



**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE  
MÉXICO**

---

**FACULTAD DE MEDICINA**

**DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO E  
INVESTIGACIÓN**

**THE AMERICAN BRITISH COWDRAY MEDICAL  
CENTER I.A.P.**

Factores de Riesgo en pacientes con COVID-19 para  
progresión de Lesión Renal Aguda e inicio de Terapia  
de Reemplazo Renal

**TESIS DE POSGRADO**

**QUE PARA OBTENER EL GRADO DE  
ESPECIALISTA EN MEDICINA INTERNA**

**PRESENTA**

Omar Fueyo Rodríguez

**DIRECTOR DE TESIS**

Dr. Fernando Magaña Campos

Cd. Mx. ,      Octubre 2021





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.

## **Dedicatorias**

A mis padres, que me han demostrado que da más fuerza sentirse querido que sentirse fuerte.

A mis hermanas, por su paciencia.

## **Agradecimientos**

A mi tutor, por ser ejemplo de humanismo y profesionalidad.

A Mercedes, por su apoyo invaluable en el proyecto.

A Mariana, por la idea original.

## Índice General

Resumen .....	4
Marco Teórico .....	4
Lesión Renal Aguda.....	6
Lesión Renal y COVID-19.....	8
Justificación .....	11
Preguntas de Investigación.....	12
Hipótesis .....	12
Objetivo Principal .....	12
Objetivo Secundario .....	12
Material y Métodos .....	13
Definición de Variables .....	14
Recolección de Datos .....	16
Consentimiento Informado .....	16
Análisis Estadístico.....	16
Resultados .....	17
Discusión .....	22
Conclusión .....	24
Aspectos Éticos.....	25
Factibilidad del Estudio.....	25
Conflicto de Intereses.....	25
Cronograma.....	25
Referencias .....	26

## **Resumen**

La enfermedad COVID-19 es causada por una infección secundaria al virus SARS-CoV-2, miembro de la familia de los coronavirus. Fue por primera vez descrito a finales del año 2019 en Wuhan, China y pronto se convirtió en una de las primeras causas de morbi-mortalidad en todo el mundo.

La infección por SARS-CoV-2 tiene una amplia gama de manifestaciones clínicas y daños a orgánicos secundarios, dentro de estos, los riñones son particularmente susceptibles a lesionarse, no solamente por los cambios inducidos por el propio virus, sino por la gravedad sistémica y clínica que un paciente puede presentar por la misma infección.

Diversos reportes a nivel internacional mencionan que la incidencia de Lesión Renal Aguda (LRA) en pacientes con COVID-19, puede alcanzar porcentajes tan altos como del 29 al 50% y en un porcentaje no despreciable de estos, llegar a requerir Terapia de Reemplazo Renal (TRR).

Se realizó un estudio epidemiológico, tipo cohorte, retrospectivo y analítico con el objetivo de identificar factores de riesgo en pacientes con COVID-19 y LRA, para progresar de manera desfavorable hasta requerir TRR. Asimismo, describimos las características de los pacientes y los factores más asociados con su mortalidad.

## **Marco Teórico**

### **Introducción**

La enfermedad COVID-19 es causada por una infección secundaria al virus SARS-CoV-2, miembro de la familia de los coronavirus. Fue por primera vez

descrita a finales del año 2019 en Wuhan, China y pronto se convirtió en una de las primeras causas de morbi-mortalidad en todo el mundo (1).

La infección por SARS-CoV-2 tiene una amplia gama de manifestaciones clínicas, dentro de las más comunes se encuentran fiebre, tos, malestar general, dolor muscular y articular, entre otros. La gravedad del cuadro puede ir desde las formas asintomáticas hasta las formas graves con insuficiencia respiratoria y requerimiento de apoyo orgánico multisistémico y tratamiento en Terapia Intensiva (2).

Independientemente de la gravedad del cuadro, en un inicio se pensaba que la afección pulmonar ocasionada por SARS-CoV-2 era la que con mayor frecuencia ocasionaba efectos deletéreos en los pacientes. No obstante, en la actualidad sabemos que el virus por su fisiopatología y sus mecanismos de daño - principalmente la entrada celular directa por el receptor ACE2- puede ocasionar daño en múltiples órganos a nivel sistémico.

Dentro de estos órganos y sistemas, los riñones son particularmente susceptibles a lesionarse, no solamente por los cambios inducidos por el propio virus, sino por la gravedad sistémica y clínica que un paciente puede presentar por la misma infección.

Se han propuesto diversos mecanismos de lesión a nivel renal, sin embargo, la afección real ocurre por la suma de diferentes factores fisiopatológicos. Es sabido, que el virus requiere del receptor ACE2 (normalmente expuesto en la superficie de las células en el ser humano) para su entrada y posterior replicación, de igual

manera, el virus requiere de una serie de proteasas en la superficie para completar el proceso de unión y entrada, dentro de estas, una de las más importantes es TMPRSS. Se han encontrado modelos en donde la presencia de esta proteasa específica, se encuentra expresada a la alza en las células tubulares a nivel renal, sobretodo del epitelio tubular proximal. Por último, vale la pena mencionar el papel del Factor Inducible de Hipoxia Tipo 1 dentro de la fisiopatología de la enfermedad, que en modelos experimentales se ha relacionado con mayor riesgo de presentación de un estado protrombótico a nivel microcirculatorio, que es de particular importancia a nivel renal (3).

### **Lesión Renal Aguda (LRA)**

La Lesión Renal Aguda es una afección que presentan con frecuencia los pacientes hospitalizados y se ha relacionado estrechamente con peores pronósticos en comparación a aquellos pacientes que no la presentan. La incidencia reportada en la literatura va desde el 5-10% en pacientes en piso e incluso >50% en aquellos en Terapia Intensiva, independientemente de la causa del ingreso (4).

La LRA se caracteriza por pérdida de la función del riñón, ya sea para depurar sustancias nocivas para el cuerpo lo que a su vez se manifiesta por un incremento en los productos de desecho metabólico, como la Creatinina Sérica (CrS) y el Nitrógeno de Urea en Sangre (BUN) o por una pérdida para la capacidad de eliminación de orina -sea en forma de oliguria o anuria-.

De hecho en la actualidad la clasificación propuesta por KDIGO desde el 2012 y actualizada en 2020, se realiza en función del grado de incremento en la CrS

durante un periodo de tiempo o bien, mediante la disminución de los volúmenes urinarios (4). (Tabla 1).

Estadio Clasificación	KDIGO	AKIN	Volumen Urinario
1	-Incremento 1.5 a 1.9 veces el valor de CrS de la basal ->0.3 mg/dL en 48 horas	-Incremento 1.5 a 2 veces el valor de CrS de la basal ->0.3 mg/dL	-<0.5mL/kg/h en 6-12 horas
2	-Incremento 2.0 a 2.9 veces el valor de CrS de la basal	-Incremento 2.0 a 3.0 veces el valor de CrS de la basal	-<0.5mL/kg/h en 12 horas
3	-Incremento 3.0 veces el valor de CrS de la basal -CrS >4.0 mg/dL -Requerimiento de TRR -Pacientes <18 años: TFGe <35 ml/min	-Incremento de 3.0 veces el valor de CrS de la basal -CrS >4.0 mg/dL con incremento agudo >0.5 mg/dL -Requerimiento de TRR	-<0.3mL/kg/h por 24 horas  -Anuria por 12 horas

**Tabla 1. Clasificación de LRA (Adaptación de las Guías KDIGO para Lesión Renal Aguda KDIGO 2012)**

Esta clasificación no solamente sirve con fines diagnósticos y clínicos, sino que a su vez representa implicaciones de manejo y pronóstico para los pacientes, ya que es bien sabido que de todas las afecciones que pudiera presentar un paciente hospitalizado, la LRA es la que repercute con mayor importancia a la morbi-mortalidad intrahospitalaria (3, 4).

A su vez, la LRA se puede estudiar mediante la causa que la generó. Clásicamente, estas causas pueden ser divididas en estados de hipoperfusión renal (LRA hemodinámica), aquellas que causan un daño renal intrarenal o intrínseco y por último, aquellas causas postrenales que dificultan el flujo renal.

Por otro lado y con la misma importancia, la LRA representa una entidad que predispone a tener un mayor riesgo de progresar a Enfermedad Renal Crónica (ERC) y en algunos casos a requerir TRR en cualquiera de sus modalidades, ya sea Diálisis Peritoneal (DP), Hemodiálisis Intermitente (HD) o Terapia de Reemplazo Renal Continua (CRRT) (4).

Como se mencionó de manera previa, en algunos casos la LRA pudiera ser tan importante que cumpliera criterios para iniciar TRR. Estos criterios suelen ser situaciones que amenazan la función y vida. Dentro de estos, encontramos principalmente los cambios en los electrolitos séricos (hiperkalemia, hiperfosfatemia, etc), en el estado ácido-base (acidosis metabólica) o sobrecarga hídrica importante (anasarca) o disminución en volúmenes urinarios (oligo-anuria), que no mejora con el tratamiento médico específico. Se ha propuesto – específicamente hablando de la sobrecarga de volumen- que el reto diurético con Furosemida predice con cierto grado de confianza aquellos pacientes que requerirán TRR, sin embargo la evidencia no es concluyente (5).

Por otro lado, existen modelos de predicción de riesgo para predecir LRA en pacientes en Terapia Intensiva, que permiten integrar variables del paciente, con la presentación clínica para identificar aquellos pacientes de mayor riesgo, con el objetivo de ayudar a su estratificación y mejorar la calidad de atención (6).

En los últimos años, el tiempo de inicio de TRR era un tema de controversia, siendo que algunos autores mencionaban que el inicio temprano en comparación al tardío, no representaba una diferencia en mortalidad para el paciente (7, 8). No obstante, este año se publicó un artículo que demostró peores desenlaces en pacientes que iniciaban TRR posterior a las 72 horas, con un posible incremento incluso en la mortalidad (9).

### **Lesión Renal y COVID-19**

La Lesión Renal Aguda es una de las manifestaciones que se presentan con mayor frecuencia en pacientes con COVID-19, sobretodo aquellos con formas

severas de la enfermedad. Diversos reportes a nivel internacional mencionan que la incidencia de LRA en pacientes con COVID-19, puede alcanzar porcentajes tan altos como del 29% (10). En México, se han escrito pocos reportes al respecto, mencionando una incidencia superior en comparación a otros estudios alrededor del mundo, siendo esta de hasta del 58.6% (11). Existen pocos reportes en la literatura de nuestro país y en Latinoamérica, que describan los factores de riesgo para que la LRA progrese hasta requerir TRR.

Se han propuesto diversos mecanismos de daño a nivel renal asociados a COVID-19, dentro de los que se encuentran: infección directa de células renales por medio de inclusiones virales, daño endotelial y vascular a nivel renal y daño glomerular por inmunocomplejos. Por otro lado, una gran proporción de los pacientes que se presentan con LRA y COVID-19 desarrollan afecciones sistémicas importantes como sepsis o choque séptico, que a su vez podría contribuir al desarrollo de mayor daño a nivel renal por medio de citocinas proinflamatorias, hipoperfusión tisular y daño mediado por complemento (12).

La presentación clínica de la LRA asociada a la infección por SARS-CoV-2 no varía en demasía en comparación a otras formas de lesión renal. Como ya se mencionó, el daño tubular y glomerular podría manifestarse como proteinuria, hematuria, acidosis metabólica, alteraciones en los electrolitos séricos e incluso oliguria o anuria. Asimismo, los criterios de inicio de TRR en estos pacientes, suelen ser los mismos que en pacientes con otras etiologías de LRA (13).

El problema principal radica en que se ha identificado una mortalidad mayor del 60% en pacientes con inicio de TRR y COVID-19 (14, 15).

Dentro de las posibles tipos de TRR, el uso de CRRT se ha convertido en una de las herramientas más importantes en el paciente crítico, si bien no se ha demostrado una diferencia en mortalidad con su uso en comparación a otras TRR, hay evidencia de que esta se asocia con un menor tiempo de dependencia a la terapia y de menor tendencia a la inestabilidad hemodinámica (16).

La LRA asociada a Sepsis es la causa más común de LRA en el paciente crítico y el paciente con COVID-19 en sus formas severas no es la excepción. Existen diferentes mecanismos fisiopatológicos asociados a la Sepsis que pueden desencadenar LRA, dentro de los que se encuentran: citocinas proinflamatorias, presencia de Patrones Asociados a Patrones Moleculares (PAPM) y Patrones Moleculares Asociados a Daño (PMAD) que se relacionan con un incremento en Especies Reactivas de Oxígeno (ERO) y a disfunción y daño mitocondrial, así como a la detención del ciclo celular y su reparación (17, 18).

Esto es de particular importancia ya que se han utilizado diferentes membranas de adsorción, con el objetivo de eliminar citocinas inflamatorias y disminuir la respuesta a la infección. Dentro de estos filtros, los más utilizados son el CytoSorb® y el oXiris®, que han mostrado resultados favorables en población crítica. (16,17).

Un estudio publicado en 2019, demostró que el uso de CytoSorb en pacientes con Choque Séptico y requerimiento de CRRT, disminuyó de manera considerable los niveles de IL-18, sin embargo no de otras citocinas. (19).

Otro mecanismo de daño renal asociado a COVID-19, se encuentra el daño por pigmentos y Rabdomiólisis. Los procesos infecciosos sépticos se han relacionado con el desarrollo de este padecimientos, sin embargo, hay pocos reportes que describan este fenómeno de manera inicial en COVID-19 (20, 21).

### **Justificación**

La infección por COVID-19 no solamente se ha convertido en un parteaguas dentro de la Medicina, sino que a su vez, ha venido a revolucionar al mundo y a nuestra manera de ver la medicina, la investigación e incluso la vida misma.

La asociación entre COVID-19 y el desarrollo de LRA se ha descrito de manera importante a nivel mundial, con tasas tan altas incluso de >50% en algunas series. Sin embargo, al momento no se han presentado estudios en población mexicana, que mencionen las características de estos pacientes para el desarrollo de LRA con requerimiento de TRR. Existen reportes de inicio de TRR hasta en el 25% de los casos, lo que sin duda alguna -y debido al alto número de pacientes con esta misma patología, en un periodo corto de tiempo- obliga a buscar factores de riesgo para su progresión y por lo tanto, buscar de manera posterior diferentes maneras de predecir e incluso prevenir su evolución.

Los métodos de detección de LRA, cuentan con muchos inconvenientes a la hora de realizar el diagnóstico. Como es bien sabido, la formación de CrS depende directamente de la masa muscular, por lo que en pacientes con sarcopenia, incluidos los pacientes críticos, es de poca utilidad clínica. Por otro lado, los métodos más específicos como la Cistatina C y la medición de la Tasa de Filtrado Glomerular Estimada (TFGe) por este método, puede verse incrementada en

pacientes con uso de esteroides sistémicos. Los pacientes con COVID-19, reciben este tipo de medicación, ya que se han vuelto una piedra angular dentro del tratamiento hospitalario de este padecimiento.

La LRA en pacientes con COVID-19, suele ser un marcador de pobre pronóstico para los pacientes. El presente trabajo, pretende ofrecer factores clínicos, bioquímicos y terapéuticos en pacientes con COVID-19 y LRA, que los ponen en riesgo de requerir TRR y que a su vez, estas características contribuyan a evitar su aparición o a permitir, un diagnóstico más temprano de las mismas.

### **Preguntas de Investigación**

¿Cuáles son los factores clínicos y bioquímicos de los pacientes con COVID-19 y LRA, que los ponen en riesgo de requerir TRR?

### **Hipótesis**

- a) Hipótesis Nula: Los pacientes que tienen COVID-19 y LRA no representan un grupo de especial riesgo para requerir TRR y una mayor mortalidad.
- b) Hipótesis Alternativa: Los pacientes que tienen COVID-19 y LRA sí representan un grupo de especial riesgo para requerir TRR y una mayor mortalidad.

### **Objetivo Principal**

Describir las características clínicas, bioquímicas y terapéuticas que presentan los pacientes con COVID-19 y LRA, que los ponen en riesgo de requerir TRR.

### **Objetivo Secundario**

Identificar el porcentaje de mortalidad en pacientes con LRA y COVID-19 que requirieron TRR.

## **Material y Métodos**

**Diseño del estudio:** Cohorte de pacientes hospitalizados, observacional, retrospectivo y descriptivo, realizado en un solo centro.

**Población de estudio:** Pacientes hospitalizados con diagnóstico de COVID-19.

**Periodo de estudio:** Abril 2020 a Junio 2021.

**Lugar de estudio:** Centro Médico ABC.

1. Se identificaron pacientes que hayan requerido hospitalización por COVID-19 del 01 de Abril 2020 al 01 de Junio 2021 en el Centro Médico ABC.
2. Se capturaron los siguientes datos en una base de datos, en función de la información del expediente clínico electrónico:
  - a. Se registró el estado del paciente de acuerdo con la evaluación médica a su ingreso.
  - b. Se registró el estado del paciente de acuerdo con la evaluación médica de su evolución.
  - c. Se registró el estado del paciente de acuerdo con la evaluación médica a su egreso.
3. **Criterios de inclusión:**
  - a. Pacientes de edad mayor a 18 años
  - b. Pacientes con criterios de hospitalización
  - c. PCR o Antígeno positivo para SARS-CoV-2 o Tomografía Axial Computarizada con datos sugestivos de infección por SARS-CoV-2
  - d. Laboratorios de ingreso

### **4. Criterios de no inclusión:**

- a. Pacientes ambulatorios
- b. Expedientes incompletos

### Definición de Variables

Variable	Tipo	Definición	Escala
ISH	Nominal	Número de expediente	Número
Edad	Cuantitativa	Número de años de vida	Números
Sexo	Cualitativa	Dicotómico según género	Hombre/Mujer
Diabetes Mellitus Tipo 2	Cualitativa	Dicotómica según DM2	Sí/No
Hipertensión Arterial Sistémica	Cualitativa	Dicotómica según HAS	Sí/No
Enfermedad Pulmonar Obstructiva Crónica	Cualitativa	Dicotómica según EPOC	Sí/No
Enfermedad Renal Crónica (ERC)	Cualitativa	Dicotómica según ERC	Sí/No
Tensión Arterial Media (TAM)	Cuantitativa	Valor de TAM en mmHg	Numérica
Frecuencia Cardíaca (FC)	Cuantitativa	Valor de FC en lpm	Numérica
Frecuencia Respiratoria (FR)	Cuantitativa	Valor de FR en rpm	Numérica
Leucocitos	Cuantitativa	Valor sérico de leucocitos	Numérica
Hemoglobina	Cuantitativa	Valor sérico de Hb	Numérica
Plaquetas	Cuantitativa	Valor sérico de Plaquetas	Numérica

Creatinina	Cuantitativa	Valor sérico de creatinina	Numérica
Sodio	Cuantitativa	Valor sérico de sodio	Numérica
Potasio	Cuantitativa	Valor sérico de potasio	Numérica
Cloro	Cuantitativa	Valor sérico de cloro	Numérica
CO2T	Cuantitativa	Valor sérico de CO2T	Numérica
HCO3	Cuantitativa	Valor sérico de HCO3	Numérica
PCR	Cuantitativa	Valor sérico de PCR	Numérica
Ferritina	Cuantitativa	Valor sérico de Ferritina	Numérica
IL-6	Cuantitativa	Valor sérico de IL-6	Numérica
Dímero D	Cuantitativa	Valor sérico de Dímero D	Numérica
pBNP	Cuantitativa	Valor sérico de pBNP	Numérica
Troponina T	Cuantitativa	Valor sérico de Troponina	Numérica
Tasa de Filtrado Glomerular Estimada	Cuantitativa	Cálculo de TFGe	Numérica
Nitrógeno Ureico (BUN)	Cuantitativa	Valor sérico de BUN	Numérica
Uso de aminos	Cualitativa	Uso de medicamentos presores	Si/No
Uso de ventilación mecánica no invasiva con CPAP	Cuantitativa	Paciente que requiere ventilación mecánica no invasiva con CPAP	Días
KDIGO	Cuantitativa	Continua Clasificación LRA	1,2,3

TRR	Cualitativa	Requerimiento de TRR	Sí/No
Uso de ventilación mecánica no invasiva con puntas nasales de alto flujo	Cuantitativa	Paciente que requiere ventilación mecánica no invasiva con puntas nasales de alto flujo	Días
Uso de ventilación mecánica invasiva	Cuantitativa	Paciente que requiere ventilación mecánica invasiva	Días
Muerte	Cualitativa Dicotómica	Paciente que muere secundario a la infección por SARS-CoV-2 y complicaciones asociadas	Sí/No

### **Recolección de Datos**

Los datos se recolectaron en una base de datos de Excel, con las características clínicas y bioquímicas relevantes para la descripción de los casos.

### **Consentimiento Informado**

Dado que se trata de un estudio retrospectivo, no consideramos necesario el uso de carta de consentimiento informado. Sin embargo, toda la información registrada y analizada, será tratada con estricto apego a las leyes de confidencialidad manteniendo el anonimato de los pacientes en todo momento.

### **Análisis Estadístico**

Se realizó la estadística descriptiva de la información clínica y bioquímica de los pacientes. Para ello, se utilizaron medias con desviación estándar o medianas con rangos intercuartílicos, dependiendo de la distribución de los datos. La normalidad de los datos se determinó mediante las prueba de Shapiro-Wilk y Kolmogorov-Smirnov.

Se utilizaron las pruebas de t de Student, U Mann-Whitney, y Chi cuadrada para variables paramétricas y no paramétricas respectivamente con el fin de comparar las variables entre los grupos de pacientes que requirieron terapia de reemplazo renal y aquellos que no.

Una vez identificadas las variables con diferencia estadísticamente significativa se realizaron regresiones logísticas para calcular el odds ratio e intervalos de confianza al 95% para el riesgo de requerir terapia de reemplazo renal. Se incluyeron algunas variables que no fueron significativas dada su importancia clínica o que en reportes previos resultaron como factores de riesgo.

### **Resultados**

De 141 pacientes presentes en la base de datos durante el periodo de estudio, incluimos 140 pacientes con COVID-19 y LRA independientemente de su severidad, el paciente que se eliminó tenía datos faltantes en el expediente. Todos los pacientes presentaron síntomas característicos de COVID-19, al igual que imágenes tomográficas características de la infección por SARS-CoV-2. De los 140 pacientes en total, 61 (44%) de ellos requirieron TRR mientras que 79 (46%) no la necesitaron. De los pacientes que requirieron TRR, el criterio más frecuente para iniciar la terapia fue sobrecarga de volumen o la presencia de oligo-anuria, mismos que se observaron en 56 pacientes (92%). Otros criterios menos comunes fueron alteraciones en electrolitos sérios 2 (3%) y uremia 3 (5%). A su ingreso, 42 (53%) de los pacientes presentaron LRA KDIGO 1, 29 (36%) presentaron KDIGO 2 y 8 de ellos (10%) KDIGO 3, dentro de su evolución, todos los pacientes que

requirieron TRR desarrollaron LRA KDIGO 3. Las características basales de los pacientes se exponen en la Tabla 2.

A su ingreso, los pacientes que terminaron requiriendo TRR presentaron un IMC menor 26.1 (24.7-31) en comparación a los que no requirieron 28.3 (25.8-32.4) con un valor p 0.03, asimismo el valor de BUN al ingreso y el máximo durante la hospitalización, la creatinina sérica basal, la creatinina máxima y el delta de creatinina sérica fueron mayores en el grupo de pacientes que requirió TRR con un valor de p significativo. Dentro de los electrolitos séricos, un valor de sodio (Na) más bajo y un valor de potasio (K) más alto se presentaron en el grupo que requirió TRR. No se encontraron diferencias entre el sexo, la edad y las comorbilidades basales de los pacientes. No hubo diferencia entre ambos grupos para el antecedente de ERC. Por otro lado, las características clínicas al ingreso (frecuencia cardíaca, frecuencia respiratoria, requerimiento de FiO2 o necesidad de ventilación vecánica Invasiva) así como los marcadores inflamatorios (PCR, Ferritina e IL-6) tampoco presentaron diferencias significativas entre los dos grupos.

Tabla 2. Características basales de la población por requerimiento de Terapia de Reemplazo Renal.			
Variable	No Terapia de Reemplazo Renal 79 (46%)	Sí Terapia de Reemplazo Renal 61 (44%)	p
Hombres	64 (81%)	51 (84%)	0.69
Mujeres	15 (19%)	10 (16%)	0.69
Diabetes Mellitus Tipo 2	24 (30%)	20 (33%)	0.76
Hipertensión Arterial	38 (48%)	36 (59%)	0.20

Sistémica			
Enfermedad Pulmonar Obstructiva Crónica	12 (15%)	11 (18%)	0.65
Enfermedad Renal Crónica	10 (13%)	4 (7%)	0.23
Ventilación Mecánica Invasiva	23 (29%)	22 (36%)	0.41
Uso de Aminas	21 (27%)	26 (43%)	0.053
Edad	62 (12.9)	70.6 (11.7)	0.45
Índice de Masa Corporal	28.3 (25.8-32.4)	26.1 (24.7-31)	0.03
Frecuencia Cardíaca Ingreso	80 (75-90)	80 (72-95)	0.79
Frecuencia Respiratoria Ingreso	24 (20-28)	20 (18-22)	0.99
FiO2	60 (30-70)	60 (60-100)	0.27
Cretinina Sérica Ingreso	1.18 (0.97-1.55)	1.26 (0.97-1.75)	0.39
Nitrógeno de Urea en Sangre Ingreso	24.2 (17.2-32.4)	31 (20-45.9)	0.03
Creatinina Sérica Basal	0.8 (0.6-1.0)	0.9 (0.7-1.1)	0.0042
Creatinina Sérica Máxima	1.41 (1.21-1.95)	2.84 (2.08-3.9)	<0.001
Nitrógeno de Urea Máximo	49.4 (35.9-70.6)	90.8 (69.3-121)	<0.001
Delta Creatinina Sérica	1.95 (1.66-2.35)	3.04 (2.39-4.15)	<0.001
KDIGO	1 (1-2)	3	<0.001
Cistatina C	1.82 (1.58-1.93)	1.78 (1.38-6.16)	0.96
Leucocitos	9.3 (5.5-13.2)	9.8 (6.45-13.5)	0.33
Proteína C Reactiva	15.6 (8.6-23.8)	14.4 (8.8-19.2)	0.5
Ferritina	1333 (740-2251)	1341 (827-2200)	0.96
Interleucina-6	130 (54.8-279)	129 (50.8-247)	0.72

proBNP	550 (229-1586)	2086.5 (460-8620)	0.03
Dímero D	1103 (720-2169)	1250.5 (810-1965)	0.58
Sodio	137 (133.9-139.4)	134.9 (130.9-138.6)	0.03
Potasio	4.2 (3.9-4.7)	4.8 (4.1-5.3)	0.0017
Cloro	98.4 (95-101.2)	99.2 (93.4-102.1)	0.25
CO2 Total	22.1 (20-23.8)	21.7 (18.6-24)	0.1095
Fósforo	3.4 (3.1-4.1)	3.9 (3.1-5.4)	0.2315
Bicarbonato	22.1 (20.4-24)	20.5 (17.7-23)	0.088

Dentro de los desenlaces de los pacientes, se encontró una menor probabilidad de recuperación clínica 17 (28%) en el grupo que requirió TRR contra 70 (89%) en el grupo que no requirió TRR. Lo mismo se observó para el desenlace de recuperación de la LRA con 12 (20%) contra 70 (89%) respectivamente. La diferencia para ambos desenlaces fue estadísticamente significativa. En cuanto a mortalidad, se observó con mayor frecuencia este desenlace en el grupo que requirió TRR con 42 (69%) en comparación a los 9 (11%) de los que no requirieron, con una  $p < 0.0001$ . Los datos completos se presentan en la Tabla 3.

Tabla 3. Desenlaces Frecuencia de desenlaces por requerimiento de Terapia de Reemplazo Renal			
Variable	No Terapia de Reemplazo Renal 79 (46%)	Sí Terapia de Reemplazo Renal 61 (44%)	p
Recuperación Clínica	70 (89%)	17 (28%)	<0.0001
Recuperación De Lesión Renal Aguda	70 (89%)	12 (20%)	<0.0001
Muerte	9 (11%)	42 (69%)	<0.0001

En cuanto a las regresiones logísticas se observó que la edad representó un odds para requerir TRR de 3.72 (IC 95% 2.02-6.85) y el valor de K al ingreso un odds de 2.31 (IC 95% 1.37-3.92). Algunos marcadores de inflamación como la PCR al ingreso no se asoció a un mayor odds de requerir TRR (OR 0.98, IC 95% 0.89-1.004). Así mismo, algunos electrolitos como sodio, CO2 total y bicarbonato tampoco presentaron una asociación significativa con la necesidad de TRR (OR 0.94, IC 95% 0.89-1.004, OR 0.94, IC 95% 0.87-1.02 y OR 0.93 IC 95% 0.83-1.03, respectivamente) . La tabla 4 muestra las regresiones logísticas de todas las variables analizadas.

<b>Tabla 4. Regresiones logísticas para riesgo de requerir Terapia de Reemplazo Renal</b>	
Uso de Aminas	2.016 (0.98-4.11)
Ventilación Mecánica Invasiva al ingreso	1.35 (0.66-2.75)
Enfermedad Pulmonar Obstructiva Crónica	1.23 (0.50-3.01)
Hipertensión Arterial Sistémica	1.55 (0.79-3.05)
Diabetes Mellitus Tipo 2	1.12 (0.55-2.29)
Enfermedad Renal Crónica	0.48 (0.144-1.63)
Creatinina sérica al ingreso	1.15 (0.92-1.45)
Edad	3.72 (2.02-6.85)
Leucocitos	1.34 (0.74-2.39)
Proteína C Reactiva	0.98 (0.95-1.017)
Ferritina	1 (1-1)
Sodio	0.94 (0.89-1.004)
Potasio	2.31 (1.37- 3.92)

Cloro	1.012 (0.96-1.07)
CO2 total	0.94 (0.87-1.02)
Fósforo	1.21 (0.94-1.56)
Bicarbonato	0.93 (0.83-1.03)
Ser hombre	1.195 (0.495-2.88)

### **Discusión**

La LRA es una complicación frecuente de la enfermedad COVID-19, ya sea por el daño directo asociado a la enfermedad o como una manifestación indirecta de la gravedad en algunos casos.

La presencia de comorbilidades previas no se asoció a un mayor riesgo de requerir TRR. Llama la atención que el antecedente de ERC tampoco se asoció a un mayor riesgo. Esto puede deberse a que se tomaron como casos de ERC sólo aquellos que tuvieran el diagnóstico previo a fin de evitar un sesgo de medición, sin embargo pudiesen existir pacientes que no contaban con el diagnóstico previo formalmente pero que padecen ERC. Como ejemplo, existen estudios poblacionales que reportan la prevalencia de ERC no diagnosticada entre el 44 y el 62.4% (22, 23).

En este estudio, a diferencia de lo previamente publicado en la literatura internacional no se observó que la necesidad de VMI se asociara con un mayor riesgo de requerir TRR. El uso de vasopresores, que también se ha visto como factor de riesgo en algunos estudios, tampoco se observó como factor de riesgo significativo en nuestro trabajo.

En cuanto a los laboratorios, la presencia de marcadores de inflamación elevados, principalmente PCR y ferritina, no se asoció a un mayor riesgo de requerir terapia de sustitución renal. Cabe recalcar que la presencia de leucocitosis si presentó un OR que sugiere riesgo, pero este no fue estadísticamente significativo, lo cual podría deberse a un bajo poder por un tamaño de muestra pequeño. La falta de asociación con el incremento de marcadores inflamatorios va en contra de la teoría inflamatoria asociada al daño orgánico en COVID-19 , que menciona la asociación entre los niveles de PCR y el riesgo de complicaciones asociadas a COVID-19 (24).

Al igual que en otras publicaciones (25, 26), en nuestro trabajo se identificó que los hombres son el principal sexo afectado, aunque no se observara una asociación significativa para el riesgo de TRR, pero sí fueron el grupo más representativo de los pacientes con COVID-19 lo cual se ha explicado en proporción, por la mayor incidencia de enfermedad severa asociada a COVID-19 en esta población (27).

Asimismo se observó una importante prevalencia de sobrepeso y obesidad, mismos que también se han identificado como factores de riesgo para desenlaces desfavorables.(28) El total de la población presentó síntomas clásicos de la enfermedad, así como características típicas descritas en estudios de imagen, lo cual sugiere una adecuada selección de la muestra, con un bajo riesgo de haber seleccionado infecciones respiratorias que no fueran por SARS-CoV-2 (29, 30).

Cabe resaltar que los requerimientos de FiO<sub>2</sub> lo cual está en relación con la necesidad de VMI., no se relacionó con mayor riesgo de requerir TRR en contraste

con lo encontrado en otros estudios, incluida población de Latinoamérica (31, 32, 33).

Al igual que en otros estudios, la mortalidad asociada al requerimiento de TRR fue alta: un total de 51 pacientes fallecieron (36%), de los cuales 42 de ellos (82%) se encontraron en el grupo que requirió TRR con una diferencia estadísticamente significativa entre ambos grupos ( $p < 0.0001$ ). Esto recalca la importancia de la identificación temprana y su manejo guiado por especialistas, pero también sugiere que el uso de TRR pueda ser un marcador de gravedad y de pobre pronóstico. Al igual que lo reportado en un estudio publicado en 2020 en población mexicana, nuestro estudio encontró que la edad se relacionaba con el riesgo de requerir TRR, así como el grado de LRA al ingreso, similar al patrón observado en general para desenlaces desfavorables por COVID (34).

Cabe destacar que la causa más frecuente de requerimiento de TRR tuvo una relación directa con el balance hídrico de los pacientes, así como la disminución en los volúmenes urinarios, lo que recalca la importancia del manejo de soluciones de manera intrahospitalaria (35, 36, 37, 38).

### **Conclusión**

La LRA es una manifestación frecuente en COVID-19, su presencia tiene valor pronóstico en los pacientes y en la gran mayoría de los casos, se asocia con peores desenlaces. El uso de TRR es una herramienta de utilidad para suplir la función renal de manera temporal o permanente. Este estudio en conjunto con hallazgos descritos en la literatura, evidencia una alta mortalidad en pacientes que requieren TRR durante la infección por COVID-19, dentro de los factores que

predisponen a su necesidad, se encuentran la edad y los niveles de K al ingreso, no así el uso de VMI o vasopresores como reportes en la literatura han expuesto.

### **Aspectos Éticos**

Se respetaron los lineamientos de protección de datos personales y anonimato de los pacientes involucrados. El estudio cumple con los estatutos de la Ley General de Salud y las declaraciones internacionales de biética en investigación. El estudio fue aprobado por el Comité de Ética e Investigación del centro.

### **Factibilidad del Estudio**

Se trata de un estudio retrospectivo sin intervención directa en el paciente, no requirió presupuesto económico.

### **Conflicto de Intereses**

Los autores no tienen conflicto de interés que declarar. El estudio no recibió apoyo de la industria farmacéutica.

### **Cronograma**

	<b>Abril-Mayo</b>	<b>Mayo-Junio</b>	<b>Junio-Julio</b>	<b>Julio-Agosto</b>
<b>Redacción protocolo y sometimiento</b>		<b>x</b>		
<b>Recolección de datos</b>			<b>x</b>	
<b>Análisis de resultados</b>				<b>x</b>
<b>Redacción de textos finales</b>				<b>x</b>

## Referencias

1. Rajesh T. Gandhi, M.D., John B. Lynch, M.D., M.P.H., and Carlos del Rio, M.D. Mild or Moderate Covid-19. *N Engl J Med* 2020; 383:1757-1766  
DOI: 10.1056/NEJMcp2009249
2. David A. Berlin, M.D., Roy M. Gulick, M.D., M.P.H., and Fernando J. Martinez, M.D. Severe Covid-19. *N Engl J Med* 2020; 383:2451-2460  
DOI: 10.1056/NEJMcp2009575
3. Aakriti Gupta, Mahesh V. Madhavan, Kartik Sehga et al. Extrapulmonary manifestations of COVID-19. *Nat Med* 26, 1017–1032 (2020). DOI: 10.1038/s41591-020-0968-3
4. Peter K. Moore, Raymond K. Hsu, and Kathleen D. Liu. Management of Acute Kidney Injury: Core Curriculum 2018. *Am J Kidney Dis.* 2018 Jul;72(1):136-148. doi: 10.1053/j.ajkd.2017.11.021. Epub 2018 Feb 22. PMID: 29478864.
5. Ostermann M, Bellomo R, Burdmann EA, Doi K, Endre ZH, Goldstein SL, Kane-Gill SL, Liu KD, Prowle JR, Shaw AD, Srisawat N, Cheung M, Jadoul M, Winkelmayr WC, Kellum JA; Conference Participants. Controversies in acute kidney injury: conclusions from a Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) Conference. *Kidney Int.* 2020 Aug;98(2):294-309. doi: 10.1016/j.kint.2020.04.020. Epub 2020 Apr 26. PMID: 32709292.
6. Rakesh Malhotra, Kianoush B. Kashani, Etienne Macedo, Jihoon Kim, Josee Bouchard, Susan Wynn, Guangxi Li, Lucila Ohno-Machado, Ravindra Mehta, A risk prediction score for acute kidney injury in the intensive care

unit, *Nephrology Dialysis Transplantation*, Volume 32, Issue 5, May 2017, Pages 814–822, <https://doi.org/10.1093/ndt/gfx026>.

7. Saber D. Barbar, M.D., Ph.D., Raphaël Clere-Jehl, M.D., Abderrahmane Bourredjem, M.Sc., Romain Hernu, M.D., et al., for the IDEAL-ICU Trial Investigators and the CRICS TRIGGERSEP Network. Timing of Renal-Replacement Therapy in Patients with Acute Kidney Injury and Sepsis. *N Engl J Med* 2018; 379:1431-1442 DOI: 10.1056/NEJMoa1803213
8. Stéphane Gaudry, M.D., David Hajage, M.D., Frédérique Schortgen, M.D., Laurent Martin-Lefevre, M.D., for the AKIKI Study Group. Initiation Strategies for Renal-Replacement Therapy in the Intensive Care Unit. *N Engl J Med* 2016; 375:122-133 DOI: 10.1056/NEJMoa1603017
9. Gaudry S, Hajage D, Martin-Lefevre L, Lebbah S, Louis G, Moschietto S, et al. Comparison of two delayed strategies for renal replacement therapy initiation for severe acute kidney injury (AKIKI 2): a multicenter, open-label, randomized, controlled trial. *Lancet*. 2021 Apr 3;397(10281):1293-1300. doi: 10.1016/S0140-6736(21)00350-0. PMID: 33812488.
10. Nadim, M.K., Forni, L.G., Mehta, R.L. et al. COVID-19-associated acute kidney injury: consensus report of the 25th Acute Disease Quality Initiative (ADQI) Workgroup. *Nat Rev Nephrol* 16, 747–764 (2020). <https://doi.org/10.1038/s41581-020-00356-5>
11. Casas-Aparicio GA, León-Rodríguez I, Alvarado-de la Barrera C, González Navarro M, Peralta-Prado AB, Luna-Villalobos Y, Velasco-Morales A, Calderón-Dávila N, Ormsby CE, Ávila-Ríos S. Acute kidney injury in patients with severe COVID-19 in Mexico. *PLoS One*. 2021 Feb 8; 16(2): e0246595.

doi: 10.1371/journal.pone.0246595. PMID: 33556150; PMCID: PMC7870064.

12. Ahmadian E, Hosseiniyan Khatibi SM, Razi Soofiyan S, Abediazar S, Shoja MM, Ardalan M, Zununi Vahed S. Covid-19 and kidney injury: Pathophysiology and molecular mechanisms. *Rev Med Virol*. 2021 May; 31(3): e2176. doi: 10.1002/rmv.2176. Epub 2020 Oct 6. PMID: 33022818; PMCID: PMC7646060.
13. Griffin, B. R., Liu, K. D., & Teixeira, J. P. (2020). Critical Care Nephrology: Core Curriculum 2020. *American Journal of Kidney Diseases*. doi:10.1053/j.ajkd.2019.10.010
14. Michael S. Anger, Claudy Mullon, Linda H. Ficociello, David Thompson, Michael A. Kraus, Pete Newcomb and Robert J. Kossman. Meeting the Demand for Renal Replacement Therapy during the COVID-19 Pandemic: A Manufacturer's Perspective. *Kidney360* February 2021, 2 (2) 350-354; DOI: <https://doi.org/10.34067/KID.0006192020>
15. Gupta S, Coca SG, Chan L, Melamed ML, Brenner SK, Hayek SS, Sutherland A, Puri S, Srivastava A, Leonberg-Yoo A, Shehata AM, Flythe JE, Rashidi A, Schenck EJ, et al. STOP-COVID Investigators. AKI Treated with Renal Replacement Therapy in Critically Ill Patients with COVID-19. *J Am Soc Nephrol*. 2021 Jan;32(1):161-176. doi: 10.1681/ASN.2020060897. Epub 2020 Oct 16. PMID: 33067383; PMCID: PMC7894677.
16. Karkar A, Ronco C. Prescription of CRRT: a pathway to optimize therapy. *Ann Intensive Care*. 2020 Mar 6;10(1):32. doi: 10.1186/s13613-020-0648-y. PMID: 32144519; PMCID: PMC7060300.

17. Peerapornratana, S., Manrique-Caballero, C. L., Gómez, H., & Kellum, J. A. (2019). Acute kidney injury from sepsis: current concepts, epidemiology, pathophysiology, prevention and treatment. *Kidney International*. doi:10.1016/j.kint.2019.05.026
18. Poston JT, Koyner JL. Sepsis associated acute kidney injury. *BMJ*. 2019 Jan 9; 364:k4891. doi: 10.1136/bmj.k4891. PMID: 30626586; PMCID: PMC6890472.
19. Zuccari S, Damiani E, Domizi R, Scorcella C, D'Arezzo M, Carsetti A, Pantanetti S, Vannicola S, Casarotta E, Raghino A, Donati A, Adrario E. Changes in Cytokines, Haemodynamics and Microcirculation in Patients with Sepsis/Septic Shock Undergoing Continuous Renal Replacement Therapy and Blood Purification with CytoSorb. *Blood Purif*. 2020;49(1-2):107-113. doi: 10.1159/000502540. Epub 2019 Aug 21. PMID: 31434083.
20. Valente-Acosta B, Moreno-Sanchez F, Fueyo-Rodriguez O, Palomar-Lever A. Rhabdomyolysis as an initial presentation in a patient diagnosed with COVID-19. *BMJ Case Rep*. 2020 Jun 24; 13(6): e236719. doi: 10.1136/bcr-2020-236719. PMID: 32587121; PMCID: PMC7319710.
21. Haroun MW, Dieiev V, Kang J, Barbi M, Marashi Nia SF, Gabr M, Eman G, Kajita G, Swedish K. Rhabdomyolysis in COVID-19 Patients: A Retrospective Observational Study. *Cureus*. 2021 Jan 7;13(1):e12552. doi: 10.7759/cureus.12552. PMID: 33575135; PMCID: PMC7869906.
22. Hirst, J. A., Hill, N., O'Callaghan, C. A., Lasserson, D., McManus, R. J., Ogburn, E., Mena, J., Shine, B., Taylor, C. J., Vazquez-Montes, M. D., Yang, Y., & Hobbs, F. R. (2020). Prevalence of chronic kidney disease in

the community using data from OxRen: a UK population-based cohort study. *The British journal of general practice : the journal of the Royal College of General Practitioners*, 70(693), e285–e293. <https://doi.org/10.3399/bjgp20X708245>

23. Prevalence of and Patient Characteristics Associated with Undiagnosed Stage 3 Chronic Kidney Disease. Alyshah Abdul Sultan, Salvatore Barone, Supriya Kumar, Hungta Chen, Krister Järbrink, Eric T. Wittbrodt Pamela R. Kushner. *Diabetes* 2021 Jun; 70 (Supplement 1).
24. Smilowitz NR, Kunichoff D, Garshick M, Shah B, Pillinger M, Hochman JS, Berger JS. C-reactive protein and clinical outcomes in patients with COVID-19. *Eur Heart J*. 2021 Jun 14;42(23):2270-2279. doi: 10.1093/eurheartj/ehaa1103. PMID: 33448289; PMCID: PMC7928982.
25. Kolhe NV, Fluck RJ, Selby NM, Taal MW. Acute kidney injury associated with COVID-19: A retrospective cohort study. *PLoS Med*. 2020 Oct 30;17(10):e1003406. doi: 10.1371/journal.pmed.1003406. PMID: 33125416; PMCID: PMC7598516.
26. Xia P, Wen Y, Duan Y, Su H, Cao W, Xiao M, Ma J, Zhou Y, Chen G, Jiang W, Wu H, Hu Y, Xu S, Cai H, Liu Z, Zhou X, Du B, Wang J, Li T, Yan X. Clinicopathological Features and Outcomes of Acute Kidney Injury in Critically Ill COVID-19 with Prolonged Disease Course: A Retrospective Cohort. *J Am Soc Nephrol*. 2020 Sep;31(9):2205-2221. doi: 10.1681/ASN.2020040426. Epub 2020 Aug 21. PMID: 32826326; PMCID: PMC7461691.

27. Peckham H, de Gruijter NM, Raine C, Radziszewska A, Ciurtin C, Wedderburn LR, Rosser EC, Webb K, Deakin CT. Male sex identified by global COVID-19 meta-analysis as a risk factor for death and ICU admission. *Nat Commun.* 2020 Dec 9;11(1):6317. doi: 10.1038/s41467-020-19741-6. PMID: 33298944; PMCID: PMC7726563.
28. Kompaniyets L, Goodman AB, Belay B, Freedman DS, Sucusky MS, Lange SJ, Gundlapalli AV, Boehmer TK, Blanck HM. Body Mass Index and Risk for COVID-19-Related Hospitalization, Intensive Care Unit Admission, Invasive Mechanical Ventilation, and Death - United States, March-December 2020. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep.* 2021 Mar 12;70(10):355-361. doi: 10.15585/mmwr.mm7010e4. PMID: 33705371; PMCID: PMC7951819.
29. Guan WJ, Ni ZY, Hu Y, Liang WH, Ou CQ, He JX, Liu L, Shan H, Lei CL, Hui DSC, Du B, Li LJ, Zeng G, Yuen KY, Chen RC, Tang CL, Wang T, Chen PY, Xiang J, Li SY, Wang JL, Liang ZJ, Peng YX, Wei L, Liu Y, Hu YH, Peng P, Wang JM, Liu JY, Chen Z, Li G, Zheng ZJ, Qiu SQ, Luo J, Ye CJ, Zhu SY, Zhong NS; China Medical Treatment Expert Group for Covid-19. Clinical Characteristics of Coronavirus Disease 2019 in China. *N Engl J Med.* 2020 Apr 30;382(18):1708-1720. doi: 10.1056/NEJMoa2002032. Epub 2020 Feb 28. PMID: 32109013; PMCID: PMC7092819.
30. Chen H, Ai L, Lu H, Li H. Clinical and imaging features of COVID-19. *Radiol Infect Dis.* 2020 Jun;7(2):43-50. doi: 10.1016/j.jrid.2020.04.003. Epub 2020 Apr 27. PMID: 32346593; PMCID: PMC7185936.
31. Xu X, Liu K, Cheng P, Huang Y, Huang C, Wu W, Xing C, Mao H, Liu Y. Association between continuous renal replacement therapy and 28-day

mortality of critically ill patients with COVID-19 receiving mechanical ventilation. *Clin Nephrol.* 2021 Oct;96(4):207-215. doi: 10.5414/CN110474. PMID: 34236306.

32. Fominskiy EV, Scandroglio AM, Monti G, Calabrò MG, Landoni G, Dell'Acqua A, Beretta L, Moizo E, Ravizza A, Monaco F, Campochiaro C, Pieri M, Azzolini ML, Borghi G, Crivellari M, Conte C, Mattioli C, Silvani P, Mucci M, Turi S, Tentori S, Baiardo Redaelli M, Sartorelli M, Angelillo P, Belletti A, Nardelli P, Nisi FG, Valsecchi G, Barberio C, Ciceri F, Serpa Neto A, Dagna L, Bellomo R, Zangrillo A; COVID-BioB Study Group. Prevalence, Characteristics, Risk Factors, and Outcomes of Invasively Ventilated COVID-19 Patients with Acute Kidney Injury and Renal Replacement Therapy. *Blood Purif.* 2021;50(1):102-109. doi: 10.1159/000508657. Epub 2020 Jul 13. PMID: 32659757; PMCID: PMC7445373.
33. Neves PDMM, Sato VAH, Mohrbacher S, Ferreira BMC, Oliveira ÉS, Pereira LVB, Bales AM, Nardotto LL, Ferreira JN, Machado DJ, Bassi E, Silva-Júnior A, Chocair PR, Cuvello-Neto AL. Acute Kidney Injury Due to COVID-19 in Intensive Care Unit: An Analysis From a Latin-American Center. *Front Med (Lausanne).* 2021 Jun 4;8:620050. doi: 10.3389/fmed.2021.620050. PMID: 34150790; PMCID: PMC8211765.
34. Casas-Aparicio GA, León-Rodríguez I, Alvarado-de la Barrera C, González-Navarro M, Peralta-Prado AB, Luna-Villalobos Y, Velasco-Morales A, Calderón-Dávila N, Ormsby CE, Ávila-Ríos S. Acute kidney injury in patients with severe COVID-19 in Mexico. *PLoS One.* 2021 Feb 8;16(2):e0246595.

doi: 10.1371/journal.pone.0246595. PMID: 33556150; PMCID: PMC7870064.

35. Annane D, Siami S, Jaber S, et al. Effects of Fluid Resuscitation With Colloids vs Crystalloids on Mortality in Critically Ill Patients Presenting With Hypovolemic Shock: The CRISTAL Randomized Trial. *JAMA*. 2013;310(17):1809–1817. doi:10.1001/jama.2013.280502
36. Rajdev K, Leifer L, Sandhu G, Mann B, Pervaiz S, Habib S, Siddiqui AH, Joseph B, Demissie S, El-Sayegh S. Fluid resuscitation in patients with end-stage renal disease on hemodialysis presenting with severe sepsis or septic shock: A case control study. *J Crit Care*. 2020 Feb;55:157-162. doi: 10.1016/j.jcrc.2019.10.008. Epub 2019 Oct 23. PMID: 31733623.
37. National Heart, Lung, and Blood Institute Acute Respiratory Distress Syndrome (ARDS) Clinical Trials Network, Wiedemann HP, Wheeler AP, Bernard GR, Thompson BT, Hayden D, deBoisblanc B, Connors AF Jr, Hite RD, Harabin AL. Comparison of two fluid-management strategies in acute lung injury. *N Engl J Med*. 2006 Jun 15;354(24):2564-75. doi: 10.1056/NEJMoa062200. Epub 2006 May 21. PMID: 16714767.
38. Myles PS, Bellomo R, Corcoran T, Forbes A, Peyton P, Story D, Christophi C, Leslie K, McGuinness S, Parke R, Serpell J, Chan MTV, Painter T, McCluskey S, Minto G, Wallace S; Australian and New Zealand College of Anaesthetists Clinical Trials Network and the Australian and New Zealand Intensive Care Society Clinical Trials Group. Restrictive versus Liberal Fluid Therapy for Major Abdominal Surgery. *N Engl J Med*. 2018 Jun 14;378(24):2263-2274. doi: 10.1056/NEJMoa1801601. Epub 2018 May 9. PMID: 29742967.