



**Universidad
de Cartagena**
Fundada en 1827

**UNIVERSIDAD DE CARTAGENA
FACULTAD DE MEDICINA
ESPECIALIZACIÓN EN MEDICINA INTERNA**

**INDICE DE FUGA CAPILAR COMO MARCADOR PRONOSTICO EN
PACIENTES HOSPITALIZADOS EN UNIDADES DE CUIDADOS INTENSIVOS
EN CARTAGENA, COLOMBIA**

LISETH PAOLA GARCIA URIBE

**CARTAGENA DE INDIAS D. T. H. Y C.
2021**



**Universidad
de Cartagena**
Fundada en 1827

**INDICE DE FUGA CAPILAR COMO MARCADOR PRONOSTICO EN
PACIENTES HOSPITALIZADOS EN UNIDADES DE CUIDADOS INTENSIVOS
EN CARTAGENA, COLOMBIA**

LISETH PAOLA GARCIA URIBE
Trabajo de grado para optar al título de Especialista en Medicina Interna

CARMELO RAFAEL DUEÑAS CASTELL
Director del proyecto

**ESPECIALIZACIÓN EN MEDICINA INTERNA
FACULTAD DE MEDICINA
UNIVERSIDAD DE CARTAGENA
2021**



**Universidad
de Cartagena**
Fundada en 1827

Nota de aceptación

Jurado

Jurado

Jurado

 1827 <i>¡Siempre a la altura de los tiempos!</i>	UNIVERSIDAD DE CARTAGENA Fundada en 1827		FECHA		
			DD	MM	AAAA
	CESIÓN DE DERECHOS DE AUTOR		30	06	2021

1. Presentación del trabajo, (trabajo de grado, investigación o tesis).

Código	Documento de identidad		Apellidos	Nombres	Correo electrónico
	Tipo	Número			
1541820009	CC	1143354973	García Uribe	Liseth Paola	Lgarciaul@unicartagena.edu.co
Programa	Especialización en MEDICINA INTERNA				
Facultad	Medicina				
Título al que opta	Especialista en MEDICINA INTERNA				
Asesores	Dr Carmelo Dueñas Castell				
Título de la Obra INDICE DE FUGA CAPILAR COMO MARCADOR PRONOSTICO EN PACIENTES HOSPITALIZADOS EN UNIDADES DE CUIDADOS INTENSIVOS EN CARTAGENA, COLOMBIA					
Palabras Clave (materias)					

2. Autorización de publicación de versión electrónica del trabajo de grado, (trabajo de grado, investigación o tesis).

Con esta autorización hago entrega del trabajo de grado (investigación o tesis) y de sus anexos (si existen), de forma gratuita en forma digital o electrónica (CD-ROM, DVD) y doy plena autorización a la Universidad de Cartagena, de forma indefinida, para que en los términos establecidos en la ley 23 de 1982, la Ley 44 de 1993, leyes y jurisprudencia vigente al respecto, haga la publicación de éste, con fines educativos. Esta autorización, es válida sobre la obra en formato o soporte material, digital, electrónico o virtual, para usos en red, internet, intranet, biblioteca digital o cualquier formato conocido o por conocer.

EL AUTOR, expresa que el trabajo de grado (investigación o tesis) objeto de la presente autorización, es original y la elaboró sin quebrantar ni suplantar los derechos de autor de terceros, de tal forma que el Trabajo es de su exclusiva autoría y tiene la titularidad sobre éste. En caso de queja o acción por parte de un tercero referente a los derechos de autor sobre el trabajo de grado en cuestión EL AUTOR, asumirá la responsabilidad total, y saldrá en defensa de los derechos aquí autorizados; para todos los efectos, la Universidad de Cartagena actúa como un tercero de buena fe.

Toda persona que consulte ya sea la biblioteca o en medio electrónico podrá copiar apartes del texto citando siempre la fuentes, es decir el título del trabajo, autor y año.

Esta autorización no implica renunciar a la facultad que tengo de publicar total o parcialmente la obra. La autorización debe estar respaldada por las firmas de todos los autores del trabajo de grado.

Si autorizo

3. Firmas

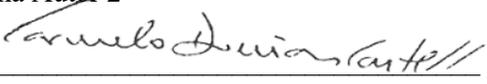
Firma Autor 1 	Firma Autor 2 
Firma Autor 3 	Firma Autor 4

TABLA DE CONTENIDO

• LISTA DE TABLAS Y FIGURAS	7
• ABREVIATURAS	8
• RESUMEN	9
• PALABRAS CLAVES	10
• ABSTRACT	11
• KEYWORDS	12
• INTRODUCCIÓN	13
• METODOLOGÍA	15
○ Diseño del estudio y población	15
○ Análisis estadístico	16
• RESULTADOS	17
• DISCUSIÓN	20
○ COVID-19	26
○ Fortalezas y limitaciones	27
• CONCLUSIONES	29
• CONFLICTO DE INTERESES	29
• FINANCIACIÓN	29
• REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS	30
• TABLAS Y FIGURAS	34

LISTA DE TABLAS Y FIGURAS

- Figura 1. Flujograma de inclusión de los pacientes al estudio 34
- Tabla 1. Características clínicas de los pacientes al ingreso a UCI 34
- Tabla 2 Variables de laboratorio en los pacientes que incluidos en el estudio..... 36
- Tabla 3. Tabla 3. Balance de fluidos en los días 1,2,3,4 y 5 para los pacientes incluidos en el estudio 38
- Tabla 4. Desenlaces adversos en los pacientes incluidos en el estudio..... 40
- Tabla 5. Regresión logística para mortalidad intrahospitalaria..... 41
- Tabla 6. Puntos de corte y rendimiento diagnóstico para IFC al ingreso y al tercer día para desenlaces de interés en pacientes críticos..... 41
- Figura 2. Comparación de ROC para IFC al ingreso y al tercer día, APACHEII y SOFA para predicción de mortalidad intrahospitalaria 42
- Figura 3. Comparación de ROC para IFC al tercer día para mortalidad intrahospitalaria discriminada por diagnóstico de COVID-19 42

ABREVIATURAS

- IFC: Índice de fuga capilar
- CLI: Capillary leak index
- PCR: Proteína C reactiva
- UCI: Unidad de cuidados intensivos
- VM: Ventilación mecánica
- SOFA: *Sequential Organ Failure Assessment*
- COVID-19: *Coronavirus Disease 2019*
- MeSH: *Medical Subject Headings*
- NLM: *National Library of Medicine*
- EEUU: Estados Unidos
- ACV: Ataque cerebrovascular
- RIC: Rango intercuartílico
- APACHE II: *Acute Physiology And Chronic Health Evaluation II*
- ELWI: Índice de agua extravascular pulmonar
- OR: *Odds ratio*
- VMI: Ventilación mecánica invasiva
- AUC: *Area under the curve* (Área bajo la curva)
- ROC: *Receiver-operating characteristic* (Características operativas del receptor)

RESUMEN

INDICE DE FUGA CAPILAR COMO MARCADOR PRONOSTICO EN PACIENTES HOSPITALIZADOS EN UNIDADES DE CUIDADOS INTENSIVOS EN CARTAGENA, COLOMBIA

Introducción: Los pacientes ingresados en unidad de cuidados intensivos (UCI) cursan con un estado proinflamatorio por lo que inicialmente presentan vasodilatación y daño a la barrera endotelial cursando con hipoalbuminemia y disminución en la perfusión; pasada esta etapa inicial se logra equilibrio de los mediadores inflamatorios y existe recuperación de la presión intravasular. Sin embargo, algunos pacientes no logran este estado de homeostasis, desarrollan el síndrome de fuga capilar y tienen una mortalidad mayor. Se han estudiado marcadores que permitan reconocer, de forma temprana, la presencia del síndrome de fuga capilar con el fin de lograr intervenciones que mejoren el pronóstico de estos pacientes; uno de ellos está el índice de fuga capilar, que consiste en la relación entre los niveles séricos de PCR/albúmina y se ha considerado un indicador de daño al glicocálix endotelial y en los últimos años se ha estudiado como un marcador independiente de mortalidad en los pacientes críticamente enfermos.

Objetivo: Determinar el valor pronóstico del índice PCR/albumina en pacientes críticamente enfermos hospitalizados en unidad de cuidados intensivos.

Materiales y métodos: Se realizó un estudio de cohorte prospectiva en el que se incluyeron pacientes ≥ 18 años admitidos a UCI entre noviembre de 2020 y mayo de 2021. Se obtuvieron las variables clínicas al ingreso, se calcularon los puntajes de SOFA y APACHE II y se realizó el cálculo de IFC al ingreso y al día 3. Se consideró como desenlace primario la mortalidad intrahospitalaria. Como desenlaces secundarios se evaluaron la necesidad de soporte vasopresor, el requerimiento de ventilación mecánica invasiva, la presencia de infecciones nosocomiales y la estancia hospitalaria. Se realizó un análisis bivariado y

posteriormente se realizó una regresión logística, utilizando la mortalidad intrahospitalaria como variable dependiente. Finalmente, se realizó un análisis del rendimiento del IFC al ingreso y al tercer día para la predicción de desenlaces de interés utilizando el índice de *Youden* para determinar el punto de corte del IFC para cada variable evaluada. Finalmente se determinó área bajo la curva (AUC) del IFC al tercer día y se comparó con el AUC de los puntales de SOFA y APACHE II.

Resultados: Se incluyeron 176 sujetos de los cuales 85 (48,3%) tenían infección por COVID-19. El IFC al tercer día se comportó como un predictor independiente de mortalidad, encontrándose que por cada punto adicional se incrementa un 5% la mortalidad intrahospitalaria (OR 1.05; IC 95% 1.02 – 1.07; $p < 0.001$). Se calculó un punto de corte para el IFC de 11.8 al primer día y de 7.41 al tercer día usando el índice de *Youden*. El rendimiento de IFC capilar al tercer día para predecir mortalidad hospitalaria fue superior al compararlo con el primer día y con las escalas SOFA y APACHE II. Adicionalmente se encontró que en pacientes sin COVID-19 el rendimiento del IFC al tercer día es mayor comparado con el de los pacientes con COVID-19 (AUC 0.811 vs 0.735, respectivamente).

Conclusiones: El índice de fuga capilar al tercer día se comporta como predictor independiente de mortalidad hospitalaria en pacientes críticamente enfermos, su rendimiento es similar al de otras herramientas como SOFA y APACHE II.

Palabras clave: índice fuga capilar, cuidados intensivos, pronóstico, mortalidad hospitalaria.

ABSTRACT

CAPILLARY LEAK INDEX AS A PROGNOSTIC MARKER IN HOSPITALIZED PATIENTS IN INTENSIVE CARE UNITS IN CARTAGENA, COLOMBIA

Introduction: Patients admitted to the intensive care unit (ICU) have a pro-inflammatory state, which is why they present vasodilation and damage to the endothelial barrier with hypoalbuminemia and decreased perfusion, despite this initial stage there is a balance of inflammatory mediators and the recovery of intravascular pressure. Nonetheless, there are patients who do not achieve this state of homeostasis and in whom the capillary leak syndrome develops, these patients have a higher rate of mortality. Recent studies about markers in critical care allow the recognition of capillary leak syndrome to carry out interventions that can improve the prognosis of these patients. Among them, there is the capillary leak index, which consists of the relationship between the serum levels CRP/albumin which have been considered as an indicator of endothelial glycocalyx damage and in recent years have also been studied as an independent marker of mortality in critically ill patients.

Objective: To determine the prognostic value of the CRP/albumin index in critically ill patients hospitalized in the intensive care unit.

Materials and methods: A prospective cohort study was carried out in which patients ≥ 18 years old admitted to the ICU between November 2020 and May 2021 were included. The clinical variables were obtained at admission, the SOFA, APACHE II and the CLI were calculated on admission and on day 3. In-hospital mortality was considered as the primary outcome. As secondary outcomes, the need for vasopressor support, the requirement for invasive mechanical ventilation, the presence of nosocomial infections, and the length of hospital stay were collected. A bivariate analysis was performed and subsequently a logistic regression was also performed using in-hospital mortality as the dependent variable. Finally, a

performance analysis of the CLI on admission and on the third day was carried out for the prediction of outcomes of interest using the *Youden's* index to determine the cut-off point of the CLI for each variable evaluated. Finally, the area under the curve (AUC) of the CLI was determined on the third day and it was compared with the AUC of the SOFA and APACHE II scores.

Results: 176 subjects were included, of which 85 (48.3%) had COVID-19 infection. The CLI on the third day behaved as an independent predictor of mortality, finding that for each additional point in-hospital mortality increased by 5% (OR 1.05; 95% CI 1.02 - 1.07; $p < 0.001$). A cut-off points for the CLI of 11.8 on the first day and 7.41 on the third day was calculated using the *Youden's* index. The performance of CLI on the third day was superior to predict hospital mortality when it was compared with CLI on the first day and with the SOFA and APACHE II scores. Additionally, it was found that in patients without COVID-19, the CLI performed on the third day is higher compared to the same index measured on patients with COVID-19 (AUC 0.811 vs 0.735, respectively).

Conclusions: The capillary leak index on the third day behaves as an independent predictor of hospital mortality in critically ill patients, and its performance is similar to other tools such as SOFA and APACHE II scores.

Key words: capillary leak index, intensive care, prognosis, hospital mortality.

INTRODUCCIÓN

Los pacientes ingresados a la unidad de cuidados intensivos (UCI) presentan mayor mortalidad debido a que tienen condiciones médicas coexistentes y a menudo presentan diversos grados de daño multiorgánico (1,2). En la última década el advenimiento de nuevas tecnologías y la estandarización de los procesos en UCI han conllevado a un aumento en la supervivencia de estos pacientes, sin embargo la mortalidad aún es elevada (3,4).

El síndrome de fuga capilar es un fenómeno caracterizado por daño endotelial que conlleva a una fuga de líquido rico en proteínas del espacio intravascular hacia el intersticio, causando una disminución del volumen circulante efectivo y por consiguiente hipoperfusión tisular que puede llevar a disfunción orgánica múltiples (5,6). En 2012 *Cordermans y Cols* (7) definieron el síndrome de fuga capilar como el incremento en la permeabilidad endotelial causado por inflamación sistémica caracterizado por la presencia de hipotensión, edema intersticial e hipovolemia, asociado a niveles elevados de PCR e hipoalbuminemia; el cual se correlaciona con el desarrollo de choque en pacientes críticos. Por lo anterior la identificación temprana del Síndrome de fuga capilar podría ser una herramienta para determinar el pronóstico y guiar el manejo de los pacientes críticos (8).

En la valoración de los pacientes críticamente enfermos ha sido de gran utilidad el uso de índices que ayuden a cuantificar de manera objetiva la gravedad de la enfermedad, permitan establecer el pronóstico del paciente y guíen las conductas terapéuticas con el fin de predecir e impactar en los desenlaces clínicos adversos. En este sentido, en los últimos años se ha estudiado el índice de fuga capilar (IFC), el cual es definido como la relación entre la PCR y la albúmina sérica y permite establecer el grado de integridad y funcionalidad de la barrera endotelial (6,8).

En los últimos años el IFC se ha evaluado como marcador pronóstico en pacientes con sepsis, hemodiálisis, tumores malignos (Cáncer de pulmón, esófago, páncreas y hepatocelular), así como en pacientes postoperatorios y aquellos con nutrición

parenteral, encontrando que se comporta como factor independiente asociado a mortalidad y mayor estancia hospitalaria, si bien la evidencia aún es escasa (9–12). Se han realizado diversos estudios en los cuales se ha evaluado la utilidad del IFC como macador pronóstico en el paciente crítico. La mayoría de los trabajos realizados hasta la fecha evalúan este índice como predictor independiente de mortalidad en pacientes sépticos y en algunos se ha comparado con otras escalas pronósticas como APACHE II y SOFA encontrando un rendimiento clínico similar (13). Sin embargo la evidencia sobre el valor pronóstico del IFC en pacientes críticos no sépticos es insuficiente. Con respecto al punto de corte del IFC establecido para predecir desenlaces clínicos adversos, existe una marcada discrepancia en los diferentes estudios, lo cual podría deberse al uso de distintos métodos para medición de las variables o a las diferencias en las características basales de la población estudiada (9,13). Adicionalmente los trabajos realizados a la fecha se han llevado cabo en su mayoría en países asiáticos, sin inclusión de población latinoamericana, por lo que no pueden extrapolarse a la población colombiana (14).

Por lo anteriormente expuesto, el presente estudio tiene como propósito: estimar el rendimiento del IFG como predictor de desenlaces clínicos adversos en pacientes críticos, con el fin de estandarizar su uso en estos pacientes y guiar conductas tempranas que impacten en morbilidad y mortalidad.

METODOLOGÍA

Diseño del estudio y población

Se llevó a cabo un estudio observacional analítico de corte transversal en dos unidades de cuidados intensivos de Cartagena, Colombia en el periodo comprendido entre noviembre de 2020 y mayo de 2021. Se incluyeron pacientes mayores de 18 años con requerimiento de manejo en unidad de cuidado crítico. Se excluyeron pacientes en estado de embarazo y aquellos sujetos con antecedente de enfermedad hepática crónica o desnutrición proteico-calórica.

Una vez identificado un paciente que cumpliera los criterios de inclusión, y previa firma de consentimiento informado, se recolectaron variables sociodemográficas, antecedentes médicos, así como diagnósticos y resultados de laboratorios realizados al ingreso incluyendo la medición de PCR (mg/dL) y albúmina (g/dL) para calcular el IFC al ingreso a la unidad. Al tercer día de estancia se repitió la medición de PCR y albúmina para calcular nuevamente el IFC. Adicionalmente se recolectaron los datos relacionados con el balance hídrico de los primeros 5 días. Finalmente, se evaluó la necesidad de soporte vasopresor, requerimiento de ventilación mecánica invasiva, presencia de infecciones nosocomiales y estancia hospitalaria.

Para el presente estudio se calculó la muestra para una población de aproximadamente 650 sujetos basados en los ingresos de pacientes en el último año en las UCI incluidas en el estudio, teniendo en cuenta una proporción de expuestos con el evento de interés 80% (6) y una proporción de no expuestos con el evento de interés de 30% (13). Con un estimado de pérdida de seguimiento del 10% nivel de confianza 95% precisión 3% se calculó una muestra de 176 pacientes. El muestreo fue secuencial por conveniencia hasta lograr el cumplimiento del tamaño de muestra proyectado durante el tiempo de recolección de datos establecido.

El presente estudio fue debidamente aprobado por el Departamento de Investigación de la Universidad de Cartagena (Certificado: DI-FM-CERT-2906-2021) y Clínica Gestión Salud IPS sedes Amberes y San Fernando, así como por el comité de ética de ambas instituciones. El estudio fue clasificado como investigación con riesgo mínimo de acuerdo con la resolución 8430 de 1993 del Ministerio de Salud y Protección Social de Colombia. Todos los pacientes incluidos en el estudio dieron su consentimiento informado por escrito de acuerdo con la resolución citada anteriormente.

Análisis estadístico

La descripción de los resultados de variables cualitativas se realizó utilizando frecuencias relativas y absolutas, mientras que para las variables cuantitativas se utilizaron medidas de tendencia central, dependiendo de la distribución de la variable. Para determinar la naturaleza de la distribución de la variable se utilizó la prueba de *Shapiro-Wilk*. El análisis bivariado se realizó utilizando como variable dependiente la mortalidad intrahospitalaria, utilizando la prueba de *Chi* cuadrado para variables cualitativas y la prueba T o la prueba de rangos de *Wilcoxon* para variables cuantitativas, dependiendo de la distribución de la variable. Se realizó una regresión logística, utilizando la mortalidad intrahospitalaria como variable dependiente y como variables explicativas aquellas con resultados significativos en el análisis bivariado. Finalmente, se realizó un análisis del rendimiento del IFC al ingreso y al tercer día para la predicción de mortalidad intrahospitalaria, requerimiento de soporte vasopresor, ventilación mecánica invasiva, e infección nosocomial. Para esto se utilizó el índice de *Youden* para determinar el punto de corte del IFC para cada variable evaluada y se determinó área bajo la curva (AUC), sensibilidad, especificidad, valor predictivo positivo y valor predictivo negativo y sus intervalos de confianza del 95%. Adicionalmente, se compararon gráficamente las curvas ROC del AUC del IFC al ingreso y al tercer día con la medición del SOFA y APACHE II para la predicción de mortalidad en este grupo de pacientes. Finalmente, se realizó un análisis de sensibilidad analizando el AUC para el IFC en pacientes con y sin COVID-19 para determinar diferencias en esta evaluación.

RESULTADOS

Entre el 1 de noviembre de 2020 y el 31 de mayo de 2021 ingresaron 275 pacientes a las diferentes unidades de cuidados intensivo, de los cuales 99 se excluyeron por embarazo, hepatopatía, desnutrición, o fallecieron dentro de las primeras 24 horas del ingreso, por lo que finalmente se incluyeron 176 pacientes, de los cuales 17 (9.6%) no contaban con el IFC al tercer día debido a alta temprana o fallecimiento. Adicionalmente 85 pacientes tenían infección por COVID 19 lo cual corresponde a 48,3% de la población (**Figura 1**).

Las características basales al ingreso a UCI se presentan en la **Tabla 1**. La mediana de edad de la población fue de 62.5 años (RIC 49 – 75.5) y el 56.3% (n=99) fue de sexo masculino. La comorbilidad más frecuentemente reportada fue hipertensión arterial con un 59.1% (n=104), seguida por la diabetes mellitus con un 26.7% (n=47). Dentro de los diagnósticos de ingreso, el más frecuente fue la sepsis con un 61.4% (n=108), seguido por la infección por COVID-19 en un 48.3% (n=85) de los pacientes. La mediana de la evaluación del APACHE II fue de 10 puntos (RIC 7 - 16), mientras que para el SOFA fue de 3 puntos (RIC 2 – 4). Los signos vitales al ingreso estuvieron dentro de parámetros normales en la población general. La mortalidad observada fue de un 31.3%, siendo inferior a la esperada de 41% según publicaciones recientes (15,16). Al comparar las características basales en los pacientes que fallecieron con los que sobrevivieron, se encontró que los pacientes que fallecieron tuvieron una mediana de edad mayor comparada con la de los sobrevivientes (72 vs 58 años, $p<0.001$), frecuencia más alta de diagnóstico de hipertensión arterial (74.5% vs 52.1%, $p=0.005$), así como mayor frecuencia de infección por COVID-19 (67.3% vs 39.7%; $p<0.001$) y de sepsis (83.6% vs 51.1%; $p<0.001$). Adicionalmente, el diagnóstico de ingreso de origen cardiovascular fue más frecuente en los pacientes que sobrevivieron frente a los fallecidos (17.1% vs 1.8%; $p=0.004$). El puntaje del APACHE II fue mayor en los pacientes que fallecieron (15 vs 9 puntos; $p<0.001$), al igual que para el SOFA (4 vs 2 puntos; $p<0.001$).

En cuanto a los paraclínicos de ingreso de los pacientes se evidenció que el conteo absoluto de leucocitos fue significativamente menor en los pacientes que sobrevivieron ($p=0.033$) en comparación con los que no sobrevivieron, así mismo el conteo de neutrófilos fue significativamente menor (8.68 vs $10.23 \times 10^3/L$; $p=0.033$), mientras que el conteo de linfocitos fue menor en los pacientes que fallecieron (1.1 vs $0.83 \times 10^3/L$; $p=0.028$). En la evaluación de la función renal, el BUN fue mayor en los pacientes que fallecieron (26 mg/dL vs 18 mg/dL; $p<0.001$). No se encontraron diferencias significativas en el resto de los parámetros evaluados en el cuadro hemático, tiempos de coagulación ni función hepática. En la evaluación de los gases arteriales, se encontró que los pacientes que fallecieron tuvieron menor pH (7.37 vs 7.42 $p<0.001$) menor nivel de HCO_3^- (19.7 vs 22 mmol/L; $p=0.003$) y mayores valores de lactato (2.2 vs 1.6 mmol/L; $p=0.001$). En la evaluación de los parámetros relacionados con el cálculo del IFC al ingreso, los pacientes que fallecieron tuvieron menores niveles de albúmina (3.5 g/dL vs 3.8 g/dL $p=0.0031$), mayores valores de PCR (96 mg/dL vs 24 mg/dL $p<0.001$) y mayor IFC al ingreso (21.8 vs 5.8 ; $p<0.001$). Estos resultados fueron similares para los parámetros evaluados para el cálculo del IFC al tercer día (**Tabla 2**).

Los balances de fluidos de los primeros cinco días se describen en la **Tabla 3**. El balance Hídrico acumulado al segundo día fue significativamente menor en los sobrevivientes comparado con los no sobrevivientes (0.8 L vs 1.8 L; $p<0.001$), el mismo hallazgo se encontró en el balance acumulado del tercer día (1.1 L vs 2.3 L; $p<0.001$) y el cuarto día (2.08 L vs 3.1 L; $p=0.007$). Se encontró además que la diuresis al segundo día fue significativamente mayor en los sobrevivientes en comparación con los no sobrevivientes (0.78 cc/kg/h vs 0.57 cc/kg/h; $p<0.001$). Respecto al porcentaje de sobrecarga de fluidos se encontró que fue significativamente menor en los sobrevivientes al segundo día (10.8% vs 25.8% ; $p<0.001$), al tercer día (15.7% vs 30% ; $p<0.001$) y al cuarto día (25.5% vs 39.9% ; $p=0.012$) al compararlos con los no sobrevivientes.

Respecto a los desenlaces adversos evaluados en el estudio, el 34.7% ($n=61$) de los pacientes requirió soporte vasopresor, mientras que el 12.5% de los pacientes

requirió el uso de más de un vasopresor. El soporte inotrópico fue necesario en 4% (n=7) de los pacientes, mientras que solo el 2.8% (n=5) requirió vasodilatadores. El 31.2% (n=55) requirió VMI y el 18.2% (n=32) desarrolló infecciones nosocomiales durante la estancia. La mediana de días hospitalización fue de 10 días (RIC 4.5 – 16). Los pacientes que fallecieron requirieron mayor soporte vasopresor (46% vs 15%; $p<0.001$), inotrópico (6 vs 1; $p=0.002$) mayor necesidad de VMI (47 vs 20; $p<0.001$) y presentaron más infecciones nosocomiales (18 vs 14; $p=0.001$). No hubo diferencias en los días de hospitalización entre los grupos de pacientes supervivientes y no supervivientes (**Tabla 4**).

Los resultados de la regresión logística para mortalidad intrahospitalaria se resumen en **Tabla 5**. En el análisis multivariado, el IFC al tercer día se comportó como un predictor independiente de mortalidad, encontrándose que por cada punto adicional se incrementó un 5% la mortalidad intrahospitalaria (OR 1.05; IC 95% 1.02 – 1.07; $p<0.001$). Adicionalmente los pacientes con COVID-19 tuvieron 5 veces más riesgo de fallecer (OR 5.17; IC 95% 1.91 – 13.94; $p<0.001$) y con cada punto de SOFA se aumentó en un 37% la probabilidad de muerte (OR 1.37; IC 95% 1.06 – 1.76; $p<0.015$).

Se calculó un punto de corte para el IFC de 11.8 al primer día y de 7.41 al tercer día usando el índice de *Youden*. Al evaluar el rendimiento diagnóstico del IFC al primer y tercer día se encontró que el IFC al día tres presentó mejor AUC para mortalidad (0.76 vs 0.65), requerimiento de vasopresores (0.77 vs 0.67) y ventilación mecánica invasiva (0.69 vs 0.65). En el caso de la mortalidad se observaron mejores valores de sensibilidad (85,5%) y especificidad (51.2%) usando el IFC al tercer día comparado con este mismo marcador el primer día (**Tabla 6**). Además, el IFC al día 3 presentó mejor AUC como predictor de mortalidad (AUC= 0.76) en comparación con otros desenlaces adversos (requerimiento de VMI 0.69, infección nosocomial 0.62).

Se realizó una comparación de las curvas ROC para IFC al ingreso y al tercer día con el APACHE II y SOFA, como puntajes frecuentemente usados para predicción de mortalidad intrahospitalaria en el paciente crítico (**Figura 2**). El rendimiento fue

similar para todos los puntajes con AUC siendo mayor para el IFC al tercer día comparado con los demás. En la **Figura 3**, se observa el análisis de acuerdo con el diagnóstico de COVID-19. De acuerdo con este análisis, en los pacientes sin COVID-19 el rendimiento del IFC al tercer día es mayor comparado con el de los pacientes con COVID-19 (AUC 0.811 vs 0.735, respectivamente).

DISCUSIÓN

Desde 1942 se planteó el concepto de una respuesta dual del organismo ante una injuria, esta respuesta incluye la *fase Ebb* caracterizada por el shock distributivo inicial y el inicio de falla multiorgánica, y la *fase Flow* alcanzada pasadas 48-72h en la cual se recupera la presión oncótica y el flujo sanguíneo intravascular con lo que el paciente alcanza un estado de homeostasis (17). Sin embargo, estudios realizados en pacientes críticos han encontrado que algunos persisten con un incremento global de la permeabilidad sistémica, con la consecuente fuga capilar e hipoperfusión por lo que tienen peor pronóstico (18,19). Para intentar reconocer este aumento sistémico de la permeabilidad se ha considerado el uso del IFC, considerando que este parámetro puede ser un indicador de la integridad del endotelio teniendo en cuenta que el aumento de la permeabilidad vascular causado por un estado inflamatorio estará asociado a niveles elevados de PCR y por otra parte habrá hipoalbuminemia dada la pérdida de proteínas plasmáticas (20,21).

Este es uno de los primeros estudios que evalúa la utilidad del IFC como marcador pronóstico en pacientes críticos en población latinoamericana, hasta la fecha se ha publicado un estudio en México por *Palacios y cols* (8) y uno en Brazil por *Ranzani y cols* (22); sin embargo este es el primer trabajo realizado en Colombia. El principal hallazgo de este consiste en la determinación de asociación existente entre los valores del IFC al tercer día y la mortalidad intrahospitalaria (OR 1.05; IC 95% 1.02 – 1.07; $p < 0.001$).

En predicción de mortalidad en pacientes críticamente enfermos se han usado clásicamente escalas como el SOFA y el APACHE II. Desde que se desarrollo el SOFA en 1996 como una escala para determinar daño orgánico múltiple usando un número limitado de variables (23), se han realizado diversos estudios para evaluar su utilidad como predictor de mortalidad. *Ferreira y cols* (24) encontraron que una puntuación inicial de SOFA < 9 puntos se asociaba con mortalidad menor del 33%, mientras que un puntaje mayor o igual a 11 puntos se relacionaba con una tasa de mortalidad de 95% en pacientes admitidos a UCI. Otro estudio realizado en pacientes con sospecha de infección hospitalizados en UCI encontró que una

puntuación ≥ 2 en el SOFA de ingreso se asociaba con aumento de mortalidad intrahospitalaria (OR 7.46 IC 4.01-13.89), con un AUC de 0.76 (25). Por otra parte diversos estudios han evaluado el rendimiento del APACHE II para predecir mortalidad, encontrando que se comporta como predictor independiente para este desenlace (26–28). *Fadaizadeh y cols* (29) encontraron que con una puntuación de 13 esta escala predecía mortalidad con una sensibilidad del 90% y una especificidad del 75%.

El presente estudio, determinó que el índice de fuga capilar actúa como predictor independiente de mortalidad intrahospitalaria con un rendimiento comparable al de otras escalas usadas frecuentemente. Sin embargo el rendimiento fue mayor para el IFC calculado al tercer día en comparación con la medición de ingreso (AUC 0.76 vs 0.64), estos hallazgos podrían ser explicados por la respuesta dual organismo ante una injuria, como fue descrito por *Cuthbertson et al* (30) la respuesta inicial constituirá el aumento de citoquinas proinflamatorias, aumento de permeabilidad capilar y fuga de albúmina; sin embargo, se espera que luego de 72 horas se logre la homeostasis de marcadores inflamatorios con disminución del estado de aumento global de permeabilidad (31). Teniendo en cuenta lo anterior se podría esperar que la persistencia de un IFC elevado al tercer día pueda correlacionarse con aumento de mortalidad.

Estos hallazgos respaldan la hipótesis planteada previamente respecto al peor pronóstico de los pacientes que persisten con incremento de permeabilidad capilar sistémica (7,18). Lo anterior puede tener varias explicaciones, por un lado se conoce que la persistencia de un incremento sistémico de la permeabilidad se asocia inevitablemente a una mayor acumulación de líquidos y esta sobrecarga de fluidos se ha asociado con disfunción multiorgánica, hipertensión intraabdominal y mortalidad (32–34). De hecho uno de los hallazgos del presente trabajo fue la mayor mortalidad en pacientes que presentaban mayor porcentaje de acumulación de fluidos en los primeros 4 días, estos resultados van en concordancia con lo publicado previamente por otros autores acerca de la relación entre persistencia de balances positivos y aumento de mortalidad.

Es por esto que incluso algunos autores describen el uso de IFC para guiar la desreanimación en pacientes críticos, tal como lo proponen Malbrain et al (35) en el 2014, en el cual se utilizó un valor de IFC <60 como uno de los marcadores de adecuada desreanimación hídrica.

Por otro lado, la hipoalbuminemia no es infrecuente en el paciente críticamente enfermo y se ha asociado con mal estado nutricional (33), de hecho en el presente estudio fue significativamente menor entre los no supervivientes en comparación con los pacientes que sobrevivieron, lo anterior podría explicar en parte las diferencias encontradas en el comportamiento del IFC. Aunque este marcador ha demostrado ser un predictor independiente de mortalidad en diversos tipos de pacientes críticos (37,38), la ausencia de una correlación con mortalidad al evaluar el IFC de ingreso, indica que no este no es un índice que dependa exclusivamente de sus componentes, sino que es un parámetro dinámico, y que depende de la relación de sus componentes, PCR y albúmina, más que de sus valores aislados

Adicionalmente en este estudio IFC al tercer día demostró un rendimiento al menos similar al de otras escalas ampliamente validadas y reconocidas para predecir mortalidad en pacientes críticamente enfermos, tales como el SOFA y el APACHE II. Lo anterior podría significar que este índice podría tener mayor utilidad clínica como marcador pronóstico en pacientes críticos, ya que es un parámetro que se calcula fácilmente con la relación entre los niveles de PCR y albúmina que son laboratorios ampliamente disponibles, es decir su cálculo es mucho más sencillo que el de las escalas mencionadas anteriormente, y adicionalmente su costo es menor.

Al revisar la evidencia disponible en la literatura acerca del IFC como marcador pronóstico en pacientes críticamente enfermos se evidencia que la mayoría de los estudios se han realizado en pacientes con sepsis (8,14,22,39). Al comparar los puntos de corte encontrados por los diferentes autores, a primera vista pareciera que son incongruentes (7,8), sin embargo al revisar la metodología de cada estudio se hace evidente que estas discrepancias son principalmente por las unidades de

medición utilizadas en los parámetros utilizados para calcular el índice de fuga capilar.

Los puntos de corte encontrados en el presente trabajo fueron 11.89 y 7.41 para el primer y tercer día respectivamente. Estos valores son similares a los encontrados por otros autores, como el trabajo publicado en 2015 por *Kim y cols* (39), en el cual se evidenció que el IFC al ingreso se correlacionaba positivamente con el pronóstico de mortalidad a 180 días en pacientes con sepsis grave o shock séptico; el punto de corte encontrado fue 5.09 con una sensibilidad y especificidad del 61%. En otro artículo, publicado por *Oh y cols* (40) en 2017 se encontró que el IFC con punto de corte de 6.44 tenía un AUC de 0.72 con una sensibilidad del 86.3% y especificidad de 56.8% como predictor de mortalidad intrahospitalaria en pacientes ingresados al servicio de emergencias.

En el estudio realizado por *Colderman y cols* (7) en 2012 se encontró que un valor de IFC >61 al tercer día predecía balances positivos de forma persistente y este a su vez se asociaba con mayor mortalidad a 28 días en pacientes críticos (OR 9.34 IC 2.39-36.93; $p=0.001$). Este punto de corte parece ser muy superior a los encontrados en nuestro estudio, sin embargo hay que tener en cuenta que los autores de ese trabajo realizaron el cálculo de IFC con PCR (mg/dL) entre albúmina g/L y este valor lo multiplicaron por 100 (7). Esto mismo ocurre con el estudio publicado en México por *Palacios y cols* (8), ya que el punto de corte reportado en sus estudio para predecir mortalidad a 28 días en pacientes con sepsis fue 85.5 y el método utilizado para el cálculo del IFC fue el mismo que en el estudio descrito previamente. Al hacer la extrapolación de nuestro punto de corte con dichas unidades el valor al tercer día sería 74.1 el cual es similar al encontrado en los estudios anteriores.

Existen otros escenarios en los cuales se ha estudiado el IFC como marcador pronóstico, uno de ellos es como predictor de mortalidad en pacientes postoperatorios; *Oh y cols* (41) encontraron que un valor >1.74 al ingreso a UCI se comportaba como factor independiente de mortalidad en pacientes postoperatorios. Llama la atención este punto de corte tan bajo comparado con los encontrados por

otros autores (22,42), esto podría explicarse en parte por niveles basales de PCR menores en los pacientes incluidos en el estudio ya que a diferencia de otras publicaciones no se incluyeron pacientes con sepsis.

Actualmente existen pocos estudios que evalúen el valor pronóstico del IFC en población heterogénea de UCI (7,42,43), y adicionalmente nuestro medio no se cuenta con otra información ya que este es el primer estudio en el que se ha buscado validar el IFC como marcador pronóstico en nuestro país. Lo anterior es importante, al tener en cuenta que los valores de albumina, varían en cada población dependiendo del estado nutricional general y de los ingresos reportados, por lo que los valores del IFC se pueden ver afectados por datos sociodemográficos propios de la población en la que se estudie y es necesario conocer los puntos de corte según el contexto clínico en que se evalúe.

Al comparar los hallazgos de este trabajo con las publicaciones disponibles se evidencia que el AUC logrado con nuestro punto de corte es aceptable, siendo similar al conseguido por la mayoría de los autores (40,42,43), adicionalmente se encontró que el IFC no solo demostró ser factor independiente de mortalidad intrahospitalaria sino que además tiene un rendimiento similar al de otras escalas ampliamente validadas en el contexto del cuidado crítico y en pacientes heterogéneos. Los resultados de este trabajo respaldan la utilidad del IFC como predictor de mortalidad en el paciente crítico y aunque son necesarios más estudios, la evidencia hasta la fecha apunta a que este parámetro podría convertirse en un nuevo marcador pronóstico en estos pacientes.

COVID 19

Hasta la fecha no hay evidencia disponible respecto al valor pronóstico del IFC en pacientes con infección por COVID 19, nuestro estudio encontró que el rendimiento es inferior al compararlo con los pacientes sin infección por COVID-19; sin embargo, el AUC encontrada se mantiene en rangos aceptables por lo que no pierde su validez estadística. Estos hallazgos podrían deberse a los altos niveles séricos de marcadores inflamatorios, incluyendo la PCR, dado por el síndrome de activación

de macrófagos (44); de hecho, algunos autores mencionan los niveles de PCR como predictor independiente de mortalidad en estos pacientes (45). Por otra parte, se ha encontrado que los pacientes con infección severa por COVID 19 presentan disminución marcada en los niveles de albúmina la cual no siempre se relaciona con el grado de daño hepático y ya existe evidencia de que esta hipoalbuminemia se asocia a mortalidad independientemente de otros factores de mal pronóstico (46).

Lo anterior explicaría el comportamiento diferente del índice de fuga capilar en pacientes con infección por COVID 19, nuestros resultados permiten generar la hipótesis de que el IFC podría ser una herramienta útil como predictor pronóstico en pacientes COVID 19, sin embargo, aún se requieren más estudios al respecto.

Fortalezas y limitaciones

El presente estudio es pionero evaluar la utilidad del IFC como marcador pronóstico en pacientes críticamente enfermos en población latinoamericana, además es el primero intentar determinar la utilidad de este índice para predecir desenlaces adversos diferentes a mortalidad. Además la realización del estudio durante la pandemia permite realizar un análisis del valor predictivo del IFC en pacientes con COVID 19, sin embargo también constituye una limitación dada la alta proporción de pacientes con dicha infección entre los incluidos en el estudio lo que podría afectar los resultados obtenidos.

Entre las limitaciones del estudio, destaca que se trata de un estudio observacional, con un número limitado de muestra, realizado un muestreo por conveniencia para poder completar el total de los pacientes. Adicionalmente al momento de la concepción del protocolo no se encontraba descrita aún la infección por COVID-19, por lo que no se utilizó este parámetro para el cálculo de la muestra, por lo anterior es necesario realizar estudios dirigidos a esta población para aumentar la validez externa de estos hallazgos.

Por otra parte, un número importante de pacientes 20 (11%) no cumplieron el protocolo de 72 horas para el control de PCR/Albumina al 3er día para la evaluación

completa, lo que puede restringir el análisis de la variación del IFC para los diferentes desenlaces. Así mismo se presentaron dificultades para el seguimiento del balance hídrico en los pacientes, logrando conseguir solo el 42% de los pacientes al 5to día de seguimiento, lo que pudo suponer una limitación para el análisis del índice de fuga capilar como predictor de sobrecarga hídrica.

CONCLUSIONES

El índice de fuga capilar al tercer día se es un adecuado predictor independiente de mortalidad hospitalaria en pacientes críticamente enfermos, presentando un rendimiento superior al de escalas utilizadas clásicamente como el SOFA y el APACHE II. El rendimiento como marcador para otros desenlaces como necesidad de soporte vasoactivo o ventilatorio es inferior y son necesarios más estudios para evaluar su utilidad en estos contextos. El IFC podría ser un predictor de mortalidad en pacientes con COVID 19.

CONFLICTOS DE INTERESES

Ninguno que declarar

FINANCIACIÓN

Financiado por Universidad de Cartagena

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Piechota M, Cywinski J, Piechota A, Krysztof K, Siemionow M, Moreno R. Is the unadjusted ICU mortality a good indicator of quality of ICU care? *Intensive Care Med.* 2018;44(1):127–8.
2. Gutierrez N. Análisis de mortalidad de pacientes en unidad de cuidados intensivos en un hospital del departamento del Meta. *Rev Investig Andin.* 2016;18:1605–24.
3. Planas O, Gonzales R, Sánchez M. APACHE II como índice predictor de mortalidad en pacientes neuroquirúrgicos no traumáticos en UCI. *Rev Cuba Med Intensiva y Emergencias.* 2016;15(4):122–8.
4. Borre D, Hurtado A, Dueñas C, Ortiz G. La monitorización intraabdominal, una medida olvidada en UCI. *Acta colombiana de cuidado intensivo. Acta Colomb Cuid intensivo.* 2018;18(1):31–42.
5. Besteir A, Vásquez M, Madruga M, Moruelo F. Consideraciones acerca del síndrome de capillary leak sistémico. *Med intensiva.* 2012;36(8):596–8.
6. Carrillo R, Zepeda A, Florez O, Diaz A, Gonzalez I, Araiza D. Glicocálix. Una estructura a considerar en el enfermo grave. *Rev la Asoc Mex Med Crítica y Ter Intensiva.* 2016;30(2):130–6.
7. Cordemans C, De laey I, Van Regenmortel N, Shoonheydt K, Dits H, Huber W, et al. Fluid management in critically ill patients: the role of extravascular lung water, abdominal hypertension, capillary leak, and fluid balance. *Ann Intensive Care.* 2012;2(S1).
8. Palacios P, Domínguez A, Camarena G, Aguirre J, Franco J. Índice de fuga capilar como una nueva herramienta pronóstica en el choque séptico. *Med Crit.* 2018;32(3):141–6.
9. Llop J, Badia M, Leiva E. An inflammation-based prognostic score, the C-reactive protein/albumin ratio predicts the morbidity and mortality of patients on parenteral nutrition. *Clin Nutr.* 2018;37(5):1575–83.
10. Hwang J, Jiang M, Lu Y, Wang C. Precedent Fluctuation of Serum hs-CRP to Albumin Ratios and Mortality Risk of Clinically Stable Hemodialysis Patients. *PLoS One.* 2015;10(3):266–80.
11. Miyamoto T, Fujitani M, Fukuyama H, Hatanaka S, Koizumi Y, Kawabata A. The C-Reactive Protein/Albumin Ratio is Useful for Predicting Short-Term Survival in Cancer and Noncancer Patients. *J Palliat Med.* 2019;20:404–41.
12. Xu H, Ma Y, Deng F, Ju W, Sun X, Wang H. The prognostic value of C-reactive protein/albumin ratio in human malignancies: an updated meta- analysis.

Onco Targets Ther. 2017;10:3059–70.

13. Fairclough E, Cairns E, Hamilton J, Kelly C. 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. *Clin Med J.* 2009;9:30–3.
14. Arellano C, Huerta S, Elizalde C, Rubio A, Garro A, Gonzalez F. Valor del índice proteína C reactiva/albúmina en el diagnóstico de sepsis. *Med Interna México.* 2018;34(2):188–95.
15. Armstrong R, Kane A, Cook T. Outcomes from intensive care in patients with COVID-19: a systematic review and meta-analysis of observational studies. *Anaesthesia.* 2020;75(10):1340–9.
16. Armstrong R, Kane A, Cook T. Decreasing mortality rates in ICU during the COVID-19 pandemic. *Anaesthesia.* 2021;76(3).
17. Cuthbertson D. Post-shock metabolic response. *Lancet.* 1942;1:433–47.
18. Kruttgen A, Rose-John S. Interleukin-6 in Sepsis and Capillary Leakage Syndrome. *J Interf Cytokine Res.* 2011;62:1–6.
19. Opall S, Van der Poll T. Endothelial barrier dysfunction in septic shock. *J Intern Med.* 2015;277(3):277–93.
20. Jun S, Ying Z, Wei H. The Current Opinions of Capillary Leak Syndrome. *Open J Clin Diagnostics.* 2015;5:14–9.
21. Chelazzi C, Villa G, Mancinelli P, De Gaudio A, Adembri C. Glycocalyx and sepsis-induced alterations in vascular permeability. *Crit care.* 2015;9(26–35).
22. Ranzani O, Zampieri F, Forte D, Azevedo L, Park M. C-reactive protein/albumin ratio predicts 90-day mortality of septic patients. *PLoS One.* 2013;8(3):e59321.
23. Vincent J, Moreno R, Takala J, Willatts S, De Mendonça A, Bruining H. The SOFA (Sepsis-related Organ Failure Assessment) score to describe organ dysfunction/failure. On behalf of the Working Group on Sepsis-Related Problems of the European Society of Intensive Care Medicine. *Intensive Care Med.* 1996;22:707–10.
24. Ferreira F, Bota D, Bross A, Mélot C, Vincent J. Serial evaluation of the SOFA score to predict outcome in critically ill patients. *JAMA.* 2001;286:1754–8.
25. Raith E, Udy A, Bailey B, McGloughlin S, Maclsaac C, Bellomo R, et al. Prognostic accuracy of the SOFA Score, SIRS Criteria, and qSOFA Score for in-hospital mortality among adults with suspected infection admitted to the

- intensive care unit. *JAMA*. 2017;317:290–300.
26. Goldhill D, Sumner A. APACHE II, data accuracy and outcome prediction. *Anaesthesia*. 1998;53(10):937–43.
 27. Ricker G, Cook D, Sjøkvist P, Weaver B, Finfer S, McDonald E, et al. Clinician predictions of intensive care unit mortality. *Crit Care Med*. 2004;32:1149–54.
 28. Bahtouee M, Eghbali S, Maleki N, Rastgou V, Motamed N. Acute Physiology and Chronic Health Evaluation II score for the assessment of mortality prediction in the intensive care unit: a single-centre study from Iran. *Nurse Crit Care*. 2019;24(6):375–80.
 29. Fadaizadeh L, Tamadon R, Saeedfar K, Jamaati H. Performance assessment of acute physiology and chronic health evaluation II and simplified acute physiology score II in a referral respiratory intensive care unit in Iran. *Acta Anaesthesiol Taiwanica*. 2012;50:59–62.
 30. Fleck A, Raines G, Hawker F, Trotter J, Wallace P, Ledingham I, et al. Increased vascular permeability: a major cause of hypoalbuminaemia in disease and injury. *Lancet*. 1985;6(1):781–4.
 31. Bone R. Immunologic dissonance: a continuing evolution in our understanding of the systemic inflammatory response syndrome (SIRS) and the multiple organ dysfunction syndrome (MODS). *Ann Intern Med*. 1996;8:680–7.
 32. Lowell J, Schifferdecker C, Driscoll D, Benotti P, Bistran B. Postoperative fluid overload: not a benign problem. *Crit Care Med*. 1990;18(7):728–33.
 33. Alsous F, Khamiees M, DeGirolamo A, Amoateng-Adjepong Y, Manthous C. Negative fluid balance predicts survival in patients with septic shock: a retrospective pilot study. *Chest*. 2000;117(6):1749–54.
 34. Malbrain M, Cheatha M, Kirkpatrick A, Sugrue M, Parr M, De Waele J, et al. Results from the International Conference of Experts on Intra-abdominal Hypertension and Abdominal Compartment Syndrome. *Intensive Care Med*. 2006;32(11):1722–32.
 35. Malbrain M, Marik P, Witters I, Cordemans C, Kirkpatrick A, Roberts D, et al. Fluid overload, de-resuscitation, and outcomes in critically ill or injured patients: a systematic review with suggestions for clinical practice. *Anaesthesiol Intensive Ther*. 2014;46(5):361–80.
 36. Erstad B. Albumin disposition in critically ill patients. *J Clin Pharmacol*. 2018;43(5):746–51.
 37. Hu W, Eisenstein S, Parry L, Ramamoorthy S. Preoperative malnutrition with

mild hypoalbuminemia associated with postoperative mortality and morbidity of colorectal cancer: a propensity score matching study. *Nutr J.* 2019;18(1):33–9.

38. Saucedo-Moreno E, Fernández-Rivera E, Ricárdez-García J. Hypoalbuminemia as a predictor of mortality in abdominal sepsis. *Cir Cir.* 2020;88(4):481–4.
39. Kim M, Ahn J, Song J, Choi H, Ann H. The C-Reactive Protein/Albumin Ratio as an Independent Predictor of Mortality in Patients with Severe Sepsis or Septic Shock Treated with Early Goal-Directed Therapy. *PLoS One.* 2015;10(7):e0132109.
40. Oh J, Kim S, Park K, Oh S, Kim Y, Kim H, et al. High-sensitivity C-reactive protein/ albumin ratio as a predictor of in- hospital mortality in older adults admitted to the emergency department. *Clin Exp Emerg Med.* 2017;4(1):19–24.
41. Oh T, Ji E, Na H, Min B, Jeon Y, Do D, et al. Reactive Protein to Albumin Ratio Predicts 30-Day and 1-Year Mortality in Postoperative Patients after Admission to the Intensive Care Unit. *J Clin Med.* 2018;7:39–48.
42. Park J, Chung K, Song J, Kim Y, Kim Y, Jung Y, et al. The C-Reactive Protein/Albumin Ratio as a Predictor of Mortality in Critically Ill Patients. *J Clin Med.* 2018;7:333–43.
43. Oh T, Song I, Lee J. Clinical usefulness of C-reactive protein to albumin ratio in predicting 30-day mortality in critically ill patients: A retrospective analysis. *Sci Rep.* 2018;8:149–61.
44. Paces J, Strizova Z, Smrz D, Cerny J. COVID-19 and the immune system. *Physiol Res.* 2020;69(3):379–88.
45. Ponti G, Maccaferri M, Ruini C, Tomasi A, Ozben T. Biomarkers associated with COVID-19 disease progression. *Crit Rev Clin Lab Sci.* 2020;57(6):389–99.
46. Huang J, Cheng A, Kumar R, Fang Y, Chen G, Zhu Y, et al. Hypoalbuminemia predicts the outcome of COVID-19 independent of age and co-morbidity. *J Med Virol.* 2020;92(10):2152–8.

TABLAS Y FIGURAS

Figura 1. Flujo de pacientes incluidos en el estudio

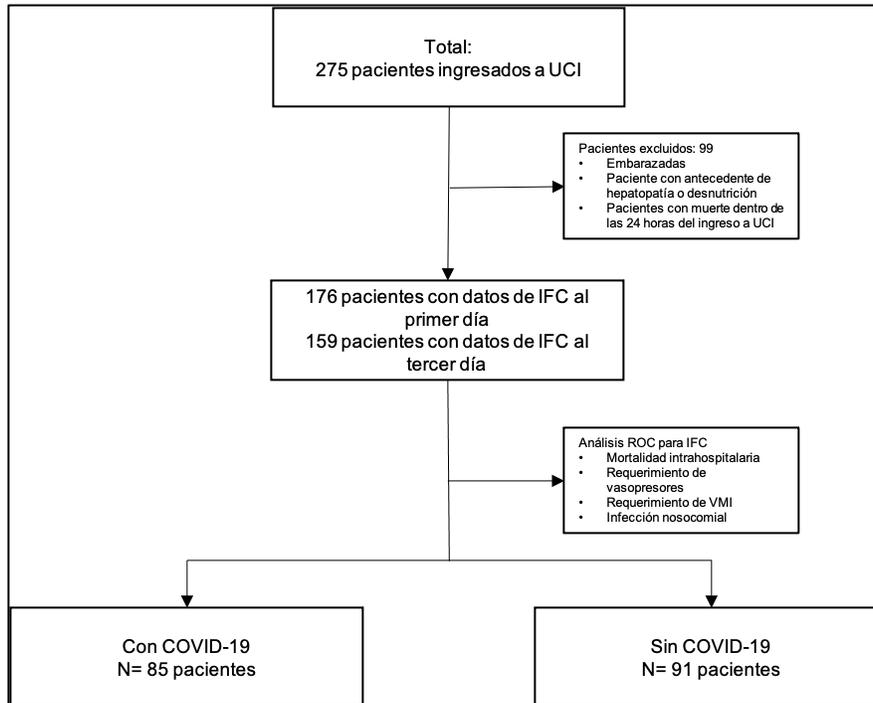


Tabla 1. Características clínicas de los pacientes incluidos al ingreso a UCI

Variable	Total N (%)	Sobrevivientes	No sobrevivientes	Valor de p
		(n=121, 68.8%) N (%)	(n=55, 31.3%) N (%)	
Edad, mediana (RIC)	62.5 (49 – 75.5)	58 (44 – 71)	72 (60 – 80)	<0.001*
Sexo				0.728
Masculino	99 (56.3)	67 (55.4)	32 (58.2)	
Femenino	77 (43.8)	23 (41.8)	54 (44.6)	
IMC, mediana (RIC)	26.5 (24.5 – 28.7)	26.6 (24.7 – 29.4)	25.7 (24.1 – 27.8)	0.216

Comorbilidades				
Diabetes	47 (26.7)	29 (24.0)	18 (32.7)	0.223
Hipertensión arterial	104 (59.1)	63 (52.1)	41 (74.5)	0.005*
Cardiopatía isquémica	13 (7.4)	8 (6.6)	5 (9.1)	0.560
ICC	14 (7.9)	12 (9.9)	2 (3.6)	0.153
EPOC	7 (4.0)	3 (2.5)	4 (7.3)	0.131
ERC	32 (18.2)	20 (16.5)	12 (21.8)	0.399
ACV	10 (5.7)	7 (5.8)	3 (5.5)	0.930
Cáncer	13 (7.4)	11 (9.1)	2 (3.6)	0.200
Obesidad	35 (19.9)	27 (22.3)	8 (14.5)	0.231
Diagnostico de ingreso				
COVID	85 (48.3)	48 (39.7)	37 (67.3)	<0.001*
Cardiovascular	22 (12.5)	21 (17.4)	1 (1.8)	0.004*
Sepsis	108 (61.4)	62 (51.2)	46 (83.6)	<0.001*
POP	11 (6.2)	10 (8.3)	1 (1.8)	0.102
Neurológicos	17 (9.7)	12 (9.9)	5 (9.1)	0.863
Otros diagnósticos	18 (10.2)	16 (13.2)	2 (3.6)	0.052
APACHE II, mediana (RIC)	10 (7 – 16)	9 (6 – 13)	15 (10 – 19)	<0.001*
SOFA, mediana (RIC)	3 (2 – 4)	2 (1 – 4)	4 (3 – 6)	<0.001*
Signos vitales al ingreso				
Puntaje Glasgow	15 (15 – 15)	15 (15 – 15)	15 (10 – 15)	<0.001*
TAS, media (DE)	130,1 (26.3)	133.3 (24.2)	123 (29.5)	0.015*
TAD, media (DE)	76.6 (16.6)	78.7 (15.4)	72.1 (17.3)	0.011*
TAM, media (DE)	94.5 (18.5)	96.9 (17.2)	89.0 (20.2)	0.008*

FC, media (DE)	88.8 (10.1)	88.1 (19.9)	90.4 (10.8)	0.482
FR, mediana (RIC)	22 (18 – 27)	21 (17 – 26)	25 (20 – 19)	0.012*
SatO ₂ , mediana (RIC)	96.5 (92.5 – 99)	97 (94 – 99)	94 (89 – 97)	<0.001*

Tabla 2. Variables de laboratorio en los pacientes que incluidos en el estudio.

Variable	Total N (%)	Sobrevivientes (n=121, 68.8%)		No sobrevivientes (n=55, 31.3%)		Valor de p
		N (%)		N (%)		
Laboratorio						
Hemoglobina (gr/dL), mediana (RIC)	12.5 (10.4 – 14.3)	12.5 (10.7 – 14.5)		12.5 (10.4 – 13.9)		0.395
Hematocrito (%), mediana (RIC)	36.9 (30.6 – 42)	37.0 (30 – 43)		36.9 (30.7 – 40)		0.337
Conteo plaquetario (cel/mm ³), mediana (RIC)	259000 (192000 – 339000)	262000 (180000 – 348000)		246000 (207000 – 333000)		0.899
Conteo de leucocitos (cel/mm ³), mediana (RIC)	10720 (7707 – 15145)	10110 (7170 – 14740)		11800 (8110 – 16400)		0.027*
Conteo de neutrófilos (cel/mm ³), mediana (RIC)	8680 (5685 – 12924)	8005 (5410 – 11902)		10233 (6940 – 14520)		0.033*
Conteo linfocitario (cel/mm ³), mediana (RIC)	1162 (735 – 1870)	1217 (890 – 1880)		833 (611 - 1780)		0.028*
Tiempo de protrombina (seg), mediana (RIC)	10.9 (10 – 11.8)	10.8 (10 – 11.8)		11 (10.4 – 11.8)		0.334

Tiempo de tromboplastina (seg), mediana (RIC)	26 (22.2 – 29.6)	26 (22 – 29)	26 (22.5 – 30)	0.567
INR, mediana (RIC)	1.0 (0.9 – 1.1)	1.03 (0.96 – 1.10)	1.06 (0.99 – 1.10)	0.082
AST (mg/dL), mediana (RIC)	46.6 (28.5 – 88.5)	42.5 (26.5 – 78)	59 (38 – 92)	0.073
ALT (mg/dL), mediana (RIC)	39.7 (22.3 – 74.9)	36 (21.6 – 63)	43 (30.2 – 91)	0.103
BT (mg/dL), mediana (RIC)	0.8 (0.5 – 1.1)	0.8 (0.5 – 1.0)	0.9 (0.6 – 1.2)	0.215
BD (mg/dL), mediana (RIC)	0.2 (0.1 – 0.3)	0.18 (0.12 – 0.29)	0.21 (0.13 – 0.3)	0.236
BUN (mg/dL), mediana (RIC)	20.7 (14 – 28.9)	18.9 (12.7 – 29.6)	26.6 (18 – 55)	<0.001
Creatinina (mg/dL), mediana (RIC)	1.1 (0.9 – 1.6)	1.02 (0.86 – 1.47)	1.24 (0.90 – 2.21)	0.067
Sodio (mEq/L), mediana (RIC)	136 (133 – 139)	135 (133 – 139)	136 (134 – 139)	0.421
Potasio (mEq/L), mediana (RIC)	4.2 (3.9 – 4.6)	4.2 (3.9 – 4.6)	4.3 (3.9 – 4.7)	0.578
Cloro (mEq/L), mediana (RIC)	102 (100 – 105)	102 (100 – 105)	103 (99 – 106)	0.707
Gases Arteriales				
pH, mediana (RIC)	7.41 (7.34 – 7.46)	7.42 (7.37 – 7.46)	7.37 (7.28 – 7.43)	<0.001
PCO2 (mmHg), mediana (RIC)	32 (27.9 – 37.3)	32 (28 – 36)	33 (27 – 42)	0.378
HCO3 (mmHg), mediana (RIC)	21.2 (18 – 23.9)	22 (18.9 – 24.2)	19.7 (16 – 22.4)	0.003*
PO2 (mmHg), mediana (RIC)	92 (73.7 – 125)	97 (77 – 126)	86 (66 – 125)	0.119

SaO ₂ (%), mediana (RIC)	97 (95 – 98)	97 (95 – 98)	96 (93 – 98)	0.062
Lactato	1.9 (1.3 – 2.4)	1.6 (1.2 – 2.3)	2.2 (1.8 – 2.6)	<0.001*
Parámetros relacionados con IFC				
Albumina al ingreso (g/dL), mediana (RIC)	3.8 (3.4 – 4.1)	3.82 (3.47 – 4.09)	3.52 (3.3 – 4.01)	0.031*
PCR al ingreso (mg/dL), mediana (RIC)	24 (12 – 96)	24 (8 – 86)	96 (24 – 108)	<0.001*
IFC al ingreso	6.97 (2.99 – 27.06)	5.85 (2.04 – 18.88)	21.88 (5.24- 37.96)	<0.001*
Albumina en el día 3, (g/dL), mediana (RIC)	3.6 (3.29 – 3.9)	3.69 (3.4 – 3.93)	3.42 (3.05 – 3.78)	0.003*
PCR al tercer día (mg/dL), mediana (RIC)	48 (12 – 111)	24 (8 – 96)	96 (46 – 121)	<0.001*
IFC al tercer día, mediana (RIC)	13 (3.65 - 30.69)	6.61 (2.11 – 26.67)	29.2 (12.91 – 39.63)	<0.001*

Tabla 3. Balance de fluidos en los días 1, 2, 3, 4 y 5 para los pacientes incluidos en el estudio

Variable	Total	Sobrevivientes (n=121, 68.8%)	No sobrevivientes (n=55, 31.3%)	Valor de p
Fluidos				
Balance hídrico al primer día mL, mediana (RIC) ¹	520 (110 – 892)	475 (-210 – 900)	610 (250 – 892)	0,070
Balance acumulado al segundo día mL, mediana (RIC) ²	1285 (204 – 2113)	800 (-30 – 1864)	1876 (119 – 2514)	<0,001
Balance acumulado al	1517 (450 – 2910)	1170 (200 – 2580)	2311 (1300 – 3479)	<0,001

tercer día mL, mediana (RIC) ³						
Balance acumulado al cuarto día mL, mediana (RIC) ⁴	2345 (1093 – 3880)	–	2018 (360 – 3250)	3198 (2090 – 4331)		0.007*
Balance acumulado al quinto día mL, mediana (RIC) ⁵	3041 (1724 – 4985)	–	2679 (1365 – 4214)	4364 (2845 – 5166)		0.065
Diuresis en el día 1 (cc/kg/hr), mediana (RIC) ⁶	0.52 (0.28 – 0.78)	–	0.58 (0.31 – 0.78)	0.41 (0.21 – 0.75)		0.094
Diuresis en el día 2 (cc/kg/hr), mediana (RIC) ¹²	0.68 (0.49 – 0.96)	–	0.78 (0.52 – 1.05)	0.57 (0.22- 0.72)		<0.001*
Diuresis en el día 3 (cc/kg/hr), mediana (RIC) ¹³	0.74 (0.55 – 1.07)	–	0.77 (0.56 – 1.09)	0.71 (0.45 – 1.06)		0.346
Diuresis en el día 4 (cc/kg/hr), mediana (RIC) ¹⁴	0.75 (0.50 – 0.98)	–	0.80 (0.54 – 1.02)	0.66 (0.31 – 0.89)		0.071
Diuresis en el día 5 (cc/kg/hr), mediana (RIC) ¹⁵	0.69 (0.43 – 0.92)	–	0.73 (0.53 – 0.92)	0.65 (0.30 – 0.90)		0.301
Porcentaje de sobrecarga de fluidos al segundo día (%), mediana (RIC) [¶]	17.3 (2.7 – 267)		10.8 (0.5 – 23.7)	25.8 (15.1 – 35.6)		<0.001*
Porcentaje de sobrecarga de fluidos al tercer día (%), mediana (RIC) [¶]	21.6 (6 – 27.9)		15.7 (3.1 – 21-8)	30.0 (19.2 – 48.8)		<0.001*
Porcentaje de sobrecarga de fluidos al cuarto día, mediana (RIC) [¶]	30.7 (12.3 – 52.5)	–	25.5 (4.4 – 45.7)	39.9 (27.8 – 61.2)		0.012*

Porcentaje de sobrecarga de fluidos al quinto día mediana (RIC) [¶]	41.9 (23.6 – 66.2)	33.8 (15.6 – 59.4)	50.2 (37.6 – 71.2)	0.054
--	--------------------	--------------------	--------------------	-------

¹Dato disponible para 164/176 pacientes; ²Dato disponible para 149/176 pacientes; ³Dato disponible para 123/176 pacientes; ⁴Dato disponible para 96/176 pacientes; ⁵Dato disponible para 75/176 pacientes; ⁶Dato disponible para 165/176 pacientes; ⁷Dato disponible para 149/176 pacientes; ⁸Dato disponible para 123/176 pacientes; ⁹Dato disponible para 95/176 pacientes; ¹⁰Dato disponible para 75/176 pacientes; [¶]Porcentaje de sobrecarga calculado así: $[\sum \text{diario (líquidos administrados (L)-líquidos eliminados(L))} / \text{peso al ingreso (en Kg)}] \times 100$

Tabla 4. Desenlaces adversos en los pacientes incluidos en el estudio.

Variable	Total N (%)	Valor de p		
		Sobrevivientes (n=121, 68.8%) N (%)	No sobrevivientes (n=55, 31.3%) N (%)	
Soporte vasopresor	61 (34.7)	15 (12.4)	46 (83.6)	<0.001*
Días con soporte vasopresor	0 (0 – 3)	0 (0 – 0)	3 (1 – 9)	<0.001*
Requerimiento de más de un vasopresor	22 (12.5)	2 (1.7)	20 (36.4)	<0.001*
Requerimiento de inotrópicos	7 (4.0)	1 (0.8)	6 (10.9)	0.002*
Requerimiento de vasodilatador	5 (2.8)	3 (2.5)	2 (3.6)	0.668
VMI	55 (31.2)	20 (16.5)	47 (85.5)	<0.001*
Días con VMI	0 (0 – 5)	0 (0 – 0)	6 (1 – 11)	<0.001*
Infección nosocomial	32 (18.2)	14 (11.6)	18 (32.7)	<0.001*
Días de hospitalización general	10 (4.5 – 16)	10 (4 – 17)	10 (5 – 16)	0.895

Tabla 5. Regresión logística para mortalidad intrahospitalaria.

Variable	OR crudo (IC 95%)	p	OR ajustado (IC 95%)	p
Edad	1.05 (1.03 – 1.08)	<0.001*	1.06 (1.02 – 1.09)	0.001*
COVID	3.13 (1.60 – 6.11)	0.001	5.17 (1.91 – 13.94)	0.001*
APACHE II	1.14 (1.07 – 1.20)	<0.001*	1.00 (0.92 – 1.09)	0.957
SOFA	1.54 (1.29 – 1.83)	<0.001*	1.37 (1.06 – 1.76)	0.015*
IFC al tercer día	1.05 (1.03 – 1.07)	<0.001*	1.05 (1.02 – 1.07)	<0.001*

Tabla 6. Puntos de corte y rendimiento diagnóstico para IFC al ingreso y al tercer día para desenlaces de interés en pacientes críticos

Variable	Punto de corte	AUC (IC 95%)	Sensibilidad (IC 95%)	Especificidad (IC 95%)	VPP (IC 95%)	VPN (IC 95%)
Mortalidad intrahospitalaria						
IFC al ingreso	11.89	0.65 (0.58-0.76)	63.6 (49.6 – 76.1)	62.8 (53.6 – 71.4)	43.7 (32.7 – 55.3)	79.2 (69.6 – 86.7)
IFC al tercer día	7.41	0.76 (0.69 – 0.83)	85.5 (73.3 – 93.5)	51.2 (42.0 – 60.4)	44.3 (34.7 – 54.3)	88.6 (78.1-94.9)
Requerimiento de soporte vasopresor						
IFC al ingreso	7.13	0.67 (0.68 – 0.76)	67.2 (53.9 – 78.7)	60.0 (50.4 – 69.0)	57.1 (36.3 – 58.1)	77.5 (67.5 – 85.7)
IFC al tercer día	28.8	0.77 (0.69 – 0.85)	59.0 (45.7 – 71.4)	75.6 (66.7 – 83.2)	56.3 (43.3 – 68.6)	77.7 (68.8 – 85.0)
Requerimiento de ventilación mecánica						
IFC al ingreso	6.64	0.65 (0.57 – 0.73)	70.1 (57.8 – 80.7)	55.9 (46.1 – 65.5)	50.5 (40.0 – 60.9)	75.3 (64.4 – 84.2)
IFC al tercer día	7.41	0.69 (0.61 – 0.78)	79.1 (67.4 – 88.0)	51.4 (41.6 – 61.6)	50.0 (40.1 – 59.9)	80.0 (68.7 – 88.6)
Infección nosocomial						

IFC al ingreso	23.37	0.63 -0.52 - 0.73)	50.0 (31.9 – 68.1)	72.9 (64.9 – 79.9)	29.1 (17.6 – - 42.9)	86.8 (79.4 – - 92.2)
IFC al tercer día	7.51	0.62 (0.51 -0.73)	75.0 (57.6 – 88.5)	43.8 (35.5 – 52.2)	22.9 (15.2 – - 32.1)	88.7 (78.9 – - 95.0)

Figura 1. Comparación de ROC para IFC al ingreso y al tercer día, APACHEII y SOFA para predicción de mortalidad intrahospitalaria

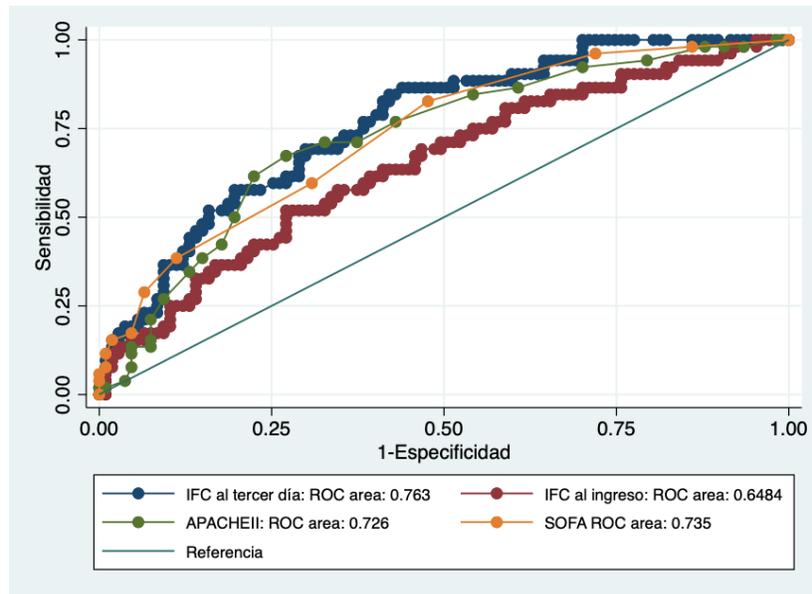


Figura 2. Comparación de ROC para IFC al tercer día para mortalidad intrahospitalaria discriminada por diagnóstico de COVID-19

