



CDMX
CIUDAD DE MÉXICO



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO
FACULTAD DE MEDICINA
DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO

SECRETARÍA DE SALUD DE LA CIUDAD DE MÉXICO
DIRECCIÓN DE EDUCACIÓN E INVESTIGACIÓN

CURSO UNIVERSITARIO DE ESPECIALIZACIÓN EN MEDICINA INTERNA

**“CORRELACIÓN DEL ÍNDICE PROTEÍNA C REACTIVA/ ALBÚMINA CON
PUNTAJE qSOFA y SOFA EN EL DIAGNÓSTICO DE SEPSIS”**

TRABAJO DE INVESTIGACIÓN CLÍNICA

PRESENTADO POR
DRA. CONSUELO ESTEPHANI ARELLANO NAVARRO

PARA OBTENER EL GRADO DE ESPECIALISTA EN
MEDICINA INTERNA

DIRECTORES DE TESIS
DR. SAÚL HUERTA RAMÍREZ
DR. CÉSAR IVÁN ELIZALDE BARRERA
DR. ALBERTO FRANCISCO RUBIO GUERRA

- Ciudad Universitaria, Cd. Mx. 2018 -



Universidad Nacional
Autónoma de México



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

**“CORRELACIÓN DEL ÍNDICE PROTEÍNA C REACTIVA/ ALBÚMINA CON
PUNTAJE qSOFA y SOFA EN EL DIAGNÓSTICO DE SEPSIS”**

**PRESENTADO POR
DRA. CONSUELO ESTEPHANI ARELLANO NAVARRO**

**Vo. Bo.
DR. JOSÉ JUAN LOZANO NUEVO**

**PROFESOR TITULAR DEL CURSO DE ESPECIALIZACIÓN EN MEDICINA
INTERNA**

**Vo. Bo.
DR. FEDERICO LAZCANO RAMÍREZ**

DIRECTOR DE EDUCACIÓN E INVESTIGACIÓN

**“CORRELACIÓN DEL ÍNDICE PROTEÍNA C REACTIVA/ ALBÚMINA CON
PUNTAJE qSOFA y SOFA EN EL DIAGNÓSTICO DE SEPSIS”**

**TRABAJO DE INVESTIGACIÓN CLÍNICA
PRESENTADO POR
DRA. CONSUELO ESTEPHANI ARELLANO NAVARRO
PARA OBTENER EL GRADO DE ESPECIALISTA EN MEDICINA INTERNA**

**Vo. Bo.
DR. SAÚL HUERTA RAMÍREZ**

DIRECTOR DE TESIS
MÉDICO ADSCRITO DE MEDICINA INTERNA, HOSPITAL GENERAL
TICOMÁN, SEDESA

**Vo. Bo.
DR. CÉSAR IVÁN ELIZALDE BARRERA**

DIRECTOR DE TESIS
MÉDICO ADSCRITO DE MEDICINA INTERNA, HOSPITAL GENERAL
TICOMÁN, SEDESA

**Vo. Bo.
DR. ALBERTO FRANCISCO RUBIO GUERRA**

DIRECTOR DE TESIS
JEFE DE ENSEÑANZA E INVESTIGACIÓN, HOSPITAL GENERAL TICOMÁN,
SEDESA

DEDICATORIA

A mis asesores por su apoyo en la realización de este trabajo.

A familia, por motivarme cada día a avanzar en mi formación académica.

A Andrés por apoyarme en cada paso de este trabajo.

A Karen, Francisco y Luciana por ser más que mis compañeros, mis hermanos y ayudarme en este proceso.

ÍNDICE

RESUMEN.....	6
INTRODUCCIÓN	
ANTECEDENTES.....	10
PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA.....	19
PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN.....	19
JUSTIFICACIÓN.....	19
HIPÓTESIS.....	20
OBJETIVOS.....	20
MATERIAL Y MÉTODOS	
DISEÑO DEL ESTUDIO.....	21
DEFINICIÓN DE VARIABLES.....	21
SELECCIÓN DE LA MUESTRA.....	23
TIPO DE MUESTREO.....	23
CÁLCULO DEL TAMAÑO DE LA MUESTRA.....	24
PLAN DE ANÁLISIS ESTADÍSTICO.....	24
RESULTADOS.....	25
DISCUSIÓN.....	34
CONCLUSIONES.....	36
PERSPECTIVAS.....	36
REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS.....	37

RESUMEN

Antecedentes. La sepsis continúa siendo una de las principales causas de morbimortalidad a nivel mundial. La respuesta inflamatoria es importante en la fisiopatología de la sepsis y el impacto de la inflamación puede empeorar las comorbilidades modificando el pronóstico del paciente. El tercer consenso internacional para la definición de sepsis y choque séptico establece que se puede realizar diagnóstico de la primera mediante las escalas qSOFA y SOFA con un puntaje ≥ 2 en ambas. El objetivo de este estudio es averiguar si existe una correlación entre estas escalas y el índice proteína c reactiva/ albúmina que establezca su utilidad como herramienta diagnóstica.

Material y métodos. Se trata de un estudio transversal analítico, retrospectivo y observacional en pacientes del Hospital General de Xoco, SEDESA a su ingreso al Servicio de Urgencias. Se eligieron pacientes con diagnóstico de sepsis por las escalas qSOFA o SOFA. Posteriormente se procedió a hacer la correlación de las variables con el índice proteína c reactiva/ albúmina. Para la descripción de los resultados se utilizaron medidas de tendencia central como media, mediana, desviaciones estándar y percentiles. Los análisis de significancia se eligieron de acuerdo a la distribución de las variables, utilizando coeficiente de correlación de Spearman, χ^2 , ANOVA según fuera el caso. Establecimos un error alfa del 5% para significación estadística con $p \leq 0.05$.

Resultados. No se estableció alguna correlación estadísticamente significativa entre los puntajes qSOFA ($p=0.79$) y SOFA ($p= 0.40$) con el índice PCR/ albúmina. Sin embargo, al analizar la correlación de dicho índice con otras variables de estudio se observa que es significativamente menor (10.71 ± 4.83 vs 6.66 ± 4.37) en el sexo femenino ($p= 0.03$). No se encontró correlación con el foco infeccioso ($p=0.48$) y comorbilidades ($p=0.57$) de los pacientes incluidos. Así mismo, se encontró una relación estadísticamente significativa del índice proteína c reactiva/ albúmina con la muerte hospitalaria con un valor de $p= 0.05$, sin embargo, paradójicamente se

encontró mayor mortalidad a menor índice. Otras variables que se correlacionaron significativamente con la muerte fueron la edad ($p= 0.01$) y SOFA ($p=0.02$). Se encontró una mayor mortalidad relacionada con el sexo femenino (86% vs 14%) ($p=0.002$).

Conclusiones. No existe una correlación significativa entre el índice proteína c reactiva/ albúmina y el puntaje qSOFA y SOFA en el diagnóstico de sepsis, por lo que no es posible establecer su utilidad como herramienta diagnóstica. Se encontró una relación entre el índice y el sexo siendo el primero significativamente menor en el sexo femenino. Se encontró que un índice proteína c reactiva/ albúmina más bajo se correlaciona significativamente con la muerte hospitalaria. A su vez otras variables que se correlacionaron con la muerte fueron la edad y el puntaje SOFA.

Palabras clave: sepsis, índice proteína C reactiva/ albúmina, qSOFA, SOFA, mortalidad.

ABSTRACT

Background. Sepsis continues to be a major cause of morbidity and mortality worldwide. The inflammatory response is important in the pathophysiology of sepsis and the impact of inflammation may worsen comorbidities by modifying the patient's prognosis. The third international consensus for the definition of sepsis and septic shock states that a diagnosis of sepsis can be made using the qSOFA and SOFA scales with a score ≥ 2 in both. The aim of this study is to determine if there is a correlation between these scales and the c-reactive protein / albumin index that establishes its usefulness as a diagnostic tool.

Material and methods. This is a cross-sectional, analytical, retrospective and observational study in patients from the General Hospital de Xoco, SEDESA upon admission to the emergency department. Patients with a diagnosis of sepsis were selected using the qSOFA or SOFA scales. Subsequently, the variables were correlated with the c-reactive protein / albumin index. For the description of the results we used central tendency measures such as mean, median, standard deviations and percentiles. Significance analyzes were chosen according to the distribution of the variables, using Spearman correlation coefficient, chi2, ANOVA according to the case. We established an alpha error of 5% for statistical significance with $p \leq 0.05$.

Results. No statistically significant correlation was established between the qSOFA ($p = 0.79$) and SOFA ($p = 0.40$) scores with the PCR / albumin index. However, when analyzing the correlation of this index with other variables of study, it is observed that it is significantly lower (10.71 ± 4.83 vs 6.66 ± 4.37) in the female sex ($p = 0.03$). No correlation was found with the infectious focus ($p = 0.48$) and comorbidities ($p = 0.57$) of the included patients. Likewise, a statistically significant relation of the c-reactive protein / albumin index with hospital death was found with a value of $p = 0.05$, however, paradoxically higher mortality was found at a lower index. Other variables that correlated significantly with death were age ($p = 0.01$) and SOFA ($p =$

0.02). There was a higher mortality related to the female sex (86% vs 14%) ($p = 0.002$).

Conclusions. There is no significant correlation between the c-reactive protein / albumin index and the qSOFA and SOFA score in the diagnosis of sepsis, so it is not possible to establish its usefulness as a diagnostic tool. A relationship between index and sex was found to be the first significantly lower in females. A lower c-reactive protein / albumin index was found to correlate significantly with hospital death. Other variables that correlated with death were age and SOFA score.

Key words: sepsis, C-reactive protein / albumin index, qSOFA, SOFA, mortality.

INTRODUCCIÓN

ANTECEDENTES

La sepsis sigue siendo una entidad con una fisiopatología no bien entendida, la cual puede definirse como un conjunto de manifestaciones que son resultado de la respuesta aumentada y desmedida del huésped contra un organismo infectante. Durante la misma hay una activación de los sistemas pro y antiinflamatorios de manera temprana, causando cambios no inmunológicos a nivel cardiovascular, neuronal, hormonal, metabólico y de la cascada de coagulación¹. Esta entidad continúa siendo la mayor causa de mortalidad y morbilidad a nivel mundial. Constituye la primera causa de admisión a la Unidad de Cuidados Intensivos y en este servicio también está asociada con altos índices de morbimortalidad².

En el tercer consenso internacional para la definición de sepsis y choque séptico se establece la definición operacional para el uso de los trabajadores de la salud que consiste en el reconocimiento de falla orgánica en presencia o sospecha de infección, dejando de lado el término sepsis severa. Ésta puede ser demostrada por diversas escalas, dentro de las más validadas se encuentra SOFA, este modelo considera un puntaje de 2 ó mayor como positivo para sepsis con presencia de foco infeccioso sospechado o diagnosticado, o la elevación de 2 puntos sobre un basal previo³. Esta evaluación puede encontrarse limitada al no contar con paraclínicos completos al ingreso del paciente.

La escala SOFA (Sequential Organ Failure Assessment) ha sido rápidamente adoptada por los especialistas en Medicina Crítica, fue desarrollada originalmente en 1996 por Vincent et al para evaluar la presencia de falla orgánica en pacientes con sepsis, ésta fue adoptada más tarde en el año 2002 por Peres Bota et al para predecir mortalidad en los pacientes en críticamente enfermos o en estado de choque de diferentes etiologías. Desde entonces muchos investigadores la han adoptado o recomendado para predecir mortalidad en los pacientes en las unidades de cuidados intensivos.⁴ Se trata de un sistema de medición diaria de fallo orgánico múltiple, que mide seis disfunciones orgánicas: Respiración (PaFiO₂), coagulación (plaquetas 10³/mm³), hígado (bilirrubinas mg/dL), Cardiovascular (hipotensión), Sistema Nervioso Central (escala de coma de Glasgow) y renal (creatinina mg/ dL o flujo urinario ml/día), puntuando cada órgano de 0 (normal) a 4 (el más anormal), proporcionando una puntuación diaria de 0 a 24 puntos. La evidencia respalda la utilidad de esta evaluación sin embargo su determinación puede encontrarse limitada de manera inicial hasta obtener los estudios de laboratorio posteriores al ingreso del paciente.

En el año 2016 el tercer consenso internacional para la definición de sepsis plantea la realización de manera inicial del qSOFA, que es un modelo resumido del SOFA completo, mismo que ha demostrado rendimiento similar a la versión completa, tomando en cuenta las siguientes variables clínicas: Estado mental deteriorado medido por Escala de Coma de Glasgow de 13 puntos o menos, frecuencia respiratoria mayor de 22, presión arterial sistólica menor de 100 mmHg con

sospecha o presencia de infección, un puntaje ≥ 2 nos permite realizar diagnóstico de sepsis³.

Cuadro 1. Escala SOFA (Sepsis – related Organ Failure Assessment)					
	0	1	2	3	4
Respiración					
PaO ₂ /FiO ₂ (mmHg) ^o	>400	<400	<300	<200	<100
SaO ₂ /FiO ₂	≤ 220	221 – 301	142 – 220	67 – 141	<67
Coagulación					
Plaquetas 10 ³ /mm ³	>150	<150	<100	<50	<20
Hígado					
Bilirrubina (mg/dL)	<1.2	1.2 – 1.9	2 – 5.9	6 – 11.9	>12
Cardiovascular					
Tensión arterial	PAM \geq 70 mmHg	PAM < 70 mmHg	Dopamina a <5 μ g o dobutamina a cualquier dosis	Dopamina a dosis de 5.1 – 15 μ g o Epinefrina a \leq 0.1 gammas o Norepinefrina \leq 0.1 gammas	Dopamina a dosis de >15 μ g o Epinefrina > 0.1 gammas o Norepinefrina > 0.1 gammas

Sistema Nervioso Central Escala de Coma de Glasgow	15	13 – 14	10 – 12	6 – 9	< 6
Renal Creatinina (mg/dL) o flujo urinario ml/d	< 1.2	1.2 – 1.9	2 – 3.4	3.5 – 4.9 <500	>5 <200

En el año 2016 el tercer consenso internacional para la definición de sepsis plantea la realización de manera inicial del qSOFA, que es un modelo resumido del SOFA completo, mismo que ha demostrado rendimiento similar a la versión completa, tomando en cuenta las siguientes variables clínicas: Estado mental deteriorado medido por Escala de Coma de Glasgow de 13 puntos o menos, frecuencia respiratoria mayor de 22, presión arterial sistólica menor de 100 mmHg con sospecha o presencia de infección, un puntaje ≥ 2 nos permite realizar diagnóstico de sepsis³.

La respuesta inflamatoria es importante en la fisiopatología de la sepsis y el impacto de la inflamación puede empeorar las enfermedades crónicas lo cual es el mayor determinante de resultados adversos a largo plazo.⁵

Los biomarcadores pueden ser utilizados como factores pronósticos independientes para evaluar la mortalidad en pacientes con sepsis constituyendo así una medición objetiva que refleja el proceso inflamatorio y la respuesta del mismo al tratamiento.⁵ La proteína C reactiva desde su primera descripción por Tillet y Francis ha ganado un rol muy importante como marcador de la inflamación en curso, denominada así por su capacidad para precipitar el polisacárido C somático de *Streptococcus pneumoniae*, fue la primera proteína de fase aguda que se describe y es un marcador sistémico exquisitamente sensible de inflamación y daño tisular.¹² El rol biológico de esta proteína de fase aguda es facilitar la remoción de microorganismos y tejido necrótico mediante la activación de cascadas mediadas por células citotóxicas en adición al sistema del complemento. Dentro de las aplicaciones clínicas que se proponen para este marcador biológico se incluyen diagnóstico, marcador de severidad de la enfermedad y respuesta al tratamiento.²

Trabajos recientes han encontrado que la concentración de proteína C reactiva es útil para predecir el resultado de los pacientes en el medio hospitalario y al alta de la unidad de cuidados intensivos. Una concentración incrementada de PCR al egreso de la UCI es un predictor independiente de muerte hospitalaria, así como de readmisión a la UCI.² Existen también estudios que asocian los niveles de proteína C reactiva con el diagnóstico y la evolución intrahospitalaria en los pacientes con NAVM (neumonía asociada a la ventilación mecánica).⁶

La albúmina además de regular el transporte y la disponibilidad de numerosos compuestos químicos y moléculas en el sistema vascular sanguíneo⁹, es también un potente marcador pronóstico en enfermedades infecciosas, ya que sus niveles disminuyen durante la respuesta en la fase aguda de los procesos infecciosos.⁶ La sepsis puede inducir hipoalbuminemia debida a diferentes mecanismos fisiopatológicos y ésta a su vez puede exacerbar la severidad de la primera. Por lo que muchos estudios han analizado la administración de albúmina dentro del terreno de los coloides para la reposición de fluidos en la sepsis y choque séptico. De manera controversial un estudio multicéntrico abierto observó que la reposición de albúmina junto con cristaloides no mejora la supervivencia de los pacientes con sepsis severa (Caironi et al., 2014). Estos hallazgos indican que si bien la albúmina no ofrece una ventaja terapéutica puede tener funciones y atributos especiales como por ejemplo como indicador de riesgo y pronóstico. Al momento pese a los resultados de distintos estudios, no es posible atribuir de manera directa la mortalidad a la hipoalbuminemia.⁸

Factores pronósticos establecidos como la depleción nutricional, medida en función del IMC (índice de masa corporal), niveles de albúmina e indicadores de inflamación sistémica como la proteína C reactiva parecen ser determinantes mayores de hospitalización y riesgo de muerte en etapas finales de la enfermedad respiratoria. La capacidad de predicción de SOFA, IMC, Proteína C reactiva y albúmina es sencilla, no costosa y además son marcadores dinámicos en los pacientes críticos

que requieren ventilación mecánica, sin embargo, ha sido estudiada por muy pocos autores.⁹

En otro contexto clínico Takahashi et. al.¹⁰ menciona que el desgaste energético – protéico y la inflamación crónica son prevalentes en pacientes con enfermedad renal crónica terminal. Por lo que realiza un estudio en pacientes que inician terapia con hemodiálisis y utiliza la combinación de la albúmina sérica, proteína C reactiva, índice de masa corporal como predictor de muerte y enfermedad cardiovascular en estos pacientes.

La relación Proteína C reactiva/ Albúmina se ha utilizado también como marcador pronóstico en pacientes con cáncer, Ting et. al.¹¹ Varios estudios han indicado que los niveles de Proteína C reactiva se correlacionan con la progresión de la enfermedad en varios tipos de cáncer. Se ha reportado que la albúmina sérica puede ser un marcador de recurrencia de tumor. El valor pronóstico de la Proteína C reactiva (PCR) y la albúmina es desconocido aunque pueden tener valores pronósticos independientes, se ha mostrado que la relación PCR/ albúmina está asociada significativamente al pronóstico de pacientes con cáncer.

Las dos proteínas previamente mencionadas forman parte de un grupo denominado proteínas de fase aguda cuya característica principal es que varían su concentración plasmática al menos un 25% en respuesta al estímulo de ciertas citosinas

producidas durante diferentes tipos de procesos inflamatorios en los cuales hay implicado algún grado de daño tisular. ¹⁵

Las proteínas de fase aguda se dividen de acuerdo a su aumento o disminución durante la respuesta inflamatoria en positivas y negativas respectivamente. Las proteínas de fase aguda positivas forman parte del sistema inmune innato, donde cumplen diferentes funciones fisiológicas. Algunas actúan destruyendo o inhibiendo el crecimiento de microorganismos, por ejemplo, la proteína C reactiva, la proteína fijadora de manosa, factores del complemento, ferritina, ceruloplasmina, amiloide A sérico y haptoglobina. Otras proveen una retroalimentación negativa a la respuesta inmune tal es el caso de las serpinas. ¹⁶

La alfa 2-macroglobulina y los factores de coagulación modulan al proceso de coagulación, principalmente estimulándolo. Este efecto procoagulante podría limitar una infección atrapando a los organismos patógenos en coágulos sanguíneos. Además, algunos productos del sistema de coagulación pueden contribuir al sistema inmunológico innato favoreciendo un incremento en la permeabilidad vascular, y actuando como agentes quimiotácticos para las células fagocíticas.

Las proteínas de fase aguda negativas disminuyen su concentración durante la inflamación. Algunos ejemplos son la albúmina, transferrina, transtiretina, proteína

transportadora de retinol, antitrombina, transcortina. La disminución de estas proteínas puede ser utilizada como marcadora de inflamación. El papel fisiológico de esta síntesis disminuida de proteínas es generalmente resguardar aminoácidos para la producción de proteínas de fase aguda positivas en forma más eficiente, o disminuir la concentración sérica de sustancias esenciales para el metabolismo microbiano, tales como el hierro.¹⁷

De acuerdo a lo previamente descrito dado el cambio que se produce en la síntesis de proteínas a nivel hepático por el proceso séptico se propone que un índice que incluya Proteína C reactiva y albúmina, la primera en el numerador y la segunda en el denominador será mayor en el proceso séptico y tendrá una correlación directamente proporcional con el puntaje qSOFA y SOFA en los pacientes.

PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

Existen diversas formas de evaluar al paciente séptico en el medio hospitalario, sin embargo, de manera inicial en la mayoría de los hospitales generales no se dispone de todos los datos para realizar escalas pronósticas y diagnósticas de sepsis. Existen marcadores bioquímicos de fácil determinación que presentan cambios en la respuesta aguda de los procesos sépticos, tal es el caso de la proteína c reactiva que se eleva y la albúmina que disminuye. Por tal motivo se propone que un índice que considere ambos marcadores, el primero en el numerador y el segundo en el denominador puede relacionarse con el puntaje qSOFA en el diagnóstico de sepsis.

PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN

¿El índice Proteína C reactiva/ Albúmina es útil para el diagnóstico de sepsis?

JUSTIFICACIÓN

Es de suma importancia contar con herramientas sencillas que nos permitan realizar el diagnóstico de sepsis de manera temprana, ya que el diagnóstico y tratamiento oportuno mejoran el pronóstico del paciente.

El estudio es de baja complejidad por lo que su elaboración es muy factible, además no requiere recursos económicos extra a los incluidos dentro de la atención de los pacientes.

HIPÓTESIS

- Ho: No existe una relación estadísticamente significativa entre el índice Proteína C reactiva/albumina y el puntaje qSOFA y/o SOFA en los pacientes con sepsis.
- Ha: Existe una relación estadísticamente significativa entre el índice Proteína C reactiva/albumina y el puntaje qSOFA y/o SOFA en los pacientes con sepsis.

OBJETIVOS

General

- Determinar si existe correlación entre el índice Proteína C reactiva/albumina y el puntaje qSOFA y/o SOFA en los pacientes con sepsis.

Específicos

- Determinar si existe una relación directa o inversamente proporcional de los niveles de Proteína C reactiva y qSOFA en los pacientes con sepsis
- Establecer un punto de corte probable en el índice Proteína C Reactiva/ Albúmina para el diagnóstico de sepsis
- Analizar las características demográficas que pueden modificar dicho índice.

MATERIAL Y MÉTODOS

DISEÑO DEL ESTUDIO

Se estudiaron pacientes hospitalizados en diferentes servicios del Hospital General de Xoco, SEDESA a su ingreso al servicio de urgencias. Se eligieron pacientes con diagnóstico de sepsis sin importar la etiología de la misma, así como servicio tratante definitivo (Medicina Interna o Cirugía General). Se realizó determinación de constantes vitales, valoración de estado mental (mediante escala de coma de Glasgow) así como cálculo de qSOFA, posteriormente se procedió a tomar exámenes de laboratorio, los cuales incluyeron Proteína C reactiva y albúmina. Y finalmente con los análisis de laboratorio se realizó determinación de puntaje SOFA. Aquellos que cumplieron con diagnóstico de sepsis por qSOFA o SOFA fueron incluidos en el estudio de acuerdo a los criterios de selección de la muestra que se comentan más adelante.

El estudio se realizó con base a las normas bioéticas de la declaración de Helsinki y previa aprobación por el comité de bioética de la unidad hospitalaria.

Tipo de estudio

Transversal analítico, observacional, retrospectivo.

DEFINICIÓN DE VARIABLES

Variable	Descripción	Unidades de medición	de Tipo de variable
Puntuación qSOFA	Escala que predice la presencia de infección en los pacientes, a través de la medición de parámetros clínicos: PAS <100 mmHg, FR > 22 rpm, nueva alteración del estado metal	De 1 – 3 puntos	Cuantitativa discreta Variable Dependiente

SOFA	Sistema de medición diaria de fallo orgánico múltiple, que mide seis disfunciones orgánicas: Respiración (PaFiO ₂), coagulación (plaquetas 10 ³ /mm ³), hígado (bilirrubinas mg/dL), Cardiovascular (hipotensión), Sistema Nervioso Central (escala de coma de Glasgow) y renal (creatinina mg/ dL o flujo urinario ml/día).	Cada órgano se clasifica de 0 (normal) a 4 (el más anormal), proporcionando una puntuación diaria de 0 a 24 puntos.	Cuantitativa discreta Variable Dependiente
Albúmina	Proteína sérica con función primordialmente transportadora, de síntesis hepática	g/dL	Cuantitativa continua Variable Independiente
Proteína C reactiva	Marcador de inflamación que se eleva en respuesta a proceso infeccioso	mg/ dL	Cuantitativa continua Variable independiente
Índice Proteína C reactiva/ albúmina	Resultado de la división de la cuantificación de PCR entre los niveles séricos de albúmina		Cuantitativa continua Variable Dependiente

SELECCIÓN DE LA MUESTRA

CRITERIOS DE INCLUSIÓN:

- Pacientes mayores de 16 años con diagnóstico clínico de sepsis
- Pacientes con puntaje de qSOFA ≥ 2 o SOFA ≥ 2
- Que cuenten con determinación de gasometría arterial, biometría hemática, creatinina, bilirrubinas, proteína C reactiva y albúmina al ingreso hospitalario

CRITERIOS DE NO INCLUSIÓN:

- Pacientes que no sean de reciente ingreso hospitalario
- Con antecedente de desnutrición protéico calórica severa (ya sea secundaria a baja ingesta o asociada a enfermedades crónicas)
- Con enfermedades reumatológicas
- Con diagnóstico de Cáncer
- Con antecedente de antibióticoterapia reciente

CRITERIOS DE EXCLUSIÓN:

- Pacientes que no deseen participar en el protocolo de estudio.
- Pacientes a los que dentro de su estancia hospitalaria se les diagnostique alguna enfermedad crónica que modifique los valores de PCR y albúmina.

TIPO DE MUESTREO

En función del universo para la obtención de la muestra y para satisfacer las características requeridas para el ingreso al estudio se realizó un muestreo no probabilístico, por conveniencia.

CÁLCULO DEL TAMAÑO DE LA MUESTRA

El tamaño muestral para este estudio fue calculado en base para obtener una $p \leq 0.05$ con un intervalo de confianza de 95%, usando la siguiente fórmula:

$$n = \frac{z^2 (PQ)}{d^2}$$

Donde:

n= tamaño de la muestra

z= es el valor de la desviación normal, igual a 1.96 para un nivel de significancia del 5%

P= Prevalencia de la característica en la población

Q= 1 -P

d= precisión (en cuanto se aleja la muestra del verdadero porcentaje del universo)

Si sustituimos la fórmula:

$$n = \frac{1.96^2 ((0.50)(1 - 0.50))}{0.2^2} = 24.5$$

Se considerarán 30 pacientes para fines del estudio. Tomando en cuenta una prevalencia del 50%.

ANÁLISIS ESTADÍSTICO

Para la descripción de los resultados se utilizaron medidas de tendencia central como media, mediana, desviaciones estándar y percentiles de acuerdo a los tipos de variables (cualitativas nominales, cuantitativas continuas o discretas). Los análisis de significancia se eligieron de acuerdo a la distribución de las variables (paramétricas y no paramétricas), utilizando coeficiente de correlación de Spearman, χ^2 , ANOVA según fuera el caso. Los cálculos previamente descritos se llevaron a cabo en el programa STATA en su versión 11.0.

RESULTADOS

Se estudiaron un total de 30 pacientes a su llegada al servicio de urgencias del Hospital General de Xoco que cumplieron con el diagnóstico de Sepsis de acuerdo a puntaje qSOFA o SOFA, de los cuales 20 (67%) fueron hombres y 10 (33%) mujeres (ver Gráfica 1), con una edad media de 46.85 ± 14.75 para los hombres y 59.6 ± 21.47 para las mujeres. Los pacientes incluidos se clasificaron de acuerdo al foco infeccioso (tejidos blandos, gastroenteritis probablemente infecciosa, neumonía, abdominal quirúrgico, sinusitis, urinario) (ver Gráfica 2), comorbilidades (diabetes mellitus, hipertensión arterial, gota, hipotiroidismo, epilepsia, poliposis adenomatosa familiar) (ver Gráfica 3). Las características previamente mencionadas se resumen en la tabla 1.

Tabla 1: Descripción general de la muestra (variables nominales)

Variable	Frecuencia n=30	%
Sexo		
Hombre	20	67
Mujer	10	33
Foco Infeccioso		
Tejidos Blandos	5	17
GEPI	2	7
Neumonía	15	50
Abdominal	4	13
Sinusitis	1	3
Urinario	3	10
Comorbilidades		
Ninguno	15	50
DM2	6	20
HAS	3	10
Gota	2	7
Hipotiroidismo	1	4

Epilepsia	1	3
Poliposis adenomatosa Familiar	1	3
qSOFA		
0	7	23
1	10	33
2	11	37
3	2	7

Se realizó determinación de índice de masa corporal, así como toma de exámenes de laboratorio y gasometría arterial dentro de los cuales se incluyeron glucosa, creatinina, bilirrubinas, biometría hemática para el cálculo del SOFA, así como albúmina y proteína C reactiva. Se valoró el estado mental de acuerdo a escala de coma de Glasgow. (Ver tabla 2).

Tabla 2: Descripción general de la muestra (variables numéricas)

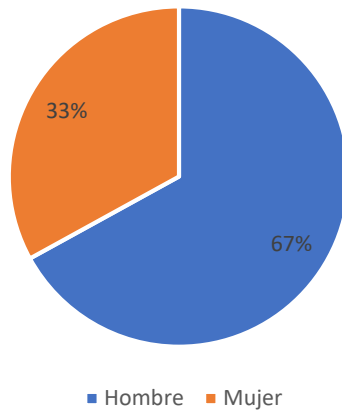
Variable	Media o mediana	DE o p25-75
Edad	51 ^δ	± 17.97
Albúmina	2.45 ^δ	± 0.80
Proteína C reactiva	21.33 ^δ	± 11.26
SOFA*	6 [£]	[4 -7]
IMC*	27.5 [£]	[22.4 – 30.1]
Índice Proteína C reactiva/ Albúmina	9.36 ^δ	±5

* Éstas variables tuvieron una distribución no paramétrica por lo que se utilizó mediana y p25- p75.

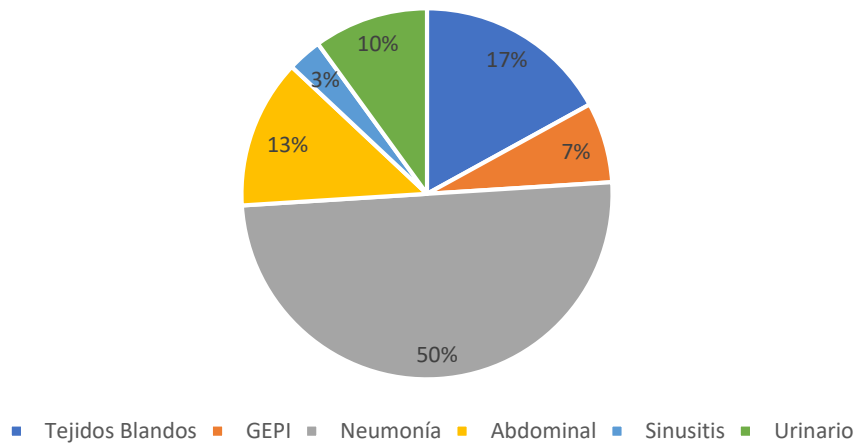
^δ Media

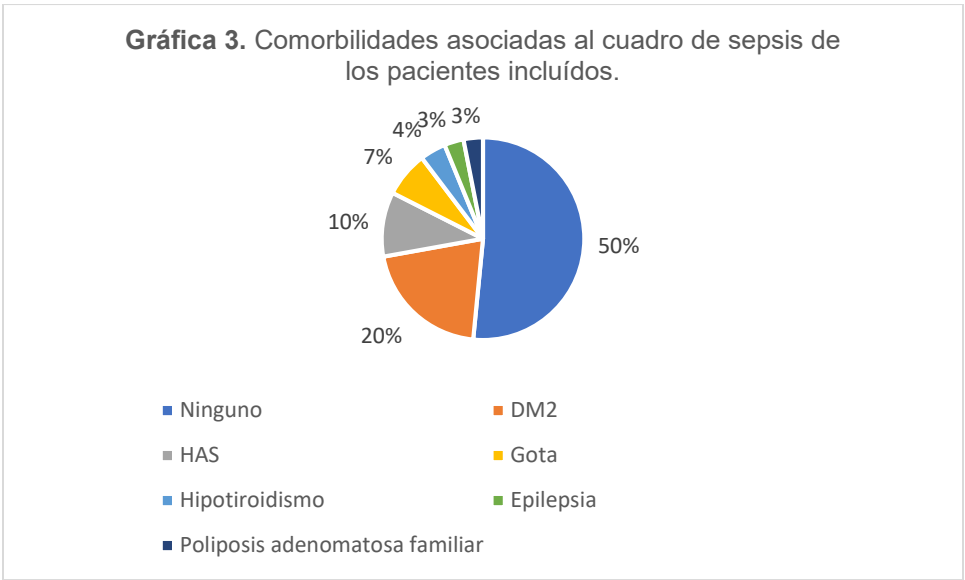
[£]Mediana

Gráfica 1. Sexo de los pacientes con diagnóstico de sepsis hospitalizados en el servicio de urgencias incluidos en el estudio.

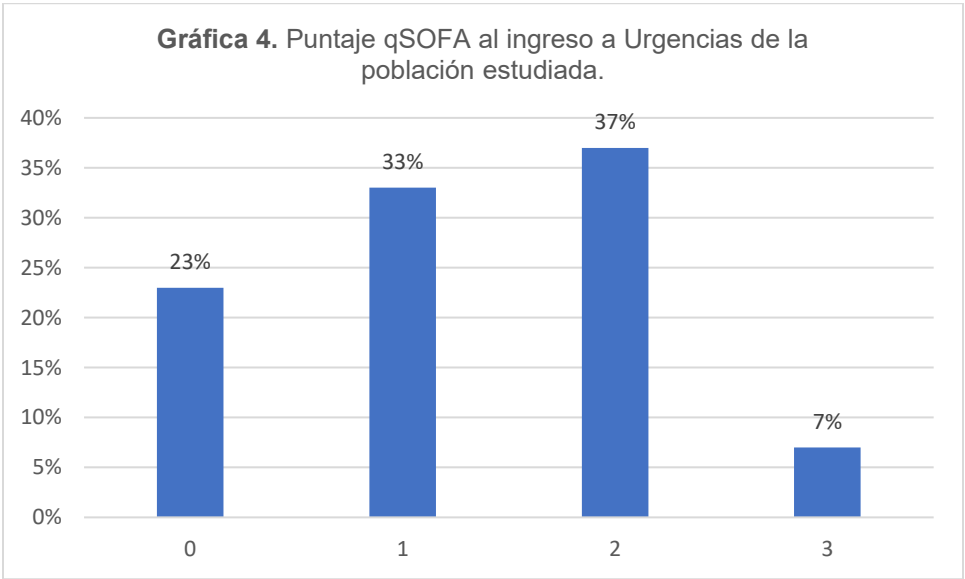


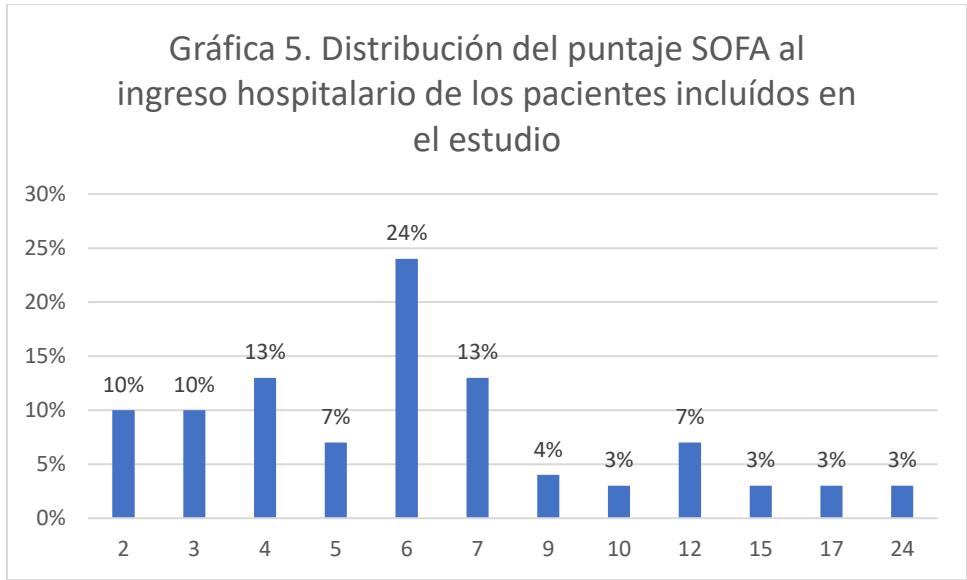
Gráfica 2. Foco infeccioso causante de sepsis de los pacientes incluidos en el estudio.





Como se observa en la tabla número 1 la distribución del qSOFA en la población estudiada se ubicó en su mayoría fuera del rango para el diagnóstico de sepsis (0 y 1), sin embargo, gracias a la consideración y cálculo del puntaje SOFA al ingreso hospitalario fue posible incluir a los pacientes en el estudio cuando el puntaje de ésta última escala fue ≥ 2 . En las gráficas 4 y 5 pueden observarse los porcentajes de distribución de los puntajes de las escalas previamente mencionadas en nuestra población de estudio.



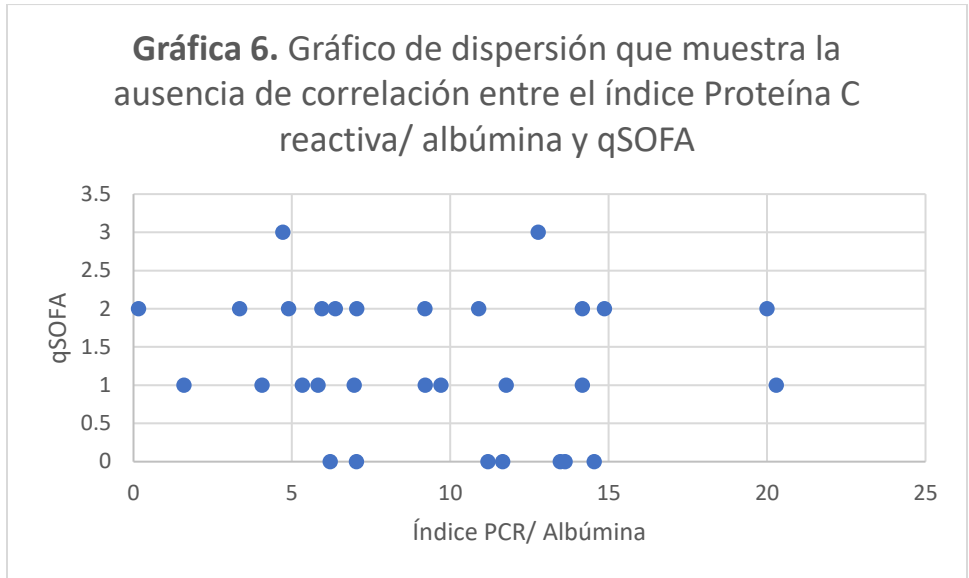


CORRELACIÓN DEL ÍNDICE PROTEÍNA C REACTIVA/ ALBÚMINA CON PUNTAJES qSOFA y SOFA.

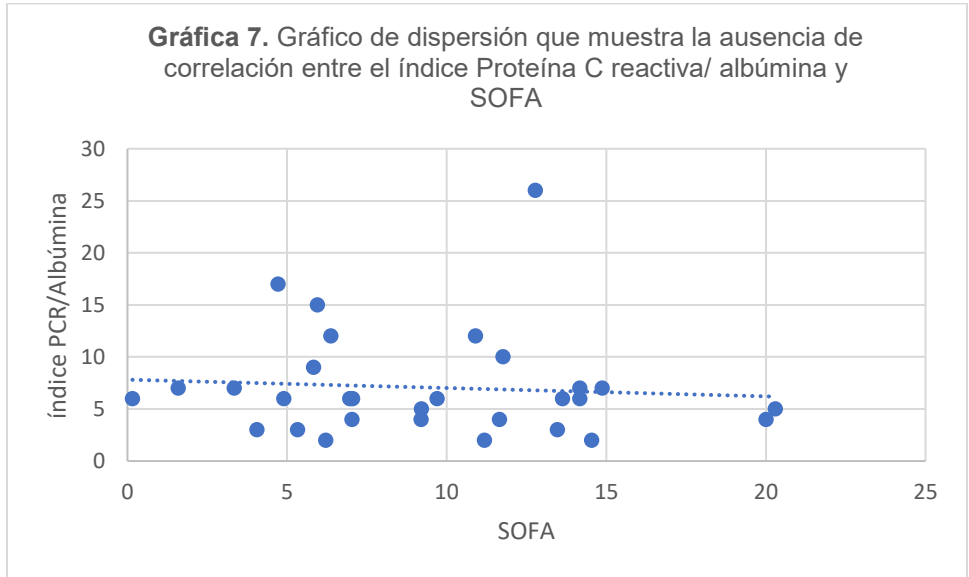
Para establecer para establecer si existía diferencia en la relación Proteína C reactiva/ albúmina entre los grupos con diferente puntaje de qSOFA, se realizó la prueba ANOVA, la cual arrojó un resultado de $p=0.79$, resultando no significativa. En la tabla número 3 se encuentran las medias de distribución del índice en cada puntaje de la escala, en donde a simple vista se puede observar que no existe relación entre los valores de ambos, siendo concordante con el resultado de la prueba estadística.

Tabla 3. Correlación del índice PCR/ Albúmina y qSOFA

qSOFA	0	1	2	3	ANOVA
PCR/ALBÚMINA	11.10 ± 3.18	8.88 ± 5.47	8.81 ± 5.76	8.74 ± 4.71	$p= 0.79$



En el caso del estudio de la relación existente entre el índice proteína c reactiva/ albúmina con el puntaje SOFA se utilizó el coeficiente de correlación de Spearman el cual resultó en -0.09 con una $p = 0.40$.



Posteriormente se procedió a buscar si existían diferencias en el índice proteína C reactiva/ albúmina entre los subgrupos de acuerdo al sexo de los pacientes, foco infeccioso causante de sepsis y comorbilidades obteniéndose los siguientes resultados:

Tabla 4. Correlación del índice PRC/Albumina con diversas variables

Variable	Media de índice Proteína C reactiva/ albúmina	P
Sexo		
Hombre	10.71 ± 4.83	0.03
Mujer	6.66 ± 4.37	
Foco Infeccioso		
Tejidos Blandos	12.55 ± 4.98	0.48
GEPI	6.1 ± 0.38	
Neumonía	8.71 ± 5.64	
Abdominal	9.37 ± 3.81	
Sinusitis	14.87	
Urinario	7.65 ± 3.12	
Comorbilidades		
Ninguno	10.40 ± 5.42	0.57
DM2	6.76 ± 4	
HAS	8.02 ± 3.23	
Gota	8.76 ± 7.65	
Hipotiroidismo	4.71	
Epilepsia	14.17	
Poliposis adenomatosa familiar	13.47	

Como puede observarse existe una diferencia estadísticamente significativa del índice Proteína C reactiva/ albúmina entre ambos sexos siendo este mayor en el caso de los hombres. En el resto de las variables no se encontraron diferencias estadísticamente significativas.

MORTALIDAD

De manera adicional a lo ya evaluado se realizó un registro de la mortalidad en los pacientes incluidos en el estudio, el tiempo de estancia hospitalaria más prolongado fue de 10 días, por lo que el desenlace descrito corresponde a ese periodo de tiempo. Los resultados de este análisis se observan en las tablas 5 y 6.

Tabla 5. Mortalidad de acuerdo a variables cuantitativas

Variable	Sobrevive	No sobrevive	p
PCR/ albúmina	10.31 ± 4.73	6.24 ± 4.92	0.05
Edad	44.39 ± 13.71	73.14 ± 11.55	0.01
SOFA	5.91 ± 4.86	10.85 ± 4.29	0.02
IMC	28.10 ± 6.58	25.56 ± 4.41	0.35

Tabla 6. Mortalidad de acuerdo a variables categóricas

Variable	Sobrevive (%)	No sobrevive (%)	p
Sexo			
Hombre	19 (83)	1 (14)	0.002 M:H 12:1
Mujer	4 (17)	6 (86)	
Foco infeccioso			
Tejidos blandos	5 (21.7)	*	0.23
GEPI	9 (4.4)	1(14)	
Neumonía	1 (39.1)	6(86)	
Abdominal	4 (17.4)	*	
Sinusitis	1 (4.4)	*	
Urinario	3 (13)	*	
Comorbilidades			
Ninguna	14(61.5)	1(29)	0.05
DM2	4(17.5)	2(29)	
HAS	1(4)	2(14)	
Gota, hiperuricemia	1(4)	1(14)	
Hipotiroidismo	1(4)	1(14)	

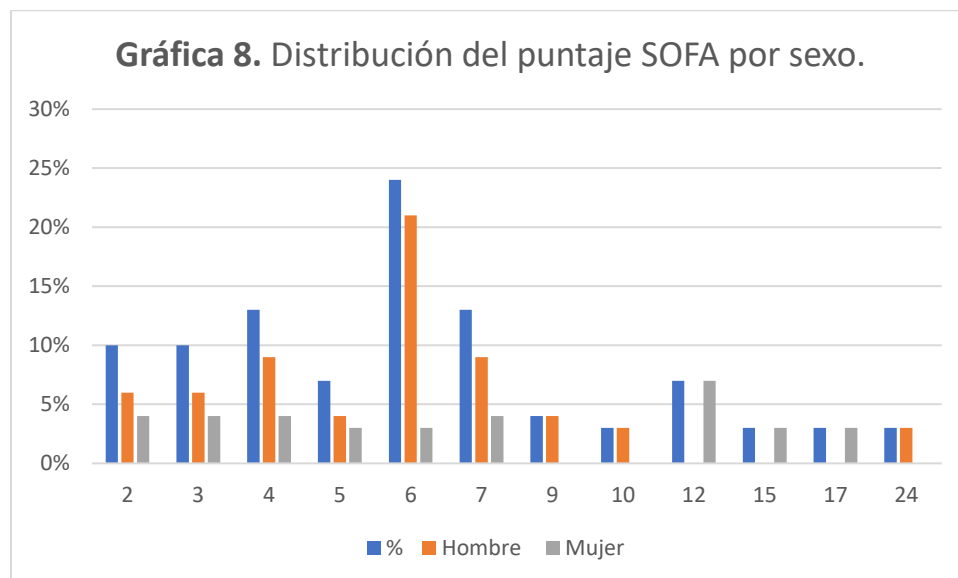
Epilepsia	1(4)	*
Poliposis adenomatosa familiar	1(4)	*

* No hubo defunciones

Para la comparación de promedios del índice proteína C reactiva/ albúmina de acuerdo a la mortalidad se realizó prueba T de student y se encontró una diferencia estadísticamente significativa muerte = 6.24 contra no muerte = 10.31 (p= 0.05).

Se observa además que la edad y el puntaje SOFA, tienen una relación estadísticamente significativa con la mortalidad. Sin embargo, no es posible observar una relación entre estas tres variables.

Se observa también que hay una mayor mortalidad en el sexo femenino lo cual según se observa en la gráfica 8 puede deberse que las participantes en el estudio tuvieron una puntuación mayor de SOFA.



DISCUSIÓN

La sepsis continúa siendo una de las mayores causas de morbimortalidad a nivel mundial, debido a esto, los estudios para desarrollar escalas que permitan su diagnóstico más temprano y tratamiento oportuno continúan siendo una de las principales líneas de investigación en esta área.

En el año 2016 se publica el tercer consenso internacional para la definición de sepsis y choque séptico que propone la utilización de la escala qSOFA asociada a infección para el diagnóstico temprano de ésta entidad³.

Por otro lado, la escala SOFA es de las más empleadas para el diagnóstico de sepsis con un puntaje mayor o igual a 2 o elevación de dos puntos sobre el basal previo³, sin embargo, esta escala cuenta con la limitante de no poder ser calculada hasta la obtención de los exámenes de laboratorio iniciales.

La respuesta inflamatoria es importante en la fisiopatología de la sepsis y puede influir en el comportamiento de las comorbilidades del paciente y los resultados a largo plazo⁵. La medición de esta respuesta puede llevarse a cabo mediante la determinación de diferentes biomarcadores, dentro de los cuales se encuentran las proteínas de fase aguda como la Proteína C reactiva y la albúmina.

Ranzani et al (2013), propone la utilización de un índice proteína C reactiva/ albúmina para predecir la mortalidad a 90 días de los paciente con sepsis en la unidad de cuidados intensivos encontrando en sus resultados que la proteína C reactiva es útil para predecir el resultado de los pacientes en el medio hospitalario y después del egreso de la UCI así como también que la concentración alta de PCR es un predictor independiente de muerte hospitalaria, así como de readmisión a la unidad de cuidados intensivos.² Existen también estudios que asocian los niveles de proteína C reactiva con el diagnóstico y la evolución intrahospitalaria en los

pacientes con NAVM.⁶ Ting et al utilizaron también este índice como marcador pronóstico en pacientes con cáncer de pulmón.

Nuestro estudio intentó demostrar la utilidad del índice proteína c reactiva/ albúmina para el diagnóstico de sepsis, esto mediante el establecimiento de una correlación con las escalas qSOFA y SOFA.

Como se puede observar en los resultados, no hubo diferencias estadísticamente significativas del puntaje PCR/ albúmina con los distintos puntajes de qSOFA ($p=0.79$) y SOFA ($p= 0.40$). Al analizar la correlación de dicho índice con otras variables de estudio se observa que es significativamente menor en el sexo femenino ($p= 0.03$), sin que tengamos una explicación plausible al respecto. No se encontró correlación con el foco infeccioso ($p=0.48$) y comorbilidades ($p=0.57$) de los pacientes incluidos.

Se encontró una relación estadísticamente significativa del índice proteína c reactiva/ albúmina con la muerte hospitalaria con un valor de $p= 0.05$, sin embargo, pese a lo esperado se encontró mayor mortalidad a menor índice. Otras variables que se relacionaron con la muerte fueron la edad ($p= 0.01$) y SOFA ($p=0.02$).

Se encontró una mayor mortalidad relacionada con el sexo femenino, sin embargo, como puede verse en la gráfica 8, esto se debe a que la mayor parte de la población con puntaje SOFA más alto perteneció a este sexo.

Estudios previos utilizando el índice proteína C reactiva/ albúmina se han realizado con fin de encontrar la utilidad de éste como factor pronóstico en paciente críticamente enfermos en la Unidad de Cuidados Intensivos, pacientes con cáncer o enfermedad renal crónica. Sin embargo, este es el primero que intenta averiguar el valor de este índice como herramienta diagnóstica de sepsis.

De manera adicional en este estudio se logra establecer una relación entre la mortalidad y el índice proteína c reactiva/ albúmina, sin embargo, esta relación fue inversamente proporcional, esto podría explicarse por un defecto en la respuesta inflamatoria que impide que reactantes de fase aguda como la proteína C reactiva, se eleven de manera temprana, empeorando así el pronóstico.

CONCLUSIONES

No existe una relación significativa entre el índice proteína c reactiva/ albúmina y el puntaje qSOFA y SOFA en el diagnóstico de sepsis, por lo que no es posible establecer su utilidad como herramienta diagnóstica.

Se encontró una relación entre el índice y el sexo siendo el primero significativamente menor en el sexo femenino.

Se encontró que un índice proteína c reactiva/ albúmina más bajo se correlaciona significativamente con la muerte hospitalaria. A su vez otras variables que se correlacionaron con la muerte fueron la edad y el puntaje SOFA.

PERSPECTIVAS

Se propone la realización de estudios que analicen la respuesta hepática durante la fase inicial de la sepsis, para evaluar si una falla en la misma predispone a mayor mortalidad. Realizar un estudio comparativo de la respuesta de fase aguda en hombres y mujeres podría llevar a conclusiones que cambien el esquema terapéutico y abordaje inicial de la sepsis en estos pacientes. Se propone realizar un estudio multicéntrico que permita tener un número equivalente de pacientes del sexo masculino y femenino en cada puntaje de SOFA para establecer si en realidad la respuesta y mortalidad es distinta entre ambos.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Angus DC, van der Poll T. Severe sepsis and septic shock. *N Engl J Med*. 2013; 369(9):840–851. [PubMed: 23984731].
2. Ranzani OT., Zampieri FG. C-Reactive Protein/Albumin Ratio Predicts 90-Day Mortality of Septic Patients. *PLOS ONE*. March 2013 | Volume 8 | Issue 3 | e59321.
3. Singer M, Deutschman CS, Seymour CW, et al. The Third International Consensus Definitions for Sepsis and Shock Septic (Sepsis-3). *JAMA* 2016 February 23; 315(8): 801–810.
4. Cárdenas TM, Ensor J, Wakefield C, et al. Cross-validation of a Sequential Organ Failure Assessment score–based model to predict mortality in patients with cancer admitted to the intensive care unit. *Journal of Critical Care* (2012) 27, 673–680.
5. Kim HJ, Jin YA, Je ES. 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* | DOI:10.1371/journal.pone.0132109.
6. Hillas G, Vassilakopoulos T. C-reactive protein and procalcitonin as predictors of survival and septic shock in ventilator-associated pneumonia. *Eur Respir J* 2010; 35: 805–811.
7. N. Al-Subaie N., Reynolds T., Myers A., et. al. C-reactive protein as a predictor of outcome after discharge from the intensive care: a prospective observational study. *British Journal of Anaesthesia* 105 (3): 318–25 (2010).
8. Sun JK, Sun F, Wang X, et. al. Risk factors and prognosis of hypoalbuminemia in surgical septic patients. Risk factors and prognosis of hypoalbuminemia in surgical septic patients. *PeerJ* 3:e1267; DOI 10.7717/peerj.1267.
9. Bhattacharya B., Prashant A., Vishwanath P., et. al. Prediction of outcome and prognosis of patients on mechanical ventilation using body mass index,

- SOFA score, C-Reactive protein, and serum albumin. *Indian J Crit Care Med.* 2011 Apr-Jun; 15(2): 82–87. doi: 10.4103/0972-5229.83011.
10. Takahashi R., Ito T., Takahashi H., et. al. Combined Values of Serum Albumin, C-Reactive Protein and Body Mass Index at Dialysis Initiation Accurately Predicts Long-Term Mortality. *Am J Nephrol* 2012;36:136–143. DOI: 10.1159/000339940.
 11. Ting Zhou T., Zhan J., Hong S., et. al., Ratio of C-Reactive Protein/ Albumin is An Inflammatory Prognostic Score for Predicting Overall Survival of Patients with Small- cell Lung Cancer. *Nature. Scientific Reports* 5:10481. DOI: 10.1038/srep10481.
 12. Kinoshita A., Onoda H., Imai N.; et. al. The C-Reactive Protein/Albumin Ratio, a Novel Inflammation- Based Prognostic Score, Predicts Outcomes in Patients with Hepatocellular Carcinoma. *Ann Surg Oncol* (2015) 22:803–810. DOI 10.1245/s10434-014-4048-0.
 13. Lee P., Wu X. Review: Modifications of Human Serum Albumin and Their Binding Effect. *Curr Pharm Des.* 2015 ; 21(14): 1862–1865.
 14. Pepys M., Hirschfield GM. C-reactive protein: a critical update. *J. Clin. Invest.* 111:1805–1812 (2003). doi:10.1172/JCI200318921.
 15. Guillén JA., Hawkins M., Mislov BE., et.al. Reactantes de fase aguda y su impacto en el estado nutricional. *Rev Méd Cient* 2001: 14(1): 12 -18.
 16. Ritchie RF, Palomaki GE, Neveux LM, et.al. Reference distributions for the negative acute-phase serum proteins, albumin, transferrin, and transthyretin: a practical, simple and clinically relevant approach in a large cohort. *J. Clin. Lab. Anal.* (1999). 13 (6): 273-9. DOI:10.1002/(SICI)1098-2825.
 17. Ananian P, Hardwigsen J, Bernard D, Le Treut YP. Serum acute-phase protein level as indicator for liver failure after liver resection. *Hepatogastroenterology* (2005) 52 (63): 857-61.
 18. Cardoso CR, Leite NC, Salles GF. Prognostic Importance of C-Reactive Protein in High Cardiovascular Risk Patients With Type 2 Diabetes Mellitus: The Rio de Janeiro Type 2 Diabetes Cohort Study. *J Am Heart Assoc.* 2016 Oct 26;5(11). pii: e004554.