

Desarrollo de un electrocardiógrafo para analizar la actividad eléctrica del corazón en pacientes post-COVID 19

Cano Rodríguez Diego Gael (primer semestre en Ingeniería Biomédica)¹, Cisneros Rosete Ximena (primer semestre en Ingeniería Biomédica)^{1,*}, Eugenio Reyes Carlos Sebastián (primer semestre en Ingeniería Biomédica)¹, García Sánchez Alexia (primer semestre en Ingeniería Biomédica)¹, Pineda Torres José Armando (primer semestre en Ingeniería Biomédica)¹, Moreno Hernández Ana (profesor responsable)¹, Acevedo Escalante Manuel Francisco (profesor asesor)¹, Girón Nieto Huber (profesor asesor)¹

¹Universidad Iberoamericana Puebla, San Andrés Cholula, Puebla, México

Resumen

De acuerdo con un estudio de JAMA Cardiology (*Outcomes of Cardiovascular Magnetic Resonance Imaging in Patients Recently Recovered From Coronavirus Disease 2019 (COVID-19)*, Puntmann, et.al.), se sometió a resonancias magnéticas a cien personas que se habían recuperado de COVID-19 en los últimos dos a tres meses y los investigadores encontraron ciertas anomalías cardíacas en un 78% de los pacientes recuperados y un 60% mostró "inflamación persistente del miocardio". Debido a lo anterior, el objetivo principal del presente trabajo fue el desarrollo de un electrocardiógrafo cuya función es captar, registrar y ampliar la actividad eléctrica del corazón utilizando un sensor de pulso cardiaco A8232, una tarjeta Arduino UNO y programándolos con Phyton con el fin de almacenar y posteriormente visualizar la señal eléctrica del corazón en forma de un electrocardiograma; para ello el sensor se conectó al cuerpo humano mediante electrodos de superficie, colocados en zonas específicas para captar la señal de una de las derivaciones cardíacas. Para poder analizar la señal eléctrica en sujetos de prueba recuperados de COVID-19, se reclutó a 43 sujetos de prueba para obtener el muestreo y ayuda través de un programa de Matlab se filtraron las señales y se obtuvo un promedio de la frecuencia, amplitud y periodo del latido del corazón. El cambio visual y numérico de los electrocardiogramas en comparación con una persona que nunca ha padecido por este virus son similares entre ellos, en la frecuencia, pero en amplitud existen ciertas variaciones, que podrían dar pauta al entendimiento de una enfermedad cardiovascular o similar.

Palabras clave: COVID-19, electrocardiógrafo, electrocardiograma, señal eléctrica del corazón

***Autor Corresponsal:** ximena.cisneros@iberopuebla.mx

Introducción

En la actualidad, a pesar de la continua evolución en el descubrimiento de las técnicas de diagnóstico en la medicina, algunas de las pruebas más utilizadas, que pueden considerarse básicas, continúan siendo importantes en la actualidad. El electrocardiograma (ECG) se puede considerar como paradigma de estas pruebas, ya que si bien es una exploración que atañe al ámbito de la cardiología, su uso va mucho más allá de la esfera cardiológica [2]. El electrocardiograma es un gráfico en el que se estudian las variaciones de voltaje en la actividad eléctrica del corazón con respecto al tiempo. Consiste principalmente en el poder registrar en un formato especialmente adaptado la actividad de la corriente eléctrica que se está desarrollando en el corazón durante un tiempo determinado [2,3].

El corazón es un órgano que está formado por distintos tipos de músculos con forma de cono invertido con la punta (ápex) dirigida hacia la izquierda, los cuales se contraen de una forma muy similar. En la base del ápex se encuentran los vasos sanguíneos que llevan la sangre al corazón y también se encargan de sacarla. Cabe mencionar que los vasos encargados de llevar la sangre al corazón son las venas cavas superior e inferior y las venas pulmonares [4]. El corazón tiene una cara anterior, una posterior y dos bordes: derecho e izquierdo. En la superficie cardíaca se halla la grasa por la que avanzan las arterias y las venas que irrigan el corazón, es decir, las arterias coronarias, que llevan sangre al músculo

cardíaco, y las venas coronarias, que la sacan. El funcionamiento del corazón se puede dividir en corazón izquierdo y corazón derecho.

El corazón derecho consta de aurícula y ventrículo derechos, que se comunican entre sí a través de la válvula tricúspide. El corazón izquierdo está compuesto por la aurícula y el ventrículo izquierdos, que se comunican entre sí a través de la válvula mitral. El movimiento de estos se divide en dos períodos: sístole y diástole. Durante la sístole el corazón se contrae, impulsando su contenido de sangre. El ventrículo derecho impulsa sangre desoxigenada que proviene de los tejidos hacia los pulmones a través de la arteria pulmonar. El ventrículo izquierdo expulsa sangre oxigenada a todo el organismo (incluyendo las arterias que llevan sangre al propio corazón) a través de la arteria aorta. Durante la diástole, el corazón se relaja a pesar de que necesite más energía en este período que durante la sístole [5]. Con la nueva expulsión de sangre almacenada en ambos ventrículos, tiene lugar un nuevo ciclo cardíaco, es decir, que cada período del ciclo cardíaco tiene su correlación en el electrocardiograma, lo cual es de gran utilidad para un posible diagnóstico de enfermedades del corazón.

El ECG se presenta como línea guía la denominada línea isoeléctrica o línea basal, que puede identificarse fácilmente como la línea horizontal existente entre cada latido, así como se muestra en la Fig.1. Este mismo se puede decir que es un

conjunto de ondas que Einthoven denominó P, Q, R, S, T y U, las cuales van de acuerdo con el orden de aparición en el tiempo [3]. Para comenzar, la onda P se inscribe como resultado de la activación auricular y que, de inmediato, aparecen Q, R y S, integrando el complejo ventricular por la propagación de la onda de excitación a la musculatura de ambos ventrículos y al tabique interventricular. Terminando el proceso de despolarización de toda la masa muscular auricular y ventricular, aparece una pequeña pausa que se le denomina segmento S-T. Los equipos con los que se realiza el electrocardiograma vienen dotados de un selector de derivaciones, de modo que éstas se toman siempre en el mismo orden: D1, D2, D3, AVR, AVL, AVF y las seis precordiales: V1, V2, V3, V4, V5 y V6 [3].

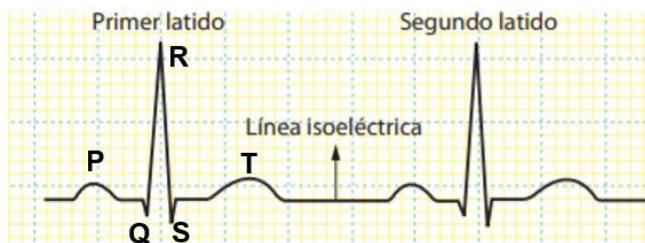


Fig. 1. Representación de dos latidos cardíacos consecutivos en el electrocardiograma, en conjunto con la ubicación de las ondas P, Q, R, S, T.

Con respecto a la enfermedad causada por el virus SARS-CoV-2, COVID-19, se ha generado una nueva realidad para los seres humanos, ya que el virus se caracteriza por tener una propagación a gran escala en un corto periodo de tiempo, debido a que éste se propaga por medio de las secreciones de las vías respiratorias, principalmente la que es producida por las glándulas salivales y expulsada al momento de toser, estornudar y hablar. Aunque el principal daño causado por el COVID-19 es hacia los órganos que conforman el sistema respiratorio, también puede causar daños indirectamente a otras partes del organismo [1]. Los pacientes que sufren mayor complicación al padecer esta enfermedad son aquellos que presentan comorbilidades cardiovasculares preexistentes. Algunos adultos y niños presentan un síndrome inflamatorio multisistémico después de haber tenido COVID-19, en esta afección, algunos órganos y

tejidos se inflaman gravemente, por lo cual se ha presentado un gran interés por buscar las consecuencias que sufre el corazón tras la recuperación de COVID-19, para lo que se han realizado estudios por medio de resonancias magnéticas para identificar cambios en dicho órgano [1, 6].

Por lo anterior, el objetivo de este proyecto fue desarrollar un electrocardiógrafo para analizar posibles alteraciones en la actividad eléctrica del corazón en sujetos en recuperación de COVID-19.

Desarrollo del prototipo

A) Desarrollo del dispositivo

Se desarrolló un electrocardiógrafo conformado por un sensor AD8232, una tarjeta Arduino UNO, un protoboard, cables y electrodos; esto con el propósito de realizar un análisis de la señal eléctrica del corazón. Es posible observar en la Fig 2 el diagrama de bloques del electrocardiógrafo desarrollado en este proyecto, para el cual se conectó el sensor AD8232 a la tarjeta Arduino UNO, la cual se programó mediante un código de Python que permite el almacenamiento de los datos recabados en un archivo con extensión .csv.

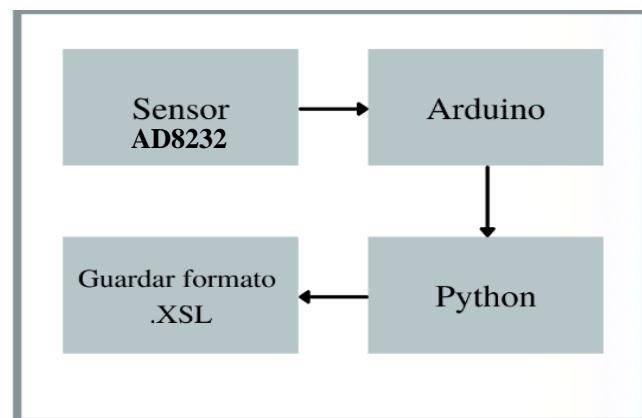


Fig. 2. Diagrama a bloques del electrocardiógrafo desarrollado.

Todos los componentes del electrocardiograma se conectaron de acuerdo con el diagrama eléctrico que se muestra a detalle en la Fig. 3.

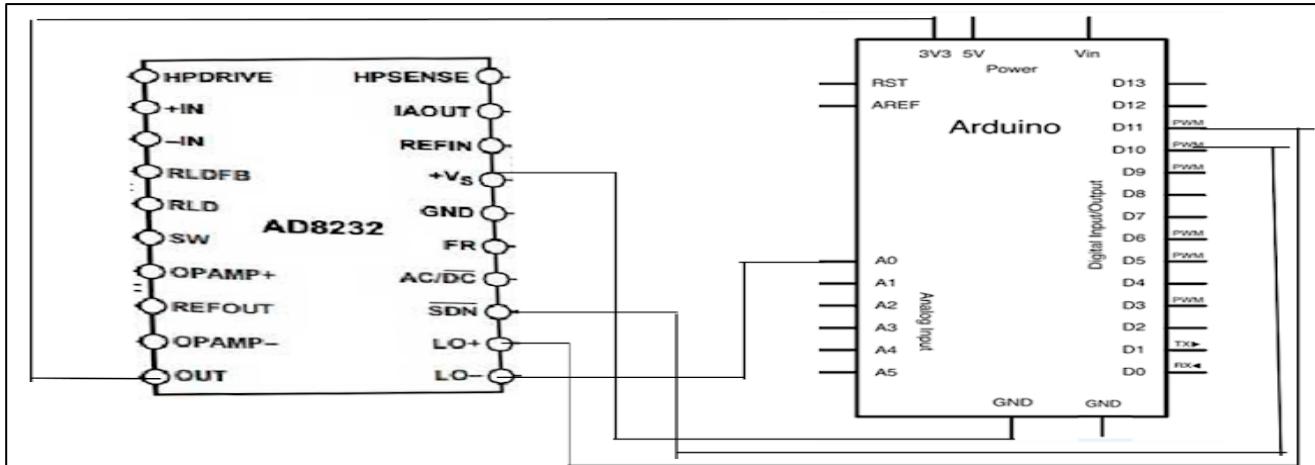


Fig.3. Diagrama eléctrico del electrocardiógrafo

B) Pruebas de funcionamiento del dispositivo

Debido a que se pueden detectar las señales eléctricas del corazón desde diferentes derivaciones (D1, D2, D3, AVR, AVL, AVF y las seis precordiales: V1, V2, V3, V4, V5 y V6) [3], se consideraron tres configuraciones para la colocación de electrodos, denominadas: configuración A, configuración B y configuración C. La conexión A consistió en colocar dos electrodos sobre la línea axilar de cada lado del cuerpo, y el tercero en el flanco derecho del abdomen; la B consistió en cambiar la posición de los tres electrodos, dos se colocaron en cada muñeca y el tercero en el muslo de la pierna derecha y por último la C la cual tenía la ubicación de los electrodos similar a la configuración B, sólo el tercer electrodo localizado en el muslo se cambia al tobillo derecho, como se muestra en la Fig 4.

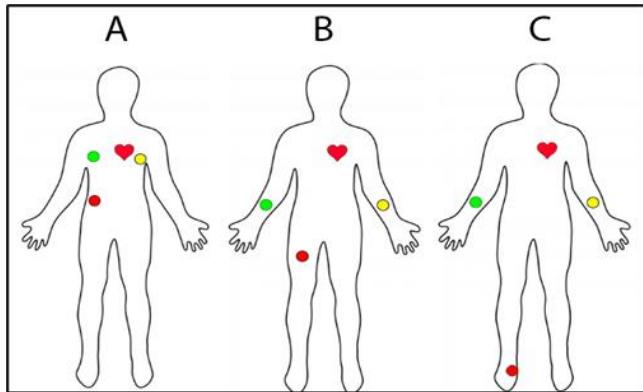


Fig. 4. Configuraciones de las conexiones de los electrodos; Configuración A: Flanco derecho del abdomen y línea media axilar derecha e izquierda.

Configuración B: Muñeca derecha e izquierda y muslo derecho. Configuración C: Muñeca derecha e izquierda y tobillo derecho

Una vez ensamblado y programado el dispositivo se realizaron pruebas con un sujeto de prueba, para determinar qué configuración de electrodos sería la adecuada para ejecutar el programa de una manera clara, para visualizar la señal detectada por el sensor y así poder determinar qué información se obtiene del electrocardiógrafo, con 100; 1,000 y 10,000 datos.

C) Reclutamiento de la muestra

Una vez realizadas las pruebas del funcionamiento del electrocardiógrafo, se reclutaron sujetos de prueba dentro de la Universidad Iberoamericana Puebla que cumplieran con los siguientes criterios de inclusión: ser mexicano, mayor de 18 años, y que presentaran resultados positivos en la prueba PCR por COVID-19 antes del 30 de agosto del 2021.

El reclutamiento de la muestra se llevó a cabo a través de la difusión de un cartel informativo del estudio, el cual fue enviado a toda la comunidad universitaria por los medios institucionales. Para que estos sujetos pudieran participar en el estudio, fue necesario que firmaran una carta de consentimiento informado (CCI), en el cual se les explicaba en qué consistía su participación en el estudio y se les notificaba la confidencialidad sobre sus datos personales. Al momento en que los sujetos de prueba llegaban a su cita

en el Servicio Médico de la Universidad, después de firmar la CCI, llenaron un formulario en Forms en el que se obtendrían datos demográficos, historial clínico y su evolución con respecto a la enfermedad COVID-19 de cada participante. Estas variables fueron tomadas en cuenta para el análisis posterior de la señal eléctrica del corazón, obtenida a partir del electrocardiógrafo desarrollado en el presente trabajo.

Para la adquisición de la señal eléctrica del corazón de los sujetos de prueba, este debía sentarse en un área asignada dentro del Servicio Médico, manteniendo su cuerpo relajado, respirando tranquilamente durante el tiempo que durara la prueba. Antes de comenzar la prueba, se preparaba la piel en las zonas en las que se colocarían los electrodos; dicha preparación consistió en pasar una lija de agua y limpiar con alcohol los tres puntos donde se colocaron los electrodos, esto para eliminar la piel muerta ubicada en la zona y mejorar la conductividad de los electrodos para obtener una mejor señal. Se colocaron los tres electrodos como se pueden observar la configuración B en la Fig 4. Una vez que el sujeto se encontraba relajado y conectado con los electrodos, se ejecutaba el programa el cual tardaba un minuto y cincuenta y seis segundos en recopilar todos los datos.

D) Análisis estadístico de la señal

Para realizar el análisis de la señal se escribió un código en MATLAB, el cual ejecutó un programa que es posible observar en archivo denominado “MATERIAL_COMPLEMENTARIO DEL PROGRAMA EN MATLAB PARA ANALISIS”. Dicho programa utiliza los archivos guardados con la extensión .csv que contienen los datos de la señal eléctrica del corazón, para poder mostrar un gráfico y ubicar los valles y los picos que representan el complejo Q, R, S, de la señal eléctrica. El promedio de estos puntos fue la base para poder identificar la amplitud, la frecuencia cardiaca y el periodo de la señal eléctrica de cada sujeto. Posteriormente se realizó un promedio general de todas las muestras para ser comparados con datos de una persona que no padeció COVID-19.

Se escribió un segundo programa en MATLAB, el cual contiene todos los archivos con extensión .csv (anexo en MATERIAL_COMPLEMENTARIO PARA VER TODAS LAS GRAFICAS), el cual permite automatizar la visualización de cada gráfica obtenida y de esta forma eliminar del análisis aquellas gráficas que contengan errores. Se escribió un tercer programa en MATLAB (anexo en MATERIAL_COMPLEMENTARIO PARA EL ANALISIS DE GRAFICA EN MATLAB), el cual admite archivos .csv y analiza solamente una gráfica. Con este programa, se visualizó la gráfica de sólo un sujeto prueba, en el que se podía solamente hacer una ampliación de esta misma.

Resultados y Discusión

A) Desarrollo del dispositivo

En la Fig. 5 se puede observar el electrocardiógrafo desarrollado durante el presente proyecto con el Arduino Uno, el protoboard y el sensor AD8232

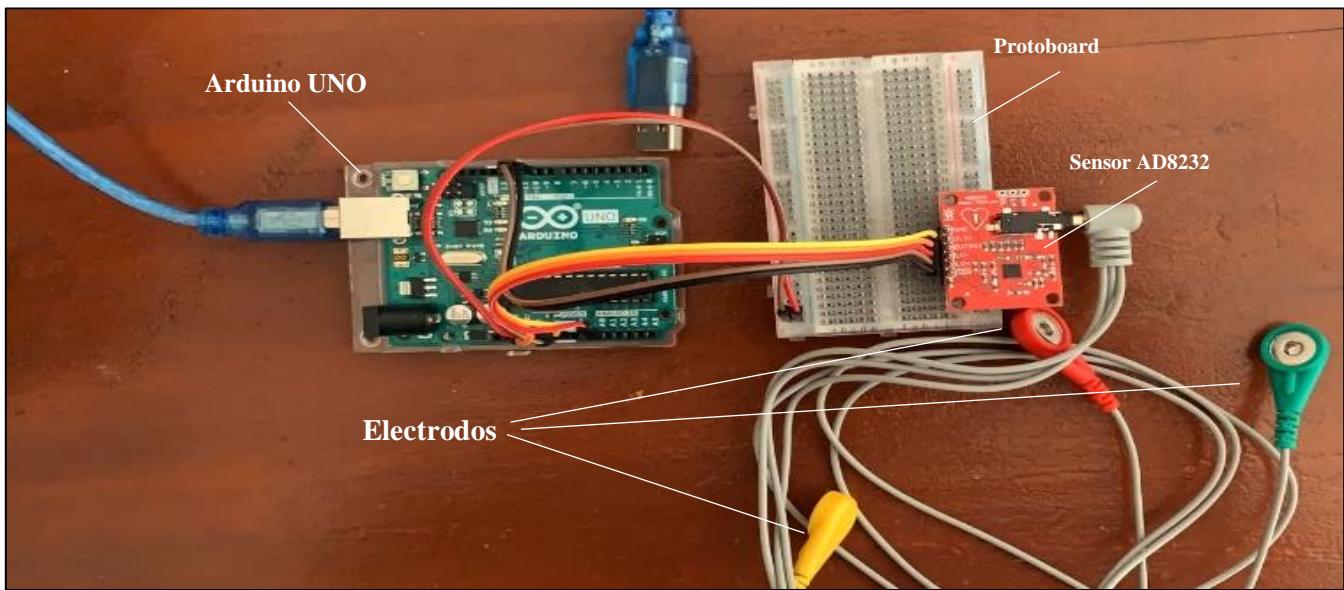


Fig. 5. Prototipo final del electrocardiografo desarrollado con el Arduino UNO, el protoboard y el sensor AD8232.

B) Pruebas de funcionamiento del dispositivo

En la Fig. 6, Fig. 7 y Fig. 8 se puede visualizar los resultados obtenidos al capturar y almacenar la señal de la actividad

eléctrica del corazón con las distintas configuraciones de colocación de electrodos (A, B y C -Fig.4-) con 100; 1,000 y 10,000 datos respectivamente.

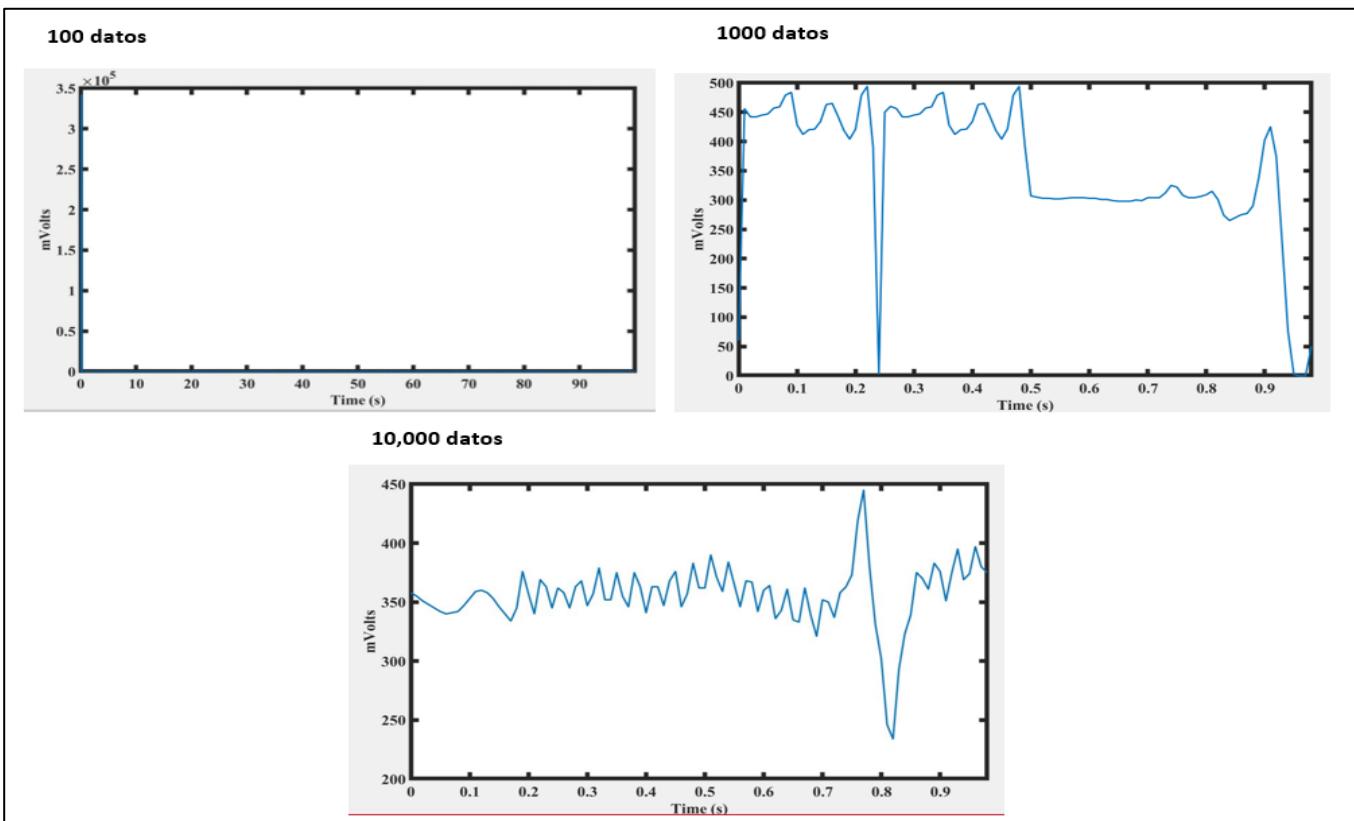


Fig.6. Gráficas correspondientes a la Configuración A.

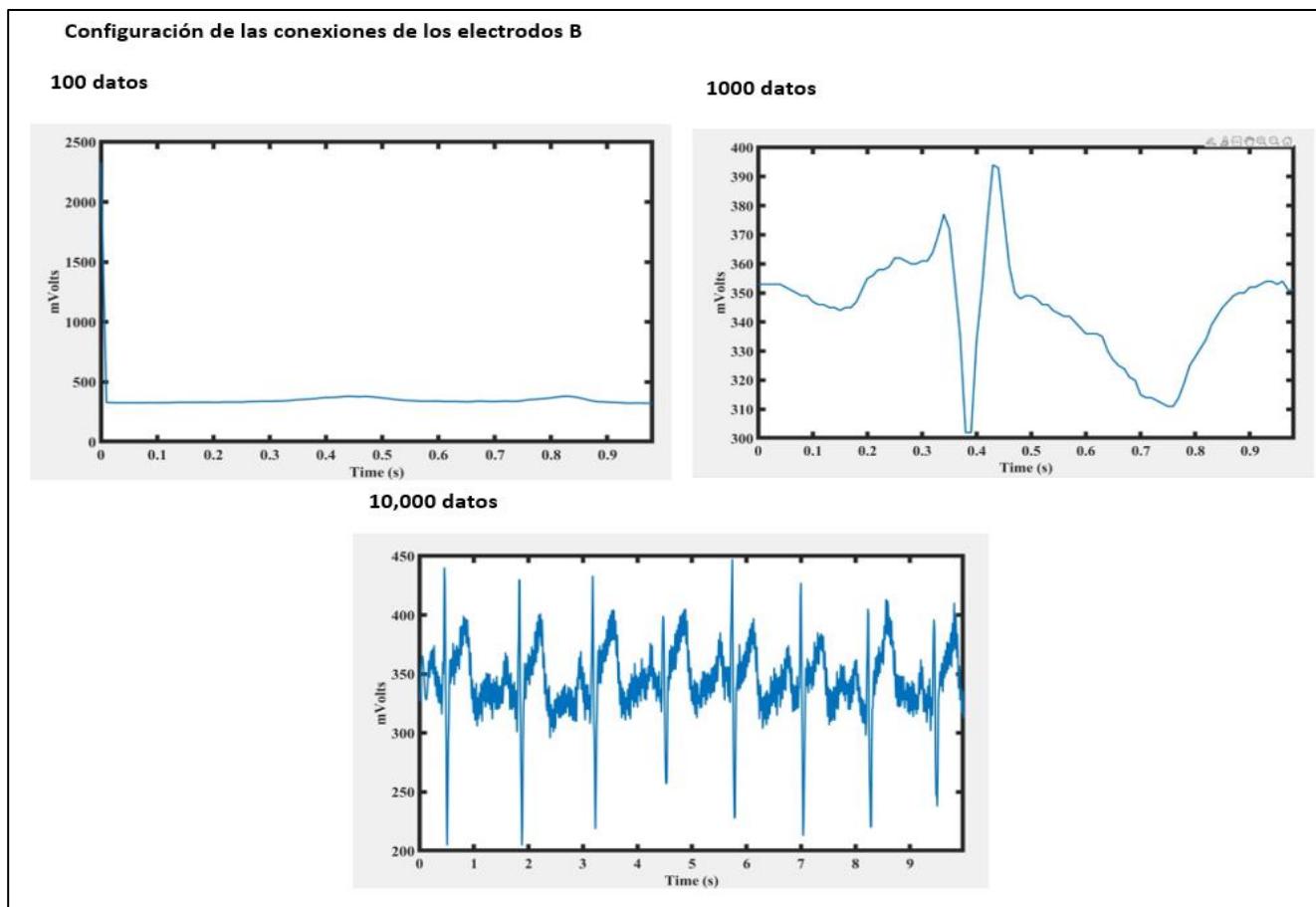


Fig.7. Gráficas correspondientes a la Configuración B.

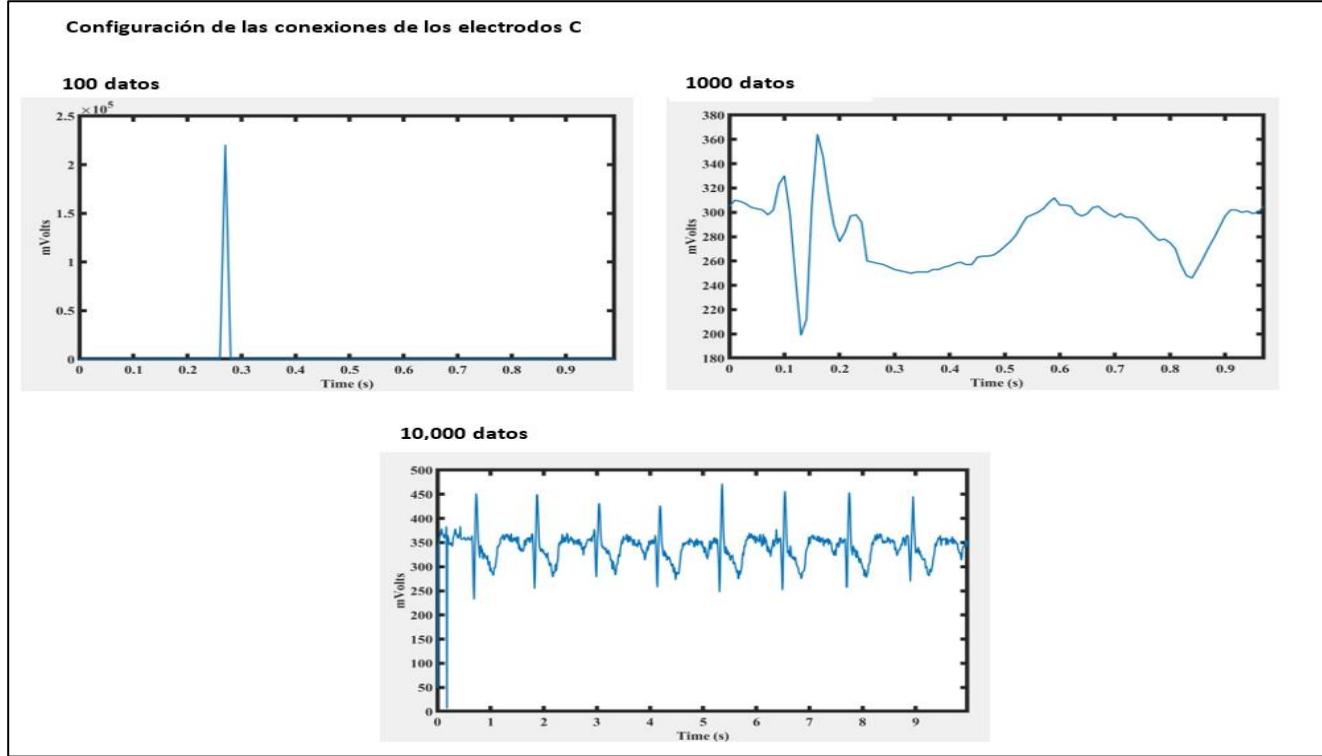


Fig.8. Gráficas correspondientes a la Configuración C.

Se eligió la configuración B con 10,000 datos como se visualiza en la Fig 7 ya que al momento de graficar la señales con la configuración A mostrada en la Fig 6 y en la configuración C mostrada en la Fig 8, la señal de la configuración B fue la más clara, en la que se registro la mayor cantidad de datos que se pudieran identificar como las ondas P, T y el complejo Q, R, S del ECG. También era una de las opciones más cómoda para los sujetos prueba ya que estas conexiones resultaban menos invasivas y permitía realizar la toma de muestras de manera más rápida.

Debido a lo anterior, la programación en Phyton del dispositivo se enfocó en la recopilación y almacenamiento de 0 a 10,000 datos (10,001 muestras en total). En la Fig. 9 se puede observar un ejemplo del funcionamiento del electrocardiográfico, en conjunto con el programa en Python, el cual almacenaba los datos obtenidos de la muestra correctamente.

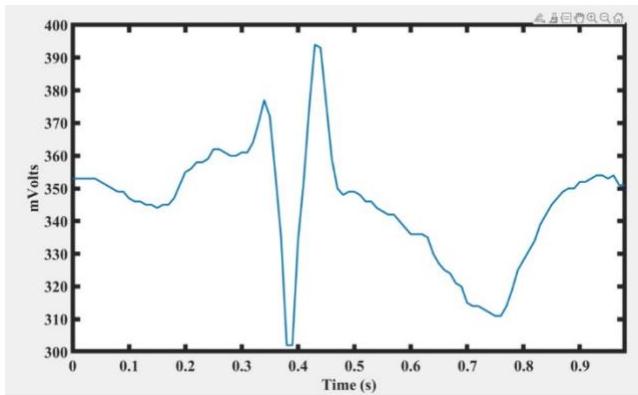


Fig.9. Resultados obtenidos del electrocardiografo, grafico de 10,000 datos para revisar su funcionamiento.

C) Reclutamiento de la muestra

Se reclutó un total de 43 sujetos de prueba, de los cuales sólo se analizaron 30 muestras, debido a que los sujetos no cumplían con los criterios de inclusión o que los datos obtenidos durante el estudio no mostraban los datos de manera en la que se pudiera identificar las ondas de actividad eléctrica del corazón.

Por otra parte, del cuestionario aplicado a la muestra, tenemos que 7 son hombres y 35 son mujeres, con una edad promedio de 24 años, talla promedio de 1.63m y peso promedio de 63kg. En cuanto a la evolución de la enfermedad COVID-19: 30.9% de los casos presentó síntomas respiratorios, 45.3% presentaron fiebre, 50% tos, 66.7% dolor de cabeza, 33.3% dolores en el pecho, 45.2% escalofríos, 52.4% dolor en la garganta, 50% dolores musculares, 40.5% dolores en articulaciones, 64.3% perdieron el sentido del olfato, 57.1% perdieron el sentido del gusto, 50% presentó fluidos nasales, 28.6% presentaron molestias en los ojos, 64.3% síntomas de malestar general como cansancio, 23.8% diarrea, 16.7% respiración acelerada, 4.8% dolores abdominales, 9.5% síntoma de vómito, 4.8% síntomas de coloración diferente en piel, uñas, labios, etc., 16.7% tuvieron síntomas fuera de lo común. Sólo un sujeto de prueba fue intubado, y solamente este sujeto de prueba fue hospitalizado. En cuanto a enfermedades crónicas se encuentra: diabetes, con una incidencia del 4.8% en

nuestra muestra, 2.4% tiene enfermedades obstructivas pulmonares, 2.4% presenta asma, 4.7% presenta enfermedades que puedan disminuir su sistema inmunológico, 2.4% sufre de hipertensión, y 12% sufre de obesidad. En factores exteriores a enfermedades que puedan causar daños pulmonares se sabe que el 33.3% de los sujetos son fumadores.

Debido a la reducida cantidad de sujetos de prueba a analizar, no se pudo establecer algún criterio para analizar los resultados entre la mencionada población de acuerdo con alguna de estas variables, por lo cual se decidió comparar el promedio de los datos obtenidos de las treinta muestras analizadas con los datos normales reportados en la literatura.

D) Análisis estadístico de la señal

Dada la alta cantidad de datos registrados por el sensor se pudo promediar los latidos registrados durante el monitoreo, como se muestra en la Fig 10.

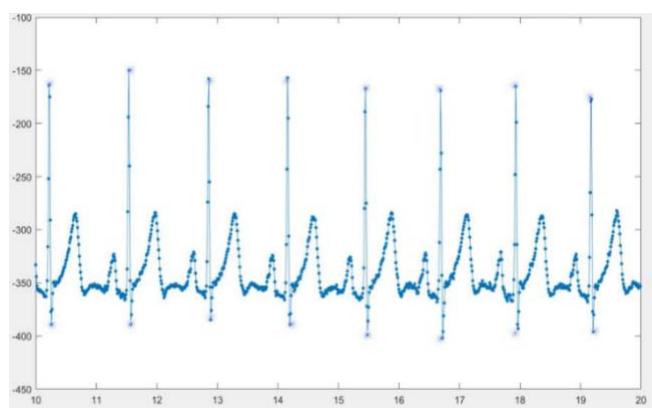


Fig. 10. Grafica mostrada por MATLAB en la que ubica los picos y valles de la señal eléctrica.

Al ejecutar el programa de Matlab con cada archivo, correspondiente a un sujeto de prueba, se obtuvo una señal en la cual se puede identificar la onda P, el complejo Q, R, S y la onda T, con lo que se obtuvo el promedio de las treinta muestras obteniendo como resultado una frecuencia cardiaca promedio de 1.35 latidos por segundo y una amplitud de 3.034 Volts.

Conclusiones, perspectivas y recomendaciones

Se puede concluir que el electrocardiográfico fue desarrollado correctamente, ya que la programación del sensor AD8232 y la tarjeta Arduino UNO se vinculaban directamente en Python, permitiendo un análisis semi-automatizado.

Al comparar el promedio de la frecuencia cardiaca normal que es de 60 a 100 latidos por minuto, los valores obtenidos de la muestra reclutada en este proyecto se encuentran en el rango normal. La amplitud de la onda varía respecto a los datos obtenidos en un electrocardiográfico normal, ya que esto se establece en el rango de 0.5 mVolts a 2.5mVolts y la diferencia entre nuestros datos recabados en nuestro estudio es elevada, debido al módulo de amplificación del sensor utilizado, el cual es de un orden 1,000 veces mayor, y la falta de filtros del sensor.

Es importante considerar que, a futuro la toma de datos con los sujetos muestra debe ser más rigurosa con respecto a la programación y al muestreo, sin embargo, si se desarrolla una programación con MATLAB, en la que los datos recaudados se grafiquen, filtren y analicen en tiempo real, el

análisis de un posible cambio en el complejo QRS, se obtenga con mayor facilidad.

Referencias

1. Puntmann, V. O., Carerj, M. L., Wieters, I., Fahim, M., Arendt, C., Hoffmann, J., ... Nagel, E. (2020). Outcomes of Cardiovascular Magnetic Resonance Imaging in Patients Recently Recovered From Coronavirus Disease 2019 (COVID-19). *JAMA Cardiology*, 5(11), 1265. <https://doi.org/10.1001/jamacardio.2020.3557>
2. Azcona L. (n.d.). Estructura Azcona, L. (n.d.). Estructura del corazón Capítulo 4 El electrocardiograma. Retrieved from https://www.fbbva.es/microsites/salud_cardio/mult/fbbva_libroCorazon_cap4.pdf
3. Taller: Electrocardiografía, Básica, & Anestesiólogos. (2017). Revista Mexicana de Anestesiología S210 Descripción del electrocardiograma normal y lectura del electrocardiograma. 40, 210–213. Retrieved from <https://www.medicgraphic.com/pdfs/rma/cma-2017/cmas171bj.pdf>
4. Paloma, D., & Ballesteros, A. (n.d.). Capítulo 2 Anatomía del corazón. Retrieved from https://www.fbbva.es/microsites/salud_cardio/mult/fbbva_libroCorazon_cap2.pdf
5. Puntmann, V. O., Carerj, M. L., Wieters, I., Fahim, M., Arendt, C., Hoffmann, J., Shchendrygina, A., Escher, F., Vasa-Nicotera, M., Zeiher, A. M., Vehreschild, M., & Nagel, E. (2020). Outcomes of Cardiovascular Magnetic Resonance Imaging in Patients Recently Recovered From Coronavirus Disease 2019 (COVID-19). *JAMA Cardiology*, 5(11), 1265. Recuperado el 21 de octubre de 2021 <https://doi.org/10.1001/jamacardio.2020.3557>
6. Coronavirus – gob.mx. (2021). Retrieved November 13, 2021, from Coronavirus.gob.mx website: <https://coronavirus.gob.mx/>
7. Lo que COVID-19 le hace al corazón, aún después de la recuperación. (2020). Www.heart.org. Recuperado el 21 de octubre, de 2021 de <https://www.heart.org/en/news/2020/09/03/lo-que-covid-19-le-hace-al-corazon-aun-despues-de-la-recuperacion>
8. Coronavirus y sistema cardiovascular Sofía Noria, Juan Pablo Bachini, María Victoria Ramos. (2020). Revista Uruguaya de Cardiología, 35(2). Recuperado el 21 de octubre de 2021, de <https://doi.org/10.29277/cardio.35.2.13>
9. Naifi Hierrezuelo-Rojas, Lizandra Subert-Salas, Fernández-González, P., & Yacquelin Carbó-Cisnero. (2021). Fisiopatología de la insuficiencia cardiaca en pacientes con COVID-19. Revista Información Científica, 100(3). Recuperado el 21 de octubre de 2021, de <https://www.redalyc.org/journal/5517/551768286014/html/>
10. Driggin, E., Madhavan, M. V., Bikdeli, B., Chuich, T., Laracy, J., Biondi-Zoccai, G., Brown, T. S., Der Nigoghossian, C., Zidar, D. A., Haythe, J., Brodie, D., Beckman, J. A., Kirtane, A. J., Stone, G. W., Krumholz, H. M., & Parikh, S. A. (2020). Cardiovascular Considerations for Patients, Health Care Workers, and Health Systems During the COVID-19 Pandemic. *Journal of the American College of Cardiology*, 75(18), 2352–2371. Recuperado el 21 de octubre de 2021, de <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2020.03.031>
11. Zhou, F., Yu, T., Du, R., Fan, G., Liu, Y., Liu, Z., Xiang, J., Wang, Y., Song, B., Gu, X., Guan, L., Wei, Y., Li, H., Wu, X., Xu, J., Tu, S., Zhang, Y., Chen, H., & Cao, B. (2020). Clinical course and risk factors for mortality of adult inpatients with COVID-19 in Wuhan, China: a retrospective cohort study. *The Lancet*, 395(10229), 1054–1062. Recuperado el 21 de octubre de 2021, de [https://doi.org/10.1016/s0140-6736\(20\)30566-3](https://doi.org/10.1016/s0140-6736(20)30566-3)
12. American Medical Association. (2020, 6 febrero). About Coronavirus Disease 2020 (COVID-19) - Information from JAMA Network, the CDC, and WHO. Medical. Recuperado 20 de octubre de 2021, de <https://jamanetwork.com/journals/jama/pages/coronavirus-alert>
13. ReIXgroup. (2020, 23 mayo). Un mundo, una salud: la epidemia por el nuevo coronavirus COVID-19 | Medicina Clínica. Medicina clínica. Recuperado 20 de octubre de 2021, de <https://www.elsevier.es/es-revista-medicina-clinica-2-avance-resumen-un-mundo-una-salud-epidemia-S002577532030141X>
14. Vargas, M. C. (2020, 12 noviembre). El nuevo Coronavirus y la pandemia del Covid-19. Revista médica heredina. Recuperado 20 de octubre de 2021, de http://www.scielo.org.pe/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1018-130X2020000200125
15. Diaz Catrillon, F. (2020, abril). Covid-19 (N.o 23). Covid. Recuperado el 21 de octubre de 2021, de <https://docs.bvsalud.org/biblioref/2020/05/1096519/covid-19.pdf>