

Descompensación de las enfermedades crónicas y resultados clínicos en pacientes graves y críticos por COVID-19

Decompensated chronic diseases and clinical outcomes in patients with severe and critical COVID-19

Frank Daniel Martos-Benítez^{1,2*} <https://orcid.org/0000-0001-7551-5373>

Tania Margarita Cruz Hernández^{1,3} <https://orcid.org/0000-0002-5356-7989>

Julio César Serra-Rodríguez^{4,5} <https://orcid.org/0000-0002-4800-4065>

Luis Enrique Pérez-Ulloa^{1,6} <https://orcid.org/0000-0002-9431-3432>

Henry Díaz-Londres^{1,7} <https://orcid.org/0000-0002-4676-0633>

¹Universidad de Ciencias Médicas de La Habana. Cuba.

²Hospital Docente Clínico Quirúrgico Hermanos Ameijeiras, Unidad de Cuidados Intensivos 8B. La Habana, Cuba.

³Ministerio de Salud Pública. La Habana, Cuba.

⁴Universidad de Ciencias Médicas de Santiago de Cuba.

⁵Hospital General Dr. Juan Bruno Zayas, Unidad de Cuidados Intensivos. Santiago de Cuba.

⁶Servicios Médicos Cubanos. La Habana, Cuba.

⁷Hospital Docente Clínico Quirúrgico Julio Trigo López. La Habana, Cuba.

* Autor para la correspondencia: fdmartos@infomed.sld.cu.

RESUMEN

Introducción: En los pacientes con COVID-19 que desarrollan una enfermedad grave o crítica, la prevalencia de enfermedades crónicas es alta, y se asocia con una mayor mortalidad.

Objetivo: Evaluar la relación entre la descompensación de enfermedades crónicas y los resultados clínicos en pacientes graves y críticos por COVID-19.

Métodos: Estudio de cohorte prospectivo en 32 pacientes graves o críticos por COVID-19 con más de 24 horas de estadía en la Unidad de Cuidados Intensivos del Hospital Clínico Quirúrgico Ambrosio Grillo, Santiago de Cuba, entre enero y febrero del 2021. Se analizó la descompensación de enfermedades crónicas en las primeras 24 horas de ingreso en la Unidad de Cuidados Intensivos. La variable de respuesta primaria fue la mortalidad.

Resultados: La media de edad fue de 72,2 años (*desviación estándar* 12,4 años) y el 56,3 % era del sexo masculino. El 40,6 % de los pacientes estaba en estado grave y el 59,4 % en estado crítico, la puntuación SOFA media fue de 5,1 (*desviación estándar* 3,5 puntos) y el 59,4 % tenía una afectación pulmonar mayor del 50 % en la radiografía de tórax. El 56,2 % requirió ventilación no invasiva y el 34,4 % ventilación invasiva. En 19 pacientes (59,4 %) se halló alguna descompensación de enfermedades crónicas; las más frecuente fueron la diabetes mellitus descompensada (13 casos; 40,6 %), hipertensión arterial descompensada (10 casos; 31,3 %) y enfermedad renal crónica agudizada (9 casos; 28,1 %). La enfermedad crónica descompensada se asoció con mayor mortalidad (13,3 % vs. 70,0 %; $p = 0,021$) y agravamiento de la COVID-19 (30,8 % vs. 78,9 %; $p = 0,018$).

Conclusiones: La descompensación de enfermedades crónicas es frecuente en los pacientes graves y críticos por COVID-19 y se relaciona con peores resultados clínicos.

Palabras clave: COVID-19; diabetes mellitus; enfermedad crónica; enfermedad renal crónica; hipertensión arterial; inflamación; mortalidad; SARS-CoV-2.

ABSTRACT

Introduction: Prevalence of chronic diseases is high in patients with severe or critical COVID-19 and is associated with increased mortality.

Objective: To evaluate the relationship between decompensated chronic diseases and clinical outcomes in severe and critically ill COVID-19 patients.

Methods: A prospective cohort study of 32 severe and critically ill COVID-19 patients with > 24 hours' length of intensive care unit stay in the Ambrosio Grillo Hospital from Santiago de Cuba between January and February 2021. Decompensated chronic diseases within 24 hours after intensive care unit admission were explored. Primary outcome variable was the mortality.

Results: The mean age of patients was 72.2 years (*standard deviation* 12.4 years) and 56.3% of them were males. Severe and critically ill patients were 40.6% and 59.4%, respectively. The mean SOFA score was 5.1 (*standard deviation* 3.5 points), 59.4% of patients had > 50% involvement in chest x-ray, and 56.2% required noninvasive ventilation and 34.4% invasive ventilatory support. Decompensated chronic diseases were found in 19 patients (59.4%); decompensated diabetes mellitus (13 cases; 40.6%), decompensated hypertension (10 cases; 31.3%) and acuted chronic kidney disease (9 cases; 28.1%) were the most common. Decompensated chronic diseases were associated with higher mortality (13.3% vs. 70.0%; $p=0.021$) and worsen COVID-19 (30.8% vs. 78.9%; $p=0.018$).

Conclusions: Decompensated chronic diseases are common disorders in severe and critically ill COVID-19 patients and are related to worse clinical outcomes.

Keywords: chronic disease; chronic kidney disease; COVID-19; diabetes mellitus; hypertension; inflammation; mortality; SARS-CoV-2.

Recibido: 03/11/2021

Aceptado: 28/12/2021

Introducción

Las enfermedades crónicas son altamente prevalentes en los pacientes con COVID-19.^(1,2) Los pacientes ancianos y los que tienen antecedentes de enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC), hipertensión arterial (HTA), obesidad, diabetes mellitus (DM), enfermedad renal crónica (ERC) y cáncer tienen mayor riesgo de presentar las formas graves de la enfermedad y de fallecer.^(2,3) En los pacientes con COVID-19 que desarrollan una enfermedad grave o crítica, la prevalencia de enfermedades crónicas es alta y se asocia con una mayor mortalidad.^(4,5)

De acuerdo con el conocimiento de los autores, es el primer estudio que se realiza en Cuba que aborda la descompensación de las enfermedades crónicas (DEC). Después de la extensa revisión de la literatura, existen pocos trabajos relacionados con este tema a nivel internacional, lo cual abre un abanico de posibilidades para futuras investigaciones.

La enfermedad por coronavirus 2019 (COVID-19) es causada por el coronavirus del síndrome respiratorio agudo severo 2 (SARS-CoV-2). Este es un virus que suele agredir las vías respiratorias superiores, pero en el 15 % de los casos se desarrolla una neumonía viral con insuficiencia respiratoria aguda hipoxémica y necesidad de admisión en la unidad de cuidados intensivos (UCI).⁽⁶⁾ Desde el inicio de la pandemia hasta el 29 de marzo del 2021, el SARS-CoV-2 ha contagiado a más de 238 millones de personas en todo el mundo y han fallecido más de cuatro millones.⁽⁷⁾ La región americana es una de las más afectadas, principalmente Estados Unidos de América y Brasil. Al cierre del día 9 de octubre del 2021, en Cuba se habían enfermado más de 918 383 personas, con una mortalidad de 0,85 %.⁽⁸⁾

Un estudio reciente demostró que las enfermedades crónicas específicas tienen un impacto diferente sobre los resultados clínicos entre los pacientes con y sin COVID-19,⁽⁹⁾ lo cual indica la necesidad de una evaluación personalizada de cada paciente para evitar las complicaciones. La afectación del sistema renina-angiotensina-aldosterona,⁽¹⁰⁾ la disfunción endotelial⁽¹¹⁾ y los polimorfismos de nucleótido único en el ADN⁽¹²⁾ contribuyen a explicar estos hallazgos; sin embargo, todavía no se conocen todos los mecanismos implicados.

La presente investigación contribuye al entendimiento de los factores relacionados con la progresión de la enfermedad y la mortalidad de los pacientes con COVID-19.

El propósito de este estudio es evaluar la relación entre la descompensación de las enfermedades crónicas y los resultados clínicos en pacientes graves y críticos por COVID-19.

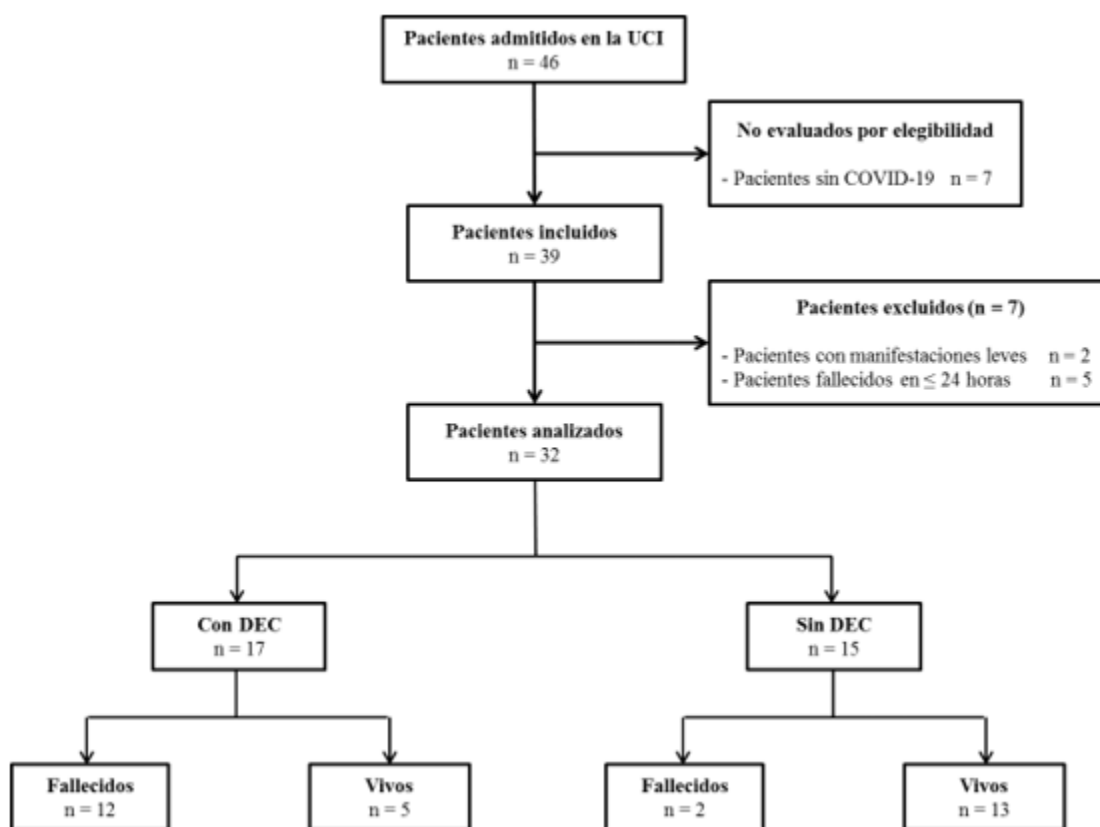
Métodos

Se realizó un estudio exploratorio, de cohorte prospectivo, entre enero y febrero del 2021 de 32 pacientes ingresados en la UCI del Hospital Clínico Quirúrgico Ambrosio Grillo de Santiago de Cuba.

Se incluyó a los pacientes que presentaron un diagnóstico confirmado de COVID-19 mediante el análisis de reacción en cadena de la polimerasa en tiempo real de muestra nasofaríngea, secreciones endotraqueales (solo para pacientes intubados) o tejido pulmonar (solo para casos fallecidos) (Fig. 1).

Se excluyó a los pacientes que no reunieron los criterios de paciente grave o crítico según la versión 1.6 del Protocolo de Actuación Nacional para la COVID-19,⁽¹³⁾ así como los que fallecieron en las primeras 24 horas de ingreso en la UCI.

Todos los pacientes fueron atendidos siguiendo la versión 1.6 del Protocolo de Actuación Nacional para la COVID-19, el cual comprende el tratamiento farmacológico y no farmacológico de los casos sospechosos y confirmados. El tratamiento no farmacológico incluye la oxigenoterapia y el apoyo ventilatorio no invasivo (VNI) e invasivo (VMI) para los casos graves y críticos.⁽¹³⁾



DEC: descompensación de enfermedades crónicas; UCI: unidad de cuidados intensivos

Fig. 1. Diagrama de flujo de los pacientes participantes.

En las primeras 24 horas de la admisión de los pacientes en la UCI se comenzaron a recolectar las variables: edad, sexo, hábito de fumar activo, antecedentes de enfermedades crónicas (EPOC, asma bronquial, HTA, enfermedad cardiovascular diferente a hipertensión arterial, diabetes mellitus, obesidad, enfermedad del tiroides, enfermedad cerebrovascular, demencia,

enfermedad renal crónica, hepatopatía crónica, cáncer y enfermedad autoinmune sistémica), tiempo desde el inicio de los síntomas hasta el primer contacto médico, tiempo desde el inicio de los síntomas hasta el ingreso en la UCI, tipo de paciente (sospechoso o confirmado), gravedad de la enfermedad (grave o crítica), temperatura axilar, frecuencia respiratoria, parámetros de la gasometría arterial, frecuencia cardiaca, presión arterial, ritmo diurético, síndrome de distrés respiratorio agudo (SDRA), estado de *shock* y trastorno del nivel de conciencia (dado por escala de coma de Glasgow ≤ 13 puntos), conteo global de leucocitos, neutrófilos y linfocitos, índice neutrófilo/linfocito (dado por el conteo absoluto de neutrófilos dividido por el conteo absoluto de linfocitos), conteo plaquetario, tiempo de tromboplastina parcial activado (aTPT), tiempo de protrombina, glicemia, creatinina, bilirrubina total, lactato deshidrogenasa, dímero D cualitativo (positivo o negativo), proteína C reactiva cualitativa (positiva o negativa), afectación pulmonar en la radiografía de tórax evaluado por la escala RALE simplificada (a cada pulmón se le asignó una puntuación de 0-4, dependiendo de la extensión de la opacidad pulmonar: 0 = ausencia de opacidad; 1 ≤ 25 %; 2 = 26-50 %; 3 = 51-75 %; 4 = > 75 %); la puntuación RALE total = puntuación del pulmón derecho + puntuación del pulmón izquierdo),⁽¹⁴⁾ puntuación de la escala Sequential Organ Failure Assesment (SOFA) y tipo de tratamiento respiratorio (oxígeno, VNI intermitente, VNI continua o VMI). El paciente grave se definió ante la presencia de RALE simplificado > 2 , saturación arterial de oxígeno < 90 % o requerimiento de VMI; el paciente crítico se definió con la presencia de SDRA, sepsis o *shock* séptico.⁽¹³⁾

Descompensación de enfermedades crónicas: La presencia de DEC en las primeras 24 horas de ingreso en la UCI se evaluó sobre la base de los criterios siguientes: exacerbación grave de la EPOC, o sea, empeoramiento de los síntomas respiratorios (disnea, tos, incremento del volumen o cambio en la calidad del esputo) con insuficiencia respiratoria aguda y necesidad de apoyo ventilatorio;⁽¹⁵⁾ exacerbación grave del asma bronquial dada por disnea que dificulta el habla, frecuencia respiratoria mayor de 30 respiraciones/min, trastorno de conciencia (somnolencia, confusión o agitación), uso de músculos accesorios de la respiración, frecuencia cardiaca mayor de 120 latidos/min, pulso paradójico, hipoxemia o hipercapnia;⁽¹⁶⁾ HTA descompensada: HTA nueva (presión arterial $\geq 140/90$ mmHg en dos o más mediciones sin tratamiento previo), HTA no controlada (no se logran cifras de presión arterial $< 140/90$ mmHg a pesar del tratamiento), HTA resistente (presión arterial $\geq 140/90$ mmHg a

pesar del uso de 3 fármacos antihipertensivos o más, uno de ellos un diurético) o crisis hipertensiva (*urgencia*: presión arterial > 180/120 mmHg sin lesión de un órgano diana; *emergencia*: presión arterial > 180/120 mmHg con lesión de un órgano diana);⁽¹⁷⁾ insuficiencia cardiaca descompensada: presencia de signos relacionados con elevación de las presiones de llenado ventricular: crepitantes bibasales, tercer ruido cardiaco, distensión de las venas yugulares, reflejo hepatoyugular, hepatomegalia, ascitis, edemas periféricos, derrame pleural; o presencia de signos relacionados con hipoperfusión tisular: hipotensión arterial, piel fría, oliguria/anuria y desorientación;⁽¹⁸⁾ DM descompensada: glicemia mayor de 10 mmol/L en dos o más mediciones o crisis hiperglicémica (cetoacidosis diabética o estado hiperosmolar no cetósico);⁽¹⁹⁾ y ERC agudizada: incremento en la creatinina sérica mayor o igual a 26,5 $\mu\text{mol/L}$ en las últimas 48 horas, incremento en la creatinina sérica mayor o igual a 1,5 veces respecto a la basal en los últimos 7 días o ritmo diurético menor de 0,5 mL/kg/h en 6 horas.⁽²⁰⁾

No se exploraron otras enfermedades crónicas (p. ej., obesidad, cáncer, etc.), pues estas no tienen un contexto clínico de descompensación.

La variable de respuesta primaria evaluada fue la mortalidad en la UCI. Otras variables de interés fueron: estadía en la UCI, agravamiento de la enfermedad, cambio de VNI a VMI, tiempo de VMI, necesidad de aminas vasopresoras (norepinefrina, dopamina o epinefrina) y necesidad de terapia de remplazo renal (TRR). El agravamiento de la enfermedad se definió como el cambio del estado grave a crítico, necesidad de nuevo apoyo vital o su incremento (aminas vasoactivas o TRR), aumento mayor o igual a 2 puntos en la escala SOFA, incremento en la puntuación de la escala RALE simplificada o aumento en la gravedad del SDRA.

Las variables categóricas se muestran en conteo y porcentaje; las variables cuantitativas en media con desviación estándar (DE). La distribución normal se comprobó con la prueba de Kolmogorov-Smirnov y el gráfico Q-Q.

La diferencia entre grupos se evaluó mediante la prueba de chi-cuadrado (χ^2) con corrección de Yates o la prueba exacta de Fisher (solo cuando más del 20 % de las celdas en una tabla de contingencia de 2 x 2 tuvieron una frecuencia esperada menor de 5) para las variables cualitativas y la prueba T de Student para las variables cuantitativas. La relación entre la mortalidad y las variables ordinales “escala RALE simplificada” y “tipo de tratamiento

respiratorio” se evaluó mediante la prueba *d* de Somer, donde se utilizó la mortalidad como variable dependiente. Las pruebas de hipótesis se consideraron significativas con un valor de *p* bilateral menor de 0,05.

Los datos se analizaron mediante el programa IBM® SPSS® Statistics v. 23.0 (IBM, Chicago, IL, USA).

El presente estudio fue aprobado por el Consejo Científico de las instituciones participantes. La investigación se realizó conforme a los principios de la ética médica y la Declaración de Helsinki. Se procedió según las normas éticas institucionales y nacionales vigentes.

Resultados

En los 32 pacientes estudiados, la media de edad fue de 72,2 años (DE 12,4 años), el 56,3 % era del sexo masculino y el 46,9 % era fumador activo. Ocho pacientes (25,0 %) ingresaron en la UCI como caso sospechoso, con resultado posterior confirmado para COVID-19. La media del tiempo entre el inicio de los síntomas y el primer contacto médico y entre el inicio de los síntomas y el ingreso en la UCI fue de 3,4 días (DE 1,5 días) y 8,1 días (DE 2,4 días), respectivamente. El 56,3 % de los pacientes fue admitido en la UCI como caso crítico y el 43,8 % como grave. Al ingreso en la UCI, en nueve pacientes (28,1 %) se identificó trastorno del nivel de conciencia, seis (18,8 %) presentó *shock* y 19 (59,4 %) tenía SDRA. El 59,4 % de los casos presentó una puntuación en la escala RALE simplificada > 2 puntos. La puntuación media en la escala SOFA fue de 5,1 (DE 3,5 puntos) (Tabla 1).

En las primeras 24 horas de admisión en la UCI, el apoyo ventilatorio no invasivo se utilizó en el 56,2 % y el invasivo en el 34,4 % de los casos. Durante el tiempo de ingreso en la UCI, 10 pacientes (31,3 %) que estaban en VNI requirieron VMI. El tiempo medio de VMI fue de 10,0 días (DE 3,7 días). En 19 pacientes (59,4 %) se observó agravamiento de la enfermedad, se requirió aminas vasopresoras en 12 (37,5 %) y cuatro (12,5 %) necesitaron terapia de remplazo renal. La estadía media en la UCI fue de 10,3 días (DE 3,8 días). En la tabla 1 se muestran las características generales de los pacientes.

Tabla 1 - Características generales de los pacientes graves con COVID-19. Hospital Clínico Quirúrgico Ambrosio Grillo, Santiago de Cuba, 2021

Variables	Total (n = 32)	Vivos (n = 18)	Fallecidos (n = 14)	P
Edad (años [media y DE])	72,2 (12,4)	70,8 (13,9)	73,9 (10,3)	0,502
Sexo masculino (n; %)	18 (56,3)	10 (55,6)	8 (57,1)	1,000
Fumador activo (n; %)	15 (46,9)	8 (44,4)	7 (50,0)	1,000
Tipo de paciente (n; %)				
Sospechoso	8 (25,0)	1 (5,6)	7 (50,0)	0,010
Confirmado	24 (75,0)	17 (94,4)	7 (50,0)	
Tiempo de inicio síntomas / contacto médico (días [media y DE])	3,4 (1,5)	2,6 (1,2)	4,6 (0,9)	< 0,0001
Tiempo inicio síntomas / admisión en la UCI (días [media y DE])	8,1 (2,4)	9,5 (1,9)	6,3 (1,6)	< 0,0001
Gravedad de la enfermedad (n; %)				
Grave	13 (40,6)	10 (55,6)	3 (21,4)	0,112
Crítica	19 (59,4)	8 (44,4)	11 (78,6)	
Características clínicas				
Temperatura (°C [media y DE])	36,5 (0,7)	36,5 (0,5)	36,6 (1,0)	0,730
Frecuencia respiratoria (respiraciones/min [media y DE])	27,8 (4,0)	26,9 (4,1)	29,0 (3,7)	0,146
Frecuencia cardíaca (latidos/min [media y DE])	105,9 (21,1)	105,3 (22,3)	106,6 (20,4)	0,872
Presión arterial sistólica (mmHg [media y DE])	128,6 (30,7)	131,0 (13,7)	125,6 (44,5)	0,666
Presión arterial diastólica (mmHg [media y DE])	75,8 (17,4)	79,1 (8,9)	71,5 (24,2)	0,279
Presión arterial media (mmHg [media y DE])	93,4 (21,3)	96,4 (9,6)	89,5 (30,5)	0,428
Presión del pulso (mmHg [media y DE])	52,8 (16,8)	51,9 (10,4)	54,1 (23,0)	0,746
Ritmo diurético (mL/kg/h [media y DE])	1,1 (0,7)	1,4 (0,7)	0,8 (0,5)	0,019
Trastorno de conciencia (n; %)	9 (28,1)	2 (11,1)	7 (50,0)	0,022
Estado de <i>shock</i> (n; %)	6 (18,8)	0 (0,0)	6 (42,9)	0,003
SDRA (n; %)	19 (59,4)	8 (44,4)	11 (78,6)	0,112
Escala RALE (n; %)				
1 punto	2 (6,3)	2 (11,1)	0 (0,0)	< 0,0001
2 puntos	11 (34,4)	10 (55,6)	1 (7,1)	
3 puntos	13 (40,6)	6 (33,3)	7 (50,0)	
≥ 4 puntos	6 (18,8)	0 (0,0)	6 (42,9)	
Escala SOFA (puntos [media y DE])	5,1 (3,5)	2,7 (1,6)	8,1 (2,9)	<0,0001
Tratamiento respiratorio (n; %)				
Oxígeno	3 (9,4)	3 (16,7)	0 (0,0)	0,001
VNI intermitente	5 (15,6)	4 (22,2)	1 (7,1)	
VNI continua	13 (40,6)	8 (44,4)	5 (35,7)	
VMI	11 (34,4)	3 (16,7)	8 (57,1)	
Agravamiento (n; %)	19 (59,4)	7 (38,9)	12 (85,7)	0,021
Cambio de VNI a VMI (n; %)	10 (31,3)	4 (22,2)	6 (42,9)	0,267
Tiempo de VMI: días (media y DE)	10,0 (3,7)	8,8 (3,5)	10,8 (3,8)	0,126
Necesidad de aminas vasopresoras (n; %)	12 (37,5)	3 (16,7)	9 (64,3)	0,017
Terapia de remplazo renal (n; %)	4 (12,5)	0 (0,0)	4 (28,6)	0,028
Estadía en UCI (días [media y DE])	10,3 (3,8)	9,4 (3,5)	11,5 (3,9)	0,226

Leyenda: DE: desviación estándar; SDRA: síndrome de distrés respiratorio agudo; SOFA: Sequential Organ Failure Assessment; UCI: unidad de cuidados intensivos; VMI: ventilación mecánica invasiva; VNI: ventilación no invasiva.

En la UCI fallecieron 14 pacientes (43,8 %). En el análisis univariado, se observó una relación estadísticamente significativa entre la mortalidad y el tipo de paciente ($p = 0,010$), el tiempo entre el inicio de los síntomas y el primer contacto médico ($p < 0,0001$), el tiempo entre el inicio de los síntomas y el ingreso en la UCI ($p < 0,0001$), el ritmo diurético ($p = 0,019$), el trastorno de conciencia ($p = 0,022$), el estado de *shock* ($p = 0,003$), la puntuación en la escala RALE simplificada ($p < 0,0001$), la puntuación en la escala SOFA ($p < 0,0001$), el tipo de tratamiento respiratorio ($p = 0,001$), el agravamiento de la enfermedad ($p = 0,021$), la necesidad de aminas vasopresoras ($p = 0,017$) y la terapia de remplazo renal ($p = 0,028$) (Tabla 1).

Como se muestra en la tabla 2, un gran número de exámenes hematológicos (conteo de linfocitos, índice neutrófilo/linfocito, conteo de plaquetas, aTPT y tiempo de protrombina), de la química sanguínea (glicemia, creatinina, lactato deshidrogenasa, dímero D y proteína C reactiva) y gasométricos (pH, parámetros de oxigenación y electrolitos) se asociaron con la mortalidad en la UCI ($p < 0,05$).

Descompensación de enfermedades crónicas y resultados clínicos: En el 100 % de los pacientes estudiados se encontró el antecedente personal de enfermedad crónica. Las más frecuentes fueron la HTA (19 casos; 59,4 %), la DM (15 casos; 46,9 %) y la ERC (10 casos; 31,3 %). En 19 pacientes (59,4 %) se halló alguna DEC; la DM descompensada (13 casos; 40,6 %) fue la más común, seguida por la HTA descompensada (10 casos; 31,3 %) y la ERC agudizada (9 casos; 28,1 %) (Fig. 2). Se diagnosticó cetoacidosis diabética en dos pacientes y crisis hipertensiva en nueve: urgencia hipertensiva en cuatro y emergencia hipertensiva en cinco (encefalopatía hipertensiva: un paciente; ECV: un paciente; edema agudo del pulmón: dos pacientes; e insuficiencia renal aguda: un paciente). Falleció uno de los pacientes con cetoacidosis diabética, tres de los que presentaron una urgencia hipertensiva y cuatro de los que tuvieron una emergencia hipertensiva.

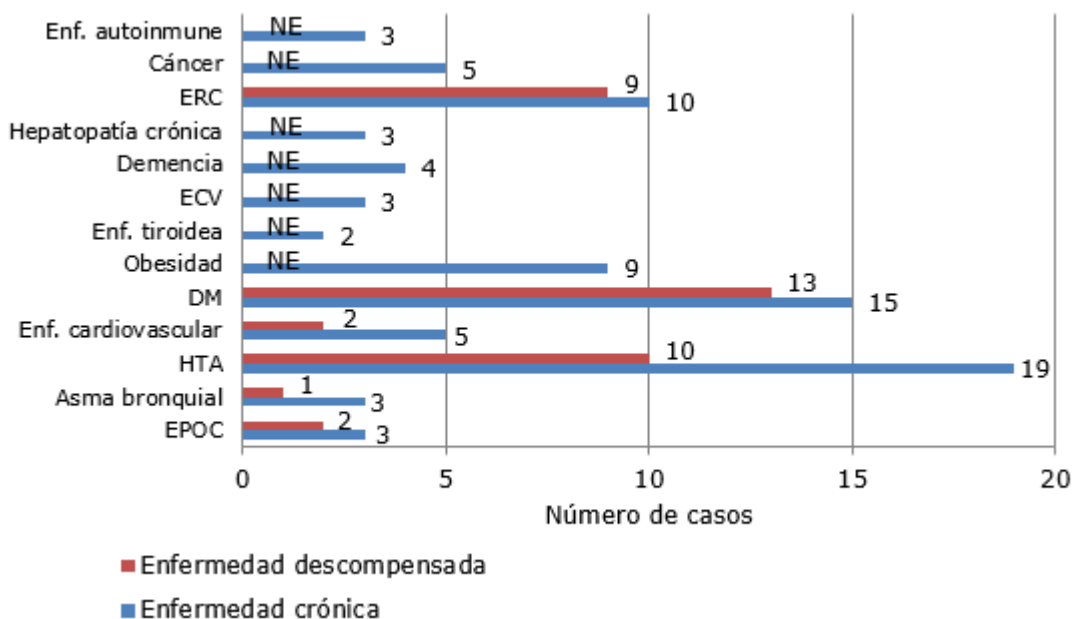
Se observó que los pacientes que presentaron una DEC tuvieron mayor frecuencia de enfermedad crítica (23,1 % vs. 84,2 %; $p = 0,002$), proteína C reactiva positiva (46,2 % vs. 94,7 %; $p = 0,003$) y mayor puntuación en la escala RALE simplificada (puntuación > 2 : 89,5 % vs. 15,4 %; $p < 0,0001$), comparado con los pacientes sin DEC. Igualmente, la presencia de DEC se asoció significativamente con mayor frecuencia respiratoria (media 26,0 vs. 29,1 respiraciones/min; $p = 0,034$), índice neutrófilo/linfocito (media 5,3 vs. 8,3;

$p = 0,041$), aTPT (media 2,0 vs. 6,4 s; $p = 0,030$), glicemia (media 6,7 vs. 12,5 mmol/L; $p < 0,0001$) y lactato deshidrogenasa (media 270,0 vs. 524,8 U/L; $p = 0,001$), así como con menor conteo de linfocitos (media 2,9 vs. 1,8 células/mm³; $p = 0,026$), conteo de plaquetas (media 275,6 vs. 132,1 células/mm³; $p = 0,008$), pH (media 7,47 vs. 7,39; $p = 0,029$), saturación arterial de oxígeno (media 97,3 vs. 95,4 %; $p = 0,014$), presión arterial de oxígeno (media 97,1 vs. 82,9 mmHg; $p = 0,010$), relación presión arterial de oxígeno / fracción inspiratoria de oxígeno (media 257,1 vs. 183,4 mmHg; $p = 0,006$), bicarbonato sérico (media 21,8 vs. 18,9 mmol/L; $p = 0,049$), sodio (media 140,4 vs. 134,8 mmol/L; $p = 0,009$) y cloro (media 96,4 vs. 91,2 mmol/L; $p = 0,016$).

Tabla 2 - Resultados de los exámenes de laboratorio de los pacientes graves con COVID-19.
 Hospital Clínico Quirúrgico Ambrosio Grillo, Santiago de Cuba, 2021

Examen	Total (n = 32)	Vivos (n = 18)	Fallecidos (n = 14)	P
Hematológicos				
Leucocitos (células/mm ³ [media y DE])	16,2 (6,5)	16,0 (6,7)	16,6 (6,5)	0,813
Neutrófilos (células/mm ³ [media y DE])	13,3 (5,6)	12,6 (5,4)	14,1 (5,9)	0,454
Linfocitos (células/mm ³ [media y DE])	2,3 (1,3)	2,7 (1,5)	1,7 (0,6)	0,024
Índice neutrófilo/linfocito (valor [media y DE])	7,1 (4,1)	5,8 (3,4)	8,7 (4,4)	0,042
Plaquetas (células/mm ³ [media y DE])	190,4 (138,9)	266,6 (143,2)	92,4 (28,5)	< 0,0001
aTPT (segundos [media y DE])	4,6 (5,7)	2,2 (3,7)	7,7 (6,3)	0,005
Tiempo de protrombina (segundos [media y DE])	4,1 (8,6)	0,6 (1,9)	8,7 (11,4)	0,021
Química sanguínea				
Glicemia (mmol/L [media y DE])	10,2 (4,4)	8,6 (3,9)	12,1 (4,3)	0,024
Creatinina (μmol/L [media y DE])	86,8 (48,7)	69,6 (33,1)	108,9 (57,3)	0,033
Bilirrubina total (μmol/L [media y DE])	16,9 (17,7)	15,4 (17,0)	18,7 (19,1)	0,611
Lactato deshidrogenasa (U/L [media y DE])	421,3 (220,9)	269,6 (112,2)	616,4 (164,3)	< 0,0001
Dímero D positivo (n; %)	15 (46,9)	4 (22,2)	11 (78,6)	0,005
Proteína C reactiva positiva (n; %)	24 (75,0)	11 (61,1)	13 (92,9)	0,053
Gasometría arterial				
pH (media y DE)	7,42 (0,10)	7,47 (0,08)	7,37 (0,10)	0,003
Saturación de oxígeno (%) [media y DE])	96,2 (2,3)	97,3 (1,1)	94,8 (2,6)	0,004
Presión de oxígeno (mmHg [media y DE])	88,7 (15,7)	96,5 (12,1)	78,6 (14,2)	0,001
Presión de dióxido de carbono (mmHg [media y DE])	31,7 (6,1)	32,7 (7,5)	30,3 (3,5)	0,234
PaO ₂ / FiO ₂ (media y DE)	213,3 (77,6)	259,6 (63,2)	153,8 (48,4)	< 0,0001
Bicarbonato (media y DE)	20,0 (4,1)	22,4 (2,4)	17,0 (3,9)	< 0,0001
Sodio (media y DE)	137,1 (6,1)	141,4 (3,5)	131,5 (3,6)	< 0,0001
Cloro (media y DE)	93,4 (6,1)	97,8 (3,2)	87,6 (3,6)	< 0,0001
Potasio (media y DE)	4,1 (0,4)	4,2 (0,5)	4,1 (0,2)	0,727

Leyenda: aTPT: tiempo parcial de tromboplastina activado; DE: desviación estándar; PaO₂/ FiO₂: relación entre la presión arterial de oxígeno y la fracción inspiratoria de oxígeno.



Leyenda: DM: diabetes mellitus; Enf. : enfermedad; ECV: enfermedad cerebrovascular; EPOC: enfermedad pulmonar obstructiva crónica; ERC: enfermedad renal crónica; HTA: hipertensión arterial; NE: no explorado.

Fig. 2 - Distribución de las enfermedades crónicas y descompensadas (n = 32) en pacientes graves con COVID-19. Hospital Clínico Quirúrgico Ambrosio Grillo, Santiago de Cuba, 2021.

La mortalidad en la UCI (13,3 % vs. 70,0 %; p = 0,021) y el agravamiento de la enfermedad (30,8 % vs. 78,9 %; p = 0,018) fue más frecuente en los pacientes con DEC que en aquellos con enfermedades crónicas estables (Tabla 3).

Tabla 3 - Relación entre las enfermedades crónicas descompensadas y los resultados clínicos. Hospital Clínico Quirúrgico Ambrosio Grillo, Santiago de Cuba, 2021

Variables	Enfermedad crónica descompensada		χ^2 o T de Student	p
	No (n = 15)	Sí (n = 17)		
Mortalidad en la UCI (n; %)	2 (13,3)	12 (70,0)	5,349	0,021
Estadía en la UCI (días [media y DE])	10,5 (4,2)	10,2 (3,4)	0,264	0,793
Agravamiento (n; %)	4 (30,8)	15 (78,9)	5,565	0,018
Cambio de VNI a VMI (n; %)	3 (23,1)	7 (36,8)	NP	0,467
Tiempo de VMI (días [media y DE])	11,9 (3,7)	9,1 (3,5)	1,711	0,102
Necesidad de aminas vasopresoras (n; %)	4 (26,7)	8 (47,1)	NP	0,267
Terapia de remplazo renal (n; %)	1 (6,7)	3 (17,6)	NP	0,629

Leyenda: DE: desviación estándar; NP: no procede; UCI: unidad de cuidados intensivos; VMI: ventilación mecánica invasiva; VNI: ventilación no invasiva.

Al analizar los tipos específicos de DEC, se observó que la HTA descompensada (45,5 % vs. 90,0 %; $p = 0,024$) y la DM descompensada (42,1 % vs. 84,6 %; $p = 0,042$) se asociaron con el agravamiento de la enfermedad, mientras que la ERC agudizada se asoció con una mayor mortalidad en la UCI (30,4 % vs. 77,8 %; $p = 0,022$).

Discusión

La pandemia de COVID-19 continúa afectando a la población mundial y a Cuba, con rebrotes en territorios donde inicialmente se había controlado, lo cual representa una gran carga para el sistema de salud y la sociedad en general. Los ancianos y los pacientes con enfermedades crónicas son los más susceptibles a desarrollar manifestaciones graves y fallecer,^(21,22,23,24,25,26) por lo cual se requieren todos los esfuerzos para mejorar los conocimientos sobre los mecanismos patogénicos de esta enfermedad y limitar su impacto.

La COVID-19 tiene un periodo de incubación relativamente largo, tiempo en el que la persona infectada puede transmitir el virus sin mostrar síntomas;⁽²⁷⁾ por tanto, es recomendable que los pacientes con enfermedades crónicas eviten el contacto con otras personas, especialmente en las áreas con transmisión viral autóctona. El relajamiento de las medidas preventivas como el distanciamiento físico, dificulta el control de la epidemia e incrementa el riesgo de contagio de las personas con enfermedades crónicas.

En el presente estudio prospectivo se halló que la DEC, particularmente la HTA descompensada, la DM descompensada y la ERC agudizada, se relacionó con los marcadores de gravedad (peores parámetros gasométricos y radiográficos, aumento de marcadores inflamatorios y reactantes de fase aguda y trastornos de la coagulación) y con peores resultados clínicos (agravamiento de la enfermedad y mortalidad) en los pacientes graves y críticos por COVID-19.

El desarrollo de enfermedad grave en los pacientes con COVID-19 puede también interferir con el cumplimiento del tratamiento para las enfermedades de base. Por otra parte, la elevación de los marcadores inflamatorios y los infiltrados en la radiografía de tórax son indicaciones para el uso de corticosteroides sistémicos,^(13,28) fármacos asociados con múltiples eventos adversos como la descompensación de la DM y la HTA.⁽²⁹⁾

La prevalencia de ERC entre los pacientes con COVID-19 es alta y se asocia con mayor gravedad y mortalidad.^(30,31) La agresión directa a los riñones por el SARS-CoV-2⁽³²⁾ y las alteraciones macro- y microcirculatorias asociadas a la sepsis⁽³³⁾ explican la alta frecuencia de descompensación de la ERC en la presente investigación. Otros autores también encontraron un alta incidencia de lesión renal aguda en pacientes con COVID-19.^(34,35) La evidencia disponible indica que la lesión renal aguda asociada a la COVID-19 se relaciona con un incremento en la mortalidad,^(36,37) lo cual apoya los resultados encontrados en el presente estudio.

Los mecanismos fisiopatológicos que pueden explicar la relación entre la DEC y los resultados clínicos desfavorables en los pacientes con COVID-19 son la afectación del sistema renina-angiotensina-aldosterona y la disfunción endotelial. Las enfermedades cardiovasculares, la DM y la ERC inducen la producción de la enzima convertidora de angiotensina 2 (ECA2), la cual tiene efectos protectores a nivel tisular.^(38,39) La depleción de la ECA2 asociada a la infección por el SARS-CoV-2⁽⁴⁰⁾ promueve el incremento de las concentraciones de angiotensina II, la cual tiene efectos proinflamatorios, profibróticos, vasoconstrictores y trombofílicos, incrementa la resistencia a la insulina y la permeabilidad capilar e induce apoptosis celular.^(39,41) Todos estos trastornos se vinculan fisiopatológicamente con lesión tisular, falla de órganos y mayor mortalidad.

La disfunción endotelial es un factor patogénico determinante en las enfermedades crónicas como la EPOC, la HTA, la DM y la ERC.^(42,43) El SARS-CoV-2 puede infectar directamente las células endoteliales⁽⁴⁴⁾ y la angiotensina II es un mediador de la activación endotelial que induce la síntesis y liberación de citosinas y catecolaminas.⁽⁴⁵⁾ La activación endotelial desempeña un papel central en la respuesta hiperinflamatoria y el estado de hipercoagulabilidad observado en los casos graves de COVID-19.^(11,42)

El incremento año tras año en la prevalencia de las enfermedades crónicas implica que la población con enfermedades crónicas afectadas por la COVID-19 también aumenta, al menos hasta que se alcancen altos niveles de protección inmunitaria con los planes de vacunación. Las autoridades de salud y los médicos tratantes deben conocer las implicaciones médicas de esta realidad. Se debe comprobar diariamente el cumplimiento del tratamiento de base para las enfermedades crónicas en los pacientes hospitalizados por COVID-19. En pacientes con HTA y DM, el uso de corticosteroides sistémicos obliga a una vigilancia frecuente de la

presión arterial y la glicemia para, de ser necesario, realizar precozmente los ajustes en el tratamiento.

El estudio tiene las limitaciones siguientes. Primero, al tratarse de un estudio realizado en un solo centro y durante un corto periodo, el tamaño de la muestra fue pequeño, lo cual puede explicar la baja frecuencia de descompensación de algunas enfermedades crónicas (p. ej., EPOC, asma bronquial, hepatopatía crónica y enfermedad tiroidea). El pequeño tamaño muestral está justificado por tratarse de un estudio exploratorio, paso previo a la realización de una investigación a gran escala. Segundo, no se exploró el tiempo de duración de la DEC antes del ingreso en la UCI, lo cual pudiera tener una influencia sobre los resultados. Tercero, la DEC solo se evaluó en las primeras 24 horas de ingreso en la UCI. La persistencia en el tiempo de la DEC o la aparición de descompensación durante el ingreso en la UCI en pacientes que en las primeras horas no la tenía, puede tener un impacto sobre los resultados clínicos. Finalmente, algunos exámenes que evalúan el pronóstico de la enfermedad no se estudiaron (p. ej., ferritina, volumen plaquetario medio) o solo se realizaron investigaciones cualitativas (p. ej., proteína C reactiva y dímero D), lo cual pudo afectar la evaluación de la relación entre las enfermedades crónicas y los marcadores pronóstico de la COVID-19.

La influencia sobre los resultados clínicos del tiempo de duración de la DEC antes del ingreso en la UCI, así como la gravedad y la persistencia de las descompensaciones durante el ingreso en la UCI pueden constituir futuras líneas de investigación.

Conclusiones

La descompensación de las enfermedades crónicas es una situación frecuente en los pacientes graves y críticos por COVID-19. Estos eventos tienen importantes implicaciones clínicas, pues se relacionan con los marcadores de mal pronóstico, el agravamiento de la enfermedad y mayor mortalidad. Se recomienda realizar estudios prospectivos a nivel nacional para confirmar el alcance de estos resultados y aplicar protocolos médicos de control de las enfermedades crónicas en los centros que atienden a pacientes con COVID-19.

Referencias bibliográficas

1. Hu Y, Sun J, Dai Z, Deng H, Li X, Huang Q, *et al.* Prevalence and severity of corona virus disease 2019 (COVID-19): A systematic review and meta-analysis. *J Clin Virol.* 2020 Jun;127:104371.
2. Yang J, Zheng Y, Gou X, Pu K, Chen Z, Guo Q, *et al.* Prevalence of comorbidities and its effects in patients infected with SARS-CoV-2: a systematic review and meta-analysis. *Int J Infect Dis.* 2020 May;94:91-5.
3. Onder G, Rezza G, Brusaferro S. Case-Fatality Rate and Characteristics of Patients Dying in Relation to COVID-19 in Italy. *JAMA.* 2020 May;323(18):1775-6.
4. Jain V, Yuan JM. Predictive symptoms and comorbidities for severe COVID-19 and intensive care unit admission: a systematic review and meta-analysis. *Int J Public Health.* 2020 Jun;65(5):533-46.
5. Suleyman G, Fadel RA, Malette KM, Hammond C, Abdulla H, Entz A, *et al.* Clinical Characteristics and Morbidity Associated with Coronavirus Disease 2019 in a Series of Patients in Metropolitan Detroit. *JAMA Netw Open.* 2020 Jun;3(6):e2012270.
6. Phua J, Weng L, Ling L, Egi M, Lim CM, Divatia JV, *et al.* Intensive care management of coronavirus disease 2019 (COVID-19): challenges and recommendations. *Lancet Respir Med.* 2020 May;8(5):506-17.
7. Johns Hopkins University & Medicine. Coronavirus Resource Center [Actualizado 09/10/2021]. [Acceso 10/03/2021]. Disponible en: <https://coronavirus.jhu.edu/data>
8. Ministerio de Salud Pública de Cuba. COVID-19 – Sitio oficial de gobierno del Ministerio de Salud Pública en Cuba [Actualizado 10/10/2021]. [Acceso 10/10/2021]. Disponible en: <https://salud.msp.gob.cu/parte-de-cierre-del-dia-28-de-marzo-a-las-12-de-la-noche/>
9. Martos-Benítez FD, Soler-Morejón CD, García-Del Barco D. Chronic comorbidities and clinical outcomes in patients with and without COVID-19: a large population-based study using national administrative healthcare open data of Mexico. *Intern Emerg Med.* 2021 Jan;7:1-11.
10. Li Y, Zhou W, Yang L, You R. Physiological and pathological regulation of ACE2, the SARS-CoV-2 receptor. *Pharmacol Res.* 2020 Jul;157:104833.
11. Pons S, Fodil S, Azoulay E, Zafrani L. The vascular endothelium: the cornerstone of organ dysfunction in severe SARS-CoV-2 infection. *Crit Care.* 2020 Jun;24(1):353.

12. Severe Covid-19 GWAS Group, Ellinghaus D, Degenhardt F, Bujanda L, Buti M, Albillos A, *et al.* Genomewide Association Study of Severe Covid-19 with Respiratory Failure. *N Engl J Med.* 2020 Oct;383(16):1522-34.
13. Ministerio de Salud Pública de Cuba. Protocolo de actuación nacional para la COVID-19. Versión 1.6. La Habana, enero 2021. [Acceso 15/01/2021] Disponible en: https://files.sld.cu/editorhome/files/2021/03/Protocolo-COVID19-Cuba_versi%C3%B3n-1.6.pdf
14. Sensusiati AD, Amin M, Nasronudin N, Rosyid AN, Ramadhan NA, Lathifah R, *et al.* Age, neutrophil lymphocyte ratio, and radiographic assessment of the quantity of lung edema (RALE) score to predict in-hospital mortality in COVID-19 patients: a retrospective study. *F1000Research.* 2021 Oct;9:1286.
15. Jouneau S, Dres M, Guerder A, Bele N, Bellocq A, Bernady A, *et al.* Management of acute exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease (COPD). Guidelines from the Société de Pneumologie de Langue Française (summary). *Rev Mal Respir.* 2017 Apr;34(4):282-322.
16. National Asthma Education and Prevention Program. Expert Panel Report 3 (EPR-3): Guidelines for the Diagnosis and Management of Asthma-Summary Report 2007. *J Allergy Clin Immunol.* 2007 Nov;120(5 Suppl):S94-S138.
17. Pérez Caballero MD, León Álvarez JL, Dueñas Herrera A, Alfonzo Guerra JP, Navarro Despaigne DA, de la Noval García R, *et al.* Guía cubana de diagnóstico, evaluación y tratamiento de la hipertensión arterial. *Rev Cubana Med.* 2017 Dic [Acceso 05/12/2020];56(4):242-321. Disponible en: http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0034-75232017000400001&lng=es
18. Ponikowski P, Jankowska EA. Pathogenesis and Clinical Presentation of Acute Heart Failure. *Rev Esp Cardiol.* 2015 Apr;68(4):331-7.
19. American Diabetes Association. 15. Diabetes Care in the Hospital: Standards of Medical Care in Diabetes-2019. *Diabetes Care.* 2019 Jan;42(Suppl 1):S173-S181.
20. National Kidney Foundation. KDIGO Clinical Practice Guideline for Acute Kidney Injury. *Kidney Int Suppl.* 2012 Mar;2(Suppl 1):S19-S36.
21. Gao YD, Ding M, Dong X, Zhang JJ, Azkur AK, Azkur D, *et al.* Risk factors for severe and critically ill COVID-19 patients: A review. *Allergy.* 2021 Feb;76(2):428-55.

22. Alqahtani JS, Oyelade T, Aldhahir AM, Alghamdi SM, Almeahmadi M, Alqahtani AS, *et al.* Prevalence, Severity and Mortality associated with COPD and Smoking in patients with COVID-19: A Rapid Systematic Review and Meta-Analysis. *PLoS One.* 2020 May;15(5):e0233147.
23. Guan WJ, Liang WH, Zhao Y, Liang HR, Chen ZS, Li YM, *et al.* Comorbidity and its impact on 1590 patients with COVID-19 in China: a nationwide analysis. *Eur Respir J.* 2020 May 14;55(5):2000547.
24. Kumar A, Arora A, Sharma P, Anikhindi SA, Bansal N, Singla V, *et al.* Is diabetes mellitus associated with mortality and severity of COVID-19? A meta-analysis. *Diabetes Metab Syndr.* 2020 Jul-Aug;14(4):535-45.
25. Tamara A, Tahapary DL. Obesity as a predictor for a poor prognosis of COVID-19: A systematic review. *Diabetes Metab Syndr.* 2020 Jul-Aug;14(4):655-9.
26. Zheng Z, Peng F, Xu B, Zhao J, Liu H, Peng J, *et al.* Risk factors of critical & mortal COVID-19 cases: A systematic literature review and meta-analysis. *J Infect.* 2020 Aug;81(2):e16-e25.
27. Quesada JA, López-Pineda A, Gil-Guillén VF, Arriero-Marín JM, Gutiérrez F, Carratala-Munuera C. Período de incubación de la COVID-19: revisión sistemática y metaanálisis. *Rev Clin Esp.* 2021 Feb;221(2):109-17.
28. RECOVERY Collaborative Group, Horby P, Lim WS, Emberson JR, Mafham M, Bell JL, *et al.* Dexamethasone in Hospitalized Patients with Covid-19. *N Engl J Med.* 2021 Feb;384(8):693-704.
29. Kapugi M, Cunningham K. Corticosteroids. *Orthop Nurs.* 2019 Sep-Oct;38(5):336-9.
30. Flythe JE, Assimon MM, Tugman MJ, Chang EH, Gupta S, Shah J, *et al.* Characteristics and Outcomes of Individuals with Pre-existing Kidney Disease and COVID-19 Admitted to Intensive Care Units in the United States. *Am J Kidney Dis.* 2021 Feb;77(2):190-203.e1.
31. Cai R, Zhang J, Zhu Y, Liu L, Liu Y, He Q. Mortality in chronic kidney disease patients with COVID-19: a systematic review and meta-analysis. *Int Urol Nephrol.* 2021 Jan 3:1-7.
32. Farkash EA, Wilson AM, Jentzen JM. Ultrastructural Evidence for Direct Renal Infection with SARS-CoV-2. *J Am Soc Nephrol.* 2020 Aug;31(8):1683-7.
33. Post EH, Kellum JA, Bellomo R, Vincent JL. Renal perfusion in sepsis: from macro- to microcirculation. *Kidney Int.* 2017 Jan;91(1):45-60.

34. Silver SA, Beaubien-Souigny W, Shah PS, Harel S, Blum D, Kishibe T, *et al.* The Prevalence of Acute Kidney Injury in Patients Hospitalized with COVID-19 Infection: A Systematic Review and Meta-analysis. *Kidney Med.* 2021 Jan-Feb;3(1):83-98.e1.
35. Liu YF, Zhang Z, Pan XL, Xing GL, Zhang Y, Liu ZS, *et al.* The chronic kidney disease and acute kidney injury involvement in COVID-19 pandemic: A systematic review and meta-analysis. *PLoS One.* 2021 Jan;16(1):e0244779.
36. Ng JH, Hirsch JS, Hazzan A, Wanchoo R, Shah HH, Malieckal DA, *et al.* Outcomes Among Patients Hospitalized with COVID-19 and Acute Kidney Injury. *Am J Kidney Dis.* 2021 Feb;77(2):204-15.e1.
37. Robbins-Juarez SY, Qian L, King KL, Stevens JS, Husain SA, Radhakrishnan J, *et al.* Outcomes for Patients with COVID-19 and Acute Kidney Injury: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Kidney Int Rep.* 2020 Jun 25;5(8):1149-1160.
38. Gheblawi M, Wang K, Viveiros A, Nguyen Q, Zhong JC, Turner AJ, *et al.* Angiotensin-Converting Enzyme 2: SARS-CoV-2 Receptor and Regulator of the Renin-Angiotensin System: Celebrating the 20th Anniversary of the Discovery of ACE2. *Circ Res.* 2020 May;126(10):1456-74.
39. Li Y, Zhou W, Yang L, You R. Physiological and pathological regulation of ACE2, the SARS-CoV-2 receptor. *Pharmacol Res.* 2020 Jul;157:104833.
40. Vaduganathan M, Vardeny O, Michel T, McMurray JJV, Pfeffer MA, Solomon SD. Renin-Angiotensin-Aldosterone System Inhibitors in Patients with Covid-19. *N Engl J Med.* 2020;382:1653-9.
41. Chen M, Chen C, Yuan X, Chen X, Zheng F, Shao L, *et al.* Angiotensin II aggravates lipopolysaccharide induced human pulmonary microvascular endothelial cells permeability in high glucose status. *Endocr J.* 2018 Jul;65(7):717-25.
42. Sardu C, Gambardella J, Morelli MB, Wang X, Marfella R, Santulli G. Hypertension, Thrombosis, Kidney Failure, and Diabetes: Is COVID-19 an Endothelial Disease? A Comprehensive Evaluation of Clinical and Basic Evidence. *J Clin Med.* 2020 May 11;9(5):1417.
43. Queiroz M, Sena CM. Perivascular adipose tissue in age-related vascular disease. *Ageing Res Rev.* 2020 May;59:101040.

44. Varga Z, Flammer AJ, Steiger P, Haberecker M, Andermatt R, Zinkernagel AS, *et al.* Endothelial cell infection and endotheliitis in COVID-19. *Lancet*. 2020 May;395(10234):1417-8.

45. Sorriento D, Santulli G, del Giudice C, Anastasio A, Trimarco B, Iaccarino G. Endothelial cells are able to synthesize and release catecholamines both in vitro and in vivo. *Hypertension*. 2012 Jul;60(1):129-36.

Conflictos de intereses

Todos los autores declaran que no existe ningún conflicto de intereses.

Declaración

Los resultados de la presente investigación y la opinión de sus autores, necesariamente no refleja la posición de la Sociedad Cubana de Medicina Intensiva y Emergencias o del Grupo Nacional de la especialidad.

Contribución de los autores

Conceptualización: Frank Daniel Martos-Benítez, Tania Margarita Cruz Hernández y Henry Díaz-Londres.

Curación de datos: Frank Daniel Martos-Benítez.

Análisis formal: Frank Daniel Martos-Benítez y Julio César Serra-Rodríguez.

Metodología: Frank Daniel Martos-Benítez y Luis Enrique Pérez-Ulloa.

Redacción (borrador original): Frank Daniel Martos-Benítez y Tania Margarita Cruz Hernández.

Redacción (revisión y edición): Frank Daniel Martos-Benítez, Julio César Serra-Rodríguez, Luis Enrique Pérez-Ulloa, Henry Díaz-Londres y Tania Margarita Cruz Hernández.