

















# Variables clínicas y paraclínicas predictoras

## de pronóstico en pacientes con COVID- 19: Revisión sistemática

*Clinical and para clinical variables predicting prognosis in patients with COVID-19: Systematic Review*

 Larry Miguel Torres-Criollo;  Andrés Alexis Ramírez-Coronel;  Pedro Carlos Martínez-Suárez;  Lilia Azucena Romero-Sacoto;  Isabel Cristina Mesa-Cano;  Fanny Mercedes González-León;  María de los Ángeles Estrella-González;  Geovanny Genaro Reivan-Ortiz;  Ignacia Margarita Romero-Galabay;  Rosa Elvira Minchala-Urgilés;  David González-Pando;  Joaquín Sepulveda-Aravena;  Cecibel del Carmen Ochoa-Yumbra;  Sonia Narcisca Cordero-Guzmán;  Nancy Isabel Abad-Martínez;  Pedro Fernando Faicán-Rocano

<sup>1</sup>Facultad de Enfermería de la Universidad Católica de Cuenca sede Azogues.

<sup>2</sup>Facultad de Psicología de la Universidad Católica de Cuenca

<sup>3</sup>Laboratorio de Psicometría del Centro de Investigación, Innovación y Transferencia de Tecnología (CIITT) de la Universidad Católica de Cuenca.

<sup>4</sup>Posgrados de la Universidad Católica de Cuenca – Maestría en Gestión del Cuidado.

<sup>5</sup>Hospital IESS- Babahoyo, Ecuador

<sup>6</sup>Hospital de Especialidades José Carrasco Arteaga, Cuenca, Ecuador.

<sup>7</sup>Centro de Educación Emocional Positiva (CEDEMOP), Talca, Chile.

<sup>8</sup>Hospital Homero Castanier Crespo, Azogues, Ecuador

<sup>9</sup>Grupo de Investigación PEPLAU, Ecuador.

<sup>10</sup>Universidad de Oviedo. Facultad de Enfermería de Gijón. España.

<sup>11</sup>Facultad de Medicina de la Universidad Católica de Cuenca sede Azogues.

<sup>12</sup>Universidad de Palermo, Buenos Aires, Argentina.

\*Correspondencia: Ramírez-Coronel A. A. Email: andres.ramirez@ucacue.edu.ec

Received/Recibido: 06/28/2020 Accepted/Aceptado: 07/15/2020 Published/Publicado: 09/07/2020

DOI: 10.5281/zenodo.4256990

### Resumen

En la actualidad se han encontrado múltiples variables clínicas y paraclínicas predictoras de pronóstico en pacientes con COVID-19, su presentación clínica puede ser leve, moderada, incluso presentarse como un síndrome de dificultad respiratorio agudo (SDRA) y falla orgánica multisistémica (FOM) con desenlace fatal. La identificación de los factores pronósticos, tanto clínicos como paraclínicos, permitirá graduar el riesgo de los pacientes y controlar activamente la gravedad de la enfermedad. El objetivo principal fue determinar las variables clínicas y paraclínicas predictoras de pronóstico en pacientes con COVID- 19. Se realizó una revisión sistemática. La búsqueda se realizó en las siguientes bases de datos: PubMed, Taylor and Francis, LILACS, Springer, Scopus, Web of Science y CINAHL. Para la búsqueda se empleó las palabras clave en base categorización DeCs y MeSH, utilizando las conexiones de tipo Booleano AND y OR. Las variables (historia clínica) para este estudio serán los siguientes: Edad, signos y síntomas, antecedentes, mortalidad, pruebas de laboratorio, hábitos y tratamientos. La finalidad es aportar con evidencia científica y crear una estadística nacional para facilitar el empleo de variables pronosticas en la evolución de la enfermedad; de esta manera conocer de cerca esta nueva enfermedad a la que nos enfrentamos, acorde a nuestra realidad poblacional.

**Palabras clave:** Factores predictivos, COVID-19, Neumonía, Distrés Respiratorio, Coronavirus, Pronóstico.

### Abstract

Currently, multiple clinical and paraclinical variables have been found to predict prognosis in patients with VOC-19. The clinical presentation may be mild, moderate, or even present as acute respiratory distress syndrome (ARDS) and multisystem organ failure (MSF) with fatal outcome. The identification of prognostic factors, both clinical and paraclinical, will allow the grading of patients' risk and the active control of the severity of the disease. The main objective was to determine the clinical and paraclinical variables predicting prognosis in patients with FOM- 19. A systematic review will be conducted. The search will be performed in the following databases: PubMed, Taylor and Francis, LILACS, Springer, Scopus, Web of Science and CINAHL. The search will use keywords based on DeCs and MeSH categorization, using the Boolean AND and OR connections. The variables (clinical history) for this study will be as follows: Age, signs and symptoms, history, mortality, laboratory tests, habits and treatments. The aim is to provide scientific evidence and create national statistics to facilitate the use of prognostic variables in the evolution of the disease; in this way, we will be able to get a close look at this new disease we are facing, according to our population reality.

**Keywords:** Predictive factors, COVID-19, Pneumonia, Respiratory Distress, Coronavirus, Prognosis.

En Ecuador, el primer caso de corona virus se reporta el 29 de febrero 2020, la paciente cero de 71 años que viajó desde Madrid a Guayaquil el 14 de febrero; las estadísticas oficiales a la fecha (16 de abril de 2020) reportan 8225 casos confirmados, 838 pacientes recuperados y 403 muertos<sup>1</sup>. Datos que ubican al país en segundo lugar con mayor número de contagios en América Latina, luego de Brasil.

El estudio<sup>2</sup> de Fei Zhou en Wuhan reporta como factores de riesgo asociados a mortalidad en pacientes hospitalizados: hipertensión arterial 30%, diabetes 19%, enfermedad coronaria 8%; edad avanzada, puntuación SOFA alta, dímero D superior a 1 µg / l. En Wuhan Yang, Wang y col, estudiaron los predictores clínicos de mortalidad por COVID-19, en 150 pacientes, encontraron que factores predictores de desenlace fatal: la edad, enfermedades subyacentes, infecciones secundarias e indicadores proinflamatorios elevados en sangre<sup>3</sup>.

Wynants Laure, et al. en su estudio, Prediction models for diagnosis and prognosis of covid-19: systematic review and critical appraisal concluyen: existen varios modelos clínicos para la toma de decisiones médicas en situaciones de urgencia, sin embargo, los modelos propuestos carecen de buena información, tienen sesgo por la selección no representativa de pacientes de control. No recomiendan en la práctica ninguno de los modelos de predicción actuales. Estudios futuros estarán destinados a desarrollar y validar modelos de diagnóstico o pronóstico para covid-19, deben abordar explícitamente las preocupaciones planteadas. Es necesario compartir datos y experiencias para el desarrollo, validación y actualización de modelos de predicción relacionados con covid-19<sup>5</sup>.

Revisión sistemática con meta análisis por Jain et al., (7 estudios, 1813 pacientes), se encontró que: el grupo de pacientes ingresados en UCI, edad promedio de 62,4 años comparado con 46 años de los no admitidos. La disnea fue el único síntoma predictivo, para admisión a UCI, EPOC fue la comorbilidad que se asoció a enfermedad grave y riesgo de admisión a UCI<sup>6</sup>.

Los antecedentes encontrados demuestran la necesidad de realizar una revisión sistemática, el propósito determinar las variables clínicas y paraclínicas predictoras de pronóstico en pacientes con COVID-19, su presentación clínica puede ser leve, moderada, incluso presentarse como un síndrome de dificultad respiratorio agudo (SDRA) y falla orgánica multi-sistémica (FOM) con desenlace fatal. La identificación de los factores pronósticos, tanto clínicos como paraclínicos, permitirá graduar el riesgo de los pacientes y controlar activamente la gravedad de la enfermedad.

La visión de la Organización Mundial de la Salud<sup>11</sup> pasa por afrontar los desafíos de salud a los que se enfrenta la humanidad, con 2,1 millones de contagios en todo el planeta la infección respiratoria neumónica contagiosa llamada COVID-19 causada por un nuevo coronavirus (SARS-CoV-2) se ha convertido en uno de los retos más importantes que ha afrontado la humanidad.

En términos relativos 148.000 muertes no parece ser una tasa de mortalidad elevada, sin embargo, el alto índice de contagio de la enfermedad y las posibles mutaciones que sufra el virus, así como la aparición de nuevos rebotes o pandemias hace imprescindible aumentar nuestro conocimiento sobre los factores sociodemográficos y viro-inmunológicos que influyen en la evolución clínica y mortalidad provocada por la infección.

El virus no es capaz de reproducirse por sí mismo, necesita un huésped para replicarse, contiene una pequeña parte que lleva información genética envuelto en su capa protectora, sus partículas al ser muy pequeñas pueden ingresar con facilidad al huésped. Estando dentro, su contenido de genoma puede producirse y lograr metabolizarse con otra célula y así duplicarse en miles de virus, siendo capaces de retomar el ciclo y evidentemente su propagación.

Según la OMS, Covid-19 “Suele cursar con fiebre mayor a 39°C y sintomatología respiratoria como disnea, con una frecuencia mayor a 30 respiraciones por minuto, una saturación de oxígeno menor de 90%, tos. En los casos más graves, puede cursar: Neumonía, insuficiencia renal y sospecha clínica de trastorno de la coagulación”

Las diferentes aplicaciones medidas en función de las diferentes administraciones públicas y privadas implicadas, así como diferencias nacionales, regionales y locales en la detección rápida del contagio y en la efectiva aplicación de medidas de aislamiento social y confinamiento hace difícil establecer aún una tasa de mortalidad precisa. A nivel epidemiológico es necesario también obtener más evidencia científica para ajustar las cifras. Se precisa para ajustar las políticas sanitarias que eviten el colapso de los sistemas sanitarios, el trabajo de investigación para obtener más información sobre los factores de evolución clínica y mortalidad asociados a la infección respiratoria.

Asimismo, se revisará los datos sociodemográficos y clínicos pueden ser una herramienta definitiva que no solamente permitan proyectar cifras a futuro, sino que puedan arrojar las estadísticas epidemiológicas estableciendo ajustes a los errores de las mismas y pudiendo determinar de forma más veraz factores causales en los pacientes.

### Antecedentes

A finales de diciembre de 2019 en la ciudad de Wuhan, Hubei China apareció una nueva infección respiratoria neumónica contagiosa llamada COVID-19 causada por un nuevo coronavirus (SARS-CoV-2), que se extendió rápidamente a muchos países y con crecimiento exponencial, razón por la que la Organización Mundial de la Salud (OMS) el 11 marzo de 2020 declara la pandemia a nivel mundial por Covid-19<sup>4</sup>.

Diversos estudios<sup>2-6</sup> realizados en la ciudad de Wuhan, China sobre el curso clínico y factores de riesgo de mortalidad de pacientes hospitalizados por COVID-19 dan cuenta que entre los principales factores de riesgo de mal pronóstico se encuentran: edad avanzada, comorbilidades, linfopenia, escala de SOFA alta, dímero D mayor a 1ug/dl, insuficiencia

respiratoria tipo I, sepsis, patología cardíaca, alcalosis, hipercalemia, daño renal agudo y encefalopatía hipóxica.

En la revisión sistemática de los modelos de predicción para el diagnóstico y pronóstico de la infección por covid-19 se concluyó que los modelos de predicción evaluados tenían un alto riesgo de sesgo y no disponían de validaciones externas independientes por lo que consideraron que las predicciones son poco fiables<sup>5</sup>.

### Coronavirus

Es una de las dos subfamilias de la familia Coronaviridae que incluyen genogrupos filogenéticamente similares de virus ARN monocatenario con una nucleocápside helicoidal y puntas en forma de corona en la superficie del virus de donde esta familia de virus adquiere su nombre.

**SARS- CoV2 (COVID19):** *El nuevo coronavirus se llama SARS-CoV2, la enfermedad se llama Corona Virus Disease 2019=COVID19, es un nuevo tipo de coronavirus que puede afectar a las personas y se ha detectado por primera vez en diciembre de 2019 en la ciudad de Wuhan, provincia de Hubei, en China<sup>7,8</sup>.*

### Cuadro Clínico

Los casos de COVID-19 pueden presentar cuadros asintomáticos, leves, moderados o graves, incluyendo: neumonía, síndrome de distrés respiratorio agudo (SDRA), sepsis y shock séptico. La identificación temprana de aquellos con manifestaciones graves permite tratamientos de apoyo optimizados inmediatos y un ingreso (o derivación) seguro y rápido a la unidad de cuidados intensivos de acuerdo con los protocolos regionales o nacionales. El reconocimiento de gravedad en presencia de neumonía se realizará de forma inmediata en la valoración inicial si hay presencia de insuficiencia respiratoria (SaO<sub>2</sub> <90% respirando aire ambiente) o frecuencia respiratoria ≥30 RPM<sup>7,9</sup>.

### Diagnóstico

La sospecha clínica se basa en la definición de caso. Se considerarán casos en investigación de COVID-19 los que cumplan alguno de los siguientes criterios:

#### Alternativa A

Cualquier persona con un cuadro clínico compatible con infección respiratoria aguda (inicio súbito de cualquiera de los siguientes síntomas: tos, fiebre, disnea) de cualquier gravedad y en los 14 días previos al inicio de los síntomas cumple cualquiera de los siguientes criterios:

1. Historia de viaje a áreas con evidencia de transmisión comunitaria.
2. Historia de contacto estrecho con un caso probable o confirmado.

#### Alternativa B

Cualquier persona atendida en la urgencia hospitalaria o que se encuentre hospitalizada, y presente signos y síntomas de infección respiratoria aguda de vías bajas y uno de los siguientes hallazgos radiológicos:

1. Infiltrados bilaterales con patrón intersticial o en vidrio deslustrado o infiltrados pulmonares bilaterales alveolares compatibles con SDRA.
2. Infiltrado unilateral multilobar con sospecha de etiología viral.

El diagnóstico definitivo se realiza por determinación de PCR a partir de exudados de tracto respiratorio superior (nasofaríngeo u orofaríngeo) o inferior (lavado broncoalveolar, esputo y/o aspirado endotraqueal).

### Tratamiento

No existe un tratamiento específico para esta enfermedad hasta la fecha y por lo tanto es fundamental asegurar un tratamiento de soporte precoz. Sin embargo, la OMS ha publicado una guía de recomendaciones de tratamiento fundamentada en la evidencia tras el tratamiento del SARS, MERS-CoV o gripe grave<sup>8</sup>, que incluye las siguientes medidas:

- Administrar inmediatamente oxigenoterapia suplementaria a los pacientes con IRA grave y signos de dificultad respiratoria, hipoxemia o choque
- Administrar líquidos con prudencia a los pacientes con IRA grave cuando no haya indicios de choque.
- Administrar un tratamiento empírico con antimicrobianos para tratar todos los patógenos que pueden causar IRA grave. Administrar antimicrobianos en un plazo de una hora tras la evaluación inicial del paciente con septicemia
- No administrar sistemáticamente corticoesteroides en el tratamiento de la neumonía vírica ni del SDRA al margen de los ensayos clínicos, a menos que estén indicados por otra razón.
- Supervisar estrechamente a los pacientes con IRA grave para determinar si presentan signos de deterioro clínico, como insuficiencia respiratoria que empeora rápidamente y septicemia, y administrar de inmediato intervenciones de apoyo
- Conocer las afecciones comórbidas del paciente a fin de ajustar el manejo de la fase crítica de la enfermedad y valorar el pronóstico<sup>8</sup>.

### Pronóstico

La COVID-19 puede causar desde síntomas leves hasta enfermedad respiratoria severa e, incluso, la muerte. La gran mayoría de las muertes han ocurrido en personas mayores de 65 años, con una comorbilidad o patología crónica. En cambio, la población infantil parece ser poco susceptible a la enfermedad, aunque todavía no se sabe cómo contribuye a transmitir el virus.

Los datos actuales sitúan la tasa de mortalidad alrededor del 2% (significa que, por cada 100 casos confirmados, mueren dos personas). Podría ser más baja si hubiera muchos casos asintomáticos o con síntomas muy leves que no se han diagnosticado. Podría aumentar si el virus muta (de momento esto no se ha observado). En todo caso, la tasa de morta-

lidad es menor que la del SARS (10%) y mayor que la de la influenza estacional (que se sitúa por debajo del 0,1%).

Factores pronósticos de hospitalización son: la edad, los ingresos hospitalarios previos, comorbilidades, linfopenia, elevación de biomarcadores relacionados con infección y elevación de varias citoquinas inflamatorias.

Factores pronósticos de enfermedad grave, admisión a UCI y mortalidad se consideran: edad mayor a 60 años y enfermedad grave, disnea, antecedente de enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC), la enfermedad cardiovascular, la hipertensión arterial, y la diabetes mellitus, la linfopenia, el incremento de lactato deshidrogenasa (LDH), proteína C reactiva (PCR), y del Dímero D.

### Objetivo General

Determinar las variables clínicas y paraclínicas predictoras de pronóstico en pacientes con COVID-19.

### Objetivos específicos

**OE1.** Identificar en la literatura datos epidemiológicos de pronóstico en pacientes con COVID-19 a nivel internacional, regional y local.

**OE2.** Analizar los factores sociodemográficos, antecedentes y cuadro clínico determinantes en el pronóstico en pacientes con COVID-19.

**OE3:** Determinar las pruebas diagnósticas (laboratorio e imagen) y tratamiento como factores predictores de pronóstico en pacientes con COVID-19.

## Metodología

### Tipo de Diseño

Se efectuó una revisión sistemática de la literatura que consiste en una estrategia de obtención de estudios de manera ordenada, cuyos resultados están relacionados con un tema específico para la construcción del conocimiento, se han seguido las recomendaciones de la declaración PRISMA<sup>15</sup>.

### Estrategia de búsqueda y criterios de selección

La búsqueda se realizó en las siguientes bases de datos: PubMed, Taylor and Francis, LILACS, Springer, Scopus, Web of Science y CINAHL; desde diciembre de 2019 hasta la actualidad. Con respecto a las palabras clave utilizadas para la búsqueda serán en base a la categorización DeCs y MeSH. Se utilizarían las siguientes palabras: 'covid' AND 'predictors' OR 'clinical features' OR 'laboratory' OR 'mortality' OR 'risk factors'. La intersección entre estos descriptores, utilizará las conexiones de tipo Booleano AND y OR. El trabajo se dividirá en dos segmentaciones; parámetros clínicos ( ) y paraclínicos.

Los criterios de inclusión fueron los estudios empíricos experimentales y casos o ensayos clínicos, relacionados con las variables clínicas y paraclínicas predictoras de pronóstico en paciente COVID-19, en inglés y español. Serán excluidos los artículos de revisión, artículos de periódicos, tesis doctorales, publicaciones que no estaban disponibles y duplicados.

### Evaluación de calidad de la literatura

Esta fue valorada en cada estudio mediante las directrices de Informes de Estudios Observacionales en Epidemiología (STROBE), esta guía es una lista de comprobación de agregados que conforman elementos centrales que son: métodos analíticos para controlar el sesgo, tasa de los factores predictoras y evaluación de hallazgos. Cada componente central tiene 3 elecciones, baja calidad (puntaje=0), calidad moderada (puntaje=1) y calidad alta (puntaje=2) y la puntuación final será de 0 a 10 simbolizando el análisis resumido del riesgo de sesgo para la calidad de cada artículo o caso/ ensayo clínico.

### Procedimiento

La presente investigación se llevó a cabo siguiendo los siguientes pasos: 1.Revisión exhaustiva de la bibliografía en las bases de datos de gran impacto sobre las variables clínicas y paraclínicas predictoras de pronóstico en pacientes con COVID-19, 2. Aplicación de los criterios de inclusión y exclusión para la selección de los artículos científicos que formarán parte de la revisión sistemática, 3.Lectura de títulos y resúmenes de los artículos seleccionados, 4.Evaluación y recolección de datos en base a la directriz de Informes de Estudios Observacionales en Epidemiología (STROBE) y 5.Estructuración de los principales resultados de la revisión sistemática mediante meta-regresión.

### Análisis estadístico

Se estimó la prevalencia combinada e individual y el intervalo de confianza del 95% (IC 95%) con cada uno de los reportes considerados usando el programa estadístico R. La heterogeneidad estadística se estudiará con la prueba de Chi<sup>2</sup> en la estadística Q que será cuantificado por los valores de I-cuadrado, asumiendo que las cifras de I-cuadrado 25, 50 y 75% se asignarán nominalmente como estimaciones bajas, moderadas y altas, para cada uno<sup>24</sup>. Para encontrar probables orígenes de heterogeneidad, se harán estudios de subgrupos y meta-regresión para hallar alguna posible fuente usando los siguientes datos de agrupación de las variables clínicas y paraclínicas con mayor poder predictivo, también se ejecutarán análisis de subgrupos (incluyendo pruebas de  $\chi^2$ , Odds Ratios) en todo el conjunto de datos.

### Agradecimientos

Al Laboratorio de Psicometría del Centro de Investigación, Innovación y Transferencia de Tecnología de la Universidad Católica de Cuenca (CIITT), a la carrera de Enfermería de la Universidad Católica de Cuenca sede Azogues y a la Maestría en Gestión del Cuidado - Posgrados de la Universidad Católica de Cuenca.

### Conflicto de Intereses

Los autores no reportan conflictos de intereses.



## Referencias

1. Paredes J, Ronquillo M. Evaluación de la atención de un hospital público del Ecuador. *Sinerg. educat*, 2020;5(1).
2. Fei Zhou, Ting Yu, Ronghui Du y col. Clinical course and risk factors for mortality of adult inpatients with COVID-19 in Wuhan, China: a retrospective cohort stud. *The Lancet* 2020; 395 (10229):1054-1062
3. Ruan, Q., Yang, K., Wang, W. y col. Predictores clínicos de mortalidad por COVID-19 basados en un análisis de datos de 150 pacientes de Wuhan, China. *Cuidados Intensivos Med* (2020). <https://doi.org/10.1007/s00134-020-05991-x>
4. OMS. Rueda de prensa. Disponible en: <https://www.who.int/es/dg/speeches/detail/who-director-general-s-opening-remarks-at-the-media-briefing-on-covid-19-11-march-2020>
5. Wynants-Laure, Van Calster B, Bonten M J, Collins S, Debray Thomas PA. Prediction models for diagnosis and prognosis of covid-19 infection: systematic review and critical appraisal *BMJ* 2020; 369:1328.
6. Jain V, Yuan J-M. Systematic review and meta-analysis of predictive symptoms and comorbidities for severe COVID19 infection. *MedRxiv*. 2020;1(2):1-25.
7. Chen T, Wu D, Chen H. Clinical characteristics of 113 deceased patients with coronavirus disease 2019: retrospective study. *BMJ*. 2020; 368.
8. Ávila, JF. CORONAVIRUS-19. Patogenia, prevención, tratamiento, editorial: saludplay, España, 31.
9. Carter JB, Saunders VA. *Virology: principles and applications*. 2nd ed. Chichester, West Sussex: John Wiley & Sons; 2013.
10. Chan JF-W, Yuan S, Kok K-H, To KK-W, Chu H, Yang J, et al. A familial cluster of pneumonia associated with the 2019 novel coronavirus indicating person-to-person transmission: a study of a family cluster. *Lancet Lond Engl*. 2020.
11. WHO. Clinical management of severe acute respiratory infection when novel coronavirus (nCoV) infection is suspected [Internet]. 2020. Disponible en: [https://www.who.int/publications-detail/clinical-management-of-severe-acute-respiratory-infection-when-novel-coronavirus-\(ncov\)-infection-is-suspected](https://www.who.int/publications-detail/clinical-management-of-severe-acute-respiratory-infection-when-novel-coronavirus-(ncov)-infection-is-suspected)
12. Press, E. Coronavirus. La OMS da nombre oficial al nuevo coronavirus, desde ahora será Covid-19. 2020.
13. Sánchez E, Landín PR. Fiabilidad de una jerarquía para evaluar el razonamiento probabilístico acerca de la distribución binomial. In *Investigación en Educación Matemática XV*, 2011: 533-542.
14. Kizilaslan F, Nadar M. Classical and bayesian estimation of reliability in multicomponent stress-strength model based on weibull distribution. *Rev. Colombiana de Estadística*, 2015;38(2), 467-484.
15. Urrutia G, Bonfill X. PRISMA declaration: A proposal to improve the publication of systematic reviews and meta-analyses. *Med Clin*. 2010; 135(11):507-511.
14. Ramírez-Coronel AA., Martínez-Suárez PC, Cabrera-Mejía JB, Buestán-Andrade PA, Torracchi-Carrasco E, Carpio MG. Habilidades sociales y agresividad en la infancia y adolescencia. *Archivos Venezolanos de Farmacología y Terapéutica*. 2020;39(2):209-214.



[www.revhipertension.com](http://www.revhipertension.com)  
[www.revdiabetes.com](http://www.revdiabetes.com)  
[www.revsindrome.com](http://www.revsindrome.com)  
[www.revistaavft.com](http://www.revistaavft.com)