Artículo original
Med Int Méx. 2018 marzo;34(2):188-195.

# Valor del índice proteína C reactiva/albúmina en el diagnóstico de sepsis

Consuelo Estephani Arellano-Navarro,[1] Saúl Huerta-Ramírez,[2] César Iván Elizalde-Barrera,[2] Alberto Francisco Rubio-Guerra,[3] Ana Karen Garro-Almendaro,[1] Francisco Javier González-Moreno[1]

**Resumen**

**ANTECEDENTES:** La sepsis es una de las principales causas de morbilidad y mortalidad en todo el mundo, en esta enfermedad el efecto de la respuesta inflamatoria puede empeorar el pronóstico del paciente.

**OBJETIVO:** Averiguar si existe correlación entre el índice proteína C reactiva (PCR)/albúmina y las escalas SOFA y qSOFA a fin de establecer su utilidad como herramienta diagnóstica.

**MATERIAL Y MÉTODO:** Estudio transversal analítico, realizado de julio de 2016 a junio de 2017 en el Servicio de Urgencias del Hospital General Xoco, SEDESA. Se incluyeron pacientes en quienes se estableció diagnóstico de sepsis mediante las escalas SOFA y qSOFA en quienes se determinó el índice PCR/albúmina, posteriormente se procedió a buscar correlación entre estas mediciones.

**RESULTADOS:** Se incluyeron 30 pacientes. No se observó correlación entre los puntajes qSOFA (p = 0.79) y SOFA (p = 0.40) con el índice PCR/albúmina. El índice PCR/albúmina fue menor en el sexo femenino (p = 0.03). Se encontró una relación estadísticamente significativa de la muerte hospitalaria con un índice PCR/albúmina menor (p = 0.05). Otras variables que se correlacionaron con la muerte fueron la edad (p = 0.01) y la escala SOFA (p = 0.02).

**CONCLUSIONES:** No existe correlación significativa entre el índice PCR/albúmina y los puntajes qSOFA y SOFA en el diagnóstico de sepsis. Se encontró un índice PCR/albúmina menor en los pacientes del sexo femenino y que tuvieron muerte hospitalaria. Otras variables que se correlacionaron con la muerte fueron la edad y el puntaje SOFA.

**PALABRAS CLAVE:** Sepsis; proteína C reactiva; SOFA.

[1] Residente de cuarto año de Medicina Interna.
[2] Médico adscrito al servicio de Medicina Interna.
[3] Jefe de Enseñanza.
Hospital General Ticomán, Ciudad de México.

**Recibido:** 10 de septiembre 2017

**Aceptado:** enero 2018

**Correspondencia**
Dra. Consuelo Estephani Arellano Navarro
fanni789@hotmail.com

**Este artículo debe citarse como**
Arellano-Navarro CE, Huerta-Ramírez S, Elizalde-Barrera CI, Rubio-Guerra AF y col. Valor del índice proteína C reactiva/albúmina en el diagnóstico de sepsis. Med Int Méx. 2018 mar;34(2):188-195.
DOI: https://doi.org/10.24245/mim.v34i2.1573

Med Int Méx. 2018 March;34(2):188-195.

# Value of C-reactive protein (CRP)/ albumin index in the diagnosis of sepsis.

Consuelo Estephani Arellano-Navarro,[1] Saúl Huerta-Ramírez,[2] César Iván Elizalde-Barrera,[2] Alberto Francisco Rubio-Guerra,[3] Ana Karen Garro-Almendaro,[1] Francisco Javier González-Moreno[1]

**Abstract**

**BACKGROUND:** Sepsis is one of the main causes of morbidity and mortality worldwide, in this entity the impact of the inflammatory response can worsen the patient's prognosis.

**OBJECTIVE:** To find out if there is a correlation between the C-reactive protein (CRP)/albumin index and SOFA and qSOFA scores that allow us to establish its utility as a diagnostic tool.

**MATERIAL AND METHOD:** A cross-sectional analytical study carried out from July 2016 to June 2017 at the Emergency Department of the General Hospital Xoco, SEDESA. We included patients who were diagnosed with sepsis using SOFA and qSOFA scales in whom the CRP/albumin index was determined. We then proceeded to search for correlation between these measurements.

**RESULTS:** There were included 30 patients. There was no correlation between qSOFA (p = 0.79) and SOFA (p = 0.40) scores with the CRP/albumin index. This index was lower in females (p = 0.03). We found a statistically significant relationship of hospital death with a lower CRP/albumin index (p = 0.05). Other variables that correlated with death were age (p = 0.01) and SOFA (p = 0.02).

**CONCLUSIONS:** There is no significant correlation between CRP/albumin index and qSOFA and SOFA score in the diagnosis of sepsis. A lower CRP/albumin index was found in female patients and who died in hospital. Other variables that correlated with death were age and SOFA score.

**KEYWORDS:** Sepsis; C-reactive protein; SOFA.

## ANTECEDENTES

La sepsis puede definirse como un conjunto de manifestaciones que son resultado de la respuesta aumentada y desmedida del huésped contra un organismo infectante.[1] Esta enfermedad continúa siendo la mayor causa de mortalidad y morbilidad en todo el mundo y la primera causa de admisión a la unidad de cuidados intensivos.[2]

En el tercer consenso internacional para la definición de sepsis y choque séptico se esta-

bleció la definición operacional para uso de los trabajadores de la salud que consiste en el reconocimiento de insuficiencia orgánica en presencia o sospecha de infección, dejando de lado el término sepsis severa. Ésta puede demostrarse por diversas escalas, entre las más validadas está SOFA (*Sequential Organ Failure Assessment*), este modelo considera un puntaje de 2 o mayor como positivo para sepsis con foco infeccioso sospechado o diagnosticado, o la elevación de dos puntos sobre un basal previo.[3] La evidencia respalda la utilidad de esta evaluación; sin embargo, su determinación puede encontrarse limitada de manera inicial hasta obtener los estudios de laboratorio posteriores al ingreso del paciente, por lo que en 2016 el tercer consenso internacional para la definición de sepsis plantea la realización de manera inicial de la escala qSOFA (*quick SOFA*), que es un modelo resumido del SOFA completo, mismo que ha demostrado rendimiento similar a la versión completa al ingreso hospitalario, un puntaje ≥ 2 permite establecer el diagnóstico de sepsis.[3]

La respuesta inflamatoria es importante en la fisiopatología de la sepsis y el efecto de la inflamación puede empeorar las enfermedades crónicas, lo que es el mayor determinante de resultados adversos a largo plazo.[5] Los biomarcadores pueden utilizarse como factores de pronóstico independientes para evaluar la mortalidad en pacientes con sepsis, constituyendo así una medición objetiva que refleja el proceso inflamatorio y la respuesta del mismo al tratamiento.[4,5] Trabajos recientes encontraron que la concentración de proteína C reactiva es útil para predecir el resultado de los pacientes en el medio hospitalario y al egreso de la unidad de cuidados intensivos. Una concentración incrementada de PCR al egreso de la UCI es un predictor independiente de muerte hospitalaria, así como de readmisión a tal servicio.[2] Existen también estudios que relacionan las concentraciones de proteína C reactiva con el diagnóstico y la evolución intrahospitalaria en los pacientes con neumonía asociada con ventilación mecánica.[6,7]

La albúmina, además de regular el transporte y la disponibilidad de numerosos compuestos químicos y moléculas en el sistema vascular sanguíneo, también es un potente marcador pronóstico en enfermedades infecciosas, porque sus concentraciones disminuyen durante la respuesta en la fase aguda de los procesos infecciosos.[6] La sepsis puede inducir hipoalbuminemia debida a diferentes mecanismos fisiopatológicos y ésta, a su vez, puede exacerbar la severidad de la primera.[8-10]

La relación proteína C reactiva/albúmina se ha utilizado como marcador pronóstico en pacientes con cáncer.[11] Las dos proteínas forman parte de un grupo denominado proteínas de fase aguda, cuya característica principal es que varían su concentración plasmática al menos 25% en respuesta al estímulo de ciertas citocinas producidas durante diferentes tipos de procesos inflamatorios en los que está implicado algún grado de daño tisular.[12-15]

De acuerdo con lo descrito, debido al cambio que se produce en la síntesis de proteínas a nivel hepático por el proceso séptico, se propone que un índice que incluya proteína C reactiva y albúmina, la primera en el numerador y la segunda en el denominador, será mayor en el proceso séptico y tendrá una correlación directamente proporcional con los puntajes qSOFA y SOFA en los pacientes.[16-18]

## MATERIAL Y MÉTODO

Estudio transversal, analítico, observacional, en el que se estudiaron pacientes del Hospital General Xoco, SEDESA, a su ingreso al servicio de urgencias. Se eligieron pacientes con diagnóstico de sepsis sin importar la causa de la misma, así como el servicio tratante definitivo (Medicina

Interna o Cirugía General). Se realizó determinación de constantes vitales, valoración del estado mental (mediante escala de coma de Glasgow), así como cálculo de la escala qSOFA, posteriormente se hicieron exámenes de laboratorio, que incluyeron proteína C reactiva y albúmina. Finalmente, con los análisis de laboratorio, se realizó determinación del puntaje SOFA. Los pacientes mayores de 16 años en quienes se estableció el diagnóstico de sepsis por la escala qSOFA o SOFA se incluyeron en el estudio. Los pacientes que no eran de reciente ingreso hospitalario, con antecedente de desnutrición proteico-calórica (ya sea secundaria a baja ingesta o concomitante con enfermedades crónicas, con enfermedades reumatológicas, diagnóstico de cáncer o con antecedente de tratamiento antibiótico reciente) se excluyeron del estudio.

### Análisis estadístico

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

## RESULTADOS

Se estudiaron 30 pacientes a su llegada al servicio de urgencias del Hospital General Xoco en quienes se estableció el diagnóstico de sepsis de acuerdo con el puntaje qSOFA o SOFA, de los que 20 (67%) eran hombres; la media de edad fue de 46.85 ± 14.75 y 59.6 ± 21.47 años en hombres y mujeres, respectivamente. Los pacientes incluidos se clasificaron de acuerdo con el foco infeccioso (tejidos blandos: 17%, gastroenteritis probablemente infecciosa: 7%, neumonía: 50%, abdominal quirúrgico: 13%, sinusitis: 3%, urinario: 10%), comorbilidades (ninguna: 50%, diabetes mellitus 2: 20%, hipertensión arterial: 10%, gota: 7%, hipotiroidismo: 4%, epilepsia: 3%, poliposis adenomatosa familiar: 3%).

Se determinó el índice de masa corporal y se hicieron exámenes de laboratorio y gasometría arterial que incluyeron glucosa, creatinina, bilirrubinas, biometría hemática para el cálculo de la escala SOFA, así como albúmina y proteína C reactiva (**Cuadro 1**).

La distribución del puntaje qSOFA en la población estudiada se ubicó en su mayor parte fuera del rango para el diagnóstico de sepsis (puntaje 0: 23%, 1: 33%, 2: 37%, 3: 7%), sin embargo, gracias a la consideración y cálculo del puntaje SOFA al ingreso hospitalario fue posible incluir a los pacientes en el estudio cuando el puntaje de esta última escala fue ≥ 2.

No hubo diferencias significativas entre los grupos con diferente puntaje qSOFA y el índi-

**Cuadro 1.** Descripción general de la muestra

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

* Estas variables tuvieron distribución no paramétrica por lo que se utilizó mediana y p25- p75.
[δ] Media.
[£] Mediana.

ce PCR/albúmina, esto se estableció mediante la prueba ANOVA p = 0.79. En el caso del estudio de la relación existente entre el índice proteína C reactiva/albúmina con el puntaje SOFA se utilizó el coeficiente de correlación de Spearman que resultó en -0.09 con p = 0.40. En la **Figura 1** se observa la ausencia de correlación entre la escala SOFA y el índice PCR/albúmina.

Posteriormente se procedió a evaluar si había diferencias en el índice proteína C reactiva/albúmina entre los subgrupos de acuerdo con el sexo de los pacientes (mujeres: 6.66 ± 4.37 *vs* hombres 10.71 ± 4.83, p = 0.03), foco infeccioso causante de sepsis (p = 0.48) y comorbilidades (p = 0.57), sin encontrar diferencias estadísticamente significativas en las dos últimas.

De manera adicional a lo evaluado, se registró la mortalidad en los pacientes incluidos, el tiempo de estancia hospitalaria más prolongado fue de 10 días, por lo que el desenlace descrito corresponde a ese periodo. Los resultados de este análisis se observan en el **Cuadro 2**.

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

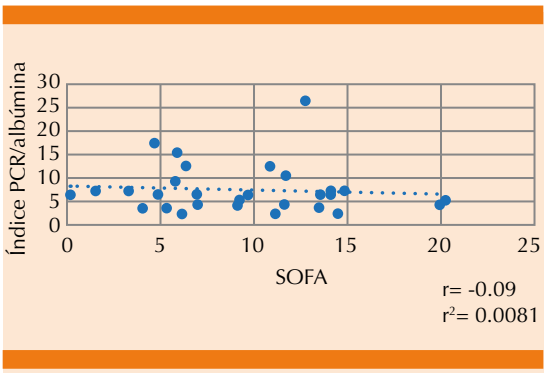


**Figura 1.** Gráfico de dispersión que muestra la ausencia de correlación entre el índice proteína C reactiva/albúmina y la escala SOFA.

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

Se observó también mayor mortalidad en el sexo femenino, lo que según se muestra en la **Figura 2** puede deberse a que las participantes en el estudio tuvieron una puntuación mayor de la escala SOFA.

## DISCUSIÓN

La sepsis continúa siendo una de las principales causas de morbilidad y mortalidad en todo el mundo, debido a esto, los estudios para desarrollar escalas que permitan su diagnóstico más temprano y tratamiento oportuno continúan siendo una de las principales líneas de investigación en esta área.

En 2016 se publicó el tercer consenso internacional para la definición de sepsis y choque séptico que propone la utilización de la escala qSOFA asociada con infección para el diagnóstico temprano de este padecimiento.[3]

Asimismo, la escala SOFA es de las más usadas para el diagnóstico de sepsis con puntaje mayor o igual a 2 o elevación de dos puntos sobre el basal previo;[3] sin embargo, esta escala tiene la limitante de no poder calcularse hasta la obtención de los exámenes de laboratorio iniciales.

La respuesta inflamatoria es importante en la fisiopatología de la sepsis y puede influir en el comportamiento de las comorbilidades del paciente y los resultados a largo plazo.[5] La medición de esta respuesta puede efectuarse mediante la

**Cuadro 2**. Registro de mortalidad de acuerdo con los tipos de variables

| Variables cuantitativas | | | | Variables cualitativas | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|
| Variable | Supervivió (núm.) | No supervivió (núm.) | p | Variable | Supervivió (%) | No supervivió (%) | p |
| PCR/albúmina | 10.31 ± 4.73 | 6.24 ± 4.92 | 0.05 | Sexo | | | |
| | | | | Hombre | 19 (83) | 1 (14) | 0.002 |
| | | | | Mujer | 4 (17) | 6 (86) | M:H: 12:1 |
| Edad | 44.39 ± 13.71 | 73.14 ± 11.55 | 0.01 | Foco infeccioso | | | |
| | | | | Tejidos blandos | 5 (21.7) | * | |
| | | | | Gastroenteritis probablemente infecciosa | 9 (4.4) | 1 (14) | 0.23 |
| | | | | Neumonía | 1 (39.1) | 6 (86) | |
| | | | | Abdominal | 4 (17.4) | * | |
| | | | | Sinusitis | 1 (4.4) | * | |
| | | | | Urinario | 3 (13) | * | |
| SOFA | 5.91 ± 4.86 | 10.85 ± 4.29 | 0.02 | Comorbilidades | | | |
| | | | | Ninguna | 14 (61.5) | 1 (29) | |
| | | | | Diabetes mellitus 2 | 4 (17.5) | 2 (29) | |
| | | | | Hipertensión arterial | 1 (4) | 2 (14) | |
| | | | | Gota, hiperuricemia | 1 (4) | 1 (14) | 0.05 |
| | | | | Hipotiroidismo | 1 (4) | 1 (14) | |
| | | | | Epilepsia | 1 (4) | * | |
| | | | | Poliposis adenomatosa familiar | 1 (4) | * | |
| | | | | | | | |
| IMC | 28.10 ± 6.58 | 25.56 ± 4.41 | 0.35 | | | | |

* No hubo defunciones.

determinación de diferentes biomarcadores, entre los que se encuentran las proteínas de fase aguda, como la proteína C reactiva y la albúmina.

Ranzani y su grupo propusieron en 2013 la utilización del índice proteína C reactiva/albúmina para predecir la mortalidad a 90 días de los pacientes con sepsis en la unidad de cuidados intensivos (UCI), encontraron que la proteína C reactiva es útil para predecir el resultado de los pacientes en el medio hospitalario y después del egreso de la UCI. Además, la concentración alta de PCR es un predictor independiente de muerte hospitalaria, así como de readmisión a la unidad de cuidados intensivos.[2] También existen estudios que vinculan las concentraciones de proteína C reactiva con el diagnóstico y la evolución intrahospitalaria en los pacientes con neumonía asociada con ventilación mecánica.[6] Otros autores han utilizado también este índice como marcador pronóstico en pacientes con cáncer de pulmón.

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

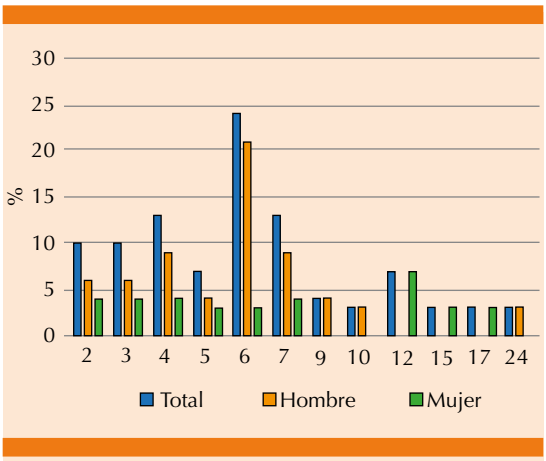


**Figura 2.** Distribución del puntaje SOFA por sexo.

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

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

Se encontró mayor mortalidad relacionada con el sexo femenino; sin embargo, como puede verse en la **Figura 2**, esto se debe a que la mayor parte de la población con puntaje SOFA más alto perteneció a este sexo.

Los estudios previos que utilizaron el índice proteína C reactiva/albúmina se realizaron con el fin de encontrar la utilidad de éste como factor pronóstico en pacientes críticamente enfermos en la Unidad de Cuidados Intensivos, pacientes con cáncer o enfermedad renal crónica. Sin embargo, éste es el primero en el que se evalúa el valor de este índice como herramienta diagnóstica de sepsis.

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

## CONCLUSIONES

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

## REFERENCIAS

1. Angus DC, van der Poll T. Severe sepsis and septic shock. N Engl J Med 2013;369(9):840-851. [PubMed: 23984731].
2. Ranzani OT, Zampieri FG. C-reactive protein/albumin ratio predicts 90-day mortality of septic patients. PloS One March 2013;8(3):e59321.
3. Singer M, Deutschman CS, Seymour CW, et al. The Third International Consensus Definitions for Sepsis and Shock Septic (Sepsis-3). JAMA 2016 February 23;315(8):801-810.
4. Cárdenas TM, Ensor J, Wakefield C, et al. Cross-validation of a sequential organ failure assessment score–based model to predict mortality in patients with cancer admitted to the intensive care unit. J Crit Care 2012;27:673-680.

5. Kim HJ, Jin YA, Je ES. The C-reactive protein/albumin ratio as an independent predictor of mortality in patients with severe sepsis or septic shock treated with early goal-directed therapy. PLOS ONE | DOI:10.1371/journal.pone.0132109.
6. Hillas G, Vassilakopoulos T. C-reactive protein and procalcitonin as predictors of survival and septic shock in ventilator-associated pneumonia. Eur Respir J 2010;35:805-811.
7. Al-Subaie N, Reynolds T, Myers A, Sunderland R, et al. C-reactive protein as a predictor of outcome after discharge from the intensive care: a prospective observational study. Br J Anaesth 2010;105(3):318-25.
8. Sun JK, Sun F, Wang X, Yuan ST, Zheng SY, Mu XW. Risk factors and prognosis of hypoalbuminemia in surgical septic patients. Risk factors and prognosis of hypoalbuminemia in surgical septic patients. PeerJ 3:e1267; DOI 10.7717/peerj.1267.
9. Bhattacharya B, Prashant A, Vishwanath P, Suma MN, Nataraj B. Prediction of outcome and prognosis of patients on mechanical ventilation using body mass index, SOFA score, C-reactive protein, and serum albumin. Indian J Crit Care Med 2011 Apr-Jun;15(2):82-87. doi: 10.4103/0972-5229.83011.
10. Takahashi R, Ito Y, Takahashi H, Ishii H, et al. Combined values of serum albumin, C-reactive protein and body mass index at dialysis initiation accurately predicts long-term mortality. Am J Nephrol 2012;36:136-143. DOI: 10.1159/000339940.
11. Zhou T, Zhan J, Hong S, Hu Z, et al. Ratio of C-reactive protein/ albumin is an inflammatory prognostic score for predicting overall survival of patients with small-cell lung cancer. Nature. Scientific Reports 5:10481. DOI: 10.1038/srep10481.
12. Kinoshita A, Onoda H, Imai N, Iwaku A, et al. The C-reactive protein/albumin ratio, a novel inflammation-based prognostic score, predicts outcomes in patients with hepatocellular carcinoma. Ann Surg Oncol 2015;22:803-810. DOI 10.1245/s10434-014-4048-0.
13. Lee P, Wu X. Review: modifications of human serum albumin and their binding effect. Curr Pharm Des 2015;21(14):1862-1865.
14. Pepys M, Hirschfield GM. C-reactive protein: a critical update. J Clin Invest 2003;111:1805-1812. doi:10.1172/JCI200318921.
15. Guillén JA, Hawkins M, Mislov BE. Reactantes de fase aguda y su impacto en el estado nutricional. Rev Med Cient 2001;14(1):12-18.
16. Ritchie RF, Palomaki GE, Neveux LM. Reference distributions for the negative acute-phase serum proteins, albumin, transferrin, and transthyretin: a practical, simple and clinically relevant approach in a large cohort. J Clin Lab Anal 1999;13(6):273-9. DOI:10.1002/(SICI)1098-2825.
17. Ananian P, Hardwigsen J, Bernard D, Le Treut YP. Serum acute-phase protein level as indicator for liver failure after liver resection. Hepatogastroenterology 2005;52(63):857-61.
18. Cardoso CR, Leite NC, Salles GF. Prognostic importance of C-reactive protein in high cardiovascular risk patients with type 2 diabetes mellitus: The Rio de Janeiro Type 2 Diabetes Cohort Study. J Am Heart Assoc 2016 Oct 26;5(11). pii: e004554.