



**ÍNDICE PROTEINA C REACTIVA/ALBÚMINA Y SU ASOCIACIÓN CON  
MORTALIDAD EN PACIENTES CON COVID-19 EN UNA INSTITUCION DE 4  
NIVEL DE LA CIUDAD DE BARRANQUILLA.**

**CARLOS ALBERTO LÓPEZ ARRIETA**

**UNIVERSIDAD DEL SINU SECCIONAL CARTAGENA  
ESCUELA DE MEDICINA  
POSTGRADOS MEDICO QUIRÚRGICOS  
ESPECIALIZACIÓN EN MEDICINA INTERNA  
CARTAGENA DE INDIAS D. T. H. Y C.  
AÑO 2024**

**ÍNDICE PROTEINA C REACTIVA/ALBÚMINA Y SU ASOCIACIÓN CON  
MORTALIDAD EN PACIENTES CON COVID-19 EN UNA INSTITUCION DE 4  
NIVEL DE LA CIUDAD DE BARRANQUILLA.**

**CARLOS ALBERTO LÓPEZ ARRIETA**  
**Especialidad**

Tesis o trabajo de investigación para optar el título de  
Medicina Interna

**TUTORES**

**Gustavo Aroca Martinez MD. Esp. Medicina Interna – Nefrología**  
**Mario Enrique Montoya Jaramillo MD. Esp. Medicina Interna**

**UNIVERSIDAD DEL SINU SECCIONAL CARTAGENA**  
**ESCUELA DE MEDICINA**  
**POSTGRADOS MEDICO QUIRÚRGICOS**  
**ESPECIALIZACIÓN EN MEDICINA INTERNA**  
**CARTAGENA DE INDIAS D. T. H. Y C.**  
**AÑO 2024**

## TABLA DE CONTENIDO

INTRODUCCION	13
1.	13
2.	16
3. OBJETIVOS	16
3. 1. OBJETIVO GENERAL	16
3. 2. OBJETIVOS ESPECÍFICOS	16
4. MARCO TEÓRICO	17
4. 1. MARFO CONCEPTUAL	17
4. 2. ESTADO DEL ARTE (ANTECEDENTES)	17
4. 2. HIPOTESIS	18
5. METODOLOGÍA	19
5. 1. TIPO DE DISEÑO	19
5. 2. POBLACIÓN	20
5. 2. 2. Población de estudio	20
5. 2. 3. Población sujeto de estudio	20
5. 4. OPERACIONALIZACION DE VARIABLES	21
5. 6. TECNICAS DE ANÁLISIS ESTADÍSTICO	23
REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS	32
ANEXOS	

## INTRODUCCIÓN

La sepsis es una de las principales causas de morbilidad y mortalidad en los pacientes hospitalizados, principalmente en los pacientes admitidos a una Unidad de Cuidados Intensivos, representando un alto costo para todos los sistemas de salud (1). El origen de la sepsis generalmente es por bacterias, desde focos pulmonares, urinarios , gastrointestinales, etc.; sin embargo, otros patógenos no dejan de ser importantes (2). Desde el 2019 los sistemas de salud del globo se han enfrentado a la pandemia por SARS-CoV-2, la cual inicialmente cobró enormes cantidades de víctimas. El posterior conocimiento de la patología permitió generar medidas eficaces de diagnóstico y tratamiento, pudiéndose de esta forma mejorar las estadísticas (3).

Dentro de las herramientas diagnósticas y pronósticas en los pacientes sépticos se encuentran paraclínicos como la proteína C reactiva (PCR), la albúmina y el índice de estos dos exámenes (índice PCR/Albúmina) el cual se ha probado ser un marcador de distintos desenlaces en los pacientes con sepsis de origen bacteriano (4). Son pocos los estudios realizados en otro tipo de pacientes con sepsis de origen no bacteriano, como en los pacientes con SARS-CoV-2, sobre todo en nuestra población regional. Nosotros postulamos que un alto índice PCR/Albúmina se asocia a desenlaces adversos en pacientes con diagnóstico confirmado de infección por SARS-CoV-2.

## 1. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

La proteína C reactiva y la albúmina son sustancias producidas principalmente en el hígado las cuales se alteran en enfermedades agudas como la sepsis (5,6). El índice entre estas dos proteínas (CAR [*C-Reactive Protein/Albumin Ratio*]) se ha considerado como un potencial marcador de severidad de la enfermedad (4).

La sepsis es una respuesta disregulada del huésped a una infección que conlleva un daño tisular y orgánico fatal (2). Es un problema de salud importante responsable de la mayoría de los ingresos a las unidades de cuidados intensivos (UCI) con una mortalidad global entre el 20 y el 50% (7). En Colombia la mortalidad atribuible por sepsis oscila entre el 7 y el 45% siguiendo las definiciones de Sepsis-2 (8). A pesar del tratamiento la mortalidad por sepsis sigue siendo alta (7).

La infección por SARS-CoV-2 produce una activación de la respuesta inmune innata y adaptativa que conlleva al reclutamiento de macrófagos, neutrófilos, monocitos y linfocitos-T los cuales liberan citoquinas provocando una respuesta inflamatoria importante, que puede llevar a sepsis de origen viral, definida como el desarrollo de disfunción orgánica que amenaza la vida secundaria a esta respuesta inmunológica exagerada (3).

En el año 2009 Fairclough y colaboradores realizaron una comparación de un sistema de alerta temprana con el CAR en el servicio de urgencias. En este estudio ambos comparadores se asociaron con mortalidad. Un CAR  $<2$  se asoció con una mortalidad del 5%, comparado con 25% de mortalidad si el valor de CAR era  $>4$  (4). En el 2020 Kaplan y colaboradores compararon dos escalas pronósticas para sepsis en pacientes en UCI, la relación entre la presepsina y la albúmina, y el CAR con mortalidad. En este estudio los pacientes no sobrevivientes tenían altos valores de PCR y bajos valores de albúmina. Los pacientes sobrevivientes tenían valores

similares de PCR, pero la albúmina ligeramente más alta que los no sobrevivientes. El valor del CAR en los no sobrevivientes fue de 37 vs 34 en los sobrevivientes, pero sin diferencias estadísticamente significativas (9). En los pacientes con infección por SARS-CoV-2, se ha observado que el CAR es un marcador de severidad. Kalabin y colaboradores al inicio de la pandemia por COVID-19 realizaron un estudio donde evaluaron el valor pronóstico de un CAR alto con severidad de la enfermedad y mortalidad. Los pacientes que requirieron intubación orotraqueal tenían un CAR más alto que los no intubados (6.8 vs 4.7); sin embargo, en el análisis multivariado no se encontró una asociación entre un CAR alto y mortalidad (10).

En México se realizó un estudio en el año 2018 por Arellano-Navarro y colaboradores en el cual evaluaron la relación entre el CAR con el SOFA y el qSOFA en los pacientes con sepsis. En este trabajo no se encontró una relación entre el CAR y estas escalas (11). Con respecto a los pacientes con SARS-CoV-2 en una tesis de grado desarrollada por Valdés en el año 2021 en un hospital de México, se evaluó la asociación entre el CAR con mortalidad y otros parámetros clínicos. El Riesgo Relativo para mortalidad fue de 14.67 para CAR. También se encontró asociación con valores bajos de parámetros de oxigenación, leucocitosis, neutrofilia, puntuación SOFA y requerimiento de ventilación mecánica (12).

En Colombia se desarrolló una tesis por García-Urbe en el año 2021 donde se evaluó el CAR como factor pronóstico en los paciente en UCI. Ingresaron 176 paciente al análisis de los cuales el 48% tenía infección por SARS-CoV-2, aunque la mayoría ingresó por sepsis. En la población general del estudio se encontró que el CAR en el día era mayor en los pacientes que fallecieron vs sobrevivientes. Sin embargo, la medición del CAR en el día 3 tuvo una relación más fuerte con mortalidad, uso de ventilación mecánica y requerimiento de soporte vasoactivo cuando se compara con la medición del CAR en el día 1. Llama la atención que la

relación del CAR con los desenlaces adversos fue más fuerte en los pacientes sin infección por SARS-CoV-2 que los pacientes infectados (13).

Los resultados de estudios, tanto en pacientes con sepsis como en pacientes con infección por SARS-CoV-2, nos muestran el comportamiento de las variables inflamatorias en los pacientes infectados y su asociación con desenlaces adversos. También es evidente que hay escasez de datos tanto en Latino-América como en Colombia.

### **1.1. FORMULACIÓN DE LA PREGUNTA PROBLEMA**

¿Cuál es la asociación del índice proteína C reactiva/albúmina con mortalidad, estancia hospitalaria, requerimiento de terapia de reemplazo renal y de ventilación mecánica en pacientes con infección por SARS-CoV-2 en una clínica de cuarto nivel de complejidad?

## 2. JUSTIFICACIÓN

Se estimó que en el 2017 alrededor de 50 millones de personas en el mundo sufrieron de sepsis y 11 millones murieron por su causa. Las infecciones continúan siendo una causa importante de ingresos hospitalarios. El 55% de los pacientes hospitalizados por sepsis requiere ingreso a UCI (1). Desde el 2019 con el advenimiento de la pandemia por COVID-19, la infección por SARS-CoV-2 se convirtió en uno de las principales causas de atención hospitalaria e ingreso a las UCI (3). Según datos de la Organización Mundial de la Salud (OMS) hasta septiembre de 2023 más de 770 millones de casos se han confirmado a nivel mundial, con una mortalidad mayor de 6 millones; de estos, más de 186 millones de casos y 2.8 millones de muertes corresponden al continente Americano, siendo la segunda región que más aporta casos. Aunque los casos de infección por SARS-CoV-2 han disminuido ostensiblemente, de agosto a septiembre de 2023 se han reportado más de 600 mil casos de COVID en todo el mundo (14,15).

En Colombia desde el inicio de la pandemia se han reportado más de 6.3 millones de casos confirmados y más de 140.000 muertes (14). Para el primer semestre de 2023 se reportaron más de 21.000 casos nuevos de COVID-19, con una incidencia de 40.3 casos por 100.000 habitantes. El grupo poblacional más afectado son los pacientes mayores de 70 años. La tasa de hospitalización es del 12.5%, con una tasa de mortalidad de 0.96 casos por 100.000 habitantes (497 muertes en este periodo) (15).

En Estados Unidos el costo del tratamiento de un paciente con diagnóstico de sepsis asciende a más de 20 billones de dólares, representando el 5.2% de los costos hospitalarios (8,16). Estos costos imponen una gran carga económica al sistema ya que se estima un crecimiento anual a una tasa de 11.3% (17). En los pacientes con COVID-19, el promedio de costo de hospitalización en UCI es de 18427 USD, 40% del cual es para el tratamiento y 8.7% para el diagnóstico. En las salas generales,



el costo de hospitalización está en un promedio de 6299 USD. Sin embargo, estos costos difieren entre las distintas áreas geográficas.

En Colombia se destinaron alrededor del 4.7% del PIB para los gastos de la pandemia (Alrededor de US 10.800) (18).

El alto número de pacientes infectados por COVID-19 y su alta tasa de transmisividad han sido un problema para los sistemas de salud (19). Esto ha llevado a que se exploren variables clínicas y paraclínicas para la detección temprana de complicaciones y con ello intensificar los esfuerzos para evitar su aparición, o en su defecto, tratar de forma temprana.

Con el advenimiento de la pandemia de COVID-19, se ha aumentado el uso de tecnología en salud en la mayoría de los hospitales permitiendo realizar diagnósticos más tempranos (18,20). La amplia disponibilidad de equipos de laboratorio clínico hace posible que se realicen mediciones de analitos séricos básicos como son la PCR y la albúmina. Estos paraclínicos son, en la mayoría de las ocasiones, medidos al ingreso del paciente al servicio de urgencias, obteniéndose resultados a las pocas horas. Por lo tanto, La medición del CAR se puede realizar rápidamente mientras se le inician al paciente las medidas necesarias para el manejo de su patología y con ello se pueden instaurar medidas rápidas para la prevención o el manejo temprano de complicaciones.

Aunque las infecciones por SARS-CoV-2 han disminuido, esta infección es un modelo de sepsis de origen viral (3). Dado que no todos los cuadros infecciosos y sépticos son de origen bacteriano (3,21,22), siempre se hace pertinente la exploración de las distintas escalas o marcadores en los diversos cuadros de presentación de las enfermedades, debiendo ser validados en todos los escenarios posibles, como es el caso de la enfermedad por COVID-19. Por lo anteriormente descrito, con la realización de este estudio y de acuerdo con sus resultados se

busca proponer una herramienta útil para guiar el manejo temprano de este grupo de pacientes.

### **3. OBJETIVOS**

#### **3. 1. OBJETIVO GENERAL**

Evaluar la asociación del índice proteína C reactiva/albúmina con mortalidad, estancia hospitalaria, requerimiento de terapia de reemplazo renal y de ventilación mecánica en pacientes con infección por SARS-CoV-2 en una clínica de cuarto nivel de complejidad.

#### **3. 2. OBJETIVOS ESPECÍFICOS**

- Evaluar la relación entre un índice de PCR/Albúmina elevado con el aumento de mortalidad en pacientes con SARS-CoV-2.
- Asociar el índice de PCR/Albúmina con una mayor ingreso a UCI y mayor estancia hospitalaria en pacientes con COVID-19.
- Relacionar la elevación del índice PCR/Albúmina con el mayor requerimiento de terapia de reemplazo renal en pacientes infectados por SARS-CoV-2.
- Evaluar la asociación de un elevado índice PCR/Albúmina con el mayor requerimiento de ventilación mecánica.

## 4. MARCO TEÓRICO

### 4. 1. MARCO CONCEPTUAL

#### 4. 1. 1. Índice PCR/Albumina

- Proteína C reactiva: Es el principal reactante de fase aguda cuya concentración puede aumentar hasta más de 1000 veces en los estados inflamatorios severos, haciendo parte de la respuesta inmune innata. Es sintetizada principalmente en los hepatocitos en respuesta a un estímulo por la interleucina-6 (IL-6), el cual puede ser aumentado por la interleucina-1 $\beta$  (IL-1 $\beta$ ). Tanto la IL-6 como la IL-1 $\beta$  inducen la expresión de otros reactantes de fase aguda. La inducción de la producción también se ha visto en otros tejidos extra hepáticos como las neuronas, la placa aterosclerótica, los monocitos y los linfocitos. El peso molecular es de 23 kDa. Los niveles aumentan a las 4 – 6 horas posterior al inicio del estímulo, doblándose cada 8 horas alcanzando un pico a las 36 – 50 horas, con una vida media de 19 horas. La PCR se une, asociada al calcio, a la fosfocolina presente en la pared celular bacteriana, posterior a esto, activa la vía clásica del complemento, estimula la fagocitosis y se une a los receptores de inmunoglobulina (Fc $\gamma$ R). Se ha demostrado su capacidad protectora contra gérmenes como el *S. pneumoniae*, *H. influenzae* y *Salmonella spp.* También aumenta las moléculas de adhesión endotelial, inhibe la expresión de la óxido nítrico sintasa y estimula el factor de necrosis tumoral  $\alpha$  (TNF- $\alpha$ ), entre otros (5,23,24).
- Albúmina: La albúmina es la principal proteína plasmática con un peso molecular es de 66,4 kDa. Se sintetiza en el hígado en forma de pre-proalbúmina, la cual posteriormente es convertida en proalbúmina, la

principal forma de albúmina intracelular. En el aparato de Golgi se remueven 6 aminoácidos para completar la síntesis de albúmina para ser excretada. La producción diaria aproximada de albúmina es 200 mg/kg para mantener un rango aproximado de 35 – 45 g/L. La vida media es de 21 días aproximadamente, con una tasa de degradación de 4% diaria. La síntesis de albúmina se produce en presencia de insulina y se disminuye por la IL-1, IL-6 y TNF- $\alpha$ ; sin embargo, la disminución de la síntesis por daño de los hepatocitos, insuficiencia dietaria de aminoácidos o un incremento en la excreción también producen hipoalbuminemia. En cuanto a las funciones, la albúmina es el principal regulador de la presión coloido-osmótica, representando el 80% de la presión oncótica del plasma y el 50% del contenido de proteínas. Además, se une a diferentes sustancias y transporta distintas hormonas, ácidos grasos, bilirrubina no conjugada, metales e iones. También sirve como buffer plasmático, manteniendo el pH, mantiene la integridad vascular endotelial y es un modificador de la inflamación (25,26).

- Índice de proteína C reactiva/albumina: La PCR ha sido usada desde hace mucho como un biomarcador sensible para el seguimiento del curso de enfermedades caracterizadas por inflamación (27). Sin embargo, su utilidad ha ido más allá que la inflamación. Los niveles también se incrementan en condiciones no infecciosas como artritis reumatoide, neoplasias, cáncer, cirugía o daño tisular, además, se ha demostrado que elevaciones leves aumenta el riesgo de enfermedad cardiovascular y aterogénesis (24,27,28).

Aunque la sensibilidad de la PCR en el diagnóstico de la sepsis es adecuada, 0.8 (Intervalo de Confianza (IC) 95% 0.63-0.9), la especificidad es bastante pobre dada la amplitud de patologías que la elevan, 0.6 (IC 95% 0.5-0.72), con un área bajo la curva de 0.73 (IC 95% 0.69-0.77) (29). Adicionalmente, la PCR no discrimina entre los pacientes con sepsis y choque séptico y tiene un pobre valor pronóstico para mortalidad (30). En los pacientes

posquirúrgicos la PCR tampoco ha demostrado ser de utilidad en el diagnóstico de infección cuando se compara con la procalcitonina (31). Sin embargo, se ha demostrado que mejora el rendimiento del quick Sequential Organ Failure Assessment (qSOFA) en el diagnóstico de sepsis (32). En pacientes con diagnóstico de COVID-19, un valor elevado de PCR se ha asociado con mayor riesgo de muerte, OR de 6.6 (IC 95% 3.36-12.99), y de severidad de la enfermedad, OR 4.5 (IC 95% 3.1-6.23) (33).

La albúmina, como marcador nutricional, ha demostrado tener implicaciones pronósticas en pacientes con estados inflamatorios crónicos como el cáncer (34). Sin embargo, se puede desarrollar rápidamente en los pacientes adecuadamente nutridos si se someten a un estrés como el trauma o una enfermedad aguda. En un estado inflamatorio agudo, la hipoalbuminemia puede deberse a disminución en la síntesis o a un filtrado capilar excesivo (26). La asociación de hipoalbuminemia y muerte celular endotelial puede llevar a un síndrome de fuga capilar el cual se asocia a mayor disfunción orgánica y mortalidad (35). En los estados inflamatorios, la producción excesiva de proteínas de fase aguda llevan a estados hipercatabólicos que conllevan a una pérdida de proteínas y masa muscular (36), asociando la hipoalbuminemia con la severidad de la inflamación. En pacientes con cáncer se ha encontrado una fuerte asociación entre presencia de hipoalbuminemia y niveles elevados de PCR, siendo esta última el más fuerte predictor de hipoalbuminemia (37). En los pacientes hospitalizados con diagnósticos variables (cáncer, hipertensión arterial, diabetes mellitus, enfermedad renal crónica, entre otros), la presencia de hipoalbuminemia se asocia con mortalidad, siendo mayor cuanto más severa es la hipoalbuminemia (38). En un meta-análisis realizado en los pacientes con COVID-19, los valores de albúmina eran más bajos en el subgrupo de COVID-19 severo en comparación con el grupo no severo (3.5 g/dL vs 4.05 g/dL) (39). En la revisión sistemática realizada por Izcovich y colaboradores, en pacientes con

COVID-19, los niveles de albúmina se correlacionaron con mortalidad y mayor severidad de la enfermedad, aunque en menor medida que para la PCR (33).

Teniendo en cuenta los cambios producidos en estas dos proteínas durante los episodios de inflamación aguda, el índice entre ellos (PCR/Albúmina) se ha usado para estimar pronóstico y severidad en distintos tipos de pacientes hospitalizados (40–43). En los pacientes manejados en una UCI quirúrgica, aquellos que ingresaron con un diagnóstico de sepsis tenían un valor de CAR mayor que los pacientes no sépticos (42.5 vs 9) y un alto índice de CAR se asoció con mayor mortalidad, OR de 11.5 (IC 95% 2.3-60) (44). En un estudio realizado en una UCI de Seúl, Corea del Sur, los pacientes admitidos con cualquier diagnóstico, CAR se asoció con mortalidad a los 30 días, aunque el poder predictivo fue bajo en comparación con otras escalas como el APACHE II o el índice de comorbilidad de Charlson (45). Un alto valor de PCR, disminución en la albúmina y una elevación en CAR también se han asociado con mortalidad a los 28 días en los pacientes mayores de 65 años con diagnóstico de sepsis (46). En los pacientes con infección por COVID-19, un alto valor de CAR es de utilidad para identificar los pacientes con COVID-19 severo al ingreso (47). También se ha asociado con mortalidad en este grupo de pacientes (10,48).

#### **4. 1. 2. Estancia hospitalaria**

El número de días entre la admisión del paciente y el egreso (49).

En el estudio de Basile-Filho y colaboradores, el CAR era mayor en los pacientes sépticos vs no sépticos, en el primer grupo la estancia hospitalaria fue mucho mayor (44). Hallazgos similares se encontraron en los pacientes sépticos mayores de 65 años (46). En los pacientes con diagnóstico de SARS-CoV-2, el CAR es elevado en

los pacientes severos y la estancia hospitalaria es una variable predictora de mortalidad (10).

#### **4. 1. 3 Terapia de reemplazo renal**

Comprende mecanismos por los cuales se reemplaza la función renal del filtrado de solutos tóxicos y formación de orina por un periodo extendido de tiempo, ya sea a través de un mecanismo extracorporal o con un trasplante renal. En la hemodiálisis el mecanismo de remoción de solutos es por difusión por medio de un hemodializador donde la sangre y la solución de dializado circulan en contra-corriente o co-corriente (50,51).

En los pacientes sépticos no sobrevivientes, el uso de terapia de reemplazo renal (TRR) es más alto cuando se compara con los sobrevivientes (44). En los pacientes con COVID-19 críticamente enfermos, se ha reportado hasta un 25% de lesión renal aguda, 13% con requerimiento de TRR y una alta tasa de mortalidad en este subgrupo de pacientes (52,53).

#### **4. 1. 4 Ventilación mecánica**

La ventilación mecánica es una opción terapéutica que tiene como objetivo principal mejorar el intercambio gaseoso del paciente que la necesita, por medio de respiración artificial efectuada por una máquina (54).

En una revisión sistemática realizada por Chang y colaboradores, se encontró que los pacientes admitidos a UCI con requerimiento de ventilación mecánica invasiva, tenían mayor riesgo de mortalidad (OR 16) (55). Estos hallazgos también se han evidenciado en estudios locales (53).



## 4. 2. ESTADO DEL ARTE (ANTECEDENTES)

Desde los estudios iniciales de sepsis, se ha visto que tanto la PCR como la albúmina están afectadas durante la inflamación (25,27). No solo en pacientes sépticos, sino también en pacientes con infartos al miocardio, accidentes cerebrovasculares y distintos tumores (34,43,56,57). Fairclough y cols. en el año 2009 publicaron un estudio donde se comparó un sistema de alerta temprana (MEWS – Modified Early Warning Score) con el CAR, y se demostró que si bien el CAR tenía menor sensibilidad al momento se asociarla con la severidad de la enfermedad, esta mejoraba cuando se usaba en pacientes mayores de 70 años (4). En el año 2015 un estudio retrospectivo realizado en Corea del Sur en pacientes sépticos ingresados a urgencias, tanto el CAR al ingreso como a las 72 horas se asociaron con mortalidad a los 180 días; aunque el HR (Hazard Ratio) para el CAR de ingreso luego del análisis multivariado fue de 1.06 (IC 95% 1.03-1.10), el CAR no tuvo capacidad predictiva a las 72 horas luego del análisis multivariado (58). Recientemente en un meta-análisis realizado por Liu y cols. se evaluó el rendimiento del CAR en mortalidad para sepsis. Se encontró que el LR positivo fue de 3.9 (IC 95% 2.15 – 5.03) y LR negativo de 0.35 (IC 95% 0.24 – 0.49), evidenciando la importancia de esta medición en el grupo de pacientes sépticos (41). Sin embargo, otros trabajos, como el de Kaplan y cols. donde se estudiaron pacientes con sepsis ingresados a una UCI no se encontró asociación entre CAR y mortalidad (9). En Corea del Sur se evaluó la asociación de CAR con mortalidad a 30 días en pacientes admitidos a una UCI con cualquier diagnóstico. En este estudio se encontró que un incremento de 1 punto en CAR aumentó el riesgo de mortalidad a 30 días en 11%, sin embargo, el área bajo la curva fue de solo 0.61 (IC 95% 0.60 – 0.63) (45).

Posterior al inicio de la pandemia por COVID-19, se realizó un meta-análisis para identificar marcadores de laboratorio, en este caso hipoalbuminemia, y su asociación con COVID-19 severo. En los 11 estudios incluidos, con 910 pacientes,

el grupo con COVID-19 severo tenía valores de albúmina más bajo que el grupo no severo (3.5 g/dL vs 4.05 g/dL, respectivamente). En los estudios donde se asociaron los valores de albúmina con un aumento del riesgo de COVID-19 severo, se encontró una asociación significativa con un OR de 12.6 (IC 95% 7.5 – 21.1) (39). Ese mismo año Huang et al. realizaron un estudio de cohorte prospectivo en China para analizar la asociación entre hipoalbuminemia y mortalidad en COVID-19 severo. Se incluyeron 299 pacientes, de los cuales un tercio tenían comorbilidades. La hipoalbuminemia tuvo una fuerte asociación con COVID-19 con un OR de 6.3 (IC 95% 1.3 – 31.0), además se asoció con otros marcadores inflamatorios como glóbulos blancos, PCR y procalcitonina (59). En una revisión sistemática realizada por Izcovich en el 2020, se evaluaron los factores pronósticos en los pacientes con COVID-19, dentro de los cuales la PCR tenía un OR de 6.6 (IC 95% 3.36 – 12.99) y un OR de 1.53 (IC 95% 1.32 – 1.78) para la albúmina (33).

En el 2021 se planteó que debido a la tormenta de citoquinas presente en la infección por SARS-CoV-2 los niveles de PCR se elevaban previo al inicio de hallazgos tomográficos y, además, se producía hipoalbuminemia (47). Por lo tanto, Karakoyun et al, realizaron un estudio retrospectivo en pacientes hospitalizados en Turquía para determinar el valor de CAR como marcador temprano de COVID-19 severo. Se incluyeron 197 pacientes agrupados en severos y no severos a los cuales se les realizó la toma de exámenes a las 24 horas de ingreso. Tanto los valores de PCR como CAR fueron más altos en los pacientes severos. El análisis de curva ROC asignó un punto de corte de CAR de 0.9 para discriminar COVID-19 severo con un AUC de 0.718 (IC 95% 0.649-0.779) (47). Planteando un mismo objetivo Kalabin et al. realizaron un estudio retrospectivo el mismo año con 75 pacientes analizados. Los pacientes que requirieron intubación tenían un valor de CAR significativamente más alto que los que no requirieron intubación (6.9 vs 4.7). También se observó una diferencia estadísticamente significativa entre el grupo de no sobrevivientes y sobrevivientes (7.74 vs 4.83). Un alto valor de CAR se asoció de igual forma con otros marcadores inflamatorios como ferritina y procalcitonina

(10). En una revisión sistemática y meta-análisis realizado en el año 2022, Zavala-Zagarra et al. evaluaron el CAR como herramienta para predecir severidad en COVID-19. La relación entre COVID-19 y severidad se evaluó sobre 5813 pacientes utilizando media de la diferencia agrupada. Se encontró que los pacientes severos tenían un valor de CAR más alto que los no severos (MD 1.69, IC95% 1.35-2.03,  $p < 0.001$ ), aunque hubo heterogeneidad significativa debido a la zona geográfica donde se realizaron los respectivos estudios. La relación con mortalidad se evaluó con base en 7164 pacientes. Los valores fueron más altos en los pacientes no sobrevivientes que en los sobrevivientes (MD 2.59, IC95%: 1.95-3.23;  $p < 0.001$ ). Por la heterogeneidad de los estudios se realizó un análisis de sensibilidad donde se mantuvo la relación (48).

En la Ciudad de México se realizó un retrospectivo para comparar el índice Lactato/Albúmina con el índice PCR/Albúmina como predictores de mortalidad en pacientes con COVID-19. Se analizaron 306 pacientes. El valor de CAR fue más alto en el grupo de pacientes no sobrevivientes (8.183 vs 5.748) con una diferencia estadísticamente significativa, el área bajo la curva fue de 0.78 (IC95%: 0.66-0.77,  $p < 0.001$ ) (60) .

## **OPERACIONALIZACIÓN DE VARIABLES**

### **4. 2. HIPOTESIS**

**Ho:** No existe asociación entre mortalidad y el índice PCR/Albúmina en pacientes con COVID-19.

**H1:** Existe asociación entre mortalidad y el índice PCR/Albúmina en pacientes con COVID-19

## 5. METODOLOGÍA

### 5.1 Diseño y Población

La presente investigación es un diseño no experimental, observacional, de corte retrospectivo de sujetos con diagnóstico de COVID-19 atendidos entre el año 2020 y 2022. Los datos se extrajeron de una base de datos de la institución de salud.

La población de estudio estuvo constituida por pacientes con diagnóstico de COVID-19 confirmado por prueba de RT-PCR (*Reverse Transcription Polymerase Chain Reaction*) entre los años 2020 y 2022.

### 5.2 Selección de pacientes, variables

Los siguientes son los criterios de inclusión:

- Pacientes mayores de 18 años.
- Pacientes con diagnóstico de COVID-19 mediante prueba de RT-PCR.
- Pacientes con valores medidos de proteína C reactiva (PCR) y albúmina a las 24 horas del ingreso a la institución.

Criterios de exclusión:

- Pacientes embarazadas.
- Pacientes con desnutrición.
- Pacientes con enfermedad hepática.

Luego del ingreso de los pacientes se obtuvieron los datos de ingreso a UCI, días de estancia en UCI, días de estancia en hospitalización, requerimiento de soporte ventilatorio invasivo y no invasivo, requerimiento de terapia de reemplazo renal, requerimiento de soporte vasoactivo e inotrópico y mortalidad.

### 5. 3. OPERACIONALIZACION DE VARIABLES

Macro Variable	Variable	Definición	Naturaleza	Nivel de Medición	Criterio de Clasificación
<b>Demográfica</b>	Sexo	Características fenotípicas que difieren al hombre de la mujer.	Cualitativa	Nominal	Femenino Masculino
	Edad	Número de años cumplidos	Cuantitativa	Discreta	Mayores de 18 años
<b>Tiempo de hospitalización</b>	Estancia hospitalaria	Número de días entre el ingreso al hospital y el egreso del mismo	Cuantitativa	Discreta	1, 2, 3...30...
	Estancia en UCI	Número de días entre el ingreso a la UCI y el egreso de la misma	Cuantitativa	Discreta	1, 2, 3...10...
	Estancia en sala general	Número de días entre el ingreso al hospital y el egreso del mismo sin incluir la estancia en la UCI.	Cuantitativa	Discreta	1, 2, 3...30...
<b>Pruebas bioquímicas</b>	Proteína C Reactiva (PCR)	Proteína reactante de fase aguda. Se eleva en estados inflamatorios de cualquier origen.	Cuantitativa	Continua	0.1, 0.2, 0.3
	Albúmina	Proteína producida en el hígado. Mantiene la presión oncótica en el plasma. Se disminuye en la inflamación.	Cuantitativa	Continua	>3.5 g/dL
<b>Desenlaces</b>	Soporte vasoactivo e inotrópico	Requerimiento de medicamentos por vía intravenosa para aumentar la presión arterial o el gasto cardíaco	Cualitativa	Nominal	Si No

	Ventilación mecánica	Requerimiento de asistencia respiratoria artificial que incluye dispositivos invasivos y no invasivos.	Cualitativa	Nominal	Si No
	Terapia de Reemplazo Renal	Requerimiento de terapia externa sustitutiva de las funciones del riñón cuando hay falla transitoria o permanente de dicho órgano.	Cualitativa	Nominal	Si No
	Mortalidad hospitalaria	Cesación o término de la vida durante la estancia hospitalaria.	Cualitativa	Nominal	Vivo Fallecido

#### **5. 4. TECNICAS DE ANÁLISIS ESTADÍSTICO**

Se realizó análisis descriptivo, univariado. Para las variables cuantitativas se aplicaron medidas de tendencia central: medias y desviación estándar o mediana con rangos intercuartílicos, dependiendo de la distribución de las variables a partir de Kolmogorov-Smirnov, para las variables de distribución normal y no normal, respectivamente. Para las variables cualitativas se usó frecuencia absoluta y relativa. Se realizó prueba no paramétrica de Wilcoxon-Mann-Whitney regresión logística para PCR, albúmina y el índice PCR/Albúmina y análisis de curva ROC.

## BIBLIOGRAFÍA

1. Markwart R, Saito H, Harder T, Tomczyk S, Cassini A, Fleischmann-Struzek C, et al. Epidemiology and burden of sepsis acquired in hospitals and intensive care units: a systematic review and meta-analysis. Vol. 46, *Intensive Care Medicine*. Springer; 2020. p. 1536–51.
2. Wiersinga WJ, van der Poll T. Immunopathophysiology of human sepsis. Vol. 86, *eBioMedicine*. Elsevier B.V.; 2022.
3. Wiersinga WJ, Rhodes A, Cheng AC, Peacock SJ, Prescott HC. Pathophysiology, Transmission, Diagnosis, and Treatment of Coronavirus Disease 2019 (COVID-19): A Review. Vol. 324, *JAMA - Journal of the American Medical Association*. American Medical Association; 2020. p. 782–93.
4. Fairclough E, Cairns E, Hamilton J, Kelly C. Evaluation of a modified early warning system for acute medical admissions and comparison with C-reactive protein/albumin ratio as a predictor of patient outcome.
5. Póvoa P, Coelho L, Dal-Pizzol F, Ferrer R, Huttner A, Conway Morris A, et al. How to use biomarkers of infection or sepsis at the bedside: guide to clinicians. *Intensive Care Med*. 2023 Feb 1;49(2):142–53.
6. Vincent JL, Russell JA, Jacob M, Martin G, Guidet B, Wernerman J, et al. Albumin administration in the acutely ill: what is new and where next? [Internet]. Available from: <http://ccforum.com/content/18/4/231>
7. Chawla S, DeMuro JP. Current controversies in the support of sepsis. *Curr Opin Crit Care*. 2014;20(6):681–4.
8. Rodríguez F, Barrera L, De La Rosa G, Dennis R, Dueñas C, Granados M, et al. The epidemiology of sepsis in Colombia: A prospective multicenter cohort study in ten university hospitals. *Crit Care Med*. 2011;39(7):1675–82.
9. Kaplan M, Duzenli T, Tanoglu A, Cakir Guney B, Onal Tastan Y, Bicer HS. Presepsin:albumin ratio and C-reactive protein:albumin ratio as novel sepsis-based prognostic scores: A retrospective study. *Wien Klin Wochenschr*. 2020 Apr 1;132(7–8):182–7.
10. Kalabin A, Mani VRK, Valdivieso SC, Donaldson B. Does C reactive protein/Albumin ratio have prognostic value in patients with COVID-19. *J Infect Dev Ctries*. 2021 Aug 31;15(8):1086–93.
11. Arellano-Navarro CE, Huerta-Ramírez S, Elizalde-Barrera CI, Rubio-Guerra AF, Garro-Almendaro AK, González-Moreno FJ. Value of C-reactive protein (CRP)/albumin index in the diagnosis of sepsis. *Medicina Interna de Mexico*. 2018 Mar 1;34(2):188–95.
12. Valdes Olmos JE. Índice PCR/albúmina como factor pronóstico en pacientes con neumonía atípica por SARS-COV-2 en el Hospital General de Xoco. Tesis de especialidad. 2021 [cited 2024 Jun 19]; Available from: <https://ru.dgb.unam.mx/handle/20.500.14330/TES01000816955>
13. Garcia Uribe L. Índice de fuga capilar como marcador pronóstico en pacientes hospitalizados en unidades de cuidados intensivos en Cartagena, Colombia. Tesis



- de especialidad. 2021 [cited 2024 Jun 19]; Available from: <https://repositorio.unicartagena.edu.co/handle/11227/14970>
14. Organización Panamericana de la Salud. Reporte de situación COVID-19 Colombia No. 292 - 26 de enero 2023. 2023 [cited 2024 Jun 13]; Available from: <https://www.paho.org/es/documentos/reportes-situacion-covid-19-colombia-no-292-26-enero-2023>
  15. Sandra Lucero Bonilla Molano Subdirectora Diana Marcela Walteros Acero C, Milena Aparicio Fuentes S, González M, Marcela Walteros D, Edwin Prieto Alvarado F. Informe de Evento Primer Semestre COVID-19, 2023 INSTITUTO NACIONAL DE SALUD Grupo Enfermedades Transmisibles Prevenibles por Vacunación y Relacionadas con la Atención en Salud.
  16. Singer M, Deutschman CS, Seymour C, Shankar-Hari M, Annane D, Bauer M, et al. The third international consensus definitions for sepsis and septic shock (sepsis-3). *JAMA - Journal of the American Medical Association*. 2016;315(8):801–10.
  17. Huang M, Cai S, Su J. The pathogenesis of sepsis and potential therapeutic targets. *Int J Mol Sci*. 2019;20(21).
  18. Grupo de Economía de la Salud. Gasto en salud durante la pandemia por covid-19 en países de América Latina. 2022 [cited 2024 Jun 19]; Available from: <https://www.andi.com.co/Uploads/Documento%20de%20Trabajo%20Gasto%20en%20salud%20y%20covid-19.pdf>
  19. Goh OQM, Xin X, Lim WT, Tan MWJ, Kan JYL, Osman HB, et al. Economic Evaluation of Novel Models of Care for Patients with Acute Medical Problems. *JAMA Netw Open*. 2023;6(9):E2334936.
  20. Mumtaz H, Riaz MH, Wajid H, Saqib M, Zeeshan MH, Khan SE, et al. Current challenges and potential solutions to the use of digital health technologies in evidence generation: a narrative review. Vol. 5, *Frontiers in Digital Health*. Frontiers Media SA; 2023.
  21. White NJ. Severe malaria. Vol. 21, *Malaria Journal*. BioMed Central Ltd; 2022.
  22. Lankarani KB, Akbari M, Tabrizi R, Vali M, Sekhavati E, Heydari ST, et al. Candida auris: outbreak fungal pathogen in COVID-19 pandemic: a systematic review and meta-analysis [Internet]. Vol. 14. 2022. Available from: <http://ijm.tums.ac.ir>
  23. Pathak A, Agrawal A. Evolution of C-reactive protein. Vol. 10, *Frontiers in Immunology*. Frontiers Media S.A.; 2019.
  24. Black S, Kushner I, Samols D. C-reactive protein. Vol. 279, *Journal of Biological Chemistry*. 2004. p. 48487–90.
  25. Gatta A, Verardo A, Bolognesi M. Hypoalbuminemia. Vol. 7, *Internal and Emergency Medicine*. 2012. p. 193–9.
  26. Wiedermann CJ. Hypoalbuminemia as surrogate and culprit of infections. Vol. 22, *International Journal of Molecular Sciences*. MDPI; 2021.
  27. Herwald H, Egesten A. C-Reactive Protein: More than a Biomarker. Vol. 13, *Journal of Innate Immunity*. S. Karger AG; 2021. p. 257–8.
  28. Ortiz-Ruiz G, Dueñas-Castell C. Sepsis.

29. Tan M, Lu Y, Jiang H, Zhang L. The diagnostic accuracy of procalcitonin and C-reactive protein for sepsis: A systematic review and meta-analysis. *J Cell Biochem.* 2019 Apr 1;120(4):5852–9.
30. Schupp T, Weidner K, Rusnak J, Jawhar S, Forner J, Dulatahu F, et al. C-reactive protein and procalcitonin during course of sepsis and septic shock. *Ir J Med Sci.* 2024 Feb 1;193(1):457–68.
31. Hassan J, Khan S, Zahra R, Razaq A, Zain A, Razaq L, et al. Role of Procalcitonin and C-reactive Protein as Predictors of Sepsis and in Managing Sepsis in Postoperative Patients: A Systematic Review. *Cureus.* 2022 Nov 3;
32. Zacharakis A, Ackermann K, Hughes C, Lam V, Li L. Combining C-reactive protein and quick sequential organ failure assessment (qSOFA) to improve prognostic accuracy for sepsis and mortality in adult inpatients: A systematic review. *Health Sci Rep.* 2023 Apr 1;6(4).
33. Izcovich A, Ragusa MA, Tortosa F, Marzio MAL, Agnoletti C, Bengolea A, et al. Prognostic factors for severity and mortality in patients infected with COVID-19: A systematic review. *PLoS One.* 2020 Nov 1;15(11 November).
34. Forrest LM, McMillan DC, McArdle CS, Angerson WJ, Dunlop DJ. Comparison of an inflammation-based prognostic score (GPS) with performance status (ECOG) in patients receiving platinum-based chemotherapy for inoperable non-small-cell lung cancer. *Br J Cancer.* 2004 May 4;90(9):1704–6.
35. Kinasewitz GT, Zein JG, Lee GL, Nazir SA, Taylor FB. Prognostic value of a simple evolving disseminated intravascular coagulation score in patients with severe sepsis. *Crit Care Med.* 2005;33(10):2214–21.
36. Argilés JM, Busquets S, López-Soriano FJ. Cytokines in the pathogenesis of cancer cachexia. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care.* 2003 Jul;6(4):401–6.
37. Al-Shaiba R, McMillan DC, Angerson WJ, Leen E, McArdle CS, Horgan P. The relationship between hypoalbuminaemia, tumour volume and the systemic inflammatory response in patients with colorectal liver metastases. *Br J Cancer.* 2004 Jul 19;91(2):205–7.
38. Akirov A, Masri-Iraqi H, Atamna A, Shimon I. Low Albumin Levels Are Associated with Mortality Risk in Hospitalized Patients. *American Journal of Medicine.* 2017 Dec 1;130(12):1465.e11-1465.e19.
39. Aziz M, Fatima R, Lee-Smith W, Assaly R. The association of low serum albumin level with severe COVID-19: A systematic review and meta-analysis. Vol. 24, *Critical Care.* BioMed Central; 2020.
40. Liu Y, Gao Y, Liang B, Liang Z. The prognostic value of C-reactive protein to albumin ratio in patients with sepsis: a systematic review and meta-analysis. Vol. 26, *Aging Male.* Taylor and Francis Ltd.; 2023.
41. Liu B, Lv D. Prognostic value of C-reactive protein to albumin ratio for mortality in acute kidney injury. *BMC Nephrol.* 2023 Dec 1;24(1).
42. Gao M, Zhang C, Gao L, Sun S, Song L, Liu S. Association between C-reactive protein-albumin ratio and overall survival in Parkinson’s disease using publicly available data: A retrospective cohort study. *Heliyon.* 2023 Feb 1;9(2).

43. Askin L, Tanriverdi O, Tibilli H, Turkmen S. Prognostic value of C-reactive protein/albumin ratio in ST-segment elevation myocardial infarction. *Interv Med Appl Sci.* 2020 Sep 1;11(3):168–71.
44. Basile-Filho A, Lago AF, Menegheti MG, Nicolini EA, Rodrigues LA de B, Nunes RS, et al. The use of APACHE II, SOFA, SAPS 3, C-reactive protein/albumin ratio, and lactate to predict mortality of surgical critically ill patients: A retrospective cohort study. *Medicine.* 2019 Jun 1;98(26):e16204.
45. Oh TK, Song IA, Lee JH. Clinical usefulness of C-reactive protein to albumin ratio in predicting 30-day mortality in critically ill patients: A retrospective analysis. *Sci Rep.* 2018 Dec 1;8(1).
46. Cha K, Choi SP, Kim SH, Oh SH. Prognostic value of ambulation ability with albumin and C-reactive protein to predict 28-day mortality in elderly sepsis patients: a retrospective multicentre registry-based study. *BMC Geriatr.* 2022 Dec 1;22(1).
47. Karakoyun I, Colak A, Turken M, Altin Z, Arslan FD, Iyilikci V, et al. Diagnostic utility of C-reactive protein to albumin ratio as an early warning sign in hospitalized severe COVID-19 patients. *Int Immunopharmacol.* 2021 Feb 1;91.
48. Zavalaga-Zegarra HJ, Palomino-Gutierrez JJ, Ulloque-Badaracco JR, Mosquera-Rojas MD, Hernandez-Bustamante EA, Alarcon-Braga EA, et al. C-Reactive Protein-to-Albumin Ratio and Clinical Outcomes in COVID-19 Patients: A Systematic Review and Meta-Analysis. Vol. 7, *Tropical Medicine and Infectious Disease.* MDPI; 2022.
49. WHO Centre for Health Development Ageing and Health Technical Report A GLOSSARY OF TERMS FOR COMMUNITY HEALTH CARE AND SERVICES FOR OLDER PERSONS. 2004.
50. Neri M, Villa G, Garzotto F, Bagshaw S, Bellomo R, Cerda J, et al. Nomenclature for renal replacement therapy in acute kidney injury: Basic principles. Vol. 20, *Critical Care.* BioMed Central Ltd; 2016.
51. Claire-Del Granado R, Clark WR. Continuous renal replacement therapy principles. *Semin Dial.* 2021 Nov 1;34(6):398–405.
52. Gabarre P, Dumas G, Dupont T, Darmon M, Azoulay E, Zafrani L. Acute kidney injury in critically ill patients with COVID-19. Vol. 46, *Intensive Care Medicine.* Springer; 2020. p. 1339–48.
53. Estudio Casos Y Controles U DE, Por Daniela Russi Pulgar Director E, Flórez Lozano Gustavo Aroca Martínez K. Trabajo de investigación para optar por el título de Magister en. 2022.
54. Ortiz G, Dueñas C, Lara A, Garay M, Blanco J, Díaz Santos G, et al. Bases de ventilación mecánica Intensivista Neumólogo. (4). Vol. 13, *Acta Colombiana de Cuidado Intensivo.* 2013.
55. Chang R, Elhousseiny KM, Yeh YC, Sun WZ. COVID-19 ICU and mechanical ventilation patient characteristics and outcomes—A systematic review and meta-analysis. Vol. 16, *PLoS ONE.* Public Library of Science; 2021.
56. Tosu AR, Çinar T, Kalyoncuoğlu M, Biter HI, Çakal S, Çakal B, et al. Predictive value of C-reactive protein/albumin ratio for no-reflow in patients with non-ST-

- elevation myocardial infarction. *J Cardiovasc Thorac Res.* 2022 Dec 1;14(4):214–9.
57. Xu T, Xia L, Wu Y, Xu Y, Xu X, Zhang W, et al. High ratio of C-reactive protein to albumin is associated with hemorrhagic transformation and poor functional outcomes in acute ischemic stroke patients after thrombolysis. *Front Aging Neurosci.* 2023;15.
  58. Kim MH, Ahn JY, Song JE, Choi H, Ann HW, Kim JK, et al. The C-reactive protein/albumin ratio as an independent predictor of mortality in patients with severe sepsis or septic shock treated with early goal-directed therapy. *PLoS One.* 2015 Jul 9;10(7).
  59. Huang J, Cheng A, Kumar R, Fang Y, Chen G, Zhu Y, et al. Hypoalbuminemia predicts the outcome of COVID-19 independent of age and co-morbidity. *J Med Virol.* 2020 Oct 1;92(10):2152–8.
  60. Ilescas-Martínez I, Ramírez-Serrano LS, Saavedra-Luna R, Villanueva-Chávez H, Rico-Vásquez JM, Isario-Martínez JY, et al. Comparación del índice lactato/albúmina versus el índice proteína C reactiva/albúmina como predictor de mortalidad a 30 días en pacientes con COVID -19. *Revista de Educación e Investigación en Emergencias.* 2022 Mar 24;4(91).