

DOI: <https://doi.org/10.52428/20756208.v9i21.1111>

Proteína C reactiva según el compromiso pulmonar de pacientes COVID-19 a muy alta altitud

C-reactive protein according to lung involvement of COVID-19 patients at very high altitude

 Alejandra Regina Maceda-Maidana¹

RESUMEN

Introducción: La proteína C reactiva (PCR) es un marcador inmunológico prometedor por su sensibilidad hacia estímulos de inflamación e infección; el objetivo del estudio es determinar el comportamiento de esta según el compromiso pulmonar de pacientes COVID-19, a muy alta altitud.

Material y métodos: Estudio observacional, explicativo, transversal, retrospectivo, mediante un muestreo aleatorio simple, se seleccionaron 196 pacientes ingresados al Hospital del Norte de la ciudad de El Alto, con un diagnóstico de neumonía y la prueba RT-PCR positiva. Se realizó un análisis por la prueba chi cuadrado donde la variable dependiente fue el reporte CO-RADS (compromiso pulmonar) y la variable independiente la concentración de la PCR. **Resultados:** Se observó 58,7 % de varones, con predominio del grupo etario entre 45 a 59 años (34,2 %); media de edad en fallecidos de 54,8 años y con alta 42,2 años; fallecieron 71 pacientes (36,2 %), con un valor de PCR > 23,4 mg/L (grave); un CO-RADS 5 a 6 con 148 pacientes, donde 130 presentaron un valor de PCR grave; por otro lado, a más edad, fallecieron más pacientes; finalmente se encontraron asociaciones estadísticamente significativas entre la concentración de la PCR y el compromiso pulmonar (valor de $p = 0,0005$). **Discusión:** Existe una asociación positiva entre las concentraciones de la PCR y el compromiso pulmonar (CO-RADS elevado); de esta manera es posible sugerir el uso de este reactante, en caso de no contar con una tomografía y así evaluar el pronóstico, sobre todo en pacientes a más de 4000 ms.n.m.

Palabras clave: COVID-19, proteína C reactiva, pronóstico, sistema de reporte CO-RADS.

ABSTRACT

Introduction: C-reactive protein (CRP) is a promising immunological marker due to its sensitivity to inflammation and infection stimuli; the objective of the study is to determine its behavior according to the pulmonary compromise of COVID-19 patients, at very high altitude. **Material and methods:** Observational, explanatory, cross-sectional, retrospective study, through simple random sampling, 196 patients admitted to the Hospital del Norte in the city of El Alto, with a diagnosis of pneumonia and a positive RT-PCR test, were selected. An analysis was performed using the chi-square test where the dependent variable was the CO-RADS report (pulmonary compromise) and the independent variable was the CRP concentration. **Results:** 58,7 % were men, with a predominance of the age group between 45 and 59 years (34,2 %); average age of deceased 54,8 years and discharged 42,2 years; 71 patients died (36,2 %), with a CRP value > 23,4 mg/L (severe); a CO-RADS 5 to 6 with 148 patients, where 130 had a severe CRP value; on the other hand, the older they were, the more patients died; finally, statistically significant associations were found between CRP concentration and pulmonary involvement (p value = 0,0005). **Discussion:** There is a positive association between CRP concentrations and pulmonary compromise (high CO-RADS); In this way it is possible to suggest the use of this reactant, if a tomography is not available and thus evaluate the prognosis, especially in patients at more than 4000 msn.m.

Keywords: COVID-19, C-reactive protein, CO-RADS reporting system, prognosis.

Filiación y grado académico

¹Universidad Privada del Valle. La Paz, Bolivia. regial2501@gmail.com

Fuentes de financiamiento

La investigación fue realizada con recursos propios.

Conflictos de interés

Los autores declaran no tener conflicto de interés y se responsabilizan de contenido vertido; el artículo corresponde a la tesis de maestría en bioquímica clínica, versión II, de la Universidad Privada del del Valle.

Recibido: 01/04/2024

Revisado: 09/05/2024

Aceptado: 25/10/2024

Citar como

Maceda Maidana, A. R. El Comportamiento de la proteína C reactiva según compromiso pulmonar, en pacientes covid-19 positivos, internados en el Hospital del Norte - ciudad de El Alto, en la gestión 2021. *Revista De Investigación E Información En Salud*, 19(47). <https://doi.org/10.52428/20756208.v9i21.1111>

Correspondencia

Alejandra Regina Maceda-Maidana
La Paz, Bolivia.
+591 76577283
leon7802@gmail.com

INTRODUCCIÓN

La proteína C reactiva (PCR) es un marcador inmunológico muy prometedor por su sensibilidad hacia estímulos de inflamación e infección, es necesario estudiar su papel en el compromiso pulmonar y la evolución de la enfermedad COVID-19 ya que los síntomas COVID-19 varían de persona a persona; un 81 % desarrollaría un cuadro leve y el resto cuadros severos o críticos (1); por otro lado, los reactivos para determinar la concentración de proteína C reactiva son económicamente accesibles y su procedimiento es sencillo.

El SARS-CoV-2 contiene alrededor de 30 000 bases de RNA, este ingresa a las células del tracto respiratorio superior e inferior, y es traducido a proteínas virales (2, 3). Utiliza la proteína de espiga (S) densamente glucosilada para entrar a las células huésped y se une con gran afinidad al receptor de la enzima convertidora de angiotensina 2 (ACE2), dicha enzima esta expresada en las células alveolares tipo II (4). Por otro lado, el esquema de evaluación CO-RADS permite la categorización de una tomografía computarizada de tórax sin contraste, en grupos relacionados con la probabilidad de que un paciente tenga COVID-19 confirmado con un compromiso pulmonar (5) there were over 95 million diagnosed coronavirus disease 2019 (COVID-19).

Los pacientes con COVID-19 y concentraciones séricas elevadas de PCR al momento de su ingreso, tienen mayor riesgo de desarrollar enfermedad grave por COVID-19 (6). Se ha correlacionado la concentración de PCR con los grados de gravedad tomográfica y han demostrado alta sensibilidad con la posibilidad de tener utilidad en la identificación de pacientes que tengan el potencial de desarrollar enfermedad grave por COVID-19, inclusive antes de la aparición de hallazgos tomográficos, lo que es de particular importancia en áreas donde no siempre se tiene acceso a estudios de diagnóstico por imágenes tomográficas (6-8).

En Bolivia, como la mayoría de los países latinoamericanos, enfrenta problemas sociales estructurales, como la alta informalidad del trabajo, altos niveles de pobreza, desigualdad, sistemas fragmentados y deficitarios de protección social (6) de forma dramática afrontamos nuestra condición de humanidad que habita una sola casa común: nuestro planeta. Al mismo tiempo, el impacto de la crisis sanitaria global puso al desnudo las desigualdades económicas, sociales y políticas entre los países y al

interior de los mismos. Como un país de renta media, Bolivia está en el grupo con limitado espacio fiscal para solventar los costos que requieren las medidas necesarias para salvar la vida de sus habitantes. No queda duda que la principal medida global para desacelerar el contagio es el distanciamiento social (cuarentena). A pesar de que la casuística de COVID-19 disminuyó, el 29 de diciembre de 2023 el ministro de Salud y Deportes, determinó declarar emergencia sanitaria a nivel nacional ya que las cifras de contagios se elevaron en todo el país de forma alarmante (7), así también el Hospital del Norte de la ciudad de El Alto continuó recibiendo pacientes con la enfermedad. El municipio de El Alto está ubicado en las coordenadas geográficas 16° 31' de latitud sur y 68° 12' de longitud oeste, en una meseta de superficie plana y ondulada, a una altura de 4050 metros sobre el nivel del mar (ms.n.m.), al pie de la cordillera de La Paz (meseta del altiplano norte) y de la Cordillera Oriental (8). El presente estudio se enfoca en el comportamiento de la Proteína C reactiva según el compromiso pulmonar de los pacientes COVID-19 a muy alta altitud. La hipótesis de la investigación indica si existe una asociación entre el compromiso pulmonar y la concentración de la PCR, en pacientes COVID-19 a muy alta altitud.

MATERIAL Y MÉTODOS

El paradigma de la investigación es positivista; es un estudio observacional, explicativo, transversal, retrospectivo; la población de estudio fueron los pacientes con COVID-19 positivos atendidos durante la gestión 2021. Se realizó en el Hospital del Norte ubicado en la Zona Rio Seco Av. Juan Pablo II de la ciudad de El Alto, distrito 5 con 943 558 de habitantes, catalogado como hospital de tercer nivel; durante la pandemia fue designado Hospital COVID-19 para el departamento de La Paz; por otro lado, el comité científico del Hospital del Norte aprobó el estudio y los datos fueron tratados con confidencialidad, igualdad y justicia, respetando los principios de Helsinki.

El periodo de estudio se limitó desde enero a diciembre del 2021, debido a la elevada casuística que existía de casos positivos, en total se atendieron a 690 pacientes COVID-19 positivos, para el tamaño de la muestra al 95 % de confianza, se tomó en cuenta una p (probabilidad de ocurrencia) de

0,77 según el estudio de Vaquero-Roncero LM et al (9)observational, retrospective study was conducted between March 15 to April 15, 2020. 150 adult patients aged less than 75 with Charlson comorbidity index ≤ 6 diagnosed with COVID-19 pneumonia were included. Seventy-five patients were randomly selected from those admitted to the critical care units (critical care group [CG], es así que el tamaño de la muestra fue de 196 pacientes; para la selección de la muestra se realizó un muestreo aleatorio simple con el programa SPSS (Statistical Package for Social Sciences) versión 23.

Los criterios de inclusión fueron todos los pacientes COVID-19 positivos, confirmados con la prueba RT-PCR, también se incluyeron a todos los pacientes COVID-19 positivos que cuenten con resultado de proteína C reactiva. Se excluyeron a pacientes COVID-19 positivos, que cursan con patología crónica que altera los niveles de proteína C reactiva como artritis reumatoide, lupus eritematoso sistémico (LES) y tuberculosis, también a pacientes COVID-19 positivos que ingresaron con diagnóstico de abdomen agudo, colpitis, infecciones del tracto urinario, pancreatitis, abscesos, mujeres COVID-19 positivo en trabajo de parto.

Dentro de las variables de estudio, la dependiente es el sistema de reporte CO-RADS, que es un sistema que evalúa la sospecha de afectación pulmonar de COVID-19 en una escala de 1 (muy baja) a 5 (muy alta) y la variable independiente es la proteína C reactiva. La fuente de recolección de la información fue el expediente clínico de los pacientes COVID-19 positivos. Los datos fueron vaciados en el paquete estadístico SPSS versión 23; para evaluar la asociación de la proteína C reactiva y el compromiso pulmonar se utilizó la prueba de chi cuadrado (χ^2). Se generaron estadísticos descriptivos de las características sociodemográficas, de las tablas cruzadas del tipo de alta (hospitalaria, defunción, transferencia o solicitada) en relación con las concentraciones de PCR y la edad de los pacientes.

RESULTADOS

Dentro las características sociodemográficas de los pacientes con COVID-19 positivos, a su llegada al

hospital ingresaron con un diagnóstico de neumonía e insuficiencia respiratoria; 115 de los pacientes (58,7 %) eran varones; las edades se agruparon de acuerdo con el Consejo Nacional de Poblaciones (CONAPO) (12). La mayor cantidad de población atendida se encuentra entre los adultos maduros (45 a 59 años) con 67 pacientes (34,2 %); los adultos jóvenes (25 a 44 años) con 57 pacientes (29,1 %) y los adultos mayores (> de 60 años) con 56 pacientes (28,6 %); desde otro ángulo, se atendieron 10 pacientes (5,1 %) en el grupo de infancia y niñez (0 a 14 años) y 6 del grupo juventud (15 a 24 años) (3,1 %); desde otra óptica, la media de edad de los pacientes fallecidos fue de 54,87 años, mientras que el grupo de pacientes que recibieron el alta hospitalaria tuvo una media de 42,42 años; la media de las edades de los pacientes que fueron transferidos fue de 48,35 años y de los pacientes que salieron del hospital con Alta solicitada fue de 52 años.

Según el estado civil 110 pacientes (56,1 %) se encontraban casados o en concubinato y 79 pacientes (40,3 %) estaban solteros y los 7 restantes (3,6%), estaban entre separados, divorciados y viudos. En relación con la ocupación de los pacientes COVID 19 positivos, observamos que 80 pacientes (40,8 %) eran trabajadores independientes, mayormente comerciantes; 45 (23 %) se encontraban como empleados, 34 (17,3 %) eran mujeres que se dedicaban a las labores de casa, 33 (16,8 %) eran estudiantes y por último 4 (2 %) estaban comprendidos como niños menores a 3 años.

Dentro del tipo de alta, 86 pacientes (43,9 %) presentaron alta hospitalaria, mientras que 71 de los pacientes (36,2 %) fallecieron y 31 pacientes (15,8 %) solicitaron el alta por diversas circunstancias como la decisión familiar, por el informe de la gravedad, optar por transferencia a un nosocomio privado y también por la falta de camas en la Unidad de Terapia Intensiva (UTI); se realizó transferencia de 8 pacientes (4,1 %) a hospitales que contaban con camas en UTI (Tabla 1).

Tabla 1. Media de edad de acuerdo al tipo de alta de los pacientes atendidos en el Hospital del Norte durante la gestión 2021.

Tipo de alta del paciente COVID-19		N (pacientes)	Media (edad)	Desviación estándar	Media de error estándar
Edad	Hospitalaria	86	42,42	18,229	1,966
	Defunción	71	54,87	15,508	1,841
	Transferencia	8	48,38	13,190	4,663
	Solicitada	31	52,35	14,474	2,600

Para la búsqueda de asociaciones entre las concentraciones de PCR y el compromiso pulmonar, se utilizó la prueba de chi-cuadrado; se observa que sí se encontraron asociaciones estadísticamente

significativas entre la concentración de la PCR y el compromiso pulmonar (valor de $p = < 0,0005$); ambas variables no son independientes entre sí (Tabla 2).

Tabla 2. Evaluación de la existencia de dependencia estadística entre las variables proteína C reactiva y el sistema de reporte CO-RADS.

		Sistema de reporte CO-RADS					Total
		2 - baja	3 - indeterminado	4 - Alta	5 - muy alta	6 - Confirmado	
Proteína C reactiva	Normal (menor a 5mg/L)	3	4	1	0	0	8
	Leve (5 - 23,4 mg/L)	3	0	8	4	1	16
	Grave (mayor a 23,4 mg/L)	2	4	23	113	30	172
Total		8	8	32	117	31	196

Dentro del grupo normal (menor a 5mg/L) de concentraciones de PCR hubo un total de 8 pacientes, de los cuales 7 egresaron con alta hospitalaria y 1 paciente solicitó su alta; dentro del grupo leve (5 a 23,4 mg/L), presento 16 pacientes, de los cuales

14 egresaron con alta hospitalaria y 2 pacientes solicitaron su alta; por último, el grupo Grave (mayor a 23,4 mg/L) de 172 pacientes 65 egresaron con alta hospitalaria, 71 pacientes fallecieron, 8 fueron transferidos y 28 solicitaron su alta (Tabla 3).

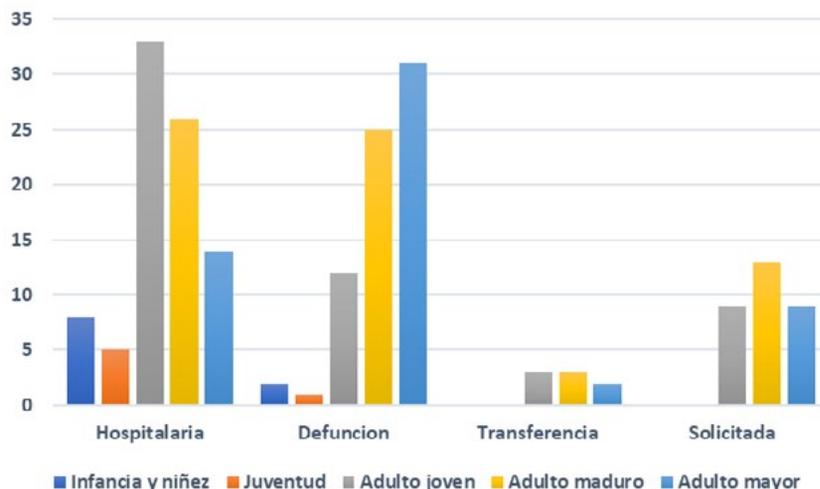
Tabla 3. Distribución de las concentraciones de la proteína C reactiva con relación al tipo de alta de los pacientes COVID-19 positivos atendidos en el Hospital del Norte durante la gestión 2021.

		Tipo de Alta de los pacientes COVID 19				Total
		Hospitalaria	Defunción	Transferencia	Solicitada	
Proteína C reactiva	Normal (menor a 5mg/L)	7	0	0	1	8
	Leve (5 - 23,4 mg/L)	14	0	0	2	16
	Grave (mayor a 23,4 mg/L)	65	71	8	28	172
Total		86	71	8	31	196

Para el estudio incluimos a todas las edades que ingresaron al nosocomio con un diagnóstico de COVID-19 positivo, por tal razón se cuenta con infantes hasta adultos mayores; se observa que 33 de los 57 los adultos jóvenes (25 a 44 años) egresaron con alta hospitalaria, 12 fallecieron, 3 fueron transferidos y 9 pacientes solicitaron su alta. Del grupo adulto maduros (45 a 59 años) tenían un total de 67 pacientes (34, %), de los cuales 26 egresaron con alta hospitalaria, 25 fallecieron, 3 fueron transferidos y 13 solicitaron el alta. Del

grupo adultos mayores (mayores de 60 años) con un total de 56 pacientes (28,6 %), 14 egresaron con alta hospitalaria, 31 fallecieron, 2 fueron transferidos y 9 solicitaron su alta. De los 10 pacientes (5,1 %) comprendidos en el grupo de infancia y niñez (0 a 14 años), 8 egresaron con alta hospitalaria y 2 fallecieron. De los 6 pacientes (3,1 %) del grupo juventud (15 a 24 años), 5 egresaron con alta hospitalaria y hubo 1 fallecido, no hubo trasferencias ni altas solicitadas (Figura 1).

Figura 1. Tipo de alta de los pacientes en relación con la edad de los pacientes COVID 19 positivos confirmados.



DISCUSIÓN

La propagación del virus SARS-CoV-2 y su gran afinidad al receptor de la enzima convertidora de angiotensina 2 (ACE2), expresada en las células alveolares tipo II (4) y la acción de la IL-6 que es producida por diversos tipos celulares: monocitos, macrófagos, linfocitos T y B, fibroblastos, células endoteliales, sinoviocitos, células de la glía, adipocitos y células epiteliales intestinales, entre otras (10, 11-14), estimula la síntesis de la proteína C reactiva en el hígado, que es incrementada por la IL-1 β (15,16). La PCR también promueve la captación de LDL por los macrófagos, facilita la adhesión y trans migración de los leucocitos al estimular la expresión de moléculas de adhesión y la secreción de proteína-1 quimioatrayente para monocitos (17-19). Por lo tanto, se va desarrollando un proceso cíclico donde la PCR interactúa e incrementa el proceso de inflamación, provocando un mayor daño de las células alveolares lo que repercute en mayor compromiso pulmonar. Estos hallazgos fueron consistentes con los resultados obtenidos por Baez AM et al, donde concluyeron que la respuesta inflamatoria exagerada en la COVID-19 se caracteriza por una elevación de reactantes de fase aguda; de esta manera, el presente estudio encontró que la PCR con el rango de grave (> 23,4 mg/dl), presentó más fallecidos con 36,2 %, además de un sistema de CO-RADS (5, muy alto) con 113 pacientes; asociación que se traduce con un valor de $p < 0,0005$; desde otro ángulo, existen otros laboratorios que pueden alterarse como la hemoglobina, ferritina y el dímero D (20); es así que uno de los marcadores más sensible en la COVID-19 es la PCR, misma que podría beneficiar a la población de la ciudad de El Alto, donde la disponibilidad del servicio de tomografía es limitada y con costos elevados, no así la PCR, que se puede realizar en laboratorios de bajo nivel de complejidad, reflejando una buena forma para descongestionar hospitales de 3er nivel.

Se identificó que 58,7 % eran varones, similar al estudio dirigido por Gonzalez Del Castillo JG et al, donde también identificaron más varones, con cobertura sanitaria pública, procedentes de residencia y que llegaron con ambulancia medicalizada (21) comorbidity, and baseline functional status of patients aged 65 or older who came to hospital emergency departments (EDs; por otro lado, dentro la población de la ciudad de

El Alto a una alta altitud (mayor a 4000 ms.n.m.) se observa que la media de edad de los pacientes fallecidos fue de 54,87 años; menor al estudio realizado en Paraguay por Pusineri Escobar P et al, donde obtuvieron una media de 59,5 años (22) descriptive of crossassociation, cross-sectional, and retrospective study. We included medical records of adult patients, of both sexes, who had a confirmed diagnosis (by antigen and/or PCR test. De este modo, la mayor altitud y presión atmosférica pueden incrementar el riesgo de fallecimiento de los pacientes COVID-19 con cuadros graves a una menor edad.

Analizando la relación de edades y el tipo de alta, se encontró que a medida que la edad incrementa los pacientes tienen mayor riesgo de fallecer, como se observó en los grupos de adulto mayor y maduro, que presentaron 25 defunciones y 31 defunciones respectivamente, estos hallazgos fueron consistentes con los resultados obtenidos por Palacio Mejía et al en México, donde indican que al igual que en otros países, el grupo de edad en el que se registraron más defunciones fue el de 65 años o más (23); de igual manera, en el estudio de Pusineri Escobar P et al se ha identificado un aumento de fallecimientos con relación a la edad avanzada (valor de $p < 0,05$) (22) descriptive of crossassociation, cross-sectional, and retrospective study. We included medical records of adult patients, of both sexes, who had a confirmed diagnosis (by antigen and/or PCR test.

Para realizar el análisis del comportamiento de la PCR ante el compromiso pulmonar, evidenciado en el sistema de reporte CO-RADS, se dividió sus concentraciones en tres grupos; el primero como normal o menores a 5 mg/L, leve con un rango entre 5 a 23,4 mg/L y grave más de 23,4 mg/L, similar al estudio de Chen W et al y Cols que diferencia la enfermedad de leve a grave, con un punto de corte de 23,40 mg/L, con 95 % IC (3,36-43,45), (valor de $p = 0,025$) indicada a través de los grados de gravedad en tomografía computarizada (24).

Los pacientes contaban con una prueba de RT-PCR positiva para COVID-19; por otro lado, en el Hospital del Norte de la ciudad de El Alto se usó el reporte CO-RADS que da un puntaje de acuerdo a las imágenes de compromiso pulmonar; el reporte CO-RADS de 5 y 6 indicaba las imágenes características de COVID-19 con una afectación bilateral, con un total de 148 pacientes, de los cuales 143 presentaron una concentración de PCR mayor a 23,4 mg/L y 23 de 32 pacientes que presentaban un CO-RADS 4

con una afectación unilateral, también presentaban una PCR mayor a 23,4 mg/L; los datos coinciden con el estudio de Chen W et al, por lo tanto, a una concentración mayor a 23,4 mg/L de PCR, mayor compromiso pulmonar y mayor riesgo de fallecer.

En conclusión, podemos afirmar con un 95 % de confianza que las variables de compromiso pulmonar y concentración de la PCR no son independientes entre sí, los niveles de esta se asocian positivamente con el compromiso pulmonar (sistema de reporte CO-RADS), de esta manera, a mayor compromiso pulmonar mayor nivel de la concentración de la PCR, en los pacientes COVID -19 positivos, internados en el Hospital del Norte de la ciudad de El Alto.

Establecer esta asociación resulta muy importante en la práctica clínica para el personal de salud, que muchas veces no tienen acceso a exámenes más complejos como la tomografía axial computarizada; des esta manera, puede ser utilizado como un marcador temprano de gravedad de la enfermedad, aunque existen otros biomarcadores que no son tan sensibles como la proteína C reactiva, que se encuentran altamente asociados con los procesos inflamatorios que sufre el parénquima pulmonar del paciente infectado con SARS-CoV-2, pues resulta altamente beneficioso para el personal de salud que cuente con este examen de laboratorio que puede ser realizado en laboratorios de baja complejidad y es económicamente accesible, el cual podría permitir realizar un seguimiento y pronóstico de sus pacientes.

Se recomienda tomar en cuenta las concentraciones de la PCR cuando los pacientes ingresen con una prueba RT-PCR positiva, los estudios de tomografía computarizada son costosos a comparación de una prueba laboratorial como la PCR; por otro lado, existen pocos tomógrafos en la ciudad de El Alto, por lo que los centros de salud de 1er y 2do nivel pueden apoyarse en los resultados de la PCR para un seguimiento del compromiso pulmonar de estos pacientes. También se recomienda para próximos estudios, tomar en cuenta la unidad de internación para conocer la diferencia en las concentraciones de la PCR de acuerdo al nivel de complejidad de atención, así también se sugiere realizar un análisis de las comorbilidades como obesidad, hipertensión arterial, tuberculosis tratada, que contribuyeron en el fallecimiento de los pacientes internados en el Hospital del Norte.

AGRADECIMIENTOS

Agradecimientos a Dios por la fortaleza otorgada, a las autoridades, personal de Archivos y del servicio de Laboratorio Clínico que aprobaron la investigación con los datos generados por el Hospital del Norte, a la Dra. M.Sc. Jaquelin Ferrufino Montoya por ser excelente guía en todo el proceso. A mi mamá y amigos por las oraciones y el aliento para culminar el estudio.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Wu Z, McGoogan JM. Characteristics of and Important Lessons From the Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) Outbreak in China: Summary of a Report of 72 314 Cases From the Chinese Center for Disease Control and Prevention. *JAMA* [Internet]. 7 de abril de 2020 [citado 20 de septiembre de 2023];323(13):1239-42. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32091533/>
2. Tai W, He L, Zhang X, Pu J, Voronin D, Jiang S, et al. Characterization of the receptor-binding domain (RBD) of 2019 novel coronavirus: implication for development of RBD protein as a viral attachment inhibitor and vaccine. *Cell Mol Immunol* 2020 176 [Internet]. 19 de marzo de 2020 [citado 22 de septiembre de 2023];17(6):613-20. Disponible en: <https://www.nature.com/articles/s41423-020-0400-4>
3. Cecconi M, Forni G, Mantovani A. Ten things we learned about COVID-19. *Intensive Care Med.* 2020 Aug;46(8):1590-1593. doi: 10.1007/s00134-020-06140-0
4. Del Rio, C., & Malani, P. N. (2020). COVID-19-New Insights on a Rapidly Changing Epidemic. *JAMA*, 323(14), 1339–1340. <https://doi.org/10.1001/jama.2020.3072>
5. Penha D, Pinto EG, Matos F, Hochhegger B, Monaghan C, Taborda-Barata L, et al. CO-RADS: Coronavirus Classification Review. *J Clin Imaging Sci* [Internet]. 2021 [citado 22 de septiembre de 2023];11(1). Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33767901/>
6. Wanderley F. Serie Reflexiones sobre la Pandemia en Bolivia No 3 LOS IMPACTOS SOCIALES Y PSICOLÓGICOS DEL COVID-19 EN BOLIVIA. [citado 20 de septiembre de 2023]; Disponible en: <http://www.iisec.ucb.edu.bo/video-categoria/seminarios-y-conferencias>
7. Ministerio de Salud y Deportes de Bolivia - GOBIERNO DECLARA EMERGENCIA SANITARIA A NIVEL NACIONAL ANTE INCREMENTO DE CASOS COVID-19 EN EL PAÍS [Internet]. [citado 25 de marzo de 2024]. Disponible en: <https://www.minsalud.gob.bo/6360-gobierno-declara-emergencia-sanitaria-a-nivel-nacional-ante-incremento-de-casos-covid-19-en-el-pais>
8. EL ALTO Estudio con información estadística, descriptiva y analítica sobre las condiciones, oportunidades e institucionalidad de la población y la ciudad. Disponible en: <https://searchworks.stanford.edu/view/9426323>
9. Vaquero-Roncero LM, Sánchez-Barrado E, Escobar-Macias D, Arribas-Pérez P, González de Castro R, González-Porras JR, Sánchez-Hernandez MV; COVID Working Group. C-Reactive protein and SOFA scale: A simple score as early predictor of critical care requirement in patients with COVID-19 pneumonia in Spain. *Rev Esp Anesthesiol Reanim (Engl Ed)*. 2021 Nov;68(9):513-522. doi: 10.1016/j.redare.2020.11.008.
10. Fink MP. The prevention and treatment of sepsis: Is interleukin-6 a drug target or a drug? *Crit Care Med* [Internet]. marzo de 2006 [citado 21 de marzo de 2024];34(3):919-21. Disponible en: https://journals.lww.com/ccmjournal/fulltext/2006/03000/the_prevention_and_treatment_of_sepsis_is.62.aspx
11. Fauci A, Langford C. *Harrison's Rheumatology*. 2010 [citado 21 de marzo de 2024];361. Disponible en: https://books.google.com/books/about/Harrison_s_Rheumatology_Second_Edition.html?hl=es&id=kKtbeHwxDb8C

12. Abbas AK, Lichtman AH, Pillai S. Chapter 8: Lymphocyte Development and Antigen Receptor Gene Rearrangement . *Preview Cell Mol Immunol* [Internet]. 2021 [citado 21 de marzo de 2024];187-216. Disponible en: <https://www.elsevier.com/books/cellular-and-molecular-immunology/abbas/978-0-323-75748-5>
13. Banks RE, Forbes MA, Storr M, Higginson J, Thompson D, Raynes J, et al. The acute phase protein response in patients receiving subcutaneous IL-6. *Clin Exp Immunol* [Internet]. 1995 [citado 21 de marzo de 2024];102(1):217-23. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/7554393/>
14. Scheller J, Grötzinger J, Rose-John S. Updating interleukin-6 classic- and trans-signaling. *Signal Transduct* [Internet]. 1 de agosto de 2006 [citado 21 de marzo de 2024];6(4):240-59. Disponible en: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1002/sita.200600086>
15. Hurlimann J, Thorbecke GJ, Hochwald GM. The liver as the site of C-reactive protein formation. *J Exp Med* [Internet]. 1966 [citado 20 de septiembre de 2023];123(2):365-78. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/4379352/>
16. Gryska K, Stupianek A, Laciak M, Gorny A, Mackiewicz K, Baumann H, et al. Inflammatory cytokines controlling branching of N-heteroglycans of acute phase protein. *Adv Exp Med Biol*. 1995;376:239-45.
17. Gershov D, Kim S BN et al. C-reactive protein binds to apoptotic cells, protects the cell from assembly to the terminal complement components, and sustains an anti-inflammatory innate immune response: implications for systemic autoimmunity. 2000 [citado 20 de septiembre de 2023]. p. 1353-63 C-reactive protein binds to apoptotic cells, protects the cell from assembly to the terminal complement components, and sustains an anti-inflammatory innate immune response: implications for systemic autoimmunity. *J Exp Med*. Disponible en: <https://rupress.org/jem/article-pdf/192/9/1353/1701865/000697.pdf>
18. Pepys, M. B., & Hirschfield, G. M. (2003). C-reactive protein: a critical update. *The Journal of clinical investigation*, 111(12), 1805–1812. <https://doi.org/10.1172/JCI18921>
19. Verma, S., Li, S. H., Badiwala, M. V., Weisel, R. D., Fedak, P. W., Li, R. K., Dhillon, B., & Mickle, D. A. (2002). Endothelin antagonism and interleukin-6 inhibition attenuate the proatherogenic effects of C-reactive protein. *Circulation*, 105(16), 1890–1896. <https://doi.org/10.1161/01.cir.0000015126.83143.b4>
20. Baez AM, Ríos-González CM. Thrombotic arterial complications in patients hospitalized for COVID-19 in a regional hospital in Paraguay. *Rev del Nac*. 1 de junio de 2023;15(1):47-58. Disponible en: http://scielo.iics.una.py/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S2072-81742023000100047
21. González Del Castillo, J., Jacob, J., García-Lamberechts, E. J., Piñera Salmerón, P., Alquézar-Arbé, A., Llorens, P., Jiménez, S., Quero Espinosa, F. B., Aguiló, S., Gil-Rodrigo, A., Fernández Alonso, C., Burillo-Putze, G., Espinosa Fernández, B., Suero Méndez, C., Iglesias Vela, M., Quero Motto, E., Hong Cho, J. U., Llopis, F., Marrón, R., Gayoso Martín, S., Red de investigación SIESTA (2022). Sociodemographic characteristics, comorbidity, and baseline functional status of older patients treated in emergency departments during the COVID-19 pandemic and associations with mortality: an analysis based on the EDENCOVID cohort. *Sociodemografía, comorbilidad y situación funcional basal de los pacientes mayores atendidos en urgencias durante la pandemia de COVID y su relación con la mortalidad: análisis a partir de la cohorte EDEN-Covid*. *Emergencias : revista de la Sociedad Española de Medicina de Emergencias*, 34(6), 428–436. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/36625692/>

22. Pusineri Escobar P, González-Gómez M, Barrios I, Torales J, Pusineri Escobar P, González-Gómez M, et al. Mortalidad en adultos con COVID-19: experiencia de la Unidad de Cuidados Intensivos de un Hospital de Tercer Nivel de Paraguay. *Med clínica y Soc* [Internet]. 1 de enero de 2023 [citado 14 de marzo de 2024];7(1):5-10. Disponible en: http://scielo.iics.una.py/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S2521-22812023000100005&lng=en&nrm=iso&tlng=es
23. Palacio Mejía LS, Wheatley Fernández JL, Ordoñez Hernández I, López Ridaura R, Lopez-Gatell Ramirez H, Hernandez Avila M, et al. Estimación del exceso de mortalidad por todas las causas durante la pandemia del Covid-19 en México. *Salud Publica Mex* [Internet]. 26 de febrero de 2021 [citado 25 de marzo de 2024];63(2, Mar-Abr):211-24. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34098600/>
24. Chen W, Zheng KI, Liu S, Yan Z, Xu C, Qiao Z. Plasma CRP level is positively associated with the severity of COVID-19. *Ann Clin Microbiol Antimicrob* [Internet]. 15 de mayo de 2020 [citado 13 de marzo de 2024];19(1):1-7. Disponible en: <https://ann-clinmicrob.biomedcentral.com/articles/10.1186/s12941-020-00362-2>