



Artículo de opinión

Factores de riesgo cardiovasculares, diabetes y COVID-19

Cardiovascular risk factors, diabetes and COVID-19

 Nelson Alfredo Campos Vera,¹  Rosa María Real Cancio,²  Eduardo Rivas Estany,³

¹ Universidad Técnica de Manabí, Ecuador ² Hospital Hermanos Ameijeiras, Cuba ³ Instituto de cardiología y cirugía cardiovascular de La Habana, Cuba

Resumen

Las personas con enfermedades cardiovasculares (ECV) corren un mayor riesgo de desarrollar un cuadro grave de COVID-19 y de morir por esta causa. Según la OMS, la tasa de mortalidad en pacientes con SARS-CoV-2/COVID-19 con enfermedad cardiovascular preexistente es del 10.5%, con hipertensión arterial (HTA) es del 6% y sin condiciones preexistentes es del 0.9%. Esta estimación parece ser inferior a la observada con otras infecciones virales. Recientes publicaciones han demostrado que su relación con el COVID-19 puede conducir a un empeoramiento de la resistencia a la insulina especialmente en obesos e incluso puede inducir un proceso inflamatorio, por una respuesta inapropiada y exagerada producción de IL-6, IL-1. Todo esto se refleja en un aumento en las hospitalizaciones y un peor pronóstico en estos pacientes. Lo que resalta la importancia de la promoción de su autocuidado y la educación social sobre esta patología.

Palabras Clave: Factores de riesgo cardiovasculares, Diabetes, Covid – 19

Abstract

People with cardiovascular disease (CVD) are at increased risk of developing severe COVID-19 and dying from it. According to the WHO, the mortality rate in patients with SARS-CoV-2 / COVID-19 with pre-existing cardiovascular disease is 10.5%, with arterial hypertension (HT) it is 6% and without pre-existing conditions is 0.9%. This estimate appears to be lower than that seen with other viral infections. Recent publications have shown that its relationship with COVID-19 can lead to a worsening of insulin resistance, especially in obese patients and can even induce an inflammatory process, due to an inappropriate response and exaggerated production of IL-6, IL-1. All this is reflected in an increase in hospitalizations and a worse prognosis in these patients. Which highlights the importance of promoting self-care and social education about this pathology.

Key Words: Cardiovascular risk factors, High blood pressure, Diabetes, Covid - 19

Introducción

Actualmente, la enfermedad por coronavirus 2019 (COVID-19) es una pandemia mundial. A partir del 21 de marzo de este año, 167 países reportaron pacientes infectados, con más de 285000 casos generando más de 12000 muertes. COVID-19 interactúa con el sistema cardiovascular en múltiples niveles, aumentando la morbilidad en pacientes con enfermedades cardiovasculares subyacentes y generando lesiones miocárdicas de distintas formas que gatillan eventos cardiovasculares. Se registraban 634.835 casos confirmados, 29.957 muertes en 196 países; los datos más precisos son tomados de los estudios publicados de la población China que experimentó la primo infección. En los primeros 72.314 casos, se observó que el 87% tenía entre 30 a 79 años, el 81% cursó con infección leve, con una mortalidad total de 2.3%, pero en el grupo de pacientes que eran considerados críticos se documentó una mortalidad cercana al 50%. (1)

En otra cohorte de Wuhan, el requerimiento de unidad de cuidado intensivo (UCI) fue del 26%; por síndrome de dificultad respiratoria aguda (SDRA) el 60%, 40% por arritmias y 30% debido a choque. Adicionalmente, se describe que la población médica afectada representó el 3.8% del total de infectados y de estos el 15% se definieron como infección grave. Señalando así que la población que padece Covid-19, muestra su relación con los principales factores de riesgo como la edad, el sexo, la presencia de diabetes, HTA, colesterol elevado, entre otros más; los cuales son causantes del impacto y aumento de mortalidad y morbilidad en estos pacientes. (2)

El objetivo de esta investigación es conocer los factores de riesgo cardiovasculares y su relación con los factores sociodemográficos, antropométricos o clínicos que padece una población o grupo de pacientes. Así también, varios estudios provenientes de China relacionan a la pandemia de COVID-19 con una marcada asociación de los casos severos y la mortalidad con la edad avanzada, diferentes enfermedades cardiovasculares que pueden ocasionar la mortalidad y morbilidad de los pacientes. Todo aquello se ve descrito a continuación en el siguiente trabajo.

RELACIÓN Y EL IMPACTO DE LOS PRINCIPALES FACTORES DE RIESGO EN PACIENTES CON COVID-19

Las personas con enfermedades cardiovasculares (ECV) corren un mayor riesgo de desarrollar un cuadro grave de COVID-19 y de morir por esta causa. En algunos artículos de revisión se señala que morirá aproximadamente el 10% de las personas con enfermedades cardiovasculares preexistentes que contraigan la COVID-19, en comparación con solo 1% de los pacientes que, por lo demás, están sanos. Al mismo tiempo, los pacientes con enfermedades cardiovasculares

corren un mayor riesgo de tener complicaciones debido a las restricciones relacionadas con la COVID-19 y a las interrupciones de los servicios de atención de salud. Entre estas complicaciones se encuentran las urgencias hipertensivas, los síndromes coronarios agudos, el empeoramiento de la insuficiencia cardíaca y los accidentes cerebrovasculares. (3)

Según la OMS, la tasa de mortalidad en pacientes con SARS-CoV-2/COVID-19 con enfermedad cardiovascular preexistente es del 10.5%, con hipertensión arterial (HTA) es del 6% y sin condiciones preexistentes es del 0.9%. Esta estimación parece ser inferior a la observada con otras infecciones virales. (4)

Tomando estas consideraciones y la fisiopatología de la enfermedad relacionada al receptor ECA 2, las diferentes sociedades de cardiología como el Colegio Americano de Cardiología (ACC) y la Sociedad Ecuatoriana de Cardiología (SEC) no se recomienda suspender el tratamiento antihipertensivo, ni ningún tratamiento de otra enfermedad que favorezca al paciente, excepto en estados de choque, necesidad de vasopresores o daño renal agudo en pacientes hospitalizados. (5, 6, 7)

Los factores de riesgo asociados a complicaciones por esta enfermedad se han atribuido a la sobreexpresión del receptor de ECA2 principalmente en patologías cardiovasculares. (8) La principal vía de fijación al epitelio es a través del receptor de ECA2 el mismo que también se expresa en el corazón, contrarrestando los efectos de la angiotensina II en estados con activación excesiva del sistema renina-angiotensina como HTA, IC y aterosclerosis. Además del corazón y el pulmón, los receptores ECA2 se expresan en el epitelio intestinal, el endotelio vascular y los riñones, proporcionando un mecanismo para la disfunción multiorgánica que se puede ver con la infección por SARS-CoV-2/COVID-19. (9)

Los factores que mayor evidencia tienen actualmente para complicaciones por SARS-CoV2/COVID-19 son los siguientes:

- Edad: En la mayoría de reportes sobre todo provenientes de China e Italia que han sido los primeros países con más número de casos, los pacientes más afectados son los mayores de 65 años, un reporte de China que fue publicado en la revista New England of Medicine, mostró que la edad media de los pacientes infectados fue de 47 años, y la edad media en la que los pacientes se presentaron con enfermedad más severa fue 52 años seguida por el grupo de los mayores de 65 años. (10)

- Enfermedades Cardiovasculares: La tasa de eventos fatales en pacientes con enfermedades cardiovasculares se estimó en 10.5% en una serie China. (11)

En tanto que la necesidad de UCI fue mayor en pacientes con enfermedad cardiovascular (25.0%) comparados con pacientes que no requirieron de UCI (10.8%). (12) En el estudio multicéntrico señalado previamente el cual fue publicado en New England Journal of Medicine la enfermedad arterial coronaria, la Insuficiencia Cardíaca y las arritmias constituyeron factores de riesgo independientes de mortalidad. (13)

Mientras que el mal pronóstico de las infecciones respiratorias virales (p.ej., influenza) en pacientes con patología respiratoria crónica, cáncer activo o inmunosupresión es un hecho bien conocido, la marcada predilección de SARS-CoV-2 por los pacientes con alto riesgo cardiovascular es un fenómeno que aún no ha sido explicado. La COVID-19 puede producir daño y disfunción miocárdica. De hecho, la elevación de la troponina y las anomalías electrocardiográficas son hallazgos frecuentes.(14)

Obesidad: Se ha descrito que el riesgo de exacerbaciones en neumonía viral es mayor en pacientes con obesidad. Sin embargo, no está clara su relación con la gravedad en infección por SARS-CoV-2/COVID-19. Esta relación podría explicarse fisiopatológicamente por la reducción de la capacidad y volúmenes pulmonares, además de estado crónico de inflamación y la alta prevalencia de otras alteraciones como: apnea del sueño o síndrome de hipoventilación. En el Hospital Third People's de Shenzhen se incluyeron a 383 pacientes con diagnóstico de SARS-CoV-2/COVID-19, de los cuales 32% cumplían criterios de sobrepeso y 10.7% de obesidad. Después del ajuste de variables, se observó que el grupo de sobrepeso y obesidad mostró un 2.42 veces más riesgo de desarrollar neumonía grave (especialmente en hombres), OR 1.96 (0.78-4.98) y 5.7 (1.83 - 17.76) respectivamente (15)

Tabaquismo: A la fecha la relación entre el hábito de fumar y la infección por SARS-CoV-2/COVID-19 es escasa. Estudios anteriores de infecciones respiratorias virales como la Influenza han demostrado que los fumadores tienen al menos dos veces más probabilidad de tener complicaciones más graves. En el caso del brote por MERS-CoV los fumadores tuvieron una mayor mortalidad que aquellos que no tenían este hábito. (16) En un estudio publicado por Guan et al. determinaron que el porcentaje de fumadores actuales y o con antecedente de tabaquismo fue mayor entre los casos graves: 17% y 5%, respectivamente, que entre los casos no graves (12% y 1%, respectivamente. Entre aquellos que presentaron el desenlace primario compuesto (admisión a una unidad de cuidados intensivos, uso de ventilación mecánica o muerte), la proporción de fumadores fue mayor con respecto a aquellos sin el desenlace primario (26% vs 12%. En el estudio multicéntrico que involucró a 169 centros y más de 8000 pacientes de Estados Unidos y Europa principalmente el

antecedente de tabaquismo demostró en el análisis multivariado una relación independiente con la mortalidad (OR: 1.79 IC95% 1.29–2.47). (6)

Hipertensión arterial: La tasa de eventos fatales en pacientes con hipertensión arterial es de alrededor del 10%. (11) En los pacientes que requirieron UCI, la prevalencia de HTA fue de alrededor del 58% comparado con el 21% en el grupo que no requirió ingreso a UCI (10.8%); (7) y en el metaanálisis publicado en base a los artículos chinos, el riesgo relativo de requerir UCI con grado de severidad fue el doble en pacientes con HTA [RR = 2.03, IC95% (1.54, 2.68), Z = 5.04, P < 0.00001]. (17)

Diabetes: La tasa de eventos en pacientes con DM2 fue alrededor del 6 %, (11) donde la necesidad de UCI fue mayor en este grupo (22%), (12) comparado con aquellos que no requirieron UCI (5.9%) y la incidencia de DM2 fue el doble en pacientes que requirieron UCI con criterios de severidad. (18)

Las estrategias en prevención primaria y secundaria para enfermedades crónico-degenerativas deberán ser abordadas de forma multidisciplinaria, donde el control óptimo de las enfermedades cardiovasculares, la hipertensión arterial y la diabetes mellitus deberá ser una prioridad. (5, 9, 10,11) La evidencia sugiere que la edad es proporcional al riesgo de complicaciones, (9) la enfermedad cardiovascular, la hipertensión, y la diabetes tiene respectivamente el triple, el doble y el doble de riesgo de requerir ingreso a UCI en pacientes con infección por SARS-CoV-2/COVID-19. (5) La obesidad y tabaquismo se consideran en algunas series como un factor de riesgo de severidad en pacientes con infección por SARS- CoV-2/COVID-19. (5-15)

DIABETES MELLITUS Y COVID-19

La coexistencia de DM y COVID-19, la diabetes ha demostrado de forma consistente ser un factor de riesgo de mal pronóstico. La probabilidad de desarrollar un cuadro severo e ingresar en las unidades de cuidados intensivos (UCI) es de más del doble en las personas con diabetes y la mortalidad descrita es hasta tres veces superior (21-31%). (19)

Fisiopatología

DM es un estado inflamatorio caracterizado por una respuesta de citocina inapropiada y exagerada; Esto se ha representado en pacientes con COVID-19 en los que los niveles séricos de interleucina-6 proteína C reactiva y ferritina fueron significativos. Es muy superior en pacientes con DM que aquellos sin DM2. (20)

Normalmente angiotensina 2 degrada la angiotensina-II y, en menor medida, la angiotensina-I a péptidos más pequeños, a saber, angiotensina (1-7) y angiotensina (1-9),

respectivamente. El sistema pulmonar ACE2 / Ang (1-7) juega un potente papel inflamatorio y antioxidante y se sabe que ACE2 es protector contra las lesiones letales, la baja de este proporciona mayor incidencia de lesiones graves en el pulmón. (20)

Además, otro componente que interviene en la patogenia es DPP4 que aumenta la inflamación en la diabetes tipo 2 a través de mecanismos catalíticos y no catalíticos. Es de destacar que la actividad enzimática de DPP4 causa la escisión y puede afectar la función de varias citocinas, quimiocinas y factores de crecimiento. (21)

Las personas con diabetes tipo 2 y obesidad se recetan comúnmente con inhibidores de DPP4 y / o análogos de receptores de GLP-1. Los inhibidores de DPP4 se dirigen a la actividad enzimática de DPP4 y, en consecuencia, bloquean la descomposición de GLP-1. Esto aumenta la secreción de insulina y disminuye los niveles de glucosa en sangre en pacientes con diabetes tipo 2. Más recientemente, los inhibidores de DPP4 y principalmente los análogos del receptor de GLP-1 han demostrado proporcionar efectos beneficiosos que van más allá de sus efectos reductores de glucosa. (22)

¿Cómo afecta el covid – 19 a DM?

El COVID-19 puede conducir a un empeoramiento de la resistencia a la insulina en personas con DM2 y DM1 (especialmente aquellos que son obesos y tienen algún componente de resistencia a la insulina, aparte de una insulina absoluta). Incluso COVID-19 leve puede inducir un proceso inflamatorio, se encuentra altas cantidades de IL-6, IL -1, TNF, es probable que la obesidad, comúnmente asociada con la DM2, agrave aún más la respuesta de las citocinas, lo que empeora aún más la resistencia a la insulina. (20)

En medio del asilamiento en todo el país, la restricción en los movimientos al aire libre limitaría la exposición a la luz solar que conduce a la vitamina D, La hipovitaminosis D se ha considerado durante mucho tiempo como un factor de riesgo para la resistencia a la insulina y la suplementación con vitamina D mejora la sensibilidad a la insulina, Por lo tanto, la vitamina D deficiente puede conducir al empeoramiento de la glucosa en pacientes que posteriormente se infectan con COVID-19. (20)

Características clínicas

Relaciones entre estas dos pandemias, Los síntomas más comunes encontrados fueron fiebre, tos, disnea y fatiga al inicio de la enfermedad. Algunos pacientes también presentaron anorexia y diarrea. Otros síntomas incluyen dolor de cabeza, pectoralgia, náuseas y vómitos. Las características de los pacientes con covid-19 grave con o sin

diabetes. (22, 23)

La gravedad de la enfermedad se organizó de acuerdo con las pautas para el diagnóstico y el tratamiento de covid-19 (ensayo, séptima edición) publicada por la Comisión Nacional de Salud de China el 4 de marzo de 2020. (22)

1. Los casos graves se definieron como uno de los siguientes criterios: Frecuencia respiratoria > 30 / min. saturación de oxígeno \leq 93% 3. PaO₂ / FiO₂ \leq 300 mm Hg. Pacientes que desarrollan shock o insuficiencia respiratoria que requieren ventilación mecánica, o combinados con otra falla orgánica, que requieren ingreso a la unidad de cuidados intensivos (UCI).

2. Los casos moderados se definieron de la siguiente manera: Pacientes con fiebre y síntomas respiratorios. Pacientes con hallazgos obvios de TC de tórax para covid-19 (como opacidades en vidrio esmerilado).

3. Los casos leves se definieron de la siguiente manera: Pacientes con manifestación clínica leve. Pacientes sin hallazgos obvios de TC de tórax para covid-19

Consecuencias de la covid-19 sobre las personas con diabetes

El escenario actual de la pandemia puede favorecer el deterioro del control en las personas con diabetes por las dificultades de acceso al sistema sanitario, la falta de actividad física y el aumento del estrés asociado con el confinamiento.

Por lo tanto, las estrategias deben dirigirse a facilitar el acceso al sistema sanitario mediante la telemedicina para asesorar sobre la adaptación del tratamiento o cualquier otra situación médica manejable de forma remota, y orientar a los pacientes y cuidadores en el control de la diabetes en situación de enfermedad para prevenir la hospitalización. Sobre el manejo de medicamentos anti hiperglucemiantes en pacientes no hospitalizados. (21)

Teniendo en cuenta que el éxito de un protocolo de manejo clínico depende en gran medida de la capacitación del personal responsable de su aplicación, y que la magnitud de la situación condiciona que muchos de los profesionales sanitarios que están en primera línea de atención tengan menos experiencia, la participación del endocrinólogo y de la enfermera especialista en diabetes en la adaptación de los protocolos y la atención de los pacientes hospitalizados con hiperglucemia contribuirá, sin duda, a la mejor atención de los pacientes con diabetes y COVID-19. (24)

Conclusiones

Los pacientes con enfermedades cardiovasculares destacando la hipertensión arterial y la diabetes, corren un mayor riesgo de tener complicaciones debido a las restricciones relacionadas con la pandemia actual COVID-19, y a las

interrupciones de los servicios de atención de salud. Entre estas complicaciones se encuentran las urgencias hipertensivas, los síndromes coronarios agudos y las diferentes enfermedades concomitantes que ocasionan la morbilidad y mortalidad de los pacientes.

Referencias bibliográficas

1. Figueroa Triana JF, Salas Márquez DA, Cabrera Silva JS, Alvarado Castro CC, Buitrago Sandoval AF. COVID-19 y enfermedad cardiovascular. Rev Colomb Cardiol [Internet]. 17 de abril de 2020 [citado 31 de julio de 2020]; Disponible en: <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0120563320300760>
2. Covid-19 y el Riesgo de Olvidarnos de la Enfermedad Cardiovascular... [Internet]. Cardiología Hoy. 2020 [citado 31 de julio de 2020]. Disponible en: <https://cardiologiahoy.com/2020/03/31/covid-19-y-el-riesgo-de-olvidarnos-de-la-enfermedad-cardiovascular/>
3. OPS. HIPERTENSIÓN Y ENFERMEDADES CARDIOVASCULARES DURANTE LA PANDEMIA DE COVID-19 _spa.pdf (2020) [Internet]. [citado 31 de julio de 2020]. Disponible en: https://iris.paho.org/bitstream/handle/10665.2/52383/OPSNMHNVCVID-19200020_spa.pdf?sequence=1&isAllowed=y
4. CONCENSO INTERINO DE CARDIOLOGIA INFORMADO EN LA EVIDENCIA SOBRE COMPLICACIONES CARDIOVASCULARES DE SARS-COV-2/COVID-19 .(2020):22 <https://www.salud.gob.ec/consenso-multidisciplinario-informado-en-la-evidencia-sobre-el-tratamiento-de-covid-19/>
5. Clerkin, Kevin J., et al. "Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) and Cardiovascular Disease." *Circulation* 2020. doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.120.046941
6. Mehra, Mandeep R., et al. "Cardiovascular Disease, Drug Therapy, and Mortality in Covid-19." *New England Journal of Medicine*. 2020. DOI: 10.1056/NEJMoa2007621
7. Hanna TP. Cancer, COVID-19 and the precautionary principle: prioritizing treatment during a global pandemic. *Nat Rev Clin Oncol* [Internet]. 2020; Available from: <http://dx.doi.org/10.1038/s41571-020-0362-6>
8. Zhang H, Penninger JM, Li Y, Zhong N and Slutsky AS. Angiotensin-converting enzyme 2 (ACE2) as a SARS-CoV-2 receptor: molecular mechanisms and potential therapeutic target. *Intensive Care Med*. March 3, 2020. doi: 10.1007/s00134-020-05985-9
9. Zheng, Ying-Ying, et al. "COVID-19 and the cardiovascular system." *Nature Reviews Cardiology* 2020: 1-2.
10. Guan WJ, Ni ZY, Hu Y, et al. Clinical Characteristics of coronavirus disease 2019 in China [published online ahead of print, 2020 Feb 28]. *N Engl J Med*. 2020;10.1056/NEJMoa2002032. doi:10.1056/NEJMoa2002032
11. Wu Z and McGoogan JM. Characteristics of and Important Lessons from the Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) Outbreak in China: Summary of a Report of 72 314 Cases from the Chinese Center for Disease Control and Prevention. *JAMA*, 2020. doi: 10.1001/jama.2020.2648.
12. Wang, Dawei, et al. "Clinical characteristics of 138 hospitalized patients with 2019 novel coronavirus-infected pneumonia in Wuhan, China." *JAMA*.2020; 323, (11): 1061.1069
13. Bavishi, Chirag, Thomas M. Maddox, and Franz H. Messerli. "Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) Infection and Renin Angiotensin System Blockers." *JAMA cardiology*. 2020. doi:10.1001/jamacardio.2020.1282
14. Salazar M, Barochiner J, Espeche W, Ennis I. COVID-19, hipertensión y enfermedad cardiovascular. *Hipertens Riesgo Vasc*. junio de 2020;S1889183720300659.
15. Qingxian, Cai, et al. "Obesity and COVID-19 Severity in a Designated Hospital in Shenzhen, China." *China*, Qingxian, Cai and Fengjuan, Chen and Fang, Luo and Xiaohui, Liu and Tao, Wang and Qikai, Wu and Qing, He and Zhaoqin, Wang and Yingxia, Liu and Jun, Chen and Lei, Liu

and Lin, Xu, Obesity and COVID-19 Severity in a Designated Hospital in Shenzhen, China (3/13/2020). Available at SSRN: <https://ssrn.com/abstract=3556658> or <http://dx.doi.org/10.2139/ssrn.3556658>

16. Vardavas, Constantine I., and Katerina Nikitara. "COVID-19 and smoking: A systematic review of the evidence." *Tobacco induced diseases* 18, 2020. doi: 10.18332/tid/119324

17. LI, Bo, et al. Prevalence and impact of cardiovascular metabolic diseases on COVID-19 in China. *Clinical Research in Cardiology*, 2020: 1-8.

18. Bavishi, Chirag, Thomas M. Maddox, and Franz H. Messerli. "Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) Infection and Renin Angiotensin System Blockers." *JAMA cardiology*. 2020. doi:10.1001/jamacardio.2020.1282

19. Saldarriaga-Giraldo, C., Navas, V., & Morales, C. (2020). De la diabetes a la insuficiencia cardiaca ¿Existe la miocardiopatía diabética? *Revista Colombiana de Cardiología*, 27, 12–16.

20. Bellido V, Pérez A. Consequences of COVID-19 on people with diabetes. *Endocrinol Diabetes y Nutr [Internet]*. 2020 Jun 1 [cited 2020 Jul 5];67(6):355–6. Available from: www.elsevier.es/endo.

21. Pal R, Bhadada SK. COVID-19 and diabetes mellitus: An unholy interaction of two pandemics. *Diabetes Metab Syndr Clin Res Rev [Internet]*. 2020 Jul 1 [cited 2020 Jul 5];14(4):513–7. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.dsx.2020.04.049>.

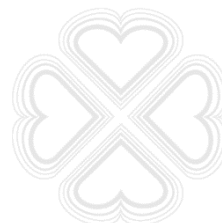
22. Iacobellis G. COVID-19 and diabetes: Can DPP4 inhibition play a role? Vol. 162, *Diabetes Research and Clinical Practice*. Elsevier Ireland Ltd; 2020.

23. Bode, B., Garrett, V., Messler, J., McFarland, R., Crowe, J., Booth, R., & Klonoff, D. C. (2020). Glycemic characteristics and clinical outcomes of COVID-19 patients hospitalized in the United States. *Journal of Diabetes Science and Technology*, 1932296820924469.

24. Yan Y, Yang Y, Wang F, Ren H, Zhang S, Shi X, et al. Clinical characteristics and outcomes of patients with severe covid-19 with diabetes. *BMJ Open Diab Res Care [Internet]*. 2020 [cited 2020 Jul 5];8:1343. Available from: <http://drc.bmj.com/>

DIRECCION PARA CORRESPONDENCIA: Nelson Alfredo Campos Vera, 1. Universidad Técnica de Manabí, Ecuador. E-mail: nelsoncampos2780@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](https://creativecommons.org/licenses/by-nc/4.0/).