



GOBIERNO DE LA
CIUDAD DE MÉXICO



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MEXICO
FACULTAD DE MEDICINA
DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO E INVESTIGACIÓN

SECRETARIA DE SALUD DE LA CIUDAD DE MÉXICO
DIRECCION DE FORMACION, ACTUALIZACION MEDICA E INVESTIGACION

CURSO UNIVERSITARIO DE ESPECIALIZACION EN
MEDICINA INTERNA

**ASOCIACIÓN ENTRE FERRITINA Y LESION RENAL AGUDA EN PACIENTES
CON INFECCION AGUDA POR SARS-CoV-2 EN EL HOSPITAL DE
ESPECIALIDADES DR. BELISARIO DOMINGUEZ**

TRABAJO DE INVESTIGACION
BIBLIOGRAFICA

ENERO 2021 – FEBRERO 2022
HOSPITAL DE ESPECIALIDADES DR. BELISARIO DOMINGUEZ

PRESENTADO POR:
IBARRA JAIMES CRISTO RAYMUNDO

PARA OBTENER EL GRADO DE ESPECIALISTA EN:
MEDICINA INTERNA

DIRECTOR DE TESIS
M. EN C. MARIA LUCIA OLIVEROS RUÍZ

INVESTIGADOR ASOCIADO
M. EN C. CHIHARU MURATA
CIUDAD DE MÉXICO, 2022



Universidad Nacional
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

Biblioteca Central



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.



GOBIERNO DE LA
CIUDAD DE MÉXICO



Asociación entre ferritina y lesión renal aguda en pacientes con infección aguda por SARS-CoV-2 en el hospital de especialidades Dr. Belisario Domínguez

Autor: Ibarra Jaimes Cristo Raymundo

Vo.Bo.

Gabriela Olguín Contreras

Profesor titular del curso de Especialización en Medicina Interna

Vo.Bo.

Dra. Lilia Elena Monroy Ramírez de Arellano

Directora de formación, actualización médica e investigación

Secretaria de salud de la Ciudad de México



GOBIERNO DE LA
CIUDAD DE MÉXICO



M. en C. María Lucía Oliveros Ruiz

Médico adscrito de Cardiología

AGRADECIMIENTOS

A mamá y papá, por el apoyo que me han brindado a lo largo de todos estos años, quienes bajo su guía y cuidado han logrado hacer este sueño posible.

A mis asesores, quienes dedicaron su tiempo y esfuerzo para hacer de este proyecto un gran trabajo.

A mis amigos, quienes siempre estuvieron allí para motivarme, enseñarme e instruirme en este día a día dentro del hospital y que hicieron con su compañía todo este proceso más llevadero.

Al equipo de laboratorio de nuestra unidad, por brindarme las herramientas y recursos necesarios para llevar a cabo este documento.

INDICE	PÁGINA
Resumen	1
I. Introducción	2
II. Marco teórico	3
1. Antecedentes	3
2. Estructura de la genética y replicación viral	3
3. Lesión renal aguda	4
4. COVID-19 y lesión renal aguda	5
5. Mecanismos de daño renal	6
6. COVID-19 y complemento	7
7. Ferritina	7
7.1 Ferritina en enfermedades no infecciosas	8
7.2 Ferritina en enfermedades infecciosas	8
7.3 Ferritina en COVID-19	9
III. Planteamiento del problema	10
3.1 Pregunta de investigación	10
IV. Justificación	10
V. Hipótesis	11
VI. Objetivo general	11
VII. Objetivos específicos	11
VIII. Metodología	12
8.1 Tipo de estudio	12
8.2 Población de estudio	13
8.3 Muestra	13
8.4 Tipo de muestreo y estrategia de reclutamiento	13
8.5 Variable	15
8.6 Mediciones e instrumentos de medición	17
8.7 Análisis estadístico de los datos	17

	PÁGINA
IX. Implicaciones éticas	20
X. Resultados	21
XI. Discusión	22
XII. Conclusiones	23
XIII. Bibliografía	24
Anexos	
Anexo I: Tablas	28
Anexo 2: Figuras	34
Anexo 3: Solicitud de exención de consentimiento informado	40
Índice de tablas	41
Índice de figuras	41
Glosario	42

RESUMEN

La enfermedad por COVID-19 suele cursar con infección respiratoria aguda, sin embargo, se ha reportado daño directo por parte del virus en otros órganos como el riñón.

Diferentes mecanismos han sido propuestos por lo que la identificación de los factores de riesgo y de biomarcadores son de importancia para la vigilancia de la función renal.

El objetivo principal de este trabajo fue describir la asociación entre los niveles de ferritina y el desarrollo de lesión renal aguda como marcador predictor en los pacientes con infección aguda por SARS-CoV-2 durante la estancia hospitalaria.

Se realizó un análisis de la distribución de variables de acuerdo con los grupos de casos y controles (con lesión renal aguda y sin lesión renal aguda) midiendo el Tamaño de efecto y la significancia estadística mediante prueba de Welch de variables cuantitativas.

Se realizó una regresión logística lineal de las variables donde la ferritina no mostro asociación para el desarrollo de lesión renal aguda ($p = 0.316$), sin embargo, al realizar un análisis de regresión logística múltiple se identificaron tres variables con asociación estadística significativa (Dímero D; $p \leq 0.001$, PCR; $p \leq 0.005$, procalcitonina $p \leq 0.010$). El árbol de regresión y clasificación (CART) de las variables estadísticamente significativas arrojó que valores de Dímero D >844 ng/ml clasifican a los pacientes con probabilidad condicional para el desarrollo de LRA en un 70%. Cuando los pacientes de este grupo presentaron una procalcitonina positiva clasificaron hasta un 90% de probabilidad condicional para LRA; y cuando es negativa, una PCR >17.93 mg/dl de este grupo clasifica hasta un 92% de probabilidad condicional para el desarrollo de LRA.

Se concluyó que la ferritina no mostro asociación como predictor para el desarrollo de lesión renal aguda sin embargo otros biomarcadores como el Dímero D, procalcitonina y PCR, si lo fueron.

I. INTRODUCCION

La enfermedad por COVID-19, cuyo agente causal es el coronavirus SARS-CoV-2, suele cursar con infección respiratoria aguda. Hacia el mes de agosto del 2020 se habían confirmado ya 23 millones de casos, así como 800 mil muertes en todo el mundo, sin embargo aunque el daño alveolar difuso y la insuficiencia respiratoria son las manifestaciones clave de la enfermedad por infección por COVID-19, se ha reportado la participación y afección directa de otros órganos como el riñón, ya que se ha documentado el mecanismo de internalización del virus al organismo el juego de la enzima convertidora de angiotensina 2 (ECA2), que se expresa, en los neumocitos tipo II a nivel pulmonar, así como las células renales.

Es por ello por lo que el desarrollo de lesión renal aguda asociada a infección por SARS-CoV-2 debe ser prevista desde la perspectiva del médico clínico, y es necesario poder identificar a las personas que se encuentran en riesgo de desarrollar esta entidad a través de diferentes indicadores de la severidad de la enfermedad; entre ellos los marcadores de inflamación como la ferritina, ya que la asociación de lesión renal aguda se ha asociado con peores desenlaces clínicos.

II. MARCO TEÓRICO

1. ANTECEDENTES

El 31 de diciembre del 2019 se registró en la provincia de Wuhan, China, una nueva enfermedad respiratoria de etiología desconocida, la cual fue nombrada COVID-19 (Coronavirus Disease 2019, por sus siglas en inglés); un nuevo tipo de coronavirus capaz de desarrollar un síndrome respiratorio grave. Este agente etiológico fue denominado SARS-CoV-2 (Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2, por sus siglas en inglés).^{1,2}

Los coronavirus se distribuyen ampliamente entre mamíferos, humanos y aves, éstos son responsables de enfermedades de tipo entéricas, hepáticas, respiratorias y neurológicas. Antes de documentarse esta nueva variedad se conocían seis especies de coronavirus capaces de causar alguna enfermedad en el ser humano; entre ellos 229E, OC43, NL63 y HKU1³ son los más prevalentes y causan sintomatología respiratoria en individuos inmunocompetentes. Las otras cepas SARS-CoV y MERS-CoV son de origen zoonótico, es decir “transmisible desde animales vertebrados al hombre” y se relacionaron a los brotes de SARS en 2002 y 2003 en China; y en 2012 en medio oriente los cuales se caracterizaron por cursos y desenlaces fatales. El grupo de pacientes infectados por esta nueva clase de coronavirus desarrollo un cuadro clínico caracterizado por fiebre, malestar general, tos seca y disnea², se denominó neumonía de Wuhan sin embargo tras el análisis de células epiteliales de las vías respiratorias en pacientes con este cuadro se descubrió una nueva clase de coronavirus, denominado SARS-CoV-2.¹

A pesar de que el espectro clínico resultante de la infección por este virus es amplio y va desde una respuesta asintomática, el desarrollo de una infección leve del tracto respiratorio superior y hasta una enfermedad crítica, la patología pulmonar primaria parecía mostrar no solo daño alveolar difuso, sino también evidencia de daño celular viral directo, lo que implica un daño directo inducido por el virus.⁴

2. ESTRUCTURA GENÉTICA Y REPLICACIÓN VIRAL

Todos los coronavirus están conformados por una cadena de ARN de sentido positivo la cual forma una nucleocápside de simetría helicoidal. Poseen además una envoltura lipídica similar a la membrana celular y en su estructura se encuentra una glicoproteína de membrana que forma una matriz en contacto con la nucleocápside. Esta glicoproteína tiene apariencia de espina y sobresale de la membrana del virus formando espículas que se observan como proyecciones otorgándole aspecto de corona. Estas espículas, también denominadas pelplómeros se unen a la célula huésped utilizando el receptor para la ECA-2.⁵

Al ingresar a la célula huésped el virus pierde su envoltura y el ARN viral se libera en el citoplasma, se adhiere a los ribosomas e inicia la traducción (síntesis proteica) del genoma viral.⁵

3. LESION RENAL AGUDA

El concepto de lesión renal aguda ha sido frecuentemente analizado y modificado a lo largo de la historia. La primera descripción de falla renal aguda denominada "*ischuria renalis*" por William Heberden se dio a conocer en el año de 1802 la cuál define la "ischuria" como la supresión o retención de orina; hacia inicios del siglo XX fue denominada enfermedad aguda de Bright's, siendo descrita en el tratado de medicina de William Osler en el año 1909 como consecuencia de exposición a agentes tóxicos, embarazo, quemaduras, trauma o cirugía renal. Durante la primera guerra mundial se denominó "nefritis de la guerra"; en la segunda guerra mundial como "síndrome de aplastamiento"; y no fue hasta el año 1951 cuando Homer W. Smith introdujo el término "lesión renal aguda asociada a daño traumático", sin embargo, una definición bioquímica precisa no fue propuesta lo que dio lugar a múltiples definiciones. Este estado de confusión elevó los reportes de su incidencia; y no fue hasta el año 2004, cuando el segundo consenso internacional de la ADQI desarrolló los criterios bioquímicos para el desarrollo y estadificación de lesión renal aguda (LRA).⁶

Por una parte, es bien conocido que la LRA se manifiesta con cambios en el gasto urinario, así como en la química sanguínea, caracterizándose por oliguria o anuria, así como azoemia respectivamente.⁷ Por otra parte, la tasa de filtración glomerular (TFG) es ampliamente aceptada como el mejor índice general para valorar el estado de la función renal en salud y enfermedad; sin embargo, la TFG es difícil de medir y comúnmente estimada a partir del nivel sérico de la filtración endógena de marcadores poco específicos, como la creatinina.⁸

La diuresis, puede utilizarse como índice funcional razonablemente sensible para el riñón, así como un biomarcador de lesión tubular; sin embargo, múltiples mecanismos fisiológicos son capaces de modificar su cuantía, por ejemplo, en un estado de hipotensión e hipovolemia ocurre la liberación de vasopresina que favorece la permeabilidad de los túbulos distales y del túbulo colector al agua. Los mecanismos de concentración en la médula interna se ven favorecidos y por lo tanto se minimiza el volumen de orina y se maximiza la concentración de orina (>500mOsmol / kg). Por el contrario, cuando los túbulos se lesionan, la capacidad de concentración máxima se ve afectada y el volumen de orina puede incluso ser normal.

El desarrollo de LRA involucra diferentes etiologías; desde enfermedades renales específicas como la nefritis intersticial, enfermedades renales vasculares o glomerulares y otras no específicas como la isquemia, el daño por toxicidad,

trastornos obstructivos o incluso la sepsis, sin embargo, no hay que olvidar que más de una de estas condiciones pueden coexistir en un paciente.^{6, 10}

Según la guía KDIGO (2012) podemos definir y reconocer la LRA en un paciente, basados en dos elementos, cambios en la creatinina sérica, así como en el gasto urinario, utilizando la escala descrita RIFLE o AKIN (**Figura 1 y Tabla 1**).⁶

En donde el criterio para su diagnóstico o estadio de severidad será aquel elemento que más elevado se encuentre durante el análisis del paciente.

Ambos criterios como RIFLE y AKIN han sido respaldados con evidencia para identificar pacientes hospitalizados con riesgo incrementado de muerte o necesidad de terapia sustitutiva de la función renal, sin embargo, ciertas variaciones se han documentado.

Por una parte, los criterios RIFLE han fallado en detectar el 9% de los casos de LRA que fueron detectados por los criterios de AKIN; por otro los criterios AKIN fallaron al detectar 26.9% de los casos detectados por RIFLE. Es por ello por lo que existe un uso racional para el uso tanto de RIFLE como de AKIN para identificar pacientes con lesión renal aguda.⁶

4. COVID-19 Y LESION RENAL AGUDA

Hoy en día la incidencia de insuficiencia renal aguda en pacientes con COVID-19 es variable dependiendo de la población estudiada.¹³

A pesar de que informes iniciales sugirieron que las tasas de lesión renal aguda (LRA) asociadas a infección por SARS-CoV-2 eran insignificantes, reportándose una elevación de la creatinina solo en el 10.8% de los pacientes, y con criterios francos de LRA en el 3-9%,^{11, 12, 13} otros estudios reportaron hallazgos diferentes documentando una incidencia que iba desde el 20-40% en pacientes hospitalizados y críticamente enfermos¹³ hasta >50% en pacientes con estancia en UCI (unidad de cuidados intensivos)¹⁴ y en aquellos con asistencia mecánica ventilatoria en el 89.7%.¹³

Se presento con mayor frecuencia en los pacientes con una TFG baja desde su ingreso hospitalario y con niveles de ferritina elevados.^{14, 15}

Desde el punto de vista de la mortalidad se documentó que los pacientes que cursaron con enfermedad renal durante su estancia hospitalaria y COVID-19 se asociaron con mayor mortalidad.^{11, 16}

En estudios realizados en pacientes post-mortem con COVID-19 se evidenció el desarrollo de lesión tubular aguda, presencia de partículas virales en el epitelio tubular y en los podocitos mediante técnicas de microscopía óptica directa y microscopia por

electrones respectivamente, lo que ha sugerido tropismo viral y afectación directa del virus hacia el riñón.¹⁷ Un estudio retrospectivo publicado en marzo del 2020 encontró que el predominio de daño renal en la población estudiada era intrínseco en el 81.8% de los casos.¹⁸

En otros, han documentado la presencia del virus en micro disecados renales, demostrándose una carga viral del SARS-CoV-2 detectable en todos los compartimentos renales examinados, con particular preferencia en las células glomerulares; además en hallazgos de autopsias se documentó daño tubular, agregación eritrocitaria en capilares peritubulares, e infección directa del virus sobre el epitelio tubular y en los podocitos; por lo que la actividad inflamatoria provocada por el virus podría ser un factor determinante que sugiera la intensidad de la respuesta inflamatoria y por ello acarrear otras complicaciones como lo es la lesión renal aguda.¹⁸

Sin embargo, no hay que olvidar que la disfunción endotelial, caracterizada por niveles altos de Dímero D y daño microvascular, también representa un factor de riesgo clave para la coagulopatía, y la activación del complemento que claramente están implicadas en el daño a órgano blanco.¹⁹

En resumen, mientras que la información de la enfermedad renal en pacientes con COVID-19 es variable y limitada, se demostró un mayor riesgo de mortalidad intrahospitalaria en sujetos que cursaron con enfermedad renal¹⁵. Es por ello por lo que la evidencia creciente ha demostrado que la lesión renal aguda es frecuente entre estos pacientes, en particular entre los pacientes que han ingresado en la unidad de cuidados intensivos (UCI), y debe reconocerse la LRA como una complicación común en la infección aguda por SARS-CoV-2 y al igual que la LRA por otras causas, se asocia con peores desenlaces.

Los factores que se han asociado al desarrollo de lesión renal aguda en pacientes con COVID-19 se resumen en la **Tabla 2**.

Debido a la novedad de este virus, poco era sabido acerca de la patogénesis directa del virus sobre el riñón, sin embargo, durante La Vigésima quinta conferencia ADQI se revisó la nueva literatura relacionada a esta entidad.

5. MECANISMOS DE DAÑO RENAL

A la fecha se han reportado mecanismos patológicos directos e indirectos (**Figura 2**) asociados a la lesión renal aguda ya que comparte el mismo dominio receptor de la proteína espiga del SARS-CoV-2 a la enzima convertidora de angiotensina tipo 2 tanto en la membrana del neumocito como en las células epiteliales tubulares del riñón y en los podocitos, asociando daño directo del virus sobre la superficie renal. Los mecanismos indirectos asociados surgen a expensas de los efectos sistémicos de la

infección por SARS-CoV-2 y la enfermedad crítica, por ejemplo, las pérdidas considerables de líquidos insensibles a través de la hiperpirexia y las manifestaciones gastrointestinales del COVID-19, como la diarrea; pueden resultar en hipovolemia, un importante contribuyente potencial a la lesión renal aguda en otros entornos.⁴

Además, los pacientes que cursa con síndrome de distrés respiratorio agudo tienen un alto riesgo de lesión renal aguda como complicación de la ventilación mecánica, específicamente cuando se utiliza presión positiva al final de la espiración elevada, lo que conduce a un aumento de la presión intratorácica y, en última instancia, puede resultar en un aumento de la presión venosa renal y una reducción de la filtración.⁴

6. COVID-19 Y COMPLEMENTO

Si bien el sistema del complemento es el primer sistema inmune del huésped que se activa en respuesta a patógenos, la liberación descontrolada de citocinas a la circulación sistémica contribuye a la inflamación aguda y crónica, coagulación intravascular y lesión celular, y finalmente conduce a insuficiencia orgánica múltiple y muerte, fenómeno denominado tormenta de citocinas.²⁰

Según análisis inmunohistoquímicos se ha evidenciado una fuerte tinción para componentes del complemento lecitina fijadora de manosa, C4, C3, y C5b-9 en células epiteliales alveolares en pacientes que murieron a causa de COVID-19 y en estudios aislados una fuerte deposición de C5b-9 en los túbulos renales, lo que demuestra que la infección viral induce activación del complemento en el riñón (**Figura 3**) contribuyendo a lesión tisular y disfunción orgánica.²⁰

7. FERRITINA

La ferritina sérica generalmente representa un marcador de elección cuando se sospecha anemia por deficiencia de hierro, sin embargo, la ferritina es además una proteína de fase aguda que suele mostrarse en concentraciones elevadas en diferentes enfermedades inflamatorias.²¹

Al comienzo de la pandemia en el año 2020 (COVID-19) numerosos estudios fueron publicados para la identificación de biomarcadores de laboratorio predictores en el curso de la enfermedad, algunos de ellos fueron notables, entre ellos la linfopenia, la albumina sérica, el incremento de la interleucina 6, PCR, lactato deshidrogenasa y Dímero D.²² La evaluación de la severidad de la enfermedad y su pronóstico mediante estos biomarcadores permitió la identificación de los mecanismos de acción patológicos asociados a la infección por COVID-19 en el organismo; en particular a la desregulación y el incremento directo de los niveles de citocinas como la IL-1, IL-2,

IL-6, IL-7, IL-10 y el factor de necrosis tumoral han sido cruciales en el curso severo de la infección por COVID-19.²²

Estas observaciones en conjunto con los estudios clínicos y de laboratorio propusieron al COVID-19 como el quinto miembro de los síndromes hiperferritinémicos, entre los que se incluye el síndrome de activación de macrófagos, Enfermedad de Still en adultos, síndrome antifosfolípido catastrófico y choque séptico.²³

Todas éstas se caracterizan por una ferritina sérica extremadamente elevada, así como una hiper inflamación potencialmente mortal.²¹

La ferritina es una proteína que se expresa en numerosos tejidos y tipos celulares, además está presente en los líquidos corporales particularmente en el plasma sanguíneo y el suero.

Si bien su función mejor estudiada es la de almacenamiento de iones de hierro en forma ferrosa, se ha descrito que la oxidación del Fe (II) a Fe (III) protege las células del Fe (II) que cataliza la conversión de peróxido de hidrógeno, un producto de la respiración oxidativa mitocondrial en radicales libres de hidroxilo altamente tóxicos en la reacción de Fenton. El aumento de la concentración de ferritina transmite protección al reducir la biodisponibilidad del hierro a los patógenos y limitando el daño por radicales libres generados en presencia de Fe (II). Además, estudios in vitro indican que la ferritina puede estimular la proliferación celular y, por lo tanto, participa en las vías de señalización celular.²²

7.1 FERRITINA EN ENFERMEDADES NO INFECCIOSAS

Se ha descrito que las concentraciones particularmente elevadas de ferritina (hiperferritinemia) se observan en diferentes trastornos hemo fagocíticos heredados como la linfocitosis hemo fagocítica adquirida y el síndrome antifosfolípido catastrófico. Además, la hiperferritinemia es un rasgo característico del síndrome de activación del macrófago, que describe complicaciones graves de enfermedades inflamatorias. Concentraciones elevadas de ferritina sérica también se asocian con el síndrome de liberación sistémica de citocinas, incluida la artritis idiopática juvenil, enfermedad de Still del adulto y lupus eritematoso sistémico (LES).²⁴

7.2 FERRITINA EN ENFERMEDADES INFECCIOSAS

En noviembre del 2002 se documentó una nueva neumonía atípica en Guangdong, provincia de China denominado SARS-CoV. Esta enfermedad afectó alrededor de 8000 pacientes con una mortalidad reportada del 1%. Los biomarcadores asociados

a esta enfermedad que comparten con el COVID-19 fueron los cambios en DHL, AST, PCR y linfopenia sin embargo sin anomalías en la ferritina.²⁵

En el 2012 se identificó el primer caso de MERS-CoV. Esta enfermedad se extendió rápidamente hasta el 2018 aumentando hasta 2000 casos y con una mortalidad reportada del 40%. En contraste con los reportes de laboratorio presentados en COVID-19 en MERS solo se documentaron cambios en los biomarcadores en pacientes mayores de 73 años, como en la DHL, GGT, ALT, creatinina sin embargo la ferritina no fue medida o no fue reportada.

En resumen, la alteración de la ferritina sérica no tuvo relevancia en SARS-CoV y MERS-CoV, a diferencia de lo reportado durante la pandemia por SARS-CoV-2.²⁵

7.3 FERRITINA EN COVID-19

Diferentes estudios publicados en la actualidad han reportado la asociación directa de los niveles de ferritina con el grado de la respuesta inflamatoria y la severidad de la enfermedad, la activación del sistema monocítico-macrófago y parte de la denominada tormenta de inflamación²⁵ y consecuentemente con pronósticos no favorables en pacientes con COVID-19. Además, se ha encontrado una fuerte correlación entre el Dímero D, ferritina y pruebas de funcionamiento hepático.²¹

Se ha documentado que niveles elevados de ferritina se relacionan con peor pronóstico en pacientes hospitalizados en infección por SARS-CoV-2; en un estudio publicado en julio del 2020 se encontró una relación directa de la ferritina con la mortalidad, presentándose en el 28.1% de los pacientes de dicho estudio donde la mediana de ferritina para el grupo que murió fue de 915 ng/ ml; y de 634 ng / ml en el grupo sobreviviente.

Se encontró correlación entre niveles elevados de ferritina y el requerimiento de ventilación mecánica invasiva en el 29.7% y requerimiento de terapia sustitutiva de la función renal en el 8.5% de los pacientes respectivamente.^{26,27}

Otro metaanálisis publicado en septiembre del 2020 reveló la asociación directa entre los niveles de ferritina sérica y las características clínicas de los pacientes con COVID-19, incluyendo la gravedad de la enfermedad, mortalidad, y respuesta a tratamiento inmunomodulador regulador de la respuesta inflamatoria.^{21, 25, 28}

Por último, en estudio publicado en octubre del 2020 se encontró que niveles elevados de ferritina en los pacientes con infección por SARS-CoV-2 con un corte de 651 ng/ml se asoció al desarrollo de lesión renal aguda.¹⁴

III- PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

A partir de la pandemia por SARS-CoV-2 originada en China, se han reconocido más de 33 millones de casos de pacientes con COVID-19 en el mundo con un alto índice de mortalidad.

A pesar de que el daño alveolar difuso y la insuficiencia respiratoria son las manifestaciones más prevalentes de la enfermedad por infección por SARS-CoV-2, se ha reportado la afección directa de otros órganos como el riñón. Evidencia inicial sugiere una incidencia de lesión renal aguda en pacientes con COVID-19 baja, aproximadamente del 7%, mientras que en otros estudios se ha reportado una incidencia de hasta el 36.6% y en aquellos pacientes con ventilación mecánica invasiva una incidencia aproximada del 89.7%.

Si bien, se han descrito mecanismos fisiopatológicos directos e indirectos del virus sobre el riñón, la respuesta del huésped se traduce en elevación de diferentes marcadores de inflamación como la ferritina, proteína C reactiva; entre otros.

La ferritina por su parte se ha descrito como un marcador de inflamación en el contexto del paciente con infección por SARS-CoV-2 siendo utilizado como marcador de severidad de la enfermedad, mortalidad, respuesta a tratamiento y pronóstico a corto plazo.

La existente relación entre la ferritina con la elevación de biomarcadores de daño renal en el paciente con COVID-19 nos permitiría observar el desempeño de la ferritina como marcador predictor para el desarrollo de lesión renal aguda e identificar a aquellos que están en riesgo para instaurar terapia médica oportuna y mejorar los desenlaces hospitalarios.

3.1 PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN

¿Existe asociación entre los niveles de ferritina y el desarrollo de lesión renal aguda en los pacientes con infección aguda por SARS-CoV-2?

IV: JUSTIFICACION

El presente estudio está enfocado al análisis de la ferritina como predictor para el desarrollo de lesión renal aguda en los pacientes con infección por SARS-CoV-2 durante su estancia hospitalaria debido a que la incidencia de la LRA ha ido en aumento desde los primeros estudios descritos, así como a la alta mortalidad reportada cuando se presenta durante la estancia intrahospitalaria.

Si bien, en la literatura se han descrito niveles de ferritina elevados cuando la lesión renal aguda ha sido instaurada, no se ha reportado la utilización de éste como predictor para el desarrollo de lesión renal aguda.

El uso de biomarcadores de inflamación como la ferritina relacionada con el proceso inflamatorio de la enfermedad podría ayudarnos a identificar a los pacientes que están en riesgo de desarrollar lesión renal aguda y de encontrarse significancia estadística de este biomarcador como predictor de LRA poder determinar un punto de corte.

Esto nos permitirá instaurar terapia medica oportuna y mejorar los desenlaces hospitalarios.

V. HIPÓTESIS

Nula: Los niveles de ferritina no se asocian con el desarrollo de lesión renal aguda en el paciente con infección aguda por SARS-CoV-2.

Alternativa: Los niveles de ferritina se asocian con el desarrollo de lesión renal aguda en el paciente con infección aguda por SARS-CoV-2.

VI. OBJETIVO GENERAL

- a. Describir la asociación entre la ferritina y el desarrollo de lesión renal aguda en pacientes con infección aguda por SARS-CoV-2

VII. OBJETIVOS ESPECIFICOS

- a. Establecer un punto de corte de Ferritina para el desarrollo de lesión renal aguda.
- b. Describir la asociación entre la ferritina con otros biomarcadores como Proteína C Reactiva y Dímero D.

VIII. METODOLOGIA

8.1 TIPO DE ESTUDIO

Estudio clínico. Transversal, observacional, descriptivo con diseño de casos y controles.

Casos: Pacientes con desarrollo de lesión renal aguda y niveles de ferritina mayores o menores de 493 mg/dl.

Controles: Pacientes sin desarrollo de lesión renal aguda y niveles de ferritina mayores o menores de 493 mg/dl.

Criterios de inclusión:

Pacientes con edad mayor o igual a 18 años cumplidos.

Pacientes con diagnóstico confirmado de infección por SARS-CoV-2 mediante PCR.

Pacientes con determinación de ferritina y creatinina durante desde su ingreso hospitalario con y sin desarrollo de lesión renal aguda durante su estancia.

Pacientes con determinación de Proteína C Reactiva, Dímero D desde su ingreso hospitalario.

Criterios de exclusión:

Pacientes con antecedente de enfermedad renal crónica al momento del ingreso hospitalario.

Pacientes trasladados desde otra unidad hospitalaria.

Pacientes con antecedente de uso de nefrotóxicos previamente a su ingreso hospitalario.

Criterios de eliminación:

Alta voluntaria.

8.2 POBLACION DE ESTUDIO

Universo: infinito, pacientes que ingresaron al Hospital de Especialidades Dr. Belisario Domínguez con diagnóstico confirmado de infección por SARS-CoV-2.

Población: pacientes con diagnóstico de infección aguda por SARS-CoV-2 corroborado mediante prueba PCR con determinaciones de marcadores de inflamación como ferritina y proteína C reactiva, así como creatinina como biomarcador de daño renal al momento de su ingreso hospitalario con y sin desarrollo de lesión renal durante su estancia hospitalaria.

8.3 MUESTRA

Se realizará cálculo de muestra mediante la plataforma <http://openepi.com>. Ver (Figura 4).

Para el cálculo es necesario conocer diferentes variables de forma previa:

- Error tipo 1 (variante alfa): traduce la seguridad con la que se desea trabajar. Se utilizará una seguridad del 95%, alfa 0.05.
- Error tipo 2 (variante beta): traduce el poder estadístico con el que se desea trabajar. En este caso será del 80%.
- Odds ratio: medida de asociación o riesgo de padecer un determinado problema de salud asociado a la presencia de una exposición. Tras considerar la elevación de ferritina como un factor de riesgo para el desarrollo de lesión renal aguda se considerará igual a 2.8.
- Prevalencia o frecuencia de exposición entre los casos: Porcentaje de pacientes del estudio piloto con ferritina elevada y desarrollo de lesión renal aguda: 469 pacientes totales en el estudio. Incidencia de LRA del 27.29% (128/469 pacientes) en los pacientes con niveles elevados de ferritina (651 ng/ml).

8.4 TIPO DE MUESTREO Y ESTRATEGIA DE RECLUTAMIENTO

Los valores de referencia en nuestra unidad para ferritina son del 23.9-336.2 ng/dl. Considerando que los niveles de ferritina ≥ 651 ng/ml en el estudio piloto se presentaron cuando el paciente desarrollo lesión renal aguda se utilizará un promedio del valor máximo aceptado por nuestro laboratorio y del valor de la literatura de 493 ng/dl como punto de corte para definir niveles elevados de ferritina.

Por otra parte para definir a los pacientes con lesión renal aguda se utilizarán los criterios de KDIGO 2012 para su diagnóstico si es que se desarrollaron durante su estancia hospitalaria.

El tamaño de muestra calculada por **FLEISS** fue de 130 pacientes distribuidos en 65 casos y 65 controles, por lo que se agruparon de la siguiente manera:

Grupo 1: Ferritina elevada y desarrollo de lesión renal aguda.

Grupo 2: Ferritina elevada sin desarrollo de lesión renal aguda.

Grupo 3: Ferritina baja y desarrollo de lesión renal aguda.

Grupo 4: Ferritina baja sin desarrollo de lesión renal aguda.

Estrategia: Obtención de los casos y controles necesarios mediante la búsqueda en expediente electrónico en el sistema SAMIH.

8.5 VARIABLES

Dependiente: Lesión renal aguda

VARIABLE	TIPO DE VARIABLE	DEFINICIÓN OPERATIVA	MEDICIÓN/ESCALA
Lesión renal aguda	Cualitativa	Elevación de creatinina >0.3 mg/dl sobre la CrS basal o una elevación CrS basal x 1.5 durante su estancia hospitalaria.	Se utilizará la definición de lesión renal aguda establecida por la guía KDIGO 2012. Dicotómica, nominal (Si/No)

Independiente: Ferritina

VARIABLE	TIPO DE VARIABLE	DEFINICIÓN OPERATIVA	MEDICIÓN/ESCALA
LABORATORIO			
Ferritina	Cuantitativa	Proteína de fase aguda que suele mostrarse en concentraciones elevadas en diferentes enfermedades inflamatorias. Actualmente se ha asociado a la infección por SARS-CoV-2.	Rangos normales: Se tomará como punto de corte una ferritina elevada si se encuentra >493 ng/ml.

Otras variables: Otros biomarcadores

VARIABLE	TIPO DE VARIABLE	DEFINICIÓN OPERATIVA	MEDICIÓN/ ESCALA
LABORATORIO			
Proteína C Reactiva	Cuantitativa	La proteína C reactiva (PCR) es un reactante de fase aguda. Se produce en el hígado y se secreta hacia la circulación sanguínea pocas horas después del inicio de una infección o de un proceso inflamatorio. Activador parcial del sistema del complemento.	Rangos normales: 0-0.7 mg/dL
Dímero D	Cuantitativa	Producto de degradación de la fibrina, detectado cuando el trombo en un proceso de coagulación es proteolizado por la plasmina.	Rangos normales: 0-400 ng/ml
PCR para COVID-19	Cualitativa Nominal (+/-)	Prueba de laboratorio de biología molecular cuyo objetivo es encontrar material genético del virus SARS-CoV-2.	Resultado reportado por plataforma: Normal: Negativo

8.6 MEDICIONES E INSTRUMENTOS DE MEDICIÓN

Sistema SAMIH: Programa distribuido en las unidades de la Secretaría de Salud para el registro y evolución clínica de los pacientes, en este caso en el Hospital de Especialidades Dr. Belisario Domínguez para la revisión de los expedientes clínicos.

Plataforma SINAVE: plataforma del gobierno donde podremos corroborar los casos confirmados de infección por SARS-CoV-2 mediante prueba PCR.

Infolab: Sistema del laboratorio en nuestra unidad que nos ayudara a discriminar los pacientes que cumplan con determinaciones seriadas de creatinina, así como determinaciones al ingreso de proteína C reactiva, Dímero D y ferritina.

Plataforma Openepi.com: para la realización del cálculo de tamaño de muestra.

Instrumento de recolección de datos: se utilizará el programa Excel de Microsoft Office para el ordenamiento y clasificación de los datos de los pacientes.

Programa JMP: para el análisis de la distribución de variables, y análisis de datos por grupos de casos y controles.

8.7 ANÁLISIS ESTADÍSTICO DE LOS DATOS

Las características demográficas, clínicas y de laboratorio de los pacientes del grupo de casos y de controles fueron descritas con la frecuencia absoluta (n) y relativa (%), si la variable es cualitativa, y con la mediana y rango intercuartil, si la variable es cuantitativa. Estos últimos fueron elegidos, debido a la presencia de variables con asimetría importante en su forma de distribución. Se compararon también la distribución de estas variables entre los dos grupos con la prueba de χ^2 (para comparar las variables dependientes cuantitativas) o con la prueba de *t* de Welch. Prueba de *t* de Student para dos muestras independientes y la prueba de la suma de rangos de Wilcoxon, o su equivalente, la prueba de Mann-Whitney no fueron elegidas, debido a la falta de homocedasticidad en varias variables.³⁰ La diferencia de la distribución de ferritina entre los grupos de casos y controles fue determinada por medio de la prueba de *t* de Welch. En la comparación de variables entre los grupos se evaluó la magnitud de la diferencia observada, calculando los indicadores del tamaño de efecto. Al comparar las variables cuantitativas entre los dos grupos se calculó *d* de Cohen, mientras que el tamaño de efecto de la diferencia de las variables cualitativas entre los dos grupos fue determinado por *V* de Cramer. La interpretación fue basada según la literatura para su criterio³¹. En caso de *d* de Cohen: $d < 0.2$, el tamaño de efecto es prácticamente nula; $d = 0.2$, pequeño, $d = 0.5$, mediano; y $d > 0.8$, grande. Para *V* de Cramer: $V = 0.1$, pequeño; $V = 0.3$, mediano; y $V = 0.5$, grande. cabe mencionar que los valores del tamaño de efecto no se pueden interpretar como puntos de cortes inamovibles y tajantes, sino como una serie de referencias

numéricas basado en estudios de “benchmarks”, analizando las magnitudes de las diferencias observadas en diversos fenómenos con el fin de dar la orientación de la interpretación.

Una vez realizada la descripción y comparación de las variables que caracterizan los pacientes incluidos en el presente estudio, se determinó la predictibilidad sin ajuste de LRA de estas mismas variables por el modelo de regresión logística simple, siendo las variables demográficas, clínicas y de laboratorio como variables independientes y los grupos de casos y controles como la variable dependiente. La hipótesis principal de la presente investigación, la asociación de ferritina y lesión renal aguda fue sometida a la prueba por el mismo procedimiento del análisis estadístico. Seguido a este análisis sin ajuste, con el uso de los mismos modelos de regresión logística, se generaron curvas de ROC para determinar puntos de corte de las variables bioquímicas para evaluar su predictividad. Como parámetros de la predictividad se estimaron el área bajo curva (AUC, sigla en inglés), la sensibilidad, especificidad, razón de verosimilitud positiva (RV+) y negativa (RV-). El valor de AUC fue interpretado de la siguiente manera³²: AUC < 0.56, pobre utilidad diagnóstica; AUC = 0.64, mediana utilidad diagnóstica; AUC > 0.71, elevada utilidad diagnóstica. Con respecto a RV+ y RV -, seguimos a los siguientes criterios para su interpretación³³, si el procedimiento diagnóstico presenta RV+ < 2.0 o RV- ≥ 0.5, no aporta el cambio de probabilidad posprueba; RV+ de 2.0 a 5.0 o RV- de 0.5 a 0.2 ofrecen el cambio de probabilidad posprueba pequeña; RV+ de 5.0 a 10.0 o RV- de 0.2 a 0.1 ofrecen el cambio de probabilidad posprueba moderada; y RV+ > 10.0 o RV- < 0.1 ofrecen el cambio de probabilidad posprueba grande

De acuerdo con los resultados observados por el análisis de asociación previamente descrito, se decidió explorar la posibilidad de encontrar las variables que predigan la lesión renal aguda por el uso del modelo de regresión logística múltiple. Se aplicó la técnica de selección sucesiva de variables hacia atrás (backward stepwise analysis) para obtener un modelo predictivo. Basándose en el modelo de regresión logística obtenido se construyó curva ROC para evaluar su rendimiento predictivo. Los mismos parámetros de la utilidad diagnóstica, el área bajo curva), sensibilidad, especificidad, razón de verosimilitud positiva y negativa fueron empleados para evaluar la predictividad del modelo obtenido.

Finalmente, con el fin de dilucidar las relaciones entre las variables identificadas con mayor utilidad para predicción de la lesión renal aguda por medio del modelo previamente descrito, el nivel de Dímero D y PCR, así como la positividad de procalcitonina, se sometieron a análisis con el árbol de regresión y clasificación (CART, sigla en inglés), calculando las probabilidades condicionadas para predecir la lesión renal aguda.

Los estimadores de los parámetros fueron reportados con el intervalo de confianza de 95% y los resultados de las pruebas estadísticas fueron considerados

estadísticamente significativas al obtener el valor de P menor que 0.05. Todos los análisis estadísticos fueron realizados por el programa estadístico comercial JMP16 de SAS Institute, Inc.

IX. IMPLICACIONES ÉTICAS

Normatividad: Este estudio se registrará por la Declaración de Helsinki; y en la Resolución 008430 de octubre 4 de 1993.

Riesgo: se considera sin riesgo al tratarse de un estudio retrospectivo y únicamente se llevará a cabo la revisión de expedientes clínicos.

En esta investigación el ser humano es el sujeto de estudio, prevalecerá el criterio del respeto a su dignidad y la protección de sus derechos y su bienestar.

El conocimiento que pretende producir este estudio no puede obtenerse de otra forma, es necesaria la aplicación de fórmulas matemáticas y análisis de métodos estadísticos para discriminar y evaluar los valores de ferritina asociados a lesión renal aguda.

Se realizará solicitud para autorización de revisión de expediente clínico a la Subdirección médica de esta unidad, donde se garantizará la confidencialidad de los datos.

- Carta de autorización para revisión de expedientes clínicos en protocolos de investigación **(Anexo 1)**.

Para mantener el anonimato de los datos obtenidos mediante el instrumento de recolección no se contará con el nombre del paciente únicamente un número de registro numérico asignado a cada uno.

La investigación se llevará a cabo cuando se obtenga la aprobación del proyecto por parte del Comité de ética en Investigación y del Comité de Investigación de esta unidad, así como del representante legal de esta institución.

X. RESULTADOS

En la **Tabla 3** se describe la distribución de variables demográficas, clínicas y de laboratorio de acuerdo con los grupos de casos y controles (con LRA y sin LRA), así como las diferencias significativas entre ambos grupos, análisis de variables cuantitativas entre dos grupos mediante prueba de Welch (T de Student-Fisher).

En esta tabla la ferritina no mostró asociación significativa ($p = 0.322$).

La ferritina no predice el desarrollo de LRA, sin embargo, otras variables si lo fueron, leucocitosis ($p < 0.001$), neutrofilia ($p < 0.001$), PCR ($p < 0.001$), Dímero D ($p < 0.001$), y procalcitonina ($p < 0.001$) (**Tabla 4 y Figura 5**). De acuerdo con la curva ROC construida para cada una de estas variables, se determinaron los puntos de corte que optimizaron la relación antagónica de la sensibilidad y la especificidad con los cuales se obtuvieron los estimadores de la utilidad diagnóstica de las variables bioquímicas y del modelo de regresión logística múltiple basado en tres variables (PCR, Dímero D y Procalcitonina) como se presentan en la **Tabla 6**. El punto de corte de ferritina no ofrece buena predictividad de la lesión renal aguda, siendo muy baja la sensibilidad y sin alcanzar al nivel requerido para generar el cambio relevante de la probabilidad preprueba y probabilidad posprueba ni RV+ ni RV-. Con leucocito y neutrófilo la sensibilidad y la especificidad carecen de un buen equilibrio y RV+ y RV- no satisfacen los niveles requeridos. La PCR presentó una moderada utilidad para predecir la lesión renal aguda. Dímero D mostró una elevada sensibilidad sin contar con la especificidad satisfactoria, alcanzando el requerimiento mínimo para ser buen predictor de acuerdo con RV+ y RV-. Procalcitonina mostró una tendencia inversa de la relación de sensibilidad y especificidad ante lo que se observaron en Dímero D, y su RV+ está elevada.

Se construyó un modelo de regresión logística múltiple mediante stepwise-backward y se identificaron tres variables que presentaron asociación estadísticamente significativa para el desarrollo de LRA y que nos permitió lograr el mejor ajuste de los datos (**Tabla 5**). Como se observa en la **Figura 6**, el modelo que consiste en estas tres variables bioquímicas (PCR, Dímero D y procalcitonina) presenta el valor de AUC bastante alta, con un buen equilibrio de la relación sensibilidad-especificidad. RV+ y RV- expresan su buena predictividad, sobre todo, si el resultado es positivo.

Por el algoritmo del análisis de CART se identificó el Dímero D como la variable que maximiza la diferencia de las proporciones de casos (LRA+) y controles (LRA-) con el punto de corte ≥ 844 ng/ml. De acuerdo con este criterio la proporción inicial de casos y de controles 0.49 vs. 0.51, se modificaron a 0.12 vs. 0.88 si el valor de Dímero D es menor que este punto de corte y a 0.70 vs. 0.30, si es mayor que este valor. Eso indica que si un paciente presenta el nivel de Dímero D < 844 ng/ml, es muy probable que no desarrollará LRA y si presenta el valor de Dímero D ≥ 844 ng/ml, la probabilidad de LRA se incrementa al 30%.

Ahora, los pacientes clasificados como grupos de riesgo incrementado por tener el valor de Dímero D elevado, al someterse a la prueba de procalcitonina y con el resultado positivo, la proporción de casos y de controles cambia a 0.91 vs. 0.09, mientras que los pacientes con el resultado negativo de procalcitonina, la proporción de casos y de controles regresa a las previas de 0.49 vs. 0.51. Sin embargo, al ser sometido a la determinación del valor de PCR y si presenta el valor alto de PCR ≥ 17.93 mg/dL, todos los pacientes desarrollaron LRA, y entre los que no alcanzan a este nivel de PCR, la proporción de los casos se reduce a 0.40.

Es decir, si un paciente presenta el valor de Dímero D ≥ 844 $\mu\text{g/mL}$ la probabilidad condicionada para LRA se eleva a 90% tras resultar positivo de procalcitonina, pero, si el paciente cuenta con el dato de Dímero D menor que 844 $\mu\text{g/mL}$, su probabilidad condicionada para LRA se reduce. No obstante, en el grupo con Dímero D <844 ng/ml, si se analiza PCR y se documenta un valor por ≥ 17.93 mg/dL, el paciente se desarrollará LRA prácticamente sin equívoco, mientras que a los pacientes con cifras menores la probabilidad condicionada es del 40%.

XI- DISCUSIÓN

La incidencia de LRA en el paciente con infección aguda por SARS-CoV-2 ha sido variable desde los primeros reportes a la fecha. Si bien, se ha demostrado que el desarrollo de LRA aumenta la mortalidad en estos pacientes, el desarrollo y análisis de diferentes marcadores han sido evaluados en retrospectiva para identificar asociaciones.

En este estudio se trató de hipotetizar si existía relación entre los niveles de ferritina al ingreso del paciente con infección por SARS-CoV-2 con el desarrollo de LRA de forma intrahospitalaria como marcador predictor en respuesta al proceso inflamatorio inducido por el virus, ya que éste además de manifestarse como un cuadro de insuficiencia respiratoria y afección pulmonar otros estudios han documentado daño directo del virus sobre el parénquima renal, así como glomerulonefritis asociada.

En este caso particular los niveles de ferritina al ingreso hospitalario no mostraron ser significativos para el desarrollo de LRA durante la estancia hospitalaria. En otros estudios esta asociación fue reportada sin embargo tras el análisis de los datos pudimos observar que aquellos pacientes que desarrollaron LRA eran aquellos que habían ingresado con niveles de creatinina discretamente elevados entre 1.08-1.81 mg/dl y TFG reducidas entre 37-77 ml/min/1.73m² en comparación con los que no desarrollaron LRA con creatinina de 0.62-0.86 mg/dl y TFG de 90 ml/min/1.73m².³⁴ En otros estudios se pudo encontrar asociación entre niveles elevados de ferritina cuando la LRA había sido instaurada.³⁵

Un hallazgo inesperado en nuestro estudio fue la identificación de otros biomarcadores como el Dímero D, procalcitonina y PCR que se asociaron al desarrollo de LRA.

Estos hallazgos sugieren que el proceso inflamatorio mediado por el huésped en respuesta al virus, la activación y elevación de la proteína C reactiva (PCR, activador parcial del complemento), procalcitonina (biomarcador de sepsis, asociada a probables procesos infecciosos) y Dímero D podrían estar relacionados con el desarrollo de LRA, sin embargo, nuestro estudio no fue diseñado para el análisis de estos biomarcadores por lo que es necesario desarrollar nuevos estudios enfocados en éstos.

El presente estudio tiene algunas limitaciones. Si bien, apenas se alcanzaron los pacientes requeridos para la muestra sería conveniente realizar un estudio con una *n* más grande ya que nos vimos limitados y ajustamos el tamaño de la muestra en cuestión de un Odds ratio elevado (2.8). Por otra parte, el número de pacientes con determinación de ferritina fue limitado debido a que éste insumo solo estuvo disponible durante un tiempo determinado en nuestra unidad.

XII. CONCLUSION

En el presente estudio no hemos encontrado asociación entre los niveles de ferritina al ingreso de los pacientes con COVID-19 y el desarrollo de LRA durante la estancia hospitalaria en pacientes sin sospecha clínica temprana de esta entidad.

Se concluyó que la ferritina no predice que un paciente de COVID-19 desarrolle a futuro LRA. Sin embargo, se encontró una buena predictividad para el desarrollo de LRA en otros biomarcadores como Dímero D, procalcitonina y PCR, sugiriendo la posibilidad de que la combinación de estos biomarcadores puede ofrecer una estrategia para anticipar el desarrollo de LRA, y por ende permitir la realización de intervenciones oportunas.

Consideramos que es importante realizar un estudio prospectivo en busca de confirmar nuestro hallazgo con el diseño correspondiente.

XIII. BIBLIOGRAFÍA

1. Zhu N, Zhang D, Wang W, Li X, Yang B, Song J, et al. A novel Coronavirus from patients with pneumonia in China, 2019. *N Engl J Med*. 2020;382(8):727–33.
<https://doi.org/10.1056/nejmoa2001017>
2. Wang L, Chen X, Ye L. Integrated infection control strategy to minimize hospital-acquired infection during outbreak of Coronavirus disease 2019 among ED health care workers. *J Emerg Nurs*. 2020;46(4):424–5.
<https://doi.org/10.1016/j.jen.2020.03.016>
3. Zaki AM, van Boheemen S, Bestebroer TM, Osterhaus ADME, Fouchier RAM. Isolation of a novel coronavirus from a man with pneumonia in Saudi Arabia. *N Engl J Med*. 2012;367(19):1814–20.
<https://doi.org/10.1056/nejmoa1211721>
4. Nadim MK, Forni LG, Mehta RL, Connor MJ Jr, Liu KD, Ostermann M, et al. COVID-19-associated acute kidney injury: consensus report of the 25th Acute Disease Quality Initiative (ADQI) Workgroup. *Nat Rev Nephrol*. 2020;16(12):747–64.
<https://doi.org/10.1038/s41581-020-00356-5>
5. Salas-Asencios R, Iannacone-Oliver J, Guillén-Oneeglio A, et al. Coronavirus COVID-19: conociendo al causante de la pandemia. *biologist* [Internet]. 2020;18(1).
<https://doi.org/10.24039/rtb2020181442>
6. Wanner C, Tonelli M, Kidney Disease: Improving Global Outcomes Lipid Guideline Development Work Group Members. KDIGO Clinical Practice Guideline for Lipid Management in CKD: summary of recommendation statements and clinical approach to the patient. *Kidney Int*. 2014;85(6):1303–9.
<http://doi:10.1038/ki.2014.31>
7. Eknoyan G. Emergence of the concept of acute renal failure. *Am J Nephrol*. 2002;22(2–3):225–30.
<https://doi.org/10.1159/000063766>
8. Hoste EAJ, Clermont G, Kersten A, Venkataraman R, Angus DC, De Bacquer D, et al. RIFLE criteria for acute kidney injury are associated with hospital mortality in critically ill patients: a cohort analysis. *Crit Care*. 2006;10(3): R73.
<https://doi.org/10.1186/cc4915>
9. Uchino S, Kellum JA, Bellomo R, Doig GS, Morimatsu H, Morgera S, et al. Acute renal failure in critically ill patients: a multinational, multicenter study. *JAMA*. 2005;294(7):813–8.
<http://doi:10.1001/jama.294.7.813>
11. Bagshaw SM, Langenberg C, Bellomo R. Urinary biochemistry, and microscopy in septic acute renal failure: a systematic review. *Am J Kidney Dis*. 2006;48(5):695–705.
<https://doi.org/10.1053/j.ajkd.2006.07.017>
12. Shao M, Li X, Liu F, Tian T, Luo J, Yang Y. Acute kidney injury is associated with severe infection and fatality in patients with COVID-19: A systematic review and

- meta-analysis of 40 studies and 24,527 patients. *Pharmacol Res.* 2020;161(105107):105107.
<https://doi.org/10.1016/j.phrs.2020.105107>
13. Wang L, Li X, Chen H, Yan S, Li D, Li Y, et al. Coronavirus disease 19 infection does not result in acute kidney injury: An analysis of 116 hospitalized patients from Wuhan, China. *Am J Nephrol.* 2020;51(5):343–8.
<https://doi.org/10.1159/000507471>
 14. Francisco, A. L. M. De, Ronco, C., Ronco, C., Francisco, A. L. M. De, & Ronco, C. (2020). Insuficiencia Renal Aguda En La Infeccion Por COVID-19. 1–12.
 15. Zahid U, Ramachandran P, Spitalewitz S, Alasadi L, Chakraborti A, Azhar M, et al. Acute kidney injury in COVID-19 patients: An inner city hospital experience and policy implications. *Am J Nephrol.* 2020;51(10):786–96.
 16. Cheng Y, Luo R, Wang K, Zhang M, Wang Z, Dong L, et al. kidney disease is associated with in-hospital death of patients with COVID-19. *Kidney Int.* 2020;97(5):829–38.
<https://doi.org/10.1016/j.kint.2020.03.005>
 17. 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. *J Am Soc Nephrol.* 2020;31(6):1157–65.
<https://doi.org/10.1681/ASN.2020030276>
 18. Su H, Yang M, Wan C, Yi L-X, Tang F, Zhu H-Y, et al. Renal histopathological analysis of 26 postmortem findings of patients with COVID-19 in China. *Kidney Int.* 2020;98(1):219–27.
<https://doi.org/10.1016/j.jinf.2020.04.011><https://doi.org/10.1016/j.jinf.2020.04.011>
 19. Peleg Y, Kudose S, D'Agati V, Siddall E, Ahmad S, Nickolas T, et al. Acute kidney injury due to collapsing glomerulopathy following COVID-19 infection. *Kidney Int Rep.* 2020;5(6):940–5.
<https://doi.org/10.1016/j.ekir.2020.04.017>
 20. Chertow GM, Burdick E, Honour M, Bonventre JV, Bates DW. Acute kidney injury, mortality, length of stay, and costs in hospitalized patients. *J Am Soc Nephrol.* 2005;16(11):3365–70.
<https://doi.org/10.1681/ASN.2004090740>
 21. Noris M, Benigni A, Remuzzi G. The case of complement activation in COVID-19 multiorgan impact. *Kidney Int.* 2020;98(2):314–22.
<https://doi.org/10.1016/j.kint.2020.05.013>
 22. Kappert K, Jahić A, Tauber R. Assessment of serum ferritin as a biomarker in COVID-19: bystander or participant? Insights by comparison with other infectious and non-infectious diseases. *Biomarkers.* 2020;25(8):616–25.
<https://doi.org/10.1080/1354750X.2020.1797880>
 23. Arosio P, Ingrassia R, Cavadini P. Ferritins: a family of molecules for iron storage, antioxidation and more. *Biochim Biophys Acta.* 2009;1790(7):589–99.
<https://doi.org/10.1016/j.bbagen.2008.09.004>

24. Perricone C, Bartoloni E, Bursi R, Cafaro G, Guidelli GM, Shoenfeld Y, et al. COVID-19 as part of the hyperferritinemic syndromes: the role of iron depletion therapy. *Immunol Res.* 2020;68(4):213–24.
<https://doi.org/10.1007/s12026-020-09145-5>
25. Allen CE, Yu X, Kozinetz CA, McClain KL. Highly elevated ferritin levels and the diagnosis of hemophagocytic lymphohistiocytosis. *Pediatr Blood Cancer.* 2008;50(6):1227–35.
<http://doi.org/10.1002/pbc.21423>
26. Cheng L, Li H, Li L, Liu C, Yan S, Chen H, et al. Ferritin in the coronavirus disease 2019 (COVID-19): A systematic review and meta-analysis. *J Clin Lab Anal.* 2020;34(10): e23618.
<https://doi.org/10.1002/jcla.23618>
27. Feld J, Tremblay D, Thibaud S, Kessler A, Naymagon L. Ferritin levels in patients with COVID-19: A poor predictor of mortality and hemophagocytic lymphohistiocytosis. *Int J Lab Hematol.* 2020;42(6):773–9.
28. Zhou F, Yu T, Du R, Fan G, Liu Y, Liu Z, et al. Clinical course and risk factors for mortality of adult inpatients with COVID-19 in Wuhan, China: a retrospective cohort study. *Lancet.* 2020;395(10229):1054–62.
[https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)30566-3](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)30566-3)
29. Ruan Q, Yang K, Wang W, Jiang L, Song J. Clinical predictors of mortality due to COVID-19 based on an analysis of data of 150 patients from Wuhan, China. *Intensive Care Med.* 2020;46(5):846–8.
<http://doi.org/10.1007/s00134-020-05991-x>
30. Delacre, M., Lakens, D., & Leys, C. (2017). Why psychologists should by default use welch's t-Test instead of student's t-Test. *International Review of Social Psychology*, 30(1), 92–101.
<https://doi.org/10.5334/irsp.82>
31. Perdices, M. (2018). Null Hypothesis Significance Testing, p-values, Effects Sizes and Confidence Intervals. *Brain Impairment*, 19(1), 70–80.
<https://doi.org/10.1017/BrImp.2017.28>
32. Rice, M. E., & Harris, G. T. (2005). Comparing effect sizes in follow-up studies: ROC area, Cohen's d, and r. *Law and Human Behavior*, 29(5), 615–620.
<https://doi.org/10.1007/s10979-005-6832-7>
33. Jaeschke, R., Guyatt, G. H., & Sackett, D. L. (1994). Users' guides to the medical literature. III. How to use an article about a diagnostic test. B. What are the results, and will they help me in caring for my patients? The Evidence-Based Medicine Working Group. *JAMA* 271(9), 703–707.
<https://doi.org/10.1001/jama.271.9.703>
34. Yildirim, C., Ozger, H. S., Yasar, E., Tombul, N., Gulbahar, O., Yildiz, M., Bozdayi, G., Derici, U., & Dizbay, M. (2021). Early predictors of acute kidney injury in COVID-19 patients. *Nephrology*, 26(6), 513–521.
<https://doi.org/10.1111/nep.13856>

35. Lee, J. R., Silberzweig, J., Akchurin, O., Choi, M. E., Srivatana, V., Lin, J., Liu, F., Malha, L., Lubetzky, M., Dadhania, D. M., Shankaranarayanan, D., Shimonov, D., Neupane, S., Salinas, T., Bhasin, A., Varma, E., Leuprecht, L., Gerardine, S., Lamba, P., ... Zhang, Y. (2021). Characteristics of acute kidney injury in hospitalized COVID-19 patients in an urban academic medical center. *Clinical Journal of the American Society of Nephrology: CJASN*, 16(2), 284–286.
<https://doi.org/10.2215/CJN.07440520>

ANEXO 1. TABLAS

Tabla 1. Criterios de lesión renal aguda. Clasificación de AKIN, adaptada de Guía KDIGO 2012.

KDIGO-AKI		
Estadio	Creatinina sérica	Gasto urinario
1	Incremento del 1.5-1.9 veces sobre la basal en los primeros 7 días o un incremento > 0.3 mg/dl en 48 horas.	<0.5 ml/kg/h en 6-12 horas
2	Incremento del 2.0-2.9 veces sobre la basal.	<0.5 ml/kg/hr en >12 horas
3	Incremento de 3 veces sobre la basal o incremento > 4.0 mg/dl o inicio de terapia sustitutiva de la función renal o en pacientes menores de 18 años un decremento en la TGF <35 ml/min/1.73 m ² .	<0.3 ml/kg/hr en >24 horas o anuria por >12 horas

Wanner C, Tonelli M, Kidney Disease: Improving Global Outcomes Lipid Guideline Development Work Group Members. KDIGO Clinical Practice Guideline for Lipid Management in CKD: summary of recommendation statements and clinical approach to the patient. *Kidney Int.* 2014;85(6):1303–9.

Tabla 2. Factores de riesgo asociados a lesión renal aguda en pacientes con COVID-19.

Factores de riesgo potenciales para LRA en COVID-19		
Demográficos	Al ingreso	Hospitalización
Edad avanzada	Linfopenia	Nefrotóxicas (medicamentos, contraste)
Diabetes mellitus	Estado respiratorio	Vasopresores
Hipertensión	Leucocitosis	Ventilación mecánica (PEEP elevado)
Enfermedad cardiovascular	Severidad (COVID-19)	Sobrecarga hídrica
Índice de masa corporal elevado	Viremia	
Genéticos	Marcadores de inflamación (ferritina, PCR, Dímero D)	
Inmunosupresión	Hipovolemia/Deshidratación	
Tabaquismo	Rabdomiolisis	
	Medicamentos (IECA, ARAII, AINE´s)	

Adaptada de COVID-19-associated acute kidney injury: consensus report of the 25th ADQI Workgroup. Nadim MK, Forni LG, Mehta RL, Connor MJ Jr, Liu KD, Ostermann M, et al. COVID-19-associated acute kidney injury: consensus report of the 25th Acute Disease Quality Initiative (ADQI) Workgroup. *Nat Rev Nephrol.* 2020;16(12):747–64.

Tabla 3. Descripción y comparación de las variables de características demográficas, clínicas, y de laboratorio de los pacientes con infección por SARS-CoV-2 que cursaron con lesión renal aguda (LRA) y sin lesión renal aguda.

Variables de respuesta	Con LRA (n = 65)	Sin LRA (n = 68)	TE	P
<i>Variables demográficas y clínicas</i>				
Sexo [masculino]	47 (72%)	36 (53%)	0.20 ^P	0.021
Edad [años]	49 (15.5)	50.5 (14)	0.01 ^N	0.921
Diabetes mellitus tipo 2	21 (32%)	15 (22%)	0.12 ^P	0.184
Hipertensión arterial sistémica	27 (20.3%)	21 (31%)	0.11 ^P	0.201
IMC			0.16 ^P	0.189
Normal	17 (26%)	13 (19%)		
Sobrepeso	18 (28%)	29 (43%)		
Obesidad	30 (46%)	26 (38%)		
<i>Variables de laboratorio</i>				
Leucocitos [x10 ³ /μL]	13.0 (8.3)	9.0 (4.1)	0.75 ^M	<0.001
Neutrófilos [x10 ³ /μL]	10.3(8.7)	7.6 (4.7)	0.76 ^M	<0.001
Linfocitos [x10 ³ /μL]	0.8 (0.7)	1.0 (0.7)	0.15 ^P	0.370
PCR [mg/dl]	14.0 (13.9)	6.7 (9.7)	1.04 ^G	<0.001
VSG [mm/h]	19.0 (19.2)	15.7 (11.0)	0.28 ^P	0.262
Dímero D [ng/ml]	2,260 (2,400)	515 (1,190)	1.48 ^G	<0.001
Procalcitonina [positiva]	39 (60%)	7 (10%)	0.52 ^G	<0.001
Ferritina [ng/ml]	476.8 (513.0)	475.7 (364.7)	0.17 ^N	0.322

Los datos están resumidos con mediana (rango intercuartil) o número de casos (%).

LRA: lesión renal aguda. IMC: índice de masa corporal. TE: tamaño de efecto. IMC: índice de masa corporal.

N: tamaño de efecto nulo, P: tamaño de efecto pequeño, M: tamaño de efecto mediano, G: tamaño de efecto grande. Para la comparación de la variable cuantitativa d de Cohen, para la variable cualitativa V de Cramer fueron calculados.

Tabla 4. Regresión logística lineal de las variables demográficas, clínicas, y de laboratorio en pacientes que desarrollaron lesión renal aguda.

VARIABLES EXPLICATIVAS	β (EE)	RM [IC 95%]	P
<i>VARIABLES DEMOGRÁFICAS Y CLÍNICAS</i>			
Sexo [masculino]	0.4210 (0.1843)	2.32 [1.13 – 4.78]	0.022
Edad [para cada año]	- 0.0009 (0.0120)	1.00 [0.98 – 1.02]	0.921
DM 2 [positivo]	0.2613 (0.1974)	1.69 [0.78 – 3.66]	0.183
HAS [positivo]	0.2319 (0.1818)	1.59 [0.78 – 3.24]	0.201
Sobrepeso u obesidad [positivo]	- 0.2022 (0.2090)	0.67 [0.29 – 1.51]	0.331
<i>VARIABLES DE LABORATORIO</i>			
Leucocitos [para cada $10^3/\mu\text{L}$]	0.1603 (0.0422)	1.17 [1.08 – 1.28]	<0.001
Neutrófilos [para cada $10^3/\mu\text{L}$]	0.1663 (0.0434)	1.18 [1.08 – 1.29]	<0.001
Linfocitos [para cada $10^3/\mu\text{L}$]	- 0.2116 (0.2382)	0.81 [0.51 – 1.29]	0.359
PCR [para cada 1 mg/dl]	1.1283 (0.0285)	1.14 [1.08 – 1.20]	<0.001
VSG [para cada 10 mm/h]	0.1856 (0.1535)	1.20 [0.89 – 1.63]	0.220
Dímero D [para cada 1 $\mu\text{g/ml}$]	0.9181 (0.1792)	2.50 [1.76 – 3.56]	<0.001
Procalcitonina [positivo]	1.2852 (0.2363)	13.07 [5.18 – 33.01]	<0.001
Ferritina [para cada 1 $\mu\text{g/ml}$]	0.4888 (0.4901)	1.63 [0.62 – 4.26]	0.316

β : coeficiente de regresión del modelo de la regresión logística simple. EE: error estándar de β ; RM: razón de momios. IC 95%: intervalo de confianza de 95%. P: valor de P calculado por la prueba de Wald.

LRA: lesión renal aguda. IMC: índice de masa corporal. HAS: hipertensión arterial sistémica.

RM fue calculado para expresar la magnitud de la asociación entre desarrollar la lesión renal aguda y positividad de la variable cuantitativa, o desarrollar la lesión renal aguda e incremento de cada unidad indicada en las llaves de la variable cuantitativa.

Tabla 5. Los estimadores de las variables predictoras de la lesión renal aguda en el modelo de regresión logística múltiple.

VARIABLES QUE CONSTITUYEN EL MODELO	β (EE)	RM [IC 95%]	P
Dímero D [para cada 1 $\mu\text{g/ml}$]	0.6563 (0.19482)	1.93 [1.34 – 2.77]	<0.001
PCR [para cada 10 mg/dl]	0.8269 (0.30825)	2.29 [1.25 – 4.18]	0.005
Procalcitonina [positivo]	0.7043 (0.2776)	4.09 [1.38 – 12.14]	0.010

Modelo completo: $\chi^2=59.10$ (grado de libertad = 3); $P > 0.001$

β : coeficiente de regresión del modelo de la regresión logística simple. EE: error estándar de β ; RM: razón de momios. IC 95%: intervalo de confianza de 95%. P: valor de P calculado por la prueba de Wald.

LRA: lesión renal aguda. IMC: índice de masa corporal.

RM fue calculado para expresar la magnitud de la asociación entre desarrollar la lesión renal aguda y positividad de la variable cuantitativa, o desarrollar la lesión renal aguda e incremento de cada unidad indicada en las llaves de la variable cuantitativa.

Tabla 6. Estimación de los parámetros de la utilidad diagnóstica de las variables bioquímicas y del modelo de regresión logística múltiple obtenido

	COP	AUC	Sens	Esp	RV +	RV -
Leucocitos	11.3 x10 ³ /μL	0.69	58%	76%	2.48	0.54
Neutrófilos	11.9 x10 ³ /μL	0.69	45%	88%	3.79	0.62
PCR	9.08 mg/dl	0.77	78%	62%	2.04	0.36
Dímero D	844 mm/h	0.81	91%	63%	2.47	0.15
Procalcitonina	Positividad	0.75	60%	90%	5.83	0.45
Modelo RLM*	0.5521**	0.86	73%	88%	6.19	0.31
Ferritina	756 ng/ml	0.53	29%	83%	1.66	0.86

COP: punto de corte (cut-off point). AUC: área bajo curva de la curva ROC (área under curve). Sens: sensibilidad. Espe (especificidad). RV+: razón de verosimilitud positiva. RV-: razón de verosimilitud negativa.

*Modelo RLM: modelo de regresión logística múltiple constituido por las tres variables bioquímicas: PCR, Dímero-D y procalcitonina. **COP del modelo RML está expresado por la probabilidad

ANEXO 2. FIGURAS

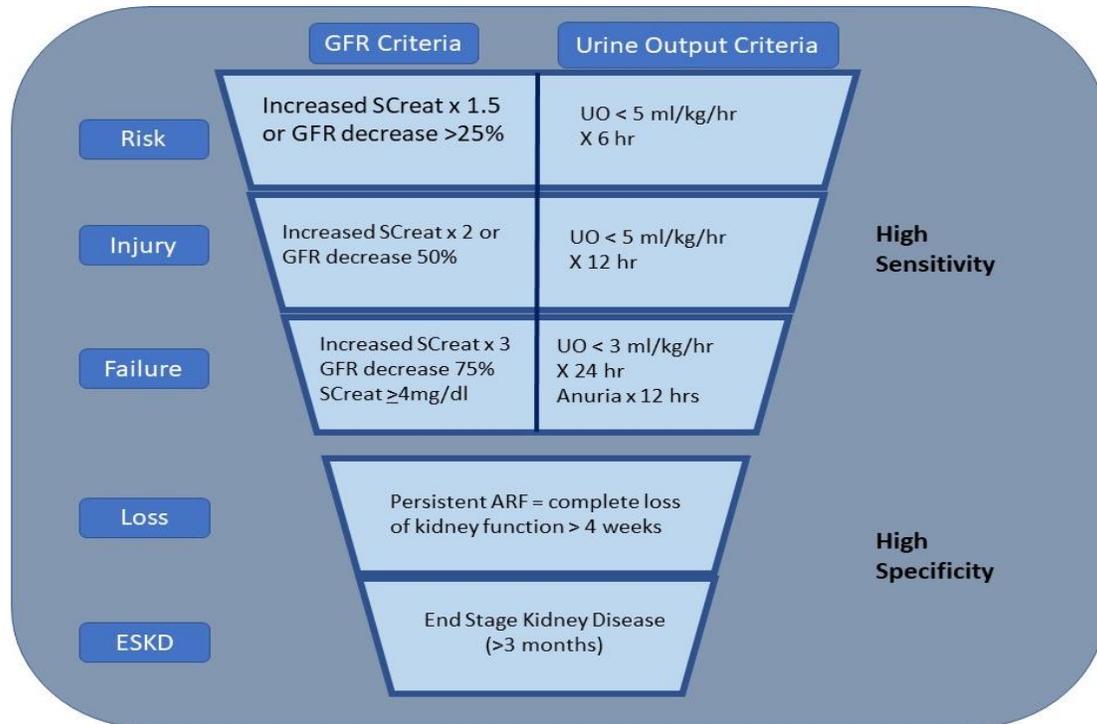


Figura 1. Criterios de lesión renal aguda. Clasificación de RIFLE, adaptada de Guía KDIGO 2012.

Wanner C, Tonelli M, Kidney Disease: Improving Global Outcomes Lipid Guideline Development Work Group Members. KDIGO Clinical Practice Guideline for Lipid Management in CKD: summary of recommendation statements and clinical approach to the patient. *Kidney Int.* 2014;85(6):1303–9.

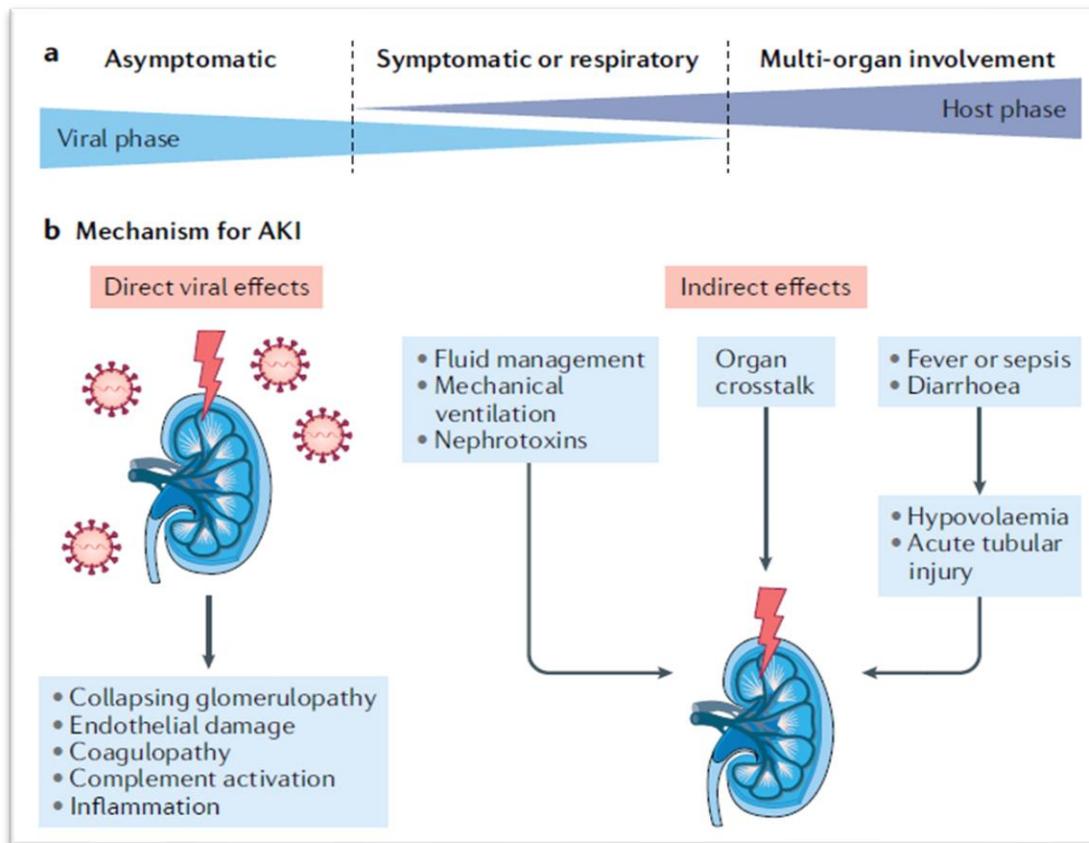


Figura 2. Mecanismos de daño directo e indirecto del SARS-CoV-2.

En esta imagen adaptada por ADQI-25 se puede observar que existe daño directo inicial durante la fase asintomática de la enfermedad, cuando el virus se encuentra en contacto directo con el riñón produce inflamación y daño endotelial que asocia activación del complemento, coagulopatía y depósitos de éste en diferentes áreas del glomérulo, siendo capaz de desarrollar glomerulopatía colapsante. Por otra parte, dentro de los daños indirectos que actúan sobre el riñón destacan la sobrecarga hídrica, la ventilación mecánica invasiva y especial en aquellos pacientes con PEEP elevada, fiebre, sepsis e hipovolemia entre otras.

Tomada de COVID-19-associated acute kidney injury: consensus report of the 25th Acute Disease Quality Initiative (ADQI) Workgroup

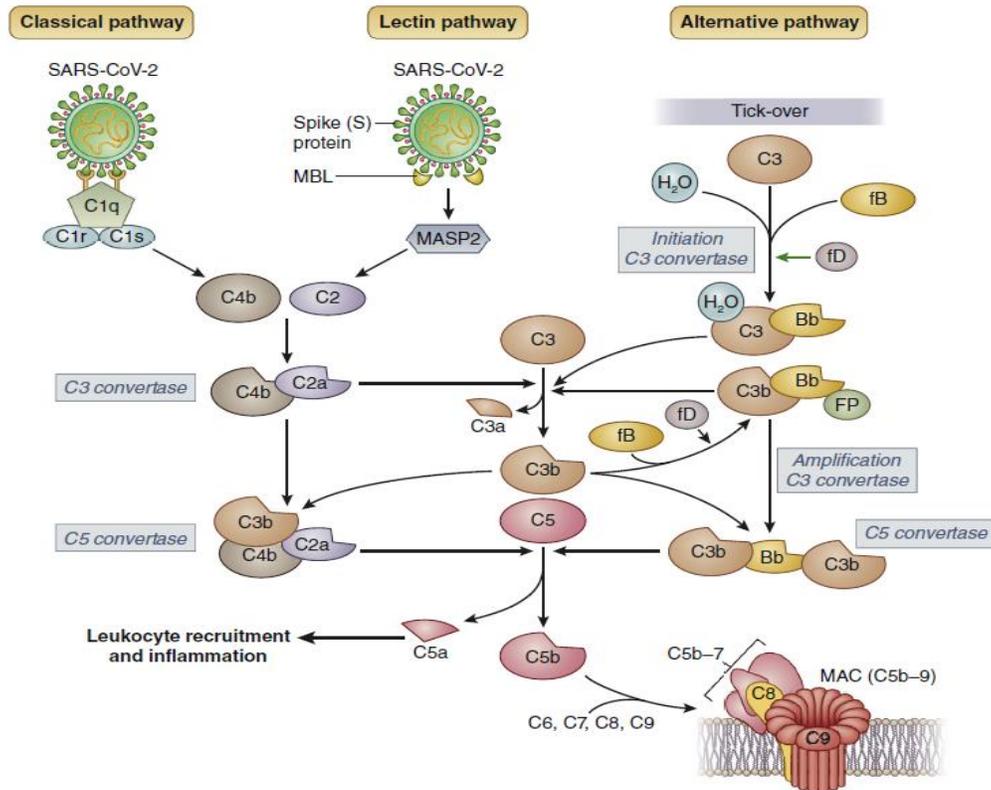


Figura 3. Activación del complemento mediado por SARS-CoV-2. La ruta clásica se activa mediante la unión de anticuerpos IgM naturales o IgG inducidos, que forman complejos inmunes con antígenos virales, al complejo del componente del complemento (C) 1, que comprende moléculas C1q, C1r y C1s. La vía de la lectina se desencadena por la unión de la lectina de unión a manosa (MBL) con la proteína pico (S) del SARS-CoV-2, que conduce a la activación de la serina proteasa 2 asociada a MBL (MASP-2). La ruta clásica y de lectina convergen en la escisión de C2 y C4, lo que lleva a la formación de la convertasa C3 (C4bC2a) de las rutas clásica/lectina. La vía alternativa se activa continuamente en el plasma por hidrólisis de bajo grado de C3 que forma C3 (H₂O). Este último se une al factor B (fB), que, a su vez, es escindido por el factor D (fD) para formar la convertasa C3 de iniciación en fase líquida de la vía alternativa. Las convertasas C3 escinden C3 en C3a, una anafilatoxina, y C3b, que se deposita en la superficie celular. C3b producido por cualquiera de las 3 vías contribuye a la formación de la vía alternativa de amplificación C3 convertasa, que escinde moléculas C3 adicionales, resultando en un bucle de amplificación. Además, C3b contribuye a la formación de las convertasas C5 que escinden C5, produciendo la anafilatoxina C5a que atrae y activa leucocitos inflamatorios, y C5b. C5b inicia los eventos tardíos de la activación del complemento, lo que lleva a la formación del complejo de ataque a la membrana (complejo MAC o

C5b-9). Tomada de The case of complement activation in COVID-19 multiorgan impact.

Sample Size for Unmatched Case-Control Study

For:

Two-sided confidence level(1-alpha)	95
Power(% chance of detecting)	80
Ratio of Controls to Cases	1
Hypothetical proportion of controls with exposure	27.3
Hypothetical proportion of cases with exposure:	0
Least extreme Odds Ratio to be detected:	2.80

	Kelsey	Fleiss	Fleiss with CC
Sample Size - Cases	66	65	73
Sample Size - Controls	66	65	73
Total sample size:	132	130	146

Figura 4. Cálculo del tamaño de muestra, obtenida por programa “Openepi” (<http://openepi.com>)

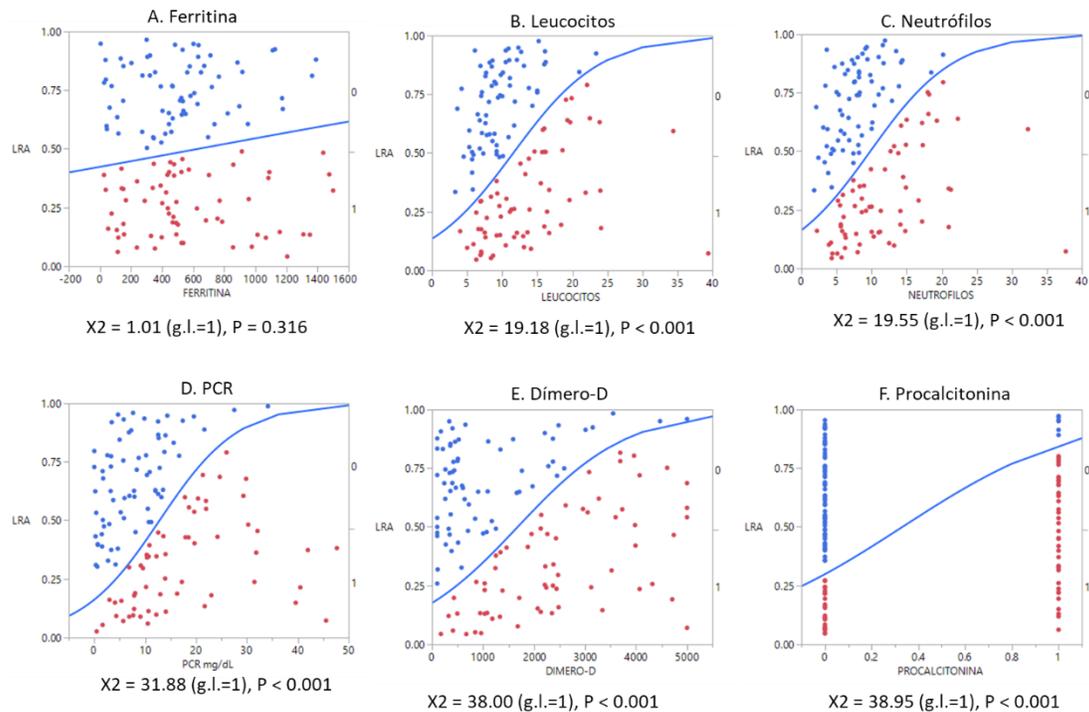


Figura 5. Asociación sin ajuste de los biomarcadores con la lesión renal aguda analizada por el modelo de regresión logística simple.

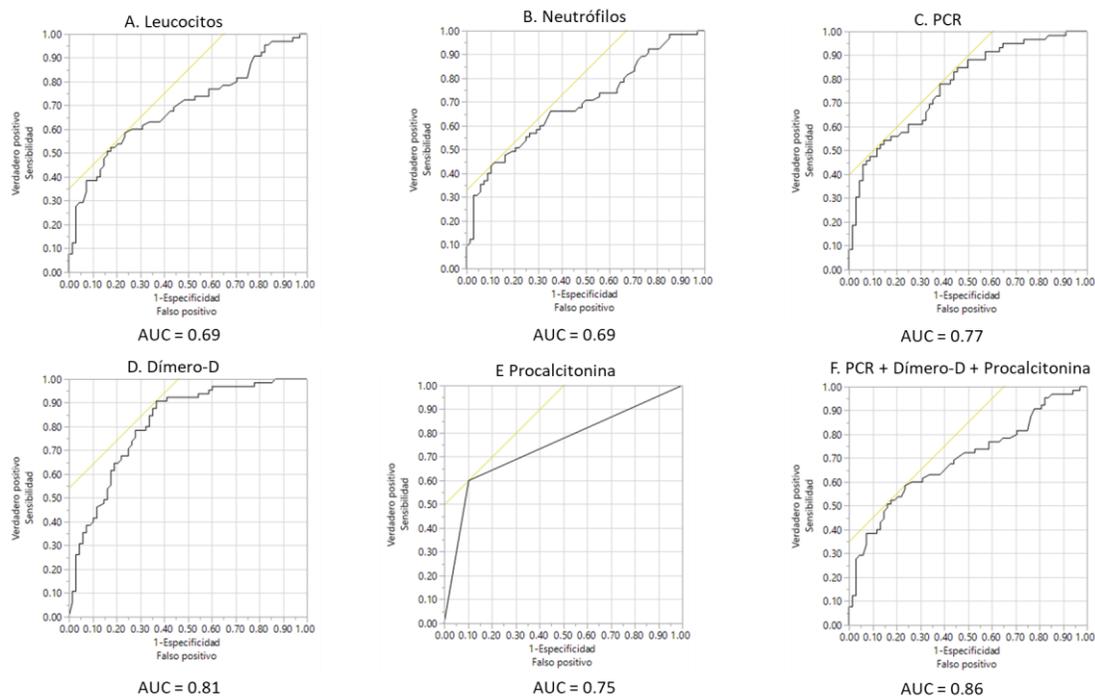


Figura 6. Curva ROC obtenido de acuerdo con los resultados de los modelos de regresión simple para cada uno de los biomarcadores (leucocito, neutrófilo, PCR, Dímero-D y procalcitonina, así como el modelo de regresión logística múltiple constituido por PCR, Dímero D y procalcitonina.

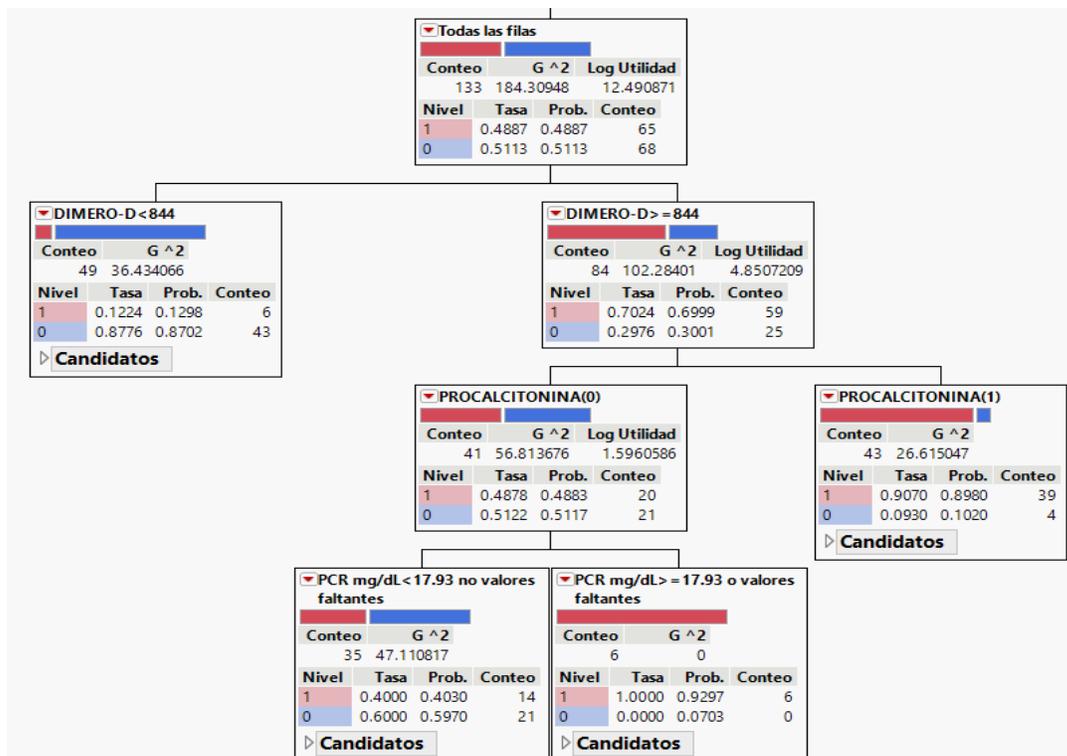


Figura 7. Árbol de regresión y clasificación (CART) con las variables incluidas en el modelo de regresión logística múltiple para predecir la lesión renal aguda (LRA): Dímero D, procalcitonina y PCR. La barra roja corresponde a la proporción de los casos (LRA+) y la barra azul corresponde a la proporción de los controles (LRA-) las cuales se pueden interpretar como probabilidades condicionadas.



GOBIERNO DE LA
CIUDAD DE MÉXICO

23 de mayo del 2021

SECRETARÍA DE SALUD DE LA CIUDAD DE MÉXICO
DIRECCIÓN GENERAL DE PRESTACIONES DE SERVICIOS MÉDICOS Y URGENCIAS
HOSPITAL DE ESPECIALIDADES DE LA CIUDAD DE MÉXICO "DR. BELISARIO
DOMÍNGUEZ"

SOLICITUD DE EXENCIÓN DE CONSENTIMIENTO INFORMADO

Comité de Ética en Investigación

PRESENTE

Por medio de la presente, solicito de la manera más atenta se considere la exención del proceso de consentimiento informado para la realización del protocolo de investigación "Asociación entre ferritina y lesión renal aguda en pacientes con infección aguda por SARS-CoV-2 en el hospital de especialidades Dr. Belisario Domínguez" con número de registro 510-010-018-21. Considerando que la propuesta de investigación:

X	La investigación se realizará utilizando una base de datos existente en La revisión de expedientes se realiza exclusivamente dentro de las instalaciones del Archivo Clínico siguiendo las indicaciones del personal a cargo del Hospital de Especialidades Dr. Belisario Domínguez.
X	La investigación es sin riesgo o con riesgo mínimo.
X	El diseño de estudio es retrospectivo.
X	El investigador declara el conocimiento y cumplimiento del Reglamento de la Ley Federal de Protección de Datos Personales en Posesión de Particulares.

Atentamente

Ibarra Jaimes Cristo Raymundo

Investigador principal

Avenida Tláhuac N° 4866. Esq. Zacatlán
Colonia San. Lorenzo Tezonco, Alcaldía
Iztapalapa
C.P. 09790, Ciudad de México.
Tel. 58 50 00 00 ext. 1066.

CIUDAD **INNOVADORA**
Y DE **DERECHOS**

ÍNDICE DE TABLAS

	Página
Tabla 1. Criterios de lesión renal aguda. Clasificación de AKIN, adaptada de Guía KDIGO 2012.	28
Tabla 2. Factores de riesgo asociados a lesión renal aguda en pacientes con COVID-19.	29
Tabla 3. Descripción y comparación de las variables de características demográficas, clínicas, y de laboratorio de los pacientes con infección por SARS-CoV-2 que cursaron con lesión renal aguda (LRA) y sin lesión renal aguda.	30
Tabla 4. Regresión logística lineal de las variables demográficas, clínicas, y de laboratorio en pacientes que desarrollaron lesión renal aguda.	31
Tabla 5. Los estimadores de las variables predictoras de la lesión renal aguda en el modelo de regresión logística múltiple.	32
Tabla 6. Estimación de los parámetros de la utilidad diagnóstica de las variables bioquímicas y del modelo de regresión logística múltiple obtenido	33

ÍNDICE DE FIGURAS

	Página
Figura 1. Criterios de lesión renal aguda. Clasificación de RIFLE, adaptada de Guía KDIGO 2012.	34
Figura 2. Mecanismos de daño directo e indirecto del SARS-CoV-2.	35
Figura 3. Activación del complemento mediado por SARS-CoV-2.	36
Figura 4. Cálculo del tamaño de muestra, obtenida por programa "Openepi" (http://openepi.com).	37
Figura 5. Asociación sin ajuste de los biomarcadores con la lesión renal aguda analizada por el modelo de regresión logística simple.	37
Figura 6. Curva ROC obtenido de acuerdo con los resultados de los modelos de regresión simple.	38
Figura 7. Árbol de regresión y clasificación (CART) con las variables incluidas en el modelo de regresión logística múltiple para predecir la lesión renal aguda (LRA)	39

GLOSARIO

ADN	Ácido desoxirribonucleico
CDC	Centros para el Control y la Prevención de Enfermedades
LRA	Lesión renal aguda
COVID-19	Coronavirus Disease 2019
SARS-CoV-2	Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2
ECA2	Enzima convertidora de angiotensina 2
PCR	Proteína C Reactiva
ADQI	Acute Dialysis Quality Initiative
IL	Interleucina
MERS	Middle East Respiratory Syndrome
SARS	Severe Acute Respiratory Syndrome
LES	Lupus eritematoso sistémico
TFG	Tasa de filtrado glomerular

