la mortalidad por la COVID-19 es variable para ambos sexos, aunque estudios recientes reportaron que los hombres tienen un riesgo mayor de enfermedad grave y muerte en relación a las mujeres.[24]

CONCLUSIONES

Los valores elevados de los indicadores: INL, Proteina C reactica y LDH pueden reflejar el riesgo de fallecer del paciente que ingresa a la UCI.

Se encontró además la influencia sobre la mortalidad de la COVID-19 de factores de riesgos como la ventilación mecánica, la cardiopatía isquémica y la estadía.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Serra Valdés MÁ. Infección respiratoria aguda por COVID-19: una amenaza evidente. Rev habanera cienc méd [Internet]. 2020[citado 10 Abr 2024]; 19(1):1-5. Disponible en: http://scielo.sld.cu/pdf/rhcm/v19n1/1729-519X-rhcm-19011.pdf

2. León Álvarez JL, Calderón Martínez M, Gutiérrez Rojas AR. Análisis de mortalidad y comorbilidad por Covid-19 en Cuba. Rev cuban med [Internet]. 2021 [citado 10 Abr 2024]; 60(2). Disponible en: http://scielo.sld.cu/pdf/med/v60n2/1561302Xmed-60-02-e2117.pdf

3. Motta JC, Novoa D, Gómez CC, Moreno J, Vargas L, Pérez J, et al. Factores pronósticos en pacientes hospitalizados con diagnóstico de infección por SARS-CoV-2 en Bogotá, Colombia. Bioméd [Internet]. 2020 [citado 10 Abr 2024]; 40(supl 2):116-30. Disponible en: http://www.scielo.org.co/scielo.php?pid=S0120415720200006001 16&script=sci_arttext

4. Vela Valdés J. Los principios de la salud pública socialista cubana ante la pandemia de COVID-19. Rev Cubana Salud Pública [Internet]. 2021 [citado 10 Abr 2024]; 46(Supl 1). Disponible en: https://www.scielosp.org/pdf/rcsp/2020.v46suppl1/e2791/es

5. Zeng F, Huang Y, Guo Y, Yin M, Chen X, Xiao L, et al. Association of inflammatory markers with the severity of COVID-19: A meta-analysis. International Journal of Infectious Diseases [Internet]. 2020 [citado 10 Abr 2024]; 96: 467-474. Disponible en: https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1201971220303623

(cc) BY-NC

6. Ferrer Castro JE, Sánchez Hernández E, Poulout Mendoza A, del Río Caballero G, Figueredo Sánchez D. Caracterización clínica y epidemiológica de pacientes confirmados con la COVID-19 en la provincia de Santiago de Cuba. Medisan [Internet]. 2020 [citado 10 Abr 2024]; 24(3):473-85. Disponible en: http://scielo.sld.cu/pdf/san/v24n3/1029-3019-san-24-03-473.pdf

7. Basbus L, Lapidus MI, Martingano I, Puga MC, Pollán J. Índice neutrófilo-linfocito como factor pronóstico de COVID-19. Medicina (Buenos Aires) [Internet]. 2020 [citado 10 Abr 2024]; 80:31-6. Disponible en: http://www.scielo.org.ar/scielo.php?pid=S002576802020000500005&script=sci_arttext

8. Lopez Valencia JA, Ordoñez Chacha PR, Encalada Torres LE. Valor pronóstico de marcadores de la inflamación en Covid-19. "Lo que debemos conocer". Ateneo [Internet]. 2021 [citado 10 Abr 2024]; 23(2):98-115. Disponible en: http://colegiomedicosazuay.ec/ojs/index.php/ateneo/article/view/169/166

9. Poggiali E, Zaino D, Immovilli P, Rovero L, Losi G, Dacrema A, et al. Lactate dehydrogenase and C-reactive protein as predictors of respiratory failure in CoVID-19 patients. Clinica chimica acta [Internet]. 2020 [citado 10 Abr 2024]; 509:135-8. Disponible en: https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S000989812030276X

10. de la Torre Rodríguez M, Junco Bringa D, Marrero Pérez MD, Rodríguez Soto I. Software Jamovi en la docencia de la asignatura Metodología de la Investigación. Educ med super [Internet].2023 [citado 10 Abr 2024]; 37(4). Disponible en: http://scielo.sld.cu/scielo.php?pid=S0864214120230004000009&script=sci_arttext

11. Carreras M, Dasque C, Stolar M, Parodi MN, Barrios RN, Estramiana Y, et al. Importancia del índice neutrófilo-linfocito en su asociación con mortalidad en pacientes con COVID-19: Experiencia en un centro de salud en Argentina. Rev chil infectol [Internet]. 2021 [citado 10 Abr 2024]; 38(6):768-73. Disponible en: https://www.scielo.cl/scielo.php?pid=S071610182021000600768&script=sci_arttext&tlng=pt

12. Ramos Peñafiel CO, Santos González B, Flores López EN, Galván Flores F, Hernández Vázquez L, Santoyo Sánchez A, et al. Utilidad de los índices neutrófilo/linfocito, monocito/linfocito y linfocito/plaqueta para el pronóstico de complicaciones asociadas a COVID-19. Gac Méd Méx [Internet]. 2020 [citado 10 Abr 2024]; 156(5):413-9. Disponible en: https://www.scielo.org.mx/scielo.php?pid=S0016381320200005004 13&script=sci_arttext

13. Albarrán Sánchez A, González Ríos RD, Alberti Minutti P, Noyola García ME, Contreras García CE, Anda Garay JC, et al. Asociación de los índices neutrófilo/linfocito y linfocito/proteína C reactiva con mortalidad por COVID-19. Ga Méd Méx [Internet]. 2020 [citado 10 Abr 2024]; 156(6):563-8. Disponible en: https://www.scielo.org.mx/scielo.php?pid=S0016381320200006005 63&script=sci_arttext

14. Bartziokas K, Kostikas K. Lactate dehydrogenase, COVID-19 and mortality. Medicina Clinica

(cc) BY-NC

(English Ed) [Internet]. 2021 [citado 10 Abr 2024]; 156(1):37. Disponible en: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7832973/pdf/main.pdf

15. Henry BM, Aggarwal G, Wong J, Benoit S, Vikse J, Plebani M, et al. Lactate dehydrogenase levels predict coronavirus disease 2019 (COVID-19) severity and mortality: A pooled analysis. The American journal of emergency medicine [Internet]. 2020 [citado 10 Abr 2024]; 38(9):1722-6. Disponible en: https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0735675720304368

16. Wu M-y, Yao L, Wang Y, Zhu X-y, Wang X-f, Tang P-j, et al. Clinical evaluation of potential usefulness of serum lactate dehydrogenase (LDH) in 2019 novel coronavirus (COVID-19) pneumonia. Respiratory Research [Internet]. 2020 [citado 10 Abr 2024]; 21(1):1-6. Disponible en: https://link.springer.com/article/10.1186/s12931-020-01427-8

17. Tan C, Huang Y, Shi F, Tan K, Ma Q, Chen Y, et al. C-reactive protein correlates with computed tomographic findings and predicts severe COVID-19 early. Journal of medical virology [Internet]. 2020 [citado 10 Abr 2024]; 92(7):856-62. Disponible en: https://onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.1002/jmv.25871

18. Wang G, Wu C, Zhang Q, Wu F, Yu B, Lv J, et al. C-reactive protein level may predict the risk of COVID-19 aggravation. Open forum infectious diseases [Internet]. 2020 [citado 10 Abr 2024]; 7(5). Disponible en: https://academic.oup.com/ofid/article-abstract/7/5/ofaa153/5826961

19. Olave MZ, Contreras MG. Factores asociados a severidad y mortalidad por COVID-19 en pacientes con diabetes mellitus hospitalizados; Hospital Regional del Cusco 2020-2021. SITUA [Internet]. 2021 [citado 10 Abr 2024]; 24(2).Disponible en: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7654225/pdf/main.pdf

20. Fernández Ibáñez JM, Morales Ballesteros MC, Galindo Andújar MÁ, Fernández Anguita MJ, Arias Árias Á, Barberá Farré JR. Factores de riesgo de mortalidad en pacientes mayores de 65 años hospitalizados por COVID-19. Rev Esp de Geriatr Gerontol [Internet]. 2022 [citado 10 Abr 2024]; 57(1):6-12. Disponible en: https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0211139X21001761

21. Delgado Serrano RdJ, Hernández Oliva M. Relación entre intensidad de la ventilación mecánica y agravamiento de la disfunción multiorgánica por la COVID-19. Rev habanera cienc méd [Internet]. 2022 [citado 10 Abr 2024]; 21(2). Disponible en: http://scielo.sld.cu/scielo.php?pid=S1729519X2022000200006&script=sci_arttext

22. León Álvarez JL, Calderón MM, Gutiérrez RAR. Análisis de mortalidad y comorbilidad por Covid-19 en Cuba. Rev cuban med [Internet]. 2021 [citado 10 Abr 2024]; 60(2):1-11. Disponible en: https://www.medigraphic.com/cgibin/new/resumen.cgi?IDARTICULO=107684

23. Salazar M, Barochiner J, Espeche W, Ennis I. COVID-19, hipertensión y enfermedad cardiovascular. Hipertensión y riesgo vascular [Internet]. 2020 [citado 10 Abr 2024]; 37(4):176-80.Disponible en: https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1889183720300659

(cc) BY-NC

24. Suárez MS, Perera JH. ¿Predomina la mortalidad por la COVID-19 en el sexo masculino? Boletín científico del CIMEQ [Internet]. 2020 [citado 10 Abr 2024]; 1(15):6-7. Disponible en: https://files.sld.cu/cimeq/files/2020/06/Bol-CCimeq-2020-1-15-pag6-7.pdf

CONFLICTOS DE INTERESES

Los autores declaran no tener conflictos de intereses.

DECLARACIÓN DE AUTORÍA

Dianelis López-Corderí (Proceso de investigación. Curación de datos. Análisis formal. Diseño de la metodología).

José Aureliano. Betancourt-Bethencourt (Conceptualización. Curación de datos. Proceso de investigación. Análisis formal. Diseño de la metodología. Creación de modelos. *Software.* Redacción del borrador original. Preparación, creación y presentación del trabajo publicado, específicamente la redacción del borrador inicial (incluyendo la traducción correcta. Redacción, revisión y edición. Estadística).

Elizabeth Nicolau-Pestana (Conceptualización. Desarrollo o diseño de la metodología. Redacción del borrador inicial).

Millelys Castro-Consuegra (Conceptualización. Desarrollo o diseño de la metodología, redacción del borrador inicial).

(cc) BY-NC