

UNIVERSIDAD PRIVADA ANTENOR ORREGO
FACULTAD DE MEDICINA HUMANA
PROGRAMA DE ESTUDIO DE MEDICINA HUMANA



TESIS PARA OPTAR EL TÍTULO PROFESIONAL DE MÉDICO CIRUJANO

Razón PCR/albúmina como predictor de mortalidad de neumonía grave por SARS-Cov-2

Área de Investigación:

Emergencias y desastres

Autor:

Barreto Abanto, Renzo Omar

Jurado evaluador:

Presidente: Vásquez Tirado, Gustavo Adolfo

Secretario: Cornejo Cruz, Marco Antonio

Vocal: Arroyo Sánchez, Gisel Eliana

Asesor:

Liberato Salinas, Yuri Edison

Código Orcid: <https://orcid.org/0000-0002-8357-7977>

Trujillo – Perú

2024

Fecha de sustentación: 07/08/2024

Razón PCR/albúmina como predictor de mortalidad de neumonía grave por SARS-Cov-2

INFORME DE ORIGINALIDAD



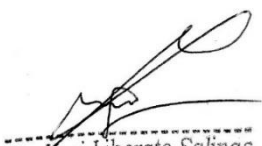
FUENTES PRIMARIAS

1	repositorio.upao.edu.pe Fuente de Internet	5%
2	hdl.handle.net Fuente de Internet	4%
3	Submitted to Universidad Privada Antenor Orrego Trabajo del estudiante	1%
4	www.scielo.org.mx Fuente de Internet	1%
5	www.revinf.cl Fuente de Internet	1%
6	www.salud.gob.ec Fuente de Internet	1%
7	www.horizontemedico.usmp.edu.pe Fuente de Internet	1%
8	fr.scribd.com Fuente de Internet	1%

Excluir citas Activo

Excluir coincidencias < 1%

Excluir bibliografía Activo



Dr. Yuri Liberato Salinas
MÉDICO NEUMÓLOGO
CMP: 30080 RNE: 26761

Declaración de originalidad

Yo, **Yuri Edison Liberato Salinas**, docente del Programa de Estudio de Medicina Humana, de la Universidad Privada Antenor Orrego, asesor de la tesis de investigación titulada “**Razón PCR/albúmina como predictor de mortalidad de neumonía grave por SARS-Cov-2**”, autor Renzo Omar Barreto Abanto, dejo constancia de lo siguiente:

- El mencionado documento tiene un índice de puntuación de similitud de 13%. Así lo consigna el reporte de similitud emitido por el software Turnitin el jueves 08 de agosto de 2024.
- He revisado con detalle dicho reporte y la tesis, y no se advierte indicios de plagio.
- Las citas a otros autores y sus respectivas referencias cumplen con las normas establecidas por la universidad.

Lugar y fecha: Trujillo, 08 de agosto 2024


ASESOR

Dr. Liberato Salinas, Yuri Edison

DNI: 18092726

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-8357-7977>

FIRMA:



Dr. Yuri Liberato Salinas
MÉDICO NEUMÓLOGO
CMP: 30080 RNE: 26761

AUTOR

Barreto Abanto, Renzo Omar

DNI: 71325362

FIRMA:



DEDICATORIA:

Dedicado mamá Karin por estar siempre a mi lado en las buenas y en las malas, brindándome su amor, apoyo incondicional, y enseñarme el valor de la perseverancia.

A mi hermana Mía, por su gran cariño y por ser una fuente de alegría.

A mi mami Nara y Papi Marino, por siempre haberme apoyado en este largo camino, y siempre darme consejos valiosos.

A todos ustedes, les dedico este trabajo con profunda gratitud y amor.

AGRADECIMIENTO:

Quiero expresar mi más profundo agradecimiento a mi familia por estar siempre conmigo, brindándome todo su apoyo y amor.

A mi asesor Yuri Liberato, por su guía, paciencia, gran sabiduría y constante apoyo durante todo el proceso de investigación y redacción de esta tesis. Su vasto conocimiento y valiosos consejos han sido fundamentales para la realización de este trabajo.

A Dayanna por su compañía, paciencia y haberme apoyado en todo momento. A mis amigos por darme maravillosas experiencias y grandes momentos vividos durante todos estos años.

A todos los grandes maestros que, con sus sabios consejos y enseñanzas, han moldeado mi camino a lo largo de estos años.

RESUMEN

Objetivo: El principal objetivo es determinar si la razón PCR/albúmina es predictor de mortalidad en pacientes con neumonía grave por SARS-Cov-2.

Pacientes y Método: Se llevó a cabo un estudio de cohorte retrospectiva que incluyó 129 pacientes ingresados en el servicio de emergencia del Hospital Belén de Trujillo (HBT) durante el periodo 2020-2023. Se llevó a cabo una revisión exhaustiva de historias clínicas de pacientes que fallecieron y sobrevivieron por neumonía grave con pruebas diagnósticas positivas para SARS-Cov-2.

Resultados: El análisis reveló que razón PCR/albúmina al ingreso es un predictor de mortalidad independiente en pacientes con neumonía grave por COVID-19 (RRa 7,72 IC 95% 2,47-22,28 p<0,01).

Conclusión: La razón PCR/albúmina demostró ser un predictor de mortalidad en pacientes con Neumonía grave por SARS-Cov-2

Palabras Clave: Covid-19, razón Proteína C Reactiva/albúmina (CAR), neumonía grave.

ABSTRACT

Objective: The main objective is to determine if the CRP/albumin ratio is a predictor of mortality in patients with severe pneumonia due to SARS-CoV-2

Patients and Method: A retrospective cohort study was conducted, including 129 patients admitted to the emergency department of Hospital Belén de Trujillo (HBT) during the period 2020-2023. An exhaustive review of the medical records of patients who died and survived severe pneumonia with positive diagnostic tests for SARS-CoV-2 was carried out.

Results: The analysis revealed that the CRP/albumin ratio at admission is an independent predictor of mortality in patients with severe COVID-19 pneumonia (RRa 7.72, 95% CI 2.47-22.28, $p < 0.01$).

Conclusion: The CRP/albumin ratio proved to be a predictor of mortality in patients with severe pneumonia due to SARS-CoV-2.

Keywords: COVID-19, C-reactive protein/albumin ratio (CAR), severe pneumonia.

ÍNDICE

DEDICATORIA:	4
AGRADECIMIENTO:	5
RESUMEN	6
ABSTRACT	7
I. INTRODUCCIÓN:	9
II. PLAN DE INVESTIGACION	15
III. MATERIAL Y MÉTODO:	17
IV. RESULTADOS	26
V. DISCUSIÓN:	30
VI. LIMITACIONES:	35
VII. CONCLUSIÓN:	35
VIII. RECOMENDACIONES:	35
IX. BIBLIOGRAFÍA:	37
X. ANEXOS	43

I. INTRODUCCIÓN:

Desde diciembre de 2019, el mundo ha enfrentado la pandemia de COVID-19, que comenzó en China y desde entonces se extendió rápidamente por todo el mundo, el SARS-Cov-2 es un miembro de la familia de los betacoronavirus y tiene características similares a los virus que causaron brotes de SARS en 2002 y el síndrome respiratorio de Oriente Medio en 2012. A partir del 25 de octubre de 2022, más de 6,5 millones de muertes y más de 625,248843 casos confirmados de COVID-19 han sido reportados a nivel mundial (1). Tras el surgimiento de la pandemia, varias empresas empezaron a desarrollar numerosas vacunas contra el SARS-COV-2. En la actualidad, varias de estas vacunas están disponibles para su uso, las cuales contribuyen a reducir tanto las tasas de infección como de mortalidad.(2) Sin embargo, la capacidad infecciosa del virus es alta y por tanto su efecto continúa en todo el mundo. Se ha informado que las tasas de mortalidad relacionadas con virus oscilan entre el 1% y >5%(3).

Las características clínicas generales de la infección por SARS-CoV-2 son heterogéneas e inespecíficas, abarcando un amplio espectro de manifestaciones clínicas respiratorias, digestivas, cardiovasculares, renales, neurológicas o psiquiátricas, y mostrando una evolución impredecible hacia una enfermedad crítica como neumonía grave, falla orgánica múltiple, shock séptico y muerte(4). El sistema respiratorio es el más afectado por la enfermedad, siendo el síndrome de dificultad respiratoria aguda (SDRA), el que se asocia con las formas graves/críticas

de la enfermedad y representaba la principal causa de muerte, incluso en algunos pacientes con síntomas iniciales leves o moderados(5). Los factores de riesgo que aumentan la probabilidad de muerte son ser hombre, tener más de 65 años, fumar y poseer comorbilidades como hipertensión, diabetes, enfermedades cardiovasculares y respiratorias(6).

En este contexto, no se debe considerar la evaluación clínica como criterio decisivo para el alta temprana de los pacientes, por lo que, el hallazgo de biomarcadores que pueden utilizarse como predictores claves de la enfermedad ha sido una de las principales tareas de los médicos y los investigadores desde el inicio de la pandemia(7,8). Una respuesta anormal del sistema inmunológico del huésped desempeña un papel central en la disfunción orgánica y la tasa de mortalidad vinculadas con el SARS-COV-2, ocasiona aumento excesivo de citoquinas inflamatorias más altas, como IL-6 y TNF- α , en comparación con las personas sanas(7,9). Además, los pacientes con esta patología COVID-19 experimentan niveles elevados de indicadores serológicos de inflamación, como la proteína C reactiva (PCR), velocidad de sedimentación globular (ESR), lactato deshidrogenasa (LDH) y procalcitonina, además estos se asocian con mortalidad y severidad. (9).

En procesos inflamatorios se sintetizan varios reactantes de fase aguda por parte de los hepatocitos, uno de los cuales es la proteína C reactiva (PCR), la cual refleja la respuesta inflamatoria del huésped, ya que aumenta rápidamente a las pocas horas de un proceso inflamatorio(10). Este biomarcador puede emplearse para detectar la presencia de artritis

reumatoide, infecciones como sepsis grave y el riesgo cardiovascular en insuficiencia cardíaca enfermedad coronaria, el accidente cerebrovascular isquémico e la hipertensión(11). En formas severas de COVID-19 los niveles de este biomarcador puede elevarse, por lo tanto, se puede utilizar para determinar los casos severos en una etapa temprana(8,12).

La albúmina es una proteína primordial que se sintetiza en el hígado, con una concentración normal de albúmina sérica de aproximadamente 35 a 50 g/L en adultos sanos(4). Hay muchas funciones fisiológicas definidas para la albúmina, los principales son, el transporte, el efecto de presión coloides-osmótico, eliminación de radicales libres, efecto anticoagulante y aumento de la permeabilidad de la membrana capilar(13,14). Se considera un reactivo de fase aguda negativo ya que generalmente se regula negativamente durante la inflamación, trauma, cirugía y quemaduras(15). La albúmina sérica refleja el estado nutricional de los pacientes, pero además los niveles bajos de esta son una característica común en pacientes con infección por SARS-CoV-2 y los estudios demostraron que esta condición se correlaciona con una mayor mortalidad(16).

Tanto el PCR como la albúmina son biomarcadores útiles para predecir mortalidad en pacientes con enfermedades infecciosas y sepsis(17). Por otro lado, la relación PCR/Alb, refleja simultáneamente la respuesta inflamatoria y el estado nutricional del huésped, podría servir como un sustituto indirecto de la gravedad de la enfermedad y últimamente se ha

reconocido como un factor pronóstico novedoso y útil para predecir la mortalidad y morbilidad en pacientes con sepsis, shock séptico y pacientes críticamente enfermos(14,18,19).

Deniz Cekic et al (Turquía 2022) realizaron un estudio transversal retrospectivo donde compararon la relación proteína C reactiva/albúmina, procalcitonina/albúmina, linfocitos/monocitos, plaquetas/linfocitos de pacientes recuperados y fallecidos y UCI. El estudio se realizó con 590 pacientes diagnosticados con COVID-19. Concluyeron que edad avanzada, los elevados índices PCR/ALBÚMINA, procalcitonina/albúmina y plaquetas/linfocitos se asocian con la mortalidad. Se encontró que el valor de corte de la relación PCR/ALB para el riesgo de mortalidad fue 2.832 (AUC:0,755, IC 95%:0,714-0,795, sensibilidad:70,7 y especificidad:70,6, $p<0,001$), y que relación PCR/ALB es un mejor predictor que el nivel de solo PCR, para determinar la mortalidad a los 28 días en pacientes de cuidados intensivos(20).

Saylik y colaboradores (Irak, 2021) llevaron a cabo una investigación sobre la asociación entre índice Proteína C Reactiva/albúmina en paciente con SARS-COV-2 hipertensos y la mortalidad hospitalaria. El estudio incluyó un total de 176 pacientes. Los valores de CAR fueron significativamente mayores en los fallecidos comparado con los supervivientes que presentan hipertensión arterial. Concluyeron que el índice PCR/albúmina es un predictor independiente de muerte hospitalaria en pacientes con SARS-COV-2 hipertensos (21).

Çelikkol A, et al (Turquía, 2022); realizaron un estudio con el propósito de definir pruebas de laboratorio que contribuyen al diagnóstico y seguimiento de los pacientes con COVID-19. Tuvieron un total de 125 pacientes diagnosticados con SARS-COV-2 y 30 individuos sanos, los cuales constituyeron el universo de estudio. Clasificaron en tres grupos según la severidad (leve, grave y crítica). Se observó un significativo aumento de los niveles de PCR, así como en la relación neutrófilos-linfocitos, la relación plaquetas-linfocitos y la relación proteína C reactiva-albúmina en pacientes categorizados como graves en contraste con aquellos considerados leves. Además destacan que el CAR, tiene la mayor precisión diagnóstica en comparación con otros marcadores inflamatorios, es un parámetro útil en el diagnóstico y estimación de la gravedad en pacientes con COVID-19 (22).

Zavalaga H. y colaboradores (España, 2022) realizaron un estudio de revisión sistemática y metaanálisis donde evalúan el CAR al momento de la admisión hospitalaria en relación con la gravedad o la tasa de fallecimiento en pacientes infectados con SARS-CoV-2. En total, se analizaron 32 estudios con una población de 12,445 pacientes. Los resultados indicaron que en los casos de COVID-19 grave, los pacientes presentaban niveles más elevados de CAR al ingreso en comparación con aquellos con COVID-19 no grave (cociente de riesgos: 1,69; intervalo de confianza del 95%: 1,35-2,03; $p < 0,001$; $I^2 = 89\%$). Asimismo, los pacientes no sobrevivientes con SARS-COV-2 mostraron niveles más altos de CAR en comparación con los pacientes que sobrevivieron

(cociente de riesgos: 2,59; intervalo de confianza del 95%: 1,95–3,23; $p < 0,001$; I2 = 92%) (23).

Özdemir İ. y colaboradores (India, 2021) investigaron la relación entre PCR/ albúmina, así como su impacto en el curso clínico de pacientes infectados por SARS-COV-2. Realizaron un estudio retrospectivo de un solo centro; incluyeron pacientes infectados por COVID-19 admitidos en UCI y recibieron tratamiento antihipertensivo. Los participantes se dividieron en dos grupos de 135 sobrevivientes y 146 pacientes que sobrevivieron. Se compararon las proporciones de PCR/albúmina entre los grupos. Los resultados mostraron que el CAR fue significativamente mayor en el grupo de no supervivientes ($p < 0,001$). Además, se evaluó el área bajo la curva ROC del CAR para la mortalidad, que fue de 0,807, con una sensibilidad del 0,71 y una especificidad del 0,71. Concluyeron que CAR es un marcador pronóstico potente e independiente para predecir la mortalidad y la evolución de la enfermedad en infectados por COVID-19 hipertensos (3).

Kalabin A, et al (Norteamérica, 2021) realizaron un estudio retrospectivo donde analizaron pacientes ingresados por SARS-COV-2 que tenían niveles de PCR y albúmina registrados dentro de las 24 horas, se consideraron 75 pacientes, de los cuales 20% fallecieron y 80% sobrevivieron. Demostraron que la relación PCR/Alb era significativamente mayor en pacientes con enfermedad más grave, que requirieron ventilación mecánica (intubados) en comparación con pacientes no intubados, además de ser notablemente elevada en

fallecidos a comparación de los sobrevivientes. Concluyeron que la relación PCR/albúmina se puede usar como predictor de gravedad mas no como mortalidad. (24).

La falta de terapias específicas y la implementación gradual de programas de vacunación, debido a la resistencia encontrada en ciertos sectores de la población provocaron un colapso de los sistemas sanitarios contribuyendo a una alta tasa de mortalidad entre pacientes que desarrollan neumonía grave por COVID-19. En este contexto, es crucial evaluar sistemas de predicción y pronóstico para identificar a los pacientes en mayor riesgo de mortalidad. Se ha observado que la razón proteína C reactiva y albúmina están asociadas con desenlaces adversos en casos de neumonía grave causada por COVID-19. Por lo tanto, consideramos importante evaluar la razón PCR/albumina como factor de mortalidad en pacientes con neumonía grave por COVID-19.

II. PLAN DE INVESTIGACION

2.1 ENUNCIADO DEL PROBLEMA:

¿Es la razón PCR/Albúmina predictor de mortalidad en pacientes con neumonía grave por SARS-Cov-2 en el Hospital Belén de Trujillo durante el periodo 2020 a 2023?

2.2. OBJETIVOS GENERALES Y ESPECIFICOS

Objetivo general:

- Determinar si la razón PCR/albúmina es predictor de mortalidad en pacientes con neumonía grave por SARS-Cov-2 en el Hospital Belén de Trujillo

Objetivos específicos:

- Determinar la incidencia de mortalidad en pacientes con neumonía grave por SARS-Cov-2 con el índice PCR/albúmina elevada
- Determinar la incidencia de mortalidad en pacientes con neumonía grave por SARS-Cov-2 con el índice PCR/albúmina no elevada
- Comparar la incidencia de mortalidad entre pacientes con neumonía grave por SARS-COV-2 con el índice PCR/albúmina elevado o no elevado
- Determinar si la razón PCR/albúmina es predictor de mortalidad en pacientes con neumonía grave por SARS-Cov-2 según variables intervinientes

2.3. HIPÓTESIS

Hipótesis Nula

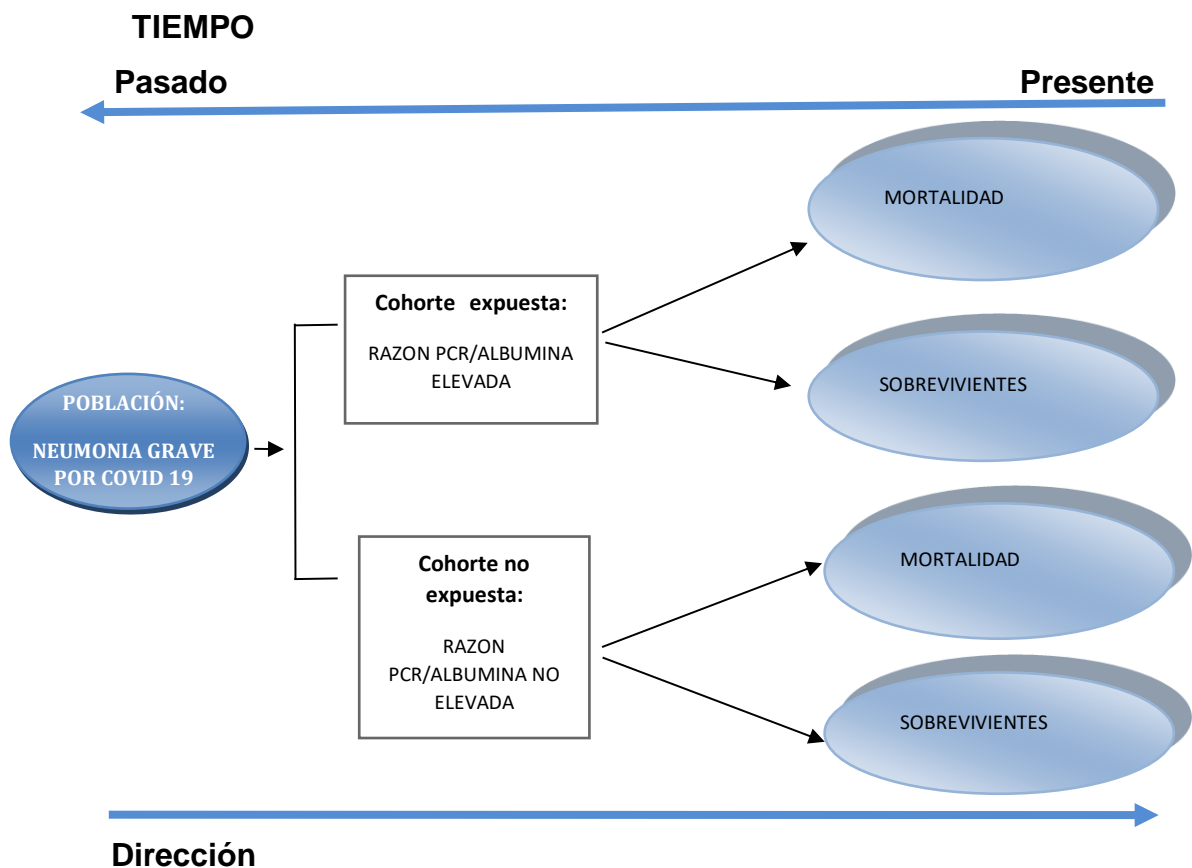
La razón PCR/albúmina no es predictor de mortalidad en pacientes con neumonía grave por SARS-Cov-2.

Hipótesis Alternativa

La razón PCR/albúmina es predictor de mortalidad en pacientes con neumonía grave por SARS-Cov-2.

III. MATERIAL Y MÉTODO:

3.1. **DISEÑO DE ESTUDIO:** Analítico, observacional, retrospectivo de cohorte.



3.2. POBLACIÓN, MUESTRA, MUESTREO

Población Diana: Pacientes con diagnóstico de neumonía grave por SARS-Cov-2 atendidos en el Hospital Belén de Trujillo durante el periodo 2020 – 2023.

Muestra: Fue constituido por cada paciente con diagnóstico de neumonía grave por SARS-Cov-2 atendidos en el hospital Belén de Trujillo durante el período 2020 a 2023 y que cumplan con los criterios de selección.

Unidad de análisis: La unidad de análisis fue constituida por cada paciente con diagnóstico de neumonía grave por SARS-COV-2 del Hospital Belén de Trujillo durante el periodo 2020 – 2023.

Muestreo: aleatorio simple.

3.3. CRITERIOS DE SELECCIÓN:

CRITERIOS DE INCLUSIÓN (cohorte expuesta):

Pacientes con índice PCR/albúmina elevada, con neumonía grave por COVID- 19 la cual se define como aumento de la frecuencia respiratoria/minuto > 30 o reducción de la saturación de oxígeno en el aire ambiente $< 90 \%$ o

disminución PaFi < 300 mmHg (25,26). Con RT-PCR o prueba rápida positivo para SARS-Cov-2, con más de 18 años de edad de ambos géneros, e historias clínicas completas, que cuenten con PCR y albumina al ingreso.

CRITERIOS DE INCLUSIÓN (cohorte no expuesta):

Pacientes con índice PCR/albúmina no elevada, con neumonía grave por COVID- 19 la cual se define como aumento de la frecuencia respiratoria/minuto > 30 o reducción de la saturación de oxígeno en el aire ambiente < 90 % o disminución PaFi < 300 mmHg, con RT-PCR o prueba rápida positivo para SARS-Cov-2 (25,26). Con más de 18 años de edad de ambos géneros, e historias clínicas completas, que cuenten con PCR y albumina al ingreso.

CRITERIOS DE EXCLUSIÓN (Ambos grupos):

Pacientes con enfermedad renal crónica, cáncer, infección por VIH, EPOC, enfermedad hepática crónica, con tratamiento inmunosupresor, EPID, TBC, desnutrición severa, enfermedad reumática, tratamiento albúmina intravenosa, embarazadas.

MUESTRA: Se utilizó el programa estadístico EPIDAT 4.2, con un nivel de confianza de 95%, una potencia de 80%

teniendo en cuenta los hallazgos del estudio llevado a cabo por Lucijanic et al. (2022) (27).

[1] Tamaños de muestra. Estudios de cohorte:

Datos:

Riesgo en expuestos:	48,000%
Riesgo en no expuestos:	24,900%
Riesgo relativo a detectar:	1,928
Razón no expuestos/expuestos:	1,00
Nivel de confianza:	95,0%

Resultados:

Potencia (%)	Tamaño de la muestra*		
	Expuestos	No expuestos	Total
80,0	67	67	134

*Tamaños de muestra para aplicar el test χ^2 sin corrección por continuidad.

COHORTE EXPUESTA: (Razón PCR/ albumina elevada) = 67 pacientes

COHORTE NO EXPUESTA: (Razón PCR/albumina no elevada) = 67

pacientes Se necesitaron 134 pacientes con diagnóstico de neumonía grave por

SARS-COV-2 atendidos en el Hospital Belén de Trujillo durante el periodo 2020

– 2023.

3.4. OPERACIONALIZACIÓN DE LAS VARIABLES:

Variable	Tipo	Escala de Medición	Registro
Independiente Razón PCR/albúmina	Cualitativa	Nominal	Elevado >2.92 No elevado ≤2.92
Dependiente Mortalidad	Cualitativa	Nominal	Si - No
Intervinientes			
Edad	Cuantitativo	De razón	18,19,20...
Sexo	Cualitativo	Nominal	Femenino- Masculino
Leucocitos	Cuantitativa	De razón	x10 ⁹ /L
Hemoglobina	Cuantitativa	De razón	g/dl
Glucemia	Cuantitativa	De razón	mg/dl
Hipertensión Arterial	Cualitativa	Nominal	Si-No
Obesidad	Cualitativa	Nominal	Si-No
Enfermedad coronaria	Cualitativa	Nominal	Si-No
Diabetes Mellitus	Cualitativa	Nominal	Si-No

Definición operacional de variables

Mortalidad: fallecimiento de los pacientes con un máximo de 30 días registrado en la historia clínica (3).

Razón PCR/albumina (CAR): Es el cociente entre el primer valor de ingreso a la emergencia de proteína C reactiva expresado en mg/L y albumina sérica expresado en g/L encontrados en la historia clínica, cuando el puntaje es mayor a 2,92 (mg/g) indica un mayor riesgo de mortalidad, mientras que un valor menor o igual a 2,92 (mg/g) se asocia a menor mortalidad. (27).

Edad: tiempo transcurrido desde fecha nacimiento hasta recolección de datos. (27)

Sexo: Femenino o masculino según historias clínicas. (27)

Leucocitos: Tomadas del hemograma dentro de las primeras 24h de ingreso. (27)

Glucemia: La concentración de glucosa en sangre. Se tomó este valor de laboratorio dentro de las 24 horas de ingreso, según la historia clínica. (27)

Hemoglobina: Se tomó este valor de laboratorio del hemograma dentro de las 24 horas. (27)

Hipertensión Arterial: Comorbilidad registrada en los antecedentes de la historia clínica. (27)

Obesidad: Comorbilidad registrada en los antecedentes de la historia clínica. (27)

Diabetes Mellitus: Comorbilidad registrada en los antecedentes de la historia clínica. (27)

Enfermedad Coronaria: Comorbilidad registrada en los antecedentes de la historia clínica como infarto agudo miocardio o síndrome coronario agudo. (27)

3.5. PROCEDIMIENTOS DE RECOLECCIÓN DE DATOS:

Se solicitó permiso a la Facultad de Medicina de la Universidad Privada Antenor Orrego y al comité de ética en investigación de dicha universidad, los cuales una vez que concedieron el permiso se procedió a presentar la documentación necesaria al Hospital Belén de Trujillo que fue utilizado como centro de apoyo de COVID-19 durante la pandemia. Se solicitó la autorización al hospital para luego poder acceder a las historias clínicas. Una vez obtenido el permiso se procedió a recolectar los datos.

Se analizaron retrospectivamente un total de 129 pacientes de manera aleatoria con COVID-19 ingresados al hospital desde marzo de 2020 a marzo de 2023, los cuales contaron con una reacción en cadena de la polimerasa positiva o una prueba rápida de antígeno COVID-19 al ingreso.

Se obtuvo historias clínicas que indiquen neumonía grave por SARS-COV-2 definida por aumento de la frecuencia respiratoria/minuto > 30 o reducción de la saturación de

oxígeno en el aire ambiente < 90 % o disminución PaFi < 300 mmHg, teniendo en cuenta los criterios de inclusión y exclusión.

Se tomó en cuenta los primeros valores al momento de ingreso de proteína C reactiva PCR (rango normal < 5 mg/L) y albúmina (rango normal 40-48 g/L), los cuales se obtuvieron del perfil hepático, y se calculó el índice PCR/albumina el cual fue registrado en la ficha de recolección de datos (Ver anexo 1). Mientras que las variables independientes se obtuvieron los valores dentro de las primeras 24 horas. Se documentó en la hoja de registro de datos correspondiente y se continuó hasta alcanzar 66 pacientes con CAR no elevado y 63 pacientes con CAR elevado dando un total de 129 pacientes. No se llegó a los 134 debido a poca disponibilidad de historias clínicas.

Elaboración, tabulación y presentación de datos:

Se utilizó el programa para análisis de datos estadísticos IBM V SPSS versión 26.

Estadística Descriptiva: Se obtuvieron datos de distribución de frecuencias.

Estadística Analítica: Prueba Chi Cuadrado (X^2) considerando significancia si el azar es <5% ($p < 0.05$).

Estadígrafo de estudio: Obtuvo el riesgo relativo con su correspondiente intervalo de confianza al 95%.

3.6. Aspectos éticos:

El estudio contó con la aprobación del comité de ética en investigación del hospital Belén de Trujillo y de la Universidad Privada Antenor Orrego. En este estudio se siguió la ley general de salud (28) y los fundamentos establecidos en la Declaración de Helsinki II (29). Según la ley de protección de datos personales (Ley N° 29733), y el código de ética y deontología del Colegio Médico del Perú establece en el Art 63: Debió respetarse la confiabilidad del ejercicio médico y del archivo clínico, también el Art 89: Por el cual debemos resguardar el secreto profesional para asegurar que la información del paciente sea secreta, no pudiendo difundirlo o hacerlos de conocimiento público, a menos que haya autorización del propio paciente (30). Es importante señalar que, al tratarse de historias clínicas, no se requirió el consentimiento informado para su uso en la investigación (Ley N° 29414). Por lo expuesto, La presente investigación garantizó y se comprometió a que la información obtenida no causó daño a ningún paciente y que los datos fueron utilizados únicamente para los fines previamente establecidos.

IV. RESULTADOS

Del total de pacientes con diagnóstico de neumonía grave por SARS-CoV-2 atendidos en el Hospital Belén de Trujillo durante el periodo 2020 – 2023, la mediana de edad fue de 65 años, la mediana de recuento de leucocitos fue de $9,44 \times 10^9/L$, la mediana de glucemia fue de 134 mg/dl y la media de hemoglobina fue de 13,45 g/dl. Además, hubo un 55% de pacientes varones y un 45% de mujeres, un 35,7% tenía diabetes mellitus, un 41,9% hipertensión arterial, un 41,1% obesidad, un 1,6% cardiopatía isquémica, hubo una mortalidad del 48,1% y un 48,8% evidenció una razón PCR/albúmina elevada (Tabla 1).

De los pacientes con razón PCR/albúmina elevada, la mediana de edad fue de 65 años, la mediana de recuento de leucocitos fue de $10,3 \times 10^9/L$, la mediana de glucemia fue de 164 mg/dl y la media de hemoglobina fue de 13,29 g/dl. Además, hubo un 47,6% de pacientes varones y un 52,4% de mujeres, un 44,4% tenía diabetes mellitus, un 52,4% hipertensión arterial, un 50,8% obesidad, un 3,2% cardiopatía isquémica y hubo una mortalidad del 77,8%. Por otro lado, de aquellos pacientes con la razón PCR/albúmina no elevada, la mediana de edad fue de 64,5 años, la mediana de recuento de leucocitos fue de $9,2 \times 10^9/L$, la mediana de glucemia fue de 107 mg/dl y la media de hemoglobina fue de 13,60 g/dl. Además, hubo un 62,1% de pacientes varones y un 37,9% de

mujeres, un 27,3% tenía diabetes mellitus, un 31,8% hipertensión arterial, un 31,8% obesidad, ninguno padecía de cardiopatía isquémica y hubo una mortalidad del 19,7%. Cabe aclarar que, comparando ambos grupos de pacientes, se evidenció diferencias significativas en cuanto al recuento de leucocitos, diabetes mellitus ($p = 0,04$), hipertensión arterial ($p = 0,02$), obesidad ($p = 0,03$), glucemia y mortalidad ($p = 0,01$) (Tabla 1).

Según la prueba de Riesgo Relativo (RR), por análisis bivariado, obtuvimos variables con significancia estadística como razón PCR/albúmina ($p < 0,01$), glucemia ($p < 0,01$), diabetes mellitus ($p < 0,01$), hipertensión arterial ($p < 0,01$) y obesidad ($p < 0,01$); por análisis multivariado, la razón PCR/albúmina representa un predictor significativo de mortalidad en los pacientes con diagnóstico de neumonía grave por SARS-CoV-2 (RRa = 7,42, IC 95% = 2,47 – 22,28; $p = 0,01$) (Tabla 2)

Tabla 1. Características generales de los pacientes con diagnóstico de neumonía grave por SARS-CoV-2 atendidos en el Hospital Belén de Trujillo durante el periodo 2020 – 2023 según el nivel de la razón PCR/albúmina

Característica	Razón PCR/albúmina		p valor
	Elevado (n = 63)	No elevada (n = 66)	
Edad (años)	65 (31 – 86)	64,5 (39 – 88)	0,61**
Leucocitos (x10 ⁹ /L)	10,3 (4,2 – 25,8)	9,2 (5,4 – 16,2)	0,04**
Glucemia (mg/dl)	164 (13,2 – 473)	107 (69 – 306,1)	0,01**
Hemoglobina (g/dl)	13,29 (1,67)	13,60 (1,63)	0,30*
Sexo			
Femenino	33 (52,4%)	25 (37,9%)	0,10
Masculino	30 (47,6%)	41 (62,1%)	
Diabetes Mellitus			
No	35 (55,6%)	48 (72,7%)	0,04
Sí	28 (44,4%)	18 (27,3%)	
Hipertensión arterial			
No	30 (47,6%)	45 (68,2%)	0,02
Sí	33 (52,4%)	21 (31,8%)	
Obesidad			
No	31 (49,2%)	45 (68,2%)	0,03
Sí	32 (50,8%)	21 (31,8%)	
Cardiopatía isquémica			
No	61 (96,8%)	66 (100,0%)	0,15
Sí	2 (3,2%)	0 (0,0%)	
Mortalidad			
No	14 (22,2%)	53 (80,3%)	0,01
Sí	49 (77,8%)	13 (19,7%)	

Variables categóricas se expresan como frecuencia y porcentaje (n%), variables numéricas como media+DS* y mediana con rango intercuartílico(P25-P75)**. * T – Student, ** U – Mann Whitney.

Tabla 2. Análisis bivariado y multivariado de las variables asociadas a mortalidad en los pacientes con diagnóstico de neumonía grave por SARS-CoV-2

Factor	Análisis Bivariado				Análisis Multivariado			
	RRc	IC 95%		p	RRa	IC 95%		p
		Inferior	Superior			Inferior	Superior	
Razón PCR/albúmina	3,95	2,38	6,54	0,01	7,42	2,47	22,28	0,01
Edad	1,46	1,01	2,11	0,04	1,17	0,35	3,89	0,80
Leucocitos (x10 ⁹ /L)	1,05	0,73	1,50	0,79	-	-	-	-
Glucemia (mg/dl)	2,41	1,57	3,69	0,01	2,62	0,77	8,89	0,12
Hemoglobina (g/dl)	1,15	0,80	1,65	0,45	-	-	-	-
Sexo	1,15	0,80	1,64	0,45	-	-	-	-
Diabetes Mellitus	1,59	1,12	2,24	0,01	1,59	0,39	6,48	0,52
Hipertensión arterial	1,80	1,26	2,58	0,01	3,36	0,86	13,08	0,08
Obesidad	1,63	1,14	2,33	0,01	1,51	0,54	4,23	0,44
Cardiopatía isquémica	2,12	0,76	2,54	0,14	-	-	-	-

RRC: Riesgo relativo crudo; RRa: Riesgo relativo ajustado por razón PCR/albúmina, glucemia, diabetes mellitus, hipertensión arterial y obesidad

Prueba de normalidad Kolmogorov-Smirnov

Variable cuantitativa	K – S	p valor
Edad	0,09	0,02
Leucocitos	0,32	0,01
Glucemia	0,16	0,01
Hemoglobina	0,06	0,20

p valor < 0,05; La variable no tiene una distribución normal (se aplica prueba no paramétrica: U Mann-Whitney). p valor > 0,05; La variable si tiene una distribución normal (se aplica prueba paramétrica: T – Student).

V. DISCUSIÓN:

Los resultados de la presente investigación muestran que la razón PCR/albúmina o sus siglas CAR al ingreso es un predictor de mortalidad independiente en pacientes con neumonía grave COVID-19 (RRc 3,95 IC 95% 2,38-6,54, $p < 0,01$). Además, cuando se realiza un análisis multivariado junto a otras variables como leucocitos, edad, sexo, comorbilidades muestra un alto valor predictivo de mortalidad (RRa 7,72 IC 95% 2,47-22,28 $p < 0,01$). Remarcando que nuestra investigación propone un predictor novedoso en el contexto de neumonía grave por COVID 19. En lo que respecta a la fisiopatología explicando estos resultados probablemente debido a la activación de señales inflamatorias y la tormenta de citoquinas provoca una desregulación del sistema inmunológico innato y atrae células inflamatorias que se infiltran en el tejido pulmonar causando daño inmunológico(23). Por tanto, la inflamación es un marcador de gravedad y pronóstico en estos pacientes(23). La proteína C reactiva es un reactivo de fase aguda positivo que aumenta en respuesta a infecciones, traumatismos, daños tisulares, enfermedades cardiovasculares y otros eventos inflamatorios mientras que albúmina, que es un reactivo de fase aguda negativo, refleja el estado nutricional del paciente y disminuye en afecciones como cirugía, quemaduras e inflamación (31). El CAR tiene el potencial de representar simultáneamente tanto la respuesta inflamatoria como el estado nutricional del

huésped. Por tanto, su uso es un índice dinámico más fiable que la PCR sola o la albúmina sérica sola, como lo demuestran Park y colaboradores donde CAR es más precisa que la PCR sola para predecir mortalidad a los 28 días en pacientes críticamente enfermos(31,32). También demostraron en pacientes con COVID 19 que el CAR tiene mayor efecto predictivo pronostico que el de la PCR y la albúmina solas(15). Además CAR es un marcador conocido en diferentes escenarios clínicos asociados a la inflamación y en situaciones graves como la sepsis o pacientes críticamente enfermos(23)

Teniendo en cuenta que el CAR fue validado en múltiples estudios. Se contrasta en una revisión sistemática y metaanálisis realizada por Zavalaga Zegarra y colaboradores donde sus resultados fueron que pacientes que no sobrevivieron tuvieron valores de CAR más altos que los pacientes que sobrevivieron (MD: 2.59; 95% CI: 1.95–3.23; $p < 0.001$), con resultados similares a nuestra investigación (23). Sin embargo, concluyen que hay gran heterogeneidad con respecto a cuál es el punto de corte óptimo del CAR para predecir mortalidad (23). La mayoría de estudios cuentan con muestras pequeñas. Por lo que, para tener un punto de corte óptimo tomamos el estudio Lucijanić y colaboradores, que realizaron una cohorte retrospectiva de 2309 pacientes, obteniendo el valor de CAR con una media de 2,92 (mg/g) y teniendo como resultados de índices de riesgo no ajustados de 2,47 (IC del 95%: 1,88–3,25),

(27) Este mismo punto de cohorte de 2,92 (mg/g) se utilizó en la presente investigación teniendo resultados similares (RRa 7,72 IC 95% 2,47-22,28 $p < 0,01$). También concluyeron que un CAR mas alto se asocia a mayor mortalidad a los 30 días y después del alta.

(27)

Otros estudios que concuerdan con nuestros resultados son el de El-Shabrawy y colaboradores tuvieron como resultado que una PCR/albúmina alta $> 1,14$ (mg/g) se asoció con la mortalidad por COVID-19 [RRc 59,9 (IC del 95 % = 7,4–488,3) ($P < 0,0001$)]. Después de realizar el ajuste con la edad y comorbilidades, se encontró un RRa de 26,5 (IC al 95% = 2,6-270,7) valores muy similares a nuestros resultados(26). Vargas Hernández y colaboradores, realizaron un estudio donde el punto de corte del CAR al ingreso es de 2,85(mg/g) con un adecuado modelo predictor de AUC 0.716 IC 95% 0.581-0.852, dicha investigación también toma valores del CAR al 3 día de ingreso con un punto de corte de 3,16 (mg/g) y con AUC 0.811 IC 95% 0.696-0.925; el CAR del 3 día muestra mayor sensibilidad 83,3 % frente a 59,5 % del día del ingreso(33). No podemos contrastar los datos de las 72h con nuestra investigación ya que solo hemos tomado valores del ingreso. B. Ertekin y colaboradores con resultados de CAR > 3.7 (mg/g) en análisis univariado de OR (7.346, IC 95% 5.090-10.652, $p < 0.001$) y en el multivariado OR (2.815 IC 95%1.814-4.368, $p < 0.001$) mostrando significancia estadística como nuestra

investigación (34). Yazici y colaboradores determinaron un punto de corte de 3,0 (mg/g) para CAR (AUC 0,767, sensibilidad 76,5% y especificidad 70,1%) concluyendo ser un marcador temprano de la mortalidad y la afectación del parénquima pulmonar en pacientes ancianos con COVID-19(35). Hay que tener en cuenta que hay investigaciones con resultados diferentes a los nuestros como el de Kalabin y colaboradores cohorte retrospectiva se incluyeron 75 pacientes, en el análisis multivariado el CAR no fue estadísticamente significativo (OR 1,21, IC 95% 0,96.-1,51, pag=0,06) y, por lo tanto, no pudieron predecir de forma independiente la mortalidad en pacientes con COVID-19(24). Esta última tiene una población más pequeña además el análisis estadístico fue a través de Odds Ratio, a diferencia de Riesgo Relativo utilizado en nuestra investigación.

De acuerdo con los datos reportados, las comorbilidades están asociadas con un mayor riesgo de mortalidad por COVID-19, nosotros evaluamos las principales comorbilidades de manera aislada, en el análisis bivariado se encontró mayor riesgo en pacientes con Diabetes mellitus (RRc 1,59 IC 95% 1,12-2,24 p <0,01), Hipertensión arterial (RRc 1,80 IC 95% 1,26-2,58 p< 0,01), Obesidad RRc 1,63 IC 95% 1,14-2,33 p<0,01, sin embargo al realizar el análisis multivariado no tuvieron significancia estadística. Estudios como el de Estenssoro y colaboradores donde realizaron una cohorte multicéntrica con 1.909 pacientes para evaluar los

factores clínicos, epidemiológicos y de laboratorio asociados a mortalidad en pacientes con COVID-19 grave, reportaron que la diabetes mellitus tipo 2, insuficiencia cardiaca congestiva (ICC) e hipertensión arterial (HTA), se asociaron a mortalidad con gran significancia estadística(36). Kohat y colab también encontraron correlación entre DM, ICC, IRC y mortalidad (37). Existen estudios que evalúan comorbilidades a través del ICh, sin embargo, consideramos que es una herramienta difícil de utilizar en nuestro contexto clínico.

La literatura nos indica una relación entre el género masculino y la mortalidad. Los hombres presentan un riesgo más alto de infección por COVID-19, así como una mayor probabilidad de fallecimiento. Sin embargo, nuestro modelo de predicción no muestra asociación entre el sexo y la mortalidad (RRc 1.15; IC 95% 0,80 a 1,64; $p < 0,45$). Loannou y colaboradores, reportan que los varones tienen 52% más de riesgo de mortalidad por COVID-19 (HR 1,52; IC 95% 1,02-2,25) ajustado por edad, con significancia estadística para mortalidad (38).

VI. LIMITACIONES:

- Por ser un estudio con revisión de historias clínicas, es posible incurrir en el sesgo de información,
- Fue un estudio de un solo centro, lo que podría limitar la aplicabilidad de los resultados a otras poblaciones o entornos clínicos.
- La dinámica de la pandemia por SARS-CoV-2 provocó la escasez de ciertos recursos, como los reactivos de laboratorio, lo que afectó tanto el número de pacientes estudiados como la relevancia de los resultados.
- No podemos excluir por completo la existencia de posibles factores no medidos que afecten la mortalidad hospitalaria y el efecto del sesgo de selección.

VII. CONCLUSIÓN:

- En nuestro estudio la razón PCR/albúmina es un predictor de mortalidad en pacientes con neumonía severa por SARS-Cov-2, resaltando su importancia como herramienta pronóstica en esta población.

VIII. RECOMENDACIONES:

- Se sugiere el uso de PCR/albumina como predictor de mortalidad, ya que al ser un biomarcador de gran disponibilidad hace su aplicación práctica y efectiva.

- Evaluar esta variable en estudios de cohorte multicéntricos y poblaciones más grandes.
- Valorar el punto de corte 2,92 en pacientes con neumonía grave por SARS-Cov-2 en nuestra población.
- Se sugiere realizar los nuevos estudios seleccionando solo una prueba de diagnóstico de COVID-19.

IX. BIBLIOGRAFÍA:

1. Yang K, Wen G, Wang J, Zhou S, Da W, Meng Y, et al. Complication and Sequelae of COVID-19: What Should We Pay Attention to in the Post-Epidemic Era. *Front Immunol.* 2021;12:711741.
2. Hussain M, Khurram Syed S, Fatima M, Shaukat S, Saadullah M, Alqahtani AM, et al. Acute Respiratory Distress Syndrome and COVID-19: A Literature Review. *J Inflamm Res.* 2021;14:7225-42.
3. Özdemir İH, Özlek B, Özen MB, Gündüz R, Çetin N, Özlek E, et al. Prognostic value of C-reactive protein/albumin ratio in hypertensive COVID-19 patients. *Clin Exp Hypertens N Y N 1993.* 3 de octubre de 2021;43(7):683-9.
4. SeyedAlinaghi S, Afsahi AM, MohsseniPour M, Behnezhad F, Salehi MA, Barzegary A, et al. Late Complications of COVID-19; a Systematic Review of Current Evidence. *Arch Acad Emerg Med.* 2021;9(1):e14.
5. Xu Z, Shi L, Wang Y, Zhang J, Huang L, Zhang C, et al. Pathological findings of COVID-19 associated with acute respiratory distress syndrome. *Lancet Respir Med.* abril de 2020;8(4):420-2.
6. Sharma J, Rajput R, Bhatia M, Arora P, Sood V. Clinical Predictors of COVID-19 Severity and Mortality: A Perspective. *Front Cell Infect Microbiol.* 25 de octubre de 2021;11:674277.
7. Lippi G. Breve actualización sobre el diagnóstico de la enfermedad por coronavirus 2019 (COVID-19). *Adv Lab Med.* 1(4):20200103.

8. Ponti G, Maccaferri M, Ruini C, Tomasi A, Ozben T. Biomarkers associated with COVID-19 disease progression. *Crit Rev Clin Lab Sci.* septiembre de 2020;57(6):389-99.
9. Karimi A, Shobeiri P, Kulasinghe A, Rezaei N. Novel Systemic Inflammation Markers to Predict COVID-19 Prognosis. *Front Immunol.* 2021;12:741061.
10. Chen W, Zheng KI, Liu S, Yan Z, Xu C, Qiao Z. Plasma CRP level is positively associated with the severity of COVID-19. *Ann Clin Microbiol Antimicrob.* 15 de mayo de 2020;19(1):18.
11. Li X, Xu S, Yu M, Wang K, Tao Y, Zhou Y, et al. Risk factors for severity and mortality in adult COVID-19 inpatients in Wuhan. *J Allergy Clin Immunol.* julio de 2020;146(1):110-8.
12. Del Valle DM, Kim-Schulze S, Huang HH, Beckmann ND, Nirenberg S, Wang B, et al. An inflammatory cytokine signature predicts COVID-19 severity and survival. *Nat Med.* octubre de 2020;26(10):1636-43.
13. Karabağ Y, Çağdaş M, Rencuzogullari I, Karakoyun S, Artaç İ, İliş D, et al. Usefulness of The C-Reactive Protein/Albumin Ratio for Predicting No-Reflow in ST-elevation myocardial infarction treated with primary percutaneous coronary intervention. *Eur J Clin Invest.* junio de 2018;48(6):e12928.
14. Karakoyun I, Colak A, Turken M, Altin Z, Arslan FD, Iyilikci V, et al. Diagnostic utility of C-reactive protein to albumin ratio as an early warning sign in hospitalized severe COVID-19 patients. *Int Immunopharmacol.* febrero de 2021;91:107285.

15. Güney BÇ, Taştan YÖ, Doğantekin B, Serindağ Z, Yeniçeri M, Çiçek V, et al. Predictive Value of CAR for In-Hospital Mortality in Patients with COVID-19 Pneumonia: A Retrospective Cohort Study. Arch Med Res. julio de 2021;52(5):554-60.
16. Aziz M, Fatima R, Lee-Smith W, Assaly R. The association of low serum albumin level with severe COVID-19: a systematic review and meta-analysis. Crit Care Lond Engl. 26 de mayo de 2020;24(1):255.
17. Godínez-Vidal AR, Alcántara-Gordillo R, Aguirre-Rojano VI, López-Romero SC, González-Calatayud M, González-Pérez LG, et al. Evaluation of C-reactive protein, procalcitonin and the PCR/PCT index as indicators of mortality in abdominal sepsis. Cir Cir. 2020;88(2):150-3.
18. Paranga TG, Pavel-Tanasa M, Constantinescu D, Plesca CE, Petrovici C, Miftode IL, et al. Comparison of C-reactive protein with distinct hyperinflammatory biomarkers in association with COVID-19 severity, mortality and SARS-CoV-2 variants. Front Immunol. 2023;14:1213246.
19. Fan Z, Fan K, Gong Y, Huang Q, Yang C, Cheng H, et al. The CRP/Albumin Ratio Predicts Survival And Monitors Chemotherapeutic Effectiveness In Patients With Advanced Pancreatic Cancer. Cancer Manag Res. 30 de septiembre de 2019;11:8781-8.
20. Cekic D, Issever K, Genc AC, Yaylaci S, Genc AB, Tamer A. Association of C-reactive Protein/Albumin, Procalcitonin/Albumin, Platelet/Lymphocyte, and Lymphocyte/Monocyte Ratio with Mortality in Hospitalised COVID-19 Patients. J Coll Physicians Surg--Pak JCPSP. septiembre de 2022;32(9):1191-5.

21. Saylik F, Akbulut T, Kaya S. Can C-Reactive Protein to Albumin Ratio Predict In-Hospital Death Rate Due to COVID-19 in Patients With Hypertension? *Angiology*. noviembre de 2021;72(10):947-52.
22. Çelikkol A, Güzel EÇ, Doğan M, Erdal B, Yilmaz A. C-Reactive Protein-to-Albumin Ratio as a Prognostic Inflammatory Marker in COVID-19. *J Lab Physicians*. 13 de enero de 2022;14(1):74-83.
23. Zavalaga-Zegarra HJ, Palomino-Gutierrez JJ, Ulloque-Badaracco JR, Mosquera-Rojas MD, Hernandez-Bustamante EA, Alarcon-Braga EA, et al. C-Reactive Protein-to-Albumin Ratio and Clinical Outcomes in COVID-19 Patients: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Trop Med Infect Dis*. 16 de agosto de 2022;7(8):186.
24. Kalabin A, Mani VR, Valdivieso SC, Donaldson B. Does C reactive protein/Albumin ratio have prognostic value in patients with COVID-19. *J Infect Dev Ctries*. 31 de agosto de 2021;15(8):1086-93.
25. WHO-2019-nCoV-clinical-2020.5-spa.pdf [Internet]. [citado 16 de abril de 2024]. Disponible en: <https://iris.who.int/bitstream/handle/10665/332638/WHO-2019-nCoV-clinical-2020.5-spa.pdf>
26. El-Shabrawy M, Alsadik ME, El-Shafei M, Abdelmoaty AA, Alazzouni AS, Esawy MM, et al. Interleukin-6 and C-reactive protein/albumin ratio as predictors of COVID-19 severity and mortality. *Egypt J Bronchol*. 2021;15(1):5.
27. Lucijanić M, Stojić J, Atić A, Čikara T, Osmani B, Barišić-Jaman M, et al. Clinical and prognostic significance of C-reactive protein to albumin ratio in

hospitalized coronavirus disease 2019 (COVID-19) patients. Wien Klin Wochenschr. 2022;134(9-10):377-84.

28. LEY N° 26842 – LEY GENERAL DE SALUD.

29. Ruggiero MD los ÁMD. Declaración de Helsinki, principios y valores bioéticos en juego en la investigación médica con seres humanos. Rev Colomb Bioét. 2011;6(1):125-45.

30. CÓDIGO DE ÉTICA Y DEONTOLOGÍA.

31. Uzum Y, Turkkan E. Predictivity of CRP, Albumin, and CRP to Albumin Ratio on the Development of Intensive Care Requirement, Mortality, and Disease Severity in COVID-19. Cureus. enero de 2023;15(1):e33600.

32. Park JE, Chung KS, Song JH, Kim SY, Kim EY, Jung JY, et al. The C-Reactive Protein/Albumin Ratio as a Predictor of Mortality in Critically Ill Patients. J Clin Med. 8 de octubre de 2018;7(10):333.

33. C-reactive protein to albumin ratio in critical care settings [Internet]. [citado 25 de junio de 2024]. Disponible en: <http://www.elsevier.es/es-revista-acta-colombiana-cuidado-intensivo-101-avance-resumen-c-reactive-protein-albumin-ratio-in-S0122726223000319>

34. Ertekin B, Acar T. The relationship between albumin and its proportion to other markers in predicting mortality in severe COVID-19 patients. Eur Rev Med Pharmacol Sci. julio de 2023;27(13):6429-36.

35. Yazıcı MM, Altuntaş G, Aygün A, Nalbant E. The Value of the C-Reactive Protein/Albumin and Fibrinogen/Albumin Ratios in Predicting Disease Severity

and Mortality in Elderly COVID-19 Patients. *Med Sci Discov*. 18 de junio de 2022;9(6):362-7.

36. Clinical characteristics and outcomes of invasively ventilated patients with COVID-19 in Argentina (SATICOVID): a prospective, multicentre cohort study - PMC [Internet]. [citado 26 de junio de 2024]. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC8253540/>

37. Ak R, Doğanay F, Yılmaz E. Comparison of C-reactive protein and C-reactive protein-to-albumin ratio in predicting mortality among geriatric coronavirus disease 2019 patients. *Rev Assoc Medica Bras* 1992. enero de 2022;68(1):82-6.

38. Ioannou GN, Locke E, Green P, Berry K, O'Hare AM, Shah JA, et al. Risk Factors for Hospitalization, Mechanical Ventilation, or Death Among 10 131 US Veterans With SARS-CoV-2 Infection. *JAMA Netw Open*. 23 de septiembre de 2020;3(9):e2022310.

