

Medicent Electrón 2024;28:e3918

ISSN 1029-3043

Artículo Original

Proteína C reactiva como predictor de gravedad en pacientes con COVID-19

C-reactive protein as a predictor of severity in COVID-19 patients

Yudania Reyes Cepero^{1*}<https://orcid.org/0000-0002-3425-4637>

Gerónimo Herrera Mendoza¹<https://orcid.org/0000-0001-7296-7219>

Abel Alfonso Aquino Reyes¹<https://orcid.org/0000-0001-9923-0452>

Angel Aquino Perna²<https://orcid.org/0000-0002-3081-6276>

Edisley Zaila Lago¹<https://orcid.org/0000-0002-3011-1022>

¹Hospital General Provincial Universitario «Camilo Cienfuegos». Sancti Spíritus. Cuba.

²Universidad de Sancti Spíritus «José Martí Pérez». Sancti Spíritus. Cuba.

*Autor para la correspondencia: Correo electrónico: yudaniar@infomed.sld.cu

RESUMEN

Introducción: Numerosos estudios han reportado que la COVID-19 está más asociada a altos niveles de proteína C reactiva en su estadio de gravedad que en su estado no grave. No obstante, existen posturas contrapuestas al respecto.

Objetivo: Determinar si la proteína C reactiva constituye un biomarcador de gravedad en pacientes con COVID-19.

Métodos: Se realizó un estudio descriptivo retrospectivo a 148 pacientes ingresados. La variable analizada fue proteína C reactiva. Se comparó la media entre grupos graves y no graves, mediante la prueba t de Student para muestras independientes, con un nivel de significación de 0,05. La capacidad y exactitud predictora del biomarcador, se determinó mediante la curva de eficacia diagnóstica.

Resultados: El valor medio de la proteína C reactiva en el grupo de los graves y no graves, fue 106,73 (88,43-125,03) y 26,87 (23,51-30,23) respectivamente, con diferencias altamente significativas. El área bajo la curva de eficacia diagnóstica fue de 0,991 (0,975-1,000). La mayor sensibilidad y la menor razón de falsos positivos para discriminar entre ambos grupos se encontró en 47,1 mg/L. La especificidad de la prueba fue de 66,01 %; y el valor predictivo negativo de 98,98 %.

Conclusiones: Se encontró un alto nivel de proteína C reactiva en los pacientes graves con COVID-19. La capacidad predictora de gravedad de la prueba fue excelente. El punto de corte óptimo para definir cuándo un paciente tenía la probabilidad de evolucionar hacia la gravedad, fue de 47,1 mg/L. La cuantificación de este parámetro bioquímico podría optimizar estrategias diagnósticas y terapéuticas.

DeCS: proteína C-reativa; Covid-19.

ABSTRACT

Introduction: several studies have reported that COVID-19 is more associated with elevated C-reactive protein in its severe stage than in its non-severe one. However, there are opposing positions on the matter.

Objective: to determine if C-reactive protein constitutes a biomarker of severity in COVID-19 patients.



Methods: a retrospective descriptive study was carried out on 148 admitted patients. C-reactive protein was the analyzed variable. The mean between severe and non-severe groups was compared using the Student's t- test for independent samples with a significance level of 0.05. The predictive capacity and accuracy of the biomarker was determined using the receiver operating characteristic curve.

Results: the mean value of C-reactive protein with highly significant differences in the severe and non-severe groups was 106.73 (88.43-125.03) and 26.87 (23.51-30.23) respectively. The area under the curve was 0.991 (0.975-1.000). The highest sensitivity and the lowest rates of false-positive results were found between both groups at 47.1 mg/L. The specificity of the test was 66.01% and the negative predictive value of 98.98%.

Conclusions: a high level of C-reactive protein was found in severe patients with COVID-19. The severity predictive ability of the test was excellent. The optimal cut-off point to define when a patient had the probability of progressing to severity was 47.1 mg/L. The quantification of this biochemical parameter could optimize diagnostic and therapeutic strategies.

MeSH: C-reactive protein; Covid-19.

Recibido: 10/07/2023

Aprobado: 20/12/2023

INTRODUCCIÓN

El síndrome respiratorio agudo grave de tipo 2 (SARS-CoV-2) es causado por un virus de ARN monocatenario similar genéticamente al SARS-CoV-1. La enfermedad producida por este agente se nombra COVID-19 (*Coronavirus*



Infectious Disease 2019); y se transmite entre humanos, principalmente por las secreciones del tracto respiratorio.⁽¹⁾

Para diagnosticarla, es necesaria la observación de los síntomas clínicos; así como la realización de pruebas de laboratorio que detecten el ácido nucleico del virus y los anticuerpos. A estas se suman determinadas técnicas bioquímicas, inmunológicas, hematológicas y de imagenología que ayudan en la evaluación de la enfermedad.⁽²⁾

El laboratorio clínico juega un rol importante en la cuantificación de los marcadores pronósticos tempranos, que permitan una correcta clasificación de los pacientes a su llegada a urgencias. En este sentido, es necesario trazar pautas de actuación que permitan dilucidar qué pacientes presentan más riesgo de complicaciones y, por tanto, peor evolución.

En el estadio temprano de la enfermedad, la respuesta al virus se da desde el sistema inmune innato; dentro del cual la proteína C reactiva (PCR) participa a nivel sistémico. Ello genera cambios hemodinámicos y metabólicos que promueven la actividad antimicrobiana. Si esta no se controla, eventualmente producirá una “tormenta de citoquinas” y comprometerá la vida del paciente.⁽³⁾

La bibliografía revisada refiere que la magnitud del valor del PCR es un predictor de gravedad del virus. No obstante, se constató que existen diferencias en los resultados; lo que complejizaría su interpretación para indicar tratamientos adecuados en cada fase de la enfermedad.^(4,5,6,7,8,9) La gran mayoría de los estudios realizados son de la región asiática. En Cuba existe escasa información sobre el tema y sobre la utilidad pronóstica de este marcador.

El objetivo del presente estudio es, precisamente, determinar si la proteína C reactiva constituye un biomarcador de gravedad en pacientes con COVID-19.



MÉTODOS

Se realizó un estudio descriptivo, retrospectivo, a 148 pacientes con COVID-19 ingresados en el Hospital General Provincial Universitario «Camilo Cienfuegos» de Sancti Spíritus, en el mes de junio del 2021. La prueba utilizada para la confirmación de la enfermedad, fue la reacción en cadena de la polimerasa en tiempo real (RCP-TR), por medio de exudado nasofaríngeo, con el reactivo STAT-NADT COVID19 Multi.

Se analizaron muestras de suero para cuantificar los niveles de PCR. Estos valores fueron recogidos al tercer día, a partir de que se manifestaran los primeros síntomas; los mismos se extrajeron de los registros del laboratorio clínico.

Se definió, como caso COVID-19 grave, a aquel que presentara uno o más de los siguientes parámetros clínicos analíticos: presencia de tos productiva, fiebre, aleteo nasal, taquipnea (frecuencia respiratoria >30 respiraciones/min), limitación de la expansibilidad torácica, con estertores húmedos (crepitantes); también a aquel que presentase neumonía atípica con signos de gravedad, tiraje intercostal o supra-esternal, cianosis central, nivel de oxígeno (SpO₂) con aire ambiental <90% y dolor pleurítico. Todos estos constituyen criterios expuestos en el protocolo de actualización nacional para el enfrentamiento a dicha enfermedad.

La información recogida se introdujo en una base de datos en el programa SPSS 15.0, con el que se realizó su procesamiento. Se definió, como valor significativo estadísticamente: p menor a 0.05. Se comparó la media de pacientes graves y no graves mediante la prueba t de Student; y se analizó el área bajo la curva de eficacia diagnóstica (por sus siglas en inglés ROC), para determinar la capacidad predictora del biomarcador. Se calcularon algunos índices matemáticos que evalúan la exactitud diagnóstica. Los resultados se representaron en tablas y gráficos. Los indicadores se expresaron en porcentajes.



RESULTADOS

Durante el mes de junio del 2021, fueron ingresados 148 pacientes con COVID-19 en el Hospital General Provincial Universitario «Camilo Cienfuegos» de Sancti Spíritus. De estos, 45 evolucionaron hacia la gravedad. A continuación se muestra la comparación de medias entre el grupo de graves y no graves; y se manifiestan, al respecto, diferencias altamente significativas. (Tabla 1)

Tabla 1. Comparación de los niveles medios de proteína C reactiva entre el grupo de pacientes no graves y graves.

Parámetro Bioquímico (uds)	Media (IC: 95 %)		Valor p
	No graves (103)	Graves (45)	
PCR (mg/L)	26,87 (23,51-30,23)	106,73 (88,43-125,03)	< 0,000

PCR: Proteína C Reactiva.

Fuente: Hospital Provincial "Camilo Cienfuegos". Sancti Spíritus.

Ante estas marcadas diferencias, se analizó el área bajo la curva ROC, para evaluar la capacidad predictora de gravedad del método; lo cual demostró que este era un excelente predictor. (Gráfico 1)



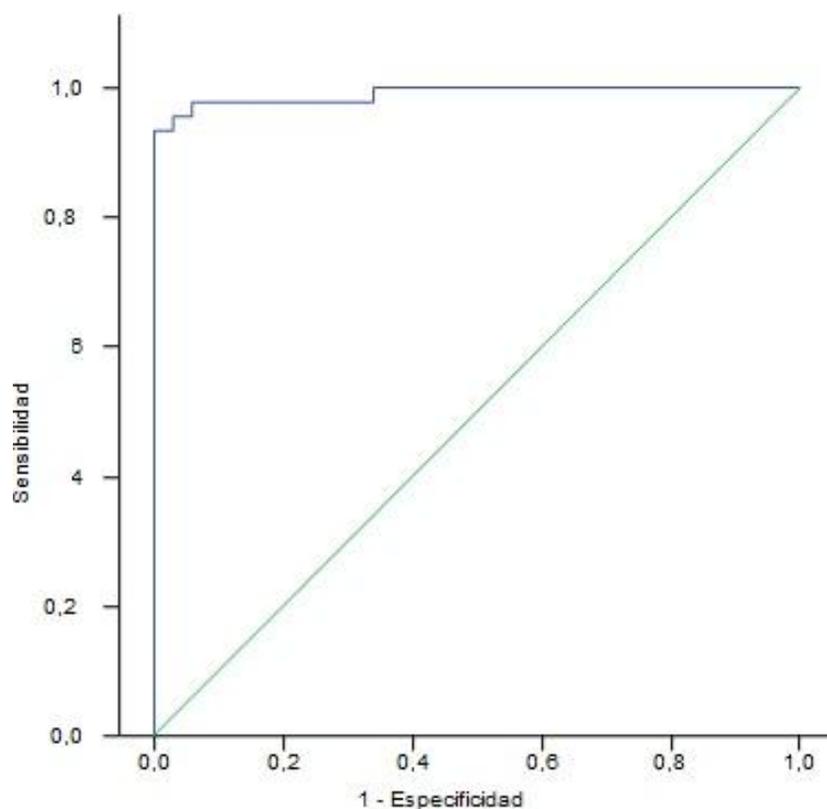


Gráfico 1. Análisis del área bajo la curva ROC para evaluar la capacidad predictora de gravedad de la proteína C reactiva.

Área bajo la curva (IC: 95 %): 0,991(0,975-1,000) $p < 0,05$.

Fuente: Hospital Provincial "Camilo Cienfuegos". Sancti Spiritus.

En una serie de concentraciones evaluadas a través del análisis de la curva ROC, se determinó que el punto de corte óptimo para discernir entre graves y no graves es 47,1mg/L. (Tabla 2)

Tabla 2. Selección del punto de corte óptimo de la proteína C reactiva para la gravedad en pacientes con COVID-19.

Punto de corte(mg/L)	Sensibilidad	1-Especificidad
40,8	1,000	0,340
40,9-47,1	0,978	0,340-0,058
47,9	0,956	0,058

Fuente: Hospital Provincial «Camilo Cienfuegos». Sancti Spíritus

El número de pacientes positivos y negativos, en ambos grupos, se representan en una tabla de contingencia de 2 x 2; el punto de corte óptimo para diferenciar entre estas dos condiciones, es 47,1 mg/L. Sólo se halló un paciente grave con un valor por debajo del umbral para la gravedad. Con esta información, pudieron calcularse algunos de los índices matemáticos que evalúan la exactitud diagnóstica de un método; el cual reveló una excelente sensibilidad y un alto valor predictivo negativo para la gravedad.(Tabla 3)

Tabla 3. Pacientes positivos y negativos según el punto de corte óptimo para la gravedad de la proteína C reactiva.

PCR	Criterios de gravedad		
	Graves	No graves	Total
Positivos \geq 47,1mg/L	44	6	50
Negativos < 47,1 mg/L	1	97	98
Total	45	103	148

PCR: Proteína C Reactiva.

%(IC)

S: 100 (92,13-100) E: 66,02 (56,03-75,06) VPP: 88,00 (77,11-94,10) VPN: 98,98 (93,31-99,85)

S: sensibilidad, E: especificidad, VPP: valor predictivo positivo, VPN: valor predictivo negativo, IC: intervalos de confianza.

Fuente: Hospital Provincial «Camilo Cienfuegos». Sancti Spíritus

DISCUSIÓN

La identificación temprana de biomarcadores de gravedad, es necesaria para definir formas graves de una enfermedad. En este sentido, el PCR es uno de los parámetros bioquímicos más frecuentemente utilizados para evaluar el estado del paciente. A tono con esto, los resultados de la presente investigación aportan una valiosa información que sirve de alerta respecto a los pronósticos desfavorables en la COVID-19.

El presente constituye el primer estudio en Cuba que evalúa la predicción de esta prueba de diagnóstico en 148 pacientes hospitalizados; de los cuales sólo 45 evolucionaron hacia la gravedad; a partir de los criterios expuestos en el actual protocolo nacional, al cual ya se ha hecho referencia anteriormente.⁽¹⁰⁾

La concentración media de PCR fue más alta en los graves (106,73 mg/L); lo cual reveló diferencias altamente significativas respecto a los no graves. Similares hallazgos han sido encontrados por otros autores;^(4,6,7,11) aunque los niveles medios encontrados por estos, resultaron más altos que en los casos de gravedad analizados en la presente investigación.

Valores por encima de 100 mg/L, se han asociado a una coinfección bacteriana; lo cual puede complicar el curso de la enfermedad y desarrollar una sepsis.^(12,13,14)

Por otro lado, se ha demostrado que la infección inducida por el SARS-CoV-2, tiene las características patofisiológicas típicas de la sepsis; que es la temprana tormenta de citoquinas. En esta condición, el PCR resulta ser el biomarcador inflamatorio más activo, con el subsiguiente estado de inmunosupresión;⁽¹⁵⁾ lo cual pudo estar presente en los pacientes que evolucionaron hacia la forma grave de la enfermedad.

Qin y colaboradores⁽⁵⁾ también reportaron diferencias altamente significativas, pero con valores medios más bajos. Mientras que estudios realizados en China e Irán no encontraron diferencias entre los dos grupos.^(16,17) Las discrepancias generadas pueden deberse a las características demográficas y las



comorbilidades de la población concreta, el tamaño de la muestra y el tipo de estudio realizado.

El análisis del PCR demostró que este constituye un predictor excelente de la gravedad; con un alto valor del área bajo la curva ROC (0,991). Esto significa que si se selecciona al azar un paciente grave y otro no grave, hay una probabilidad de 0,991 de obtener un valor mayor en el primero que en el segundo. Así, pudo constatar que esta prueba de diagnóstico aporta una alta precisión en el pronóstico de la COVID-19. Es uno de los marcadores inflamatorios más importantes y está disponible en casi todos los hospitales del país. Dos metaanálisis realizados, uno por Singh y colaboradores⁽⁸⁾ y el otro por Elshazi y colaboradores,⁽⁹⁾ confirman el poder predictor de gravedad de este biomarcador.

En esta investigación retrospectiva, se evaluó la serie de concentraciones obtenidas en el estudio para determinar el punto de corte óptimo que distingue entre las dos condiciones (grave y no grave); y se determinó que un valor del PCR igual o superior a 47,1 mg/L, es el punto idóneo. Sólo quedaría un 2,2 % de los pacientes graves sin detectar; y un 5,8 % de falsos positivos. Ello evitaría el colapso en las unidades de cuidados intensivos.

Si se disminuyera el valor del punto de corte a una concentración igual a 40,8 mg/L, se lograría pronosticar como grave al 100 % de los pacientes, a costa de una predicción falsa positiva muy alta (34 %). Si por el contrario, se aumentara a 47,9 mg/L, el número de graves sin diagnosticar ascendería a un 4,4 %.

De esta forma, han sido determinados diferentes puntos de corte: Elshazi y colaboradores⁽⁹⁾ reportaron 38,2mg/L; Carter⁽¹⁸⁾ sugiere un umbral de 40 mg/L; sin embargo Vaquero y colaboradores⁽¹⁹⁾ informaron un valor mayor e igual a 91mg/L. Al evaluar la exactitud diagnóstica del método; y al escoger el punto de corte óptimo para diferenciar las dos condiciones de la enfermedad, se obtuvo una sensibilidad y especificidad de 100 % y 66,02 % respectivamente. En concordancia con los resultados de la presente investigación, Vaquero y colaboradores⁽¹⁹⁾ reportaron mayor sensibilidad que especificidad, a diferencia de



los resultados obtenidos por Elshazi y colaboradores⁽⁹⁾ que reportaron mayor valor de predicción negativa que positiva (VPN: 98,98% y VPP: 88,00%); lo cual era de esperar, ya que la sensibilidad fue superior.

Esto significa que un paciente con un nivel de PCR por debajo del umbral, tiene alta probabilidad de no evolucionar a un estado grave. Es necesario tener en cuenta que estos índices (VPP y VPN) no son exportables, ya que dependen de la prevalencia de la gravedad en el lugar donde se realizó el estudio.

Entre las limitaciones de la presente investigación, puede señalarse que incluyó pacientes internados en un único centro, perteneciente al Hospital “Camilo Cienfuegos” de Sancti-Spíritus; por lo que los resultados obtenidos podrían no ser extrapolables a otras poblaciones. Además, no se pudieron obtener los valores del PCR en el momento del ingreso, debido a que la prueba no se encontraba disponible en los servicios de urgencias, siendo el tiempo un factor importante en la toma de decisiones terapéuticas. Por último, no se evaluó la posible interferencia de otros confusores.

CONCLUSIONES

El valor fundamental de la presente investigación, está en ser el primer estudio en Cuba sobre la capacidad predictora del PCR del estado de gravedad en la COVID-19; a pesar de realizarse en un único centro de salud, de no contar con la inmediatez en el resultado de la prueba y de no haberse evaluado la posible interferencia de otros confusores.

A partir de la realización de dicha prueba diagnóstica, se comprobó la existencia de un alto nivel de proteína C reactiva en los pacientes graves.

Se determinó, como punto de corte óptimo para prevenir el estado de gravedad en dichos pacientes, el valor de 47,1 mg/L.



Se demostró el alto valor predictor de gravedad del PCR; lo cual resulta determinante para un diagnóstico temprano y un adecuado tratamiento de la enfermedad.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Onoda M, Martínez Chamorro MJ. Pruebas diagnósticas de laboratorio de COVID-19. AEPAp Pública [Internet]. 2020 [citado 2023 en. 15];4(1):[cerca de 15 pantallas]. Disponible en: <https://aepap.org/la-aepap/revistas/aepap-publica-jun-2020>.
2. Organización Mundial de la Salud[Internet]. Nueva York: OMS; c2020 [citado 2023 en. 15]. Laboratory testing strategy recommendations for COVID-19; [cerca de 7 pantallas]. Disponible en: <https://iris.who.int/bitstream/handle/10665/330676/9789240000971-eng.pdf?sequence=1>
3. Mateos EA. Armandando el rompecabezas fisiopatológico del COVID-19. An Fac Cienc Méd (Asunción) [Internet]. 2020 [citado 2022 nov. 24];53(2):[cerca de 22 pantallas]. Disponible en: <http://scielo.iics.una.py/pdf/anales/v53n2/1816-8949-anales-53-02-105.pdf>
4. Ghahramani S, Tabrizi R, Lankarani KB, Kashani SMA, Rezaei S, Zeidi N, et al. Laboratory features of severe vs. non-severe COVID-19 patients in Asian populations: a systematic review and meta-analysis. Eur J Med Res [Internet]. 2020 [citado 2023 nov. 24];25:[cerca de 12 pantallas]. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7396942/>
5. Qin C, Zhou L, Hu Z, Zhang S, Yang S, Tao Y, et al. Dysregulation of Immune Response in Patients With Coronavirus 2019 (COVID-19) in Wuhan, China. Clin Infect Dis [Internet]. 2020 [citado 2023 nov. 24];71(15):[7 pantallas]. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7108125/pdf/ciaa248.pdf>



6. De las Heras Flores S, Rodríguez Alfonso J, Carretero Pérez M y Sosa García RM. Utilidad de los parámetros de laboratorio en el pronóstico de los pacientes ingresados por COVID-19. Rev Med Lab [Internet]. 2020 [citado 2023 nov. 24];1(2):[cerca de 8 pantallas]. Disponible en:

<https://www.revistamedicinadelaboratorio.es/articles/00040/show#!>

7. Izcovich A, Ragusa MA, Tortosa F, Lavena Marzio MA, Agnoletti C, Bengolea A, et al. Prognostic factors for severity and mortality in patients infected with COVID-19: A systematic review. PLoS One [Internet]. 2020 [citado 2023 nov. 24]; Nov 17;15(11):[cerca 30 pantallas]. Disponible en:

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7671522/pdf/pone.0241955.pdf>

8. Singh K, Mittal S, Gollapudi S, Butzmann A, Kumar J, Ohgami RS. A meta-analysis of SARS-CoV-2 patients identifies the combinatorial significance of D-dimer, C-reactive protein, lymphocyte, and neutrophil values as a predictor of disease severity. Int J Lab Hematol [Internet]. 2021 [citado 2023 nov. 24];43(2):[cerca de 5 pantallas]. Disponible en:

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7675731/pdf/IJLH-43-324.pdf>

9. Elshazli RM, Toraih EA, Elgaml A, El-Mowafy M, El-Mesery M, Amin MN, et al. Diagnostic and prognostic value of hematological and immunological markers in COVID-19 infection: A meta-analysis of 6320 patients. PLoS One [Internet]. 2020 [citado 2023 nov. 24];15(8):[cerca de 20 pantallas]. Disponible en:

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7446892/pdf/pone.0238160.pdf>

10. Ministerio de Salud Pública de Cuba. Protocolo de actuación nacional para la covid-19. La Habana: MINSAP; 2021.pp.1-227.

11. Yang Z, Hu Q, Huang F, Xiong S, Sun Y. The prognostic value of the SOFA score in patients with COVID-19: A retrospective, observational study. Medicine (Baltimore) [Internet]. 2021 [citado 2023 nov. 24];100(32):[cerca de 9 pantallas]. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC8360480/pdf/medi-100-e26900.pdf>



12. Cervellin G, Schuetz P, Lippi G. Chapter Five -Toward a holistic approach for diagnosing sepsis in the emergency department. *Adv Clin Chem* [Internet]. 2019 [citado 2023 nov. 24];92:[cerca de 15 pantallas]. Disponible en: <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S0065242319300307>
13. 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 [citado 2023 nov. 24];395(10229):[cerca de 9 pantallas]. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7270627/pdf/main.pdf>
14. Zhou F, Wang Y, Liu Y, Liu X, Gu L, Zhang X, et al. Disease severity and clinical outcomes of community-acquired pneumonia caused by non-influenza respiratory viruses in adults: a multicentre prospective registry study from the CAP-China Network. *Eur Respir J* [Internet]. 2019 [citado 2023 nov. 24];54(2):[cerca de 14 pantallas]. Disponible en: <https://erj.ersjournals.com/content/erj/54/2/1802406.full.pdf>
15. Luan YY, Yin CH, Yao YM. Update Advances on C-Reactive Protein in COVID-19 and Other Viral Infections. *Front Immunol* [Internet]. 2021 [citado 2023 nov. 24];12:[cerca de 10 pantallas]. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC8382792/pdf/fimmu-12-720363.pdf>
16. Zhou G, Zhang T, Li B, Wang Y, Chen Z, Wang X, et al. Neutrophil-to-lymphocyte ratio predicts critical illness patients with 2019 coronavirus disease in the early stage. *J Transl Med* [Internet]. 2020 [citado 2023 nov. 24];18(1):[cerca de 12 pantallas]. Disponible en: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7237880/pdf/12967_2020_Article_2374.pdf



17. Haghjooy Javanmard S, Vaseghi G, Manteghinejad A, Nasirian M. Neutrophil-to-Lymphocyte ratio as a potential biomarker for disease severity in COVID-19 patients. J Glob Antimicrob Resist [Internet]. 2020 [citado 2023 nov. 24];22(20):[cerca de 2 pantallas]. Disponible en:

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7428697/pdf/main.pdf>

18. Striger D, Braude P, Myint PK, Evans L, Collins JT, Verduri A, et al. The role of C-reactive protein as a prognostic marker in COVID-19. Int J Epidemiol [Internet]. 2021 [citado 2023 nov. 24];50(2):[cerca de 10 pantallas]. Disponible en:

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7989395/pdf/dyab012.pdf>

19. Vaquero-Roncero LM, Sánchez-Barrado E, Escobar-Macias D, Arribas-Pérez P, González de Castro R, González-Porras JR, et al. Proteína C reactiva y escala SOFA: una simple escala como factor predictivo temprano de la necesidad de cuidados críticos en los pacientes con neumonía causada por COVID-19 en España. Rev Esp Anestesiol Reanim [Internet]. 2021 [citado 2023 nov. 24];68(9):[cerca de 10 pantallas]. Disponible en:

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7833846/pdf/main.pdf>

Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener conflicto de intereses.

Contribución de los autores

Conceptualización: Yudania Reyes Cepero.

Curación de datos: Yudania Reyes Cepero, Gerónimo Herrera Mendoza.

Análisis formal: Yudania Reyes Cepero, Gerónimo Herrera Mendoza.

Investigación: Yudania Reyes Cepero, Gerónimo Herrera Mendoza.

Metodología: Yudania Reyes Cepero, Gerónimo Herrera Mendoza, Abel Alfonso Aquino Reyes, Angel Alfonso Aquino Perna, Edisley Zaila Lago.



Administración del proyecto: Yudania Reyes Cepero, Gerónimo Herrera Mendoza.

Recursos: Yudania Reyes Cepero, Gerónimo Herrera Mendoza.

Supervisión: Yudania Reyes Cepero, Abel Alfonso Aquino Reyes, Angel Alfonso Aquino Perna, Edisley Zaila Lago.

Validación: Yudania Reyes Cepero, Abel Alfonso Aquino Reyes, Angel Alfonso Aquino Perna, Edisley Zaila Lago.

Visualización: Yudania Reyes Cepero, Abel Alfonso Aquino Reyes, Angel Alfonso Aquino Perna, Edisley Zaila Lago.

Redacción: Yudania Reyes Cepero, Abel Alfonso Aquino Reyes, Angel Alfonso Aquino Perna, Edisley Zaila Lago.

