

Proteína C reactiva como predictor de gravedad en pacientes con COVID-19

C-reactive protein as predictor of gravity in patients with COVID-19

Yudania Reyes Cepero^{1*} <https://orcid.org/0000-0002-3425-4637>

Geronimo Herrera Mendoza¹ <https://orcid.org/0000-0001-7296-7219>

Abel Alfonso Aquino Reyes¹ <https://orcid.org/0000-0001-9923-0452>

Angel Aquino Perna² <https://orcid.org/0000-0002-3081-6276>

Edisley Zaila Lago¹ <https://orcid.org/0000-0002-3011-1022>

*Autor para la correspondencia: yudaniar@infomed.sld.cu

¹Hospital General Provincial "Camilo Cienfuegos", Sancti Spíritus, Cuba

²Universidad de Sancti Spíritus "José Martí Pérez", Sancti Spíritus, Cuba

RESUMEN

Introducción: Numerosos estudios han reportado que la gravedad de la COVID-19 está más asociada con altos niveles de proteína C reactiva que en la enfermedad no grave; sin embargo, existen controversias en los resultados.

Objetivo: Determinar si la proteína C reactiva es un biomarcador de gravedad en pacientes con COVID-19.

Métodos: Se realizó un estudio retrospectivo descriptivo en 148 pacientes ingresados en el Hospital Provincial General Camilo Cienfuegos de Sancti Spíritus en el mes de junio de 2021. La variable analizada fue proteína C reactiva. Se comparó la media entre grupos: graves y no graves mediante la prueba t Student para muestras independientes con un nivel de significación de 0,05. La capacidad

predictora del biomarcador se determinó con el análisis de la curva ROC. Se evaluó la exactitud diagnóstica.

Resultados: El valor medio de proteína C reactiva en el grupo de los graves y no graves fue 106,73 (88,43-125,03) y 26,87 (23,51-30,23), respectivamente; con diferencias altamente significativas. El área bajo la curva ROC fue de 0,991 (0,975-1,000). La mayor sensibilidad y la menor razón de falsos positivos para discriminar entre ambos grupos se encontró en 47,1 mg/L.

Conclusiones: La capacidad predictora de gravedad de la prueba fue excelente. El punto de corte óptimo para definir la probabilidad de evolucionar hacia la gravedad de un paciente fue de 47,1 mg/L. La cuantificación de este parámetro bioquímico podría optimizar estrategias diagnósticas y terapéuticas.

Palabras clave: proteína C reactiva; COVID-19; biomarcadores

ABSTRACT

Introduction: Several studies have reported that severe COVID-19 is associated with higher levels of C reactive protein than mild disease; however, there are controversy in the results.

Objective: To determine whether C-reactive protein is a biomarker of severity in patients with COVID-19.

Methods: A retrospective and descriptive study was carried out on 148 inpatients at Camilo Cienfuegos Hospital, in Sancti Spíritus. The variable analyzed was C-reactive protein. The mean between groups: severe and non-severe, was compared using t Student test for independent samples with a significance level of 0.05. Predictive capacity of the biomarker by ROC curve analysis was determined. Diagnostic accuracy was evaluated.

Results: The mean value of C-reactive protein in the severe an non severe groups was 106.73 (88.43-125.03) and 26.87 (23.51-30.23), respectively; with highly significant differences. The area under the ROC curve was 0.991(0.975-1.000). The highest sensitivity and the lowest rate of false positive to discriminate between both groups was found at 47.1 mg/L.

Conclusions: The severity predictive capacity of the test was excellent. The optimal cut-off point to define when a patient was likely to progress to severity was 47.1 mg/L. The quantification of this biochemical parameter could optimize diagnostic and therapeutic strategies.

Keywords: C-reactive protein; COVID-19; biomarkers

Recibido: 18/03/2023

Aceptado: 05/07/2023

Introducción

El síndrome respiratorio agudo severo-coronavirus-2 (SARS-CoV-2) es causado por un virus de ARN monocatenario similar genéticamente al SARS-CoV-1. La enfermedad producida por este agente se nombra COVID-19 (*Corona Virus Infectious Disease 2019*), se transmite entre humanos principalmente por las secreciones del tracto respiratorio. ⁽¹⁾

Para llegar al diagnóstico de la infección son necesarias la observación de los síntomas clínicos, la realización de pruebas de laboratorio que detecten el ácido nucleico del virus y de anticuerpos, a las que acompañan determinadas técnicas bioquímicas, inmunológicas, hematológicas y de imagenología que ayudan en la evaluación de la enfermedad. ⁽²⁾

En este contexto el laboratorio clínico es fundamental en la cuantificación de marcadores pronósticos tempranos que permitan una correcta clasificación de los pacientes que llegan a urgencias, para crear pautas de actuación que permitan reconocer aquellos con mayor riesgo de complicaciones y, por tanto, peor evolución.

Al inicio de la infección, las primeras respuestas ante el ingreso y reproducción del virus son mediadas por el sistema inmune innato, dentro del cual la proteína C reactiva (PCR) participa a nivel sistémico generando cambios hemodinámicos y

metabólicos que promueven la actividad antimicrobiana que, de no ser controlada, eventualmente producirá una "tormenta de citoquinas" y se compromete la vida del paciente. ⁽³⁾

La bibliografía revisada refiere que la magnitud del valor de proteína C reactiva es un predictor de gravedad en la COVID-19, pero existen diferencias en los resultados, lo que complicaría su interpretación para indicar tratamientos adecuados en cada fase de la enfermedad. ⁽⁴⁻⁹⁾

La gran mayoría de los estudios realizados son del área asiática. En Cuba, hay escasa información sobre el tema y aún no se ha precisado la utilidad pronóstica de este marcador en dicha enfermedad.

El objetivo del presente estudio fue determinar si la proteína C reactiva es un biomarcador de gravedad en pacientes con COVID-19.

Métodos

Se realizó un estudio descriptivo, retrospectivo en 148 pacientes con COVID-19 ingresados en el Hospital General Provincial Camilo Cienfuegos de Sancti Spíritus en el mes de junio de 2021. La prueba utilizada para la confirmación de la enfermedad fue la reacción en cadena de la polimerasa en tiempo real (PCR-RT) en exudado nasofaríngeo con el reactivo STAT-NADT COVID19 Multi.

Las muestras de suero para cuantificar los niveles de PCR se analizaron por un ensayo inmunoturbidimétrico. Las determinaciones se realizaron en un analizador químico (Cobas 311) con el reactivo CRPL3 suministrado por la firma alemana Roche.

El valor de PCR fue recogido como promedio al tercer día de inicio de los síntomas. Se obtuvo de los registros de información del laboratorio clínico.

Se definió como caso COVID-19 grave el que presentara uno o más de los siguientes parámetros clínicos o analíticos: presencia de tos productiva, con fiebre, aleteo nasal, taquipnea (frecuencia respiratoria > 30 respiraciones/min, limitación de la expansibilidad torácica, con estertores húmedos (crepitantes), o presentarse como una neumonía atípica, pero con signos de gravedad. Podía existir tiraje

intercostal o supraesternal, cianosis central, con saturación de oxígeno (SpO₂) con aire ambiental < 90 % y dolor pleurítico (criterios expuestos en el protocolo de actualización nacional para la COVID-19).

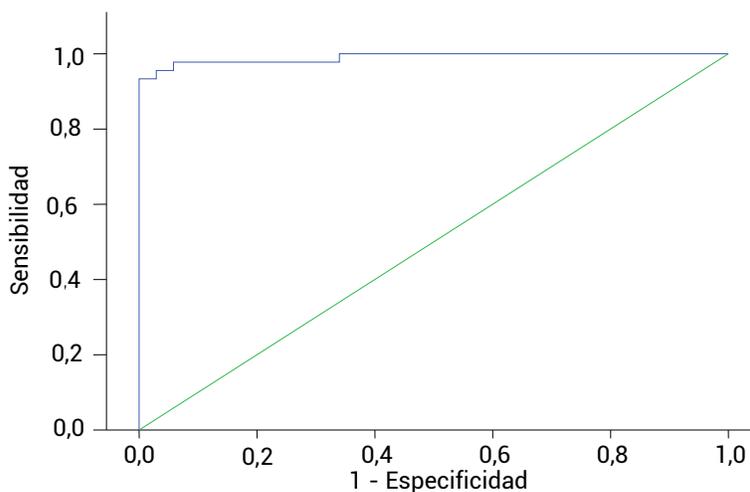
La información recogida se introdujo en una base de datos en el programa SPSS 15.0 con el que se hizo el estudio estadístico. Se definió estadísticamente significativo un valor p menor a 0.05. Se comparó la media de pacientes graves y no graves mediante la prueba t Student y se analizó el área bajo la curva ROC (*Receiver Operating Curve*) para determinar la capacidad predictora del biomarcador. Se calcularon algunos índices matemáticos que evalúan la exactitud diagnóstica. Los resultados se representaron en tablas y gráficos. Los indicadores se expresaron en porcentajes.

Resultados

Durante todo el mes de junio de 2021 fueron ingresados 148 pacientes con COVID-19 en el Hospital General Provincial Camilo Cienfuegos de Sancti Spíritus; de estos 45 evolucionaron hacia la gravedad. En la tabla 1 se muestra la comparación de medias entre el grupo de graves y no graves; se encontraron diferencias altamente significativas. El análisis del área bajo la curva ROC para evaluar la capacidad predictora de gravedad del método se muestra en la figura.

Tabla 1. Comparación de los niveles medios de proteína C reactiva entre el grupo de pacientes no graves y graves

| Parámetro bioquímico | No graves (n=103) Media (IC: 95 %) | Graves (n=45) Media (IC: 95 %) | p |
|----------------------------|---------------------------------------|-----------------------------------|---------|
| Proteína C reactiva (mg/L) | 26,87 (23,51-30,23) | 106,73 (88,43-125,03) | < 0,000 |



Área bajo la curva (IC: 95 %): 0,991(0,975-1,000) $p < 0,05$

Figura. Capacidad predictora de gravedad de la proteína C reactiva

A partir de la evaluación de una serie de concentraciones, a través del análisis de la curva ROC, se determinó que el punto de corte óptimo para discernir entre graves y no graves era 47,1mg/L (Tabla 2).

Tabla 2. Selección del punto de corte óptimo de la proteína C reactiva para la gravedad en pacientes con COVID-19

| Punto de corte(mg/L) | Sensibilidad | 1-Especificidad |
|----------------------|--------------|-----------------|
| 40,8 | 1,000 | 0,340 |
| 40,9- 47,1 | 0,978 | 0,340-0,058 |
| 47,9 | 0,956 | 0,058 |

Con este valor de PCR solo se quedarían sin detectar el 2,2 % de los pacientes graves y tendría un 5,8 % de falsos positivos, lo que evitaría el colapso en las unidades de cuidados intensivos. Si se disminuye el valor del punto de corte a 40,8 mg/L se logra pronosticar como grave el 100 % de los pacientes, pero la probabilidad de una predicción falsa positiva es muy alta (34 %). Si por el contrario se aumenta a 47,9 mg/L, el número de graves sin diagnosticar asciende un 4,4 %.

Al analizar pacientes positivos y negativos, tanto graves como no graves, según el punto de corte óptimo para predecir se observó que solo encontramos un paciente grave con un valor por debajo del umbral para la gravedad.

Tabla 3. Pacientes positivos y negativos según el punto de corte óptimo para la gravedad de la proteína C reactiva

| Proteína C reactiva (PCR) | Criterios de gravedad | | Total |
|----------------------------|-----------------------|-----------|-------|
| | Graves | No graves | |
| Positivos $\geq 47,1$ mg/L | 44 | 6 | 50 |
| Negativos $< 47,1$ mg/L | 1 | 97 | 98 |
| Total | 45 | 103 | 148 |

Con esta información se calcularon los índices matemáticos que evalúan la exactitud diagnóstica de un método con sus intervalos de confianza: sensibilidad 100 % (92,13-100); especificidad 66,02 (56,03-75,06) y los valores predictivos, positivo 88,00 (77,11-94,10) y negativo 98,98 (93,31-99,85).

Discusión

La identificación temprana de biomarcadores de gravedad es una necesidad para definir formas graves de una enfermedad. La PCR es uno de los parámetros bioquímicos utilizados con más frecuencia para evaluar el estado del paciente. En concordancia con esto, los resultados de la presente investigación proporcionan información que alerta sobre pronósticos desfavorables en la COVID-19.

Hasta la fecha este estudio representa el primero en Cuba que evalúa la predicción de gravedad de la PCR en 148 pacientes hospitalizados; de los cuales solo 45 evolucionaron hacia la gravedad teniendo en cuenta los criterios expuestos en el actual protocolo nacional para COVID-19. ⁽¹⁰⁾

La concentración media de PCR fue más alta en los graves, con diferencias altamente significativas. Similares hallazgos han sido encontrados por otros

autores,^(4,6,7,11) aunque los niveles medios fueron más altos que en los casos graves de este estudio. Valores por encima de 100 mg/L se asocian con una coinfección bacteriana lo cual puede complicar el curso de la enfermedad y desarrollar una sepsis.⁽¹²⁻¹⁴⁾

Por otro lado, se demostró que la sepsis inducida por el SARS-CoV-2 tiene las características fisiopatológicas típicas de la sepsia que es la temprana tormenta de citoquinas y que la PCR es el biomarcador inflamatorio más activo en esta condición con el subsecuente estado de inmunosupresión;⁽¹⁵⁾ lo que pudo estar presente en los que evolucionaron hacia la forma grave de la enfermedad. Qin y cols.⁽⁵⁾ también reportaron diferencias altamente significativas, pero con valores medios más bajos. Estudios realizados en China e Irán no encontraron diferencias entre pacientes graves y no graves.^(16,17) Las discrepancias mostradas pueden deberse a las características demográficas y comorbilidades de la población, tamaño de muestra y tipo de estudio realizado.

El análisis de la PCR como factor predictivo de gravedad demostró que es un excelente biomarcador para discriminar entre ambos grupos; siendo el valor del área bajo la curva ROC de 0,991 para una $p < 0,05$. Esto quiere decir que si se selecciona al azar un paciente grave y otro no grave hay un 0,991 de probabilidad de obtener un valor mayor en el primero que en el segundo, respectivamente; o sea, la PCR tiene una capacidad predictora superior a la adivinación. Este resultado evidencia que la determinación de la PCR aporta mayor precisión en el pronóstico de la COVID-19; es uno de los marcadores inflamatorios más importante y que está disponible en casi todos los hospitales del país. Los metaanálisis realizados por Singh y cols.⁽⁸⁾ y por Elshazi y cols.⁽⁹⁾ confirman el poder predictor de gravedad de este biomarcador.

En relación al punto de corte para predecir la gravedad, existe diversidad de valores. Así, Elshazi y cols.⁽⁹⁾ reportaron 38,2 mg/L; Carter B.⁽¹⁸⁾ sugiere un umbral de 40 mg/L, ambos inferiores al de la presente investigación; sin embargo, Vaquero y cols.⁽¹⁹⁾ informaron un valor mayor e igual a 91 mg/L, muy superior al del estudio.

Al evaluar la exactitud diagnóstica del método escogiendo el punto de corte óptimo para diferenciar las dos condiciones de la enfermedad obtuvimos una sensibilidad y especificidad en concordancia con los resultados Vaquero y cols.,⁽¹⁹⁾ que reportaron mayor sensibilidad que especificidad, a diferencia de los obtenidos por Elshazi y cols.⁽⁹⁾ Respecto a los valores predictivos se reporta mayor predicción para la negatividad que para la positividad; lo que era de esperar por la sensibilidad superior. Esto significa que un paciente con un nivel de PCR por debajo del umbral tiene alta probabilidad de no evolucionar a un estado grave. Es necesario tener en cuenta que estos índices no son exportables ya que depende de la prevalencia de la gravedad en el lugar donde se realizó el estudio.

Este estudio tiene varias limitaciones como que solo incluyó pacientes de un solo centro, el Hospital Camilo Cienfuegos de Sancti-Spíritus, por lo que los resultados podrían no ser extrapolables a otras poblaciones. Además, no se pudo obtener los valores de la PCR en el momento del ingreso debido a que ese biomarcador no está disponible en los servicios de urgencias y el tiempo es un factor importante en la toma de decisiones terapéuticas y, no se pudo evaluar la posible interferencia de otros con fusores. No obstante, el estudio revela fuertes evidencias del valor predictor de gravedad de la PCR en pacientes con COVID-19. Por lo que se considera que es un biomarcador a tener en cuenta para priorizar un temprano y especial tratamiento en estos pacientes con COVID-19.

Referencias bibliográficas

1. Onoda M, Martínez Chamorro MJ. Pruebas diagnósticas de laboratorio de COVID-19. Grupo de Patología Infecciosa de la Asociación Española de Pediatría de Atención Primaria. 2020. [citado 20/11/22] Disponible en: <https://www.aepap.org/grupos/grupo-de-patologia-infecciosa/biblioteca/pruebas-diagnosticas-de-laboratorio-de-covid-19>
2. García Collía M, Carvajal de Lara JA, Albert Hernández M, Alkassam Martínez D, García Martínez de Artola D, Salinas M. Actualización del diagnóstico por el laboratorio del virus SARS-CoV-2, agente de la infección Covid-19. Consejo

- General de Colegios Farmacéuticos. Vocalía Nacional de Farmacéuticos Analistas Clínicos; 2021. [citado 20/11/22] Disponible en: <https://www.farmaceuticos.com>
<https://www.micof.es/bd/archivos/archivo17863.pdf>
3. Mateos EA. Armando el rompecabezas fisiopatológico del COVID-19. An Fac Cienc Méd. (Asunción). 2020 [cited 24/11/22]; 53(2):105-26. DOI: <https://doi.org/10.18004/anales/2020.053.02.105>
 4. Ghahramani S, Tabrizi R, Lankarani KB, Kashani SMA, Rezaei S, Zeidi N, et al. Laboratory features of severe vs. non-severe COVID-19 patients in Asian populations: a systematic review and meta-analysis. Eur J Med Res. 2020; 3;25(1):30. DOI: <https://doi.org/10.1186/s40001-020-00432-3>
 5. Qin C, Zhou L, Hu Z, Zhang S, Yang S, Tao Y, et al. Dysregulation of Immune Response in Patients With Coronavirus 2019 (COVID-19) in Wuhan, China. Clin Infect Dis. 2020; 28;71(15):762-768. DOI: <https://doi.org/10.1093/cid/ciaa248>
 6. De las Heras Flores S, Rodríguez Alfonso J, Carretero Pérez M, Sosa García RM. Utilidad de los parámetros de laboratorio en el pronóstico de los pacientes ingresados por COVID-19. Rev Med Lab. 2020; 1(2):61-8. Disponible en: <https://dialnet.unirioja.es/servlet/articulo?codigo=7589758>
 7. Izcovich A, Ragusa MA, Tortosa F, Lavena Marzio MA, Agnoletti C, Bengolea A, et al. Prognostic factors for severity and mortality in patients infected with COVID-19: A systematic review. PLoS One. 2020; 17;15(11):e0241955. DOI: <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0241955>
 8. Singh K, Mittal S, Gollapudi S, Butzmann A, Kumar J, Ohgami RS. A meta-analysis of SARS-CoV-2 patients identifies the combinatorial significance of D-dimer, C-reactive protein, lymphocyte, and neutrophil values as a predictor of disease severity. Int J Lab Hematol. 2021; 43(2): 324-8. doi: <https://doi.org/10.1111/ijlh.13354>.
 9. Elshazli RM, Toraih EA, Elgaml A, El-Mowafy M, El-Mesery M, Amin MN, et al. Diagnostic and prognostic value of hematological and immunological markers

- in COVID-19 infection: A meta-analysis of 6320 patients. PLoS One. 2020; 21;15(8):e0238160. DOI: <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0238160>
10. Protocolo de actuación nacional para la COVID-19. Protocolo versión 1.6. La Habana: Ministerio de Salud Pública de Cuba, 2021. Disponible en <https://instituciones.sld.cu/pdvedado/files/2021/02/PROTOCOLO-V.6-FEB.pdf>
 11. Yang Z, Hu Q, Huang F, Xiong S, Sun Y. The prognostic value of the SOFA score in patients with COVID-19: A retrospective, observational study. *Medicine*. 2021; 13;100(32):e26900. DOI: <https://doi.org/10.1097/MD.00000000000026900>
 12. Cervellin G, Schuetz P, Lippi G. Toward a holistic approach for diagnosing sepsis in the emergency department. *Adv Clin Chem*. 2019;92:201-216. doi: <https://doi.org/10.1016/bs.acc.2019.04.004>
 13. Zhou F, Yu T, Du R, Fan G, Liu Y, Liu Z, et al. Clinical course and risk factors for mortality of adult inpatients with COVID-19 in Wuhan, China: a retrospective cohort study. *Lancet*. 2020 Mar 28;395(10229):1054-62. DOI: [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)30566-3](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)30566-3)
 14. Zhou F, Wang Y, Liu Y, Liu X, Gu L, Zhang X, et al. Disease severity and clinical outcomes of community-acquired pneumonia caused by non-influenza respiratory viruses in adults: a multicentre prospective registry study from the CAP-China Network. *Eur Respir J*. 2019; 1;54(2):1802406. DOI: <https://doi.org/10.1183/13993003.02406-2018>
 15. Luan YY, Yin CH, Yao YM. Update Advances on C-Reactive Protein in COVID-19 and Other Viral Infections. *Front Immunol*. 2021;10;12:720363. DOI: <https://doi.org/10.3389/fimmu.2021.720363>
 16. Zhou G, Zhang T, Li B, Wang Y, Chen Z, Wang X. Neutrophil-to-lymphocyte ratio predicts critical illness patients with 2019 coronavirus disease in the early stage. *J Transl Med*. 2020;20;18(1):206. DOI: <https://doi.org/10.1186/s12967-020-02374-0>
 17. Haghjooy Javanmard S, Vaseghi G, Manteghinejad A, Nasirian M. Neutrophil-to-Lymphocyte ratio as a potential biomarker for disease severity in COVID-19

- patients. J Glob Antimicrob Resist. 2020; 22: 862-3. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.jgar.2020.07.029>
18. Striger D, Braude P, Myint PK, Evans L, Collins JT, Verduri A, et al. The role of C-reactive protein as a prognostic marker in COVID-19. Int J Epidemiol. 2021;17;50 (2):420-9. DOI: <https://doi.org/10.1093/ije/dyab012>
19. Vaquero-Roncero LM, Sánchez-Barrado E, Escobar-Macias D, Arribas-Pérez P, González de Castro R, González-Porrás JR, et al. Proteína C reactiva y escala SOFA: una simple escala como factor predictivo temprano de la necesidad de cuidados críticos en los pacientes con neumonía causada por COVID-19 en España. Rev Esp Anestesiol Reanim.2021;68(9):513-22. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.redar.2020.11.014>

Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener conflicto de interés en esta investigación.

Contribución de autoría

Conceptualización: Yudania Reyes Cepero

Curación de datos: Yudania Reyes Cepero, Geronimo Herrera Mendoza

Análisis formal: Yudania Reyes Cepero, Geronimo Herrera Mendoza

Investigación: Yudania Reyes Cepero, Geronimo Herrera Mendoza, Abel Alfonso Aquino Reyes, Angel Alfonso Aquino Perna, Edisley Zaila Lago

Metodología: Yudania Reyes Cepero, Geronimo Herrera Mendoza, Abel Alfonso Aquino Reyes, Angel Alfonso Aquino Perna, Edisley Zaila Lago

Supervisión: Yudania Reyes Cepero, Geronimo Herrera Mendoza, Abel Alfonso Aquino Reyes, Angel Alfonso Aquino Perna, Edisley Zaila Lago

Validación: Yudania Reyes Cepero, Geronimo Herrera Mendoza, Abel Alfonso Aquino Reyes, Angel Alfonso Aquino Perna, Edisley Zaila Lago

Redacción – borrador original: Yudania Reyes Cepero, Geronimo Herrera Mendoza, Abel Alfonso Aquino Reyes, Angel Alfonso Aquino Perna, Edisley Zaila Lago

Redacción – revisión y edición: Yudania Reyes Cepero