



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO
FACULTAD DE MEDICINA
DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO

INSTITUTO NACIONAL DE CIENCIAS MÉDICAS Y
NUTRICIÓN "SALVADOR ZUBIRÁN"

"ÍNDICE DE RESISTENCIA RENAL COMO PREDICTOR DE
LESIÓN RENAL AGUDA EN PACIENTES CON COVID-19
INTERNADOS EN LA UNIDAD DE CUIDADOS INTENSIVOS"

TESIS DE POSGRADO

QUE PARA OBTENER EL TÍTULO DE
ESPECIALISTA EN MEDICINA INTERNA

PRESENTA:

ERICK YASAR ZÚÑIGA GONZÁLEZ

TUTOR DE TESIS:

DR. JUAN MANUEL MEJÍA VILET



INSTITUTO NACIONAL DE
CIENCIAS MÉDICAS
Y NUTRICIÓN
SALVADOR ZUBIRÁN

CIUDAD DE MÉXICO, OCTUBRE 2021



Universidad Nacional
Autónoma de México



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

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

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

Título del trabajo: **Índice de resistencia renal como predictor de lesión renal aguda en pacientes con COVID-19 internados en la unidad de cuidados intensivos**



INCMNSZ
INSTITUTO NACIONAL
DE CIENCIAS MÉDICAS Y NUTRICIÓN
"DR. SALVADOR ZUBIRÁN"
DIRECCIÓN DE ENSEÑANZA

Dr. Sergio Ponce de León Rosales
Director de Enseñanza

Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición "Salvador Zubirán"

Dr. Alfonso Guías Herrero

Subdirector de Servicios Médicos

Profesor Titular del Curso de Medicina Interna

Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición "Salvador Zubirán"

Dr. Juan Manuel Mejía Vilet

Tutor de Tesis

Departamento de Nefrología y Metabolismo Mineral

Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición "Salvador Zubirán"

ÍNDICE

RESUMEN	5
1. MARCO TEÓRICO	6
Introducción	6
Enfermedad por covid-19 y lesión renal aguda	6
Índice de resistencia renal	11
2. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA	14
3. JUSTIFICACIÓN	15
4. HIPÓTESIS	16
5. OBJETIVOS DEL ESTUDIO	17
6. METODOLOGÍA	18
7. RESULTADOS	27
Concordancia interobservador para la medición del índice de resistencia renal	27
IRR en relación a la presentación de LRA	30
Análisis univariado de variables para LRA	34
Análisis de correlación entre índice de resistencia renal y variables hemodinámicas	36
IRR en relación a grado de LRA	39
IRR en relación a la temporalidad de la lesión renal aguda: lesión renal aguda en curso vs. en recuperación	41
Análisis univariado para LRA en curso.	42
Curvas ROC del índice de resistencia renal como predictor de lesión renal aguda y lesión renal aguda en curso	43
Correlación entre el IRR y los biomarcadores de daño tubular renal	44
8. DISCUSIÓN	45
9. CONCLUSIONES	49
10. REFERENCIAS	50

RESUMEN

Índice de resistencia renal como predictor de lesión renal aguda en pacientes con COVID-19 internados en la unidad de cuidados intensivos

Objetivo: Evaluar el rendimiento diagnóstico del índice de resistencia renal (IRR) como predictor de lesión renal aguda (LRA) en pacientes con COVID-19 internados en la unidad de cuidados intensivos, así como el efecto de parámetros hemodinámicos y ventilatorios. Adicionalmente se evaluó el grado de correlación entre el IRR y biomarcadores urinarios de daño renal.

Materiales y Métodos: Estudio observacional, analítico, de prueba diagnóstica. Previo a la ejecución del estudio se realizó un estudio de correlación interobservador para asegurar la confiabilidad de las mediciones, obteniéndose un nivel de bueno a excelente entre operadores con un índice de correlación intraclase (ICC) de 0.901 (IC 95% 0.80-0.95). Se incluyeron pacientes con diagnóstico de COVID-19 que ingresaron al área de cuidados intensivos. Se recolectaron variables demográficas, bioquímicas, hemodinámicas y ventilatorias durante la medición del IRR. Se clasificó a los pacientes en grupos con base a la presencia de lesión renal aguda según la clasificación KDIGO. Se realizó comparación entre variables por grupo y análisis de regresión logística para buscar asociación entre IRR y desarrollo de lesión renal aguda. Se realizó un análisis exploratorio por regresión lineal para evaluar influencia de variables hemodinámicas y ventilatorias en la medición del IRR. Se evaluó el grado de correlación entre el IRR y los niveles de biomarcadores de daño tubular urinarios.

Resultados: Se incluyeron en el análisis 19 pacientes en UCI, de los cuales 79% (15) eran hombres, con una mediana de edad de 48 años (RIC 39-64). El 21% padecían diabetes mellitus y el 32% hipertensión arterial. Trece pacientes (68.4%) presentaron LRA, de los cuales seis pacientes presentaron LRA KDIGO 1, seis pacientes KDIGO 2 y un paciente KDIGO 3 sin requerimiento de terapia de reemplazo renal. Se recolectaron 33 mediciones independientes de IRR. Se observó correlación entre la dosis de vasopresor ($r^2=0.169$, $p=0.017$) con un OR de 0.004 por cada $0.01\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$; presión diastólica con ($r^2=0.181$, $p=0.013$) con un OR negativo de -0.003 por cada incremento en mmHg, y entre la presión de distensión (*driving pressure*) ($r^2=0.29$, $p=0.017$) con un OR de 0.006 por cada incremento en cmH_2O . La media del IRR fue significativamente mayor en el grupo con LRA que en el grupo sin LRA (0.705 ± 0.048 vs 0.614 ± 0.065 , $p=0.007$). Tras el análisis pareado de las mediciones del IRR con el evento de LRA la media del IRR mantuvo significancia independiente del grado de LRA (KDIGO 1 IRR=0.72, KDIGO 2+3 IRR=0.707). En el análisis univariado de regresión logística el IRR mostró asociación independiente para cualquier grado de LRA (OR=1.41, IC 95% 1.011-1.971, $p=0.043$) con un punto de corte en IRR de 0.61 para predicción de LRA con una sensibilidad de 93.3% y especificidad de 44.4% para LRA; así como asociación con LRA en curso (OR=1.506 por cada 0.01 unidades con IC95% 1.110-2.044, $p=0.008$) con un punto de corte de 0.63, sensibilidad de 88.9% y especificidad de 46.7%. El IRR mostró correlación moderada con niveles urinarios de NGAL ($r=0.52$, $p=0.034$), no se observó correlación con MCP-1 urinario o ajuste por creatinina urinaria.

Conclusiones: La elevación del IRR con un punto de corte de 0.61 se asoció a desarrollo de LRA con un área bajo la curva >0.800 , de igual forma permite identificar aquellos pacientes con LRA en curso con un adecuado nivel de discriminación. Las variables hemodinámicas y ventilatorias presentan un nivel bajo de correlación con el IRR. Existe correlación moderada entre el IRR y la excreción urinaria de NGAL como biomarcador de daño tubular.

1. MARCO TEÓRICO

1. Introducción

El nuevo coronavirus causante del Síndrome de Insuficiencia Respiratorio Agudo Grave por coronavirus 2 (SARS-CoV2) o enfermedad por COVID-19, es el agente infeccioso responsable por la pandemia actual¹. Al mes de julio del año 2021 se reportan 2,790,874 casos totales y 239,616 defunciones totales por COVID-19², y se estima que las muertes por COVID-19 representan al menos el 40% de las muertes totales reportadas³. Derivado de los reportes iniciales se estima que el 14% de los casos tendrá manifestaciones graves y criterios de hospitalización; mientras que el 3 a 5% de los casos requerirá ingreso a unidad de cuidados intensivos⁴. Para el caso de la Ciudad de México, en el centro de tercer nivel donde se desarrolla el estudio, la proporción de ingreso de pacientes hospitalizados a unidad de cuidados intensivos es del 18%, con un mortalidad reportada del 49%⁵, y una incidencia de lesión renal aguda (LRA) del 80% para pacientes en unidad de cuidados intensivos por COVID-19⁶.

2. Enfermedad por covid-19 y lesión renal aguda

La enfermedad COVID-19 puede progresar como una condición severa con hipoxemia, disnea y desarrollo de síndrome de insuficiencia respiratoria aguda grave (SIRA)^{1,7}, sin embargo, además del involucro pulmonar puede presentar manifestaciones extrapulmonares de diversos órganos como el hígado, riñón, corazón o sistema gastrointestinal, hematológico y sistema nervioso, las cuales se asocian con incremento en la mortalidad y desarrollo de falla multiorgánica⁸.

En el caso de la afección renal, la incidencia de lesión renal aguda (LRA) se ha reportado en aproximadamente 36% de los pacientes en salas de hospitalización general, de los cuales un tercio de los pacientes presentan lesión renal desde su ingreso o dentro de las primeras 24 horas de estancia hospitalaria, y el 15% de los pacientes con LRA requerirá terapia de reemplazo renal (TRR)⁹. En el caso de pacientes que ingresan a unidades de cuidados intensivos y bajo ventilación mecánica invasiva (VMI) la incidencia de LRA es más alta, alcanzando cifras del 70 al 90%, y requerimiento de TRR en 20 a 45% de los casos^{9,10}.

Existen diversos factores de riesgo con asociación independiente para el desarrollo de LRA en pacientes con COVID-19, siendo la enfermedad renal crónica y el requerimiento de ventilación mecánica invasiva (VMI) los de mayor peso^{1,10,11}; la edad, sobrepeso/obesidad, enfermedad cardiovascular, diabetes, hipertensión y el uso de vasopresor son los factores de mayor peso reportados para incremento del riesgo de desarrollo de LRA en estos pacientes.^{11,12} Aunque los resultados son variables entre los diversos centros, la proporción de LRA definida por la clasificación KDIGO es alta para los pacientes hospitalizados y/o en cuidados intensivos, siendo mayor en series de poblaciones europeas y americanas en comparación a los reportes asiáticos (28.6 vs 5.5%), de forma conjunta reportando una incidencia de 29.2% en pacientes con ingreso a UCI y 20.6% para requerimiento de TRR¹². En la población mexicana Casas-Aparicio et al., reportaron una incidencia de LRA del 58.6% para pacientes con COVID-19 grave, siendo la presencia de obesidad y/o el uso de VMI los factores de mayor peso asociado al desarrollo de LRA¹³.

Así mismo, la presencia de LRA se asocia a incremento en el riesgo de muerte. Se ha reportado una mortalidad entre 8 al 21% en pacientes hospitalizados, y hasta 16 a 78% en pacientes que requieren ingreso a unidad de cuidados intensivos^{14,15}. En el caso de centros de tercer nivel de atención en la Ciudad de México, la mortalidad por COVID-19 en unidad de cuidados intensivos se ha reportado en un 49%⁵.

Dentro de la fisiopatología de LRA asociada a COVID-19 se cree que la respuesta inflamatoria sistémica, la respuesta inmunológica, el daño endotelial y la activación de las vías de coagulación y del sistema renina-angiotensina-aldosterona (SRAA) son los principales mediadores. Si bien se ha reportado tropismo renal del virus, la significancia de dichos hallazgos sigue siendo controversial¹⁶.

El virus SARS-CoV2 se une al receptor de la enzima convertidor de angiotensina II (ECAII), la cual se expresa de forma predominante en el tubulo proximal renal, y se encarga de mediar la entrada del virus a la célula y el metabolismo de angiotensina II (AngII)¹⁷. Por tanto, en la enfermedad por COVID-19, la actividad de ECA II disminuye, propiciando activación del SRAA y la desregulación entre AngII y Ang1-9, lo cual se ha relacionado al desarrollo de LRA, liberación de citocinas, activación endotelial y activación plaquetaria¹⁸.

La respuesta inflamatoria y la liberación incrementada de citocinas proinflamatorias parece ser un proceso clave en pacientes con COVID-19 y LRA, similar al descrito en LRA asociada a sepsis¹⁹. La elevación de interleucina 6 (IL-6) se ha documentado en pacientes con COVID-19, la cual es una citocina mediadora de disfunción multiorgánica, incluyendo la LRA²⁰. Esta elevación de IL-6 se ha asociado como factor de riesgo para el ingreso a la UCI, el desarrollo de SIRA, y la muerte en pacientes con COVID-19²¹. Aunque los niveles de IL-6 son más elevados en los casos graves, al compararse con los observados en pacientes con sepsis, estos niveles son significativamente menores (>20 00 pg/ml vs 36.7 pg/ml). En los reportes más recientes, en los cuales se utiliza el tratamiento estándar con fármacos inmunomoduladores (corticoesteroides) en el tratamiento de COVID-19, los desenlaces observados se han visto modificados²².

Otro punto en la fisiopatología de la LRA asociada a COVID-19 es la activación de las vías del complemento, desencadenada por la respuesta viral y humoral. Se han demostrado niveles plasmáticos elevados de C5b-9 y de C5a en pacientes con COVID-19, particularmente en los casos graves²³. Igualmente, Macor P. *et al.*²⁴ y Pfister, F. *et al.*²⁵ han reportado la presencia de depósitos de C3c y C3d a nivel de las arterias renales, capilares glomerulares, y compartimento tubular, así como depósitos de C5b-9 en capilares peritubulares, arteriolas renales y membrana basal tubular. Estos hallazgos sugieren un papel fisiopatológico de la activación de la vía clásica del complemento con afección a los capilares peritubulares y arteriolas renales, mientras que en el caso del daño tubular, predomina la activación de la vía alternativa del complemento.

En el contexto del paciente crítico se deben considerar también otros factores patogénicos, como la hipoxia, el bajo gasto cardiaco, el uso de nefrotóxicos, los cambios hemodinámicos y la VMI, los cuales han sido descritos con anterioridad como factores de riesgo para el desarrollo de LRA en enfermedades distintas a COVID-19. Los cambios hemodinámicos en el paciente crítico son diversos, desde el deterioro de la función cardiaca y la caída del gasto cardiaco con el subsecuente compromiso de la perfusión renal o la sobrecarga de presión en cavidades derechas por vasoconstricción pulmonar que generan congestión renal. Por otra parte, los cambios hemodinámicos asociados a la VMI e hipoxia asociadas al SIRA, disminuyen el flujo sanguíneo renal, la entrega de oxígeno y con ello la disminución de tasa de filtrado glomerular²⁰.

Dentro de los hallazgos urinarios, se ha reportado la presencia de proteinuria y/o hematuria en una gran proporción de los pacientes con LRA. Según algunos reportes, más del 80% de los pacientes que cursan con LRA presentan proteinuria +/- hematuria o leucocituria en el examen de orina^{10,26}, teniendo estos hallazgos una correlación con la mortalidad hospitalaria. No obstante, en reportes recientes, más del 50% de pacientes que no cumplían criterios de LRA por clasificación KDIGO, presentaban

algún grado de hematuria y/o proteinuria en el examen de orina; de igual forma se reportó algún grado de disfunción tubular proximal (proteinuria, glucosuria, uricosuria o fosfaturia) en pacientes con COVID-19, aún sin LRA establecida por criterios convencionales, aumentando la incidencia de estos hallazgos en la población dentro de UCI²⁷. Otros cambios, como elevación en la densidad urinaria (1.020) o sodio urinario bajo (<35mEq/L) han sido descritos en los pacientes con LRA y COVID-19, aunque no se ha determinado la relevancia de éstos hallazgos^{9,10}.

Hasta el momento existe poca evidencia respecto al uso de biomarcadores comerciales de daño tubular como lipocalina asociada a gelatinasa de neutrófilo urinario (NGALu), el inhibidor tisular de metaloproteinasa 2 urinario (TIMP-2), o el factor de crecimiento similar a insulina de unión a proteína 7 (IGFBP7). Komaru *et al.* reportaron en una carta al editor como estudio exploratorio la asociación entre la elevación de NGALu al ingreso a UCI para identificar LRA, y su asociación con el tiempo de VMI²⁸. En el caso de TIMP-2/IGFBP7 el estudio llevado por Husain-Syed *et al.* no mostró diferencia entre los pacientes hospitalizados con o sin LRA, pero identificó asociación entre los niveles elevados del biomarcador al ingreso y el riesgo de progresión a LRA KDIGO 3 y requerimiento de TRR²⁹. Hasta el momento se requieren mayor cantidad de estudios para evaluar la utilidad y significancia de los biomarcadores renales en los pacientes con Covid-19.

En contraste con los hallazgos urinarios, los reportes histológicos renales de pacientes con COVID-19, reportados por Hua Su *et al*; Sophie Ferlicot *et al*; y Pouneh Golmai *et al.* muestran consistentemente que los cambios predominantes de daño tubular proximal como la pérdida del borde en cepillo, la degeneración vacuolar, la dilatación de lumen tubular con detritos celulares, y la necrosis o desprendimiento del epitelio tubular. En cambio los hallazgos glomerulares se relacionaban a los cambios esperados a las enfermedades de base (diabetes o hipertensión), algunos casos de microangiopatía trombótica, y cambios en relación a activación endotelial^{30,31,32}.

Ante la alta prevalencia de LRA y los desenlaces desfavorables se requieren estrategias para la identificación temprana de LRA en el paciente con COVID-19, especialmente el paciente crítico. Si bien no se ha determinado una vía patogénica específica, el componente inflamatorio y hemodinámico parece ser importante en el desarrollo de LRA. Por ello, la identificación temprana del paciente en riesgo de LRA por COVID-19 a través de herramientas de fácil acceso permitiría un manejo nefroprotector temprano e incidir en las variables modificables para prevenir el desarrollo de LRA grave del paciente crítico.

3. Índice de resistencia renal

La ultrasonografía renal es una herramienta no invasiva que se usa de forma rutinaria para evaluación morfológica y anatómica del riñón (parénquima, corteza, medula, papilas) y sistemas colectores a través de modo-B. El modo doppler permite la evaluación del estado de perfusión renal, si bien permite evaluación de vasos grandes (arterias o venas), se ha sugerido su uso en la identificación de cambios en la perfusión intrarenal debido a enfermedades del parénquima renal a través del análisis de las curvas obtenidas del ultrasonido Doppler; para la caracterizar las curvas de flujo se ha utilizado el índice de resistencia renal (IRR) el cual se deriva de la velocidad de flujo Doppler representado en forma de onda como la relación entre: (velocidad pico sistólica - velocidad final diastólica) / velocidad pico sistólica **[Figura 1]**, por lo tanto los valores van de 0 a 1, considerando como valor normal aquel <0.7 ³¹. Esto derivado de estudios en población sana, donde se reportan valores entre $0.58 (\pm 0.05)$ a $0.64 (\pm 0.04)$ ³⁴.

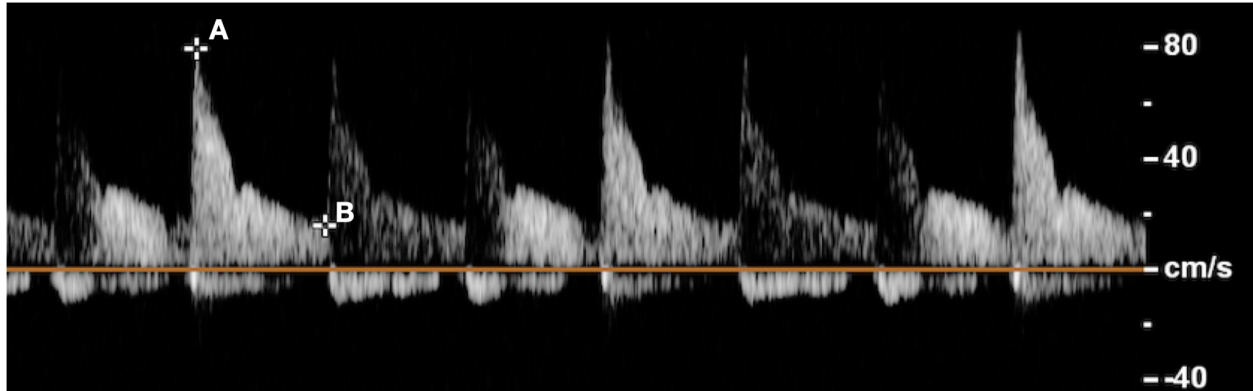


Figura 1. Evaluación ultrasonográfica del índice de resistencia renal. Se muestra onda flujo doppler pulsado donde se evidencia velocidad pico sistólica (A) y velocidad al final de la diástole (B).

Aunque de forma inicial se consideraba que el IRR solo era el reflejo de procesos patológicos intravasculares renales, ahora se sabe que existe una interacción compleja entre los factores hemodinámicos y las distintas propiedades de las paredes vasculares sistémicas y renales³¹. Entre los determinantes hemodinámicos, algunos estudios derivados de población sana han mostrado asociación inversa entre el IRR, presión arterial media y presión arterial diastólica, así como asociación directa con presión venosa central, edad e índice de masa corporal^{35,36}. Además de los componentes en relación a la resistencia vascular renal, la cantidad de flujo sanguíneo influye en el IRR, esto evidenciado por Kuznetova *et al.* demostrando correlación positiva con velocidades de flujo del tracto de salida del ventrículo izquierdo y transmitral, así como la integral de las velocidades/tempo de curvas, como estimadores indirectos del gasto cardíaco³⁵.

El IRR se ha estudiado como marcador diagnóstico de LRA y pronóstico en algunas condiciones clínicas renales como lo es la evaluación en rechazo del injerto renal³⁷, detección de estenosis de arteria renal en pacientes con hipertensión arterial³⁸, evaluación y progresión de enfermedad renal crónica³⁹ y predicción de desenlaces renales en pacientes con cirugía cardíaca⁴⁰ o tras el ingreso a unidad de cuidados intensivos^{41, 42}.

Dada la alta frecuencia de LRA en pacientes en UCI, el IRR se ha evaluado como una herramienta prometedora para el diagnóstico temprano. Haitsma Mulier *et al.* reportaron la utilidad del IRR al ingreso en UCI como predictor de LRA significativa (KDIGO 2-3), demostrando ser una herramienta útil para una evaluación temprana de los pacientes con riesgo de LRA, con un OR 1.012 (1.006–1.019); área bajo la curva (AUC) 0.72 (0.61–0.83), con un punto de corte del IRR en 0.74, sensibilidad de 53%, y especificidad del 87%⁴².

En el caso de pacientes con sepsis en UCI, Nicolas Lerolle *et al.* reportaron un incremento significativo en el IRR al ingreso en aquellos pacientes que presentaban LRA (0.77+/-0.08 vs. 0.68+/-0.08, $p < 0.001$)⁴³. En cambio, Haijun Zhi *et al.*, evaluaron el desempeño del IRR y el análisis semicuantitativo Doppler - poder en predecir LRA, encontrando diferencia solo en los pacientes bajo cirugía cardíaca, sin diferencias en el grupo con sepsis⁴⁴.

En el caso de pacientes con Covid-19, considerando el estado de inflamación y los cambios hemodinámicos y en microcirculación asociados a esta entidad, algunos estudios recientes han evaluado la asociación entre el IRR con desarrollo de LRA y mortalidad en el contexto de UCI. Garcia Cruz *et al.*, reportaron asociación (HR 2.86, 95% CI: 1.19–6.82, $p = 0.01$) con riesgo de muerte con un IRR > 0.7 ⁴⁵. Márten Renberg *et al.* demostraron asociación independiente con LRA 0.80 (IQR 0.71–0.85) vs 0.72 (IQR 0.67–0.78) ($p = 0.004$), con un OR (para incremento de 0.01 en el IRR) de 1.22, 95% CI 1.07–1.41 y asociación con oliguria⁴⁶.

2. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

La prevalencia de LRA es elevada en los pacientes en UCI con COVID-19, principalmente aquellos bajo VMI. Existen múltiples teorías para explicar la asociación entre COVID-19 y el desarrollo de LRA, entre las cuales las vías de inflamación y los cambios hemodinámicos sistémicos e intrarrenales son los principales determinantes. Si bien la única forma de clasificación para LRA es la clasificación KDIGO 2012, no permite una identificación temprana del paciente con LRA o con el riesgo de desarrollarla.

Actualmente se han descrito múltiples vías y procesos que se llevan a cabo a nivel intrarrenal (previo a la identificación de oliguria y/o elevación de creatinina sérica), en donde el uso de los biomarcadores renales han tenido un papel creciente en identificar al paciente con alto riesgo de presentar LRA; sin embargo, su utilidad en sepsis es moderada y aún incierta en COVID-19. En cambio, el IRR, recientemente descrito y aplicado a pacientes en UCI y COVID-19, parece ser prometedor como herramienta para identificar al paciente con riesgo de LRA y con ello permitir el escrutinio de pacientes críticos para posterior implementación de medidas nefroprotectoras.

3. JUSTIFICACIÓN

1. El uso del ultrasonido renal, mediante la implementación del Índice de resistencias renales (IRR), puede ser una herramienta de fácil acceso y disponibilidad para la identificación temprana de lesión renal aguda en los pacientes en unidad de cuidados intensivos y COVID-19.
2. En este estudio, se pretende evaluar la utilidad del IRR como predictor temprano de LRA y evaluar su correlación con biomarcadores renales de daño tubular.

4. HIPÓTESIS

3. Parte 1

- El índice de resistencia renal (IRR) permite identificar a los pacientes que desarrollarán lesión renal aguda en el área de cuidados intensivos con COVID-19, con un área bajo la curva mayor de 0.700
- El índice de resistencia renal (IRR) permite discriminar entre pacientes con lesión renal en curso y pacientes sin lesión renal en el área de cuidados intensivos con COVID-19, con un área bajo la curva de 0.700

4. Parte 2

- Existe una correlación positiva entre el índice de resistencia renal (IRR) y los biomarcadores urinarios de lesión renal aguda (NGAL, lipocalina asociada a gelatinasa de neutrófilos; MCP-1, proteína quimiotáctica de monocitos 1).

5. OBJETIVOS DEL ESTUDIO

5. Objetivo Primario

- Evaluar el rendimiento diagnóstico del índice de resistencia renal como predictor de lesión renal aguda en pacientes con COVID-19 internados en la unidad de cuidados intensivos

6. Objetivos Secundarios

- Evaluar la potencial influencia de las variables hemodinámicas y los parámetros de ventilación mecánica invasiva en la medición del índice de resistencia renal.
- Identificar la asociación entre las mediciones del índice de resistencia renal y la presencia de lesión renal aguda en curso
- Describir los parámetros de rendimiento diagnóstico del índice de resistencia renal como predictor de lesión renal aguda y lesión renal aguda en curso, en pacientes con COVID-19 en la unidad de cuidados intensivos
- Evaluar la potencial correlación entre el índice de resistencia urinaria y los biomarcadores urinarios de daño renal NGAL y MCP-1

6. METODOLOGÍA

7. Diseño del estudio:

- Se trata de un estudio observacional, analítico, de prueba diagnóstica

8. Población de estudio

- Pacientes con diagnóstico de COVID-19 ingresados al área de cuidados intensivos para su manejo con ventilación mecánica invasiva

9. Criterios de Inclusión

- Adultos mayores de 18 años que cumplan con la siguiente definición operacional de COVID-19 y una prueba positiva de PCR para SARS-CoV2
 1. *Definición de COVID-19:* Presencia en los últimos 7 días de 2 o más de los siguientes signos y síntomas: cefalea, tos y fiebre acompañada de al menos uno de los siguientes: disnea, artralgias, mialgias, odinofagia/ardor faríngeo, rinorrea, conjuntivitis, dolor torácico con prueba diagnóstica confirmatoria avalada por la Red Nacional de Laboratorios de Salud Pública reconocidos por el InDRE con cualquier gravedad de la enfermedad, tratamiento y comorbilidades que acudan a recibir atención al departamento de Urgencias del instituto
- Ingreso al área de cuidados intensivos
- Puntaje SOFA >2 puntos

10. Criterios de Exclusión:

- Historia de trasplante renal
- Enfermedad renal crónica etapa 3b o más avanzada (TFGe < 45mL/min/1.73m²)
- Lesión renal aguda secundaria a uropatía obstructiva

- Cirrosis hepática
- Estenosis de arteria renal
- Embarazo
- Monoreno
- Pobre ventana ultrasonográfica para evaluación

11. Criterios de eliminación

- Pacientes en quienes la información no pueda obtenerse por completo para la realización del análisis

12. Tamaño de la muestra

- Se determinó una muestra por conveniencia de acuerdo al número de pacientes hospitalizados en la unidad de cuidados intensivos durante el periodo de realización del estudio
- Con una muestra estimada de 20 pacientes, con una precisión del 10%, se cuenta con un poder mayor del 80% para evaluar un área bajo la curva mayor de 0.700 en la prueba diagnóstica

13. Variables

- *Demográficas y antropométricas:*
 1. Edad (años), variable continua (mediana, rango intercuartil)
 2. Sexo (hombre / mujer), variable categórica (%)
 3. IMC (kg/m²), variable continua (mediana, rango intercuartil)
- *Clínicas:*
 1. Historia de diabetes, variable categórica (%)
 2. Historia de hipertensión, variable categórica (%)
 3. Historia de enfermedad cardiovascular, variable categórica (%)
 4. Uso de IECA, variable categórica (%)
 5. Uso de calcioantagonistas, variable categórica (%)

6. Días desde el inicio de síntomas al ingreso a UCI (días), variable continua (mediana, rango intercuartil)
- *Escalas de gravedad:*
 1. Puntaje SOFA, variable continua (mediana, rango intercuartil)
 2. Puntaje APACHE II, variable continua (mediana, rango intercuartil)
 3. Grado de LRA por clasificación KDIGO, variable categórica (%)
 - *Bioquímicos:*
 1. Creatinina (mg/dL), variable continua (media, desviación estándar)
 2. Urea (mg/dL), variable continua (media, desviación estándar)
 3. BUN (mg/dL), variable continua (media, desviación estándar)
 4. Albúmina (g/dL), variable continua (media, desviación estándar)
 5. Sodio (mEq/L), variable continua (media, desviación estándar)
 6. Potasio (mEq/L), variable continua (media, desviación estándar)
 7. Cloro (mEq/L), variable continua (media, desviación estándar)
 8. Bicarbonato (mmol/L), variable continua (media, desviación estándar)
 9. Relación $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$ (mmHg), variable continua (mediana, rango intercuartil)
 10. Saturación venosa central ($\text{S}_{\text{vc}}\text{O}_2$ %), variable continua (mediana, rango intercuartil)
 11. Lactato (mmol/L), variable continua (mediana, rango intercuartil)
 12. Proteína C Reactiva (mg/dL), variable continua (mediana, rango intercuartil)
 13. Ferritina (ng/mL), variable continua (mediana, rango intercuartil)
 14. Dímero D (ng/mL), variable continua (mediana, rango intercuartil)
 15. Leucocitos ($\times 10^3/\mu\text{L}$), variable continua (mediana, rango intercuartil)
 16. Hematocrito (%), variable continua (mediana, rango intercuartil)
 17. Peptido natriuretico cerebral [BNP] (pg/mL), variable continua (mediana, rango intercuartil)
 18. pH urinario, variable continua (mediana, rango intercuartil)

19. Densidad urinaria, variable continua (media, desviación estándar)
 20. Proteína urinaria (mg/dL), variable continua (media, desviación estándar)
 21. Albúmina urinaria (mg/dL), variable continua (mediana, rango intercuartil)
 22. Creatinina urinaria (mg/dL), variable continua (media, desviación estándar)
 23. Sodio urinario (mmol/L), variable continua (media, desviación estándar)
 24. Fracción de excreción de sodio urinario [FeNa %], variable continua (media, desviación estándar)
 25. Relación albúmin/Creatinina (mg/g), variable continua (mediana, rango intercuartil)
 26. NGALu (ng/mL), variable continua (mediana, rango intercuartil)
 27. NGALu/CrU (ng/g), variable continua (mediana, rango intercuartil)
 28. MCP1u (ng/mL), variable continua (mediana, rango intercuartil)
 29. MCP1u/CrU (ng/g), variable continua (mediana, rango intercuartil)
- *Hemodinámicas y ventilación mecánica invasiva:*
1. Presión sistólica (mmHg), variable continua (mediana, rango intercuartil)
 2. Presión diastólica (mmHg), variable continua (mediana, rango intercuartil)
 3. Presión arterial media (mmHg), variable continua (mediana, rango intercuartil)
 4. Frecuencia cardiaca (lpm), variable continua (mediana, rango intercuartil)
 5. Diferencial de pulso (mmHg), variable continua (mediana, rango intercuartil)
 6. Presión al final de la espiración [PEEP] (cmH₂O), variable continua (mediana, rango intercuartil)
 7. Volumen corriente (ml/kg peso ideal), variable continua (mediana, rango intercuartil)
 8. FiO₂ (%), variable continua (mediana, rango intercuartil)

9. Presión de distensión (cmH₂O), variable continua (mediana, rango intercuartil)
10. Presión meseta (cmH₂O), variable continua (mediana, rango intercuartil)
11. Uso de vasopresor (n), categórica (%)
12. Dosis de vasopresor (µg/kg/min), variable continua (mediana, rango intercuartil)
13. Uso de antibiótico (n), categórica (%)
14. Tiempo desde el ingreso a UCI a la evaluación (horas), variable continua (mediana, rango intercuartil)
15. Gasto urinario (ml/kg/hr), variable continua (mediana, rango intercuartil)

■ *Variables ultrasonográficas*

1. Promedio de la determinación de índice de resistencia renal en ambos riñones, variable continua (media, desviación estándar)
2. Diámetro de vena cava inferior (cm), variable continua (media, desviación estándar)
3. Integral tiempo-velocidad del tracto de salida del ventrículo izquierdo [ITV cm], variable continua (media, desviación estándar)

14. Definiciones

- Se definió lesión renal aguda con base a la clasificación KDIGO para el incremento en la creatinina sérica (CrS) y/o oliguria, estableciendo 3 estadios de gravedad. Se definió CrS basal como aquella registrada al menos 3 meses antes de la hospitalización actual en un periodo libre de enfermedad. Cuando no se tenían registros de CrS basal, ésta se definió como la CrS más baja durante la estancia hospitalaria
- Se definieron 3 estadios de LRA con base a CrS: estadio 1, ≥1.5- to 1.9 veces el incremento en CrS o el incremento absoluto >0.3mg/dL; estadio 2, ≥2.0- to

- 2.9-veces el incremento en CrS; estadio 3, ≥ 3.0 - veces el incremento en CrS o el incremento absoluto $> 4 \text{ mg/dL}$ o el inicio de terapia de reemplazo renal.
- Se definieron 3 estadios de LRA con base a oliguria determinada en la cuantificación urinaria (ml) de al menos 6 horas antes o después de la medición del IRR, ajustando a peso (kg) y tiempo (hr): estadio 1, $< 0.5 \text{ ml/kg/hr}$ en 6-12hr; estadio 1, $< 0.5 \text{ mL/kg/hr}$ por $\geq 12 \text{ hr}$; estadio 3, $< 0.3 \text{ mL/kg/hr}$ por 24hr o anuria por 12hr.
 - Se definió como LRA en curso aquella que cumplió criterios KDIGO para LRA en el periodo de 24hr tras la medición del IRR.
 - Se definió como LRA transitoria aquella que resolvió antes de 72hr desde el diagnóstico.
 - Se definió como LRA persistente como aquella que no resolvió a las 72hr desde el diagnóstico
 - Se definió como LRA en resolución aquella que presentó descenso de CrS hacia el estado basal y la medición se realizó dentro de los 7 días posteriores al evento de LRA.

15. Medición del índice de resistencia renal (IRR):

- Se realizó estudio de concordancia entre observadores entre el investigador y operador experimentado en la medición del índice de resistencia, obteniendo el coeficiente de correlación intraclase para esta medición
 1. Los valores para el índice de correlación intraclase fueron interpretados con base al sistema de clasificación de *Ko & Li* donde < 0.5 es pobre concordancia, 0.5-0.74 concordancia moderada, 0.75 - 0.89 es buena concordancia y ≥ 0.9 es excelente concordancia
- Todas las mediciones fueron realizadas por el mismo investigador y el mismo operador

- El dispositivo de ultrasonido utilizado fue el Fujifilm Sonosite X-Porte con transductor convexo de 8-3 MHz y ultrasonido Phillips Affinity 30 6.0 transductor convexo C6-2.
- Se realizó la medición del IRR ya sea en posición supino o prono, de acuerdo al requerimiento ventilatorio del paciente; se ajustó profundidad y punto focal; tras obtener una visualización adecuada del riñón se aplicó doppler-color para visualizar la organización de los vasos intrarrenales. Se aplicó doppler pulsado a las arterias interlobares (adyacente a pirámides medulares) de al menos 3 polos renales (inferior, medio y superior), se ajustó la ganancia para obtener la mejor onda de flujo sin ruido de fondo. Se consideró una medición óptima cuando al menos 3 ondas continuas de flujo presentaban apariencia similar y adecuada morfología. Se calculó el índice de resistencia renal a través de la fórmula: $[(\text{velocidad sistólica máxima} - \text{velocidad diastólica mínima}) / \text{velocidad sistólica máxima}]$. Se registró el promedio de las mediciones para cada riñón. Se registró el promedio de las 3 ondas de flujo por polo renal y se registró el promedio de las mediciones de los 3 polos renales por riñón

16. Recolección de datos/muestras:

- Se recolectaron variables hemodinámicas durante la medición del IRR: Presión sistólica, presión diastólica, presión arterial media, frecuencia cardiaca, diferencial de pulso, balance hídrico, parámetros de ventilación mecánica (presión espiratoria al final de la espiración [PEEP], volumen corriente, fracción inspirada de oxígeno [FiO₂], distensibilidad pulmonar estática [driving pressure], presión meseta), y dosis de vasopresor.
- Se realizó recolección de muestras de orina al mismo tiempo de la medición del IRR para realizar medición de electrolitos urinarios, CrU, AlbU, NGALu y MCPu.

17. Medición de biomarcadores urinarios

- Se obtuvieron muestras de orina en el mismo tiempo de la medición del IRR
- Una vez obtenidas, las muestras se guardaron en alicuotas de 2mL y se almacenaron a -70°C
- Se evaluaron dos biomarcadores urinarios: NGAL urinario y MCP-1 urinario mediante técnica de ELISA, utilizando un kit comercial de la empresa R&D systems (NGAL, DY1757; MCP-1, DY279), corriendo las muestras por duplicado y siguiendo las instrucciones del fabricante
- Procedimiento: se descongelaron las muestras y se centrifugaron por 10 minutos a 3000 revoluciones. Un día previo a la medición se colocó en la placa de medición el anticuerpo de captura. El día de la medición se realizó un lavado de la placa, y posteriormente se agregaron las muestras en las diluciones estimadas, incubando la placa por dos horas. Posteriormente se agregó el anticuerpo de detección y la enzima estreptavidina. Se obtuvo la concentración final mediante absorciometría y comparación con la curva estándar

18. Análisis estadístico

- La concordancia entre observadores para la medición del índice de resistencia renal se evaluó mediante el coeficiente de correlación intraclase
- Se evaluó la distribución de datos para cada variable con la prueba de Kolmogorov-Smirnov.
- Las variables cuantitativas continuas no paramétricas se expresaron como medianas y rango intercuartil.
- Las variables cuantitativas continuas paramétricas se expresarán como media y desviación estándar.
- Las variables categóricas se expresaron como frecuencias y porcentajes.

- La diferencia entre medianas se evaluó mediante la prueba de t-student para grupos independientes (variables paramétricas) o la prueba de U de Mann Whitney (variables no paramétricas).
- La diferencia entre variables nominales se evaluó con la prueba de Chi-cuadrada.
- Para la comparación entre grupos se realizó test de ANOVA para evaluar diferencias entre grupos.
- La capacidad discriminatoria de la prueba se evaluó con curvas ROC (*Receiver Operating Characteristic*) obteniendo el área bajo la curva ROC (AUC), y se determinó el mejor punto de corte para obtener los valores de sensibilidad y especificidad
- Las correlaciones entre variables continuas se analizaron a través de prueba de Spearman
- Se reportó razón de momios (OR) de las variables y su asociación con el desarrollo de LRA en curso a través de regresión logística con análisis univariado.
- La determinación de correlación lineal se realizó a través de regresión lineal con modelo univariado.
- Para el análisis estadístico se usó el programa SPSS 25.0 (IBM, Armonk, NY, EUA) y GraphPad Prism 9.0.1 (GraphPad Software, San Diego, CA, EUA). Se consideraron los valores de $p < 0.05$ como estadísticamente significativos

7. RESULTADOS

1. Concordancia interobservador para la medición del índice de resistencia renal

Previo a la medición y reclutamiento de pacientes, se realizó un estudio de concordancia interobservador entre un operador experimentado (>1 año de experiencia) y el operador designado para la medición en pacientes.

Se realizó medición del IRR en 11 pacientes en la unidad de cuidados intensivos, de forma ciega entre cada observador, con 20 minutos de diferencia entre uno y otro para la medición, con el fin de minimizar los cambios asociados a cambios hemodinámicos. Se realizó rastreo ultrasonográfico y se aplicó Doppler color para identificar arteria interlobar, se aplicó doppler pulsado y se consideró una medición óptima tras obtener 3 ondas de flujo ininterrumpidas en el mismo punto de medición. Se recolectaron 3 mediciones de IRR del riñón derecho para cada paciente, las cuales se recolectaron de forma independiente por cada operador. Se recolectaron las variables hemodinámicas y parámetros ventilatorios en el momento de la medición.

En la Tabla 1 se muestran las características generales y variables hemodinámicas de los pacientes en quienes se obtuvo la medición por cada operador. La mediana de la edad fue de 71 años (RIC 67-74), el 64% eran hombres, el 100% estaban bajo ventilación mecánica invasiva y 2 (18%) pacientes se encontraban recibiendo terapia de reemplazo renal. La mediana para el índice de masa corporal (IMC) fue de 27.1kg/m² (RIC 25.7-28.1), con una mediana de creatinina sérica (CrS) de 0.63 mg/dL (RIC 0.47-0.97) el día de la medición. La mediana para la presión arterial media (PAM) fue de 72 mmHg (RIC 70-74), presión sistólica 125 mmHg (RIC 112-135) y presión diastólica de 50 mmHg (RIC 43-55), con una saturación de oxígeno obtenido por

pulsioximetría de 95% (RIC 94-97). La dosis promedio de norepinefrina fue de 0.06 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$ (RIC 0.013-0.068).

Tabla 1. Características generales de pacientes en quienes se realizó medición pareada de IRR para evaluación de correlación intraclase entre 2 observadores.

Todos los pacientes n=11	
Edad, años	71 (67-74)
Hombre	7 (64%)
IMC, kg/m^2	27.1 (25.7-28.1)
Creatinina sérica, mg/dL	0.63 (0.47 - 0.97)
VARIABLES HEMODINÁMICAS	
Presión arterial media, mmHg	72 (70 - 74)
Presión sistólica, mmHg	125 (112 - 135)
Presión diastólica, mmHg	50 (43-55)
Frecuencia cardiaca, lpm	68 (64-81)
Saturación de oxígeno, %	95 (94-97)
Dosis de norepinefrina, $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$	0.06 (0.013-0.068)
VARIABLES DE SOPORTE RESPIRATORIO	
Ventilación mecánica invasiva, n (%)	11 (100%)
PEEP, cmH_2O	8 (6-10)
Volumen corriente, mL/kg	6.25 (5.15-6.55)
FiO_2, %	40 (40-45)
SOPORTES ORGÁNICOS	
Terapia de reemplazo renal, n (%)	2 (18%)

*Nota. Las variables categóricas están expresadas como n (%). Las variables cuantitativas como mediana (rango intercuartil).

Abreviaturas. IMC, índice de masa corporal; PEEP, presión positiva al final de la espiración; FiO_2 , fracción inspirada de oxígeno.

Cada operador obtuvo el 100% de las mediciones, recolectando al menos 3 mediciones de polos renales distintos, se obtuvieron un total de 66 mediciones. El promedio del total de las mediciones fue de 0.762 (RIC 0.72-0.80), el promedio de las mediciones del IRR del operador experimentado (ExpIRR) fue de 0.768 (RIC 0.73-0.81), y para el operador designado (DxIRR) fue de 0.756 (RIC 0.71-0.79).

Se compararon las diferencias entre las medias de cada par de medición para cada operador (ExpIRR y DxIRR). El índice de correlación intraclase (ICC) fue de 0.901 (IC 95% 0.80-0.95), diferencia promedio entre medición pareada 0.012 (IC 95% -0.0025 a 0.0273, $p=0.100$), y límite de acuerdo entre -0.065 y 0.095. Se presenta gráfica de Bland-Altman para las mediciones entre distintos operadores. [Figura 2]

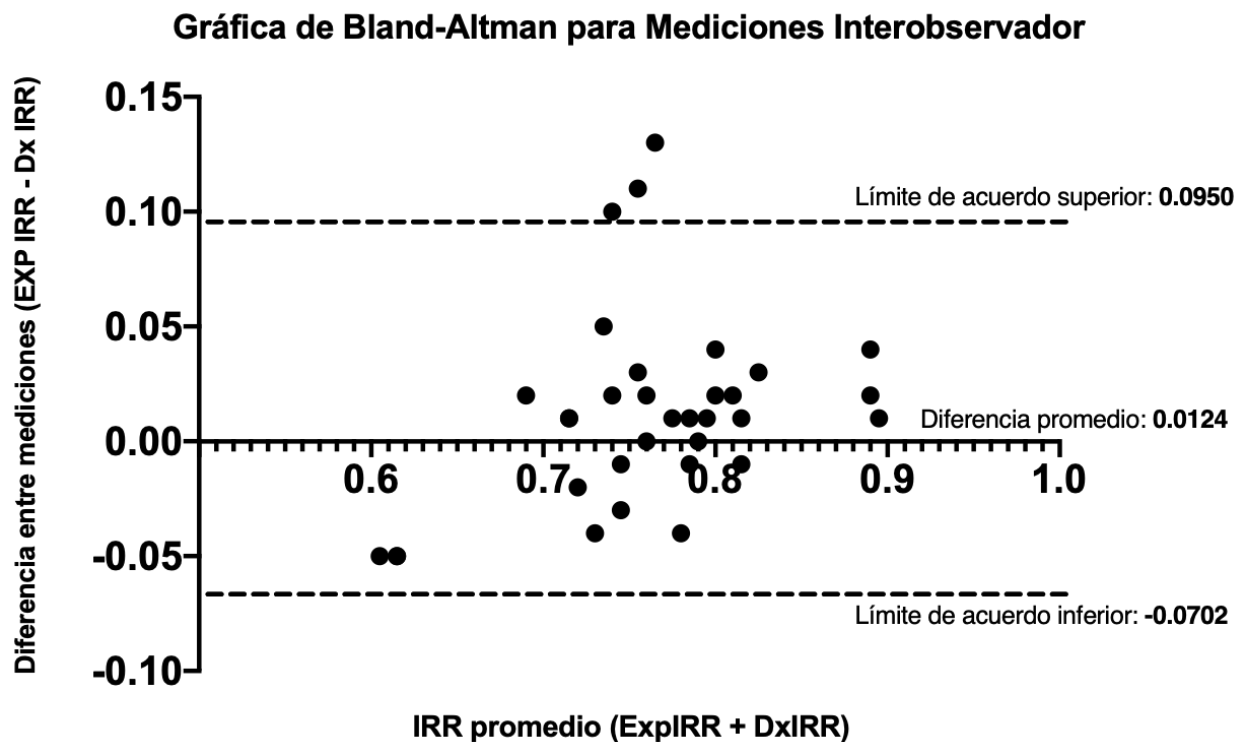


Figura 2. Gráfica de Bland-Altman que muestra la comparación entre las mediciones entre el operador experimentado (ExpIRR) y el operador designado (DxIRR).

Con base a los resultados y de acuerdo al sistema de clasificación de *Ko & Li* se consideró como confiabilidad entre mediciones con precisión de buena a excelente entre operadores.

2. IRR en relación a la presentación de LRA

Durante el periodo de noviembre 2020 a septiembre 2021, se reclutaron 19 pacientes en unidad de cuidados intensivos o áreas adaptadas para atención de pacientes críticos con COVID-19. Todas las mediciones se realizaron por el mismo operador.

Dentro de las características demográficas la mediana de edad fue de 48 años (RIC 39-64), y 79% fueron hombres. La mediana del índice de masa corporal fue de 29.0kg/m² (RIC 26.5-31.4). Entre las comorbilidades, 4 (21%) tenían el diagnóstico de diabetes, y 6 (32%) de hipertensión arterial sistémica. No se incluyeron pacientes con antecedente de enfermedad renal crónica. Trece pacientes (68%) desarrolló lesión renal aguda durante el seguimiento: en 6 (46%) se clasificó como etapa KDIGO 1, en 6 (46%) como KDIGO 2, y sólo 1 (8%) como etapa KDIGO 3 sin requerir terapia de reemplazo renal. De los pacientes que cursaron con LRA, 6 (46%) se clasificaron como LRA en curso, y 7 (62%) como LRA en resolución (>48hr del evento <7d), Tabla 2.

Tabla 2. Características generales de los pacientes evaluados mediante IRR.

Todos los pacientes (n=19)	
Edad, años	48 (39 - 64)
Hombre	15 (79%)
Índice de masa corporal, kg/m²	29.0 (26.5-31.4)
Diabetes mellitus, n (%)	4 (21%)
Hipertensión arterial, n (%)	6 (31.6%)
Uso de IECA, n (%)	4 (21.1%)
Uso de calcioantagonistas, n (%)	3 (15.8%)

Días de evolución de COVID-19	11 (9.5 - 13)
PARÁMETROS RENALES	
Lesión renal aguda, n (%)	13 (68.4%)
KDIGO 1	6 (46.15%)
KDIGO 2	6 (46.15%)
KDIGO 3	1 (7.7%)
LRA en curso	6 (46.15%)
LRA en recuperación	8 (61.5%)

* Las variables categóricas se expresan como n (%), las variables cuantitativas como mediana (RIC).

Abreviaturas: IECA, inhibidor de enzima convertidora de angiotensina; LRA, lesión renal aguda.

Se compararon las características basales y laboratoriales entre los pacientes que experimentaron lesión renal aguda y aquellos sin lesión renal aguda (Tabla 3). No se encontraron diferencias en edad, sexo, índice de masa corporal, historia de diabetes o hipertensión arterial sistémica entre ambos grupos. Igualmente, no se encontraron diferencias entre el tiempo de inicio de síntomas y el ingreso a la UCI, ni diferencias en los puntajes de APACHE II o SOFA.

Dentro de los parámetros bioquímicos, el grupo con LRA presentó una media de CrS de 1 (± 0.33) comparada con 0.63 (± 0.164) del grupo sin LRA mostrando diferencia entre grupos ($p=0.021$). No hubo diferencias entre los hallazgos en el nivel de electrolitos séricos, bicarbonato, PaO_2/FiO_2 , lactato y saturación venosa central. Los niveles de proteína C reactiva y dímero D fueron mayores en el grupo con LRA, aunque sin diferencia estadística. La cifra de leucocitos fue mayor en el grupo con LRA (16.0 Vs. 10.6, $p=0.039$). No se observaron diferencias en los hallazgos bioquímicos urinarios, parámetros ventilatorios, y parámetros hemodinámicos al momento de la evaluación por ultrasonido.

Se observó mayor proporción de pacientes con vasopresor en el grupo de LRA (92.3% vs 82.3%), sin diferencia significativa ($p=0.554$). Se identificó mayor dosis de vasopresor (NE) en el grupo de LRA comparado con el grupo sin LRA (0.05 vs 0.027

µg/kg/min), sin diferencia significativa (p=0.134). No se observaron diferencias en el gasto urinario el día de la evaluación entre ambos grupos.

El índice de resistencia renal (IRR) fue mayor en el grupo de pacientes con LRA en comparación con aquellos sin LRA (0.705 vs. 0.614, p=0.007). No se observaron diferencias entre ambos grupos en el diámetro de la vena cava inferior, y en la integral de tiempo-velocidad del tracto de salida del ventrículo izquierdo (LVOT ITV), Tabla 3.

Tabla 3. Características demográficas, clínicas, bioquímicas, ventilatorias y hemodinámicas entre grupo de LRA y sin LRA.

	Sin LRA (n=6)	Con LRA (n=13)	Valor p
Edad, años	42 (39-53)	61 (40-64)	0.379
Hombres	5 (83%)	10 (77%)	0.750
COMORBILIDADES			
Índice de masa corporal, kg/m²	28.4 (26.1-38.2)	29.0 (27.4-29.9)	0.701
Diabetes Mellitus	1 (17%)	3 (23%)	0.750
Hipertensión Arterial	2 (33%)	4 (31%)	0.911
EVOLUCIÓN DE LA COVID-19			
Días del inicio de síntomas	11 (9-13)	11 (10-12)	1.000
Horas de ingreso UCI a evaluación	6.5 (5.2 - 8.5)	6 (5 - 7)	0.655
PUNTAJES DE GRAVEDAD			
APACHE II	5.5 (3.2 - 8.5)	9 (5-11)	0.198
SOFA	6.5 (6 - 7)	4 (4 - 7)	0.342
PARÁMETROS DE LABORATORIO			
Creatinina, mg/dL	0.63 (0.164)	1.00 (0.33)	0.021
BUN, mg/dL	22.6 (21.45 - 23.9)	22.1 (16.1 - 31.1)	0.639
Urea, mg/dL	47.91 (45.0 - 50.91)	47.29 (34.45 - 66.5)	0.639
Albúmina, g/dL	2.97 (0.70)	3.03 (0.45)	0.706
Sodio, mEq/L	137.8 (2.13)	138 (4.59)	0.904

Potasio, mEq/L	4.12 (0.43)	4.49 (0.43)	0.172
Cloro, mEq/L	102.21 (2.5)	101.18 (0.94)	0.438
Bicarbonato, mmol/L	26.98 (2.94)	26.8 (4.45)	0.934
PaO ₂ /FiO ₂ , mmHg	167.75 (144.5 - 196.5)	148 (89 - 163)	0.244
SvcO ₂ , %	74.65 (70.2 - 81.42)	76.1 (73.57 - 83.22)	0.543
Lactato, mmol/L	1.3 (0.87 - 1.5)	1.2 (1.2 - 1.4)	0.723
Proteína C reactiva, mg/dL	8.66 (3.9 - 18)	20.88 (10.57 - 34)	0.087
Dimero D, ng/mL	902 (832 - 1579)	3704 (1331 - 8002)	0.053
Leucocitos, x10 ³ /μL	10.55 (8 - 11.5)	16.08 (11.5 - 19.9)	0.039
Hematocrito, %	36.25 (27.05 - 45.82)	43.8 (42.6 - 47.4)	0.323
BNP, pg/mL	18.5 (15.5 - 29.75)	65 (40 - 176)	0.022
PARÁMETROS URINARIOS			
pH urinario	5 (5 - 5.75)	5 (5 - 6)	0.957
Densidad urinaria	1.024 (0.007)	1.023 (0.010)	0.716
Proteína Urinaria, mg/dL	25 (12.24)	24.6 (36.19)	0.980
Albúmina urinaria, mg/dL	1.24 (0.61 - 1.82)	2.78 (0.91 - 9.12)	0.210
Sodio urinario, mEq/L	30.83 (24.34)	22.37 (14.08)	0.347
Creatinina urinaria, mg/dL	119 (41.74)	98.61 (55.04)	0.421
FeNa, %	0.4 (0.33)	0.22 (0.23)	0.187
AlbU/CrU, mg/g	10.14 (6.2 - 20.86)	49.17 (8.2 - 140)	0.152
Gasto urinario, mL/kg/hr	0.735 (0.747 - 0.78)	0.670 (0.610 - 1.1)	0.759
PARÁMETROS DE VENTILACIÓN MECÁNICA Y HEMODINÁMICOS			
PEEP, cmH ₂ O	12 (10.5 - 13.5)	12 (10 - 14)	0.685
Presión de distensión, cmH ₂ O	12 (11.2 - 13.5)	12 (9 - 16)	0.825
Presión meseta, cmH ₂ O	24.5 (22.2 - 27.5)	25 (22 - 29)	0.826
Presión arterial media, mmHg	72 (69.2 - 74)	73 (68 - 74)	0.965
Presión sistólica, mmHg	109.5 (101.2 - 121.5)	112 (100 - 120)	0.693
Presión diastólica, mmHg	54.5 (49.2 - 56.7)	54 (52 - 58)	0.403
Uso de vasopresor, n (%)	83.3% (5)	92.3% (12)	0.554
Dosis de vasopresor, μg/kg/min	0.027 (0.01 - 0.04)	0.05 (0.03 - 0.2)	0.134

PARÁMETROS OBTENIDOS MEDIANTE ULTRASONIDO			
IRR Promedio	0.614 (±0.048)	0.705 (±0.065)	0.007
Diámetro vena cava inferior, cm	2.062 (±0.225)	2.052 (±0.372)	0.952
Integral tiempo-velocidad del tracto de salida del ventrículo izquierdo, cm	19.675 (±3.015)	16.419 (±4.36)	0.089

* Las variables categóricas se expresan como n (%), las variables cuantitativas como mediana (rango intercuartil).

Abreviaturas. BUN, nitrógeno ureico sérica; PaO₂/FiO₂, relación entre presión arterial de oxígeno y fracción inspirada de oxígeno; FeNa, fracción excretada de sodio; AlbU/CrU, razón albúmina urinaria/creatinina urinaria; PEEP, presión positiva al final de la espiración; IRR, índice de resistencia renal.

3. Análisis univariado de variables para LRA

Mediante análisis de regresión logística, se encontró una asociación entre el IRR y cualquier grado de LRA (OR 1.41, IC 95% 1.011-1.971, p=0.043). No se observó asociación entre el resto de variables demográficas, bioquímicas, parámetros hemodinámicos, ultrasonográficos y ventilatorios, Tabla 4.

Tabla 4. Análisis univariado de regresión logística para los factores asociados a lesión renal aguda.

Variable	OR (IC 95%)	p-value
Edad, por año	1.031 (0.962 - 1.105)	0.386
IMC, por kg/m ²	0.932 (0.822 - 1.056)	0.268
Diabetes Mellitus, vs no	0.405 (-2.099 - 2.91)	1.000
Hipertensión Arterial, vs no	-0.118 (-2.184 - 1.948)	1.000
Días desde el inicio de síntomas	0.999 (0.744 - 1.341)	0.994
APACHE II, por punto	1.137 (0.893 - 1.448)	0.297
SOFA, por punto	0.743 (0.448 - 1.233)	0.251
Proteína C reactiva, por mg/dL	1.086 (0.979 - 1.204)	0.121
Leucocitos, por 1x10 ³ /uL	1.307 (0.98 - 1.74)	0.067
Hematocrito, por %	1.151 (0.97 - 1.35)	0.096
Péptido auricular, por ng/mL	1.010 (0.99 - 1.026)	0.250
Albúmina urinaria, por mg/dL	1.17 (0.88 - 1.55)	0.278
Sodio urinario, por mEq/L	0.973 (0.921 - 1.028)	0.334
Creatinina urinaria, por mg/dL	0.992 (0.972 - 1.011)	0.401
FeNa, por %	0.86 (0.002 - 3.675)	0.200
AlbU/CrU, por mg/g	1.030 (0.99 - 1.07)	0.146
IRR Promedio, por cada 0.01	1.41 (1.011 - 1.971)	0.043
Diametro vena cava inferior, por mm	0.904 (0.043 - 19.1)	0.948
LVOT ITV, por cm	0.825 (0.615 - 1.108)	0.201
Gasto urinario, por ml/kg/hr	2.724 (0.174 - 42.6)	0.475
Dosis de NE, x cada 0.01 µg/kg/min	1.128 (0.935 - 1.360)	0.210
PEEP, por mmHg	0.879 (0.645 - 1.197)	0.412
Driving pressure, por cmH ₂ O	1.040 (0.879 - 1.230)	0.648
Presión arterial media, por mmHg	1.040 (0.886 - 1.220)	0.635

Abreviaturas. IMC, índice de masa corporal; FeNa, fracción de excretada de sodio; AlbU/CrU, razón albúmina urinaria/creatinina urinaria; IRR, índice de resistencia renal; LVOT ITV, Integral tiempo-velocidad del tracto de salida del ventrículo izquierdo; NE, norepinefrina; PEEP, presión positiva al final de la espiración.

4. Análisis de correlación entre índice de resistencia renal y variables hemodinámicas

De los 19 pacientes reclutados, se realizaron 33 mediciones de IRR entre el ingreso y 72 horas de la estancia en unidad de cuidado intensivos, las cuales se incluyeron en un análisis de regresión lineal para evaluar el efecto de variables hemodinámicas y ventilatorias en la medición del IRR. Se observó correlación entre la dosis de vasopresor ($r^2=0.169$, $p=0.017$) con un OR de 0.004 por cada $0.01\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$; presión diastólica con ($r^2=0.181$, $p=0.013$) con un OR de -0.003 por cada incremento en mmHg; y entre la presión de distensión (*driving pressure*) ($r^2=0.29$, $p=0.017$) con un OR de 0.006 por cada incremento en cmH_2O **[Figura 3]**. No se observó correlación con edad, peso, talla u otras variables hemodinámicas. Se creó un modelo ajustado por dosis de norepinefrina, presión de distensión y presión diastólica para las variables ultrasonográficas (VCI y LVOT ITV), no se observó correlación entre las variables ultrasonográficas y el IRR, Tabla 5.

Tabla 5. Análisis de correlación lineal univariado para evaluar efecto en IRR de las variables hemodinámicas y ventilatorias

	OR	R ²	OR (IC 95%)	p-value
PARÁMETROS HEMODINÁMICOS				
Dosis de NE (por cada 0.01 µg/kg/min)	0.004	0.1693	0.00069 - 0.007	0.017*
Presión arterial media, por mmHg	-0.002	0.064	-0.004 - 0.00065	0.154
Presión sistólica, por mmHg	-0.00018	0.002	-0.001 – 0.002	0.802
Presión diastólica, por mmHg	-0.003	0.1813	-0.005 – -0.00068	0.013*
Presión de pulso, por mmHg	0.001	0.1506	-0.00016 – 0.003	0.079
PARÁMETROS DE VENTILACIÓN MECÁNICA Y ULTRASONOGRÁFICAS				
PEEP, por cmH ₂ O	-0.00015	0.004	-0.009 – 0.010	0.973
Driving Pressure, por cmH ₂ O	0.006	0.2925	0.001 - 0.011	0.017*
VCI, por cm	0.091	0.1648	-0.015 – 0.915	0.085
LVOT ITV, por cm	0.001	0.003	-0.008 – 0.011	0.814
AJUSTADOS POR DRIVING PRESSURE				
VCI, por cm	0.064	0.305	-0.071 – 0.2	0.327
LVOT ITV, por cm	-0.004	0.3	-0.015 – 0.005	0.354

Abreviaturas. NE, norepinefrina; PEEP, presión positiva al final de la espiración; VCI, diámetro de vena cava inferior; ILVOT ITV, Integral tiempo-velocidad del tracto de salida del ventrículo izquierdo.

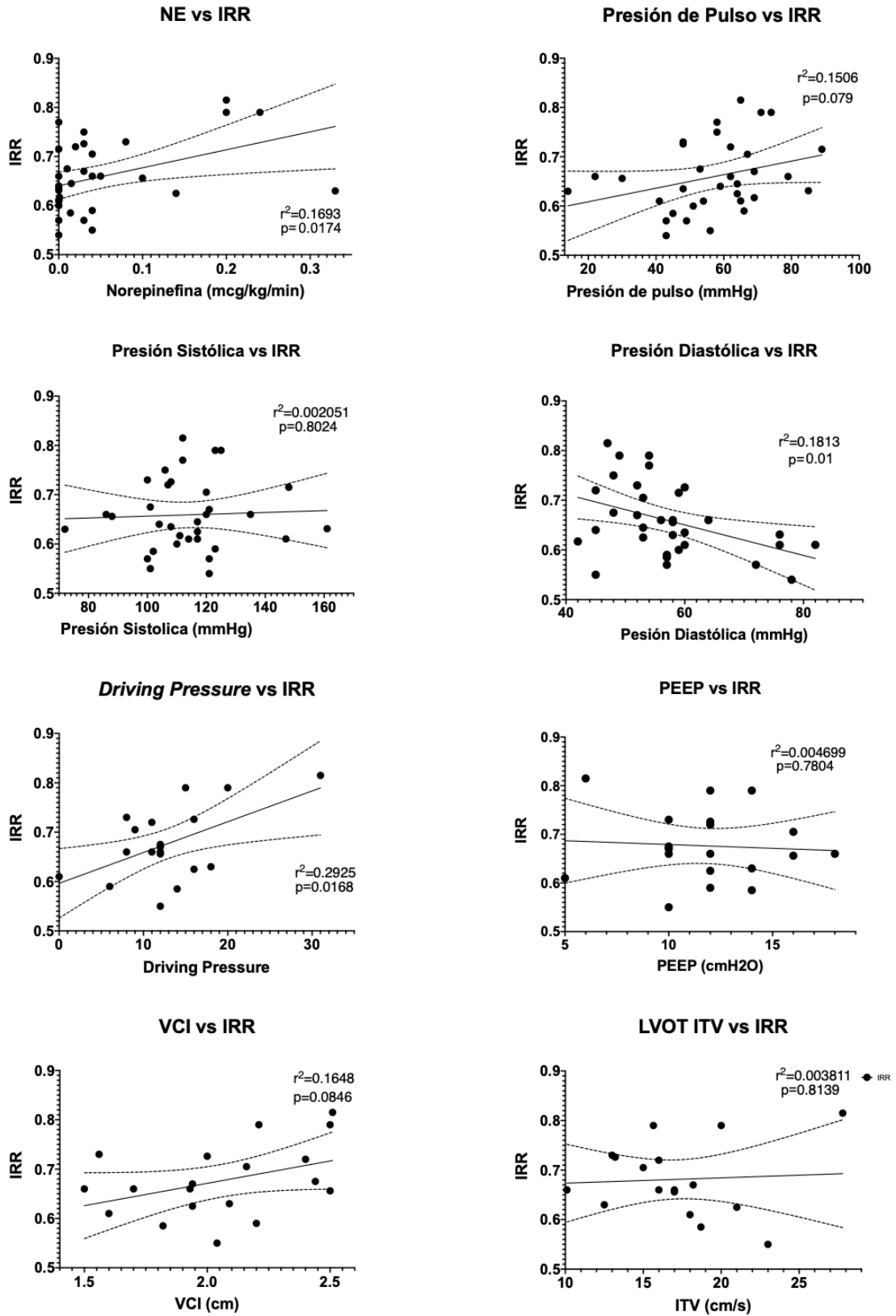


FIGURA 3. Gráficos de correlación lineal simple entre el IRR, parámetros hemodinámicos y de ventilación.

5. IRR en relación a grado de LRA

Se analizaron las 33 mediciones y se clasificaron de acuerdo al grado de LRA (KDIGO 1-3) que desarrollaron los pacientes. Se realizó una comparación entre grupos de LRA e IRR: 18 (55%) mediciones corresponden al grupo sin LRA; 6 (18%) mediciones al grupo de LRA KDIGO 1; 8 (24%) mediciones al grupo de LRA KDIGO 2; y solo 1 medición (3%) corresponde al grupo de LRA KDIGO 3. Se realizó comparación entre grupos por ANOVA unidireccional, (dado que solo existe 1 medición para el grupo KDIGO 3, la medición se incluyó en el grupo de LRA KDIGO 2: designado como LRA significativa). Se observó diferencia entre el IRR del grupo sin LRA (IRR 0.615, DE 0.044) y aquellos con LRA KDIGO 1 (IRR 0.720, IC95% -0.1684 a -0.04210, $p < 0.0008$) y LRA significativa KDIGO 2/3 (IRR 0.707, IC95% -0.1466 a -0.03718, $p < 0.0007$). No se observó diferencia entre las medias de IRR entre los pacientes con LRA KDIGO 1 y LRA significativa (KDIGO 2/3) [$p = 0.877$] [Figura 4].

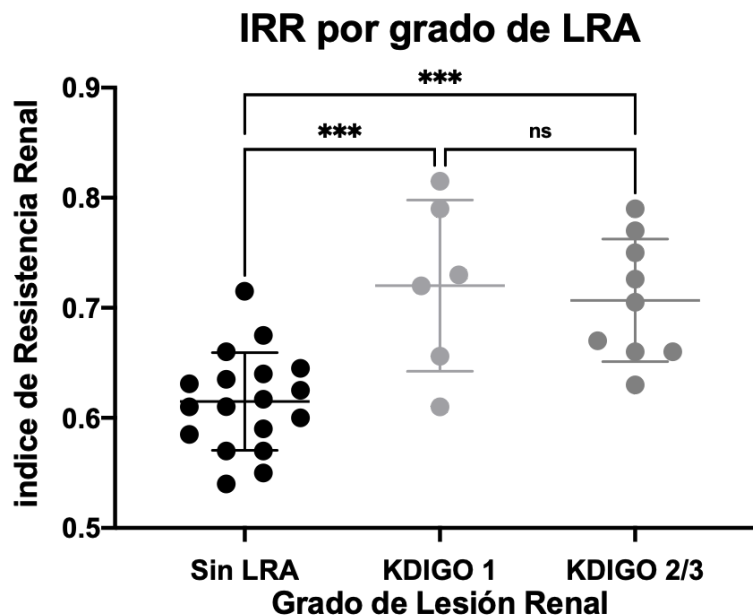


FIGURA 4. Índice de Resistencia Renal de acuerdo a los grupos sin lesión renal aguda, lesión renal aguda KDIGO 1 y lesión renal aguda KDIGO2/3.

Se observó diferencia en la media del IRR de los pacientes sin LRA (IRR 0.614) y el grupo de pacientes que cumplían el criterio de definición de LRA por Δ CrS (IRR 0.696, IC 95% -0.1418 a -0.02183, n=7, p=0.0057) y oliguria <0.5mL/kg/hr (al menos 6hr) (IRR 0.7105, IC 95% -0.1487 a -0.04249], n=10, p=0.0003). No se observó diferencia entre quienes presentaban criterio de LRA por Δ CrS u oliguria (p=0.8668). **[Figura 5]**

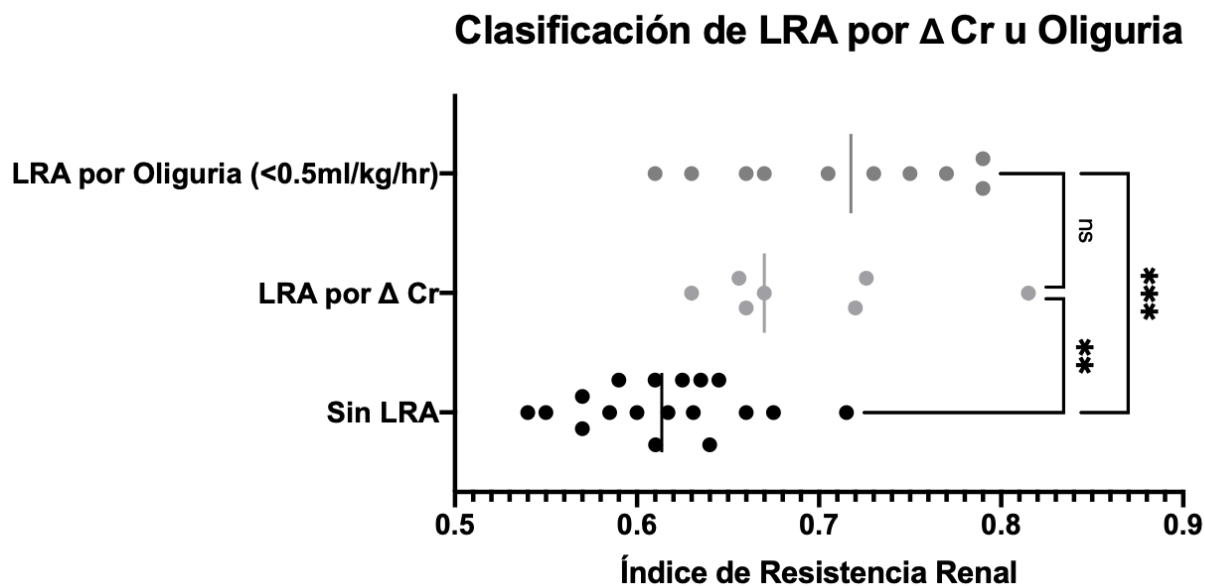


FIGURA 5. Índice de Resistencia Renal de acuerdo al criterio de definición de lesión renal aguda (cambio de creatinina sérica o volumen urinario).

6. IRR en relación a la temporalidad de la lesión renal aguda: lesión renal aguda en curso vs. en recuperación

De las 33 mediciones recolectadas se clasificaron en tres grupos: sin LRA, LRA en curso y LRA en recuperación. Entre los resultados 12 mediciones corresponden a pacientes sin LRA en su evolución (36.5%), 9 pacientes con LRA en curso (27%) y 12 pacientes con LRA en recuperación (36.5%). Se observó diferencia entre las medias de medición del IRR entre el grupo con LRA en curso (IRR 0.745, DE 0.055) y los grupos de pacientes sin LRA (IRR 0.6048, IC 95% -0.1903 a -0.09019, $p < 0.0001$) y LRA en recuperación (IRR 0.649, IC 95% 0.04596 a 0.1460, $p < 0.001$). No se observó diferencia entre el grupo sin LRA y LRA en recuperación, [Figura 6]

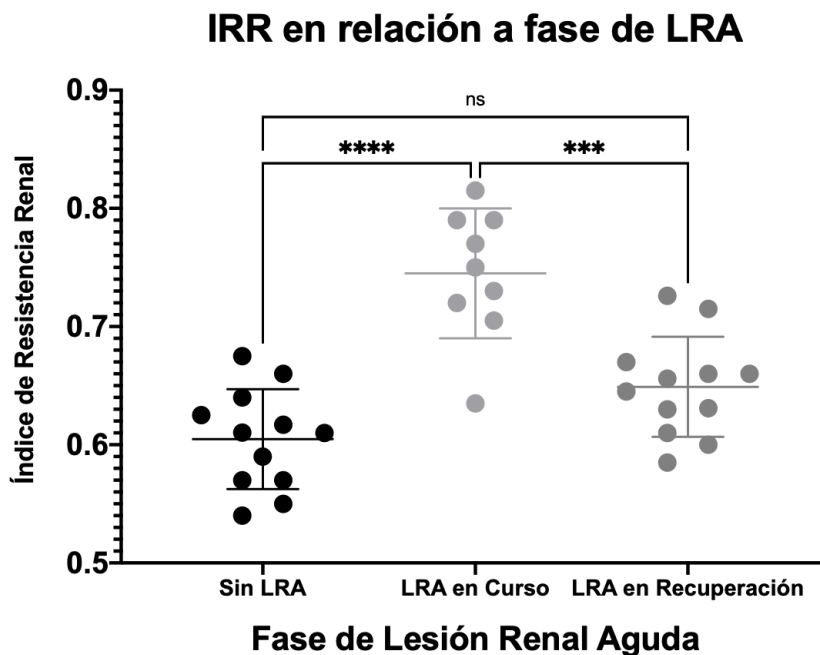


FIGURA 6. Índice de Resistencia Renal de acuerdo a la temporalidad de la lesión renal aguda en relación a la evaluación por ultrasonido.

7. Análisis univariado para LRA en curso.

Se realizó análisis univariado y multivariado por regresión logística para evaluar la asociación entre LRA en curso y variables hemodinámicas, ultrasonográficas, y dosis de vasopresor. En el análisis univariado solo se observó asociación significativa con el IRR (OR 1.531 IC 95% 1.142-2.052, $p=0.004$). No se encontró asociación con el resto de variables. Para evaluar la independencia del IRR se ajustó con base a presión diastólica por ser la variable de mejor asociación, se excluyeron del modelo la dosis de norepinefrina, presión arterial media, y presión diastólica por ser variables correlacionadas entre sí. Tras el ajuste el IRR mantuvo asociación independiente con LRA en curso (OR 1.506 por cada 0.01 unidades con IC 95% 1.110-2.044, $p=0.008$), Tabla 6.

Tabla 6. Análisis univariado y multivariado de factores asociados con LRA en curso.

	MODELO UNIVARIADO		MODELO MULTIVARIADO	
	OR (IC 95%)	Valor p	OR (IC 95%)	Valor p
IRR (por cada 0.01)	1.531 (1.142 - 2.052)	0.004	1.506 (1.110 - 2.044)	0.008
Dosis de NE (por cada 0.01 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$)	1.079 (0.982 - 1.186)	0.114		
Presión arterial media, por mmHg	0.926 (0.835 - 1.026)	0.140		
Presión sistólica, por mmHg	0.994 (0.950 - 1.040)	0.788		
Presión diastólica, por mmHg	0.879 (0.770 - 1.003)	0.055	0.9 (0.714 - 1.137)	0.380
Presión de pulso, por mmHg	1.027 (0.974 - 1.082)	0.329		
PEEP, por cmH_2O	1.009 (0.781 - 1.303)	0.946		
Driving Pressure, por H_2O	1.109 (0.917 - 1.342)	0.285		
PARÁMETROS OBTENIDOS MEDIANTE ULTRASONIDO				
VCI, por cm	16.17 (0.415 - 630)	0.136		
LVOT ITV, por cm	1.067 (0.838 - 1.36)	0.597		

Abreviaturas. IRR, índice de resistencia renal; NE, norepinefrina; PEEP, presión positiva al final de la espiración; VCI, diámetro de vena cava inferior; LVOT ITV, Integral tiempo-velocidad del tracto de salida del ventrículo izquierdo.

8. Curvas ROC del índice de resistencia renal como predictor de lesión renal aguda y lesión renal aguda en curso

Tras el análisis se construyeron curvas ROC para evaluar el desempeño del IRR y puntos de corte para identificar LRA aguda de cualquier grado (KDIGO 1-3) y LRA en curso. El área bajo la curva para clasificación de LRA (KDIGO 1-3) fue de 0.89 (IC 95% de 0.786-1.000). Un punto de corte de IRR 0.61 mostró una sensibilidad de 93.3% (IC 95% de 70.2%- 99.7%) y especificidad de 44.4% (IC 95% de 24.6%- 66.3%). El área bajo la curva para clasificar como LRA en curso fue de 0.97 (IC 95% de 0.908-1.00). Un punto de corte de IRR 0.63 mostró una sensibilidad de 88.9% (IC 95% de 56.5% - 99.4%) y especificidad 46.7% (IC 95% de 46.8% - 91.1%) para identificar LRA en curso, [Figura 7]

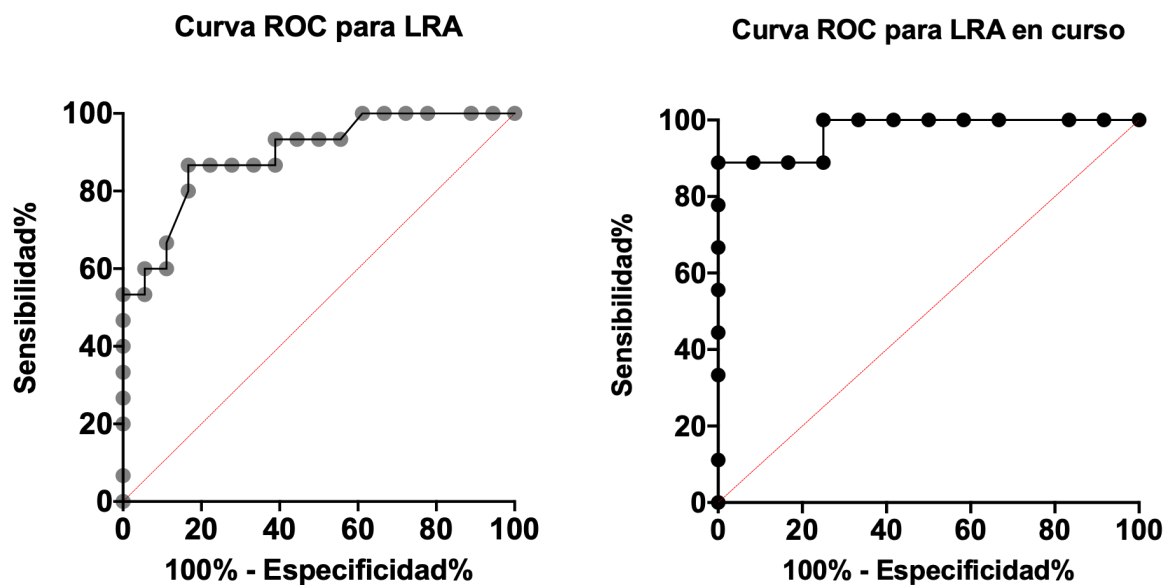


FIGURA 7. Curvas ROC para evaluar la asociación entre el índice de resistencia renal y el desarrollo de lesión renal aguda de cualquier grado (izquierda) o lesión renal aguda en curso (derecha).

9. Correlación entre el IRR y los biomarcadores de daño tubular renal

Se realizó un análisis de correlación entre el IRR y las concentraciones urinarias de biomarcadores de daño tubular renal (uNGAL y uMCP-1), y por la relación de cada biomarcador ajustado a creatinina urinaria (uNGAL/CrU y uMCP-1/CrU). Solo se observó correlación significativa para la expresión de NGAL en proporción directa al incremento del IRR ($r=0.52$, $p=0.0335$). No se observó correlación entre el IRR y MCP-1; ni para la proporción ajustada de biomarcadores por CrU con el IRR. **[Figura 8]**

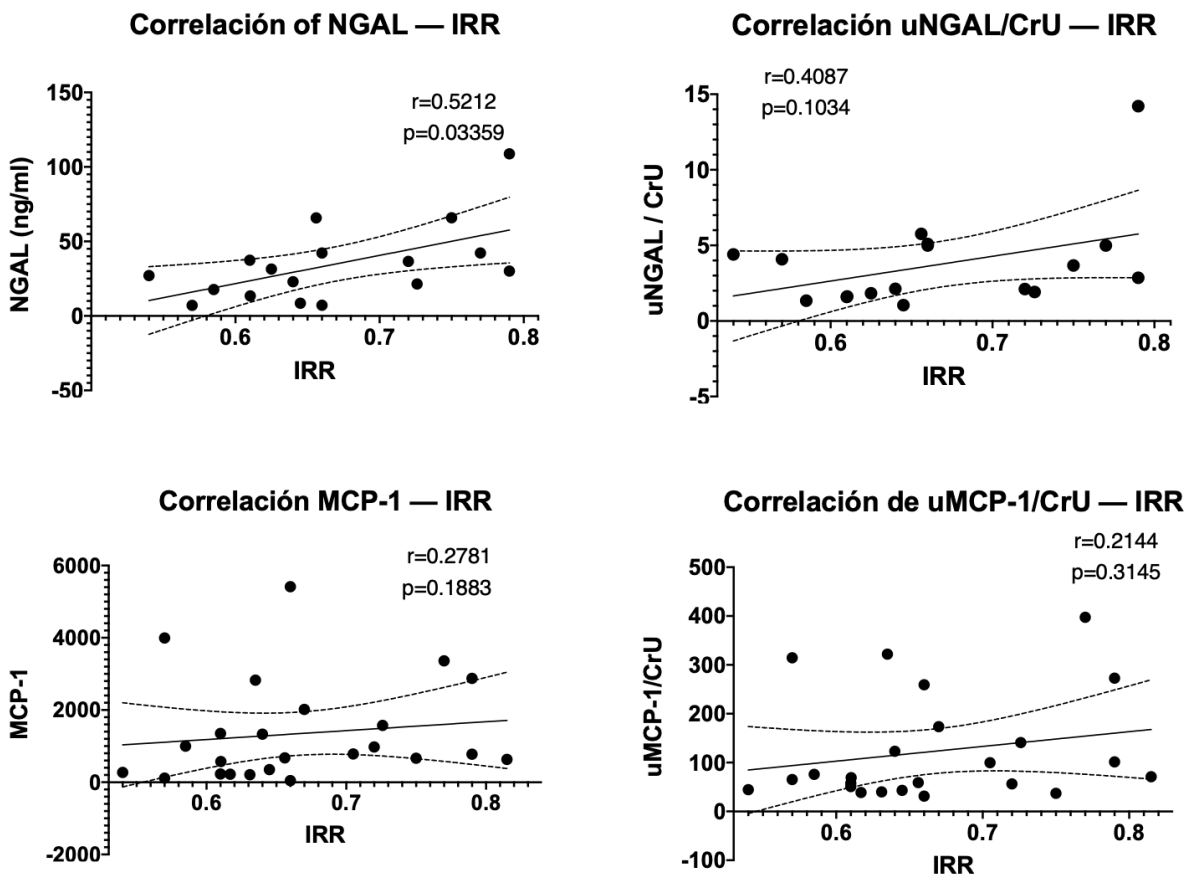


FIGURA 8. Correlación entre el índice de resistencia renal (IRR) y los niveles absolutos (*izquierda*) o ajustados a creatinina urinaria (*derecha*) de los biomarcadores de daño tubular NGAL y MCP-1.

8. DISCUSIÓN

Dada la disponibilidad de equipos de ultrasonido en las unidades de cuidados intensivos actuales, el IRR podría ser parte de la evaluación sistemática en los protocolos de ultrasonido al pie de la cama dada la relativa facilidad en la evaluación e interpretación. En este estudio se muestra que el IRR tuvo una asociación independiente para la predicción de LRA en cualquier grado (KDIGO 1-3) e identificación de LRA en curso en los pacientes en UCI con COVID-19.

Un IRR elevado se ha asociado a la presencia o desarrollo de LRA en reportes previos^{33,41,42}, aún en pacientes con sepsis y/o COVID-19^{45,46,49}; y su elevación sostenida se ha relacionado a LRA persistente y daño renal agudo en pacientes en unidades de cuidados intensivos^{41,47}. Si bien no se ha determinado un punto de corte generalizado en el contexto de sepsis y LRA, algunos estudios han establecido puntos entre 0.60 y 0.72^{35,36,43}. En nuestro caso, el punto de mejor sensibilidad para asociación con LRA en cualquier grado fue de 0.61, mientras que para identificar LRA en curso fue de 0.63, mostrando correlación positiva entre el IRR y la probabilidad de LRA.

Pese a la mejor asociación entre el IRR y LRA significativa (KDIGO ≥ 2) reportada⁴⁶, en este estudio se encontró una asociación con LRA independiente de su grado, sin embargo, el número limitado de pacientes del estudio, en especial aquellos con LRA KDIGO 2 y 3 no permite el generalizar dicha conclusión, y también puede explicar los puntos de corte emitidos en el modelo de predicción, los cuales son más bajos en comparación con la literatura.

La diferencia observada entre el IRR y la clasificación de LRA por criterios KDIGO mostró la presencia de un IRR más elevado en aquellos pacientes con oliguria, con respecto a aquellos quienes elevaban creatinina sérica. De igual forma Renberg *et al.*

mostraron recientemente la asociación entre el IRR y LRA en pacientes con COVID-19, denotando asociación con el incremento del IRR y la presencia de oliguria, lo que sugiere incremento de las resistencias vasculares glomerulares y/o peritubulares, disminuyendo la perfusión renal, y con ello el gasto urinario ^{43,46}. Ésto coloca al IRR como un posible marcador y predictor de oliguria. Pese a ello se requieren estudios más grandes para determinar la relevancia de la asociación entre el IRR y el gasto urinario.

Dado que un IRR incrementado se asocia a mayor riesgo de LRA, diversos estudios han evaluado factores asociados a elevación o descenso del IRR^{35,36}. Entre ellos se encuentran factores hemodinámicos extrarrenales como el gasto cardiaco, presión venosa central³⁵, presión arterial media, y el uso de vasopresores⁴⁸. Deruddre *et al.* reportaron cambios directos en el IRR tras el incremento de la presión arterial media⁴⁸ sugiriendo al IRR como un marcador de perfusión y una guía de optimización hemodinámica. De igual forma, Darmon *et al.* reportaron una correlación negativa entre la presión arterial media e IRR en pacientes bajo ventilación mecánica⁴¹. Sin embargo, en 2021 Dewitte *et al.* evaluaron la correlación entre los cambios hemodinámicos en pacientes con sepsis con o sin LRA, encontrando una influencia de los parámetros hemodinámicos sólo en el grupo sin LRA, y destacando la posible influencia de los cambios microvasculares e inflamatorios en el paciente con sepsis y LRA⁴⁹, que contrarrestan los efectos hemodinámicos sistémicos.

Si bien en nuestro estudio no se observó correlación en todos los parámetros hemodinámicos y el IRR, sólo la cifra de presión diastólica y la dosis de vasopresor mostraron una asociación significativa con una correlación inversa débil. Aunado a lo anterior se sugiere que pueden existir otros parámetros con mejor correlación. Por ejemplo, Akaishi *et al.* reportaron una mejor correlación entre la presión diastólica sistémica y la relación entre la presión diastólica/sistólica con el IRR en pacientes no críticos⁵⁰. Con base a lo anterior aún se requieren más estudios para determinar el

mejor parámetro hemodinámico que influya de forma directa en el IRR como subrogado de la circulación renal, con el fin de generar objetivos en reanimación hemodinámica del paciente crítico y prevención de LRA.

Otro hallazgo relevante, fue la evidencia de correlación entre parámetros ventilatorios como la presión de distensión pulmonar y el IRR, lo cual no se ha reportado con anterioridad. Si bien se considera a la ventilación mecánica invasiva (VMI) como un factor de riesgo para LRA, y Darmon *et al.* demostraron el impacto de la hipoxemia en la función renal e IRR en pacientes bajo VMI, el papel de las presiones trans aéreas puede desempeñar un papel preponderante en el contexto del paciente con síndrome de insuficiencia respiratoria aguda (SIRA)⁵¹. Fagagnolo *et al.* evaluaron las diferencias en los cambios en el flujo renal e IRR en pacientes con COVID-19/SIRA respecto a pacientes con SIRA no COVID, y reportaron una correlación positiva con la presión positiva al final de la espiración (PEEP) e IRR, así como mayor proporción de pacientes con IRR elevado y flujo renal disminuido⁵². Esto sugiere que las cifras elevadas de presión positiva transpulmonares modifican el flujo renal, pese a las medidas de protección pulmonar en pacientes con VMI. Los niveles elevados de PEEP y/o presiones transaéreas (presión de distensión) pueden incrementar la presión pericárdica y disminuir el retorno venoso, generando incremento en la presión hidrostática intersticial (renosarca)^{53,54}, incrementando el IRR como reflejo de las alteraciones del flujo renal, lo que pudiera explicar la mayor proporción de pacientes con LRA en esta población.

Debido a las limitaciones actuales en la clasificación KDIGO para el diagnóstico temprano de LRA, el uso de biomarcadores parece prometedor para evaluación de los pacientes en riesgo de LRA⁵⁵, aunado a ello, el ultrasonido renal y medición del IRR ha ganado un papel importante en los últimos años. Hasta el momento no se cuenta con estudios que evalúen su desempeño, especialmente en pacientes con COVID-19. Garnier *et al.* recientemente publicaron el desempeño de biomarcadores de arresto

celular (TIMP2 y IGFBP-7) y el IRR en la identificación de LRA, sin encontrar asociación entre estos biomarcadores y LRA⁵⁶. En nuestro estudio se evaluó la presencia de NGAL y MCP-1 urinarios como biomarcadores de daño y se evaluó su correlación con el IRR, encontrando correlación lineal moderada entre el IRR y NGAL urinario, sin encontrar correlación con MCP-1 total o tras el ajuste por CrU. La elevación de NGAL urinario es proporcional al incremento del IRR, lo que sugiere que el IRR no solo traduce cambios en la hemodinámica intrarrenal y puede ser reflejo del proceso inflamatorio y su elevación persistente puede traducir daño tubular instaurado.

Es importante señalar las limitaciones de este estudio, entre las que se encuentra el número limitado de pacientes evaluados y se trata de un estudio unicéntrico. El uso de la clasificación KDIGO para clasificar LRA se realizó de forma retrospectiva y con las limitaciones que esta clasificación representa. Se obtuvo una baja proporción de pacientes con LRA KDIGO 2 y 3, ninguno presentó requerimiento dialítico, y todos los pacientes presentaron LRA transitoria. Además, aquellos pacientes en quienes se desconocía la creatinina sérica (CrS) basal al ingreso, se consideró la CrS más baja durante la estancia hospitalaria como basal y en retrospectiva se clasificó como LRA en algunos pacientes. Esta definición, aunada al comportamiento de la CrS en pacientes en cuidados intensivos⁵⁷, pudo sobreestimar la proporción de lesión renal aguda, por lo que los resultados deben interpretarse con cautela. Algunas fortalezas del estudio son la reproducibilidad del índice de resistencia entre observadores, así como representar el único estudio en donde se reporta la correlación entre biomarcadores e IRR en pacientes con COVID-19. Pese a ello aún se requiere validación de la información en cohortes más grandes.

9. CONCLUSIONES

El ultrasonido al pie de la cama forma parte de un estándar en la evaluación de los pacientes críticos y la medición del IRR podría formar parte de la evaluación sistematizada en los pacientes que ingresan al área de cuidados intensivos. La elevación del IRR con un punto de corte de 0.61 se asocia a desarrollo de LRA con un área bajo la curva >0.800 , al tiempo que permite identificar aquellos pacientes con LRA en curso con un adecuado nivel de discriminación. Las variables hemodinámicas y ventilatorias presentan un nivel bajo de correlación con el IRR. Existe una correlación moderada entre el IRR y la excreción urinaria de NGAL como marcador de daño tubular.

10. REFERENCIAS

1. Wiersinga WJ, Rhodes A, Cheng AC, Peacock SJ, Prescott HC. Pathophysiology, Transmission, Diagnosis, and Treatment of Coronavirus Disease 2019 (COVID-19): A Review. *JAMA*. 2020;324(8):782–793. doi:10.1001/jama.2020.12839
2. SSA/SPPS/DGE/DIE/InDRE/UIES/Informe técnico. COVID-19 /México. Francisco de P. Miranda N° 157, Col. Lomas de Plateros, Demarcación Territorial Álvaro Obregón, C.P. 01480. CDMX.
https://www.gob.mx/cms/uploads/attachment/file/657668/Comunicado_Tecnico_Diario_COVID-19_2021.07.28.pdf
3. Dahal S, Banda JM, Bento AI, Mizumoto K, Chowell G. Characterizing all-cause excess mortality patterns during COVID-19 pandemic in Mexico. *BMC Infect Dis*. 2021;21(1):432. Published 2021 May 7. doi:10.1186/s12879-021-06122-7
4. Epidemiology Working Group for NCIP Epidemic Response, Chinese Center for Disease Control and Prevention. *Zhonghua Liu Xing Bing Xue Za Zhi*. 2020;41(2):145-151. doi:10.3760/cma.j.issn.0254-6450.2020.02.003
5. Olivas-Martínez A, Cárdenas-Fragoso JL, Jiménez JV, et al. In-hospital mortality from severe COVID-19 in a tertiary care center in Mexico City; causes of death, risk factors and the impact of hospital saturation. *PLoS One*. 2021;16(2):e0245772. Published 2021 Feb 3. doi:10.1371/journal.pone.0245772
6. Portillo-Yañez. Lesión renal aguda en pacientes críticamente enfermos con COVID-19 en México [tesis]. Ciudad de México. 2021
7. Mokhtari T, Hassani F, Ghaffari N, Ebrahimi B, Yarahmadi A, Hassanzadeh G. COVID-19 and multiorgan failure: A narrative review on potential mechanisms. *J Mol Histol*. 2020;51(6):613-628. doi:10.1007/s10735-020-09915-3

8. Gupta A, Madhavan MV, Sehgal K, et al. Extrapulmonary manifestations of COVID-19. *Nat Med*. 2020;26(7):1017-1032. doi:10.1038/s41591-020-0968-3
9. Hirsch JS, Ng JH, Ross DW, et al. Acute kidney injury in patients hospitalized with COVID-19. *Kidney Int*. 2020;98(1):209-218. doi:10.1016/j.kint.2020.05.006
10. Chan L, Chaudhary K, Saha A, et al. AKI in Hospitalized Patients with COVID-19. *J Am Soc Nephrol*. 2021;32(1):151-160. doi:10.1681/ASN.2020050615
11. Russo E, Esposito P, Taramasso L, et al. Kidney disease and all-cause mortality in patients with COVID-19 hospitalized in Genoa, Northern Italy. *J Nephrol*. 2021;34(1):173-183. doi:10.1007/s40620-020-00875-1
12. Fu EL, Janse RJ, de Jong Y, et al. Acute kidney injury and kidney replacement therapy in COVID-19: a systematic review and meta-analysis. *Clin Kidney J*. 2020;13(4):550-563. Published 2020 Sep 2. doi:10.1093/ckj/sfaa160
13. Casas-Aparicio GA, León-Rodríguez I, Alvarado-de la Barrera C, et al. Acute kidney injury in patients with severe COVID-19 in Mexico. *PLoS One*. 2021;16(2):e0246595. Published 2021 Feb 8. doi:10.1371/journal.pone.0246595
14. Quah P, Li A, Phua J. Mortality rates of patients with COVID-19 in the intensive care unit: a systematic review of the emerging literature. *Crit Care*. 2020;24(1):285. Published 2020 Jun 4. doi:10.1186/s13054-020-03006-1
15. Richardson S, Hirsch JS, Narasimhan M, et al. Presenting Characteristics, Comorbidities, and Outcomes Among 5700 Patients Hospitalized With COVID-19 in the New York City Area [published correction appears in *JAMA*. 2020 May 26;323(20):2098]. *JAMA*. 2020;323(20):2052-2059. doi:10.1001/jama.2020.6775
16. Legrand M, Bell S, Forni L, et al. Pathophysiology of COVID-19-associated acute kidney injury [published online ahead of print, 2021 Jul 5]. *Nat Rev Nephrol*. 2021;1-14. doi:10.1038/s41581-021-00452-0
17. Pan XW, Xu D, Zhang H, Zhou W, Wang LH, Cui XG. Identification of a potential mechanism of acute kidney injury during the COVID-19 outbreak: a study based on

- single-cell transcriptome analysis. *Intensive Care Med.* 2020;46(6):1114-1116. doi:10.1007/s00134-020-06026-1
18. Legrand M, Bokoch MP. The Yin and Yang of the Renin-Angiotensin-Aldosterone System in Acute Kidney Injury. *Am J Respir Crit Care Med.* 2021;203(9):1053-1055. doi:10.1164/rccm.202012-4419ED
 19. Zarbock A, Gomez H, Kellum JA. Sepsis-induced acute kidney injury revisited: pathophysiology, prevention and future therapies. *Curr Opin Crit Care.* 2014;20(6):588-595. doi:10.1097/MCC.0000000000000153
 20. Xia P, Wen Y, Duan Y, et al. 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;31(9):2205-2221. doi:10.1681/ASN.2020040426
 21. Coomes EA, Haghbayan H. Interleukin-6 in Covid-19: A systematic review and meta-analysis. *Rev Med Virol.* 2020;30(6):1-9. doi:10.1002/rmv.2141
 22. Leisman DE, Ronner L, Pinotti R, et al. Cytokine elevation in severe and critical COVID-19: a rapid systematic review, meta-analysis, and comparison with other inflammatory syndromes. *Lancet Respir Med.* 2020;8(12):1233-1244. doi:10.1016/S2213-2600(20)30404-5
 23. Cugno M, Meroni PL, Gualtierotti R, et al. Complement activation in patients with COVID-19: A novel therapeutic target. *J Allergy Clin Immunol.* 2020;146(1):215-217. doi:10.1016/j.jaci.2020.05.006
 24. Macor P, Durigutto P, Mangogna A, et al. Multi-organ complement deposition in COVID-19 patients. Preprint. medRxiv. 2021;2021.01.07.21249116. Published 2021 Jan 8. doi:10.1101/2021.01.07.21249116
 25. Pfister F, Vonbrunn E, Ries T, et al. Complement Activation in Kidneys of Patients With COVID-19. *Front Immunol.* 2021;11:594849. Published 2021 Jan 29. doi:10.3389/fimmu.2020.594849

26. Pei G, Zhang Z, Peng J, et al. Renal Involvement and Early Prognosis in Patients with COVID-19 Pneumonia. *J Am Soc Nephrol.* 2020;31(6):1157-1165. doi:10.1681/ASN.2020030276
27. Kormann R, Jacquot A, Alla A, et al. Coronavirus disease 2019: acute Fanconi syndrome precedes acute kidney injury. *Clin Kidney J.* 2020;13(3):362-370. Published 2020 Jun 8. doi:10.1093/ckj/sfaa109
28. Komaru Y, Doi K, Nangaku M. Urinary Neutrophil Gelatinase-Associated Lipocalin in Critically Ill Patients With Coronavirus Disease 2019. *Crit Care Explor.* 2020;2(8):e0181. Published 2020 Aug 20. doi:10.1097/CCE.0000000000000181
29. Husain-Syed F, Wilhelm J, Kassoumeh S, et al. Acute kidney injury and urinary biomarkers in hospitalized patients with coronavirus disease-2019. *Nephrol Dial Transplant.* 2020;35(7):1271-1274. doi:10.1093/ndt/gfaa162
30. Ferlicot S, Jamme M, Gaillard F, et al. The spectrum of kidney biopsies in hospitalized patients with COVID-19, acute kidney injury, and/or proteinuria [published online ahead of print, 2021 Feb 12]. *Nephrol Dial Transplant.* 2021;gfab042. doi:10.1093/ndt/gfab042
31. Golmai P, Larsen CP, DeVita MV, et al. Histopathologic and Ultrastructural Findings in Postmortem Kidney Biopsy Material in 12 Patients with AKI and COVID-19. *J Am Soc Nephrol.* 2020;31(9):1944-1947. doi:10.1681/ASN.2020050683
32. Su H, Yang M, Wan C, et al. Renal histopathological analysis of 26 postmortem findings of patients with COVID-19 in China. *Kidney Int.* 2020;98(1):219-227. doi:10.1016/j.kint.2020.04.003
33. Haitisma Mulier JLG, Rozemeijer S, Röttgering JG, et al. Renal resistive index as an early predictor and discriminator of acute kidney injury in critically ill patients; A prospective observational cohort study. *PLoS One.* 2018;13(6):e0197967. Published 2018 Jun 11. doi:10.1371/journal.pone.0197967
34. Keogan MT, Kliewer MA, Hertzberg BS, DeLong DM, Tupler RH, Carroll BA. Renal resistive indexes: variability in Doppler US measurement in a healthy population. *Radiology.* 1996;199(1):165-169. doi:10.1148/radiology.199.1.8633141

35. Kuznetsova T, Cauwenberghs N, Knez J, et al. Doppler indexes of left ventricular systolic and diastolic flow and central pulse pressure in relation to renal resistive index. *Am J Hypertens*. 2015;28(4):535-545. doi:10.1093/ajh/hpu185
36. Lin ZY, Wang LY, Yu ML, et al. Influence of age on intrarenal resistive index measurement in normal subjects. *Abdom Imaging*. 2003;28(2):230-232. doi:10.1007/s00261-002-0024-4
37. Naesens M, Heylen L, Lerut E, et al. Intrarenal resistive index after renal transplantation. *N Engl J Med*. 2013;369(19):1797-1806. doi:10.1056/NEJMoa1301064
38. Radermacher J, Chavan A, Bleck J, et al. Use of Doppler ultrasonography to predict the outcome of therapy for renal-artery stenosis. *N Engl J Med*. 2001;344(6):410-417. doi:10.1056/NEJM200102083440603
39. Radermacher J, Ellis S, Haller H. Renal resistance index and progression of renal disease. *Hypertension*. 2002;39(2 Pt 2):699-703. doi:10.1161/hy0202.103782
40. Hertzberg D, Ceder SL, Sartipy U, Lund K, Holzmann MJ. Preoperative Renal Resistive Index Predicts Risk of Acute Kidney Injury in Patients Undergoing Cardiac Surgery. *J Cardiothorac Vasc Anesth*. 2017;31(3):847-852. doi:10.1053/j.jvca.2016.10.006
41. Darmon M, Schortgen F, Vargas F, et al. Diagnostic accuracy of Doppler renal resistive index for reversibility of acute kidney injury in critically ill patients. *Intensive Care Med*. 2011;37(1):68-76. doi:10.1007/s00134-010-2050-y
42. Haitsma Mulier JLG, Rozemeijer S, Röttgering JG, et al. Renal resistive index as an early predictor and discriminator of acute kidney injury in critically ill patients; A prospective observational cohort study. *PLoS One*. 2018;13(6):e0197967. Published 2018 Jun 11. doi:10.1371/journal.pone.0197967
43. Lerolle N, Guérot E, Faisy C, Bornstain C, Diehl JL, Fagon JY. Renal failure in septic shock: predictive value of Doppler-based renal arterial resistive index. *Intensive Care Med*. 2006;32(10):1553-1559. doi:10.1007/s00134-006-0360-x

44. Zhi H, Zhang M, Cui X, Li Y. Zhonghua Wei Zhong Bing Ji Jiu Yi Xue. 2019;31(10):1258-1263. doi:10.3760/cma.j.issn.2095-4352.2019.10.015
45. Cruz, E. G., Broca Garcia, B. E., Sandoval, D. M., Gopar-Nieto, R., Gonzalez Ruiz, F. J., Gallardo, L. D., Ronco, C., Madero, M., & Vasquez Jimenez, E. (2021). Renal Resistive Index as a Predictor of Acute Kidney Injury and Mortality in COVID-19 Critically Ill Patients. Blood purification, 1–8. Advance online publication. <https://doi.org/10.1159/000517469>
46. Renberg M, Jonmarker O, Kilhamn N, Rimes-Stigare C, Bell M, Hertzberg D. Renal resistive index is associated with acute kidney injury in COVID-19 patients treated in the intensive care unit. Ultrasound J. 2021;13(1):3. Published 2021 Feb 5. doi:10.1186/s13089-021-00203-z
47. Oliveira RAG, Mendes PV, Park M, Taniguchi LU. Factors associated with renal Doppler resistive index in critically ill patients: a prospective cohort study. Ann Intensive Care. 2019;9(1):23. Published 2019 Jan 31. doi:10.1186/s13613-019-0500-4
48. Deruddre S, Cheisson G, Mazoit JX, Vicaut E, Benhamou D, Duranteau J. Renal arterial resistance in septic shock: effects of increasing mean arterial pressure with norepinephrine on the renal resistive index assessed with Doppler ultrasonography. Intensive Care Med. 2007;33(9):1557-1562. doi:10.1007/s00134-007-0665-4
49. Dewitte A, Coquin J, Meyssignac B, et al. Doppler resistive index to reflect regulation of renal vascular tone during sepsis and acute kidney injury. Crit Care. 2012;16(5):R165. Published 2012 Sep 12. doi:10.1186/cc11517
50. Akaishi T, Abe M, Miki T, et al. Ratio of diastolic to systolic blood pressure represents renal resistive index. J Hum Hypertens. 2020;34(7):512-519. doi:10.1038/s41371-019-0264-1
51. Darmon M, Schortgen F, Leon R, et al. Impact of mild hypoxemia on renal function and renal resistive index during mechanical ventilation. Intensive Care Med. 2009;35(6):1031-1038. doi:10.1007/s00134-008-1372-5

52. Fogagnolo A, Grasso S, Dres M, et al. Focus on renal blood flow in mechanically ventilated patients with SARS-CoV-2: a prospective pilot study [published online ahead of print, 2021 Jan 1]. *J Clin Monit Comput*. 2021;1-7. doi:10.1007/s10877-020-00633-5
53. Joannidis M, Forni LG, Klein SJ, et al. Lung-kidney interactions in critically ill patients: consensus report of the Acute Disease Quality Initiative (ADQI) 21 Workgroup. *Intensive Care Med*. 2020;46(4):654-672. doi:10.1007/s00134-019-05869-7
54. Panitchote A, Mehkri O, Hastings A, et al. Factors associated with acute kidney injury in acute respiratory distress syndrome [published correction appears in *Ann Intensive Care*. 2019 Jul 23;9(1):84]. *Ann Intensive Care*. 2019;9(1):74. Published 2019 Jul 1. doi:10.1186/s13613-019-0552-5
55. Ostermann M, Zarbock A, Goldstein S, et al. Recommendations on Acute Kidney Injury Biomarkers From the Acute Disease Quality Initiative Consensus Conference: A Consensus Statement [published correction appears in *JAMA Netw Open*. 2020 Nov 2;3(11):e2029182]. *JAMA Netw Open*. 2020;3(10):e2019209. Published 2020 Oct 1. doi:10.1001/jamanetworkopen.2020.19209
56. Garnier F, Daubin D, Larcher R, et al. Reversibility of Acute Kidney Injury in Medical ICU Patients: Predictability Performance of Urinary Tissue Inhibitor of Metalloproteinase-2 x Insulin-Like Growth Factor-Binding Protein 7 and Renal Resistive Index. *Crit Care Med*. 2020;48(4):e277-e284. doi:10.1097/CCM.0000000000004218
57. Legrand M, Kellum JA. Serum Creatinine in the Critically Ill Patient With Sepsis. *JAMA*. 2018;320(22):2369-2370. doi:10.1001/jama.2018.16627