



**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MEXICO  
FACULTAD DE MEDICINA  
DIVISION DE ESTUDIOS DE POSGRADO E  
INVESTIGACIÓN**

**UNIDAD MEDICA DE ALTA ESPECIALIDAD  
HOSPITAL DE ESPECIALIDADES  
CENTRO MÉDICO NACIONAL SIGLO XXI  
“DR. BERNARDO SEPULVEDA GUTIÉRREZ”**

**TITULO**

**“CARACTERÍSTICAS DEL SEDIMENTO URINARIO EN PACIENTES CON LESIÓN  
RENAL AGUDA POR SARS-CoV-2”**

**TESIS**

**PARA OBTENER EL TITULO DE ESPECIALISTA  
EN NEFROLOGÍA**

**PRESENTA:**

**DRA. YESICA SUSANA MENDOZA HERNANDEZ**

**TUTORES:**

**DRA. FABIOLA PAZOS  
DR. GUILLERMO CASTELLANOS**



**CIUDAD DE MÉXICO, FEBRERO 2022.**



Universidad Nacional  
Autónoma de México



**UNAM – Dirección General de Bibliotecas**  
**Tesis Digitales**  
**Restricciones de uso**

**DERECHOS RESERVADOS ©**  
**PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL**

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.



INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL  
DIRECCIÓN DE PRESTACIONES MÉDICAS



**Dictamen de Aprobado**

Comité Local de Investigación en Salud **3601**  
HOSPITAL DE ESPECIALIDADES Dr. BERNARDO SEPULVEDA GUTIERREZ, CENTRO MEDICO NACIONAL SIGLO XXI

Registro COFEPRIS **17 CI 09 015 034**  
Registro CONSIDETICA **CONBIOETICA 09 CEI 023 2017082**

FECHA **Hortax, 25 de mayo de 2021**

**Mtra. FABIOLA PAZOS PEREZ**

**PRESENTE**

Tengo el agrado de notificarle, que el protocolo de investigación con título **Características del sedimento urinario en pacientes con lesión renal aguda por SARS-CoV-19** que sometió a consideración para evaluación de este Comité, de acuerdo con las recomendaciones de sus integrantes y de los revisores, cumple con la calidad metodológica y los requerimientos de ética y de investigación, por lo que el dictamen es **APROBADO**.

Número de Registro Institucional  
R-2021-3601-054

De acuerdo a la normativa vigente, deberá presentar en junio de cada año un informe de seguimiento técnico acerca del desarrollo del protocolo a su cargo. Este dictamen tiene vigencia de un año, por lo que en caso de ser necesario, requerirá solicitar la reaprobación del Comité de Ética en Investigación, al término de la vigencia del mismo.

ATENTAMENTE

**Dr. Carlos Freddy Cuevas García**  
Presidente del Comité Local de Investigación en Salud No. 3601

imprimir

**IMSS**

SALA DE ATENCIÓN AL PACIENTE

## INDICE

I. RESUMEN:	4
II. MARCO TEORICO	6
Sedimento urinario	10
Hallazgos histológicos en biopsia renal	12
SARS-COV-2 en orina	14
Examen general de orina	16
III. JUSTIFICACION	24
IV. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA	25
V. HIPÓTESIS	25
a. Hipótesis verdadera (H1)	25
b. Hipótesis nula (H0)	25
VI. OBJETIVOS	25
a. Objetivo general	25
b. Objetivo Especifico	25
VII. MATERIAL Y MÉTODO	26
a. Universo de estudio:	26
b. Tipo de estudio	26
c. Tamaño de la muestra	26
d. Criterios de selección	27
• Criterios de inclusión	27
• Criterios de Exclusión	27
• Criterio de Eliminación	27
e. Descripción de variables	28
f. Proceso de recolección de la información	32
g. Fuente de datos	35
VIII. CONSIDERACIONES ÉTICAS	35
IX. RECURSOS HUMANOS	37
X. RECURSOS MATERIALES	38
XI. RESULTADOS	39
XII. DISCUSION	50
XIII. CONCLUSIONES	59
XIV. BIBLIOGRAFIA:	60
XV. ANEXOS	63

## I. RESUMEN:

### Características del sedimento urinario en pacientes con lesión renal aguda por SARS-CoV-2

**Introducción:** Actualmente se informa una incidencia promedio de LRA del 28.6% en los pacientes con neumonía por SARS-CoV-2, siendo más frecuente en los pacientes críticos; encontrando una asociación significativa entre su presencia y mortalidad la cual alcanza hasta el 52%. Varios estudios han descrito la presencia de anomalías en el sedimento urinario (SU) en este tipo de pacientes; la proteinuria subnefrótica se presenta en hasta el 63% de los casos mientras que la hematuria en el 26.7%. Sin embargo, son pocos los estudios en los que se describen los hallazgos microscópicos del SU, los cuales a su vez se han relacionado con las características del SU encontradas en la necrosis tubular aguda (NTA). Esta descripción va de la mano con hallazgos post mortem en riñones de pacientes fallecidos con COVID-19 que reveló NTA como la característica predominante en el 100% de los casos. A pesar de lo anterior, se desconoce la evolución y características del SU y del examen general de orina (EGO) en la LRA en el contexto de infección por SARS-CoV2 y si estas características tienen implicaciones en el requerimiento de terapia de reemplazo renal (TRR).

**Objetivo:** Describir las características del SU y el EGO en pacientes con LRA con infección por SARS-CoV-2 y determinar su asociación con el requerimiento de TRR.

**Material y métodos:** Es un estudio analítico, transversal y prospectivo, con muestreo no probabilístico por conveniencia, realizado en el Hospital de Especialidades de Centro Médico Nacional Siglo XXI, en el periodo comprendido de Abril a Mayo de 2021. Se incluyeron pacientes con prueba confirmatoria para SARS-CoV-2 con elevación de creatinina sérica mayor a 0.3 mg/dl de su valor basal, y se clasificaron como LRA estadio 1, 2 o 3 de acuerdo a KDIGO. Se tomaron del expediente clínico datos demográficos como la edad, peso, talla, género, niveles séricos de creatinina, volumen urinario en 24 horas, EGO, presencia de diabetes e hipertensión y si requirió terapia de reemplazo renal. Con las medidas de seguridad adecuadas se tomaron las muestras de orina para ser analizadas por un patólogo de esta unidad hospitalaria quien realizó el análisis microscópico del SU, según los hallazgos obtenidos se dio un puntaje con base al número de cilindros granulados y al número de células del epitelio renal tubular utilizando el diseño realizado y validado por Perazella. Se realizó un análisis exploratorio de las variables cuantitativas para determinar su normalidad y se expresaron en medias y desviación estándar o medianas y rango intercuartil según fue el caso. Las variables cualitativas se expresaron en porcentajes. Se realizó análisis multivariado para determinar la asociación entre los hallazgos de SU y del EGO en el requerimiento de terapia de reemplazo renal.

**Resultados:** Se incluyeron un total de 55 pacientes con prueba RT-qPCR positiva para SARS-COV-2, 32 de ellos con LRA y 23 sin LRA. Del grupo con LRA el 78% (n=25) fueron hombres, con una mediana de edad de 66.5 (30-80) años; 56% (n=18) de los pacientes eran portadores de diabetes mellitus tipo 2 y 66% (n=21%) de hipertensión arterial sistémica. El 38% se clasificó como KDIGO 1, el 9% como KDIGO 2 y 53% como KDIGO 3. Nueve de los 32 pacientes (28%) ameritaron hemodiálisis y 4 (13%) terapia continua de reemplazo renal. Hubo diferencia significativa entre los grupos en los niveles de potasio, calcio, fósforo, albúmina y ácido úrico ( $p=0.000$ ,  $p=0.011$ ,  $p=0.005$ ,  $p=0.049$  y  $p=0.000$ , respectivamente). El 56% de los pacientes con LRA presentó acidosis metabólica. La presencia de hemoglobinuria en los pacientes con LRA se presentó en el 92% en contraste con el 4% de los pacientes sin LRA ( $p=0.005$ ), lo cual se relacionó con un riesgo casi 11 veces mayor de requerir TRR (OR=10.8, IC 95% 1.1-105.6,  $p=0.04$ ). El 91% de los pacientes con LRA presentaron más de 2 eritrocitos en el sedimento urinario, relacionándose con un riesgo 8 veces mayor de requerir TRR (OR=8.1, IC 95% 1.04-62.8,  $p=0.045$ ). Un índice de Perazella >2 se relacionó con el diagnóstico de NTA (OR=5.5, IC 95% 1.5-26.3,  $p=0.03$ ). Aunque la proteinuria se presentó en el 74% y la leucocituria en el 100% de los pacientes con LRA y fue una diferencia significativa con respecto a los pacientes sin LRA ( $p < 0.0075$  y  $p < 0.05$ , respectivamente), estas no se encontraron como factores de riesgo para requerir TRR. Además, la presencia de cristales de ácido úrico se observó en el 33% de los pacientes con LRA, diferencia significativa ( $p < 0.05$ ) en relación a los pacientes sin LRA donde solo se encontraron en el 9%.

**Conclusiones:** En el sedimento urinario de pacientes con COVID-19 y LRA predominó la presencia de hemoglobinuria, eritrocituria, proteinuria y cristales de ácido úrico. Siendo los dos primeros factores de riesgo para requerimiento de TRR, por lo que el análisis del EGO y del SU podría ser una herramienta no invasiva para predecir el requerimiento de diálisis en pacientes con LRA e infección por SARS CoV-2.

<b>1. DATOS DEL ALUMNO</b>	
APELLIDO PATERNO APELLIDO MATERNO NOMBRE TELEFONO UNIVERSIDAD FACULTAD O ESCUELA CARRERA/ESPECIALIDAD NO. DE CUENTA CORREO ELECTRONICO	MENDOZA HERNANDEZ YESICA SUSANA (044) 44 22 06 50 86 UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MEXICO Facultad de medicina Nefrología 51922027-4 yesicasusanamh1304@gmail.com
<b>2.- DATOS DEL TUTOR</b>	
TUTOR PRINCIPAL	DRA. FABIOLA PAZOS PÉREZ Especialista en Nefrología Médico adscrito al servicio de Nefrología Hospital de Especialidades Centro Médico Nacional siglo XXI Teléfono: 562 76900, extensiones 21452, 21422 E-Mail: drapazos.nefro@gmail.com
<b>3.- DATOS DEL TUTOR</b>	
TUTOR PRINCIPAL	DR. GUILLERMO CASTELLANOS Especialista en Anatomía Patológica Médico adscrito al servicio de Patología Hospital de Especialidades Centro Médico Nacional siglo XXI Teléfono: 55 40 94 28 35 E-Mail: patologik@yahoo.com.mx
<b>4.- DATOS DE LA TESIS</b>	
TITULO NO. DE PÁGINAS AÑO NÚMERO DE REGISTRO	Características del sedimento urinario en pacientes con lesión renal aguda por SARS-CoV-2. 66 2022 R-2120-3601-054

## II. MARCO TEORICO

Desde su aparición en diciembre de 2019 en Wuhan, China, la infección por el coronavirus 2 del síndrome respiratorio agudo severo (SARS-CoV-2) que conduce a la enfermedad por coronavirus 2019 (COVID-19) se ha convertido rápidamente en una pandemia mundial, con 11.3 millones de casos reportados al 6 de Julio de 2020; lo que ha provocado una gran cantidad de muertes y enormes pérdidas económicas (1). Siendo identificada por la Organización Mundial de la Salud como la sexta emergencia de salud pública de importancia internacional (2).

El signo clínico inicial para la detección de COVID-19 fue neumonía; sin embargo, también se reportaron daño a otros órganos, incluidos los riñones. Algunos casos de neumonía por COVID-19 se presentaron con lesión renal (3,4). La lesión renal aguda (LRA) es un síndrome clínico heterogéneo que tiene múltiples etiologías, patogénesis variable y resultados diversos (5); es frecuente en pacientes críticos, en particular en aquellos con infecciones graves, y se ha asociado con una importante morbilidad y mortalidad (6).

La última clasificación de LRA propuesta por el grupo de trabajo de lesión renal aguda de *KDIGO* (Kidney Disease Improving Global Outcomes 2012), se basa en las clasificaciones *RIFLE* y *AKIN* (Acute Kidney Injury Network) y tiene el objetivo de unificar la definición de LRA. De acuerdo a la definición de *KDIGO*, la LRA se diagnostica por un aumento absoluto en creatinina sérica, al menos 0.3 mg / dl dentro de las 48 horas, un aumento del 50% en creatinina sérica desde el inicio en

siete días o un volumen de orina de menos de 0.5 ml / kg / h durante al menos seis horas (7,8). *Tabla 1.*

<b>TABLA 1: Clasificación KDIGO para lesión renal aguda</b>		
<b>Estadio KDIGO</b>	<b>Criterio Creatinina</b>	<b>Criterio Flujo Urinario</b>
<b>Estadio KDIGO 1</b>	1.5–1.9 veces el valor basal ó Aumento absoluto de creatinina sérica $\geq 0.3$ mg / dL	Flujo urinario < 0.5 ml/kg/hora durante 6 a 12 horas
<b>Estadio KDIGO 2</b>	Creatinina sérica $\geq 2.0$ –2.9 veces la línea base	Flujo urinario < 0.5 ml/kg/hora por $\geq 12$ horas.
<b>Estadio KDIGO 3</b>	Creatinina sérica $\geq 3.0$ veces el valor basal ó Aumento de sCr a $\geq 4.0$ mg / dL ( $\geq 353.6$ $\mu\text{mol}$ / L) ó Iniciación de la terapia de reemplazo renal ó En pacientes <18 años, disminución de eGFR a <35 mL / min por 1.73 m <sup>2</sup>	Flujo urinario < 0.3 ml/kg/hora por > 24 horas o anuria por $\geq 12$ horas.
Fuente: <i>Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) Acute Kidney Injury Work Group: KDIGO clinical practice guideline for acute kidney injury. Kidney Int Suppl. 2012; 2: 1–138.</i>		

Además, la LRA se clasifica como pre renal, intrínseca o posrenal y clínicamente se describe como oligúrica (<400 ml/24 horas), anúrica (<100 ml/24 horas) o no oligúrica (>400 ml/24 horas) (8).

Inicialmente, se prestó poca atención a la incidencia de LRA en pacientes con COVID 19 y la afectación renal se consideró insignificante. Sin embargo, existe una creciente evidencia de que la LRA es prevalente en pacientes con COVID-19 y que el SARS-CoV-2 invade específicamente los riñones (9). En un informe reciente de más de 5000 pacientes de una gran red de salud en el área metropolitana de Nueva York, el 37% de los pacientes hospitalizados desarrollaron LRA, el 46.5% fue estadio 1, el 22.4% estadio 2 y el 31.1% estadio 3 de *KDIGO*; el 14% requirió terapia de reemplazo renal. El 37.3% presentó LRA a su ingreso hospitalario o la desarrolló dentro de las 24 horas posteriores al ingreso. Entre los pacientes que requirieron ventilación mecánica, el 89.7% desarrollaron LRA, siendo el 65.5% de ellos LRA grave (estadios 2 y 3); en comparación con el 21.7% en pacientes no ventilados, de los cuales solo el 6.7% presentó LRA grave (10).

El desarrollo de LRA en el contexto de la infección por COVID-19 se ha identificado como un factor de riesgo independiente de mortalidad hospitalaria (1). Siendo así la LRA un factor bien reconocido de mal pronóstico. (2, 6, 9, 11).

La comprensión fisiopatológica de la LRA relacionada con COVID-19 aún no se ha dilucidado (10). Actualmente se sugieren tanto mecanismos de daño específicos como inespecíficos (9).

Los mecanismos específicos de LRA relacionada con COVID-19 son la lesión celular directa resultante de la entrada viral a través del receptor de enzima convertidora de angiotensina 2 (ACE2) que se expresa altamente en el riñón en

las células del túbulo proximal así como en los podocitos. La entrada del virus puede ser responsable de la disfunción de los podocitos, que conduce a enfermedades glomerulares como la glomeruloesclerosis focal y segmentaria (FSGS) y la lesión tubular proximal que conduce a la necrosis tubular aguda (NTA) (6). La evidencia de tropismo renal, incluida la detección de ARN viral y viriones principalmente en las células glomerulares, ha suscitado la preocupación de que la infección directa por SAR-CoV-2 podría contribuir a la lesión renal, incluso en pacientes con infección por SARS-CoV-2 que no están críticamente enfermos. (12, 13).

El SARS-CoV-2 es responsable de una activación desequilibrada del sistema renina angiotensina aldosterona que promueve la disfunción glomerular, fibrosis, vasoconstricción e inflamación. Además, la infección por SARS-CoV-2 también desencadena la activación de la coagulación, lo que lleva a lesiones vasculares renales como los glomérulos isquémicos y la necrosis fibrinoide (6). La obstrucción de los capilares glomerulares por los glóbulos rojos y la elevación de las citocinas inducidas por la infección grave también participan en la génesis de LRA (9).

Los mecanismos no específicos incluyen alteraciones hemodinámicas. Muchos pacientes experimentaron fiebre prolongada, taquipnea y problemas gastrointestinales, lo que podría conducir a hipovolemia y posterior LRA prerrenal. La nefrotoxicidad también puede estar involucrada; debido al uso de medios de contraste radiográficos utilizados para investigar eventos tromboembólicos; así como el uso de fármacos nefrotóxicos, especialmente antibióticos, terapia antiviral o medicina tradicional (9).

Otros mecanismos podrían contribuir al desarrollo de LRA en pacientes con síndrome de dificultad respiratoria aguda (SDRA), que es la principal causa de ingreso en pacientes con infección grave por SARS-CoV-2. Entre ellos se encuentra el deterioro del intercambio de gases, la hipoxemia grave, las alteraciones hemodinámicas como la elevación de la presión venosa central, el aumento de la presión intratorácica o la sobrecarga de volumen. Aunque hay un bajo nivel de evidencia clínica, varios estudios fisiológicos sugirieron que las altas presiones intratorácicas y presión positiva al final de la espiración (PEEP) podrían influir en la producción de orina y la filtración glomerular. Finalmente, los efectos inflamatorios de la ventilación mecánica invasiva per se, especialmente cuando se aplica una estrategia no protectora, también podrían contribuir a la LRA. (1, 9, 10).

Las etiologías de la LRA en pacientes con COVID-19 son variables y van desde la hiperazoemia prerrenal hasta la lesión tubular secundaria a una agresión isquémica o una toxina ( por ejemplo, mioglobina en rabdomiólisis) (25).

### **Sedimento urinario**

Paralelamente a la disfunción renal definida por un aumento en la creatinina sérica, varios estudios han resaltado anomalías en el sedimento urinario de pacientes con infección por SARS-CoV-2 (9).

La proteinuria se ha observado comúnmente durante la infección por SARS-CoV-2 y se informa en hasta el 63% de los casos; en la mayoría de los casos es de baja abundancia, clasificada en 1+ en la tira reactiva urinaria, lo que probablemente

refleja una lesión tubular. En algunos casos, la proteinuria es abundante o está constituida por albúmina que sugiere alteración glomerular. La hematuria se informó en el 26.7% de los pacientes (2, 9, 11, 15).

Tanto la proteinuria como la hematuria están fuertemente asociadas con un aumento de la mortalidad hospitalaria; sin embargo, son pocos los estudios en los que se han descrito los hallazgos microscópicos del sedimento urinario en estos pacientes (2, 11).

En un estudio observacional prospectivo realizado por Hernández Cesar y colaboradores; de un total de 161 pacientes con diagnóstico de infección por SARS-CoV-2 y LRA se realizó un examen microscópico de SU a 20 pacientes. La mayoría de los hallazgos de SU fueron consistentes con las características de NTA, la cual se atribuyó a la inestabilidad hemodinámica relacionada con el choque, el agotamiento prolongado del volumen y la reducida ingesta oral. Se observaron cilindros granulares en el 75% de los casos, mientras que el 50% de las muestras revelaron presencia de cilindros cerosos, y una fracción más pequeña contenía cilindros de células epiteliales tubulares renales. Tres pacientes se sometieron a biopsia renal debido a proteinuria en rango nefrótico y se encontraron datos de glomerulopatía colapsante junto con NTA. En 6 de 6 casos en que no se pudo identificar una causa clara de LRA por razones clínicas, se encontraron características de NTA, lo que sugiere que esta última también puede ser la etiología de LRA incluso en aquellos casos etiquetados con LRA de causa inexplicable. Destacando la utilidad del examen microscópico de SU en el contexto de LRA relacionada con SARS-CoV-2 para confirmar la sospecha de

NTA o para establecer un diagnóstico de LRA intrínseca y sugiere fuertemente que la NTA es la forma primaria de LRA en COVID-19 (15).

### **Hallazgos histológicos en biopsia renal**

En una cohorte de Nueva York, en la que se examinaron los riñones post mortem de 42 pacientes que murieron por COVID-19, la evaluación histológica de la necropsia reveló la NTA, como el principal hallazgo patológico que se correlacionaba con un antecedente de LRA, la cual fue típicamente leve en relación con el grado de elevación de creatinina. La inflamación intersticial fue sólo leve y localizada en todas las autopsias, excluyendo así la nefritis intersticial aguda como causa de LRA (1).

Una serie de autopsias realizada en China informó que 9 de 26 pacientes tenían LRA caracterizada principalmente por lesión tubular proximal difusa y que algunos tenían necrosis franca y evidencia ultraestructural e inmunohistoquímica de infección viral directa del riñón (12); sin embargo, no se estableció evidencia de infección por virus en el riñón sobre la base de la hibridación del ARN *in situ* y el examen ultraestructural (12).

En una serie de diez biopsias renales de pacientes con LRA e infección por COVID-19 realizada en Nueva York, EUA; todas las muestras mostraron grados variables de necrosis tubular aguda, siendo la isquemia el desencadenante más común. Un paciente tenía cilindros de mioglobina generalizados, asociado a cuadro de rabdomiólisis; dos pacientes tenían hallazgos de microangiopatía

trombótica (MAT), uno glomerulonefritis crecentica pauciinmune y otro glomeruloesclerosis focal y segmentaria con características de glomerulopatía colapsante. Aunque se había confirmado una infección por SARS-CoV-2 mediante RT-PCR, la tinción inmunohistoquímica de las muestras de biopsia renal para el SARS-CoV-2 fue negativa en los diez pacientes (25).

Varios estudios e informes de pacientes también sugirieron la presencia de partículas virales en los podocitos y las células epiteliales de los túbulos sobre la base de los hallazgos de microscopía electrónica en su tejido (12 , 26). Estos estudios a menudo carecen de una confirmación consistente mediante tinción inmunohistoquímica o hibridación *in situ*. La identidad de las partículas de tipo viral en algunas publicaciones ha sido cuestionada por otras porque numerosos componentes intracelulares exhiben una morfología de tipo viral, incluyendo vesículas recubiertas de clatrina y cuerpos multivesiculares (25).

Se han reportado varios casos de glomerulopatía colapsante como el hallazgo más común en la biopsia renal con COVID-19 (27). La lesión podocitaria inducida por citocinas es frecuente, particularmente en pacientes de ascendencia africana con un estado de portador de las variantes de alto riesgo de enfermedad renal del gen APOL1. La presencia de variantes de alto riesgo del gen APOL1 confiere un riesgo mucho mayor de glomerulopatía colapsante (26,27).

El COVID-19 severo se ha asociado con hipercoagulabilidad. Ha habido informes de autopsias que demuestran microtrombos en varios órganos, incluido el pulmón. Las células endoteliales con alta expresión de la enzima convertidora de

angiotensina 2 son células diana de COVID-19 que pueden resultar en disfunción de las células endoteliales. Ha habido datos recientes sobre la infección por COVID-19 que sugieren la activación de la vía alternativa y de la lectina. Es posible que la infección por COVID-19 sirviera como un "segundo golpe" en pacientes predispuestos a microangiopatía trombotica por el uso de gemcitabina y un defecto del complemento subyacente (25).

Aunque la NTA es el hallazgo de biopsia renal más común en las series de biopsias recientes, la glomerulopatía colapsante es probablemente la enfermedad glomerular más común (26). Las vasculitis y MAT son raras y pueden ser el resultado de desencadenantes de "segundo golpe" en pacientes con predisposición (25).

### **SARS-COV-2 en orina**

El SARS-CoV-2 infecta preferentemente las células del tracto respiratorio, pero su afinidad directa por órganos distintos de los pulmones sigue estando poco definida (13).

En un estudio donde se cuantificó la carga viral del SARS-CoV-2 en muestras de tejido de necropsias obtenidas de 22 pacientes que habían muerto por Covid-19, se obtuvo que los niveles más altos de copias de SARS-CoV-2 por célula se detectaron en el tracto respiratorio, mientras que se detectaron niveles más bajos en los riñones, hígado, corazón, cerebro y sangre (13).

Varios estudios han investigado la presencia del virus COVID-19 en la orina de pacientes infectados así como la probabilidad de transmisión de la infección a través de la orina, algunos han demostrado la ausencia de ARN de SARS-CoV-2 por medio de la reacción en cadena de la transcriptasa inversa-polimerasa en tiempo real (rRT-PCR) en orina (16, 17).

Un meta análisis realizado por Kashi Amir H, et al., donde se analizaron 33 estudios publicados en el periodo de diciembre de 2019 hasta el 6 de mayo de 2020; la tasa de presencia de ARN de SARS-CoV-2 en muestras de orina fue del 3.7%; con carga viral urinaria baja reportada en la mayoría de los informes. Destacando así la baja frecuencia de presencia de COVID-19 en la orina de individuos infectados y el potencial de virus aislados para efectos citopáticos (18).

Aunque la presencia reportada de virus demostrable por RT-PCR nos lleva a concluir que es probable que el SARS-CoV-2 esté presente en niveles muy bajos en el parénquima renal y orina; se ha recomendado mantener y fortalecer las medidas de bioseguridad y elementos de protección personal para el trabajo con muestras sospechosas de infección. La Sociedad Nacional de anatomía patológica e histología de Italia recomienda que el material deberá ser transportado al laboratorio de patología en doble contenedor hermético y bolsa de plástico, especialmente si se trata de expectoraciones o citología oral (19).

El personal que manipule este tipo de especímenes deberá portar el equipo de protección personal (mascarilla N95, guantes desechables de manga larga, cubre

calzado desechable, etc.) y trabajar con una campana de extracción destinada solo para esta finalidad. Las laminillas con material se fijan con alcohol al 70%, si se considera necesario puede agregarse a la solución fijadora etanol al 99%; aunque es la forma más segura de manipular las muestras, la calidad del espécimen puede alterarse (19).

### **Procedimiento:**

1. Fijar los especímenes en alcohol etílico al 96%.
2. Centrifugar a 600 g por 10 minutos o 1200 g por 5 minutos.
3. Eliminar el sobrenadante
4. Agregar 30 ml de CytoLyt para reducir el riesgo de contaminación biológica.
5. Centrifugar a 600 g por 10 minutos.
6. Eliminar el sobrenadante
7. Resuspender el botón
8. Evaluar el material y, si es necesario, repetir el paso 5
9. Proceder al procesamiento que se siga en el laboratorio de patología (ThinPrep 2000, ThinPrep 5000, etc.)

### **Examen general de orina**

El examen general de orina es una de las pruebas más solicitadas de manera rutinaria para el estudio y/o valoración de pacientes con padecimientos renales, en la cual se realiza el análisis químico (pH, glucosa, urobilinógeno, etc.), análisis

físico (color, aspecto) y de manera conjunta el análisis microscópico del SU en busca de elementos formes (eritrocitos, leucocitos, bacterias, cilindros, etc.) (20).

Para la adecuada obtención y preparación de una muestra, la orina se recoge en un recipiente limpio y deberá examinarse dentro de las primeras 2 h de haberse realizado la micción. La orina puede ser recolectada por micción espontánea, técnica de chorro medio y/o cateterismo estéril (20).

Para el análisis del SU, se debe colocar 10 ml a 15 ml de orina a 1.500 a 3.000 rpm durante cinco minutos. El sobrenadante se decanta y el sedimento se resuspende en el líquido restante. Una sola gota se transfiere a un portaobjetos de vidrio limpio y se aplica un cubreobjetos y observar al microscopio convencional. Las tinciones básicas incluyen la tinción Sternheimer (tinción S) y la tinción Sternheimer-Malbin (tinción SM), Sudan III, Prescott-Brodie (tinción de PB), azul de Berlín, Tinción de Hansel, Tinción de Lugol (20).

Para el análisis microscópico se debe observar inicialmente la preparación con un aumento final 100x para obtener una visión general del SU. Todos los elementos identificados deberán confirmarse en un aumento 400x para evitar el reporte y/o lectura de múltiples artefactos (20).

**Leucocitos.** Pueden entrar en cualquier punto del tracto urinario. En condiciones normales podemos observar hasta 2 leucocitos por campo de alto poder en hombres y 5 leucocitos por campo en mujeres. El incremento de leucocitos en la orina está asociado con procesos inflamatorios e infecciosos (pielonefritis) (21,22).

**Eritrocitos.** Pueden provenir de cualquier punto del tracto urinario y aparecer en diversas formas. Normalmente no aparecen eritrocitos en la orina; sin embargo, no deben estar presentes más de 4 glóbulos rojos por campo de alto poder. Se pueden detectar eritrocitos isomórficos (postglomerulares) y eritrocitos dismórficos (glomerulares), los cuales se asocian frecuentemente con cilindros, incluidos cilindros eritrocitarios o proteinuria (21,22).

**Células epiteliales.** Pueden provenir de cualquier sitio del tracto urinario. Normalmente se encuentran algunas células epiteliales en la orina como resultado del desprendimiento normal de células viejas. Existen tres tipos: tubulares, de transición y columnares (21,22).

- **Las células de los túbulos renales:** Pueden ser planas, cúbicas o cilíndricas según la ubicación, con bordes irregulares. Sugiere daño tubular, producido en pielonefritis, necrosis tubular aguda, nefritis tubulointersticial (por metales pesados, salicilatos y agentes anticancerígenos), nefropatía diabética y hepatitis acompañada de ictericia.
- **Las células uroteliales:** Son redondeadas, piriformes o con proyecciones apendiculares. Revisten el tracto urinario desde la pelvis renal hasta la porción proximal de la uretra. Asociadas con inflamación (cistitis, pielonefritis), tuberculosis y lesiones mecánicas (catéteres JJ y cálculos ureterales).
- **Las células columnares:** Son pequeñas, cilíndricas, rectangulares o en forma de lágrima. Proviene de la uretra, vagina, útero y próstata. Se observan en inflamación (uretritis prostatica, hiperplasia prostática, durante la menstruación) y

lesión mecánica del tracto urinario debido a la inserción de catéter o después de la derivación del conducto ileal del tracto urinario.

**Cilindros.** Los cilindros son elementos formados utilizando la luz del túbulo renal como plantilla y, por lo tanto, tienen forma cilíndrica principalmente. El componente de la matriz es un precipitado gelatinoso solidificado compuesto de mucoproteína Tamm-Horsfall, que es secretada por las células epiteliales tubulares renales y una pequeña cantidad de proteínas plasmáticas. La aparición de cilindros indica que la luz del túbulo renal se ocluyó temporalmente, seguido del restablecimiento del flujo de orina. Su formación por lo general tienen lugar en los túbulos distales y colectores, ya que es ahí donde la orina alcanza su concentración y acidificación máximas. Se disuelven en orina alcalinas, en orinas neutras de densidad 1,003 o menos (21,22).

Tienen casi siempre origen renal y constituyen importantes indicadores de enfermedad renal intrínseca. Pueden estar presentes en los casos de daño glomerular, de daño tubular, de inflamación renal y de infección renal. En el análisis del SU podemos encontrar diferentes tipos de cilindros:

**Cilindro hialino.** Están formados por la proteína de Tamm-Horsfall gelificada y pueden contener algunas inclusiones. De morfología cilíndrica con extremos redondeados y lados largos paralelos, transparentes y poco birrefringentes. Pueden encontrarse en individuos sanos, particularmente en deshidratación asociada con ejercicio intenso. Además, en pacientes con proteinuria relacionada con la enfermedad renal, trastornos del flujo sanguíneo sistémico y terapia con

diurético. Se presentan con frecuencia de 10 cilindros por campo de alto poder (21,22).

**Cilindro granuloso.** Es un cilindro hialino con diferentes grados de saturación por material granular de origen proteico y tamaño uniforme distribuido a lo largo del cilindro. Se pueden observar en pielonefritis, infección viral, intoxicación crónica por plomo, etc. (21,22).

**Cilindro eritrocitario.** Su aspecto es la de un cilindro hialino con abundantes eritrocitos en su interior y es indicador de glomerulonefritis o vasculitis ya que es de origen renal. Siempre son patológicos. Si los hematíes se encuentran aún intactos y su forma puede detectarse se denominan cilindros eritrocitarios. Si se produce degeneración del cilindro y este pasa a ser un cilindro granuloso de color castaño rojizo, se trata de un cilindro hemático (21,22).

**Cilindro leucocitario.** Cilindro hialino con la presencia de abundantes leucocitos. Es indicador de enfermedad tubulointersticial (eosinófilos) o pielonefritis aguda (neutrófilos), incluso se pueden observar en glomerulopatía. La mayoría de los leucocitos que aparecen en los cilindros son neutrófilos (21,22).

**Cilindro epitelial.** Se observa un cilindro hialino cuyo contenido interno es de células epiteliales provenientes de los túbulos renales. Es consecuencia de la estasis urinaria y de la descamación de células del epitelio tubular. Se presentan en necrosis tubular aguda, nefritis intersticial, síndrome nefrítico y patologías en las cuales las células epiteliales se desprenden (21,22).

**Cilindro céreo.** Se forma como consecuencia de la falta de excreción de cilindros, lo cual permite la continua degeneración celular. Su aspecto asemeja un cilindro hialino con invaginaciones internas o muescas. Su presencia indica insuficiencia renal crónica, hipertensión maligna, amiloidosis renal y nefropatía diabética. También se ven en casos de enfermedad renal aguda, inflamación, degeneración tubular y en el rechazo del aloinjerto renal (21,22).

**Cilindros grasos.** Están compuestos de colesterol y ésteres de colesterol, los cuales se observan en pacientes con proteinuria significativa. Los cilindros grasos se ven cuando existe degeneración grasa del epitelio tubular, como en la enfermedad tubular degenerativa. Se observan con frecuencia en el síndrome nefrótico y pueden aparecer en la glomeruloesclerosis diabética, en la nefrosis lipoidea o enfermedad de cambios mínimos, en la glomerulonefritis crónica, en el síndrome de Kimmelstiel-Wilson, en el lupus y en la intoxicación renal (21,22).

**Cristales.** Se pueden ver cristales en el sedimento urinario de pacientes sanos. Los cristales de oxalato de calcio tienen una forma cuadrada refractaria de "sobre" que puede variar en tamaño. Los cristales de ácido úrico son de color amarillo a marrón anaranjado y pueden tener forma de diamante o barril. Los cristales triples de fosfato pueden ser normales, pero a menudo se asocian con orina alcalina y UTI (típicamente asociados con especies de *Proteus*). Estos cristales son incoloros y tienen una apariencia característica de "tapa de ataúd". Los cristales de cistina son incoloros, tienen una forma hexagonal y están presentes en la orina ácida, que es un diagnóstico de cistinuria. (21,22).

**Bacterias.** Se presentan frecuentemente en sedimentos urinarios a causa de contaminación uretral o vaginal. Su presencia en grandes cantidades sugiere un proceso infeccioso del tracto urinario (21,22).

En pacientes con LRA, el hallazgo en el SU de células epiteliales tubulares renales en asociación con cilindros granulares y/o cilindros epiteliales es el sello distintivo de la NTA, mientras que estos elementos rara vez se encuentran LRA pre renal. Una puntuación basada en el número de células epiteliales tubulares renales y cilindros granulares se correlaciona significativamente con la gravedad de la LRA, con los nuevos biomarcadores de orina (NGAL, KIM-1, IL-18), con la progresión de AKI, con la necesidad de diálisis y de muerte (23). Dependiendo de la causa de daño tubular se pueden ver otros elementos, estos incluyen cilindros pigmentados con mioglobina en rabdomiólisis y cilindros eritrocitarios en enfermedades glomerulares proliferativas.

El diseño realizado y validado por Perazella, fue altamente predictivo del diagnóstico final de necrosis tubular aguda (NTA); de acuerdo a los hallazgos obtenidos en el análisis de microscopia urinaria se otorga un puntaje a cada uno de los sedimentos urinarios analizados con base al número de cilindros granulosos y al número de células del epitelio renal tubular (ETR). Tabla 2.

<b>Tabla 2. Sistema de Puntaje de Perazella basado en el número de células epiteliales renales y cilindros granulosos.</b>			
<b>Células ETR</b>	<b>Puntaje de cilindros granulosos</b>		
	<b>0 puntos (0 por campo)</b>	<b>1 punto (1-5 por campo)</b>	<b>2 puntos ( &gt;6 por campo)</b>
0 puntos (0 por campo)	0	1	2
1 punto (1-5 por campo)	1	2	3
2 punto ( >6 por campo)	2	3	4

*Fuente: Perazella M, Coca S, Hall I, Iyanam U, Kanbay M, Brewster U and Parikh R. Diagnostic Value of Urine Microscopy for Differential Diagnosis of Acute Kidney Injury in Hospitalized Patients. Clinical Journal of the American Society of Nephrology. 2008; (3): 1615-1619.*

En pacientes con una alta probabilidad previa de NTA (diagnóstico inicial de NTA), cualquier cilindro o ETR (puntaje  $\geq 2$ ) resultó en un valor predictivo positivo del 100% y un valor predictivo negativo 44% para un diagnóstico final de NTA. En pacientes con una baja probabilidad previa de NTA (diagnóstico inicial de LRA prerrenal), la falta de cilindros o ETR en el examen de sedimento urinario tuvo una sensibilidad de 0.73 y una especificidad de 0.75 para un diagnóstico final de LRA prerrenal. El valor predictivo negativo de la falta de cilindros o ETR en pacientes con baja probabilidad de enfermedad previa a la prueba fue del 91% (23).

### **III. JUSTIFICACION**

La LRA en pacientes con infección por SARS-CoV-2 es una complicación frecuente, con prevalencia de hasta el 28.6% en enfermos críticos, siendo reconocida en varios estudios como un factor de mal pronóstico.

La evaluación del sedimento urinario se ha manejado como un complemento para el diagnóstico y la gravedad de la LRA. Además, es una prueba no invasiva, con buena correlación con otros biomarcadores y excelente relación costo-beneficio. La baja presencia del virus SARS-CoV-2 en orina, permite el procesamiento de las muestras con mínimo riesgo de contagio para el personal involucrado en la manipulación de las mismas.

Hasta ahora, ha habido pocos informes sobre los hallazgos en el SU y EGO en pacientes con LRA e infección por SAR-CoV-2 y su relación con el requerimiento de terapia de reemplazo renal (TRR).

El conocer las diferencias en el SU y EGO en los pacientes con LRA e infección por SARS CoV-2 nos permitirá tener una herramienta clínica confiable de valor diagnóstico y pronóstico en la evaluación de la LRA en este grupo de pacientes.

#### **IV. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA**

¿Cuáles son las características del sedimento urinario y del exámen general de orina en pacientes con lesión renal aguda asociada a SARS-CoV2?

#### **V. HIPÓTESIS**

##### **a. Hipótesis verdadera (H1)**

Las características del sedimento urinario y del exámen general de orina en la lesión renal aguda asociada a SARS-CoV-2 es similar a los hallazgos en pacientes con LRA por otras causas.

##### **b. Hipótesis nula (H0)**

Las características del sedimento urinario y del exámen general de orina en la lesión renal aguda asociada a SARS-CoV-2 es diferente a los hallazgos en pacientes con LRA por otras causas.

#### **VI. OBJETIVOS**

##### **a. Objetivo general**

Describir las características del sedimento urinario y del examen general de orina en pacientes con lesión renal aguda asociada a SARS-CoV-2.

##### **b. Objetivo Especifico**

Determinar la asociación entre los hallazgos en el sedimento urinario y del examen general de orina en pacientes con lesión renal aguda asociada a SARS-CoV-2 con el requerimiento de terapia de reemplazo renal.

## **VII. MATERIAL Y MÉTODO**

### **a. Universo de estudio:**

Pacientes mayores de 18 años de edad con prueba RT-qPCR positiva para SARS-CoV-2 que ingresen al área COVID del hospital de Especialidades de Centro Médico Nacional Siglo XXI que cumplan la definición de LRA, en cualquier estadio de según las guías KDIGO 2012, en el periodo comprendido del 01 de Abril al 31 de Mayo del 2021.

### **b. Tipo de estudio**

Análítico, transversal y prospectivo.

El alcance de este primer estudio es la descripción del sedimento urinario en pacientes con COVID 19 que fueron atendidos en esta unidad, por lo cual se dependió de la afluencia de este tipo de pacientes a nuestro hospital, el cual no era un hospital COVID; por lo que realizar un estudio de correlación o comparación en ese momento no fue posible. Además, en ese momento se limitó el número de pacientes hospitalizados de nefrología por lo que no se contó con pacientes para un grupo comparativo.

### **c. Tamaño de la muestra**

Se realizó muestreo por conveniencia, se tomaron muestras a todos pacientes mayores de 18 años de edad con prueba RT-qPCR positiva para SARS-CoV-2 y

LRA pre renal e intrínseca en etapa 1, 2 y 3 según la clasificación de *KDIGO* hospitalizados en el área COVID del Hospital de Especialidades CMN SXXI.

#### **d. Criterios de selección**

- **Criterios de inclusión**

- Pacientes con prueba RT-qPCR positiva para SARS-CoV-2 y que cumplieran la definición operacional de LRA.
- Mayores de 18 años.

- **Criterios de Exclusión**

- Pacientes con prueba RT-qPCR negativa para SARS-COV-2.
- Enfermedad renal crónica preexistente en estadio 3 a 5 de *KDIGO*.
- LRA post renal.
- Infección de vías urinarias demostrada en el examen general de orina.

- **Criterio de Eliminación**

- Paciente que decidiera suspender su participación en el estudio en cualquier momento.

## e. Descripción de variables

Nombre de la variable	Tipo de variable	Escala de medición	Definición conceptual	Definición operacional	Unidad de medición
<b>Caso confirmado de COVID-19</b>	Cualitativa	Nominal	Persona con prueba de PCR positiva para SARS-COV-2, independientemente de sus signos y síntomas clínicos.	Identificación de infección por SARS-COV-2	Positivo o negativo
<b>Edad</b>	Cuantitativa	Continua	Tiempo transcurrido desde el nacimiento hasta el momento actual.	Tiempo transcurrido desde el nacimiento hasta el registro del paciente al momento del estudio	Años
<b>Genero</b>	Cualitativa	Nominal	Condición orgánica que distingue al hombre de la mujer y puede ser femenino o masculino	Identificación del sexo	Femenino o masculino
<b>Peso</b>	Cuantitativa	Continua	Medida resultante de la acción que ejerce la gravedad terrestre sobre un cuerpo.	Cuantificación del peso en una balanza	Kilogramos
<b>Talla</b>	Cuantitativa	Continua	Estatura de una persona, medida desde la planta del pie hasta el vértice de la cabeza.	Cuantificación de la altura en una cinta métrica.	Metros

<b>Lesion Renal Aguda</b>	Cualitativa	Nominal	Elevación abrupta de los niveles de creatinina y/o disminución del volumen urinario en las primeras 48 hrs	Incremento absoluto en la creatinina sérica igual o mayor a 0.3 mg/dL, o un incremento igual o mayor al 50% o una reducción en el volumen urinario menor a 0.5 mL/kg/h por más de seis horas	Presente o ausente
<b>Estatificación de la LRA según KDIGO</b>	Cualitativa	Nominal	Nueva clasificación de LRA desde 2017.	<p>AKIN 1. Incremento de creatinina sérica 1.5 a 1.9 veces de los valores de creatinina basal; o producción urinaria menor de 0.5 mL/kg/h por 6 a 12 horas.</p> <p>AKIN 2. Incremento de 2.0 a 2.9 veces de los valores basales de creatinina sérica; o producción urinaria menor de 0.5 mL/kg/h en un lapso mayor a 12 horas.</p> <p>AKIN 3. Incremento de 3.0 veces del valor de creatinina sérica basal o aumento mayor de 354 <math>\mu</math>mol/L o inicio de terapia de reemplazo de la función renal; o disminución de la producción urinaria menor de 0.3 mL/kg/h en más de 24 horas o anuria por 12 horas.</p>	AKIN 1 AKIN 2 AKIN 3

<b>Creatinina sérica</b>	Cuantitativa	Continua	Compuesto orgánico generado a partir de la degradación de la creatina, producto del desecho del metabolismo, filtrada por los riñones y excretada en la orina.	Determinación de la cantidad de creatinina en una muestra de sangre periférica, analizada en laboratorio con el método basado en la reacción de Jaffe.	Miligramos/ Decilitro
<b>Volumen urinario</b>	Cuantitativa	Continua	Cantidad de orina producida en un tiempo determinado. Se define como oliguria cuando el volumen de orina es < 400 ml/24 horas y anuria cuando es <100 ml/24 horas.	Medición de orina producida en 24 horas los días que se realicen las determinaciones de creatinina sérica. El resultado se dividirá entre el peso del paciente en kilogramos y entre 24 horas.	Mililitros/ kilogramo/hora
<b>Sedimento urinario</b>	Cuantitativa	Discreta	Es la precipitación coleccionada en la base de un envase de orina, contiene una mezcla de células sanguíneas rojas y blancas y varios otros componentes celulares. El sedimento de orina es examinado y evaluado microscópicamente.	Toma de una muestra de la primera orina de la mañana para centrifugación, tinción y búsqueda de células y cilindros por campo.	Se realizara un análisis cuantitativo de los elementos y se dará un puntaje con base al sistema de Puntaje de Perazella (puntaje > 0 = 2 puntos corresponde a necrosis tubular aguda)
<b>Hipertensión arterial sistémica</b>	Cualitativa	Nominal	Trastorno en el que los vasos sanguíneos mantienen una tensión persistentemente alta, con implicaciones en la salud.	PAS $\geq$ 140 mmHg o PAD $\geq$ 90 mmHg, corroborada en dos ocasiones, asentado en el expediente médico.	Presente o ausente

<b>Diabetes mellitus</b>	Cualitativa	Nominal	El termino diabetes mellitus describe varias enfermedades de metabolismo anormal de los carbohidratos que se caracterizan por hiperglucemia.	Glucosa sérica en ayuno $\geq 126$ mg/dl o glucosa $\geq 200$ mg/dl 2 horas posteriores a una carga oral de glucosa o hemoglobina glucosilada $\geq 6.5\%$ . Individuos sintomáticos con niveles de glucosa aleatorios $\geq 200$ mg/dl. Asentado en el expediente clínico.	Presente o ausente
<b>Terapia de sustitución renal</b>	Cualitativa	Nominal	Es el reemplazo de la función del riñón en pacientes con insuficiencia renal, que permite la eliminación del exceso de agua y toxinas de la sangre.	Las técnicas utilizadas incluyen la hemofiltración y hemodiálisis continuas, la hemodiálisis intermitente y la diálisis peritoneal.	Si o no
<b>Antibiótico</b>	Cualitativa	Nominal	Sustancia química producida por un ser vivo o fabricada por síntesis, capaz de paralizar el desarrollo de ciertos microorganismos patógenos, por su acción bacteriostática, o de causar la muerte de ellos por su acción bactericida.	Antibióticos usados en el tratamiento del paciente	Presente o ausente

Analgésico	Cualitativa	Nominal	Cualquier sustancia que reduce o elimina el dolor.	Analgésicos usados en el tratamiento del paciente.	Presente o ausente
------------	-------------	---------	--	--	--------------------

**f. Proceso de recolección de la información**

Este estudio se realizó en el Hospital de Especialidades de Centro Médico Nacional Siglo XXI (HE CMNSXXI), en el periodo comprendido del 1 de Abril al 31 de Mayo de 2021.

Se captaron pacientes con prueba positiva RT-qPCR para SARS-CoV-2 hospitalizados en el área COVID del HE CMNSXXI con elevación de creatinina mayor a 0.3 mg/dl que cumplían con los criterios de inclusión para el estudio. Se informó sobre el protocolo de estudio y se solicitó la autorización por medio de la firma del consentimiento informado, en caso de encontrarse el paciente en ventilación mecánica se informó del protocolo de estudio y se solicitó la autorización por medio de la firma a un familiar directo.

Según la creatinina sérica y los volúmenes urinarios del día 0 se clasificó al paciente con LRA 1, 2 o 3 de la clasificación de *KDIGO*. Estadio *KDIGO* 1 correspondió a un incremento de la creatinina sérica por  $\geq 0.3$  mg/dl o incremento de  $\geq 1.5-1.9$  veces del basal o flujo urinario  $< 0.5$  ml/kg/hora durante

6 horas a 12 horas. Estadio *KDIGO* 2 correspondió a un incremento de la creatinina sérica  $> 2-2.9$  veces desde la basal o flujo urinario  $< 0.5$  ml/kg/hora por  $> 12$  horas. Estadio *KDIGO* 3 correspondió a un incremento de la creatinina sérica a  $>3$  veces del basal o creatinina sérica  $\geq 4.0$  mg/dl o tratamiento con terapia de reemplazo renal o flujo urinario  $< 0.3$  ml/kg/hora por  $> 24$  horas o anuria por 12 horas. Para inicio de terapia de reemplazo renal se tomaron en cuenta otros criterios: BUN mayor a 100 mg/dl, potasio mayor a 6 mEq/l y/o alteraciones electrocardiográficas, acidosis metabólica con pH menor a 7.15 sin respuesta al tratamiento, oliguria/anuria y retención hídrica resistente a diuréticos.

Portando el equipo de protección personal (googles, cubrebocas kn95, careta, gorro, bata, guantes y botas) se ingresó al área COVID y se tomó la primera orina de la mañana de medio chorro o en caso de pacientes en ventilación mecánica directamente de la sonda Foley previa asepsia y antisepsia de la misma, dichas muestras fueron recolectadas en el día 0 para análisis microscópico del sedimento urinario. Se colectaron 5 ml de orina en frascos de vidrio estériles y se agregaron 5 ml de alcohol al 96°, se etiquetó la muestra con los datos del paciente, fecha y hora de la toma de muestra y se almacenaron en un contenedor hermético, posteriormente en zona gris se hizo entrega de las muestras a una persona designada, la muestra se depositó en una bolsa no contaminada identificada correctamente y posteriormente se transportaron al servicio de citopatología previa coordinación con el personal médico y técnico, en el horario establecido de las 13 horas. Portando el equipo de protección personal el personal médico y técnico de laboratorio de citopatología realizó el siguiente proceso en la orina: se centrifugó la

orina en maquina centrifuga Clinical Centrifuge de International Equipment Company a 1200 revoluciones por minuto durante 5 minutos, el sedimento urinario obtenido se colocó en un portaobjetos y se realizaron 2 extendidos que serán teñidos con Hematoxilina Eosina (HE). Las laminillas fueron analizadas por un patólogo de CMNSXXI en un microscopio Carl Zeiss estándar 25 y se realizó una evaluación semicuantitativa de los elementos presentes en el sedimento urinario.

Según los hallazgos obtenidos en el análisis de microscopia urinaria se dio un puntaje a cada uno de los sedimentos urinarios analizados con base al número de cilindros granulosos y al número de células del epitelio renal tubular (ETR) utilizando un diseño realizado y validado por Perazella el cual fue altamente predictivo del diagnóstico final de necrosis tubular aguda (NTA). Tabla 2.

La siguiente fue información adicional que se registró de los pacientes: Edad, genero, peso, talla, genero, volumen urinario de 24 horas, antecedente de diabetes mellitus tipo 2, antecedente de hipertensión arterial sistémica, uso de antibióticos en el presente internamiento, tasa de filtrado glomerular basal calculado por MDRD con Creatinina previa a la hospitalización (en caso de no conocerla se tomó la creatinina a su ingreso hospitalario), valor más alto de creatinina durante la hospitalización y requerimiento de terapia de reemplazo renal.

### **g. Fuente de datos**

La fuente principal para la obtención de pacientes se realizó por medio del censo del servicio de Interconsultas COVID del servicio de nefrología, el cual incluía a los pacientes del área COVID del HE CMNSXXI. De igual forma se analizaron el censo del propio servicio de Medicina Interna COVID y Unidad de Cuidados Intensivos COVID en búsqueda de Paciente con LRA que cumplieran los criterios de inclusión.

### **g. ANÁLISIS ESTADÍSTICO**

Se realizó un análisis descriptivo para todas las variables y un análisis exploratorio para determinar la distribución de las variables. Las variables cualitativas se describieron con frecuencias y porcentajes para cada una de sus categorías, y las cuantitativas con media o mediana. Además se realizó un análisis exploratorio de las variables para determinar su asociación con el requerimiento de terapia de reemplazo renal.

## **VIII. CONSIDERACIONES ÉTICAS**

Se trató de un estudio analítico, transversal y prospectivo, el cual de acuerdo al artículo 17 del Reglamento de la ley general de salud en materia de investigación para la salud se clasifica como de riesgo mínimo; ya que se obtuvo información del

expediente clínico, así como extracción de muestras de sangre por punción venosa y colección de secreciones externas (orina). Respetando el compromiso de confidencialidad e integridad de los datos de los pacientes, los datos se manejaron con número de folio y no con nombre de los participantes.

La propuesta y ejecución del presente estudio no violó la Ley General de salud de los Estados Unidos Mexicanos en materia de investigación para la salud ni el Reglamento de la Comisión Federal para la Protección contra Riesgos Sanitarios. Se sujetó además a la reglamentación ética de acuerdo a la Norma Oficial Mexicana NOM-012-SSA3-2012, que establece los criterios para la ejecución de proyectos de investigación para la salud en seres humanos. No violó ninguno de los principios básicos para la investigación en seres humanos establecidos por la declaración de la asamblea mundial del tratado de Helsinki (1964), Finlandia ni sus revisiones de Tokio (1975), Venecia (1983), Hong-Kong (1989) Sudáfrica (1996) y Edimburgo (2000). Se sujetó a las guías éticas internacionales para investigación biomédica que involucra a seres humanos del Consejo de Organizaciones Internacionales de la Ciencias Médicas (CIOMS) en colaboración con la Organización Mundial de la Salud (OMS); así como a las guías para las buenas prácticas clínicas de la Conferencia Internacional de Armonización.

En este estudio se respetaron los principios bioéticos básicos del paciente, al ser su participación de manera voluntaria previa firma de consentimiento informado, pudiendo abandonar el mismo cuando el paciente (o familiar responsable) lo decidiera, sin que esto afectara la calidad de la atención médica que recibió en este hospital. Aunque el paciente no obtuvo un beneficio directo, mediante el

presente estudio se buscó obtener una herramienta de valor pronóstico para el manejo de la lesión renal aguda en paciente con infección por SARS-CoV-2. Para ello a los pacientes conscientes se les solicitará muestra de orina de chorro medio, en caso de encontrarse bajo sedación la muestra de orina se obtuvo directamente de la sonda Foley; los elementos del sedimento urinario fueron analizados mediante la escala de Perazella, la cual es predictiva para el diagnóstico de NTA. Se otorgó a cada paciente que cumpliera los criterios de inclusión la misma oportunidad de participación en el presente estudio.

En este estudio se contempló la reglamentación ética vigente al someterse a un comité de investigación local en salud, ante el cual se presentó, fue revisado, evaluado y aceptado.

## **IX. RECURSOS HUMANOS**

- **Sujeto de estudio.** Pacientes de cualquier género mayores de 18 años con prueba RT-qPCR positiva para SARS-CoV-2 y LRA de tipo pre renal o intrínseco que cumplan con los criterios de inclusión.
- **Equipo.** Médico de base del servicio de Nefrología y médico de base del servicio de Patología asesores de tesis, médico residente del departamento de Nefrología que elabora la tesis y médicos residentes del departamento de Nefrología del servicio de interconsultas, personal de

laboratorio clínico del HE CMNSXXI y personal técnico del departamento de patología.

## **X. RECURSOS MATERIALES**

- Frascos estériles para recolección de orina, alcohol 96°, tubos para recolección de especímenes sanguíneos, jeringas, agujas, torundas, torniquete, recipientes herméticos y bolsa de plástico para traslado.
- Equipo de protección personal: Gorro, googles, cubrebocas KN95, careta, bata, guantes de látex, botas.
- Solicitudes de laboratorio y de servicios de patología
- Consentimiento informado
- Hoja de recolección de datos

## XI. RESULTADOS

Se incluyeron un total de 32 pacientes con prueba RT-qPCR positiva para SARS-COV-2 y que cumplieron la definición operacional de lesión renal aguda (LRA).

Además se incluyó un grupo de 23 pacientes sin LRA. Las características demográficas de la población se muestran en la *Tabla 1*.

<b>Tabla 1. Características demográficas de la población</b>			
	<b>CON LRA n = 32</b>	<b>SIN LRA n = 23</b>	<b>p</b>
<b>Género</b>			
Femenino	7 (22%)	6 (26%)	>0.480*
Masculino	25 (78%)	17 (74%)	
Edad (años)	66.5 (30-80)	60 (28-76)	0.08***
Talla (metros)	166.4 ± 8.4	166.8 ± 9.5	0.35**
Peso (kilogramos)	75.6 ± 8.7	80.4 ± 16	0.92**
DM2	18 (56%)	4 (17%)	0.005*
HAS	21 (66%)	9 (39%)	0.06*
Uso de diurético de asa	16 (50%)	4 (17%)	0.022*
Uresis (mililitros)	1025 (0-2600)	1600 (650-3242)	0.03***
<b>Edema</b>			
Sin edema	16 (50%)	20 (87%)	< 0.007
1+	13 (41%)	3 (13%)	
2+	3 (9%)	0	
<b>Terapia de reemplazo renal</b>			
No	19 (59%)		NA
Hemodiálisis	9 (28%)		NA
TCRR	4 (13%)		NA
Ventilación mecánica	23 (72%)	11 (48%)	0.094*
Uso de aminas	13 (41%)	4 (17%)	0.082*
Uso de antibióticos	100%	100%	NA

\*Diferencia de medias obtenida por  $\chi^2$ , t student\*\*, U de Mann withney\*\*\*, TRCC: terapia continua de reemplazo renal, NA: no aplica.

Del grupo de LRA el 78% eran del sexo masculino, la mediana de edad fue de 66.5 (30-80) años; 56% (n=18) de los pacientes eran portadores de DM2 y 66% (n=21%) de HAS. Clínicamente 50% (n=16) de ellos no tuvieron edema, 41% (n=13) tuvieron edema 1+ y el resto 2+, de estos últimos 50% (n=16) requirieron uso de diurético de asa y la mediana de uresis fue de 1025 (0-2600) ml. Nueve de los 32 pacientes (28%) ameritaron hemodiálisis y 4 (13%) terapia continua de reemplazo renal. Veintitrés (72%) de los pacientes ameritaron ventilación mecánica y 13 (41%) de ellos uso de aminas, todos tuvieron cobertura antibiótica. El antibiótico más usado fue meropenem, seguido de ceftriaxona, vancomicina y levofloxacino.

En el grupo de pacientes sin LRA, 17 (30%) eran hombres, la mediana de edad fue de 60 (28-76) años. Solo 4 de ellos (17%) fueron diabéticos y 9 (39%) hipertensos. Mantuvieron una mediana de uresis de 1600 (650-3242) ml, solo 3 (13%) de ellos cursaron con edema. El 48% (n=11) ameritó ventilación mecánica y 17% (n=4) uso de aminas. De igual forma el 100% de la población recibió tratamiento antibiótico, los antibióticos más utilizados fueron vancomicina y ceftriaxona, seguidos de meropenem.

De los pacientes que desarrollaron LRA, el 38% se clasificó como KDIGO 1, el 9% como KDIGO 2 y 53% como KDIGO 3. (Tabla 2).

<b>Tabla 2. Clasificación de la lesión renal aguda</b>	
<b>KDIGO</b>	<b>PORCENTAJE</b>
Tipo 1	12 (38%)
Tipo 2	3 (9%)
Tipo 3	17 (53%)

Hubo diferencia significativa entre los grupos en los niveles de potasio, calcio, fósforo, albúmina y ácido úrico ( $p=0.000$ ,  $p=0.011$ ,  $p=0.005$ ,  $p=0.049$  y  $p=0.000$ , respectivamente). No hubo diferencia en los niveles séricos de sodio entre ambos grupos ( $p=0.338$ ). Respecto a los trastornos ácido base el 56% de los pacientes con LRA presentó acidosis metabólica, mientras que en el grupo de pacientes sin LRA el 44% presentó acidosis respiratoria, siendo estos resultados estadísticamente significativos ( $p=0.024$  y  $p=0.011$ , respectivamente). (Tabla 3).

<b>Tabla 3. Características bioquímicas de la población</b>			
<b>CARACTERISTICA</b>	<b>CON LRA n=32</b>	<b>SIN LRA n=23</b>	<b>p</b>
Potasio	4.9 (3.6-6.4)	4.4 (3.5-5)	0.000
Sodio	137.5 (127-153)	138 (130-147)	0.338
Calcio	7.7 (6.2-9.1)	8.2 (6.9-9.4)	0.011
Albumina	2.2 (1.3-3.8)	2.7 (2.1-3.9)	0.049
Fosforo	4.9 (2.4-9.9)	3.2 (1.7-4.8)	0.005
Ácido úrico	6.6 (1-10.3)	2.5 (1-6.7)	0.000
<b>Trastornos ácido base</b>			
Acidosis metabólica	13 (56%)	4 (25%)	0.024
Acidosis respiratoria	1 (4.3%)	7 (44%)	0.011

En la *tabla 4* se describen los hallazgos encontrados en el examen general de orina y sus diferencias entre los grupos. No existe diferencia significativa entre los grupos en lo que respecta a la densidad urinaria, pero si el pH fue más ácido en los pacientes con LRA ( $p=0.015$ ). Seis pacientes (26%) no presentaron proteinuria, 5 (22%) tuvieron 25 mg, 7 (30%) tuvieron 75 mg, 4 (17%) 150 mg y solo uno (5%) 500 mg, con diferencia significativa con respecto a los pacientes sin

LRA ( $p < 0.0072$ ). No hubo diferencia significativa en la glucosuria, la cual se presentó en el 33% ( $n=9$ ) de los pacientes con LRA y solo en el 6% ( $n=1$ ) de los pacientes sin LRA.

No hubo diferencia significativa entre los grupos en lo que respecta a la presencia de cetonas y bilirrubinas. Los pacientes sin LRA tuvieron niveles mayores de urobilinógeno ( $p=0.031$ ). Fue estadísticamente significativa la presencia de hemoglobina en los pacientes con LRA en contraste con los pacientes sin LRA ( $p=0.005$ ). (Tabla 4).

Tabla 4. Características del examen general de orina			
CARACTERISTICA	CON LRA n=23	SIN LRA n= 17	<i>p</i>
<b>Densidad</b>	1.015 (1.005-1.025)	1.015 (1.010-1.020)	0.584
<b>pH</b>	5 (5-8)	6 (5-8)	0.015
<b>Proteínas</b>			
0	6 (26%)	7 (41%)	0.0072
25	5 (22%)	9 (53%)	
75	7 (30%)	1 (5%)	
150	4 (17%)	0	
500	1 (5%)	0	
<b>Glucosa</b>	9 (30%)	1 (6%)	0.097
<b>Cetonas</b>			
0	19 (83%)	14 (83%)	0.97
5	3 (13%)	2 (12%)	
50	1 (4%)	1 (5%)	
<b>Urobilinógeno</b>			
0	22 (96%)	11 (64%)	0.031
1	0	3 (18%)	
2	1 (4%)	3 (18%)	
<b>Bilirrubinas</b>			
0	22 (96%)	14 (82%)	0.294
1	1 (4%)	3 (18%)	
<b>Hemoglobina</b>			

0	2 (8%)	8 (47%)	0.005
10	1 (4%)	2 (12%)	
25	3 (13%)	0	
50	1 (4%)	2(12%)	
150	2 (8%)	3 (17%)	
230	1 (4%)	0	
250	13 (56%)	2 (11%)	

Los pacientes con LRA tuvieron mayor cantidad de leucocitos en el sedimento urinario: de 1-4 leucocitos 12 (54%) vs 15 (88%), de 5-9 leucocitos 5 (22%) vs 2 (12%) y más de 10 leucocitos 5 (22%) vs 0, con  $p < 0.05$  entre los grupos. Más de la mitad de los pacientes sin LRA (53%) no presentaron eritrocitos en el sedimento urinario, a diferencia de los pacientes con LRA donde solo 2% no presentan eritrocitos ( $p < 0.005$ ). Ningún paciente sin LRA presentó cristales de urato amorfo en el sedimento urinario a diferencia de los pacientes con LRA que presentaron diversas cantidades de estos cristales en el sedimento ( $p < 0.05$ ). No hubo diferencia entre grupos en lo que respecta a la presencia de cristales de oxalato de calcio y fosfato amorfo. Ningún paciente sin LRA tuvo cilindros granulosos en el sedimento y solo 4 (18%) de los pacientes con LRA presentaron estos cilindros ( $p < 0.05$ ). (Tabla 5).

Tabla 5. Características del sedimento urinario			
CARACTERISTICA	CON LRA	SIN LRA	p
<b>Leucocitos</b>			
0	0	0	
1-4 xc	12 (54%)	15 (88%)	<0.05
5-9 xc	5 (23%)	2 (12%)	
>10 xc	5 (23%)	0	
<b>Eritrocitos</b>			

0	2 (9%)	9 (53%)	
1-4 xc	7 (31%)	3 (18%)	<0.005
5-9 xc	1 (6%)	2 (12%)	
10-20 xc	3 (14%)	1 (5%)	
Incontables	9 (40%)	2 (12%)	
<b>Bacterias</b>			
Ninguna	4 (18%)	9 (53%)	0.072
Escasas	9 (41%)	6 (35%)	0.042
Moderadas	6 (27%)	2 (12%)	0.010
Abundantes	3 (14%)	0	0.000
<b>Células epiteliales</b>			
Ninguna	8 (36%)	1 (6%)	<0.05
Escasas	8 (41%)	15 (88%)	
Moderadas	5 (22%)	1 (6%)	
<b>Acido urico</b>			
Ninguno	18 (82%)	16 (94%)	
Escasas	1 (5%)	0	NS
Moderadas	0	1 (6%)	
Abundantes	3 (13%)	0	0.002
<b>Urato amorfo</b>			
Ninguno	13 (59%)	16 (100%)	<0.05
Escasos	4 (18%)	0	
Moderados	3 (14%)	0	
Abundantes	2 (9%)	0	
<b>Oxalato de calcio</b>			
Ninguno	22 (100%)	16 (94%)	0.436
Escasos	0	1 (6%)	
<b>Fosfato amorfo</b>			
Ninguno	22 (100%)	15 (88%)	0.184
Escasos	0	2 (12%)	
<b>Cilindros granulosos</b>			
Ninguno	18 (82%)	17 (100%)	<0.05
1-2 xc	2 (9%)	0	
3-4 xc	1 (4.5%)	0	
5-6 xc	1 (4.5%)	0	
<b>Mucina</b>			
Ninguno	20 (90%)	16 (94%)	>0.05
Escasas	1 (5%)	1 (6%)	>0.05
Moderadas	1 (5%)	0	>0.05
Abundantes	0	0	NA

De acuerdo a los índices de función renal se catalogaron con lesión renal intrínseca a 14 pacientes (70%) tomando como criterio la FeNa, 9 (47%) tomando el valor de FeU y 18 (57%) considerando el BUN/Cr. (Tabla 6).

Tabla 6. Índices urinarios en pacientes con COVID y lesión renal aguda	
CARACTERISTICA	CON LRA
<b>FENA</b>	
Prerenal	6 (30%)
Intrínseca	14 (70%)
<b>FE UREA</b>	
Prerenal	10 (53%)
Intrínseca	9 (47%)
<b>BUN/ CREATININA</b>	
Prerenal	14 (43%)
Intrínseca	18 (57%)

A ambos grupos de pacientes se les realizó escala de Perazella. El 35% (n=11) de los pacientes con LRA tenía un puntaje igual o mayor de 2 puntos y 2 pacientes (n=9%) del grupo sin LRA (Tabla 7), dicho puntaje otorgado por la presencia de cilindros granulosos (Imagen 1, 2, 3 y 4) y células epiteliales renales.

Tabla 7. Escala de Perazella y hallazgos en el sedimento urinario analizado por microscopio de alto poder			
CARACTERISTICA	CON LRA (n=32)	SIN LRA (n=23)	p
Células epiteliales tubulares	28 (88%)	2 (9%)	0.019
Cilindros granulosos	26 (80%)	2 (9%)	0.003
Necrosis tubular aguda	11 (35%)	2 (9%)	0.023
<b>CRISTALES</b>			
<b>Fosfato de calcio</b>			
0	30 (94%)	23 (100%)	>0.05

1	1 (3%)	0	
3	1 (3%)	0	
<b>Oxalato de calcio</b>			
0	31 (97%)	23 (100%)	NS
1	1 (3%)	0	
<b>Urato</b>			
0	21 (66%)	21 (66%)	<0.05
1	3 (9%)	1 (4.5%)	
2	2 (6%)	1 (4.5%)	
3	6 (18%)	0	
<b>OTROS HALLAZGOS</b>			
<b>Cilindros hialinos</b>			
0	26 (81%)	21 (91%)	>0.05
1	5 (16%)	2 (9%)	
2	1 (3%)	0	
<b>PMN</b>			
0	14 (44%)	23 (100%)	<0.001
1	9 (28%)	0	
2	3 (9%)	0	
3	6 (19%)	0	
<b>Eritrocitos</b>			
0	30 (94%)	22 (96%)	>0.05
1	1 (3%)	1 (4%)	
2	1 (3%)	0	
<b>Células del epitelio plano</b>			
0	28 (88%)	1 (4%)	<0.06
1	4 (12%)	1 (4%)	



Imagen 1. Cilindro granuloso.

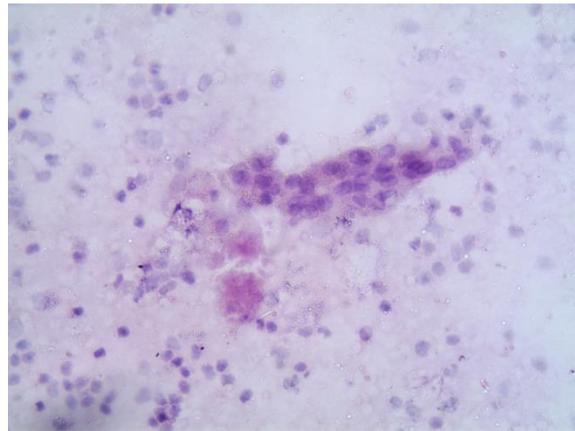


Imagen 2. Cilindro granuloso.

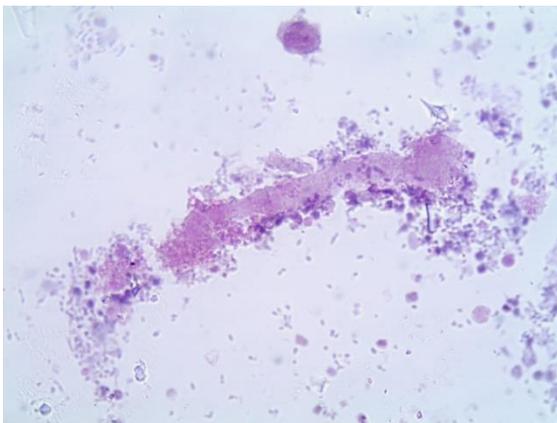


Imagen 3. Cilindro granuloso.

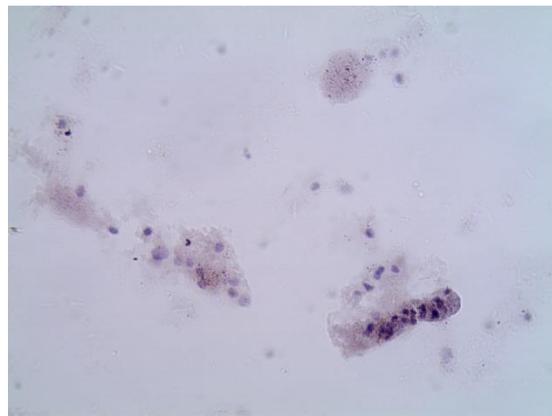


Imagen 4. Cilindro granuloso.

Dentro de otros hallazgos, al igual que los sedimentos urinarios descritos en el EGO, en el sedimento urinario analizado por microscopio de alto poder, en los pacientes con LRA fue frecuente encontrar cristales de urato (*Imagen 5, 6, 7 y 8*) los cuales se observaron en el 33% de estos pacientes, a diferencia de los pacientes sin LRA donde solo se encontraron en el 9%, diferencia estadísticamente significativa ( $p = <0.05$ ). Los cristales de fosfato de calcio (*Imagen 9 y 10*) solo se observaron en el 6% de los pacientes con LRA y en ninguno de los pacientes sin LRA; sin embargo, esta diferencia no fue significativa ( $p >0.05$ ). En cuanto a los cristales de oxalato de calcio estos solo se encontraron en un paciente con LRA ( $n = 1$ ). La presencia de PMN fue más frecuente en pacientes con LRA ( $p = <0.001$ ), por el contrario aunque se encontró la presencia

de cilindros hialinos, eritrocitos y células del epitelio plano en ambos grupos, estas diferencias no fueron significativas ( $p = >0.05$ ,  $p = >0.05$  y  $p < 0.06$  respectivamente) (Tabla 7).



Imagen 5. Panorámica de cristales de ácido úrico con luz polarizada.

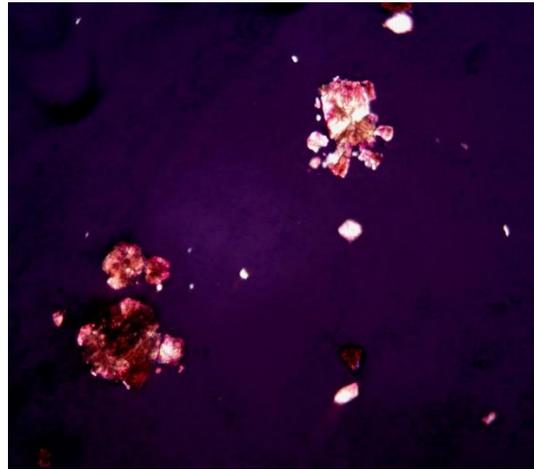


Imagen 6. Cristales de ácido úrico con luz polarizada.

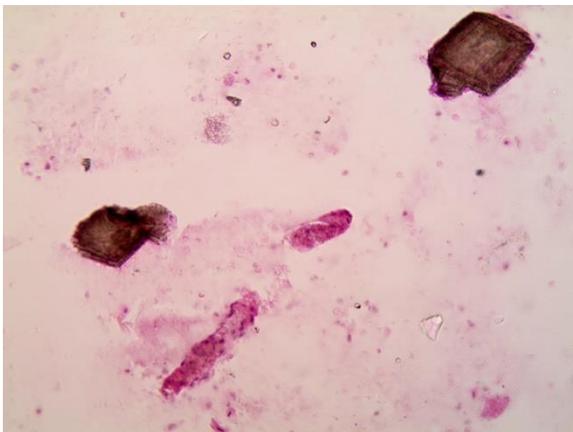


Imagen 7. Cilindros granulosos y cristales de ácido úrico.

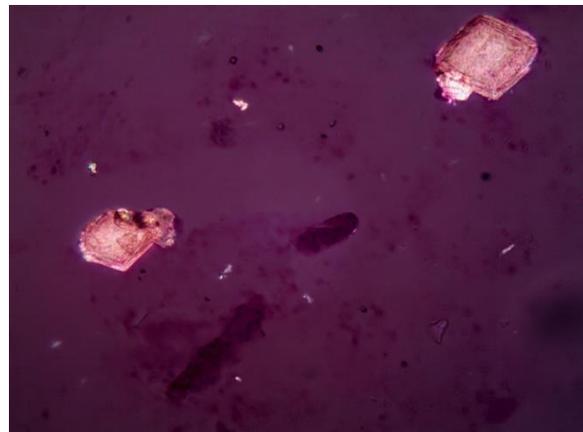


Imagen 8. Cilindros granulosos y cristales de ácido úrico con luz polarizada.



Imagen 9. Cristales de fosfato de calcio

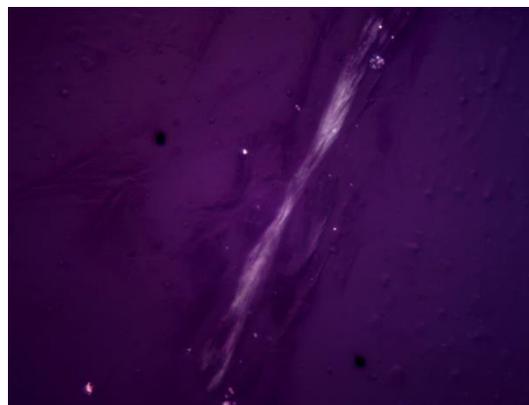


Imagen 10. Cristales de fosfato de calcio con luz polarizada

En el análisis de correlación, un puntaje de Perazella igual o mayor de 2 puntos se correlaciona débilmente con FeU para detectar LRA intrínseca ( $r=0.08$ ,  $p=0.6$ ) y de  $0.046$  ( $p=0.72$ ) para BUN/cr. La presencia de cristales de AU se correlacionó de manera moderada con los niveles de UA ( $r=0.45$ ,  $p=0.035$ ) (Tabla 8).

En el análisis de correlación, se encontraron como factores de riesgo independientes para el requerimiento de TRR la presencia de hemoglobina en el exámen general de orina (OR=10.8, IC 95% 1.1-105.6,  $p=0.04$ ), la presencia de más de dos eritrocitos en el sedimento urinario (OR=8.1, IC 95% 1.04-62.8,  $p=0.045$ ) y un índice de Perazella  $\geq 2$  (OR=5.5, IC 95% 1.5-26.3,  $p=0.03$ ) (Tabla 8).

<b>Tabla 8. Asociación entre los hallazgos en el sedimento urinario y desarrollo de lesión renal aguda</b>		
<b>Variable</b>	<b>OR (IC 95%)</b>	<b>p</b>
Hemoglobina en EGO	10.8 (1.1-105.6)	0.04
Eritrocitos sedimento	8.1 (1.04-62.8)	0.045
Perazella >2	5.5 (1.15-26.3)	0.032

Análisis de regresión logística multivariada, se asoció cada una de las variables con el desarrollo de LRA., ajustadas por edad y sexo.

## **XII. DISCUSION**

El síndrome respiratorio agudo severo coronavirus 2 (SARS-CoV-2) se describió por primera vez en Wuhan, provincia de Hubei, China, en diciembre de 2019 y es responsable de la enfermedad por coronavirus 2019 (COVID-19) y la pandemia mundial actual (1). Las manifestaciones pulmonares de COVID-19 son las más prominentes, pero la lesión renal aguda (LRA) ahora también se reconoce como una complicación común de la enfermedad y, a menudo, es evidente en el ingreso hospitalario (28,29). Condiciones como la hipertensión, diabetes mellitus, enfermedades cardiovasculares, edad avanzada, enfermedad pulmonar obstructiva crónica, obesidad y enfermedad renal crónica están asociadas con un mayor riesgo de COVID-19 y una infección más grave; estas comorbilidades subyacentes son potenciales causas de daño renal (28, 29, 30). Aunque los informes iniciales de China sugirieron tasas relativamente bajas de afectación renal, los informes posteriores de Estados Unidos de Norteamérica (EE. UU.) y Europa indican tasas mucho más altas de LRA (31).

Un meta análisis realizado en 2020, que comparó la incidencia de LRA entre EE. UU y Europa con China en el que se incluyeron 142 estudios, con 49,048 pacientes hospitalizados con COVID-19, de los cuales 5152 presentaron eventos de LRA. La incidencia combinada de LRA entre los pacientes hospitalizados con COVID-19 en EE. UU. y Europa fue de 28,6% (IC del 95%: 19,8 a 39,5) y del 5,5% (IC del 95%: 4,1 a 7,4) en China. Mientras que la incidencia combinada de terapia de reemplazo renal (TRR) fue de 7,7% (IC del 95%: 5,1 a 11,4; 18 estudios) y 2,2% (IC del 95%: 1,5 a 3,3; 52 estudios), respectivamente (33).

Otro meta análisis basado principalmente en datos de EE. UU. y Europa que incluyó 54 estudios con un total de 30,657 pacientes hospitalizados con COVID-19, demostró que la prevalencia combinada de LRA fue del 28% (IC del 95%, 22%-34%;  $I^2 = 99\%$ ), y la prevalencia combinada de TRR fue del 9% (IC del 95%, 7%-11%;  $I^2 = 97\%$ )(32).

La LRA se asocia con mayor mortalidad, estancia hospitalaria prolongada y complicaciones cardiovasculares. En pacientes hospitalizados, la LRA se asocia comúnmente con otros marcadores de gravedad de la enfermedad como la sepsis, insuficiencia respiratoria hipoxémica que conduce a ventilación mecánica, e hipotensión que requiere apoyo vasopresor. En consecuencia, no es sorprendente que la LRA sea también una complicación común de la infección por la enfermedad por COVID-19, que en su presentación más grave conduce a una enfermedad crítica multisistémica (5). Un meta análisis que incluyó 21,591 pacientes de hospitales en Asia, Europa y los EE. UU., demostró una prevalencia de LRA del 17%; el 77% de los pacientes con LRA experimentaron una infección grave por COVID-19 y el 52% murió. Aproximadamente el 5% de todos los pacientes requirieron el uso de TRR (28).

El mecanismo exacto del daño renal asociado al SARS-CoV-2 no se conoce por completo; sin embargo, está claro que la fisiopatología es multifactorial y existen diferentes subfenotipos de LRA por COVID-19. Se cree que la fisiopatología de la LRA por COVID-19 implica respuestas inflamatorias e inmunitarias locales y sistémicas (tormenta de citocinas, desregulación del complemento) (5), lesión endotelial y activación de las vías de coagulación y el sistema renina-angiotensina. También se ha propuesto la infección viral directa con tropismo renal

del virus, pero sigue siendo controvertida. Los factores inespecíficos que son comunes en los pacientes críticos, como la ventilación mecánica, la hipoxia, la hipotensión, el bajo gasto cardíaco y los agentes nefrotóxicos (por ejemplo, vancomicina, colistina y aminoglucósidos), también pueden contribuir a la LRA y / o al deterioro funcional en los pacientes más gravemente afectados (31).

Los estudios demostraron que los componentes celulares necesarios para la entrada del virus, como la enzima convertidora de angiotensina 2 (ACE2), la serina proteasa transmembrana celular 2 (TMPRSS2) y la catepsina L (CTSL) se expresan en gran medida en los riñones. Las expresiones de ARN de la ECA2 en el intestino delgado, el duodeno y los riñones se encontraron mucho más altas (alrededor de 100 veces) que las del pulmón. Además, se informa que la coexpresión de ACE2 y TMPRSS es relativamente alta en las células del túbulo proximal y en los podocitos, lo que sugiere una condición favorable para la localización del SARS-CoV-2 en los riñones (34).

Los análisis de biopsias renales demuestran que la lesión tubular aguda es, con mucho, el hallazgo más común en los riñones de pacientes con LRA por COVID-19. (31, 35).

En un estudio realizado en Francia que incluyó datos de biopsias renales de 47 pacientes (80,9% hombres) con COVID-19, casi todos los pacientes desarrollaron LRA (97,9%) y el 63,8% requirió TRR. La biopsia renal mostró dos patrones histopatológicos principales, incluyendo lesión tubular aguda en 20 (42,6%) pacientes y lesión glomerular consistente en glomerulopatía colapsante y glomeruloesclerosis focal y segmentaria en 17 (36,2%) pacientes. Dos (4,3%) pacientes tenían nefropatía vascular aguda, mientras que 8 (17%) tenían un

diagnóstico alternativo probablemente no relacionado con COVID-19. La lesión tubular aguda se produjo casi invariablemente en el contexto de formas graves de COVID-19, mientras que los pacientes con lesión glomerular tenían varios perfiles de gravedad de COVID-19 y la glomerulopatía colapsante solo se observó en pacientes que presentaban una combinación de variantes de riesgo de APOL1 (36).

En otra serie de 16 biopsias renales postmortem inmediatas ( $\leq 3$  horas) en pacientes diagnosticados de COVID-19. Se observó proteinuria en el 53% de los pacientes, mientras que la LRA se produjo en el 60% de los pacientes. En todos los pacientes se encontró necrosis tubular aguda de gravedad variable, sin inflamación tubular o intersticial. No hubo diferencias en la gravedad de la necrosis tubular aguda entre los pacientes con COVID-19 versus los controles. Se observó congestión en los capilares glomerular y peritubular, respectivamente, en el 56% y el 88% de los pacientes con COVID-19, en comparación con el 20% de los controles, sin evidencia de trombos (37).

Una serie de 26 casos postmórtem en China mostraron un espectro amplio de descripciones donde predominaba la lesión tubular aguda severa, vacuolización isométrica con viriones del SARS-CoV-2 en su citoplasma, desprendimiento de podocitos, oclusión y colapso glomerular severo (38).

En nuestro estudio de los pacientes que desarrollaron LRA, el 38% se clasificó como KDIGO 1, el 9% como KDIGO 2 y 53% como KDIGO 3. A todos ellos se les realizó sedimento urinario y se aplicó la escala de Perazella la cual permite determinar el diagnóstico de necrosis tubular aguda (NTA) con una sensibilidad de 73% y una especificidad de 75%, así como un valor predictivo positivo del 100% y

un valor predictivo negativo 44% (23). Se encontró que el 35% (n=11) de los pacientes con LRA tenía un puntaje  $\geq 2$  puntos, correspondiente a NTA, relacionándose un puntaje  $\geq 2$  con un riesgo de aproximadamente 5.5 veces más de presentar NTA. A pesar de que el 53% de nuestra población presentaron un importante deterioro de la función renal por LRA KDIGO 3, sólo el 35% de los pacientes presentaron hallazgos en el sedimento urinario compatibles con NTA, lo que se relaciona con los análisis de muestras renales post mortem de pacientes con LRA en estadio 2 o 3 y COVID-19 los cuales han revelado una lesión tubular aguda caracterizada por una necrosis tubular aguda focal mayormente leve, lo que ilustra un aparente desacoplamiento entre la extensión de la lesión histológica y disminución de la función renal: un hallazgo informado previamente en pacientes con sepsis no COVID, donde sostienen hay una expresión temprana de una respuesta adaptativa de las células tubulares a una señal de peligro inflamatoria dañina, en donde la interacción de la inflamación y la disfunción microvascular caracterizan y amplifican esta señal, y que en respuesta, las mitocondrias dentro de las células tubulares orquestan una regulación negativa metabólica completa y una repriorización de la utilización de energía que favorece los procesos de supervivencia celular individuales (como la mitofagia y la detención del ciclo celular), a expensas de la "función renal" (es decir, absorción tubular y secreción de solutos) (31, 35).

En el sistema renal las alteraciones en paraclínicos reportadas en los pacientes por COVID-19 van desde la elevación del BUN y la creatinina sérica, hasta la presencia de proteinuria y hematuria (31, 35).

La presencia de anomalías en el análisis de orina en aquellos que no cumplen con la definición de LRA sugiere la existencia de lesión renal sin cambios agudos notables en la función renal. Se ha informado que el síndrome de Fanconi (caracterizado por proteinuria, fosfaturia, hiperuricosuria y glucosuria normoglucémica) precede a los episodios de LRA (12). Esta presentación está en consonancia con el estadio 1S de las nuevas recomendaciones para la estadificación de la LRA, cuando existe evidencia de daño renal que no es detectado por los criterios de creatinina y diuresis (40).

En nuestro estudio fue estadísticamente significativa la presencia de hemoglobina en los pacientes con LRA la cual se presentó en el 92% en contraste con el 4% de los pacientes sin LRA ( $p=0.005$ ), lo cual se relacionó con un riesgo casi 11 veces mayor de requerir TRR. El 91% de los pacientes con LRA presentaron eritrocitos en el sedimento urinario, relacionándose con un riesgo 8 veces mayor de requerir TRR. Aunque la proteinuria se presentó en el 74% y la leucocituria en el 100% de los pacientes con LRA y fueron estadísticamente significativas con respecto a los pacientes sin LRA, estas no se encontraron como factores de riesgo para requerir TRR.

Nuestros hallazgos coinciden con los reportados en una cohorte retrospectiva que involucró 3993 pacientes hospitalizados con COVID-19, en el que la LRA ocurrió en 1835 (46%) pacientes. De los 435 pacientes con LRA y estudios de orina, el 84% tenía proteinuria (definida como una relación proteína / creatinina de  $>0,5$ , 1+ o más en la tira reactiva o  $>30$  mg/dl en el análisis de orina) y el 81% hematuria (definida como 1+ o más en tira reactiva o análisis de orina), y el 60% leucocituria (39).

De igual manera un estudio observacional retrospectivo realizado en el King Fahd Specialist Hospital, Buraydah, Arabia Saudita que incluyó 193 pacientes con COVID 19 confirmado; reportó que los exámenes con tira reactiva de todas las muestras de orina mostraron proteinuria en el 53,9% y hematuria en el 22,3% de los pacientes, respectivamente, mientras que el examen microscópico reveló la presencia de leucocituria en el 33,7% y cilindros granulosos marrones fangosos en el 12,4% de las muestras. Se notificó LRA en el 23,3% de los pacientes. Un análisis multivariable demostró que la hematuria se asoció con LRA (OR, 2,4; IC del 95%, 1,2-4,9; P = 0,001), ingreso en la UCI (OR, 3,789; IC del 95%, 1,913-7,505; P = 0,003) y mortalidad (OR, 8,084; IC del 95%, 3,756-17,397; P =0,002). Por el contrario, la proteinuria se asoció de forma menos significativa con el riesgo de LRA (OR, 1,56; IC del 95%, 1,91 a 7,50; P = 0,003), ingreso en la UCI (OR, 2,493; IC del 95%, 1,25 a 4,72; P = 0,001), y mortalidad (OR, 2,764; IC del 95%, 1,368-5,121; P = 0,003) (41).

En otro estudio de cohorte retrospectiva de un solo centro, en Wuhan, China de los 333 pacientes, el 75,4% (251 de 333) pacientes tenían LRA, el 65,8% (219 de 333) pacientes presentaban proteinuria y el 41,7% (139 de 333) pacientes tenían hematuria. Entre los 333 pacientes, los pacientes con LRA tenían una mayor tasa de incidencia de proteinuria (88,6% frente a 63,1%) y hematuria (60% frente a 41,7%) en comparación con el grupo sin LRA (42).

Un hallazgo relevante en nuestro estudio fue la presencia de cristales de ácido úrico encontrados en el sedimento urinario de pacientes con LRA, los cuales se observaron en el 33% de estos pacientes, a diferencia de los pacientes sin LRA donde solo se encontraron en el 9%, diferencia estadísticamente significativa ( $p=$

<0.05). Este hallazgo coincide con un pH urinario más ácido (pH=5, en promedio) en los pacientes con LRA (p=0.015), además que el 76% de nuestra población fueron hombres, con un promedio de edad de 66.5 años, con presencia de comorbilidades como diabetes mellitus, hipertensión arterial y obesidad, además de menores volúmenes urinarios (1025 ml (0-2600) en comparación con el grupo sin LRA. Aunque la concentración sérica de ácido úrico fue mayor en pacientes con LRA esta fue en promedio de 6.6 mg/dl (1-10.6 mg/dl), la mayoría sin alcanzar rangos de hiperuricemia (>7 mg/dl).

Estas características coinciden con las mencionadas en la literatura donde se ha documentado que los cálculos de ácido úrico constituyen del 10 al 15% de todos los cálculos del tracto urinario y la gran mayoría, el 79%, se presenta en hombres, con mayor frecuencia en el grupo de edad de 60 a 65 años. Se observa comúnmente con ciertas afecciones como el síndrome metabólico, la obesidad, la diabetes mellitus y la hipertensión, comorbilidades asociadas con mayor riesgo de infección por SARS COV2. Los principales factores de riesgo relacionados con la formación de cálculos de ácido úrico incluyen una disminución persistente del pH de la orina (más común), hipovolemia e hiperuricosuria (definida como una excreción urinaria de ácido úrico de 24 horas más de 750 mg / día en mujeres y 800 mg / día en hombres). Existen otros factores de riesgo como las condiciones ambientales cálidas y secas y la disminución del volumen de orina (43).

Una disminución persistente del pH de la orina (generalmente a 5,5 o menos) incluso con el nivel normal de secreción urinaria de ácido úrico conducirá a la formación de cálculos de ácido úrico. Además, un aumento de ácido úrico en la

orina no contribuirá a la formación de urolitiasis de ácido úrico si el pH de la orina aumenta a 6,0 - 6,5, ya que esto aumenta en gran medida la solubilidad del mismo. Las variaciones diurnas también juegan un papel, ya que la producción de orina más baja y el pH urinario más bajo ocurren temprano en la mañana, por lo que es cuando es más probable que se formen cristales de ácido úrico (43).

La disminución del pH urinario (aciduria) se asocia con una menor excreción urinaria de amoníaco debido al síndrome metabólico. En el túbulo contorneado proximal, la insulina aumenta el metabolismo de la glutamina dando como resultado la producción de amoníaco ( $\text{NH}_3$ ) que luego forma iones de amonio ( $\text{NH}_4^+$ ) en presencia de hidrógeno libre. El amonio es el principal tampón de ácido urinario; por lo que cuando éste es deficiente, debido a esteatosis tubular renal proximal y lipotoxicidad o por niveles más bajos de insulina en pacientes con síndrome metabólico o diabetes, el paciente desarrollará aciduria. Una disminución en la producción de orina aumenta los solutos urinarios altamente concentrados y la sobresaturación que aumentan la susceptibilidad a la formación de cristales y cálculos. Esto conduce a la precipitación de cristales de ácido úrico, que dan lugar a cálculos (43).

Dentro de las limitaciones del presente estudio, es que el número de muestra fue limitado debido al alto riesgo de exposición, ya que estas fueron recolectadas previo a que el equipo médico recibiera el esquema de vacunación completo para SARS-COV2, además de que ante la escases de equipo de seguridad su uso se debía racionar.

Debido a lo anterior y siguiendo los lineamientos de seguridad de la institución, inmediatamente después de la recolección de las muestras estas tuvieron que ser fijadas con alcohol al 96%, en proporción 50 a 50%, para disminuir el riesgo de infección al momento de la manipulación por el personal, lo que impidió la observación directa al microscopio en fresco.

En algunos pacientes que se encontraban en oliguria, la recolección de la muestra de orina se tuvo que realizar de la manguera colectora, lo que podría haber condicionado contaminación de la misma.

### **XIII. CONCLUSIONES**

En el sedimento urinario de pacientes con COVID-19 y LRA predominó la presencia de hemoglobinuria, eritrocituria, proteinuria y cristales de ácido úrico. Siendo los dos primeros factores de riesgo para requerimiento de TRR, por lo que el análisis del EGO y del SU podría ser una herramienta no invasiva para predecir el requerimiento de diálisis en pacientes con LRA e infección por SARS CoV-2.

#### **XIV. BIBLIOGRAFIA:**

1. Santoriello D, Khairallah P, Bomback A, Xu K, Kudose S, Batal I, Barasch J, Radhakrishnan J, D'Agati V and Markowitz G. Postmortem Kidney Pathology Findings in Patients with COVID-19. *JASN*; 2020; 31(9):1-11.
2. Rui L, Qingfeng M, Huan H, Hanwen S, Fang L, Kailang W, Wei W and Chengliang Z. The value of urine biochemical parameters in the prediction of the severity of coronavirus disease 2019. *Clin Chem Lab Med*. 2020; 58(7):1121-1124.
3. Pei G, Zhang Z, Peng J, Liu L, Zhang C, Yu C, et al: Renal involvement and early prognosis in patients with COVID-19 pneumonia. *JASN*. 2020; 31(6):1157–1165.
4. Huang C, Wang Y, Li X, et al. Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China. *The Lancet*. 2020; 395(10223):497-506.
5. Kellum JA, Prowle JR. Paradigms of acute kidney injury in the intensive care setting. *Nat Rev Nephrol*. 2018; 14(4):217-230.
6. Fanelli V, Fiorentino M, Cantaluppi M, Gesualdo L, Stallone G, Ronco C y Castellano G. Acute kidney injury in SARS-CoV-2 infected patients. *Crit Care*. 2020; 24(155):1-3.
7. Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) Acute Kidney Injury Work Group: KDIGO clinical practice guideline for acute kidney injury. *Kidney Int Suppl*. 2012; 120(4):1–138.
8. Makris K, and Loukia S. Acute Kidney Injury: Definition, Pathophysiology and Clinical Phenotypes. *Clin Biochem Rev*. 2016; 37(2):85–98.
9. Gabarre P, Dumas G, Dupont T, Darmon M, Azoulay E, Zafrani L. Acute kidney injury in critically ill patients with COVID-19. *Intensive Care Med*. 2020; 46(7):1339–1348.
10. Hirsch J, Ng J, Ross D, Sharma P, Shah H, Barnett RL, et al. Acute kidney injury in patients hospitalized with COVID-19. *Kidney Int* 2020; 98(1):209–218.
11. Bonetti G, Manelli F, Bettinardi A, Borrelli G, Fiordalisi G, Marino A, Menolfi A, Saggini S, Volpi R, Adamini R and Giuseppe L. Urinalysis parameters for predicting severity in coronavirus disease 2019 (COVID-19). *Clin Chem Lab Med*. 2020; 58(9):e163–e165.
12. Su H, Yang M, Wan C, Yi LX, Tang F, Zhu HY, et al: Renal histopathological analysis of 26 postmortem findings of patients with COVID-19 in China. *Kidney Int*. 2020; 98(1):219–227.
13. Puelles V, Lütgehetmann M, Lindenmeyer MT, Sperhake JP, Wong MN, Allweiss L, et al. Multiorgan and renal tropism of SARS-CoV-2. *N Engl J Med*: 2020; 383(6):590-592.
14. Chan Lili and Coca Steven. Acute Kidney Injury in the time of COVID-19. *Kidney360*. 2020; 1(7): 588-590.
15. Hernández-Arroyo Cesar F., Varghese Vipin, Mohamed Muner, Velez Juan Carlos Q. Urinary Sediment Microscopy in Acute Kidney Injury Associated with COVID-19. *Kidney360*. 2020; 1(8):819-823.

16. Wang W, Xu Y, Ruqin G, Lu R, Kai H. Detection of SARS-CoV-2 in Different Types of Clinical Specimen. *JAMA*. 2020; 323(18):1843-1844.
17. Xingfei P, Dexiong C, Yong X, Xinwei W, Tangsheng L, Xueting O, Liyang Z, Jing L. Viral load of SARS-CoV-2 in clinical samples. *Lancet Infect Dis*. 2020; 20(4):411-412.
18. Kashi Amir H, Fallah-karkan Morteza , Amini Erfan, Vaezjalali Maryam. The Presence of COVID-19 in Urine: A Systematic Review and Meta-analysis of the Literature. *Lancet Infect Dis*. 2020. doi: <https://doi.org/10.1101/2020.05.15.20094920>
19. Parraguirre S, De Anda M, Mantilla A, Uribe N. Guías de manejo en el laboratorio de anatomía patológica de cadáveres y material biológico de pacientes con diagnóstico o sospecha de COVID-19. *Patología Rev Latinoam*. 2020; 58:1-9.
20. Baños M, Núñez C y Cabiedes J. Análisis de sedimento urinario. *Reumatología Clínica*. 2010; 6(5):268–272.
21. Simerville J, Maxted W and Pahlira J. Urinalysis: A comprehensive review. *Am Fam Physician*. 2005; 71(6):1153-1162.
22. Japanese Association of Medical Technologists. Urinary Sediment Examination. Editorial Committee of the Special Issue: Urinary Sediment. 2017; 66(1):51-85.
23. Perazella M, Coca S, Hall I, Iyanam U, Kanbay M, Brewster U and Parikh R. Diagnostic Value of Urine Microscopy for Differential Diagnosis of Acute Kidney Injury in Hospitalized Patients. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2008; 3(6):1615–1619.
24. Bagshaw S, Haase M, Haase-Fielitz A, Bennett M, Devaraja P and Bellomo R. A prospective evaluation of urine microscopy in septic and non-septic acute kidney injury. *Nephrol Dial Transplant*. 2012; 27(2):582–588.
25. Purva S, Nupur N, Rimda W, Hitesh H, Yihe Y, Rushang P, et al. COVID-19–Associated Kidney Injury: A Case Series of Kidney Biopsy Findings. *JASN*. 2020; 31(9):1-10.
26. Kissling S, Rotman S, Gerber C, Halfon M, Lamoth F, Comte D , et al . Collapsing glomerulopathy in a COVID-19 patient. *Kidney Int*. 2020; 98:228-231.
27. Peleg Y, Kudose S, D'Agati V, Siddall E, Ahmad S, Kisselev S, et al. Acute kidney injury due to collapsing glomerulopathy following COVID-19 infection. *Kidney Int Rep*. 2020; 5(6):940–945.
28. Robbins-Juarez, S., Qian, L. King, K. et al. Outcomes for Patients With COVID-19 and Acute Kidney Injury: A Systematic Review and Meta-Analysis. *KI reports*; 2020; 5(8): 1149-1160.
29. Herrera-Valdés, R., Almaguer-López, M., López-Marí, L. COVID-19 and the Kidneys: Risk, Damage and Sequelae. *SCielo Salud Publica*; 2020; 22(4):88-87.
30. Vargasa, J., Avilab, N., Hurtado, D. et al. Lesión renal aguda en COVID-19: puesta al día y revisión de la literatura. *Acta Colombiana de cuidado intensivo*. 2020; 1 (282): 1-11.

31. Legrand, M., Bell, S., Forni, L. et al. Pathophysiology of COVID-19-associated acute kidney injury. *Nat Rev Nephrol* (2021).
32. Silver, S., Beaubien-Souligny, W., Shah, P. et al. The Prevalence of Acute Kidney Injury in Patients Hospitalized With COVID-19 Infection: A Systematic Review and Meta-analysis. *Kidney medicine journal*. 2021; 3(1): 83-98.
33. L Fu, L., Janse, R., Jong, J. et al. Acute kidney injury and kidney replacement therapy in COVID-19: a systematic review and meta-analysis. *Clinical Kidney Journal*. 2020; 3(4): 550–563.
34. Kumar,S., Singh, R., Rana, J. et al. The kidney and COVID-19 patients – Important considerations. *Travel medicine and infectious disease*. 2020; 37(101831): 1-3. DOI:
35. Gomez, H., Ince, C., De Backer, D., et al. A unified theory of sepsis-induced acute kidney injury: inflammation, microcirculatory dysfunction, bioenergetics, and the tubular cell adaptation to injury. *Shock*. 2020; 41(1), 3–11.
36. Ferlicot, S., Jamme, M., Gaillard, F. et al. The spectrum of kidney biopsies in hospitalized patients with COVID-19, acute kidney injury and/or proteinuria. *Nephrology Dialysis Transplantation*. 2021; 36 (7): 1253–1262.
37. Bouquegneau, A., Erpicum, P., Grosch, S. et al. COVID-19–associated Nephropathy Includes Tubular Necrosis and Capillary Congestion, with Evidence of SARS-CoV-2 in the Nephron. *Kidney360*. 2021; 2(4): 639-652.
38. Su, H., Yang, M., Wan, C. et al. Renal histopathological analysis of 26 postmortem findings of patients with COVID-19 in China. *Kidney Int*. 2020; 98 (1): 219-227
39. Kormann, R. et al. Coronavirus disease 2019: acute Fanconi syndrome precedes acute kidney injury. *Clin. Kidney J*. 2020; 13(1): 362–370.
40. Ostermann, M. et al. Recommendations on acute kidney injury biomarkers from the Acute Disease Quality Initiative consensus conference: a consensus statement. *JAMA Netw*. 2020; 3.
41. Allemailem, K., Almatroudi, A., Khan, A. et al. Manifestations of renal system involvement in hospitalized patients with COVID-19 in Saudi Arabia. *Plos one*. 2021; 16(7): 1-14.
42. Guangchang, P., Zhiguo, Z., Jing P. et al. Renal Involvement and Early Prognosis in Patients with COVID-19 Pneumonia. *American Society of Nephrology*. 2020; 31( 6): 1157-1165.
43. KC M, Leslie SW. Uric Acid Nephrolithiasis. In: *StatPearls [Internet]*. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2021 Jan-. Available from:

## XV. ANEXOS



**INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL**  
**UNIDAD DE EDUCACIÓN, INVESTIGACIÓN Y POLÍTICAS DE SALUD COORDINACIÓN**  
**DE INVESTIGACIÓN EN SALUD**

CARTA DE CONSENTIMIENTO INFORMADO PARA PARTICIPACIÓN EN PROTOCOLOS DE  
INVESTIGACIÓN (ADULTOS)

**CARACTERÍSTICAS DEL SEDIMENTO URINARIO EN PACIENTES CON LESIÓN RENAL  
AGUDA POR SARS-CoV-2**

Lugar y Fecha: Ciudad de México a \_\_\_\_\_ de \_\_\_\_\_ del 2021

Número de registro: \_\_\_\_\_

Se le invita a participar en el protocolo de estudio **CARACTERÍSTICAS DEL SEDIMENTO URINARIO EN PACIENTES CON LESIÓN RENAL AGUDA POR SARS-CoV-2**

Es importante que usted sepa que su participación es totalmente voluntaria y usted podrá retirarse del estudio en el momento que decida sin que esto afecte la calidad de atención que recibe en este hospital.

Durante la evolución de la pandemia, hemos encontrado que aproximadamente el 30% de los pacientes que se diagnostican con infección respiratoria por SARS-CoV-19 pueden presentar una disminución brusca de la función renal también conocida como lesión renal aguda, que puede ser desde un daño leve hasta un daño muy grave que amerite el inicio de diálisis. Varios estudios han observado anomalías en el sedimento urinario (el cual se obtiene mediante una muestra de orina) en pacientes con infección por SARS-CoV-2. El conocer las características del sedimento urinario en las diferentes etapas de la lesión renal aguda nos permitirá tener una buena herramienta clínica confiable para el diagnóstico y pronóstico en la evaluación de los pacientes con infección por SARS-CoV-19 como es el caso de usted o su familiar.

**Objetivo:** Comparar el sedimento urinario en pacientes con lesión renal aguda asociada a SARS-CoV-2 en las tres etapas de la clasificación de la lesión renal aguda.

**Procedimientos:** Si usted acepta participar en el estudio (previa firma de consentimiento informado de usted o de su familiar responsable), se le pedirá que el día de la toma de muestra al despertar retenga la primera orina de la mañana, posteriormente se le explicará la forma en que debe realizar el aseo del área genital con agua y jabón, se le entregará un frasco de plástico estéril y se le pedirá que en caso de ser mujer separe los labios mayores de la uretra y en caso de ser hombre retraiga el prepucio del pene al mismo tiempo que comience a orinar en la taza del baño por 3 segundos, posteriormente deberá detener la orina e iniciar su recolección en el frasco de plástico que se le entregó (se solicitarán 5 mililitros), al obtener la muestra el resto de la orina deberá continuar en la taza del baño.

En caso de que usted o su familiar tenga sonda urinaria, la muestra de orina se obtendrá directamente de esa sonda (si su familiar no tiene sonda urinaria, esta no se le colocará); el día de la toma de muestra por la mañana se pinzará con tela adhesiva la sonda urinaria durante 5 minutos aproximadamente (el tiempo de pinzamiento dependerá del volumen de orina que se haya recolectado previo al área en que la sonda fue pinzada), posteriormente se hará aseo con agua y jabón del sitio de conexión de la sonda con el sistema colector de la misma, ambos se separarán, y en la parte final de la sonda se colocará el frasco de plástico estéril para recolectar la muestra de orina ( 5 mililitros).

Una vez obtenida la muestra de orina de 5 ml a esta se le agregarán 5 ml de alcohol al 96° (para que se conserve adecuadamente la orina), a este frasco se le pondrán sus datos (nombre y número de seguridad social) y luego la muestra será llevada al servicio de citopatología, donde personal técnico especializado le asignará un folio y la procesará para

obtener el sedimento urinario, el cual será colocado en pequeñas laminillas de vidrio y posteriormente se observara al microscopio por dos médicos patólogos.

**Posibles Riesgos y Molestias:** El día de la toma de muestra le pediremos que retenga la primera de orina de la mañana, así como que realice aseo del área genital antes de recolectar la muestra de orina en el frasco de plástico, lo que podría resultar molesto para usted; principalmente si es mujer, debido a la dificultad de depositar la orina en el frasco de plástico. En caso de tener sonda urinaria, se mantendrá cerrada por 5 minutos para recolectar la orina directo de la sonda, lo que no le generará ninguna molestia. Si usted o su familiar no cuenta con sonda urinaria, esta no se colocará. Los resultados de las muestras de sangre se obtendrán de su expediente de laboratorio.

**Posibles beneficios:** Usted o su familiar no obtendrán un beneficio directo de este estudio; sin embargo, los resultados de sus estudios nos ayudaran a conocer mejor las características del sedimento urinario en los pacientes que presentan lesión renal aguda e infección por SARS-CoV-2, lo que nos permitirá informar a sus médicos cual es la causa del deterioro de la función renal en usted o su familiar y de esta manera otorgar un pronóstico claro para su función renal. En caso de encontrar hallazgos que sugieran otra enfermedad como presencia de infección por hongos o cristales en el sedimento urinario, se le informarán a su médico tratante para que solicite la realización de otros estudios que permitan su mejor atención.

**Privacidad y Confidencialidad:** Al tratarse de un estudio en el cual se obtendrá datos de su expediente clínico y sistema de laboratorio, nos comprometemos a que la información manejada será estrictamente confidencial, siendo únicamente del conocimiento del investigador y sus tutores. Su nombre no será utilizado en ningún informe y se le asignará un número de folio para sus datos.

En caso de dudas o aclaraciones relacionadas al estudio dirigirse a:

**Investigador responsable:**

Dra. Fabiola Pazos, Médico Adscrito al Departamento clínico de Nefrología CMN SXXI; e-mail: [drapazos.nefrogmail.com](mailto:drapazos.nefrogmail.com)  
Teléfono: 56276900 Extensión: 21453.

Dr. Guillermo Castellanos. Médico Adscrito al Departamento de Patología CMN SXXI. E-mail: [patologik@yahoo.com.mx](mailto:patologik@yahoo.com.mx)  
Teléfono: 55 40 94 28 35

**Colaborador:** Dra. Yesica Susana Mendoza Hernández; Médico Residente del Departamento clínico de nefrología CMN SXXI, hospital de Especialidades, Avenida Cuauhtemoc 330, Colonia Doctores, CP 0672. E- mail: [yesicasusanamh1304@gmail.com](mailto:yesicasusanamh1304@gmail.com).

O podrá dirigirse al Comité Local de Etica en Salud del CNIC del IMSS: Avenida Mexico, D.F., CP 06720. Telefono (55) 56 27 69 00 extension 21230, E-mail: [comité.eticainv@imss.gob.mx](mailto:comité.eticainv@imss.gob.mx).

Nombre y firma del sujeto

Nombre y firma de quien obtiene el consentimiento

Testigo 1

Testigo 2

---

Nombre, dirección, relación y firma

---

Nombre, dirección, relación y firma

**b. HOJA DE RECOLECCIÓN DE DATOS**

<b>DATOS GENERALES</b>			
<b>Fecha</b>			
<b>Nombre</b>			
<b>Edad</b>		<b>Género</b>	Masc ( ) Fem ( )
<b>Peso</b>	_____ Kg	<b>Talla</b>	_____ metros
<b>Creatinina basal</b>	_____ mg/dl	<b>MDR</b>	_____ ml/min/1.73 m2
<b>DM2</b>	Si ( ) No ( )	<b>HAS</b>	Si ( ) No ( )
<b>Antibióticos</b>	Si ( ) No ( )	Tipo:	
<b>Analgésicos</b>	Si ( ) No ( )	Tipo:	
<b>Otros medicamentos</b>		Tipo:	

<b>LESION RENAL AGUDA</b>			
<b>Creatinina actual</b>		<b>MDR</b>	_____ ml/min/1.73 m2
<b>Etapas KDIGO correspondiente</b>	1 ( )	2 ( )	3 ( )
<b>Volumen urinario en 24 horas</b>	_____ ml/ 24 horas		
<b>Tipo de LRA</b>	Oligúrica: ( )	No oligúrica: ( )	
<b>Requerimiento de terapia de reemplazo renal</b>	Si ( )	No ( )	

**ANALISIS MICROSCOPICO DE SEDIMENTO URINARIO (Hallazgos)**

--

**Tabla 2.** Sistema de Puntaje de Perazella basado en el número de células epiteliales renales y cilindros granulosos.

Células ETR	Puntaje de cilindros granulosos		
	0 puntos (0 por campo)	1 punto (1-5 por campo)	2 puntos ( >6 por campo)
0 puntos ( 0 por campo )	0	1	2
1 punto (1-5 por campo)	1	2	3
2 punto ( >6 por campo)	2	3	4
<b>PUNTAJE TOTAL</b>			

*Fuente: Perazella M, Coca S, Hall I, Iyanam U, Kanbay M, Brewster U and Parikh R. Diagnostic Value of Urine Microscopy for Differential Diagnosis of Acute Kidney Injury in Hospitalized Patients. Clinical Journal of the American Society of Nephrology. 2008; (3): 1615–1619.*