

ORIGINAL BREVE

CURB-65 como predictor de mortalidad a 30 días en pacientes hospitalizados con COVID-19 en Ecuador: estudio COVID-EC



J. Carriel^{a,f,*}, R. Muñoz-Jaramillo^b, O. Bolaños-Ladínez^c, F. Heredia-Villacreses^c, J. Menéndez-Sanchón^d y J. Martín-Delgado^e, en representación del grupo de investigadores COVID-EC[◇]

^a Servicio de Medicina Interna, Hospital Universitario La Zarzuela, Madrid, España

^b Servicio de Gastroenterología, Hospital IESS Ceibos, Guayaquil, Ecuador

^c Servicio de Medicina Intensiva, Servicio de Cardiología, Hospital Clínica San Francisco, Guayaquil, Ecuador

^d Servicio de Medicina Interna, Hospital General Guasmo Sur, Guayaquil, Ecuador

^e Grupo de Investigación Atenea, Fundación para el Fomento de la Investigación Sanitaria y Biomédica, San Juan de Alicante, Alicante, España

^f Instituto de Investigación e Innovación en Salud Integral, Facultad de Ciencias Médicas, Universidad Católica de Santiago de Guayaquil. Guayaquil. Ecuador

Recibido el 14 de julio de 2020; aceptado el 14 de octubre de 2020

Disponible en Internet el 22 de octubre de 2020

PALABRAS CLAVE

Neumonía;
Coronavirus;
SARS-CoV-2;
COVID-19;
CURB-65;
Mortalidad

Resumen

Objetivo: Valorar la utilidad del CURB-65 para predecir la mortalidad a 30 días en pacientes adultos hospitalizados con COVID-19.

Métodos: Cohorte realizada entre el 1 de marzo y el 30 de abril de 2020 en Ecuador.

Resultados: Se incluyeron 247 pacientes (edad media 60 ± 14 años, 70% varones, mortalidad global 41,3%). Los pacientes con $\text{CURB-65} \geq 2$ presentaron mayor mortalidad (57 vs. 17%, $p < 0,001$), en asociación con otros marcadores de riesgo: edad avanzada, hipertensión arterial, sobrepeso/obesidad, fracaso renal, hipoxemia, requerimiento de ventilación mecánica o desarrollo de distrés respiratorio.

Conclusiones: En el análisis univariado (Kaplan-Meier) y multivariado (regresión de Cox) el $\text{CURB-65} \geq 2$ se relacionó con una mayor mortalidad a 30 días.

© 2020 Elsevier España, S.L.U. y Sociedad Española de Medicina Interna (SEMI). Todos los derechos reservados.

* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: jorge.carriel84@gmail.com (J. Carriel).

◇ El resto de los componentes del grupo COVID-EC están relacionados en el [anexo](#).

KEYWORDS

Pneumonia;
 Coronavirus;
 SARS-CoV-2;
 COVID-19;
 CURB-65;
 Mortality

CURB-65 as a predictor of 30-day mortality in patients hospitalized with COVID-19 in Ecuador: COVID-EC study

Abstract

Objective: This article aims to assess the utility of CURB-65 in predicting 30-day mortality in adult patients hospitalized with COVID-19.

Methods: This work is a cohort study conducted between March 1 and April 30, 2020 in Ecuador.

Results: A total of 247 patients were included (mean age 60 ± 14 years, 70% men, overall mortality 41.3%). Patients with $CURB-65 \geq 2$ had a higher mortality rate (57 vs. 17%, $p < .001$) that was associated with other markers of risk: advanced age, hypertension, overweight/obesity, kidney failure, hypoxemia, requirement for mechanical ventilation, or onset of respiratory distress.

Conclusions: $CURB-65 \geq 2$ was associated with higher 30-day mortality on the univariate (Kaplan-Meier estimator) and multivariate (Cox regression) analysis.

© 2020 Elsevier España, S.L.U. and Sociedad Española de Medicina Interna (SEMI). All rights reserved.

Introducción

La enfermedad COVID-19, provocada por el coronavirus tipo 2 causante del síndrome respiratorio agudo severo (SARS-CoV-2), es la principal causa de morbimortalidad en el 2020¹. Aproximadamente el 15% de los pacientes corresponden a casos graves y el 5% a enfermedad crítica, siendo la mortalidad en este último grupo de alrededor del 50%².

Se han identificado varios factores de riesgo asociados con el desarrollo de síndrome de dificultad respiratoria aguda y muerte, como edad avanzada, disfunción orgánica medida por el Sequential Organ Failure Assessment (SOFA), coagulopatía y elevación de D-dímero³⁻⁵. La detección temprana de pacientes con probabilidad de desarrollar enfermedad grave es de importancia, y puede ayudar a proporcionar atención adecuada y una conveniente distribución de recursos.

Hasta el momento, existen pocas herramientas de evaluación de gravedad para pacientes con COVID-19^{2,6}. En varios protocolos se ha propuesto utilizar escalas como la CURB-65 (Confusion, Urea, Respiratory rate, Blood pressure and 65 years of age and older), el Pneumonia Severity Index y el quick SOFA score; sin embargo, su utilidad en la COVID-19 se ha investigado poco⁶⁻¹². De dichas escalas, la CURB-65 es sencilla y útil para predecir la mortalidad a 30 días de pacientes adultos con neumonía bacteriana^{13,14}.

Por ello, este estudio multicéntrico valora la utilidad de la CURB-65 para predecir la mortalidad a 30 días de pacientes hospitalizados con COVID-19.

Métodos

Estudio de cohortes retrospectivo en el que se revisaron datos de pacientes adultos hospitalizados en alguno de los 6 hospitales participantes de la ciudad de Guayaquil entre el 1 de marzo y el 30 de abril de 2020, con diagnóstico confirmado o sospechoso de COVID-19, de acuerdo con los

protocolos para el diagnóstico y el manejo de la COVID-19 en Ecuador^{15,16}. Se incluyeron únicamente pacientes registrados por los investigadores del estudio y se excluyeron los casos con exudado nasofaríngeo para SARS-CoV-2 negativo. El registro contó con la aprobación ética del Instituto de Investigación e Innovación en Salud Integral de la Facultad de Medicina de la Universidad Católica de Guayaquil.

Las variables del estudio COVID-EC se han publicado previamente¹⁷. Los investigadores de cada centro recogieron datos demográficos y variables clínicas, analíticas, radiológicas, microbiológicas y terapéuticas.

Se registró la muerte intrahospitalaria por cualquier causa, y en todos los pacientes se calculó la CURB-65 durante el primer contacto en Urgencias¹³.

La variable de resultado principal fue muerte intrahospitalaria y a 30 días por cualquier causa. Las variables cualitativas se expresaron como frecuencias absolutas y relativas. Las variables cuantitativas se expresaron como media y desviación estándar. Para las comparaciones se utilizó el test de Chi cuadrado o el test de Fisher para las variables cualitativas y el test t de Student para las variables cuantitativas. Se realizaron curvas de Kaplan-Meier para la variable principal de resultado en función de la clasificación por CURB-65, y se compararon mediante el método de log-rank.

Para evaluar la asociación independiente de la CURB-65 con la mortalidad, se ajustó un modelo de regresión de Cox en el que se incluyeron variables asociadas a la variable resultado en el análisis univariable con una $p < 0,10$. Las medidas de efecto se mostraron con hazard ratio (HR) y su intervalo de confianza del 95% (IC 95%). Las áreas bajo las curvas (AUC) de los modelos de predicción se compararon utilizando el enfoque de DeLong y Clarke-Pearson. Se consideró que las diferencias eran estadísticamente significativas cuando el valor de la variable p era inferior a 0,05.

Los análisis estadísticos se realizaron utilizando el paquete estadístico SPSS (IBM, North Castle, Nueva York, EE. UU.).

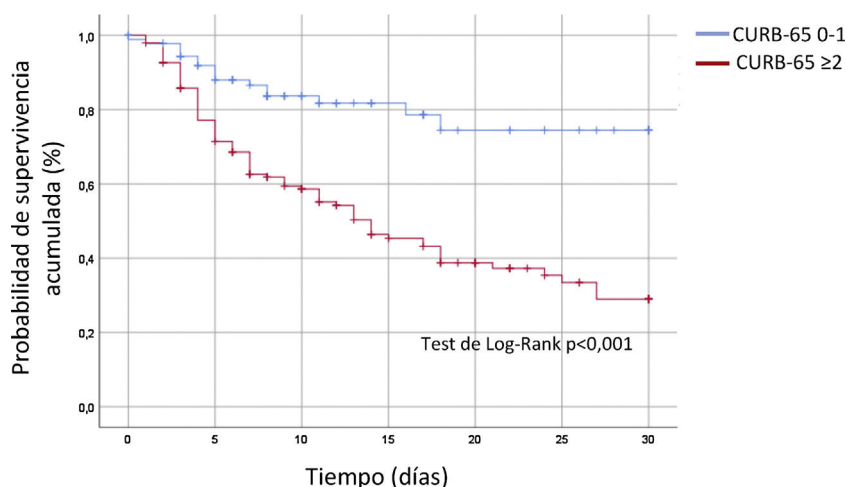


Figura 1 Probabilidad de supervivencia acumulada a 30 días.

Resultados

En total se incluyeron 247 pacientes (edad media 60 ± 14 años; 70% varones; 47,4% ingresaron en la Unidad de Cuidados Intensivos; mortalidad global del 41,3%). La comorbilidad más frecuente fue la hipertensión arterial (48,6%), seguida de sobrepeso/obesidad, presente en el 28,3% de los casos.

Los síntomas de COVID-19 más reportados fueron: disnea (90,7%), fiebre (85,4%), tos (84,2%) y astenia (81%). El hallazgo radiológico más común fue la presencia de neumonía bilateral (76,1% de los casos), y el 35,2% de los pacientes presentó afectación intersticial en la tomografía torácica. En el 22% de los pacientes se confirmó la infección mediante exudado nasofaríngeo para SARS-CoV-2 según la técnica de reacción en cadena de la polimerasa con transcriptasa inversa. En 193 pacientes no fue posible confirmar la infección mediante dicha técnica por falta de disponibilidad de las pruebas¹⁸.

Tras clasificar a los pacientes según la CURB-65 (0-1 vs. ≥ 2), aquellos con $CURB-65 \geq 2$ presentaron edades más avanzadas (64 ± 13 vs. $54 \pm 14,6$ años, $p < 0,001$) y mayor comorbilidad (hipertensión 57 vs. 36,2%, $p = 0,002$; sobrepeso/obesidad 34 vs. 20,2%, $p = 0,02$; enfermedad coronaria 7,3 vs. 0%, $p = 0,007$). Estos pacientes presentaron saturaciones de oxígeno más bajas ($81 \pm 15\%$ vs. $88 \pm 9\%$, $p < 0,001$), requirieron mayor soporte con ventilación mecánica (55 vs. 36,2%, $p = 0,005$), presentaron más síndrome de dificultad respiratoria aguda (68,9 vs. 49,8%, $p = 0,002$) y muerte (57 vs. 17%, $p < 0,001$). Las características generales de la muestra se presentan en el anexo 1 (ver material suplementario).

Las curvas de supervivencia de Kaplan-Meier mostraron diferencias significativas entre pacientes según CURB-65 (0-1 vs. ≥ 2) para la variable mortalidad a 30 días (fig. 1). En el análisis multivariable, la $CURB-65 \geq 2$ se relacionó de forma independiente con la mortalidad a 30 días por COVID-19 (tabla 1).

La puntuación $CURB-65 \geq 2$ presentó una capacidad discriminadora adecuada para predecir la mortalidad a 30 días, con una sensibilidad del 84%, una especificidad del 54%, un

VPP del 56% y un VPN del 83% (AUC 0,72, IC 95% 68-86; $p < 0,001$) (anexo 2. Ver material suplementario).

Discusión

La CURB-65 es probablemente la escala de predicción de mortalidad de neumonía más utilizada a nivel mundial, ya que combina solo 5 variables para determinar la gravedad de la enfermedad, poniendo más énfasis en los parámetros fisiológicos y siendo más fácil de calcular que otras escalas, como el Pneumonia Severity Index¹⁴. Por estos motivos la CURB-65 se ha incluido en protocolos hospitalarios para el manejo de pacientes con COVID-19¹⁹.

Estudios previos han identificado factores de riesgo de muerte en adultos hospitalizados con COVID-19; en particular, una edad mayor de 50 años, padecer enfermedades cardiovasculares, unos niveles de D-dímero > 1.000 ng/ml y una puntuación SOFA elevada al ingreso^{3,10}.

Además, se han observado con más frecuencia niveles aumentados en sangre de IL-6, troponina I y LDH en pacientes con enfermedad grave³. En un estudio reciente con 681 pacientes se objetivó que una $CURB-65 \geq 2$ presentó una adecuada capacidad discriminadora para predecir la mortalidad a 30 días, similar a lo encontrado en nuestro estudio¹¹.

Otras evidencias señalan que escalas como APACHE II y SOFA predicen mejor la mortalidad intrahospitalaria que CURB-65 (AUC 0,96, IC 95% 0,94-0,99 para APACHE II; AUC 0,86, IC 95% 0,81-0,93 para SOFA, y AUC 0,84, IC 95% 0,78-0,91 para CURB-65, utilizando puntos de corte de 17, 3 y 1, respectivamente). Esto se explicaría porque APACHE II incluye entre sus variables comorbilidad y edad, mientras que CURB-65 solo incluye la edad. Por ello, las escalas APACHE II y Pneumonia Severity Index podrían ser más adecuadas para estratificar el riesgo de mortalidad en pacientes con comorbilidades^{8,11}.

Nuestros hallazgos confirman que la CURB-65 es una herramienta útil en pacientes con COVID-19, pese a que originalmente fue diseñada como una herramienta para la neumonía bacteriana^{9,10,12}. Utilizando un punto de corte ≥ 2 hemos encontrado diferencias significativas en mortalidad en pacientes adultos hospitalizados con COVID-19. En

Tabla 1 Análisis univariable y multivariable de factores independientes asociados con mortalidad

	Univariable			Multivariable		
	HR	IC 95%	p	HR	IC 95%	p
<i>Variables clínicas</i>						
Edad (> 65 años)	1,22	0,91-1,65	0,189	-	-	-
Enfermedad coronaria	1,82	1,23-2,70	0,03	-	-	-
Inmunosupresión	1,86	1,21-2,87	0,068	-	-	-
Exfumador	1,62	1,14-2,32	0,026	-	-	-
SO ₂ < 92%	2,02	1,27-3,24	0,001	-	-	-
<i>Variables analíticas</i>						
PCR (> 150 mg/L)	1,87	1,20-2,91	0,002	-	-	-
D-dímero (> 1.500 ng/mL)	1,30	0,94-1,80	0,145	-	-	-
<i>Variables pronósticas</i>						
CURB-65 ≥ 2	3,34	2,09-5,36	0,001	2,28	2,24-2,61	< 0,01
<i>Variables terapéuticas</i>						
Corticoides	0,66	0,49-0,88	0,009	-	-	-
Azitromicina	0,65	0,48-0,88	0,013	-	-	-
Tocilizumab	0,69	0,45-1,06	0,10	-	-	-
HBPM	1,07	0,83-1,36	0,69	-	-	-

CURB-65: confusión, urea > 42 mg/dL, frecuencia respiratoria > 30 rpm, tensión arterial < 90 mmHg (sistólica) o < 60 mmHg (diastólica), 65 años o más; HBPM: heparina de bajo peso molecular a dosis profiláctica (enoxaparina 40 mg/24 h o equivalentes); HR: hazard ratio; IC 95%: intervalo de confianza al 95%; PCR: proteína C reactiva; SO₂: saturación de oxígeno.

nuestra serie, la mortalidad del grupo con CURB-65 0-1 fue del 17%, lo que contrasta con lo previamente reportado en neumonía bacteriana¹⁴.

En una serie francesa publicada recientemente con 279 pacientes se observó que el 21,1% de aquellos con CURB-65 0-1 presentó mala evolución¹². Esto permite inferir que la puntuación CURB-65 se relaciona con una mayor mortalidad, pero su aplicabilidad para guiar la toma de decisiones respecto al ingreso hospitalario de pacientes con COVID-19 es dudosa: no identifica adecuadamente a los que se pueden manejar de forma ambulatoria. Esto podría deberse a que existen diferencias en términos epidemiológicos y de severidad en pacientes con COVID-19 respecto a aquellos con neumonía bacteriana. Por esto, si se utiliza la CURB-65, antes de tomar la decisión de dar de alta al paciente directamente desde Urgencias, se debe considerar la probabilidad de presentar complicaciones directas de la neumonía, como insuficiencia respiratoria, derrame pleural, exacerbación de enfermedad subyacente, capacidad de tomar medicación oral y disponibilidad de un cuidador¹⁴.

Si bien ya se ha desarrollado y validado una puntuación de riesgo específica para predecir el desarrollo de enfermedad grave/crítica entre pacientes hospitalizados por COVID-19 (AUC 0,88, IC 95% 0,84-0,93), esta requiere de 10 variables, y la utilización de la CURB-65 continúa siendo más sencilla². A efectos prácticos, la simplificación de clasificar pacientes en grupos de riesgo intermedio-bajo o moderado-alto puede resultar adecuada y, por este motivo, consideramos que la utilización de la CURB-65 resulta más viable en la práctica clínica real.

El presente estudio tiene varias limitaciones. En primer lugar, las inherentes a un estudio retrospectivo no aleatorizado. Segundo, el diagnóstico de COVID-19 no se pudo confirmar en todos los casos, dado que en Ecuador no hubo

suficiente cantidad de pruebas para el diagnóstico¹⁸ y, al igual que en otros países, los criterios diagnósticos se modificaron a lo largo del tiempo²⁰. Tercero, no todas las pruebas radiológicas y/o de laboratorio estuvieron disponibles para todos los pacientes. Sin embargo, pese a las limitaciones señaladas, se trata de un registro de práctica clínica real, el único multicéntrico realizado en hospitales de Guayaquil, Ecuador¹⁷.

Conclusión

La escala CURB-65 es una herramienta útil y sencilla para predecir la mortalidad a 30 días en pacientes hospitalizados con COVID-19, utilizando un punto de corte ≥ 2.

Financiación

Ninguna.

Conflicto de intereses

Los autores declaran que no tienen ningún conflicto de intereses.

Anexo. Grupo de investigadores COVID-EC

Jorge Carriel, Roberto Muñoz-Jaramillo, Bella Morales-Cabezas, Osvaldo Seijas-Cabrera, Pamela Zea-Santillán, Herman Alarcón-Peralta, Giomary Nucette, Jorge Menéndez-Sanchón, Diana Guamán-Gutiérrez, Jorge Bucaram-Matamoras, Karim Larrea-Olivero, Daniel Tettamanti-Miranda, Pia Manrique-Acosta, Guillermo

Bejarano-Wagner, Carlos Jaramillo-Sotomayor, Fausto Heredia-Villacreses, Julio Cevallos-Quiroz, Matías Altes-Ezequiel, Oswaldo Bolaños-Ladinez, Ana Castañares Perdígón, Jimmy Martín-Delgado, Alejandra Espinoza de los Monteros, Giuliana Roggiro Bueno, Peter Chedraui y Gustavo Ramírez Amat.

Anexo. Material adicional

Se puede consultar material adicional a este artículo en su versión electrónica disponible en [doi:10.1016/j.rce.2020.10.001](https://doi.org/10.1016/j.rce.2020.10.001)

Bibliografía

- Dong E, Du H, Gardner L. An interactive web-based dashboard to track COVID-19 in real time. *Lancet Infect Dis* [Internet]. 2020;3099:19–20. Disponible en: [https://doi.org/10.1016/S1473-3099\(20\)30120-1](https://doi.org/10.1016/S1473-3099(20)30120-1).
- Liang W, Liang H, Ou L, Chen B, Chen A, Li C, et al. Development and validation of a clinical risk score to predict the occurrence of critical illness in hospitalized patients with COVID-19. *JAMA Intern Med* [Internet]. 2020;180:1081–9. <http://dx.doi.org/10.1001/jamainternmed.2020.2033>.
- Zhou F, Yu T, Du R, Fan G, Liu Y, Liu Z, et al. Clinical course and risk factors for mortality of adult inpatients with COVID-19 in Wuhan, China: A retrospective cohort study. *Lancet* [Internet]. 2020;395:1054–62. Disponible en: [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)30566-3](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)30566-3).
- Wang Y, Lu X, Li Y, Chen H, Chen T, Su N, et al. Clinical course and outcomes of 344 intensive care patients with COVID-19. *Am J Respir Crit Care Med*. 2020;201:1430–4. <http://dx.doi.org/10.1164/rccm.202003-0736LE>.
- Tang N, Li D, Wang X, Sun Z. Abnormal coagulation parameters are associated with poor prognosis in patients with novel coronavirus pneumonia. *J Thromb Haemost*. 2020;18:844–7. <http://dx.doi.org/10.1111/jth.14768>.
- Su Y, Tu G, Ju M, Yu S, Zheng J, Ma G, et al. Comparison of CRB-65 and quick sepsis-related organ failure assessment for predicting the need for intensive respiratory or vasopressor support in patients with COVID-19. *J Infect* [Internet]. 2020;81:647–79. Disponible en: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0163445320302814>.
- Ministerio de Sanidad. Documento técnico. Manejo clínico del COVID-19: atención hospitalaria [Internet]. 2020;81:647-79. [consultado 20 Jun 2020]. Disponible en: <https://www.mscbs.gob.es/profesionales/saludPublica/ccayes/alertasActual/nCov/documentos/Protocolo.manejo.clinico.ah.COVID-19.pdf>.
- Zou X, Li S, Fang M, Hu M, Bian Y, Ling J, et al. Acute Physiology and Chronic Health Evaluation II score as a predictor of hospital mortality in patients of coronavirus disease 2019. *Crit Care Med*. 2020;48:e657–65. <http://dx.doi.org/10.1097/CCM.0000000000004411>.
- Fan G, Tu C, Zhou F, Liu Z, Wang Y, Song B, et al. Comparison of severity scores for COVID-19 patients with pneumonia: A retrospective study. *Eur Respir J*. 2020;56:2002113. <http://dx.doi.org/10.1183/13993003.02113-2020>.
- Rivera-Izquierdo M, Valero-Ubierna MC, R-delAmo JL, Fernández-García MÁ, Martínez-Diz S, Tahery-Mahmoud A, et al. Sociodemographic, clinical and laboratory factors on admission associated with COVID-19 mortality in hospitalized patients: A retrospective observational study. *PLoS One*. 2020;15:e0235107. <http://dx.doi.org/10.1371/journal.pone.0235107>.
- Satici C, Demirkol MA, Altunok ES, Gursoy B, Alkan M, Kamat S, et al. Performance of pneumonia severity index and CURB-65 in predicting 30-day mortality in patients with COVID-19. *Int J Infect Dis*. 2020;98:84–9. <http://dx.doi.org/10.1016/j.ijid.2020.06.038>.
- Nguyen Y, Honsel V, Corre F, Curac S, Zarrouk V, Fantin B, et al. Applicability of the CURB-65 pneumonia severity score for outpatient treatment of COVID-19. *J Infect*. 2020;81:e96–8. <http://dx.doi.org/10.1016/j.jinf.2020.05.049>.
- Murillo-Zamora E, Medina-González A, Zamora-Pérez L, Vázquez-Yáñez A, Guzmán-Esquivel J, Trujillo-Hernández B. Desempeño de los sistemas de puntuación PSI y CURB-65 para predecir la mortalidad a 30 días de la neumonía asociada a la asistencia sanitaria. *Med Clin (Barc)*. 2018;150:99–103. <http://dx.doi.org/10.1016/j.medcli.2017.06.044>.
- Rider A, Frazee B. Community-acquired pneumonia. *Emerg Med Clin North Am*. 2018;36:665–83. <http://dx.doi.org/10.1016/j.emc.2018.07.001>.
- Ministerio de Salud Pública del Ecuador. Lineamientos para el diagnóstico y manejo de COVID-19 en el Ecuador [Internet]. 2020 [consultado 15 de agosto 2020]. p. 1-13. Disponible en: <https://educacion.gob.ec/wp-content/uploads/downloads/2020/04/lineamientos-diagnostico-y-respuesta-covid-19.pdf>.
- Organización Mundial de la Salud. Protocolo de investigación de los primeros casos y sus contactos directos (FFX) de la enfermedad por Coronavirus 2019 (COVID-19) [Internet]. Versión 2. OMS; 2020 [consultado 6 Jun 2020]. p. 1-83. Disponible en: https://www.who.int/docs/default-source/coronaviruse/covid-19-master-ffx-protocol-v2-sp-web.pdf?sfvrsn=7ad940f_8.
- Carriel Mancilla J, Muñoz-Jaramillo R, Martín-Delgado J. Estudio COVID-EC: ¿Por qué se justifica investigar las características clínicas de los pacientes COVID-19 en Guayaquil, Ecuador? *Rev Ecuat Neurol*. 2020;29:10–1.
- Ortiz-Prado E, Simbaña-Rivera K, Díaz AM, Barreto A, Moyano C, Arcos V, et al. Epidemiological, socio-demographic and clinical features of the early phase of the COVID-19 epidemic in Ecuador. *medRxiv* [Internet]. 2020. Disponible en: <https://doi.org/10.1101/2020.05.08.20095943>.
- Salud Madrid. Protocolo COVID Hospital IFEMA [Internet]. 2020 [consultado 14 Jun 2020]. Disponible en: https://www.madrid.es/UnidadesDescentralizadas/Emergencias/Samur-PCivil/Samur/ApartadosSecciones/COVID-19/data/ProtocoloCOVID_HospitalIfema.pdf.
- Martín-Sánchez FJ, Valls Carbó A, López Picado A, Martínez-Valero C, Miranda JD, Leal Pozuleo JM, et al. Impact of Spanish Public Health Measures on Emergency Visits and COVID-19 diagnosed cases during the pandemic in Madrid. *Rev Esp Quimioter* [Internet]. 2020;33:274–7. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/32517463>.