



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

**SECRETARIA DE SALUD DE LA CIUDAD DE
MÉXICO
HOSPITAL GENERAL DE TICOMÁN**

**ÍNDICE PCR/ALBÚMINA COMO FACTOR
PRONÓSTICO EN PACIENTES CON NEUMONÍA
ATÍPICA POR SARS-COV-2 EN EL HOSPITAL
GENERAL DE XOCO**

**TESIS
QUE PARA OBTENER EL GRADO SE ESPECIALISTA EN
MEDICINA INTERNA**

**PRESENTA:
JOSÉ EDUARDO VALDES OLMOS**

ASESORES DE TESIS:

**DR. CARLOS ALBERTO LOZADA PÉREZ
DR. JUAN ANTONIO SUÁREZ CUENCA
DR. FIDEL CERDA TELLEZ**

Ciudad Universitaria, Cd.Mx., 2021



**GOBIERNO DE LA
CIUDAD DE MÉXICO**



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.

DEDICATORIA

A mi madre, María Mireya Olmos González, por confiar siempre en mí, por estar presente para darme comprensión y consejo. Gracias por apoyarme cuando nadie más estuvo ahí, para lograr mi sueño, ahora hecho realidad.

A mi padre, Eduardo Valdes Ortega, por todo el esfuerzo y firmeza, que me ayudaron a ser mejor y cumplir mis metas.

A mi hermana, Leslie Mireya Valdes Olmos, por ser siempre mi compañera, por su complicidad y brindarme fuerza, así, como apoyo incondicional.

A mi pareja, María del Rosario Morales Cruz, por formar parte de esta nueva aventura a nivel sentimental y profesional, darme fortaleza, cariño y comprensión.

A mi amigo y colega Dr. Fernando Mesta, por su invaluable ayuda y contribución en la elaboración de este trabajo.

ÍNDICE	PÁGINA
RESUMEN	1
I. INTRODUCCIÓN Y MARCO TEÓRICO	2
II. ANTECEDENTES	6
III.- PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA:	11
IV.- JUSTIFICACIÓN	11
V.- PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN	11
VI.- HIPÓTESIS	11
VII.- OBJETIVOS:	12
VIII.- METODOLOGÍA	12
8.1 TIPO DE ESTUDIO	12
8.2 POBLACIÓN DE ESTUDIO	12
8.3 CÁLCULO DEL TAMAÑO DE LA MUESTRA	13
8.4 TIPO DE MUESTREO Y ESTRATEGIAS DE RECLUTAMIENTO	13
8.5 VARIABLES DE ESTUDIO	14
8.6 MEDICIONES E INSTRUMENTOS DE MEDICIÓN	15
8.7 ANÁLISIS ESTADÍSTICO	17
IX.- IMPLICACIONES ÉTICAS	17
X. RESULTADOS	17
XI.- DISCUSIÓN	19
XII. CONCLUSIONES	22
XV.- BIBLIOGRAFÍA	23
ÍNDICE DE TABLAS	30
TABLA 1. CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS	30
TABLA 2. CARACTERÍSTICAS BIOQUÍMICAS Y ESCALAS PRONÓSTICAS	31
TABLA 3. PRINCIPALES VARIABLES	32
TABLA 4. REQUERIMIENTO DE APORTE DE OXÍGENO	33
TABLA 5. DIFERENCIAS DEL ÍNDICE PCR/ALBÚMINA, ALBÚMINA Y PCR DE ACUERDO A LA PAO ² /FIO ²	34
TABLA 6. CORRELACIÓN BIVARIADA ENTRE LAS VARIABLES Y EL ÍNDICE PCR/ALBÚMINA, ALBÚMINA Y PCR	35
ÍNDICE DE FIGURAS	36
FIGURA 1. DIAGRAMA CONSORT	36
FIGURA 2. CURVA ROC PARA REQUERIMIENTO DE MANEJO AVANZADO DE LA VÍA AÉREA	37
FIGURA 3. CURVA ROC PARA PARA MORTALIDAD	38
ANEXOS	39
ANEXO 1. GLOSARIO/ABREVIATURAS	39

Índice PCR/albúmina como factor pronóstico en pacientes con neumonía atípica por SARS-CoV-2 en el Hospital General Xoco.

RESUMEN

Introducción: El índice proteína C reactiva / albúmina se ha utilizado como indicador de pronóstico en diversas enfermedades. En este estudio se evaluará el poder pronóstico del índice PCR/albúmina en la diferenciación temprana de casos graves de COVID-19 en pacientes hospitalizados.

Objetivo: Identificar la relación del índice PCR/albúmina como factor pronóstico en pacientes con neumonía atípica por SARS-CoV-2 en el Hospital General de Xoco.

Hipótesis: El índice PCR/albumina tiene relación con el pronóstico de pacientes con neumonía atípica por SARS-CoV-2 en el Hospital General Xoco.

Metodología: En este estudio de diseño retrospectivo, evaluamos 101 pacientes en total. Se dividieron en dos grupos de acuerdo a la gravedad de COVID-19, como no crítico (n = 67) y crítico (n = 34). Se compararon los datos demográficos de los grupos, las comorbilidades y los resultados de las pruebas de laboratorio de los pacientes desde su ingreso a hospitalización hasta su egreso cual fuera la causa. Posteriormente se realizó la curva ROC para determinar el poder pronóstico de índice PCR/albúmina y se determinó un punto de corte por medio del índice de William J. Youden, así como su sensibilidad y especificidad.

Resultados: El análisis de la curva ROC asignó 5.9 como valor de corte para el índice PCR/albúmina, con respecto, a la progresión a manejo avanzado de la vía aérea en pacientes con COVID-19 (área bajo la curva = 0,769, sensibilidad del 61,8%, especificidad del 80,6%, P 0,002), y para mortalidad de pacientes con COVID-19 (área bajo la curva = 0,783, sensibilidad del 60,5%, especificidad del 82,6%, P <0,001).

Conclusiones: El índice PCR/albúmina mayor o igual a 5.9 demostró buena sensibilidad y especificidad en la predicción de requerimiento de manejo avanzado de la vía aérea y mortalidad en una población mexicana de pacientes hospitalizados con SARS-CoV-2.

I. INTRODUCCIÓN Y MARCO TEÓRICO

Los coronavirus, llamados así debido a su similitud morfológica con una corona solar bajo un microscopio electrónico, son comunes en todo el mundo, y fueron identificados por primera vez a mediados de la década de 1960. Se dividen en cuatro subfamilias que incluyen alfa, beta, gamma y delta. Los coronavirus alfa y beta se originan en mamíferos, mientras que los gamma y delta se han identificado en otras especies. Se han identificado siete coronavirus que pueden infectar a las personas. Los tipos 229E (alfa coronavirus), NL63 (alfa coronavirus), OC43 (beta coronavirus) y HKU1 (beta coronavirus) comúnmente causan enfermedades respiratorias leves a moderadas, mientras que los coronavirus MERS-CoV (coronavirus del síndrome respiratorio del medio oriente) y SARS-CoV (coronavirus del síndrome respiratorio agudo severo), con frecuencia causan enfermedades graves. **(Ren et al., 2020).**

En particular, el descubrimiento del coronavirus 2, se llevó a cabo en el mes de diciembre de 2019, en la ciudad de Wuhan (China), se alertó de un brote de pacientes con diagnóstico de neumonía de etiología desconocida, que presentaron fiebre, tos, disnea y recuento leucocitario bajo sin mejoría al tratamiento antimicrobiano. Posteriormente, en el mes de enero se identificó por medio de pruebas RT-PCR un nuevo virus culpable del síndrome de distrés respiratorio (SARS-CoV-2), el cual es un ARN virus de cadena simple polaridad positiva, envuelto, no segmentados, con genoma de 27 a 32 kb y tamaño de 80-160 nm, del orden Nidovirales, subfamilia Orthocoronviridae, familia Coronaviridae genero Beta coronavirus, linaje B, clase IV de la clasificación de Baltimore, monocatenario, Capaz de infectar a humanos, suele replicarse en células epiteliales ciliadas y no ciliadas con afección a múltiples órganos, siendo el aparato respiratorio el de mayor afección, manifestándose en forma de neumonía adquirida en la comunidad y progresar a síndrome de insuficiencia respiratoria aguda **(Prieto-Silva et al., 2020).**

El día 11 de febrero del 2020 se decidió denominar COVID-19 a la enfermedad ocasionada por el agente etiológico mencionado. Desde el 11 de marzo de 2020, la enfermedad causada por SARS-CoV2 fue declarada pandemia por la Organización Mundial de la Salud (OMS), teniendo un crecimiento exponencial de casos; en un corto periodo de tiempo se sumaron más de un millón y medio de casos, la mayor parte de ellos con infección activa y con un índice de letalidad cambiante. Esta situación afectó seriamente la capacidad de respuesta de los sistemas de salud de todas las naciones afectadas, incluyendo la región de Latinoamérica. Según el informe epidemiológico del gobierno de México, el 18 de marzo del 2021 se notificaron 2, 182,188 casos confirmados y 196,606 defunciones por COVID-19 **(Secretaria de salud, Gobierno de México, 2020).**

1.1 Transmisión

El mecanismo transmisión conocido es a través de mecanismos directos. Entre ellos, la transmisión por gotas al hablar, toser, estornudar, cantar o respirar, las cuales tienen un tamaño de 5-10 μm y transmisión por aerosoles por partículas $< 5 \mu\text{m}$ que quedan suspendidas en el aire ambiente siendo infectivas por al menos tres horas. Por otra parte, también se conocen mecanismos indirectos; por contacto, ya que el virus depositado en distintas superficies por las gotas o aerosoles producidos por un individuo infectado permanece viable por tiempo variable en función de las características del material, en aluminio (de dos a ocho horas), cobre (cuatro horas), guantes quirúrgicos (ocho horas), plástico (72-96 horas), cartón (24-96 horas), acero inoxidable (48-72 horas), papel (cuatro a cinco días), vidrio y madera (cuatro días) **(Patel et al., 2020)**.

1.2 Infección por SARS-CoV-2

El virus tiene un período de incubación que se extiende hasta los 14 días, 5.8 días en promedio, desde la exposición hasta el inicio de síntomas. Según los reportes de estudios realizados en China con una proporción de transmisión estimada pre sintomática del 44% (95% CI, 30–57%), con una disminución de la carga viral después del inicio de los síntomas. Siendo este último dato controversial ya que también se ha reportado que el virus puede ser detectado hasta con una media de 20 días después del inicio de los síntomas **(He et al., 2020)**.

Una vez infectada la persona, el virus SARS-CoV-2 utiliza el receptor de la enzima convertidora de angiotensina 2 (ECA 2) del ser humano para llevar a cabo su replicación. Este virus, tiene tropismo por la vía respiratoria, con una capacidad de unión al receptor ECA 2 10 a 20 veces mayor que la enzima. Esto se ve favorecido por la alta expresión de receptores ECA 2, en múltiples tipos de células epiteliales de la vía aérea, incluidas las células alveolares epiteliales tipo II en el parénquima pulmonar. La replicación viral se lleva a cabo principalmente en la vía respiratoria inferior, lo que influye en su capacidad para generar daño orgánico, manifestándose en personas susceptibles con cuadros severos de neumonía y síndrome de distrés respiratorio agudo (SDRA) **(He et al., 2020)**.

1.3 Respuesta inmunitaria y tormenta de citocinas

En los pacientes sintomáticos, se sabe que inicialmente ocurre activación de la cascada de coagulación. Diversos estudios han demostrado que existe un aumento excesivo de citocinas pro inflamatorias en suero (p. ej., IL-1B, IL-6, IL-12, IFN γ , IP10 y MCP1), y esto se ha asociado con un alto grado de inflamación pulmonar y compromiso pulmonar grave en pacientes con SARS (Severe Acute Respiratory Syndrome) en SARS-CoV (severe

acute respiratory syndrome coronavirus) o MERS-CoV (Middle East Respiratory Syndrome) **(Mehta et al., 2020)**.

En contraste, existen bajos niveles de interferones tipo I, que normalmente forman parte de la respuesta inmune innata. Esto trae como consecuencia la supresión de respuestas cooperadoras Th1, lo que favorece el tipo Th2 **(Sarzi-Puttini, 2020)**. Otro mecanismo que se activa por la unión del ARN viral de SARS-CoV-2 al receptor tipo Toll (TLR-9) es la producción de IL-1 β que se produce a través de la activación del inflammasoma. Esta citoquina causa no solo la inflamación pulmonar sino también la fiebre y la fibrosis **(Conti et al., 2020)**.

Existen estudios que señalan la asociación de linfopenia con infección por SARS-CoV-2, caracterizada por proporciones elevadas de Linfocitos T (LT) pro inflamatorios CD4⁺CCR6⁺ y LT CD8⁺ con altas cantidades de gránulos citotóxicos. Estas poblaciones linfocitarias podrían explicar parcialmente el grave daño al sistema inmunitario **(Wang et al., 2020)**.

Por otro lado, los LT CD4⁺ vírgenes se incrementan mientras que los LT CD4⁺ de memoria y LT CD8 disminuyen. Estos datos sugieren que el sistema inmune está desregulado durante el curso de la enfermedad por SARS-CoV-2 y es más crítica cuando el paciente tiene comorbilidades como hipertensión, diabetes, enfermedad obstructiva pulmonar crónica y complicaciones cardiovasculares **(Qin et al., 2020)**.

La evidencia sugiere que un subgrupo de personas con COVID-19 grave podría presentar un “síndrome de tormenta de citocinas” **(Conti et al., 2020)**; ello se traduce en falla respiratoria por síndrome de dificultad respiratoria aguda (SDRA), la cual es la principal causa de mortalidad.

1.4 Presentación clínica

El COVID-19 presenta una amplia variabilidad desde ningún síntoma (asintomático), hasta neumonía grave y muerte. En su manifestación inicial, así como en la severidad de la patología, se ha descrito que 80% de los infectados presentan enfermedad leve, 14% severa y 5% se presentan con un cuadro **crítico (Yang et al., 2020)**.

Los síntomas más frecuentes pueden variar desde; fiebre, tos sin expectoración, astenia y adinamia. Menos frecuentes; artralgias, mialgias, disfagia, cefalea, anosmia, ageusia y diarrea. Síntomas más graves; dificultad para respirar o sensación de falta de aire.

Una de las principales características del virus SARS-CoV-2 es la probabilidad de presentarse en individuos susceptibles como neumonía severa, caracterizada principalmente por taquipnea, hasta 30 respiraciones por minuto y una disminución en la saturación de oxígeno < de 92%. Pudiendo inclusive progresar hasta un síndrome de distrés respiratorio agudo, con la presencia de; edema pulmonar de causa no

cardiogénica debido a daño alveolar y se diagnostica según la definición de Berlín **(World Health Organization, 2020)** .

Lo descrito anteriormente cobra relevancia en el tratamiento del COVID-19, ya que puede ir desde manejo sintomático, uso de aporte de oxígeno suplementario o hasta manejo invasivo de la vía aérea, lo cual repercute de manera negativa en el pronóstico del paciente. Por lo cual la evidencia sugiere dedicar mayor atención al inicio de tratamiento temprano a cada grupo de pacientes, así como la identificación de personas susceptibles de presentar mayor inflamación y por ende peores resultados.

1.5 Diagnóstico y biomarcadores

El diagnóstico de COVID-19 se basa en las definiciones operativas establecidas por la OMS, como presencia de fiebre y al menos un síntoma respiratorio para considerarse caso sospechoso, además de exámenes auxiliares, pruebas de laboratorio como; detección de ácido nucleico por RT-PCR, técnicas inmunológicas de detección de anticuerpos IgG/IgM, detección de antígenos del virus, junto con técnicas de imagen como la radiografía de tórax y la tomografía computarizada. Ya que los síntomas respiratorios y la fiebre por si solos son inespecíficos **(Lippi et al., 2020)**.

Sin embargo, la gravedad de la enfermedad, así como su evolución clínica y desenlace está ligado a múltiples factores, entre ellos; comorbilidades, como sexo masculino, enfermedad coronaria, diabetes y obesidad, además de las enfermedades respiratorias agregadas como neumonía bacteriana, sepsis o insuficiencia respiratoria, entre otros **(Esakandari et al., 2020)**. Por lo tanto, el reconocimiento de los factores de riesgo de morbimortalidad es de vitalidad para identificar poblaciones de alto riesgo de manejo avanzado de vía aérea y muerte.

Existe evidencia de la asociación de algunas variables con la progresión de la enfermedad a severidad y aumento de mortalidad, como edad > 60 años, tener al menos una comorbilidad, linfopenia, puntuación elevada en la escala de insuficiencia orgánica secuencial de admisión (SOFA, por sus siglas en inglés) y algunos biomarcadores como proteína C reactiva (PCR), deshidrogenasa láctica (DHL), dímero D (producto de degradación de fibrina reticulada) **(Chen et al., 2020)**.

En otros estudios, se ha observado que en las pruebas de función hepática (DHL, ALT, AST), función renal (creatinina), parámetros de lesión cardíaca (CK, troponina cardíaca I, péptido natriurético pro-cerebro N-terminal, dímero D), reactantes de fase aguda (PCR, ferritina) y en la biometría hemática se ha identificado un aumento significativo de glóbulos blancos (GB) con neutrofilia y una disminución en el recuento de linfocitos y plaquetas. Ello, se han asociado con una presentación clínica grave y mayor mortalidad, así como aumento en los días de hospitalización en los pacientes de COVID-19 **(Violi et al., 2020)**. Por otra parte, los niveles elevados de glóbulos blancos y de PCR en los

pacientes graves con COVID-19 pueden sugerir una infección bacteriana concomitante **(Weiliang et al., 2020; Wu et al., 2020)**.

Otra revisión de 19 estudios observacionales que involucran a casi 3.000 pacientes con COVID-19 confirmados, encontró que las características de laboratorio más comunes reportadas fueron la disminución de la albúmina sérica (76% de prevalencia), PCR elevado (58%), DHL elevada (57%), linfopenia (43%) y ESR elevado (42%) **(Rodríguez-Morales et al., 2020)**.

No obstante, actualmente no se han identificado biomarcadores con la sensibilidad y especificidad necesaria para establecer un pronóstico en cuanto a la evolución clínica de la infección por SARS-CoV-2. Ante esta disyuntiva se han propuesto nuevos biomarcadores e índices predictores de severidad y mortalidad, que día con día han tomado mayor importancia en la identificación de pacientes con alto grado de inflamación dirigida por este virus. Esto, ha establecido un nuevo panorama en la identificación de casos potencialmente graves infectados por SARS CoV-2, con la finalidad de reducir significativamente la mortalidad.

II. ANTECEDENTES

Los reactantes de fase aguda como la velocidad de sedimentación globular, la ferritina, la transferrina, fibrinógeno, procalcitonina, proteína C reactiva e inclusive la albúmina han sido tradicionalmente utilizados como marcadores de inflamación y como una medida de "índice de enfermedad" en condiciones infecciosas y no infecciosas, incluyendo la infección por SARS-CoV-2.

2.1 El rol de la albúmina

La albúmina humana es una pequeña proteína de 585 aminoácidos (aa) con un peso molecular es 66 kD, siendo la principal proteína del plasma, es una molécula altamente soluble, que a pesar de su elevada carga negativa puede ligarse reversiblemente tanto con cationes como con aniones. Además, constituye el 50% de las proteínas plasmáticas, representando del 75 al 80% de la presión (p^o) oncótica y corresponde al 30% de la síntesis hepática proteica a una razón de 9 a 12 g/día.

La albúmina posee propiedades antioxidantes; por lo tanto, proporciona una fuente abundante de tioles libres que pueden eliminar las especies oxidantes reactivas (ROS) **(Inoue et al., 2018)**.

Por lo tanto, la albúmina sérica es un reactante de fase aguda con propiedades antioxidantes. En condiciones de estrés oxidativo/inflamación, la albúmina sérica puede sufrir una oxidación irreversible, lo que altera sus propiedades antioxidantes y eventualmente provoca daño celular y tisular. En estados clínicos asociados con estrés

oxidativo y niveles reducidos de albúmina, se ha detectado un mayor riesgo de mortalidad.

Numerosos estudios demuestran que bajos niveles de albúmina se asociarían a malos resultados, tanto en la población de pacientes críticos agudos como crónicos. Aún más, existen reportes que demuestran que la concentración de albúmina medida entre las 24 y 48 horas después del ingreso a UCI, representaría un parámetro tan sensible como el puntaje de gravedad APACHE II y SOFA para predecir resultados **(Mahmoodpoor et al., 2020)**.

Se ha reportado también que por cada 1 g/dl que disminuye la albúmina, el riesgo de morbilidad y mortalidad aumentaría en un 89 y 137% respectivamente, y que la mortalidad asociada en pacientes con niveles de albúmina < 2 g/dl fluctuaría cercana al 100% **(Yanni et al., 2019)**.

Con respecto a los niveles de albúmina sérica, se ha descrito su relación negativa con el mal pronóstico y gravedad del enfermo crítico en diferentes circunstancias, como sepsis, síndrome de distrés respiratorio agudo (SDRA), gran quemado, pacientes quirúrgicos, y la hepatopatía **(Yanni et al., 2019)**.

En relación con la infección por SARS-Cov-2, se ha demostrado que los pacientes con COVID-19 que tienen un nivel sérico bajo de albúmina pueden tener un resultado más pobre comparado a éstos con los niveles normales de albúmina de la sangre. De hecho, en un estudio se analizó la relación entre la albúmina sérica y la supervivencia en 319 pacientes con infección por SARS CoV-2 durante una mediana de seguimiento de 19 días y se encontró que la albúmina se asoció de forma independiente con la mortalidad. En este estudio se concluye que la albúmina puede representar una herramienta adicional para la identificación temprana de pacientes con mayor riesgo de mortalidad, además de asociarse con una tendencia a la trombosis en pacientes con Covid-19 **(Violi et al., 2021)**.

Por lo tanto, la hipoalbuminemia puede ser un predictor de mortalidad en pacientes con COVID-19 demostrado en la evidencia científica disponible su asociación estadísticamente significativa, con la gravedad y mortalidad. Sin embargo, por si sola carece de alta sensibilidad y especificidad, ya que su disminución no es solamente debida al virus SARS-CoV-2, si no a la respuesta fisiopatológica que engloba al mismo.

2.2 La Proteína C Reactiva (PCR)

La PCR, llamada así por su capacidad de precipitar el polisacárido C del *Streptococcus pneumoniae* en presencia de calcio, se encuentra en pequeñas cantidades en el plasma sanguíneo (~1 mg/L ó 0.1 mg/dl). Es una proteína pentamérica sintetizada principalmente por los hepatocitos en respuesta a procesos infecciosos, inflamatorios y de injuria tisular. La interleucina (IL) 6, la IL-1 y el factor de necrosis tumoral alfa (TNF α) causan su inducción. Además de ser un indicador muy sensible de inflamación y daño

tisular, esta proteína se encuentra involucrada en diversas funciones inmunomoduladoras como la amplificación de la capacidad del complemento, la opsonización de bacterias y la estimulación de células fagocíticas. Es un marcador muy sensible de inflamación y daño tisular **(Pathak et al., 2019)**.

Es sintetizada principalmente en el hígado en respuesta a la IL-6 y esta síntesis es incrementada por la IL-1 β , debido a procesos infecciosos, inflamatorios, traumáticos y neoplásicos. A pesar de su baja especificidad diagnóstica, es el marcador inflamatorio con más ventajas en la clínica, por su disponibilidad, reproducibilidad y fiabilidad. Además, puede ser utilizado para tratamiento y predicción de la mortalidad, especialmente en enfermedades inflamatorias, ya que la cinética de los niveles séricos de la PCR se correlaciona bien con el estímulo inflamatorio **(Sproston et al., 2018)**.

Las funciones de la PCR en el caso de enfermedades pueden involucrar la defensa y la inflamación del huésped. En respuesta al inicio de la inflamación, la PCR se une a los patógenos y promueve su eliminación por las células fagocíticas, funcionando como la primera línea de defensa innata del huésped. Además, la PCR puede exhibir efectos antiinflamatorios al inhibir la quimiotaxis de los neutrófilos. Sin embargo, al aumentar la expresión de moléculas de adhesión y de IL-1, IL-6, IL-8 y TNF- α pro inflamatorios, la PCR también puede ejercer efectos inflamatorios **(Moutachakir et al., 2017)**.

Frente al estímulo inflamatorio los valores de PCR aumentan en las primeras 6 a 8 h y alcanzan un pico máximo a las 48 h para descender rápidamente, con una vida media de eliminación que oscila entre 4 y 9 h. Esto hace que pueda ser útil también como marcador evolutivo en las enfermedades inflamatorias crónicas.

En un estudio multicéntrico sueco, se sugirió que la PCR era un marcador temprano simple para el pronóstico en ingresos a la unidad de cuidados intensivos (UCI) por sepsis. Se encontró que un nivel de PCR al ingreso por encima de 100 mg / L se asociaba con un aumento en la UCI y con una mortalidad a los 30 días **(Koozi et al., 2020)**.

La asociación de elevación de la PCR con mortalidad a corto plazo ha sido bien establecida por la literatura existente en sujetos adultos con sepsis y la neumonía adquirida en la comunidad (NAC). Los niveles de PCR de admisión se correlacionan positivamente con el índice de gravedad de la neumonía (PSI) y representan un predictor independiente de 30 días de mortalidad en pacientes con admisión a UTI **(Karakioulaki et al., 2019)**.

En el contexto de paciente con infección por SARS-CoV-2 se ha visto que, en etapas tempranas, los niveles de proteína C reactiva pueden reflejar el alcance de lesiones a nivel pulmonar y así mismo la gravedad de la enfermedad. De hecho, existen estudios que han demostrado el potencial de la PCR en la predicción de los resultados de pacientes con COVID-19. Ya que las enfermedades pulmonares con características inflamatorias suelen elevar el nivel de proteína C reactiva en suero en respuesta a citocinas

inflamatorias como IL-6, IL-1 o TNF- α . Por lo tanto, el nivel de este biomarcador en suero se ha encontrado marcadamente elevado en los no sobrevivientes y pacientes con enfermedad grave o crítica. En un metáanálisis se observó que en pacientes con lesión pulmonar aguda y un nivel alto de PCR en suero se correlacionó con una mayor mortalidad. Relacionando niveles notablemente elevados de PCR sérica en pacientes con COVID-19 podrían ser una indicación de estrés inflamatorio excesivo y contribuir a predecir paciente con enfermedad grave o crítica y mayor riesgo de mortalidad (**Luo et al., 2020**).

Existen diversos informes que dada la evidencia sugieren la posibilidad de que la severidad de la infección por SARS CoV-2 sea predicha por diferentes perfiles de la inflamación que pueden identificarse a nivel sérico, en este caso los niveles de proteína C reactiva, con el propósito de identificar los casos críticos y con mayor riesgo de complicarse, para así disminuir mortalidad.

2.3 El índice PCR/Albumina

El cociente PCR/albumina es un indicador pronóstico basado en la inflamación y se correlaciona con la gravedad de la misma y con la mortalidad de los pacientes. Además de ser utilizado en diversos padecimientos con alto grado de inflamación sistémica como cáncer, sepsis, pancreatitis y enfermedad inflamatoria intestinal (**Arellano-Navarro et al., 2018**).

Lo anterior descrito se explica ya tanto la albúmina como la proteína C reactiva forman parte de las proteínas de fase aguda, cuya distinción principal es la variación en su concentración plasmática al menos el 25% en respuesta al estímulo de ciertas citocinas producidas durante las distintas vías de activación de los procesos inflamatorios en los que está implicado algún grado de daño tisular (**Llop-Talaveron et al., 2018**). Por lo tanto, cualquier proceso inflamatorio a gran escala pudiera condicionar aumento en el metabolismo, repercutiendo en los niveles de albúmina, además de condicionar en algún momento compromiso a nivel hepático condicionando una disminución en la síntesis de proteínas, correlacionando directamente en los niveles del cociente PCR/albumina.

Diversos estudios, pero principalmente en sepsis se ha usado el índice PCR/albumina para predecir el pronóstico de los pacientes en estado crítico, relacionándose valores mayores a 2.6 con respecto a este índice con el ingreso a la Unidad de cuidados Intensivos, así como con mayor mortalidad, planteando un nuevo camino en la evaluación de pacientes en estado crítico ya que este marcador podría estar relacionado con el estado de malnutrición e inflamación las cuales y de forma independiente repercuten en la evolución clínica y pronóstico de pacientes en áreas críticas (**Oh et al., 2018**).

Hasta el momento la evidencia con respecto a la infección por SARS-CoV-2 ha demostrado que existe una gran variabilidad en la presentación clínica ante la infección

por este virus, así como la severidad, y se ha asociado a factores de riesgos dependientes de cada paciente. Actualmente en la literatura se han reportado algunos marcadores pronósticos y se han desarrollado diversos índices de inflamación para identificar la gravedad de la enfermedad y la probabilidad de muerte; sin embargo, no se cuenta con marcadores bioquímicos de alta sensibilidad y especificidad que permitan identificar de forma precoz a los pacientes con más riesgo de presentar la forma más grave de la infección. Como antecedente se ha observado que la relación entre niveles de PCR y albúmina sérica en este tipo de pacientes pudieran ser factores independientes de severidad. Por lo tanto, el índice PCR/albúmina podría utilizarse como factor pronóstico, para evaluar la gravedad y mortalidad de casos con neumonía atípica por SARS CoV-2 en la población mexicana.

Existen reportes en la literatura internacional del índice PCR/albúmina en pacientes con COVID-19 en Turquía y en China; en ambos estudios los objetivos fueron similares: determinar la mortalidad e ingreso a unidad de cuidados intensivos y en ambos se concluyó que los niveles de PCR elevados y los niveles de albúmina bajos corregidos por edad se asociaron con mayor mortalidad (**Inanc et al., 2021; Xiaoyue et al., 2021**).

En nuestro país hasta el momento no hay evidencia del uso del índice PCR/albúmina como factor pronóstico y de mortalidad en pacientes con infección por SARS-CoV2. Aunado a ello existe una necesidad de contar con indicadores fáciles de usar y de bajo costo que puedan determinar la gravedad y el pronóstico de una enfermedad en minutos durante la práctica médica.

Por lo anterior es que, en este estudio de casos y controles, observacional, analítico, retrospectivo, proponemos al índice PCR/albúmina como un biomarcador pronóstico para pacientes con diagnóstico de neumonía atípica por SARS-COV2 y así mismo poder implementar posteriormente estrategias tempranas que pueden recaer en mejores resultados.

III.- PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA:

Actualmente en la literatura se han reportado algunos marcadores pronósticos y se han desarrollado diversos índices de inflamación para identificar la gravedad de la enfermedad y la probabilidad de muerte; sin embargo, no se cuenta con marcadores bioquímicos de alta sensibilidad y especificidad que permitan identificar de forma precoz a los pacientes con más riesgo de presentar la forma más grave de la infección.

Como antecedente se ha observado que la relación entre niveles de PCR y albúmina sérica pudieran ser factores independientes de severidad (**Inanc et al., 2021; Xiaoyue et al., 2021**). Por lo tanto, el índice PCR/albúmina se propone como un biomarcador que permita predecir la gravedad y mortalidad en pacientes con neumonía atípica por SARS CoV-2 en la población mexicana, constituyendo así una medición objetiva que refleje el proceso inflamatorio y la respuesta del mismo al tratamiento.

IV.- JUSTIFICACIÓN

La evidencia internacional, aunque escasa, ha demostrado que existe una asociación entre los niveles de albúmina y PCR, con el pronóstico de gravedad y mortalidad en pacientes con infección por SARS CoV-2, sin embargo, se desconoce su validación en la población mexicana. Es por esto que proponemos al índice PCR/albúmina como un biomarcador pronóstico para pacientes con diagnóstico de neumonía atípica por SARS-CoV-2 y así mismo poder implementar posteriormente estrategias tempranas que pueden recaer en mejores resultados.

V.- PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN

¿Cuál es la relación del índice PCR/albúmina con el pronóstico de pacientes con Neumonía atípica por SARS-COV2 en el Hospital General de Xoco?

VI.- HIPÓTESIS

-Hipótesis nula:

El índice PCR/albúmina no tiene relación con el pronóstico de pacientes con neumonía atípica por SARS-COV2 en el Hospital General Xoco.

-Hipótesis alternativa:

El índice PCR/albúmina tiene relación con el pronóstico de pacientes con neumonía atípica por SARS-COV2 en el Hospital General Xoco.

VII.- OBJETIVOS:

7.1 General:

Identificar la relación del índice PCR/albúmina como factor pronóstico en pacientes con neumonía atípica por SARS-COV2 en el Hospital General de Xoco.

7.2 Específicos:

- 1.- Caracterizar la población de estudio.
- 2.- Determinar el índice PCR/albúmina en la población de estudio.
- 3.- Determinar la mortalidad de la población de estudio.
- 4.-Evaluar la relación entre el índice PCR/albúmina y el pronóstico de mortalidad en la población de estudio.
- 5.-Evaluar otros biomarcadores conocidos en la población de estudio.

VIII.- METODOLOGÍA

8.1 Tipo de estudio

Es un estudio de casos y controles anidado en una cohorte con pacientes ingresados en el Hospital General de Xoco de la Ciudad de México durante el período de abril a septiembre del 2020, con las siguientes características:

- ❖ Observacional
- ❖ Analítico
- ❖ Transversal
- ❖ Retrospectivo

8.2 Población de estudio

Se consideraron parte del universo de estudio a todos los pacientes con caso confirmado por RT-PCR positivo para SARS-CoV-2, que ingresaron al servicio de medicina interna del Hospital General Xoco de la Secretaría de Salud del Gobierno de la Ciudad de México para atención médica por probable infección por SARS-CoV-2, durante los meses de abril a septiembre de 2020. Con base en los informes proporcionados por el departamento de epidemiología de la institución se estableció que el universo poblacional consta de 823 pacientes.

8.3 Cálculo del tamaño de la muestra

Para los fines de este protocolo de investigación se partió de un cálculo probabilístico y para el cálculo de la muestra se empleó la fórmula siguiente:

$$N_{Kelsey} = \frac{(z_{\alpha/2} + z_{\beta})^2 p(1-p)(r+1)}{r(p_0 - p_1)^2}$$

Para el cálculo de la muestra se empleó un intervalo de confianza del 95%, con una potencia estadística del 80% y una proporción de 2 controles para el grupo de no críticos por cada caso en el grupo de críticos. Se definieron como el grupo de críticos, aquellos pacientes que requirieron manejo avanzado de la vía aérea o fallecieron, y como no críticos, aquellos que durante el periodo de investigación no presentaron ninguno de estos eventos o fueron egresados por mejoría.

Se consideró una proporción hipotética de controles con exposición de 51.76% y de casos con exposición de 22.46%, respecto al universo de estudio. Estos valores fueron obtenidos con base a los reportes epidemiológicos de la institución, con lo que se obtuvo un tamaño de muestra de 34 casos y 67 controles, con una proporción de 2:1, según la fórmula de Kelsey (**Andrew et al., 2003**).

8.4 Tipo de muestreo y estrategias de reclutamiento

La selección de pacientes se realizó de forma aleatoria. Después se aplicaron los criterios de inclusión, exclusión y eliminación.

8.4.1 Criterios de inclusión

- ❖ Hombres y mujeres
- ❖ Mayores de 18 años
- ❖ Ingreso a hospitalización de medicina interna del Hospital General Xoco de abril a septiembre de 2020.
- ❖ Pacientes con RT-PCR de muestra nasofaríngea positiva para infección por SARS-CoV-2
- ❖ Pacientes que cuenten con determinación de parámetros de química sanguínea y biometría hemática al ingreso y egreso.
- ❖ Pacientes que otorgaron consentimiento informado, verbal o escrito para el manejo avanzado de la vía aérea.

8.4.2 Criterios de exclusión

- ❖ Pacientes que no cuenten con determinación de parámetros de química sanguínea y biometría hemática.
- ❖ Pacientes cuya prueba de RT-PCR para SARS-CoV-2 de muestra nasal con resultado negativo
- ❖ Pacientes con diagnóstico de enfermedad hepática crónica
- ❖ Pacientes en tratamiento con inmunomoduladores
- ❖ Pacientes con enfermedades reumatológicas
- ❖ Pacientes con enfermedades hematológicas
- ❖ Pacientes en tratamiento con quimioterapia
- ❖ Pacientes con enfermedad oncológica
- ❖ Pacientes con infección por VIH
- ❖ Pacientes menores de 18 años

8.4.3 Criterios de eliminación

- ❖ Pacientes que presenten algún criterio de exclusión durante el tiempo de realización del estudio.
- ❖ Información incompleta en el expediente.

8.5 Variables de estudio

Variable	Tipo de variable	Definición operativa	Unidad de Medida	Instrumento de medición
<u>Edad</u>	cuantitativa discreta confusora	Tiempo transcurrido desde el nacimiento hasta el momento del estudio.	Años	Análisis Documental
<u>Sexo</u>	Cualitativa nominal dicotómica-confusora	Conjunto de características biológicas que definen al espectro de humanos como hombres y mujeres.	Hombre Mujer	Análisis Documental
<u>Co-morbilidades</u>	Cualitativa nominal.	Presencia y tipo de enfermedades	Enfermedad presente o	Análisis Documental

	confusora	crónico-degenerativas (Diabetes mellitus, hipertensión, obesidad, etc.)	ausente; así como el tipo de enfermedad	
<u>Motivo de egreso</u>	Cualitativa nominal. confusora	Tipo de desenlace que tuvo durante la hospitalización	Mejoría Defunción	Análisis Documental
<u>Pacientes críticos</u>	Cualitativa nominal dicotómica. confusora	Pacientes con requerimiento de ventilación mecánica invasiva	Si, No	Análisis Documental
<u>Pacientes no críticos</u>	Cualitativa nominal dicotómica. confusora	Pacientes sin requerimiento de ventilación mecánica invasiva	Si, no	Análisis Documental
<u>Proteína C reactiva</u>	Cuantitativa continua	Reactante de fase aguda positivo que aumenta en cuestión de horas en respuesta a la inflamación e infección	Mg/dl	Análisis Documental
<u>Albúmina</u>	Cuantitativa continua	Proteína considerada un reactante de fase aguda negativo cuyo nivel disminuye durante la inflamación.	g/dl	Análisis Documental
<u>Índice PCR/albúmina</u>	Cuantitativa continua	Valor numérico que resulta de la división aritmética del valor numérico de PCR sobre el valor numérico de la concentración sérica de albúmina.	No aplica	Cálculo aritmético

8.6 Mediciones e instrumentos de medición

La información clínica y los valores de todas las variables de estudio fueron obtenidos a través de la revisión directa de los expedientes clínicos de los pacientes, mismos que se encuentran alojados en un sistema electrónico de acceso restringido, denominado Sistema de Administración Médica e Información Hospitalaria (SAMIH).

8.6.1 Variables demográficas

Para fines de este protocolo se tomaron en cuenta la edad y sexo de los pacientes.

8.6.2 Variables bioquímicas y citológicas

A todos los pacientes que forman parte del universo de estudio, como parte del protocolo de abordaje diagnóstico se tomaron muestras sanguíneas y se evaluaron una serie de parámetros bioquímicos y citológicos, entre los que se incluyeron: concentración de albúmina, dímero D, proteína C reactiva (PCR), ferritina, lactato deshidrogenasa (LDH), leucocitos, linfocitos y neutrófilos. Estos analitos fueron procesados en el laboratorio de análisis clínicos del centro de investigación. Se empleó un equipo modelo DxC 700 AU, de la marca Beckman Coulter®. El laboratorio cuenta con un programa interno calidad, y opera bajo las certificaciones y autorizaciones vigentes, requeridas por la autoridad local y nacional. La variable independiente del estudio, relación PCR/Albúmina, se obtuvo a partir de una operación aritmética simple, automatizada por programación en el software empleado para el análisis estadístico (véase 6.5 Análisis estadístico).

Para fines de establecer la severidad de daño pulmonar, se calculó la relación presión parcial de oxígeno / fracción de oxígeno inspirado (PaO_2/FiO_2). Una de las variables dependientes de este protocolo es la mortalidad; por ello, también se determinaron escalas predictivas de mortalidad validadas, *National Early Warning Score 2 (NEWS 2)* y *Sequential Organ Failure Assessment (SOFA)*. Lo anterior, con el fin de comparar los resultados de esta investigación con escalas validadas. También se evaluaron los niveles de requerimiento de oxígeno suplementario, lo cual es una forma indirecta de evaluar la evolución clínica del paciente; estos se clasificaron en cuatro grupos: 1. Puntas nasales, 2. Mascarilla simple, 3. Mascarilla reservorio con válvula de no re-inhalación, 4. Ventilación mecánica invasiva. El grupo de casos consistió de paciente que fallecieron y críticamente enfermos con requerimiento de Ventilación mecánica, además de recibir tratamiento estándar el cual consistió de paracetamol 1 gramo intravenoso en caso de dolor o fiebre, dexametasona 6 mg intravenoso cada 24 horas, y enoxaparina 40 unidades internacionales subcutáneas cada 12 horas, en comparación con los controles, quienes únicamente recibieron aporte de oxígeno por medio de puntas nasales (PN), mascarilla simple (MS), y mascarilla reservorio (MR) de acuerdo a la saturación de oxígeno por pulsioximetría, además de manejo estándar con paracetamol 1 gramo intravenoso en caso de dolor o fiebre, dexametasona 6 mg intravenoso cada 24 horas y enoxaparina 40 UI SC cada 24 horas. El cumplimiento de la variable dependiente (mortalidad o manejo avanzado de la vía aérea) se identificó a través de las notas médicas en expediente clínico.

8.7 Análisis estadístico

Los valores de las variables de estudio, tras ser obtenidas de la base de datos SAMIH, fueron vaciadas para su operacionalización en tablas de datos del programa Excel[®] 2010; posteriormente se introdujeron al programa de análisis estadístico SPSS, IBM[®], versión 26.0.

El análisis descriptivo se realizó con la determinación de promedios y desviación estándar en todas las variables numéricas; las variables nominales se describieron con frecuencias y proporciones por medio de porcentajes. Para todas las variables de estudio se determinó la normalidad de distribución mediante la prueba de Kolmogorov-Smirnov. El análisis inferencial se llevó a cabo para evaluar las diferencias significativas entre el grupo de críticos y no críticos; se empleó la prueba T de *student* en aquellas determinadas como normales, y U de Mann Whitney en las de distribución no normal. En las comparaciones de más de dos con distribución paramétrica se utilizó ANOVA con análisis post-hoc por Bon Ferroni; en las distribuciones no paramétricas se empleó Kruskal Wallis con análisis post-hoc mediante prueba de Tukey. Las correlaciones numéricas fueron establecidas mediante la prueba de Spearman. Finalmente, para determinar la sensibilidad y especificidad del índice PCR/albúmina como predictor de mortalidad o requerimiento de manejo avanzado de vía aérea, así como su punto de equilibrio, se determinó el área bajo la curva. Todas las pruebas se realizaron con un intervalo de confianza del 95% y la significancia estadística se consideró cuando $p < 0.05$.

IX.- IMPLICACIONES ÉTICAS

De acuerdo a lo estipulado en el artículo 17 del reglamento de la ley general de salud en materia de investigación, este protocolo se considera categoría I, investigación sin riesgo. El protocolo cuenta con la autorización de los miembros del cuerpo colegiado del hospital General Xoco, con número de folio 201 010 06 21. Por otra parte, el presente estudio cumple con los criterios mínimos establecidos de la declaración de Helsinki.

X. RESULTADOS

Después de aplicar los criterios de inclusión, exclusión y eliminación la población de casos se conformó de 102 pacientes y la población de controles de 230 pacientes. Posteriormente, de forma aleatoria se extrajo la cantidad de pacientes necesarios para cumplir con la muestra probabilística previamente calculada; 34 pacientes para el grupo de críticos y 67 pacientes para el grupo no críticos. No se registraron eliminaciones; el diagrama CONSORT se muestra en la **figura 1**.

La proporción de hombres fue mayor en el grupo de pacientes críticos, en comparación con el grupo no críticos. Ésta diferencia también se observó respecto a la edad, con un promedio de edad mayor en el grupo de críticos. Dentro de las comorbilidades identificadas (diabetes, hipertensión y obesidad) no se observaron diferencias entre los grupos. La descripción completa de proporciones y promedios se muestran en la **tabla 1**. Otras comorbilidades fueron identificadas en menor proporción en la población estudiada: enfermedad renal crónica (ERC) en 4 pacientes, enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC) en 2 pacientes, e hipotiroidismo en 2 pacientes.

Los promedios de puntuación de las escalas empleadas para pronóstico de mortalidad fueron diferentes entre ambos grupos. El promedio de puntuación de la escala NEWS 2 en el grupo de casos fue superior en 2 puntos, con respecto al grupo control. De la misma manera, el promedio de puntuación de la escala SOFA en el grupo de casos fue mayor en 5 puntos, respecto al grupo control. Respecto a la relación $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$, el promedio observado fue significativamente más bajo que el grupo control.

Respecto a los elementos formes de la sangre, se observaron concentraciones más elevadas de leucocitos y neutrófilos, y más bajas de linfocitos en el grupo de casos, respecto del grupo control. De entre las variables bioquímicas evaluadas, todos los promedios fueron más altos en el grupo de casos; con excepción de la ferritina, todas las diferencias fueron significativas. Información detallada de los promedios y significancia se muestran en la **Tabla 2**.

En cuanto a la albúmina se mostraron niveles sanguíneos más bajos en el grupo de críticos en comparación con el grupo de no críticos y una mayor relación del índice PCR / albúmina (1.9 veces), así como mayores niveles de PCR en el grupo de críticos en comparación con el grupo de no críticos **Tabla 3**.

Estas diferencias también se observaron entre los pacientes de acuerdo al dispositivo de aporte de oxígeno correspondiente, puntas nasales (24-40%), mascarilla simple (40-60%), mascarilla simple con válvula de no re inhalación (60-90%) y paciente con ventilación mecánica invasiva. Inicialmente se realizó una comparación múltiple para muestras paramétricas por ANOVA, la prueba post-hoc de Bonferroni indicó niveles más bajos de albúmina y una relación PCR / albúmina y PCR significativamente más alta. **Tabla 4**.

Así mismo entre los pacientes de acuerdo al nivel de severidad de hipoxemia con respecto al índice $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$, se demostró lo siguiente. Correspondiente a normal: $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$ mayor de 300, leve: $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$ mayor de 200 pero menor o igual a 300, moderado: $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$ mayor de 100 y menor o igual a 200 y severo: $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$ menor o igual a 100, se realizó una comparación múltiple para muestras paramétricas por ANOVA, la prueba post-hoc de Bonferroni indicó niveles significativamente más altos

con respecto al índice PCR/albúmina, en relación con menor PaO₂/FiO₂ a diferencia de la PCR y albúmina individualmente **Tabla 5**.

La media con respecto a los días de hospitalización fue de 16.8 ± 8.5 días. El 33.6% de los pacientes hospitalizados requirió manejo avanzado de la vía aérea, así mismo considerándose por tal motivo paciente crítico. Valores elevados de PCR, así, como el índice PCR/albúmina correlacionaron con los niveles de DHL, Dímero-D, leucocitos, índice PaO₂/FiO₂, SOFA, ventilación mecánica y muerte de manera significativa, no así los valores de albúmina sérica en donde únicamente se observó una correlación con respecto a los valores de Dímero-D, linfocitos escala SOFA, ventilación mecánica y muerte **Tabla 6**.

Para evaluar el riesgo de manejo avanzado de la vía aérea con respecto al índice PCR/albúmina se realizó un análisis ROC no paramétrico en donde se obtuvo una sensibilidad del 61.8% y especificidad del 80.6%, **figura2**. La determinación del punto de corte se obtuvo mediante el índice de Youden con un valor <5.9mg/dL y un Odds ratio de 0.249 (CI 0.99-0.631) p= 0.002.

Finalmente, también realizó un análisis ROC no paramétrico para evaluar el riesgo de muerte con respecto al índice PCR/albúmina, en donde se obtuvo una sensibilidad del 60.5% y especificidad del 82.5%, **figura3**. La determinación del punto de corte se obtuvo mediante el índice de Youden con un valor <5.9mg/dL y un Odds ratio de 0.169 (CI 0.044-0.652) p= 0.001.

XI.- DISCUSIÓN

El virus SARS-CoV-2 ha traspasado fronteras y se ha convertido en la gran pandemia del siglo XXI. El número de casos por COVID-19 sigue en incremento, así como la mortalidad. Por ello, es prioritario identificar a los pacientes con más riesgo de sufrir falla respiratoria o morir; esto, podría ayudar tanto en la toma de decisiones médicas, como en las administrativas, para garantizar la disponibilidad de recursos y equipos de soporte ventilatorio.

Los hallazgos de este estudio concuerdan con lo previamente señalado por **Dawei et al. (2020)** en donde los factores sociodemográficos edad, y sexo masculino son claros predictores de peor pronóstico en la infección por SARS-CoV-2. De la misma manera, se ha señalado que algunas comorbilidades, como la hipertensión tienen un papel relevante. En un estudio de cohorte de **Li et al. (2020)** identificaron que el antecedente de hipertensión se asoció significativamente con casos severos de COVID-19. No obstante, en nuestro estudio no se observaron diferencias con respecto a las comorbilidades entre los grupos de pacientes críticos y no críticos, muy probablemente por el tamaño de nuestra muestra.

Henry et al. (2020) identificaron cambios en las concentraciones de algunos biomarcadores que, potencialmente, podrían ser de ayuda para la construcción de modelos predictivos y de estratificación del riesgo para COVID-19 grave y mortal. Tales resultados son concordantes con los de nuestro estudio, donde al comparar pacientes críticos con no críticos se observó una correlación de las concentraciones de leucocitos, neutrófilos, dímero D, DHL y PCR, con la mortalidad de los pacientes; en forma contraria, las concentraciones de albúmina y linfocitos en el grupo de pacientes críticos presentaron una relación inversa al compararlo con los no críticos. En este sentido, respecto a la construcción de modelos predictivos, se evaluó la correlación con escalas de severidad NEWS 2 y SOFA, observándose significancia en el grupo de pacientes críticamente enfermos, lo que coincide con los resultados demostrados en un estudio observacional prospectivo realizado por **Laluzza et al. (2020)**.

La albúmina, principal proteína sérica, puede verse alterada de forma negativa por factores como la inflamación, y no sólo como una consecuencia del estado nutricional (**Dubois et al., 2006**). Un estado de inflamación puede condicionar la disminución de los niveles de albúmina sérica, teniendo como un resultado un peor pronóstico, lo que se observa reflejado en una menor supervivencia a largo plazo; de tal manera, se sabe que los niveles bajos de albúmina al momento del ingreso aumentan la mortalidad en los pacientes hospitalizados (**Hidehiko et al., 2021**). Un estudio retrospectivo llevado a cabo por **Wei Huang et al. (2020)** reportó asociación de hipoalbuminemia con un mayor número de complicaciones, así como un pobre pronóstico en pacientes con COVID-19. En nuestra investigación también encontramos una asociación entre las concentraciones de albúmina y el estado crítico de los pacientes, observándose valores más bajos en los pacientes del grupo de pacientes críticos.

Por otra parte, la PCR es un marcador de inflamación, daño tisular e infección, reconocido por su alta sensibilidad desde que se identificó por primera vez como una proteína reactante de fase aguda. El nivel de expresión de PCR suele ser bajo, pero aumenta rápidamente durante las respuestas inflamatorias agudas desde niveles plasmáticos de 1 µg/ml a 500 µg/ml (**Clyne et al., 1999**). El valor pronóstico de la PCR se ha demostrado en diferentes estudios, asociado a procesos oncológicos, post quirúrgicos e infecciosos (**Deme et al., 2017; Køstner et al., 2016; Pierrakos et al., 2020**). Existe evidencia de su utilidad en esta pandemia, ya que la PCR se puede utilizar como un indicador en la progresión de COVID-19 y mortalidad (**Li et al., 2020**). En el presente trabajo fue posible identificar concentraciones significativamente más elevadas de PCR en el grupo de pacientes críticos, así como en pacientes con mayor requerimiento de oxígeno y menor puntaje de PaO₂/FiO₂.

Aunado a lo anterior, existen estudios que han señalado la utilidad de combinar los valores de PCR y albúmina a través de un cociente, empleado a su vez como índice de

gravedad. Se ha evaluado el papel de éste índice PCR/albúmina en diversas enfermedades desde su introducción en 2009, principalmente como un sistema de alerta temprana para evaluar en el ingreso a pacientes con enfermedades en la fase aguda (Fairclough et al., 2009). También se ha encontrado asociación de este índice con mal pronóstico, principalmente de mayor mortalidad y complicaciones en tumores sólidos, sepsis y choque séptico (Xinhua et al., 2020; Ranzani et al., 2013; Kim et al., 2015). En este sentido, existen al menos 2 estudios que evaluaron al índice PCR/albúmina en población de pacientes con COVID-19. El primero, descrito por Xiaoyue Wang et al. (2020) demostró una fuerte asociación positiva entre los valores elevados del índice PCR/albúmina (>2.08) y COVID-19 grave; el segundo, reportado por Karakoyun et al. (2020) en su análisis de regresión logística identificó que el índice PCR/albúmina >6.7 representa un factor de riesgo independiente con el que puede pronosticar la gravedad de la progresión de COVID-19. Sin embargo, las anteriores investigaciones se llevaron a cabo en población china y turca, respectivamente. Tomando como base este precedente, se consideró importante evaluar el índice PCR/albúmina como factor pronóstico para pacientes con COVID-19 en la población mexicana.

Los resultados del presente trabajo coinciden en gran parte con el precedente mencionado, principalmente respecto a la asociación positiva entre los niveles elevados del índice PCR/albúmina y las escalas de severidad de la enfermedad empleadas al ingreso del paciente, NEWS 2 ($p = 0.002$) y SOFA ($p = <0.001$), principalmente en el grupo de pacientes en estado crítico. De hecho, los pacientes con síndrome de distrés respiratorio severo, según $\text{PaO}_2\text{FiO}_2 \leq 100$ mmHg, también se presentaron un aumento significativo en los valores de este índice ($p = 0.02$). Por otra parte, el análisis multivariado demostró que el índice PCR/albúmina incrementado se correlaciona de forma significativa con otros biomarcadores de severidad como la DHL ($p = <0.001$), el Dímero-D ($p = 0.02$) y los leucocitos ($p = 0.04$); de la misma forma con el requerimiento de manejo avanzado de la vía aérea ($p = <0.001$) y la mortalidad ($p = <0.001$), traduciéndose como un factor independiente de severidad.

Entre los objetivos de este trabajo se señaló la identificación del punto de corte del índice PCR/albúmina en la población estudiada, con la intención de sentar un precedente que permita la identificación de tal índice específicamente para la población mexicana. Según el índice de Youden, tras realizar la curva ROC, se encontró que el valor ≥ 5.9 en el índice PCR/albúmina representa el mejor punto de equilibrio para señalar un aumento en el riesgo de requerir manejo avanzado de la vía aérea, con una sensibilidad del 61.8% y una especificidad del 80.6%, ($p = <0.001$) y con respecto al riesgo de morir, se obtuvo una sensibilidad del 60.5% y especificidad del 82.5%, ($p = <0.001$), así como un *odds ratio* de 0.249 para la necesidad de manejo avanzado de vía aérea, y de 0.169 para la mortalidad.

Estos valores son un poco contrastantes con lo reportado por **Xiaoyue Wang et al. (2020)** quienes identificaron un punto de corte >2.08 , aunque en población china. Por otro lado, **Karakoyun et al. (2020)** señalan en su publicación un punto de corte de >6.7 , en un estudio realizado en población turca. Es importante señalar que, con excepción de estas publicaciones mencionadas, no tenemos el conocimiento de otros estudios similares, y ninguno realizado en población latina o mexicana, por lo que consideramos este trabajo como el primero en identificar el punto de corte de PCR/albúmina en una población mexicana. La determinación de albúmina y de PCR consiste en pruebas de bajo costo, con lo que se infiere una factibilidad de índice PCR/albúmina como un predictor de manejo avanzado de vía aérea y mortalidad que podría ser de ayuda para la práctica clínica en los centros de atención a pacientes con infección por SARS-CoV-2

XII. CONCLUSIONES

En conclusión, el índice PCR/albúmina mayor o igual a 5.9 demostró buena sensibilidad y especificidad en la predicción de requerimiento de manejo avanzado de la vía aérea y mortalidad en una población mexicana de pacientes hospitalizados con SARS-CoV-2. Es necesario realizar más estudios que permitan identificar su utilidad en el campo clínico.

XIII.- LIMITACIONES DEL ESTUDIO

- El primer estudio en población mexicana, se necesitan más estudios para confirmar nuestros hallazgos.
- Limitaciones estadísticas del estudio debido al pequeño tamaño de la muestra.
- No se tomó en consideración los diferentes tratamientos que recibieron los pacientes.

XIV. PERSPECTIVAS

- Incluir el seguimiento de los pacientes tras el alta hospitalaria, para valorar la sobrevida y su correlación con el índice PCR/albúmina.
- Son necesarios estudios prospectivos con un mayor número de participantes para validar el papel predictivo del índice PCR/albúmina en pacientes con COVID-19 tanto en población mexicana como latinoamericana.

XV.- BIBLIOGRAFÍA

- 1.- Ren, L. L., Wang, Y. M., Wu, Z. Q., Xiang, Z. C., Guo, L., Xu, T., Jiang, Y. Z., Xiong, Y., Li, Y. J., Li, X. W., Li, H., Fan, G. H., Gu, X. Y., Xiao, Y., Gao, H., Xu, J. Y., Yang, F., Wang, X. M., Wu, C., Chen, L., ... Wang, J. W. (2020). Identification of a novel coronavirus causing severe pneumonia in human: a descriptive study. *Chinese medical journal*, 133(9), 1015–1024. <https://doi.org/10.1097/CM9.0000000000000722>
- 2.-Prieto-Silva R, Sarmiento-Hernández CA, Prieto-Silva F. (febrero a julio de 2020). Morbilidad y mortalidad por COVID-19 en Latinoamérica: estudio en tres países. *Rev Salud Pública*. 07(31), 1-7.
- 3.- Secretaria de Salud, Gobierno de México. (2020). Reporte estadístico de casos de COVID-19. 20 de marzo de 2021, de SSA Sitio web: <https://covid19.sinave.gob.mx/casosacumulados.aspx>.
- 4.- Patel, K. P., Vunnam, S. R., Patel, P. A., Krill, K. L., Korbitz, P. M., Gallagher, J. P., Suh, J. E., & Vunnam, R. R. (2020). Transmission of SARS-CoV-2: an update of current literature. *European journal of clinical microbiology & infectious diseases : official publication of the European Society of Clinical Microbiology*, 39(11), 2005–2011. <https://doi.org/10.1007/s10096-020-03961-1>.
- 5.- He, X., Lau, E., Wu, P., Deng, X., Wang, J., Hao, X., Lau, Y. C., Wong, J. Y., Guan, Y., Tan, X., Mo, X., Chen, Y., Liao, B., Chen, W., Hu, F., Zhang, Q., Zhong, M., Wu, Y., Zhao, L., Zhang, F., ... Leung, G. M. (2020). Temporal dynamics in viral shedding and transmissibility of COVID-19. *Nature medicine*, 26(5), 672–675. <https://doi.org/10.1038/s41591-020-0869-5>.
- 6.- Mehta, P., McAuley, D. F., Brown, M., Sanchez, E., Tattersall, R. S., Manson, J. J., & HLH Across Speciality Collaboration, UK (2020). COVID-19: consider cytokine storm syndromes and immunosuppression. *Lancet (London, England)*, 395(10229), 1033–1034. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)30628-0](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)30628-0).
- 7.- Sarzi-Puttini, P., Giorgi, V., Sirotti, S., Marotto, D., Ardizzone, S., Rizzardini, G., Antinori, S., & Galli, M. (2020). COVID-19, cytokines and immunosuppression: what can we learn from severe acute respiratory syndrome?. *Clinical and experimental rheumatology*, 38(2), 337–342.
- 8.- Conti, P., Ronconi, G., Caraffa, A., Gallenga, C. E., Ross, R., Frydas, I., & Kritas, S. K. (2020). Induction of pro-inflammatory cytokines (IL-1 and IL-6) and lung inflammation by Coronavirus-19 (COVI-19 or SARS-CoV-2): anti-inflammatory strategies. *Journal of biological regulators and homeostatic agents*, 34(2), 327–331. <https://doi.org/10.23812/CONTI-E>.

- 9.- Wang, F., Nie, J., Wang, H., Zhao, Q., Xiong, Y., Deng, L., Song, S., Ma, Z., Mo, P., & Zhang, Y. (2020). Characteristics of Peripheral Lymphocyte Subset Alteration in COVID-19 Pneumonia. *The Journal of infectious diseases*, 221(11), 1762–1769. <https://doi.org/10.1093/infdis/jiaa150>.
10. - Qin, C., Zhou, L., Hu, Z., Zhang, S., Yang, S., Tao, Y., Xie, C., Ma, K., Shang, K., Wang, W., & Tian, D. S. (2020). Dysregulation of Immune Response in Patients With Coronavirus 2019 (COVID-19) in Wuhan, China. *Clinical infectious diseases : an official publication of the Infectious Diseases Society of America*, 71(15), 762–768. <https://doi.org/10.1093/cid/ciaa248>.
- 11.- Yang, X., Yu, Y., Xu, J., Shu, H., Xia, J., Liu, H., Wu, Y., Zhang, L., Yu, Z., Fang, M., Yu, T., Wang, Y., Pan, S., Zou, X., Yuan, S., & Shang, Y. (2020). Clinical course and outcomes of critically ill patients with SARS-CoV-2 pneumonia in Wuhan, China: a single-centered, retrospective, observational study. *The Lancet. Respiratory medicine*, 8(5), 475–481. [https://doi.org/10.1016/S2213-2600\(20\)30079-5](https://doi.org/10.1016/S2213-2600(20)30079-5).
- 12.- World Health Organization. (2020). Clinical management of severe acute respiratory infection (SARI) when COVID-19 disease is suspected: interim guidance, 13 March 2020. World Health Organization. <https://apps.who.int/iris/handle/10665/331446>.
- 13.- Lippi, G., & Plebani, M. (2020). The critical role of laboratory medicine during coronavirus disease 2019 (COVID-19) and other viral outbreaks. *Clinical chemistry and laboratory medicine*, 58(7), 1063–1069. <https://doi.org/10.1515/cclm-2020-0240>.
- 14.- Esakandari H, Nabi-Afjadi M, Fakkari-Afjadi J, Farahmandian N Miresmaeili SM, Bahreini E. (2020 August). A comprehensive review of COVID-19 characteristics. *Biol. Proced Online*, 4, 19:22.
- 15.- Chen, G., Wu, D., Guo, W., Cao, Y., Huang, D., Wang, H., Wang, T., Zhang, X., Chen, H., Yu, H., Zhang, X., Zhang, M., Wu, S., Song, J., Chen, T., Han, M., Li, S., Luo, X., Zhao, J., & Ning, Q. (2020). Clinical and immunological features of severe and moderate coronavirus disease 2019. *The Journal of clinical investigation*, 130(5), 2620–2629. <https://doi.org/10.1172/JCI137244>.
- 16.- Violi, F., Cangemi, R., Romiti, G. F., Ceccarelli, G., Oliva, A., Alessandri, F., Pirro, M., Pignatelli, P., Lichtner, M., Carraro, A., Cipollone, F., D'ardes, D., Pugliese, F., & Mastroianni, C. M. (2021). Is Albumin Predictor of Mortality in COVID-19?. *Antioxidants & redox signaling*, 35(2), 139–142. <https://doi.org/10.1089/ars.2020.8142>.
- 17.- Weiliang Cao, Li Shi, Lin Chen, Xuemei Xu, Zirong Wu. (February 25, 2020.). Clinical features and laboratory inspection of novel coronavirus pneumonia (COVID-19) in Xiangyang, Hubei. medRxiv. Preprint published online, 1, 1-9. <https://doi.org/10.1101/2020.02.23.20026963>.

- 18.- Wu, Y., Li, H., Guo, X., Yoshida, E. M., Mendez-Sanchez, N., Levi Sandri, G. B., Teschke, R., Romeiro, F. G., Shukla, A., & Qi, X. (2020). Incidence, risk factors, and prognosis of abnormal liver biochemical tests in COVID-19 patients: a systematic review and meta-analysis. *Hepatology international*, 14(5), 621–637. <https://doi.org/10.1007/s12072-020-10074-6>.
- 19.- Rodriguez-Morales, A. J., Cardona-Ospina, J. A., Gutiérrez-Ocampo, E., Villamizar-Peña, R., Holguin-Rivera, Y., Escalera-Antezana, J. P., Alvarado-Arnez, L. E., Bonilla-Aldana, D. K., Franco-Paredes, C., Henao-Martinez, A. F., Paniz-Mondolfi, A., Lagos-Grisales, G. J., Ramírez-Vallejo, E., Suárez, J. A., Zambrano, L. I., Villamil-Gómez, W. E., Balbin-Ramon, G. J., Rabaan, A. A., Harapan, H., Dhama, K., ... Latin American Network of Coronavirus Disease 2019-COVID-19 Research (LANCOVID-19). Electronic address: <https://www.lancovid.org> (2020). Clinical, laboratory and imaging features of COVID-19: A systematic review and meta-analysis. *Travel medicine and infectious disease*, 34, 101623. <https://doi.org/10.1016/j.tmaid.2020.101623>.
- 20.- Inoue, M., Nakashima, R., Enomoto, M., Koike, Y., Zhao, X., Yip, K., Huang, S. H., Waldron, J. N., Ikura, M., Liu, F. F., & Bratman, S. V. (2018). Plasma redox imbalance caused by albumin oxidation promotes lung-predominant NETosis and pulmonary cancer metastasis. *Nature communications*, 9(1), 5116. <https://doi.org/10.1038/s41467-018-07550-x>.
- 21.- Mahmoodpoor, A., Zahedi, S., Pourakbar, A., Hamishehkar, H., Shadvar, K., Asgharian, P., Shahabi, F., & Hamishehkar, H. (2020). Efficacy of furosemide-albumin compared with furosemide in critically ill hypoalbuminemia patients admitted to intensive care unit: a prospective randomized clinical trial. *Daru : journal of Faculty of Pharmacy, Tehran University of Medical Sciences*, 28(1), 263–269. <https://doi.org/10.1007/s40199-020-00339-8>.
- 22.- Yanni, G. N., Lubis, M., & Ali, M. (2019). The Influence of Albumin Level in Critically Ill Children to Length of Stay and Mortality in Paediatric Intensive Care Unit. *Open access Macedonian journal of medical sciences*, 7(20), 3455–3458. <https://doi.org/10.3889/oamjms.2019.445>.
- 23.- Violi, F., Cangemi, R., Romiti, G. F., Ceccarelli, G., Oliva, A., Alessandri, F., Pirro, M., Pignatelli, P., Lichtner, M., Carraro, A., Cipollone, F., D'ardes, D., Pugliese, F., & Mastroianni, C. M. (2021). Is Albumin Predictor of Mortality in COVID-19?. *Antioxidants & redox signaling*, 35(2), 139–142. <https://doi.org/10.1089/ars.2020.8142>.
- 24.- Pathak, A., & Agrawal, A. (2019). Evolution of C-Reactive Protein. *Frontiers in immunology*, 10, 943. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2019.00943>.
- 25.- Sproston, N. R., & Ashworth, J. J. (2018). Role of C-Reactive Protein at Sites of Inflammation and Infection. *Frontiers in immunology*, 9, 754. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2018.00754>.

- 26.- Moutachakir, M., Lamrani Hanchi, A., Baraou, A., Boukhira, A., & Chellak, S. (2017). Immunoanalytical characteristics of C-reactive protein and high sensitivity C-reactive protein. Caractéristiques immunoanalytiques de la protéine C-réactive et de la protéine C-réactive ultrasensible. *Annales de biologie clinique*, 75(2), 225–229. <https://doi.org/10.1684/abc.2017.1232>.
- 27.- Koozi, H., Lengquist, M., & Frigyesi, A. (2020). C-reactive protein as a prognostic factor in intensive care admissions for sepsis: A Swedish multicenter study. *Journal of critical care*, 56, 73–79. <https://doi.org/10.1016/j.jcrc.2019.12.009>.
- 28.- Karakioulaki, M., & Stolz, D. (2019). Biomarkers in Pneumonia-Beyond Procalcitonin. *International journal of molecular sciences*, 20(8), 2004. <https://doi.org/10.3390/ijms20082004>.
- 29.- Luo, X., Zhou, W., Yan, X., Guo, T., Wang, B., Xia, H., Ye, L., Xiong, J., Jiang, Z., Liu, Y., Zhang, B., & Yang, W. (2020). Prognostic Value of C-Reactive Protein in Patients With Coronavirus 2019. *Clinical infectious diseases : an official publication of the Infectious Diseases Society of America*, 71(16), 2174–2179. <https://doi.org/10.1093/cid/ciaa641>.
- 30.- Arellano-Navarro CE, Huerta-Ramírez S, Elizalde-Barrera CI, Rubio-Guerra AF, Garro-Almendaro Ak, González-Moreno FJ. (2018). Valor del índice proteína C reactiva/albumina en el diagnóstico de sepsis. *Rev. Medicina Interna de México*, 2, 188-195.
- 31.- Llop-Talaveron, J., Badia-Tahull, M. B., & Leiva-Badosa, E. (2018). An inflammation-based prognostic score, the C-reactive protein/albumin ratio predicts the morbidity and mortality of patients on parenteral nutrition. *Clinical nutrition (Edinburgh, Scotland)*, 37(5), 1575–1583. <https://doi.org/10.1016/j.clnu.2017.08.013>.
- 32.- Oh, T.K., Song, IA. & Lee, J.H. (08 October 2018). Clinical usefulness of C-reactive protein to albumin ratio in predicting 30-day mortality in critically ill patients: A retrospective analysis. *Scientific Reports* , 8, 77-149. <https://doi.org/10.1038/s41598-018-33361-7>.
- 33.- Karakoyun, I., Colak, A., Turken, M., Altin, Z., Arslan, F. D., Iyilikci, V., Yilmaz, N., & Kose, S. (2021). Diagnostic utility of C-reactive protein to albumin ratio as an early warning sign in hospitalized severe COVID-19 patients. *International immunopharmacology*, 91, 107285. <https://doi.org/10.1016/j.intimp.2020.107285>.
- 34.- X. Wang, Y. Xu, H. Huang, et al. (05 Jun 2020). An increased pretreatment C-reactive protein-to albumin ratio predicts severe novel corona virus infected pneumonia. *Research Square*. , 1, 1-12. <https://doi.org/10.21203/rs.3.rs-31723/v1>.

- 35.- Dawei Wang, MD1; Bo Hu, MD1; Chang Hu, MD1; et al. (February 7, 2020). Clinical Characteristics of 138 Hospitalized Patients With 2019 Novel Coronavirus–Infected Pneumonia in Wuhan, China. *JAMA.*, 11, 1061-1069. <https://doi:10.1001/jama.2020.1585>.
- 36.- Li, X., Xu, S., Yu, M., Wang, K., Tao, Y., Zhou, Y., Shi, J., Zhou, M., Wu, B., Yang, Z., Zhang, C., Yue, J., Zhang, Z., Renz, H., Liu, X., Xie, J., Xie, M., & Zhao, J. (2020). Risk factors for severity and mortality in adult COVID-19 inpatients in Wuhan. *The Journal of allergy and clinical immunology*, 146(1), 110–118. <https://doi.org/10.1016/j.jaci.2020.04.006>.
- 37.- Henry, B., de Oliveira, M., Benoit, S., Plebani, M. & Lippi, G. (2020). Hematologic, biochemical and immune biomarker abnormalities associated with severe illness and mortality in coronavirus disease 2019 (COVID-19): a meta-analysis: . *Clinical Chemistry and Laboratory Medicine (CCLM)*, 58(7), 1021-1028. <https://doi-org.pbidi.unam.mx:2443/10.1515/cclm-2020-0369>
- 38.- A. Lalueza a,b,c,* , J. Lora-Tamayo a,b,c, C. de la Calle a, J. Sayas-Catalán c,d, E. Arrieta a, G. Maestro a, M. Manchẽno-Losa a,c, Á. Marchán-López a, R. Díaz-Simón a,b, R. García-García d, M. Catalán e, A. García-Reyne a, B. de Miguel-Campo a y C. Lumbreras a,b,c,f, en representación del Grupo COVID+12♦. (1 de octubre de 2020). Utilidad de las escalas de sepsis para predecir el fallo respiratorio y la muerte en pacientes con COVID-19 fuera de las Unidades de Cuidados Intensivos. *Revista Clínica Española*, 1-6. <https://doi:10.1016/j.rce.2020.10.004>. [Epub ahead of print].
- 39.- Dubois, M. J., Orellana-Jimenez, C., Melot, C., De Backer, D., Berre, J., Leeman, M., Brimiouille, S., Appoloni, O., Creteur, J., & Vincent, J. L. (2006). Albumin administration improves organ function in critically ill hypoalbuminemic patients: A prospective, randomized, controlled, pilot study. *Critical care medicine*, 34(10), 2536–2540. <https://doi.org/10.1097/01.CCM.0000239119.57544.0C>.
- 40.- Vincent, J. L., Dubois, M. J., Navickis, R. J., & Wilkes, M. M. (2003). Hypoalbuminemia in acute illness: is there a rationale for intervention? A meta-analysis of cohort studies and controlled trials. *Annals of surgery*, 237(3), 319–334. <https://doi.org/10.1097/01.SLA.0000055547.93484.87>.
- 41.- Hidehiko Nakano,* Hideki Hashimoto, Masaki Mochizuki, Hiromu Naraba, Yuji Takahashi, Tomohiro Sonoo, and Kensuke Nakamura. (2021 Jan). Hypoalbuminemia on Admission as an Independent Risk Factor for Acute Functional Decline after Infection. *Journal List Nutrients*, 13, 13-26. <https://dx.doi.org/10.3390/nu13010026>.

- 42.- Wei Huang^{1,2†}, Chenze Li^{1†}, Zhiquan Wang², Hong Wang¹, Ning Zhou¹, Jiangang Jiang¹, Li Ni¹, Xin A. Zhang³ & Dao-Wen Wang^{1*}. (June 18, 2020). Decreased serum albumin level indicates poor prognosis of COVID-19 patients: hepatic injury analysis from 2,623 hospitalized cases. *China Press and Springer-Verlag GmbH Germany, part of Springer Nature*, 63, 1-10. <https://doi.org/10.1007/s11427-020-1733-4>.
- 43.- Clyne, B., & Olshaker, J. S. (1999). The C-reactive protein. *The Journal of emergency medicine*, 17(6), 1019–1025. [https://doi.org/10.1016/s0736-4679\(99\)00135-3](https://doi.org/10.1016/s0736-4679(99)00135-3).
- 44.- Deme, D., & Telekes, A. (2017). A C-reaktív protein (CRP) plazmaszintjének prognosztikai jelentősége az onkológiában [Prognostic importance of plasma C-reactive protein (CRP) in oncology]. *Orvosi hetilap*, 158(7), 243–256. <https://doi.org/10.1556/650.2017.30646>.
- 45.- Køstner, A. H., Kersten, C., Löwenmark, T., Ydsten, K. A., Peltonen, R., Isoniemi, H., Haglund, C., Gunnarsson, U., & Isaksson, B. (2016). The prognostic role of systemic inflammation in patients undergoing resection of colorectal liver metastases: C-reactive protein (CRP) is a strong negative prognostic biomarker. *Journal of surgical oncology*, 114(7), 895–899. <https://doi.org/10.1002/jso.24415>.
- 46.- Pierrakos, C., Velissaris, D., Bisdorff, M., Marshall, J. C., & Vincent, J. L. (2020). Biomarkers of sepsis: time for a reappraisal. *Critical care (London, England)*, 24(1), 287. <https://doi.org/10.1186/s13054-020-02993-5>.
- 47.- Li, X., Wang, L., Yan, S., Yang, F., Xiang, L., Zhu, J., Shen, B., & Gong, Z. (2020). Clinical characteristics of 25 death cases with COVID-19: A retrospective review of medical records in a single medical center, Wuhan, China. *International journal of infectious diseases : IJID : official publication of the International Society for Infectious Diseases*, 94, 128–132. <https://doi.org/10.1016/j.ijid.2020.03.053>.
- 48.- Fairclough, E., Cairns, E., Hamilton, J., & Kelly, C. (2009). Evaluation of a modified early warning system for acute medical admissions and comparison with C-reactive protein/albumin ratio as a predictor of patient outcome. *Clinical medicine (London, England)*, 9(1), 30–33. <https://doi.org/10.7861/clinmedicine.9-1-30>.
- 49.- Xinhua Cui, MD, Zhiqiang Jia, MD*, Dingchao Chen, MD, Chunwei Xu, MD, Peng Yang, MD. (2020). The prognostic value of the C-reactive protein to albumin ratio in cancer An updated meta-analysis. *Medicine*, 99:14, (e19165). <http://dx.doi.org/10.1097/MD.00000000000019165>.

50.- Ranzani, O. T., Zampieri, F. G., Forte, D. N., Azevedo, L. C., & Park, M. (2013). C-reactive protein/albumin ratio predicts 90-day mortality of septic patients. *PloS one*, 8(3), e59321. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0059321>.

51.- Kim, M. H., Ahn, J. Y., Song, J. E., Choi, H., Ann, H. W., Kim, J. K., Kim, J. H., Jeon, Y. D., Kim, S. B., Jeong, S. J., Ku, N. S., Han, S. H., Song, Y. G., Choi, J. Y., Kim, Y. S., & Kim, J. M. (2015). 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*, 10(7), e0132109. <https://doi-org.pbidi.unam.mx:2443/10.1371/journal.pone.0132109>.

52.- Andrew G. Dean, Kevin M. Sullivan, Minn Minn Soe, Roger A. Mir. (2003). Compilación de Calculadoras Epidemiológicas OpenEpi. 06/06/2021, de OpenEpi module Sitio web: <https://www.openepi.com/SampleSize/SSCC.htm>.

ÍNDICE DE TABLAS

Tabla 1. Características clínicas

Tabla 1.
Características clínicas de pacientes con infección por SARS-CoV-2

Variable	Población (n=101)	Críticos (n=34)	No críticos (n=67)	<i>p</i>
Género (%)				0.027
Hombre**	62 (61.4)	26 (76.5)	36 (53.7)	
Mujer**	39 (38.6)	8 (23.5)	31 (46.3)	
Edad (años)*	55.21 (±15.5)	60.15 (±11.5)	52.7 (±16.7)	0.022
Comorbilidades (%)				
Diabetes **	35 (34.7)	13 (37.1)	22 (62.9)	0.592
Hipertensión**	32 (31.7)	15 (46.9)	17 (53.1)	0.057
Obesidad**	46 (45.5)	18 (39.1)	28 (60.9)	0.29

Nota: El cálculo de la *p* se realizó mediante *U Mann Whitney, **Chi-cuadrada. La significancia estadística de la *p* se demostró ($p < 0.05$).

Tabla 2. Características bioquímicas y escalas pronósticas

Tabla 2

Características bioquímicas y escalas pronósticas de pacientes con infección por SARS-CoV-2

Variable	Población (n=101)		No críticos (n=67)		p
		Críticos (n=34)			
NEWS 2*	7 (1-13)	9 (3-12)	7 (1-13)	0.002	
SOFA*	4 (0-16)	7 (2-16)	2 (0-10)	<0.001	
PaO₂/FiO₂*	142 (51-495)	85.5 (51-173)	170 (83-495)	<0.001	
Leucocitos*	8 (1-32)	11 (1-32)	7 (3-21)	0.004	
Neutrófilos*	7.1 (1-28.7)	10.6 (1-28.7)	6.2 (1.9-20.1)	<0.001	
Linfocitos*	0.8 (0.1-3.7)	0.5 (0.1-3.7)	0.9 (0.1-2.3)	0.002	
PCR (mg/dL)*	14.3 (0.2-49)	19.8 (4.9-49)	12.2 (0.2-25.9)	<0.001	
DHL (UI/L)*	346 (81-970)	495 (236-970)	275 (81-919)	<0.001	
Dímero-D (ng/mL) *	972 (174-4970)	2135 (174-4920)	957 (186-4970)	0.009	
Ferritina (mcg/L)*	594 (17.7-2843)	692 (120-1831)	580 (17.7-2843)	0.168	

Nota: El cálculo de la p se realizó mediante *U Mann Whitney. La significancia estadística de la p se demostró ($p < 0.05$).

Tabla 3. Principales variables

Tabla 3

Principales variables

	Población (n=101)	Críticos (n=34)	No críticos (n=67)	
Variable	Mediana (rango)			p
Albúmina sérica (g/dL)	3 (1.7-4.6)	2.8 (1.7-3.9)	3.1 (1.8-4.6)	0.002
PCR (mg/dL)	14.3 (0.2-49)	19.8 (4.9-49)	12.2 (0.2-25.9)	<0.001
Índice PCR/Albúmina	4.6 (0.5-16.3)	6.6 (1.8-16.3)	4.1 (0.5-8.7)	<0.001

Nota: El cálculo de la p se realizó mediante T student para muestras independientes. La significancia estadística de la p se demostró ($p < 0.05$).

Abreviaturas: PCR, Proteína C reactiva.

Tabla 4. Requerimiento de aporte de oxígeno

Tabla 4
Requerimiento de aporte de Oxígeno

Variable	Población (n=101)		Críticos (n=34)			No críticos (n=67)	p
			Mediana (rango)				
			PN 14 (13.9)	MS 35 (34.6)	MR 18 (17.8)	VMI 34 (33.7)	
Albúmina sérica (g/dL)	3 (1.7-4.6)	3.2 (2.9-3.5)	3.1 (2.9-3.3)	3 (2.8-3.3)	2.8 (2.6-2.9)	0.186	
PCR (mg/dL)	14.3 (0.2-49)	12.6 (7.6-17.6)	10.5 (8.1-12.8)	13 (10-16)	20.7 (16.8-24.6)	0.009	
Índice PCR/Albúmina	4.6 (0.5-16.3)	4 (2.4-5.6)	3.4 (2.6-4.2)	4.4 (3.3-5.5)	7.3 (6-8.6)	0.003	

Nota: El cálculo de la p se realizó mediante el análisis multivariado ANOVA. La significancia estadística de la p se demostró ($p < 0.05$).

Prueba post-Hoc: Bonferroni ($p < 0.05$).

Abreviaturas: PN: puntas nasales, MS: mascarilla simple, MR: mascarilla reservorio, y VMI: ventilación mecánica invasiva.

Tabla 5. Diferencias del índice PCR/albúmina, albúmina y PCR de acuerdo a la PaO₂/FiO₂

Tabla 5

Diferencias del índice PCR/albúmina, albúmina y PCR en pacientes con SARS-CoV-2 por grado de severidad de acuerdo a la PaO₂/FiO₂.

	Población (n=101)	Normal (n=6)	Leve (n=17)	Moderado (n=49)	Severo (n=29)	
Variable	Mediana (rango)					p
Albúmina sérica (g/dL)	3 (1.7-4.6)	2.7 (1.8-3.6)	3.2 (2.2-4)	3 (1.8-4.6)	2.9 (1.7-3.9)	0.9
PCR (mg/dL)	14.3 (0.2-49)	12.6 (1.7-17)	12.2 (0.2-25.9)	13.2 (0.3-42)	19.1 (5.17-49)	0.43
Índice PCR/Albúmina	4.6 (0.5-16.3)	4.9 (0.4-6.8)	3.8 (0.5-8.7)	4.6 (0.1-16.1)	6.4 (1.8-16.3) ^{&}	0.02

Nota: El cálculo de la p se realizó mediante el análisis multivariado ANOVA. La significancia estadística de la p se demostró (p<0.05).

Prueba post-Hoc: Bonferroni (p<0.05).

Tabla 6. Correlación bivariada entre las variables y el índice PCR/albúmina, albúmina y PCR

Tabla 6

Correlación bivariada entre las variables estudiadas y el índice PCR/albúmina, albúmina y PCR en pacientes con infección por SARS-CoV-2.

Variable	PCR		Albúmina		PCR/Albúmina	
	<i>p</i>	<i>r</i>	<i>p</i>	<i>r</i>	<i>p</i>	<i>r</i>
DHL	<0.001	0.437	0.388	-0.08	<0.001	0.436
Ferritina	0.08	0.428	0.283	0.108	0.747	0.032
Dímero-D	0.004	0.285	0.041	-0.2	0.002	0.307
Leucocitos	0.002	0.305	0.415	0.082	0.004	0.286
Linfocitos	0.509	-0.06	<0.001	0.369	0.126	-0.15
PaO ₂ /FiO ₂	0.018	0.235	0.246	-0.11	0.015	0.241
NEWS 2	0.098	0.328	0.112	-0.15	0.047	0.198
SOFA	0.004	0.285	0.007	-0.26	0.001	0.317
Ventilación						
Mecánica	<0.001	-0.38	0.001	0.316	<0.001	-0.44
Días de						
hospitalización	0.036	0.71	0.877	0.016	0.723	0.036
Muerte	<0.001	0.406	0.001	-0.32	<0.001	0.475

Nota: El valor de *p* derivó del rango de correlación de Spearman. La significancia estadística se mostró con una (*p*<0.05).

Abreviaturas: DHL, Lactato deshidrogenasa, NEWS 2, National Early Warning score, PaO₂/FiO₂, Presión arterial de oxígeno/Fracción inspirada de Oxígeno, PCR, Proteína C reactiva, SOFA, Acute Organ System Failure.

ÍNDICE DE FIGURAS

FIGURA 1. Diagrama CONSORT

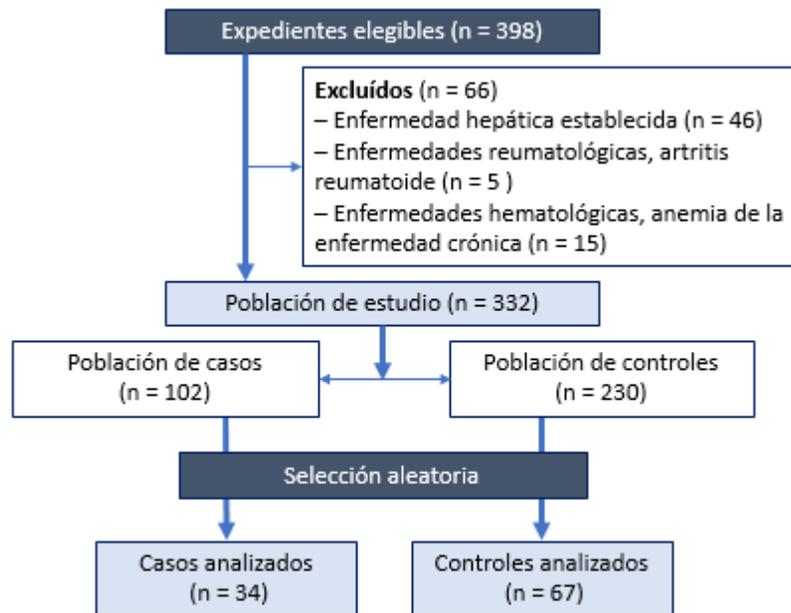
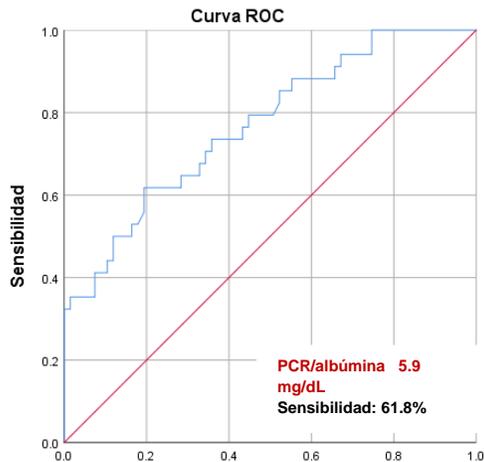


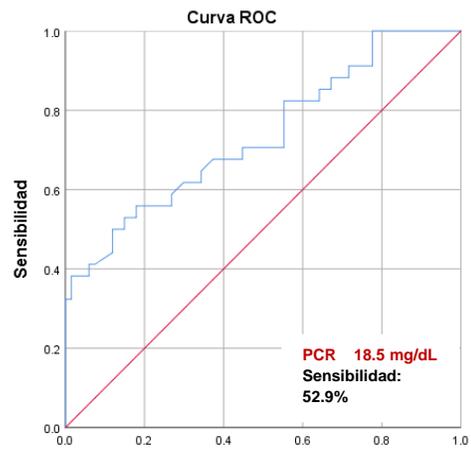
Figura 2. Curva ROC para requerimiento de manejo avanzado de la vía aérea

Figura 2. Análisis de curva ROC para nivel de PCR e índice PCR/albúmina para requerimiento de manejo avanzado de la vía aérea en pacientes con COVID-19.



Área	Estándar Error ^a	p	CI (95%)
0.769	0.050	<0.001	0.672-0.866

PCR/albumina 5.9 mg/dL
RR= 9.5 (CI 1.16-2.02; p=0.002) *



Área	Estándar Error ^a	p	CI (95%)
0.735	0.055	<0.001	0.628-0.842

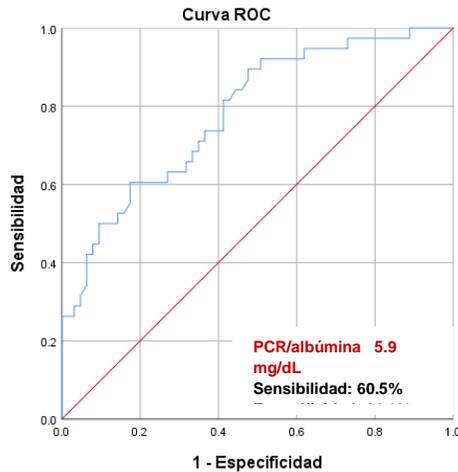
PCR 18.5 mg/dL
RR= 15.7 (CI 1.31-3.64; p<0.001) **

Figura 2: El valor de p derivó de la prueba Chi cuadrada * y la prueba exacta de Fisher **. La significancia estadística se documentó un una $p < 0.05$.

Abreviaturas: CI, intervalo de confianza; ROC, Receiver-Operating Characteristic; PCR, Proteína C reactiva.

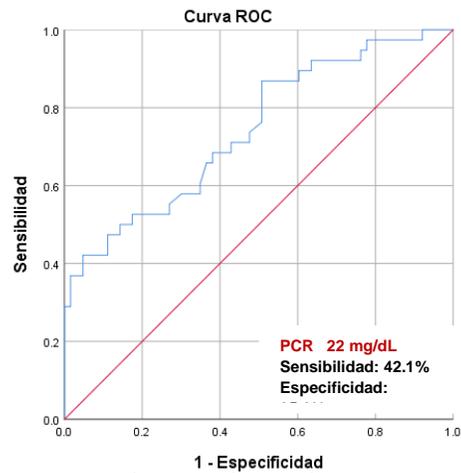
Figura 3. Curva ROC para para mortalidad

Figura 3. Análisis de curva ROC para nivel de PCR e índice PCR/albúmina para mortalidad en pacientes con COVID-19.



Área	Estándar Error ^a	p	CI (95%)
0.783	0.047	<0.001	0.692-0.874

PCR/albumina 5.9 mg/dL
RR= 14.67 (CI 2.27-47.01; p=<0.001)



Área	Estándar Error ^a	p	CI (95%)
0.742	0.051	<0.001	0.641-0.842

PCR 22 mg/dL
RR= 14.89 (CI 2.32-15.51; p=<0.001)

Figura 3: El valor de p derivó de la prueba exacta de Fisher **. La significancia estadística se documentó un una p<0.05.

Abreviaturas: CI, intervalo de confianza; ROC, Receiver-Operating Characteristic; PCR, Proteína C reactiva.

ANEXOS

ANEXO 1. GLOSARIO/ABREVIATURAS

ABREVIATURAS

AA	Aminoácidos
ALT	Alanina aminotransferasa
ANOVA	Análisis de la varianza, del inglés <i>Analysis of variance</i>
APACHE	Sistema de clasificación fisiológica de enfermedades agudas y crónicas, del inglés <i>Acute physiology and chronic health disease</i>
AST	Aspartato Aminotransferasa
ARN	Ácido Ribonucleico
CK	Creatina cinasa, del inglés <i>Creatine Kinasa</i>
CONSORT	Estándares consolidados de informes de ensayos, del inglés <i>consolidated standars of reporting trials</i>
COVID-19	Enfermedad por Coronavirus-19, del inglés <i>Coronavirus Disease-19</i>
DHL	Deshidrogenasa Láctica
ECA	Enzima convertidora de Angiotensina
EPOC	Enfermedad Pulmonar Obstructiva Crónica
ERC	Enfermedad Renal Crónica
ESR	Tasa de sedimentación eritrocitaria, del inglés <i>Erythrocyte sedimentation rate</i>
GB	Glóbulos Blancos
Ig	Inmunoglobulina
IL-	Interleucina
IP	Inhibidor de Proteasa
LT	Linfocito T
MCP	Proteína quimioatrayente de monocitos
MERS-CoV	Síndrome Respiratorio de Oriente Medio, del inglés <i>Middle east respiratory syndrome</i>
MS	Mascarilla Simple
MR	Mascarilla Reservorio
NAC	Neumonía Adquirida en la Comunidad
NEWS	Puntuación nacional de alerta temprana, del inglés <i>National early warning score</i>
OMS	Organización Mundial de la Salud

PaO ₂ /FiO ₂	Presión arterial de oxígeno/Fracción inspirada de Oxígeno
PCR	Proteína C Reactiva
PN	Puntas nasales
PSI	Índice de gravedad de la neumonía, del inglés <i>Pneumonia severity index</i>
ROC	Característica operativa del receptor, del inglés <i>Receiver operating characteristic</i>
RT-PCR	Reacción en cadena de polimerasa con transcriptasa inversa, del inglés <i>Reverse transcription polymerase chain reaction</i>
ROS	Especies reactivas de oxígeno, del inglés <i>Reactive oxygen species</i>
SAMIH	Sistema de administración médica e información hospitalaria
SARS-CoV	Coronavirus causante del síndrome respiratorio agudo severo, del inglés <i>Severe acute respiratory syndrome coronavirus</i>
SC	Subcutánea
SDRA	Síndrome de distrés respiratorio
SOFA	Sistema de evaluación de la aparición y evolución del fallo multiorgánico, del inglés <i>Sequential Organ Failure assessment score</i>
SPSS	Paquete estadístico para las ciencias sociales, del inglés <i>Statistical Package for social sciences</i>
TH	Linfocitos T ayudadores, del inglés <i>Linfocitos T helper</i>
TLR	Receptores tipo toll, del inglés <i>Toll like receptors</i>
TNF	Factor de necrosis tumoral, del inglés <i>Tumor necrosis factor</i>
UCI	Unidad de cuidados intensivos
VMI	Ventilación mecánica Invasiva