



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO

FACULTAD DE MEDICINA

DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO E INVESTIGACIÓN
PLAN ÚNICO DE ESPECIALIZACIONES MÉDICAS

INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL

VALOR DEL ÍNDICE PROTEÍNA C REACTIVA/ALBÚMINA SÉRICA
COMO PREDICTOR DE GRAVEDAD COMPARADO CON LOS
HALLAZGOS EN TOMOGRAFÍA DE TÓRAX DE PACIENTES CON
DIAGNÓSTICO DE COVID-19 EN EL HOSPITAL GENERAL
REGIONAL N°1 DEL IMSS "DR. CARLOS MACGREGOR SÁNCHEZ
NAVARRO".

TESIS

QUE PARA OBTENER EL TÍTULO DE ESPECIALISTA EN:
MEDICINA INTERNA

PRESENTA:
DRA. PAULINA MEDINA BAQUEIRO

ASESOR:

DR. LUIS GUILLERMO MORENO MADRIGAL

CIUDAD DE MÉXICO, OCTUBRE 2021



Universidad Nacional
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

Biblioteca Central



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.



**Universidad Nacional Autónoma de México
División de Posgrado e Investigación
Instituto Mexicano del Seguro Social
Dirección de Educación e Investigación en Salud
Hospital General Regional N°1
“Dr. Carlos MacGregor Sánchez Navarro”**



TÍTULO:

Valor del índice proteína C reactiva/albúmina sérica como predictor de gravedad comparado con los hallazgos en tomografía de tórax de pacientes con diagnóstico de COVID-19 en el Hospital General Regional N°1 del IMSS "Dr. Carlos MacGregor Sánchez Navarro".

PRESENTAN:

Dra. Paulina Medina Baqueiro

Dr. Luis Guillermo Moreno Madrigal

Servicio de Medicina Interna
Hospital General Regional N°1 “Dr. Carlos MacGregor Sánchez Navarro”.

Ciudad de México, México.

Octubre 2021

INVESTIGADOR 1: PAULINA MEDINA BAQUEIRO.

Médico Residente de 4to año de la especialidad de Medicina Interna.

Matricula: 97372656.

Lugar de trabajo: Servicio de Medicina Interna.

Adscripción: Hospital General Regional No. 1 "Dr. Carlos MacGregor Sánchez Navarro".

Tel: 55-30-05-49-08.

E-mail: paumb91@gmail.com.

Fax: Ninguno.

INVESTIGADOR 2: Luis Guillermo Moreno Madrigal.

Cargo: Médico de base de la especialidad de Medicina Interna.

Matrícula: 98384095.

Lugar de trabajo: Servicio de Medicina Interna.

Adscripción: Hospital General Regional No. 1 "Dr. Carlos MacGregor Sánchez Navarro".

Teléfono: 55-54-56-45-67.

E-mail: dr.luismoreno23@gmail.com.

Fax: Ninguno.

ÍNDICE

	PÁGINA
1. Resumen	1
2. Marco Teórico	2
3. Justificación	9
4. Planteamiento del Problema	10
5. Pregunta de Investigación	11
6. Objetivos	11
6.1 Objetivo General	11
6.2 Objetivos específicos	11
7. Hipótesis de investigación	11
8. Material y métodos	12
9. Descripción de las Variables	13
10. Análisis Estadístico	14
11. Aspectos Éticos	15
12. Recursos, Financiamiento y factibilidad	15
13. Resultados	16
14. Discusión	26
15. Conclusiones	26
16. Referencias	27
17. Instrumento de recolección de datos	30
18. Consentimiento informado	31

1. RESUMEN

Antecedente: Los coronavirus son virus ARN monocatenario envueltos, capaces de causar enfermedades respiratorias, entéricas, hepáticas y neurológicas. La COVID-19 es producida por el coronavirus SARS-CoV-2. La técnica de referencia y elección es la reacción en cadena de la polimerasa con transcriptasa reversa en tiempo real (RT-PCR), con una sensibilidad del 80% y especificidad del 90%. En conjunto, se han logrado identificar características que presentan pacientes con enfermedad grave como linfopenia, niveles elevados de proteína C reactiva (PCR), aumento de niveles de Dímero D, albúmina y enfermedades comórbidas subyacentes, siendo relevante la disminución de la albúmina sérica (AlbS) un reflejo de inflamación sistémica; por lo que en investigaciones relacionadas se ha identificado el cociente de PCR/AlbS como biomarcador de mortalidad y pronóstico en enfermedades que condicionan inflamación aguda; tomando en cuenta que se han presentado escalas semicuantitativas por TC que evalúan la gravedad de afección pulmonar, se ha decidido realizar un estudio acerca de la relación que existe entre el índice PCR/AlbS como indicador de gravedad en relación con los hallazgos tomográficos en pacientes con infección por SARS-CoV-2.

Objetivo: Determinar si el índice proteína C reactiva/ albúmina sérica tiene valor como indicador de gravedad en pacientes con diagnóstico de COVID-19, en relación con los hallazgos tomográficos de afección pulmonar.

Material y métodos: Estudio observacional, transversal, analítico; con muestreo probabilístico, en 119 pacientes con diagnóstico de COVID-19 ingresados en el servicio de medicina interna del Hospital General Regional No.1 “Dr. Carlos MacGregor Sánchez Navarro” del Instituto Mexicano del Seguro Social.

Resultados: Mediante el análisis estadístico de 119 pacientes se encontró que la edad media de los pacientes fue 57.2 ± 14.4 años (rango 20-92 años); el 47.1% eran masculinos y el 52.9% femeninos de estos pacientes se encontró el 83.2% tenían alguna comorbilidad crónica; identificándose el estado clínico y la evolución de los pacientes encontrando que, el 6.7% se encontraban delicados, el 12.6% muy delicados y el 80.7% graves. Al 45.4% se les dio alta por mejoría y el 54.6% fallecieron a causa del COVID-19, al comparar las características de pacientes según la severidad de afectación pulmonar tomográfica, no se encontraron diferencias significativas en otros parámetros entre pacientes con afectación tomográfica pulmonar moderada y severa, incluyendo en los valores de albúmina, PCR y el índice PCR/albumina. Los pacientes fallecidos tuvieron significativamente menor nivel de albúmina y de PCR que los sobrevivientes. No se encontraron diferencias significativas en los valores del índice PCR/albumina entre fallecidos y sobrevivientes (5.7 ± 3.4 versus 7.3 ± 7.7 , $p=0.143$).

Palabras claves: COVID-19, SARS-CoV-2, Proteína C Reactiva, Albúmina Sérica y Tomografía.

2. MARCO TEÓRICO

El 8 de diciembre del año 2019 comenzaron reportes de neumonías de etiologías desconocidas en Wuhan, provincia de Hubei, China. Un nuevo virus capaz de causar infecciones del tracto respiratorio en el humano, como el síndrome respiratorio agudo severo (SARS) o el síndrome respiratorio de Oriente Medio (MERS).¹ De las cuales su importancia se vería limitada por la falta de conocimiento mundial del nuevo patógeno involucrado, llevando a los pocos meses a la declaración de pandemia, poniendo a prueba la capacidad de respuesta mundial multidisciplinario para el manejo y control del ahora conocida COVID-19.

Los reportes de neumonía de etiología no confirmada iniciaron con 41 casos en la ciudad de Wuhan, con una población de 11 millones. Dando la confirmación por autoridades medicas chinas de un nuevo tipo de coronavirus siendo nombrado por la Organización Mundial e la Salud (OMS) como 2019-nCoV, y confirmada como pandemia el 11 de marzo del 2020.^{2,3,4.}

Nuevo Coronavirus

Previo a los acontecimientos de actual relevancia, los coronavirus de afectación a humanos llegaron a considerarse patógenos intrascendentes, relevantes únicamente en el conocido “resfriado común”. Llegados al siglo XXI acontecieron coronavirus altamente patógenos, Coronavirus del síndrome respiratorio severo (SARS-CoV) y Coronavirus del síndrome respiratorio del Medio Oriente (MERS-CoV), de origen zoonótico con un impacto global por su morbilidad y mortalidad asociada.⁵

Los coronavirus son virus de ARN monocatenario envueltos, con una distribución amplia entre humanos, otros mamíferos y aves, capaces de causar enfermedades respiratorias, entéricas, hepáticas y neurológicas, siendo el grupo betacoronavirus de relevancia en humanos. Hasta ahora de han detectado seis especies de coronavirus que afectan al humano. Cuatro son endémicas a nivel mundial (229E, OC43, NL63 y HKU1) representando el 10-30% de las infecciones del tracto respiratorio superior individuos inmunocompetentes.⁶

Los primeros coronavirus que sobresalieron a esta tendencia de enfermedades leves son el SARS-CoV (brotes detectados en 2002 y 2003 en la provincia de Guangdong, China) y MERS-CoV (con brotes en el 2012 en el oriente medio) ambos pertenecientes al grupo de betacoronavirus. Dada a la elevada prevalencia y amplia distribución del coronavirus (con una gran diversidad genética y frecuente recombinación de su genoma), sumado al aumento de la interfaz entre animales y humanos, se convierte en la principal explicación científica hasta el momento de la aparición del conocido 2019-nCoV un nuevo betacoronavirus. Ahora denominado al nuevo coronavirus como SARS-CoV-2, causante de la pandemia de COVID-19.^{6,7,8.}

Diagnóstico

Para el diagnóstico de COVID-19 se requiere de pruebas que demuestren existencia del SARS-CoV-2 en el paciente en estudio, en cambio para los distintos tipos de presentación clínica que pueden establecerse durante la infección se basan en el daño de tejido pulmonar involucrado, que condiciona o no, un compromiso en la capacidad del individuo para mantener niveles de gases sanguíneos (oxemia) dentro de parámetros considerados normales, de acuerdo a las diferencias en la altitud que se encuentre el grupo de estudio.^{7,8.}

Las pruebas diagnósticas para la detección continúan evolucionando y requiere tener conocimiento de sus particularidades para su interpretación correcta, siendo la técnica de referencia y de elección para su diagnóstico la reacción en cadena de la polimerasa con transcriptasa reversa en tiempo real (RT-PCR). Es una técnica molecular de detección y amplificación de ácidos nucleicos, para la detección específica del genoma viral del SARS-CoV-2. Existen además pruebas serológicas y detección de antígenos, siendo esta última menos sensible a las moleculares, pero teniendo principales ventajas en el costo y su uso en el punto de atención con resultados rápidos.⁹

El estado clínico compatible o riesgo de exposición reciente conocida o sospechada al SARS-CoV-2 es la indicación más clara para la evaluación de toma de prueba diagnóstica RT-PCR en tiempo real, aun así, se han dado pautas las cuales determinan el mejor aprovechamiento de la prueba de acuerdo con las limitantes que pudieran presentarse durante el proceso de detección. Debido al rendimiento diagnóstico de la prueba esta con una sensibilidad del 80% y especificidad del >90% (asumiendo de acuerdo a factores externos entre 60-70% al 95-97%), del cual se ha observado la probabilidad de la detección de partículas virales se reduce con el paso del tiempo a partir del inicio de los síntomas, en especial posterior al día 10, a partir del cual las pruebas serológicas (detección de anticuerpos) presentan mayor positividad en comparación a la prueba molecular (sensibilidad 81% contra 64%).¹⁰ Los resultados negativos con el contexto de un alta sospecha clínica lleva a la recomendación de repetir la prueba, generalmente a las 48 horas de la inicial. En cuanto al tipo de muestras recomendadas son las del tracto respiratorio superior (hisopado nasofaríngeo, orofaríngeo o aspirado traqueal en paciente con apoyo ventilatorio).^{10,11.} En cuanto a estudios de imagen (tomografía computarizada) que apoyan en el diagnóstico se hablará más adelante.

Características clínicas

La variabilidad en la presentación y resolución que presenta la COVID-19, de un curso asintomático a un estado que pone en riesgo la vida de una persona, dicta la importancia de clasificar en forma adecuada al paciente que cursa con infección por SARS-CoV-2 e iniciar el manejo más apropiado, siempre individualizando el caso al cual se enfrente.^{7,13}

En el paciente con detección del SARS-CoV-2 es imperativo el ubicar el estado clínico que se encuentra al momento de la evaluación, siendo las siguientes

posibilidades: asintomática enfermedad leve, moderada, grave y estado crítico, cada uno con características que los distinguen, los cuales definen el seguimiento y tratamientos.^{7,8.}

Los asintomático o presintomático conocido así por la posibilidad del desarrollo de síntomas posteriores, la importancia de la detección de estas personas radica en la posibilidad de que sean infecciosas y se puedan tomar medidas para prevenir una mayor transmisión, estos sujetos se definen con una prueba de molecular para detección de SARS-CoV-2 positiva y no presentar síntomas; en adelante los siguientes grupos comparten la característica de una prueba diagnóstica positiva. Pacientes con enfermedad leve presenta síntomas sugerentes (tos, fiebre, mialgias, cambios del gusto o el olfato) sin disnea, siendo su principal manejo domiciliario y manejo sintomático. En enfermedad moderada se evidencia mediante clínica o radiográficamente enfermedad del tracto respiratorio inferior, mientras se mantiene una saturación de oxígeno arterial >94%. Para el manejo de este último grupo de pacientes se hace una dicotomía entre un monitoreo regular cercano y la hospitalización por el potencial de una evolución desfavorable y cambio del estado clínico a ser grave, el uso de medicamentos como Remdesivir está aprobado por la *Food and Drug Administration* (FDA) y la Comisión Federal para la Protección Contra Riesgos Sanitarios (COFEPRIS), demostrando hasta el momento con bases a estudios aleatorizados la reducción del tiempo de recuperación clínica; sin embargo, se requieren más datos para el verificar su utilidad en el paciente grave.^{7,8.}

En el paciente cursando con enfermedad grave presenta signos clínicos de neumonía (fiebre, tos, disnea) y uno de los siguientes datos: respiración >30 respiraciones por minuto, dificultad respiratoria severa o saturación <90% al aire ambiente, siendo aquí marcado el apoyo de estudios de imagen que demuestren infiltración pulmonar >50%. En el paciente con enfermedad crítica se presenta con síndrome de dificultad respiratoria aguda (SDRA), que condiciona una reducción del pO₂ arterial, dando como resultado un aumento en los requerimientos del oxígeno suplementario llevando a la insuficiencia respiratoria y el uso de apoyo ventilatorio, además de sepsis o choque séptico y falla multiorgánicas (FMO). En este punto el tratamiento debe ser idealmente en unidades de terapia intensiva con manejo multidisciplinario, dando medidas de protección pulmonar con posición de pronación en hipoxemia refractaria y monitoreo continuo de funciones multiorgánicas; así como uso de terapias con indicaciones puntuales, como el uso de antiinflamatorios esteroideos (dexametasona), la anticoagulación por el riesgo trombocito aumentado de hasta un 16.5%, entre otras con menor evidencia en su eficacia (terapia de anticuerpos) y terapias que en definitiva se descarta su utilidad (cloroquina).^{8,12, 13.}

Puntaciones de gravedad por COVID-19

En pacientes con infectados por SARS-CoV-2 se observa con cierta frecuencia una aparición de hipoxemia y SDRA. Aunque varias puntuaciones de gravedad (PSI, CURB-65, A-DROP, SMART-COP) se han desarrollado para identificar pacientes con neumonía adquirida en la comunidad (NAC) de alto riesgo y dar así ofrecer consejos de manejo, llegando algunas a subestimar el riesgo en la mortalidad por neumonía viral.^{14,15.}

Esta deficiencia en mostrada como predictores de pronóstico para la gravedad por COVID-19 ha dado a la tarea de la búsqueda de indicadores de gravedad que cubran esta brecha en las neumonías virales, algunos intentos se han mostrado con la National Early Warning Score 2 (NEWS2) y el puntaje de evaluación secuencial rápida de falla orgánica (qSOFA). Siendo A-DROP (una versión modificada de CURB-65) la que demostró una mejor predicción de muerte intrahospitalaria, siendo una herramienta clínica prioritaria para predecir el riesgo de muerte para paciente neumonía en COVID-19, comparadas con todas las anteriormente mencionadas.¹⁶

Un factor que no se considera en los puntajes de gravedad mencionados son los mecanismos de liberación de citocinas que condicionan el proceso de la inflamación, evento biológico posibles de cuantificar (Proteína C Reactiva/ IL-6), lo cual representa actualmente mayor relevancia en la actual pandemia de COVID-19 donde se ha observado desregulación inmunológica de este proceso en casos severos de neumonía por SARS-CoV-2, aun no teniendo bien definido la causante de la desregulación se debe a hiperactividad inmune o una falla en la resolución de la respuesta inflamatoria, denominando a este incremento del proceso inflamatorio como “tormenta de citocinas”. Observando una amplia gama de anomalías clínicas y de laboratorio (hipoalbuminemia) como respuesta a la tormenta de citocinas, llevando a síntomas inflamatorios sistémicos agudos y disfunción orgánica secundaria.¹⁷

Hipoalbuminemia y otros marcadores inflamatorios en COVID-19.

En infección por SARS-CoV-2 se ha logrado identificar características que pacientes con enfermedad grave presentan, como linfopenia, niveles elevados de proteína C reactiva (PCR), aumento de niveles de dímero D y enfermedades comórbidas subyacentes. Otro evento bioquímico observada de manera común en la COVID-19 grave, es el nivel de albumina significativamente disminuido.¹⁸

Investigaciones previas en pacientes hospitalizados de los cuales se identifico niveles de albumina bajos al ingreso y previos a su egreso se asociaron a una mayor mortalidad a corto y largo plazo, así como a hospitalización prolongada, siendo esto constante en todos los grupos de edad e independiente al motivo de ingreso, ya sea en área de hospitalización o unidades de cuidados intensivos.¹⁹ Hipoalbuminemia son niveles <3.5 gr/dL, un intento en determinar un punto de corte optimo donde el riesgo de mortalidad se represente de forma significativa se proponen niveles <2.5 gr/dL, aun así estudios recientes asociados a COVID-19 vuelve a marcar cifras <3.5 gr/dL con el aumento de riesgo en la mortalidad en al menos 6 veces.^{18,19, 20}

La albúmina se sintetiza en el hígado con una vida media sérica de aproximadamente 21 días. Ciertas enfermedades crónicas que involucran una función hepática anormal pueden justifica la reducción de los niveles séricos (insuficiencia hepática), pero en trastornos agudos como en infección grave por SARS-CoV-2, el fenómeno de hipoalbuminemia no se puede explicar por una disfunción hepática secundaria a lesión hepatocelular sola (ALT y AST ligeramente aumentada). La mediana de tiempo de inicio de síntomas de COVID-19 hasta el

ingreso fue 3 a 7 días, mucho mas corto que la vida media de la albumina sérica, sugiriendo que la hipoalbuminemia tiene menos probabilidad de ser el resultado de una disminución de su síntesis en pacientes con COVID-19 grave.²¹ El descenso podría reflejar la gravedad de inflamación sistémica, con un aumento en la distribución de volumen de albumina por el escape al espacio intersticial por el aumento de la permeabilidad capilar.²²

Por todo lo antes mencionado existe una relación inversa entre el nivel de albumina sérica y el riesgo de muerte en los pacientes con COVID-19, independiente de otros indicadores conocidos como el PCR, conteo de linfocitos o comorbilidades. Lo anterior se observo predominantemente en casos graves de COVID-19 en comparación con casos leves. Hasta el punto de darse una correlación significativa entre los niveles de albumina y los indicadores inflamatorios (PCR), postulando que podría ser su actuar como un efecto modulador sobre la inflamación y el estrés oxidativo, además de la expansión de volumen plasmático, lo que considera un potencial enfoque es la introducción al tratamiento, pero no se cuenta con demostración de su eficacia y seguridad.^{18, 22, 23.}

La proteína C reactiva entre otros biomarcadores inflamatorios se establece como modelos de estratificación de riesgo que pueden servir como predictor clínicos de COVID-19 grave, teniendo en consideración que contamos con otros indicadores (niveles de IL-6 >4.6 pg/ml) que demostrarían en mejor medida el desarrollo de un cuadro de síndrome de respuesta inflamatoria sistémica por una elevación exagerada de citocinas inflamatorios, que pueden dar lugar a la denominada “tormenta de citocinas”, considerada el factor determinante de lesión pulmonar aguda y SDRA, entre otros daños tisulares llevando a la falla multiorganica.²⁴ Aunque la medición de estudios especializados puede ser limitada a la capacidad hospitalaria de cada región según sus capital de trabajo. Estudios que demuestran: albumina sérica baja asociada con la gravedad del SDRA²⁵ y una PCR elevada con aumento en el riesgo para el desarrollo de cuadros de inflamación sistémica que resulten en “tormenta de citocinas” vista en pacientes con COVID-19 grave²⁴. Por lo tanto, en lugar de un análisis de cada factor por si solo, la combinación de PCR y albumina puede ser un indicador de una respuesta inflamatorio mas intensa y mal regulada.

Índice Proteína C Reactiva sérica / Albúmina sérica (Índice PCR/AIBS)

Existe la necesidad de un procedimiento de laboratorio simple, repetible y no invasivo que no requiera tiempo adicional y sea fácil de medir en el momento del ingreso, que equipare a otras escalas de medición de gravedad de COVID-19, las cuales se lleguen a ver limitadas por incapacidades institucionales. Nuevos estudios han mostrado interés en poder identificar el estado clínico en pacientes con COVID-19, basándose en la medición individual de biomarcadores, escalas o índices de gravedad, estudios de gabinete y consideración de comorbilidades asociadas, con el objetivo de identificar daño tisular o el aumento del riesgo a presentarlo. Todo con la finalidad de identificar de manera temprana paciente con COVID-19 grave, determinar un pronostico, así mismo, implementar estrategias en la terapéutica eficientes y oportunas, con el objetivo de modificar el panorama en su desenlace.

El cociente de PCR/AlbS ha sido explorado previamente en enfermedades que involucran un estado relevante de inflamación aguda (sepsis grave/ pancreatitis aguda) y estado nutricional, en los cuales ha demostrado ser un predictor de mortalidad.²⁶ Los rangos se expresan en unidades con valores previos tomados como anormales >4.0, aunque se han presentado estudios que marcan un umbral de impacto en el pronóstico, revelando valores de corte >5.09 en pacientes con choque séptico (sensibilidad y especificidad de 61%)²⁷ y valores >16.28 en pancreatitis aguda (sensibilidad de 92% especificidad 58%) donde se correlaciono positivamente con escalas de gravedad de la enfermedad (Ranson, Atlanta) y con marcadores pronósticos importantes de tiempo de hospitalización.²⁸ Correlaciones en el índice PCR/AlbS con otras escalas de gravedad amplían las posibilidades del uso para otras patologías, como el COVID-19, pudiendo contribuir en la clasificación del paciente grave y contar con un índice de apoyo no invasivo y de fácil aplicación, cuando no se cuente con otros estudios como los de imagen tomográfica. El rango en los valores de corte >5.09 se toman como un cociente anormal, donde se observa significancia estadística, aun así los valores por encima de estas cifras demuestran mayor gravedad en los pacientes afectados por una patología que involucra un proceso grave de inflamación sistémica aguda, observada en el aumento de la mortalidad.²⁸ Por lo tanto en casos de COVID-19, no descartamos que se pueda correlacionar diversos rangos en el índice PCR/AlbS con mayores riesgos para presentar complicaciones (SDRA, FMO) que aumente la mortalidad, llevando a una identificación del paciente grave con resultando en mayor tiempo entre su aparición y la aplicación de estrategias de manejo para revertir su posible curso.

Estudios de imagen en COVID-19

En la infección por SARS-CoV-2 la identificación inicial del paciente grave se basaba en los hallazgos clínico que traducían principalmente la afección pulmonar (disnea e hipoxia), luego con la suma estudios de imagen que reportaban una afectación pulmonar del 50%. En el estado crítico ya se sumaban el estado de choque, insuficiencia respiratoria y la FMO, donde las medidas en el manejo del paciente requerían métodos invasivos y soporte vital, aumentando considerablemente la mortalidad.²⁹

La prueba estándar para la detección del SARS-CoV-2 es el RT-PCR, donde los falsos negativos son un problema clínico en fases precoces de la enfermedad o por fallas en el adecuado procedimiento de toma o procesamiento de la muestra. Por lo tanto, las pruebas de imagen presentan un importante papel en determinar la gravedad, guiar el tratamiento y valorar la respuesta terapéutica.³⁰

La afectación pulmonar puede ser medida de manera cuantitativa con base en estudios de imagen, donde es posible dar una puntuación en la radiografía, cada pulmón se divide en tres zonas principales (superior, media e inferior) y posterior se divide en cinco regiones (para dar un total de diez regiones), con un máximo de 10% de afectación parenquimatosa para cada región. La puntuación de gravedad basada en la radiografía de tórax presenta límites en la predicción del resultado clínico en pacientes con COVID-19, siendo más confiable cuando no hay afectación pulmonar

y en casos graves, sin embargo no puede predecir por si sola el resultado clínico con una afectación leve a moderada requiriendo apoyo de datos clínicos y de laboratorio (como marcadores inflamatorios).³¹ Estudios como tomografía de tórax tienen una mayor sensibilidad y especificidad para identificar la neumonía viral en comparación con la radiografía de tórax, especialmente en las fases tempranas de la enfermedad.³²

Tomografía computarizada de tórax en COVID-19

En el estudio de la neumonía por COVID-19 se han presentado características distintivas las cuales generan una hipoxemia severa a menudo asociada a una distensibilidad del sistema respiratorio normal, siendo esta notable combinación casi nunca se observa en el SDRA grave. Estos pacientes marcadamente hipoxémicos pueden presentar cursos diferentes entre si (hipoxemia “silenciosa” o notablemente disneicos), con una falta de uniformidad entre la población. Presentando hipótesis en que los diferentes patrones de COVID-19 observables por tomografía computada dependen de mas factores que solo la infección por SARS-CoV-2 y la interacción de estos factores conducen al desarrollo de un espectro de enfermedades dentro de dos “fenotipos” (tipo L y tipo H).³³ Comprendiendo características fisiológicas que influyen en el manejo del paciente y dan un equivalente de la gravedad por la que se cursa al ser detectado, estos fenotipos se identifican de mejor manera mediante la tomografía computarizada. Aun queda por verificarse estos resultados, ya que otros estudios cuestionan esta denominación en fenotipos, ya que podría ser una entidad que obedezca a una evolución (estadios) y prestarse a confusión.³⁴ En contraste a lo anterior, la tomografía computarizada de tórax se utiliza para evaluar la gravedad de la afectación pulmonar de forma rápida en pacientes con COVID-19, mediante score de severidad de tomografía computarizada (SS-TC).³⁵

Con múltiples estudios que se han realizado en base a la aparición del SARS-CoV-2 y la tomografía computarizada (TC), los hallazgos de imagen más comúnmente asociada a la gravedad clínica es la extensión de la afectación pulmonar.^{36,37,38,39,40.} Se han propuesto varias escalas semicuantitativas para TC que de forma visual calculan el alcance de las alteraciones pulmonares, en la que se sigue una configuración similar a la que se presenta en el uso de radiografía de tórax que dividen el área pulmonar en 10 segmentos, siendo el numero de zonas o segmentos en la TC dependiente a la SS-TC que se utilice dando un valor numérico según el porcentaje afectado por cada zona. En la evaluación de la severidad de la enfermedad por TC de tórax, el Instituto Nacional de Enfermedades Respiratorias (INER) presenta el uso efectivo en la valoración semicuantitativa de extensión de lesiones por lóbulos pulmonares, resultando en 5 zonas a evaluarse, con un puntaje posible de 1 a 5 dependiente del porcentaje afectado ($\leq 5\%$, 5-25%, >25-50%, >50-75% y >75%), con máxima puntuación de 25 (dando una marca de afectación severa con >15 puntos).^{38, 39, 41.}

Siendo este método de SS-TC facialmente aplicable y reproducible en uno de los mas utilizados en la actualidad en los centros de atención de pacientes con COVID-19 en México, aun teniendo las limitantes de exposición de radiación o falta de su toma por escases del recurso, métodos como el Índice PCR/AlbS al poder mostrar

una relación entre su elevación y puntuaciones de gravedad por TC, daría un apoyo en la identificación temprana del paciente grave al no contar con estudios de imagen tomografía iniciales.

3. JUSTIFICACIÓN

Los avances en el estudio de la infección por SARS-CoV-2 se están produciendo en varias áreas, desde la epidemiología, patogenia, clínica, diagnóstico y métodos auxiliares de identificación de gravedad en la enfermedad. En este sentido, se presenta un aumento en la importancia del empleo de indicadores que nos permitan valorar la gravedad más tempranamente y una alternativa la constituye la información proporcionada por la proteína C reactiva y los niveles de albúmina sérica. La tomografía computarizada de tórax conduce a obtener datos confiables del daño hacia el parénquima pulmonar, así como signos tempranos que nos predicen un mayor riesgo hacia una evolución desfavorable.

En los Estados Unidos Mexicanos se ha reportado para el 15 de febrero de 2021 una cifra de 1,995,892 casos totales, de los cuales se presenta un estimado de 56,691 total de casos activos, 157,103 casos sospechosos y 174,657 defunciones. Del total de pacientes que han requerido hospitalización, no se ha logrado realizar a todos ellos estudios de gabinete superiores a una radiografía de tórax, al igual que a los casos que no acuden a valoración médica hospitalaria por limitantes socioeconómicas/culturales. Estas barreras generan como consecuencia, una evaluación incompleta y que sólo se establezca estado de gravedad hasta la presentación de datos clínicos compatibles con daño pulmonar severo; lo anterior habla de un estado de enfermedad más avanzado y una situación que retrasaría el tratamiento oportuno, llevando a un pronóstico desfavorable.

El contar con un predictor que nos apoye en la identificación del paciente grave con diagnóstico de COVID-19, utilizando resultados de estudios habituales de laboratorio en pacientes hospitalizados y ambulatorios, que pudieran equipararse con estudios de tomografía computarizada de tórax que reporten datos de severidad, nos llevaría a poder clasificar de manera temprana a pacientes de los cuales no contamos con posibilidades de realizar estudios especializados de imagen y tomar decisiones terapéuticas de acuerdo con la gravedad de la enfermedad.

4. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

Para fecha de febrero 2021, se reportan a nivel mundial 108,579,352 casos confirmados y un total de 2,396,408 defunciones. La tasa de mortalidad global es del 2.2%, siendo el continente de América el de mayor letalidad por COVID-19 reportada a nivel mundial.

La infección por SARS-CoV-2 ha causado un gran impacto a nivel mundial como en nuestra nación, el cual se presenta con mayores exigencias en el sector salud. La afectación de todo el territorio mexicano nos hace requerir una mayor investigación para plantear de manera confiable el diagnóstico, mejorar el manejo médico y obtener mejores marcadores que apoyen en el dictamen del pronóstico.

La situación que lleva a impedir una evaluación completa en estudios de gabinete como el uso de tomografía computarizada, hace que poder clasificar el estado de salud de un paciente con diagnóstico de COVID-19 se limite al estado clínico y laboratorial.

5. PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN

¿Existe correlación entre el índice proteína C reactiva/ albúmina sérica y los hallazgos de severidad en tomografía de tórax en pacientes con diagnóstico de COVID-19 grave?

6. OBJETIVO DEL ESTUDIO

6.1 General

- Determinar si el índice proteína C reactiva/ albúmina sérica tiene valor como indicador de gravedad en pacientes con diagnóstico de COVID-19, en relación con los hallazgos tomográficos de afección pulmonar.

6.2 Específicos

- Identificar la asociación entre el índice proteína C reactiva/ albúmina sérica y los hallazgos obtenidos en estudios de tomografía computada de tórax.
- Establecer el mejor punto de corte del índice proteína C reactiva/ albúmina sérica para determinar severidad tomográfica en pacientes con diagnóstico de COVID-19 grave.
- Obtener un indicador de gravedad que apoye en la toma de decisiones para el manejo de pacientes de los cuales no puedan realizarse estudios de gabinete de mayor especialización.

7. HIPÓTESIS DE INVESTIGACIÓN

El índice de proteína C/reactiva sérica elevado correlaciona adecuadamente con mayor puntaje de afectación pulmonar observada en tomografía de tórax en pacientes diagnosticados con COVID-19.

8. MATERIAL Y MÉTODOS

Tipo de estudio: Estudio observacional, transversal, analítico.

Población de estudio: Pacientes con diagnóstico de COVID-19 ingresados en el servicio de medicina interna.

Lugar: Hospital General Regional No.1 “Dr. Carlos MacGregor Sánchez Navarro” del Instituto Mexicano del Seguro Social.

Tipo de muestreo: Probabilístico.

Tamaño de la muestra:

El tamaño de la muestra se realizará mediante la siguiente fórmula:

$$n = \frac{N \times Z_a^2 \times p \times q}{d^2 \times (N - 1) + Z_a^2 \times p \times q}$$

En donde, N = tamaño de la población Z = nivel de confianza, P = probabilidad de éxito, o proporción esperada Q = probabilidad de fracaso D = precisión (Error máximo admisible en términos de proporción).

Obteniéndose un cálculo de muestra de 119 Pacientes

Metodología:

- Después de la aprobación del protocolo por el Comité correspondiente, se iniciará la selección de pacientes de acuerdo con los criterios de inclusión.
- Posteriormente mediante la hoja de recolección de datos encontrada en los anexos de este documento, se recabará la información en una base de datos, la cual conformará la tabulación de los mismos.
- El análisis estadístico se llevará a cabo por medio del programa SPSS.

CRITERIOS DE SELECCIÓN

Criterios de inclusión:

- Pacientes mayores de 20 años.

- Pacientes de sexo masculino o femenino.
- Pacientes con diagnóstico de infección por SARS-CoV-2 confirmada por RT-PCR positiva, durante su hospitalización.
- Pacientes con estudio de tomografía computarizada realizada posterior a su ingreso a la unidad hospitalaria.

Criterios de exclusión:

- Pacientes con prueba negativa para infección por SARS-CoV-2.
- Pacientes que hayan recibido manejo con albúmina vía intravenosa durante su hospitalización.
- Pacientes con enfermedades reumatológicas crónicas (artritis reumatoide, lupus eritematoso sistémico, dermatomiositis, espondilitis, esclerodermia).
- Pacientes con enfermedad renal crónica, insuficiencia cardiaca crónica, hepatopatía crónica, síndrome nefrótico, sobreinfección bacteriana o micótica o padecimientos oncológicos.

9. DESCRIPCIÓN DE LAS VARIABLES

VARIABLES INDEPENDIENTES	DEFINICIÓN OPERACIONAL	TIPO DE VARIABLE	UNIDAD DE MEDICIÓN
Índice proteína C reactiva/ albumina sérica	Índice obtenido mediante la división del valor absoluto de PCR (proteína C reactiva) sérica en mg/dl entre el de la albumina sérica en g/l.	Cuantitativa nominal	>5.0
VARIABLE DEPENDIENTE			
Estado de salud	Es un indicador que se emplea para calcular el riesgo que presenta un individuo de tener una evolución clínica desfavorable que lleve a complicaciones e inclusive la muerte.	Cualitativa nominal dicotómica	Si / No

Score de severidad por tomografía computarizada (SS-TC)	escalas tomografica que de forma visual calculan el alcance del compromiso de lesiones pulmonares y la gravedad de neumonia de etiologia viral.	Semicuantitativas nominales	Leve: 1-5 puntos Moderada: >5 – 15 Grave: > 15 puntos
---	---	-----------------------------	---

VARIABLES DE CONFUSION.			
Sexo	Conjunto de características que definen características biológicas de cada individuo.	Cualitativa nominal dicotómica	Hombre / mujer
Edad	Tiempo transcurrido a partir del nacimiento de un individuo.	Cuantitativa continua	Años
Diabetes mellitus	Toda persona con diagnóstico previo a su ingreso a hospitalización y uso de terapia con hipoglucemiantes orales o insulina.	Cualitativa nominal dicotómica	Hemoglobina glicosilada mayor a 7% y/o glucosa preprandial mayor de 130 mg/dl
Hipertensión arterial sistémica	Síndrome de etiología múltiple caracterizado por la elevación persistente de las cifras de presión arterial.	Cualitativa nominal dicotómica	≥140/90 mmHg <140/90 mmHg
Índice de Masa Corporal (IMC)	Es una razón matemática que asocia el peso y la talla de un individuo.	Cualitativa ordinal	Normal Sobrepeso Obesidad

10. ANÁLISIS ESTADÍSTICO

Para el análisis estadístico se presentarán frecuencias simples de las características clínicas y demográficas de los pacientes, así como de los parámetros de laboratorio. Se presentarán medidas de tendencia central y dispersión de las variables continuas. Se realizará el cálculo de coeficientes de correlación (en caso de no cumplir con requisitos del coeficiente de correlación lineal de Pearson, se utilizará la de Spearman).

11. ASPECTOS ÉTICOS

Ley General de Salud en Materia de Investigación para la Salud. Título segundo de los Aspectos Éticos de la Investigación en Seres Humanos. Capítulo I, artículo 17.

ARTÍCULO 17.- Se considera como riesgo de la investigación a la probabilidad de que el sujeto de investigación sufra algún daño como consecuencia inmediata o tardía del estudio. Para efectos de este Reglamento, las investigaciones se clasifican en las siguientes categorías:

- I.- Investigación sin riesgo
- II. Investigación con riesgo mínimo
- III.- Investigación con riesgo mayor que el mínimo

Por lo que está presente investigación fue:

I.- Investigación sin riesgo: Son estudios que emplean técnicas y métodos de investigación documental retrospectivos y aquéllos en los que no se realiza ninguna intervención o modificación intencionada en las variables fisiológicas, psicológicas y sociales de los individuos que participan en el estudio, entre los que se consideran: cuestionarios, entrevistas, revisión de expedientes clínicos y otros, en los que no se le identifique ni se traten aspectos sensitivos de su conducta.

La investigación se realizó de acuerdo con la Declaración de Helsinki de la Asociación Médica Mundial. Además, se contó con la aprobación del comité de ética e investigación del hospital.

12. RECURSOS, FINANCIAMIENTO Y FACTIBILIDAD

El hospital cuenta con toda la infraestructura necesaria para realizar el proyecto de investigación.

Recursos humanos: Investigador, asesores y pacientes incluidos en el protocolo

Recursos físicos:

- Hospital General Regional 1 “Dr. Carlos Mac Gregor Sánchez Navarro”

- Laboratorio del Hospital General Regional 1 “Dr. Carlos Mac Gregor Sánchez Navarro”.
- Area de imagenología del Hospital General Regional 1 “Dr. Carlos Mac Gregor Sánchez Navarro”.
- Papelería (hojas, folders y lápices)
- Hojas de la recolección de datos.
- Computadora personal para la captura de datos

ASPECTOS DE BIOSEGURIDAD

No aplica para esta investigación.

13. RESULTADOS

Características demográficas, antropométricas y comorbilidades de los pacientes incluidos

En el presente estudio se incluyeron un total de 119 pacientes que fueron diagnosticados con COVID-19 en el Hospital General Regional No.1 “Dr. Carlos MacGregor Sánchez Navarro” del Instituto Mexicano del Seguro Social en la Ciudad de México.

La edad media de los pacientes fue 57.2 ± 14.4 años (rango 20-92 años); el 47.1% eran masculinos y el 52.9% femeninos. La media de peso era 68.2 ± 13.8 Kg, la media de talla 1.63 ± 0.09 m y el IMC medio 25.4 ± 3.3 Kg/m². De esta manera, el 43.7% eran normopesos, el 47.1% tenían sobrepeso y el 9.2% obesidad [Tabla 1]. En cuando a las comorbilidades encontradas en los pacientes, el 83.2% tenían alguna comorbilidad crónica, siendo diabetes mellitus la mas frecuente (48.7%), seguida de sobrepeso (47.1%) e hipertensión arterial (46.2%). Además, el 9.2% tenían obesidad y el 17.6% tabaquismo [Tabla 1].

Tabla 1. Características demográficas, antropométricas y comobilidades de los pacientes incluidos

Característica	Valores
Edad (años)	57.2±14.4
Sexo, %(n)	
Masculinos	52.9(63)
Femeninos	47.1(56)
Peso (Kg)	68.2±13.8
Talla (m)	1.63±0.09
IMC (Kg/m²)	25.4±3.3
Normopeso	43.7(52)
Sobrepeso	47.1(56)
Obesidad	9.2(11)
Comorbilidades crónicas, %(n)	
Diabetes mellitus	48.7(58)
Hipertensión arterial	46.2(55)
Tabaquismo	17.6(21)

Estado clínico y evolución clínica

Enseguida se identificó el estado clínico y la evolución de los pacientes encontrando que, el 6.7% se encontraban delicados, el 12.6% muy delicados y el 80.7% graves. Al 45.4% se les dio alta por mejoría y el 54.6% fallecieron a causa del COVID-19. Es decir, el 54.6% tuvieron una evolución clínica desfavorable y el 45.4% una evolución clínica favorable [Tabla 2].

Tabla 2. Características demográficas, antropométricas y comobilidades de los pacientes incluidos

Característica	Valores
Estado clínico, %(n)	
Delicado	6.7(8)
Muy delicado	12.6(15)
Grave	80.7(96)

Alta por mejoría	
Si	45.4(54)
No	54.6(65)
Defunción, %(n)	
Si	54.6(65)
No	45.4(54)

Hallazgos tomográficos de los pacientes

También, se identificaron hallazgos tomográficos encontrando que el 63% presentaban hallazgos de vidrio deslustrado, el 20.2% de empedrado y el 16.8% consolidación. En cuanto a la severidad de la afectación pulmonar estimado con base en el puntaje tomográfico del INER, el 0.8% tenían afectación pulmonar leve, el 24.4% moderada y el 74.8% severa [Tabla 3].

Tabla 3. Hallazgos tomográficos de los pacientes incluidos	
Hallazgo	Valores
Patrón tomográfico, %(n)	
Vidrio deslustrado	63.0(75)
Empedrado	20.2(24)
Consolidación	16.8(20)
Severidad tomográfica de afectación pulmonar	
Leve	0.8(1)
Moderada	24.4(29)
Severa	74.8(89)

Comparación de las características de pacientes según la severidad de afectación pulmonar tomográfica

Al comparar las características de pacientes según la severidad de afectación pulmonar tomográfica, encontramos que aquellos con afectación pulmonar severa tuvieron significativamente mayor creatinina sérica, AST, GGT, BT, BI e INR; así como menor albúmina [Tabla 5]. No se encontraron diferencias significativas en otros parámetros entre pacientes con afectación tomográfica pulmonar moderada y severa, incluyendo en los valores de albúmina, PCR y el índice PCR/albúmina [Tabla 5].

Tabla 5. Comparación de las características de pacientes según la severidad de afectación pulmonar tomográfica

<i>Característica</i>	<i>Moderada (n=29)</i>	<i>Severa (n=89)</i>	<i>Valor de p</i>
Edad	58.1±15.1	56.5±13.8	0.625
Talla	1.63±0.10	1.62±0.09	0.746
Peso (Kg)	67.8±11.6	68.5±14.4	0.798
IMC	25.2±2.9	25.5±3.3	0.651
Leucocitos (cel/mL)	7.8±4.1	8.5±3.6	0.385
Hemoglobina (g/dl)	13.2±2.3	12.7±2.5	0.321
Hematocrito (%)	41.4±7.3	39.2±7.6	0.176
Plaquetas (x10 ³ /μl)	262.4±11.4	276.2±129.4	0.581
Neutrófilos (x10 ³ /μl)	6.0±3.5	6.6±3.2	0.400
Linfocitos (x10 ³ /μl)	0.7±0.4	0.7±0.4	0.724
Glucosa (mg/dl)	154.1±83.0	168.8±72.6	0.399
BUN (mg/dl)	20.4±21.4	17.0±8.3	0.412
Urea (mg/dl)	30.2±12.3	34.3±15.0	0.149
Creatinina (mg/dl)	0.7±0.2	0.8±0.3	0.032
Sodio (mmol/l)	137.9±5.3	138.7±6.0	0.480
Potasio (mmol/l)	7.8±0.4	4.4±3.2	0.043
Cloro (mmol/l)	102.2±4.9	102.9±5.2	0.522
Calcio (mg/dl)	7.8±0.7	8.1±0.7	0.135
AST (UI/L)	47.3±102.5	39.5±35.1	0.688
ALT (UI/L)	29.6±28.3	43.8±44.2	0.047
DHL (UI/L)	144.1±130.3	301.8±153.1	0.053
BT (mg/dl)	0.7±0.2	0.9±05	0.018
BI (mg/dl)	0.4±0.3	0.7±0.9	0.028
BD (mg/dl)	3.8±18.1	0.6±0.4	0.351
FA (U/L)	105.0±80.0	142.6±11.7	0.052
GGT (U/L)	82.1±46.3	134.9±125.3	0.001
Albúmina (g/dl)	3.3±0.5	3.1±0.6	0.040
Proteínas totales (g/dl)	4.5±0.7	5.7±10.8	0.300

PCR(mg/dl)	21.0±19.6	19.0±17.5	0.629
Índice PCR/albúmina	6.4±6.0	6.5±5.8	0.954
Ferritina	615.4±669.4	733.4±479.7	0.385
Dímero D	1.4±0.9	1.7±1.3	0.129
TP (seg)	14.3±0.9	14.5±1.2	0.267
INR (seg)	1.0±0.1	1.2±0.3	0.006
TTPa (seg)	33.1±2.3	33.5±2.6	0.510

Comparación de las características de pacientes fallecidos y sobrevivientes

También, se compararon las características de pacientes entre fallecidos y sobrevivientes por COVID-19, encontrando que los fallecidos tuvieron significativamente mayores niveles de leucocitos, plaquetas, neutrófilos, DHL, fosfatasa alcalina (FA), dímero D, TP, INR y TTPa. Los pacientes fallecidos tuvieron significativamente menor nivel de albúmina y de PCR que los sobrevivientes. No se encontraron diferencias significativas en los valores del índice PCR/albúmina entre fallecidos y sobrevivientes (5.7±3.4 versus 7.3±7.7, p=0.143)[Tabla 6].

Tabla 5. Comparación de las características de pacientes fallecidos y sobrevivientes

Característica	Fallecidos (n=65)	Sobrevivientes (n=54)	Valor de p
Edad	58.2±14.0	56.0±14.8	0.397
Talla	1.62±0.10	1.63±0.09	0.570
Peso (Kg)	66.9±13.0	69.7±14.6	0.264
IMC	25.1±3.1	25.7±3.4	0.271
Leucocitos (cel/mL)	9.3±3.8	7.2±3.2	0.002
Hemoglobina (g/dl)	12.6±2.5	12.9±2.4	0.520
Hematocrito (%)	39.4±7.6	40.1±7.5	0.642
Plaquetas (x10 ³ /μl)	304.7±122.8	234.0±116.1	0.002
Neutrófilos (x10 ³ /μl)	7.2±3.3	5.6±3.0	0.006
Linfocitos (x10 ³ /μl)	0.7±0.4	0.7±0.4	0.386
Glucosa (mg/dl)	172.4±14.1	155.7±85.9	0.226
BUN (mg/dl)	17.5±9.5	18.6±16.1	0.632
Urea (mg/dl)	34.2±15.5	33.2±14.9	0.711
Creatinina (mg/dl)	0.8±0.3	0.7±0.2	0.794
Sodio (mmol/l)	138.8±5.8	138.2±5.8	0.572
Potasio (mmol/l)	4.5±3.7	3.9±0.5	0.267
Cloro (mmol/l)	103.1±5.0	102.2±5.2	0.319
Calcio (mg/dl)	8.1±0.7	7.9±0.7	0.447
AST (UI/L)	40.1±39.8	42.3±75.6	0.839
ALT (UI/L)	46.5±52.2	32.4±19.2	0.063
DHL (UI/L)	323.9±163.4	143.7±115.9	0.003
BT (mg/dl)	0.8±0.5	0.8±0.4	0.443
BI (mg/dl)	0.7±1.1	0.5±0.3	0.142
BD (mg/dl)	2.1±12.0	0.5±0.3	0.325
FA (U/L)	162.4±122.0	97.0±66.7	0.001
GGT (U/L)	139.5±132.7	100.3±78.9	0.059
Albúmina (g/dl)	3.0±0.7	3.3±0.5	0.034

Proteínas totales (g/dl)	6.2±12.6	4.3±0.7	0.284
PCR(mg/dl)	16.2±8.6	23.1±24.6	0.039
Índice PCR/albúmina	5.7±3.4	7.3±7.7	0.143
Ferritina	748.1±534.0	641.5±528.7	0.278
Dímero D	1.9±1.4	1.3±0.9	0.008
TP (seg)	14.7±1.1	14.2±1.5	0.008
INR (seg)	1.2±0.3	1.0±0.1	<0.001
TTPa (seg)	34.0±2.3	32.8±2.8	0.012

Punto de corte del índice PCR/albúmina para predecir severidad tomográfica y mortalidad

Se realizó un área bajo la curva (AUC) para ver si el índice PCR/albúmina predecía severidad tomográfica y mortalidad por COVID-19. El AUC para afectación pulmonar tomográfica severa del índice PCR/albúmina fue 0.533(p=0.387). El AUC de la albúmina sola y la proteína C reactiva sola fueron 0.387 y 0.546, respectivamente [Tabla 6; Figura 1].

Tabla 6. AUC de albúmina, PCR e índice PCR/albúmina para predecir afectación pulmonar tomográfica severa

Parámetro	AUC	Valor de p
Albúmina	0.387	0.065
Proteína C reactiva	0.546	0.452
Índice PCR/albúmina	0.533	0.387

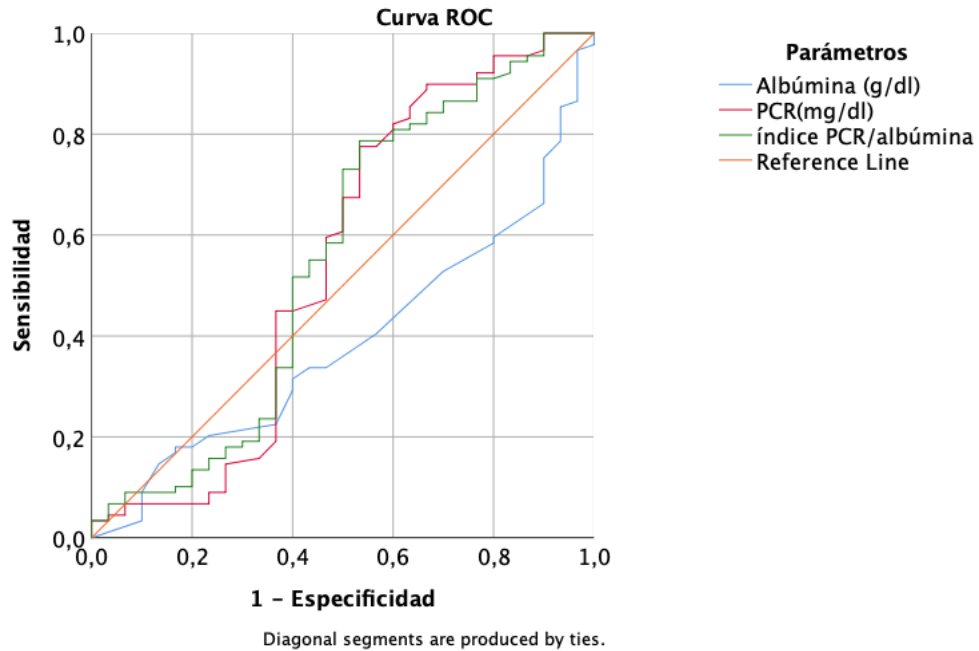


Figura 1. Curva ROC de la capacidad de la albúmina, PCR y el índice PCR/albúmina para predecir afectación pulmonar severa según el puntaje tomográfico en pacientes con COVID-19.

También, se realizó un área bajo la curva (AUC) para ver si el índice PCR/albúmina predecía mortalidad por COVID-19. El AUC para por COVID-19 del índice PCR/albúmina fue 0.524($p=0.656$). El AUC de la albúmina sola y la proteína C reactiva sola fueron 0.378 y 0.488, respectivamente [Tabla 7; Figura 2].

Tabla 7. AUC de albúmina, PCR e índice PCR/albúmina para predecir mortalidad por COVID-19

Parámetro	AUC	Valor de p
Albúmina	0.378	0.022
Proteína C reactiva	0.488	0.816
Índice PCR/albúmina	0.524	0.656

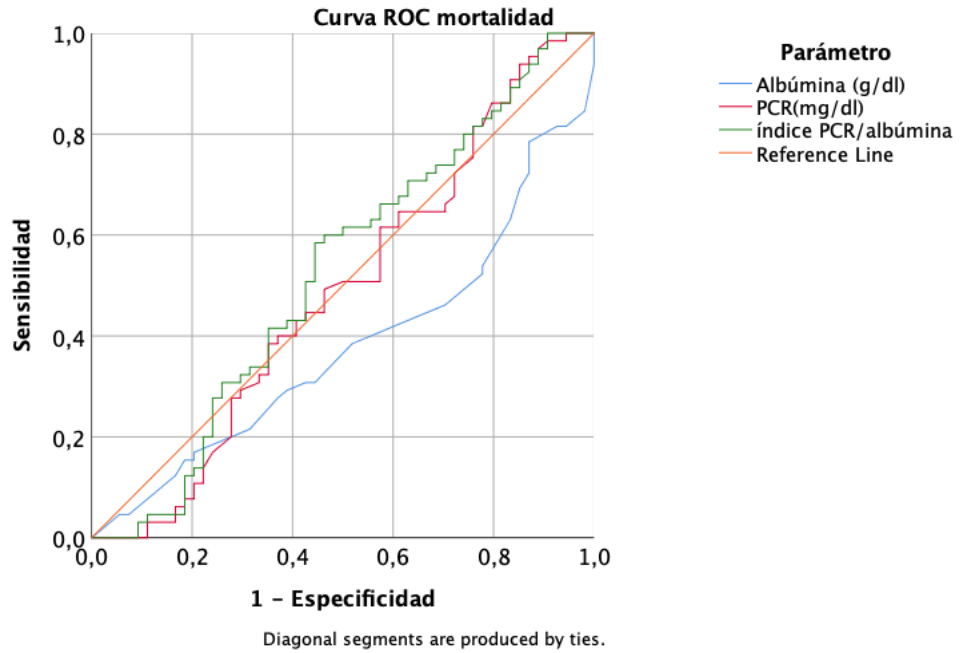


Figura 2. Curva ROC de la capacidad de la albúmina, PCR y el índice PCR/albúmina para predecir mortalidad por COVID-19.

18. DISCUSIÓN

En el presente estudio se ha podido comparar la relación del índice PCR / Albúmina Sérica del cual se pudo comprobar la hipótesis alterna y se aprueba la hipótesis nula, es decir; no se pudo confirmar correlación entre el puntaje tomográfico con el índice. En la literatura se identifican tres estudios que evalúan correlación entre el índice y mortalidad, uno sugerente de no correlación, dos sugerentes de si correlación. El que demostró no correlación padece de un problema parecido al presente protocolo, evaluar solo población hospitalaria, tamaños de muestra relativamente pequeños para poder demostrar una asociación. Probablemente nos encontramos frente a un estudio de bajo poder; dado el número de muestra y margen de error presentado en el protocolo de estudio.

Las fortalezas del estudio son el haberse realizado en un centro de atención COVID-19, que todos los pacientes tenían todas las mediciones deseadas; al momento del ingreso además de precisión en la elección de pacientes, dado la forma de recabar datos mediante el expediente clínico del paciente; de igual forma otra fortaleza destacable de este protocolo es la forma en la que se podría reproducir a la par en otra unidad similar de atención para pacientes con COVID-19, con poblaciones de estudio muy similares, lo que conllevaría a mejorar el rango de margen de error estadístico, con mejores evaluaciones y ampliación de variables.

Las debilidades del estudio son un tamaño de muestra relativamente pequeño, el realizarse en un centro de concentración de pacientes graves, probablemente no incluir variables gasométricas o escalas de predicción de mortalidad en pacientes críticos, pacientes que requirieran ventilación mecánica desde el inicio, así como estado nutricional del paciente, lo que conlleva a un valor de P no significativa al momento del análisis estadístico final de este estudio.

19. CONCLUSIONES

En distintos estudios alrededor del mundo se ha tratado de unificar parámetros bioquímicos e de imagen que tengan relación con el estado clínico con un paciente con COVID-19, este estudio ha demostrado que existen distintas asociaciones entre el estado clínico y la variabilidad tomográfica, sin embargo al momento de realizar asociación con el índice Proteína C Reactiva / Albúmina sérica no fue significativa esta asociación, por lo que se deberán de realizar nuevos estudios prospectivos multicéntricos que incluyan un mayor número de centros médicos y mayor número de pacientes con la finalidad de mejorar la calidad del estudio clínico y evaluar la relación entre un patrón de severidad tomográfica con un parámetro bioquímico en los pacientes con la COVID-19.

20. REFERENCIAS

1. Chen N, Zhou M, Dong X, et al. Epidemiological and clinical characteristics of 99 cases of 2019 novel coronavirus pneumonia in Wuhan, China: a descriptive study. *Lancet* 2020; 395: 507–13.
2. Lu H, Stratton CW, Tang YW. Outbreak of pneumonia of unknown etiology in Wuhan China: the mystery and the miracle. *J Med Virol.* 2020;92:401–402.
3. WHO. Clinical management of severe acute respiratory infection when Novel coronavirus (nCoV) infection is suspected: interim guidance. Jan 11, 2020. [https://www.who.int/internal-publications-detail/clinicalmanagementofsevereacuterespiratoryinfectionwhennovel-coronavirus\(ncov\)infectionissuspected](https://www.who.int/internal-publications-detail/clinicalmanagementofsevereacuterespiratoryinfectionwhennovel-coronavirus(ncov)infectionissuspected) (accessed Jan 20, 2020).
4. WHO. Archived: WHO Timeline - COVID-19. 27 April 2020. <https://www.who.int/news/item/27-04-2020-who-timeline---covid-19>.
5. Paules CI, Marston HD, Fauci AS. Coronavirus infections — more than just the common cold. *JAMA* 2020;323:707-8.
6. Zhu N, Zhang D, Wang W, et al. A novel coronavirus from patients with pneumonia in China, 2019. *N Engl J Med* 2020;382:727-33.
7. Gandhi RT, Lynch JB, del Rio C. Mild or moderate Covid-19. *N Engl J Med* 2020;383:1757-66.
8. Berlin DA, Gulick RM, Martinez FJ. Severe Covid-19. *N Engl J Med* 2020;383:2451-60.
9. Sharfstein JM, Becker SJ, Mello MM. Diagnostic Testing for the Novel Coronavirus. *JAMA.* 2020; 32(315):1437-38.
10. Sethuraman N, Jeremiah SS, Ryo A. Interpreting Diagnostic Tests for SARS-CoV- 2. *JAMA.* 2020;323(22):2249-51.
11. Wang W, Xu Y, Gao R, Lu R, Han K, Wu G, et al. Detection of SARS-CoV-2 in Different Types of Clinical Specimens. *JAMA.* 2020; 323(18): 1749-1862.
12. Williams GW, Berg NK, Reskallah A, et al. Acute Respiratory Distress Syndrome, Contemporary Management and Novel Approaches during COVID-19. *Anesthesiology* 2020; 30:1–13.
13. Alhazzani W, Evans L, Alshamsi F, et al. Surviving Sepsis Campaign Guidelines on the Management of Adults With Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) in the ICU: First Update. *Crit Care Med.* 2021;20(30):1-16.
14. Shi SJ, Li H, Liu M, et al. Mortality prediction to hospitalized patients with influenza pneumonia: PO(2) /FiO(2) combined lymphocyte count is the answer. *Clin Respir J* 2017;11:352–360.
15. Guo L, Wei D, Zhang X, et al. clinical features predicting mortality risk in patients with viral pneumonia: the MuLBSTA score. *Front Microbiol* 2019; 10:2752–2752.
16. Fan G, Tu C, Zhou F, et al. Comparison of severity scores for COVID-19 patients with pneumonia: a retrospective study. *Eur Respir J* 2020; 56:1-4.
17. Fajgenbaum DC, June CH. Cytokine Storm. *N Engl J Med* 2020; 383: 2255-73.

18. Huang J, Cheng A, Kumar R, et al. Hypoalbuminemia predicts the outcome of COVID-19 independent of age and co-morbidity. *J Med Virol.* 2020;1–7.
19. Akirov A, Masri-Iraqi H, Atamna A. et al. Low albumin levels are associated with mortality risk in hospitalized patients. *Am J Med* 2017; 130(12):1465.e11-19.
20. Qian SZ, Jin D, Chen ZB, et al. Hypoalbuminemia, a novel prognostic factor for prediction of long-term outcomes in critically ill patients with septic shock. *Int J Clin Exp Med* 2019;12(6):7401-7409.
21. Zhang Y, Zheng L, Liu L, et al. Liver impairment in COVID-19 patients: a retrospective analysis of 115 cases from a single center in Wuhan city, China. *Liver Int.* 2020;00:1-9.
22. Qin C, Zhou L, Hu Z, et al. Dysregulation of immune response in patients with COVID-19 in Wuhan, China. *Clin Infect Dis.* 2020;71:762-68.
23. Soeters PB, Wolfe RR, Shenkin A. Hypoalbuminemia: Pathogenesis and Clinical Significance. *JPEN J Parenter Enteral Nutr.* 2019;43(2):181-193.
24. Henry BM, Santos de Olivera MH, Benoit S, et al. Hematologic, biochemical and immune biomarker abnormalities associated with severe illness and mortality in coronavirus disease 2019 (COVID-19): a meta-analysis. *Clin Chem Lab Med.* 2020; published online Mar 23. DOI:10.1515/cclm-2020-0369
25. Hoeboer SH, Oudemans-van Straaten HM, Groeneveld AB. Albumin rather than C-reactive protein may be valuable in predicting and monitoring the severity and course of acute respiratory distress syndrome in critically ill patients with or at risk for the syndrome after new onset fever. *BMC Pulm Med.* 2015;15:22.
26. Arellano-Navarro CE, Huerta-Ramirez S, Elizalde-Barrera CI, et al. Valor del índice de proteína C reactiva/albúmina en el diagnóstico de sepsis. *Med Int Méx.* 2018 marzo;34(2):188-195.
27. Kim MH, Ahn JY, Song JE, 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;10:e0132109.
28. Kaplan M, Ates I, Akpinar MY, et al. Predictive value of C-reactive protein/albumin ratio in acute pancreatitis. *Hepatobiliary Pancreat Dis Int.* 2017;16(4):424-30.
29. Wu Z, McGoogan JM. Characteristics of and Important Lessons From the Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) Outbreak in China. *JAMA.* 2020;323:1239-42.
30. Raptis CA, Hammer MM, Short RG, et al. Chest CT. and Coronavirus Disease (COVID-19): A Critical Review of the Literature to Date. *AJR Am J Roentgenol.* 2020;215:839-42.
31. Baratella E, Crivelli P, Marrocchio C, et al. Severity of lung involvement on chest X-rays in SARS-coronavirus-2 infected patients as a possible tool to predict clinical progression: an observational retrospective analysis of the relationship between radiological, clinical, and laboratory data. *J Bras Pneumol.* 2020;46(5):e20200226.
32. Choi H, Qi X, Yoon SH, Park SJ, Lee KH, Kim JY, et al. Extension of Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) on Chest CT and Implications for Chest Radiograph Interpretation. *Radiol Cardiothorac Imag.* 2020; 2(2):e200107.

33. Gattinoni L, Chiumello D, Caironi P, Busana M et al (2020) COVID-19 pneumonia: different respiratory treatments for different phenotypes? *Intensive Care Med.* 2020; 46(6):1099–1102.
34. Jain A, Doyle DJ. Stages or phenotypes? A critical look at COVID-19 pathophysiology. *Intensive Care Med.* doi.org/10.1007/s00134-020-06083-6.
35. Yang R, Li Xiang, Liu H, et al. Chest CT Severity Score: An Imaging Tool for Assessing Severe COVID-19. *Radiol Cardiothorac Imag.* 2020; 2(2):e200047.
36. Li Y, Xia L. Coronavirus Disease 2019 (COVID-19): Role of Chest CT in Diagnosis and Management. *Am J Roentgenol.* 2020;214:1280-6.
37. Pan Y, Guan H, Zhou S, , et al., Initial CT. findings and temporal changes in patients with the novel coronavirus pneumonia (2019-nCoV): a study of 63 patients in Wuhan. China. *Eur Radiol.* 2020; 30:3306-9.
38. Pan F, Ye T, Sun P, ,et al. Time course of lung changes at chest CT during recovery from Coronavirus Disease 2019 (COVID-19). *Radiology.* 2020; 295:715-21.
39. Wang Y, Dong C, Hu Y, et al. Temporal changes of CT findings in 90 patients with COVID-19 Pneumonia: A longitudinal study. *Radiology.* 2020;296:E55-64.
40. Zhang N, Xu X, Zhou L-Y, Chen G, Li Y, Yin H, et al. Clinical characteristics and chest CT imaging features of critically ill COVID-19 patients. *Eur Radiol.* 2020;30:6151-60.
41. Yuan M, Yin W, Tao Z, et al. Association of radiologic findings with mortality of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China. *PLoS ONE* 15(3): e0230548. . <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0230548>



INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL
SEGURIDAD Y SOLIDARIDAD SOCIAL



INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL
UNIDAD DE EDUCACIÓN, INVESTIGACIÓN
Y POLITICAS DE SALUD
COORDINACIÓN DE INVESTIGACIÓN EN SALUD
CARTA DE CONSENTIMIENTO INFORMADO
(ADULTOS)

CARTA DE CONSENTIMIENTO INFORMADO PARA PARTICIPACIÓN EN PROTOCOLOS DE INVESTIGACIÓN

Nombre del estudio:	Valor del índice proteína C reactiva/ albumina sérica como predictor de gravedad comparado con los hallazgos tomográficos de pacientes con diagnóstico de COVID-19 en el Hospital General Regional N°1 del IMSS "Dr. Carlos MacGregor Sánchez Navarro".
Patrocinador externo (si aplica):	Ninguno
Lugar y fecha:	Hospital General Regional N°1 del IMSS "Dr. Carlos MacGregor Sánchez Navarro", Ciudad de México. Fecha: ___/___/___
Número de registro:	En trámite
Justificación y objetivo del estudio:	Determinar si el índice proteína C reactiva/ albúmina sérica tiene valor como indicador de gravedad en pacientes con diagnóstico de COVID-19; en relación con la afección pulmonar observada por medio de los hallazgos tomográficos.
Procedimientos:	Recolección de datos de mi expediente clínico.
Posibles riesgos y molestias:	Ninguno, ya que sólo se obtendrá información de mi expediente clínico.
Posibles beneficios que recibirá al participar en el estudio:	Contribuiré a mejorar la evaluación del diagnóstico, clasificación de la gravedad de la enfermedad y vigilancia de los pacientes con COVID-19.
Información sobre resultados y alternativas de tratamiento:	Al final del estudio el investigador principal se dirigirá a mi para brindarme información sobre los resultados encontrados en el presente estudio.
Participación o retiro:	Podré retirarme en cualquier momento del estudio.
Privacidad y confidencialidad:	Se garantiza que toda la información que se maneje sobre mi en este estudio será estrictamente confidencial y sólo los investigadores involucrados tendrán acceso a ella.
Nombre de quien recaba la información:	<u>Medina Baqueiro Paulina</u>
En caso de colección de material biológico (si aplica): NO APLICA	
<input type="checkbox"/>	No autorizo que se tome la muestra.
<input type="checkbox"/>	Si autorizo que se tome la muestra solo para este estudio.
<input type="checkbox"/>	Si autorizo que se tome la muestra para este estudio y estudios futuros.
Disponibilidad de tratamiento médico en derechohabientes (si aplica):	
Beneficios al término del estudio:	
En caso de dudas o aclaraciones relacionadas con el estudio podrá dirigirse a:	
Investigador Responsable:	Luis Guillermo Moreno Madrigal. Matrícula: 98384095. Servicio de Medicina Interna, Hospital General Regional No. 1 "Dr. Carlos Mac Gregor Sánchez Navarro", Ciudad de México. Teléfono: 5554564567. Correo electrónico: dr.luismoreno23@gmail.com.
Colaboradores:	Paulina Medina Baqueiro. Matrícula: 97372656. Servicio de Medicina Interna, Hospital General Regional No. 1 "Dr. Carlos Mac Gregor Sánchez Navarro", Ciudad de México. Teléfono: 5530054908. Correo electrónico: paumb91@gmail.com.
En caso de dudas o aclaraciones sobre sus derechos como participante podrá dirigirse a:	Comisión de Ética de Investigación del IMSS: Hospital General Regional No. 1 "Dr. Carlos MacGregor Sánchez Navarro", Calle Gabriel Mancera 222, Colonia del Valle, Alcaldía Benito Juárez, Ciudad de México, CP 3100. Teléfono (55) 50 87 58-71, Correo electrónico: conbioeticahgr@gmail.com

Nombre y firma del sujeto
Testigo 1

Nombre y firma de quien obtiene el consentimiento
Paulina Medina Baqueiro. Matrícula 97372656

Nombre, dirección, relación y firma

Nombre, dirección, relación y firma

Este formato constituye una guía que deberá completarse de acuerdo con las características propias de cada protocolo de investigación, sin omitir información relevante del estudio

Clave: