



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO

**FACULTAD DE MEDICINA
DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO E INVESTIGACIÓN**

**INSTITUTO NACIONAL DE ENFERMEDADES RESPIRATORIAS
“ISMAEL COSÍO VILLEGAS”**

SECRETARIA DE SALUD

***“LESIÓN RENAL AGUDA EN PACIENTES CON INFECCIÓN POR SARS COV2
SEVERO EN MÉXICO”***

TESIS

**PARA OBTENER EL TÍTULO EN LA ESPECIALIDAD DE
NEUMOLOGÍA**

PRESENTA

DRA. NATALIA CALDERÓN DÁVILA



ASESOR DE TESIS: DR. GUSTAVO ALEJANDRO CASAS APARICIO

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.

SE AUTORIZA EL PRESENTE TRABAJO COMO TESIS DE POSGRADO A LA
DRA. NATALIA CALDERÓN DÁVILA

Dr. Juan Carlos Vázquez García
Director del Departamento de
Enseñanza
Instituto Nacional de Enfermedades
Respiratorias

Dra. Estefanía Reyes Terrazas
Secretario
Instituto Nacional de Enfermedades
Respiratorias

Dr. Gustavo Alejandro Casas
Aparicio
Médico Adscrito del Departamento
de Nefrología
Centro de investigación en
enfermedades infecciosas
Instituto Nacional de Enfermedades
Respiratorias
Tutor de tesis

Dra. María Isabel León Rodríguez
Médico Adscrita del Departamento
de Neumología
Centro de investigación en
enfermedades infecciosas
Instituto Nacional de Enfermedades
Respiratorias
Sinodal

CONTENIDO

DEDICATORIA	3
AGRADECIMIENTOS	4
RESUMEN	5
INTRODUCCIÓN	7
PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA	9
JUSTIFICACIÓN	10
OBJETIVOS	11
MATERIALES Y MÉTODOS	12
RESULTADOS	15
DISCUSIÓN	20
CONCLUSIONES	25
REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS	26
ANEXOS	32

DEDICATORIA

Dedico mi trabajo y mi esfuerzo a todas las personas que me han apoyado desde el inicio de mi formación y que, a pesar de las adversidades, me motivan día con día para cumplir mis metas de vida, principalmente a mi madre, a mi padre y a mis hermanos, agradezco a mis sobrinos por considerarme un ejemplo en sus vidas y hacerme la tía más feliz del mundo.

Dedico también mi trabajo a mi novio, mejor amigo y compañero de vida, te amo para siempre.

Así mismo dedico mi trabajo a mis amigos y compañeros de especialidad con los cuales he trabajado y luchado día con día por nuestro objetivo el cual finalmente concluiremos para continuar siendo colegas y lo más importante amigos.

AGRADECIMIENTOS

Agradezco a mi asesor principal de tesis el Dr. Gustavo A. Casas Aparicio por confiar en mí para realizar este estudio y trabajo de investigación, así mismo agradezco día con día todas sus enseñanzas. Agradezco al Instituto Nacional de Enfermedades Respiratorias y al Centro de Investigación de Enfermedades Infecciosas por el apoyo para llevar a cabo el estudio. Agradezco también a todas las personas involucradas para el éxito este estudio en especial a la Dra. María Isabel León Rodríguez y al Dr. David Escamilla Illescas.

RESUMEN

Introducción

Algunos pacientes con neumonía por COVID-19 presentan una enfermedad sistémica involucrando múltiples sistemas. Existe información limitada acerca de las características clínicas y eventos que conducen al desarrollo de lesión renal aguda (LRA). Se describieron los factores asociados con el desarrollo de LRA y se investigó la relación de LRA y mortalidad en población mexicana con COVID-19 severo.

Métodos

Se revisaron retrospectivamente los expedientes clínicos de pacientes hospitalizados con neumonía severa causada por SARS-CoV-2 en una institución de tercer nivel de referencia de COVID-19, la cual es considerada la más grande en México, entre marzo y abril 2020. Se recabó la información demográfica, comorbilidades, datos clínicos y de laboratorio, datos de ventilación mecánica invasiva (VMI) y hospitalización, los parámetros de la ventilación mecánica y el uso de medicamentos vasopresores.

Resultados

De 99 pacientes estudiados, 58 desarrollaron LRA (58.6%). Los factores de riesgo para el desarrollo de LRA fueron una mayor edad (OR = 1.07, 95% IC= 1.01–1.13, $p = 0.024$); obesidad (OR = 6.58, 95% IC= 1.8–24.05, $p = 0.040$); y el requerimiento de VMI (OR = 6.18, IC= 1.29–29.58, $p = 0.023$). Los factores de riesgo para mortalidad fueron la obesidad (OR = 5.57, 95% IC = 1.48–20.93, $p = 0.011$); el requerimiento de medicamentos vasopresores al ingreso (OR = 5.35, 95% IC= 1.16–24.61, $p = 0.031$); y la LRA (OR = 8.61, 95% IC= 2.24–33.1, $p = 0.002$). La mortalidad intrahospitalaria fue significativamente mayor en pacientes

con LRA estadio 3 (79.3%) y LRA estadio 2 (68.7%) comparado con aquellos pacientes con LRA estadio 1 (25%; $p = 0.004$).

INTRODUCCIÓN

En diciembre de 2019, una serie de casos de neumonía atípica se presentó en Wuhan, provincia de Hubei, China similares a una neumonía viral [1]. La neumonía se esparció de manera rápida a otras provincias de China y sus alrededores. Se identificó un nuevo coronavirus por el Centro de Control y Prevención de Enfermedades de China a través de una muestra de exudado faríngeo de un paciente, el cual fue nombrado provisionalmente 2019-nCoV por la Organización Mundial de Salud (OMS) [2]. Basado en la filogenia, taxonomía y práctica establecida, el Comité Internacional de Taxonomía de Virus renombró al virus como Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus-2 (SARS-CoV2) [3]. La OMS subsecuentemente declaró a la enfermedad por coronavirus (COVID-19, por sus siglas en inglés) una emergencia de salud de interés internacional [4]. La enfermedad COVID-19 es manifestada primariamente como una infección del tracto respiratorio, pero datos emergentes indican que debe ser considerada como una enfermedad sistémica que involucra múltiples sistemas, incluyendo el cardiovascular, respiratorio, gastrointestinal, neurológico, hematopoyético, inmunológico y renal [5,6,7,8]. Cabe destacar que, posterior a la infección pulmonar, el virus puede ingresar a la sangre acumulándose en el riñón y causar daño a las células renales, aumentando significativamente el riesgo de mortalidad intrahospitalaria [8]. Por lo tanto, entender la manera en la cual el riñón es afectado por el SARS-CoV-2 es particularmente relevante. La incidencia de lesión renal aguda (LRA) en pacientes hospitalizados con COVID-19 tiene una variación a través de la población, sin embargo, en un estudio grande, multicéntrico y retrospectivo de cohorte en la ciudad de Nueva York reportó una incidencia de LRA en un 37% de pacientes hospitalizados de los cuales el 35% murió [9]. El inicio de LRA coincide con el desarrollo de Síndrome de Insuficiencia Respiratoria Aguda (SIRA), y estas alteraciones se consideran típicas en los

pacientes que progresan a un estadio más severo de la enfermedad involucrando la presencia de mayor inflamación sistémica a nivel extrapulmonar [10].

El Instituto Nacional de Enfermedades Respiratorias (INER) es el centro de referencia más grande a nivel nacional para la atención de COVID-19 localizado en la Ciudad de México. Desde inicios de enero de 2020, esta institución fue gradualmente reconvertida para el tratamiento de pacientes con COVID-19 exclusivamente. Desde el 28 de febrero de 2020, cuando se diagnosticó el primer paciente mexicano con COVID-19, una alta proporción de pacientes críticamente enfermos han sido admitidos en el INER.

PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

La infección por SARS-CoV-2 presenta una afección multiorgánica, incluyendo pulmonar, hepática, gastrointestinal y renal, con asociación entre ellos para el aumento de la mortalidad en los pacientes hospitalizados.

Existe una importante relación entre la lesión renal aguda y el SIRA en pacientes con infección por SARS-CoV-2.

JUSTIFICACIÓN

Es de gran importancia conocer los factores de riesgo asociados al desarrollo de LRA en la población mexicana que limitan la progresión del paciente con SIRA grave por SARS-CoV-2 y con ello crear estrategias para disminuir la incidencia de LRA en estos pacientes.

OBJETIVOS

Objetivo primario

Describir los factores de riesgo asociados con el desarrollo de lesión renal aguda en pacientes con infección por SARS-CoV-2 que cursan con neumonía grave por COVID-19.

Objetivos secundarios

Comparar la mortalidad a 30 días entre el grupo de pacientes con desarrollo de lesión renal aguda y el grupo de pacientes sin desarrollo de lesión renal aguda.

Explorar la relación de los parámetros de relación en la ventilación mecánica con el desarrollo de lesión renal aguda.

MATERIALES Y MÉTODOS

Población de estudio

El estudio fue realizado en el INER, la institución de tercer nivel más grande designada por el gobierno de México para la atención de COVID-19. Todos los expedientes médicos de pacientes hospitalizados en el INER por neumonía severa causada por SARS-CoV-2 entre marzo y abril de 2020 fueron revisados retrospectivamente. El Comité de Ética en Investigación y el Comité de Investigación del INER aprobó el estudio y se cumplieron con los requerimientos para el consentimiento informado debido al diseño retrospectivo del estudio (número de aprobación C39-20). Los datos fueron anonimizados previo al acceso. Se incluyeron individuos con diagnóstico de neumonía severa causada por SARS-CoV-2, confirmado por reacción en cadena de polimerasa por transcripción reversa en tiempo real (rRT-PCR); edad mayor o igual a 18 años; sin antecedente personal de enfermedad renal crónica (ERC), según lo señalado por ultrasonido renal e interrogatorio dirigido al paciente acerca de un diagnóstico previo; un ratio de presión parcial arterial de oxígeno/fracción inspirada de oxígeno ($\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$) <300 mm Hg al ingreso. Mujeres embarazadas no se incluyeron en el estudio. Pacientes con expedientes incompletos no se incluyeron en el estudio. Los pacientes con neumonía severa por SARS-CoV-2 se definieron como aquellos con datos clínicos de insuficiencia respiratoria, opacidades alveolares bilaterales en 2 o más lóbulos pulmonares, un ratio de $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$ <300 mm Hg y un resultado positivo en la prueba de rRT-PCR para SARS-CoV-2 [11] en exudado nasofaríngeo. La ventilación en pronó fue utilizada como tratamiento para SIRA como una estrategia para mejorar la oxigenación en algunos pacientes cuando los modos tradicionales de ventilación fallaron. Las variables medidas incluyeron variables demográficas y antropométricas, conteo sanguíneo, fecha de inicio y de término de la ventilación mecánica invasiva (VMI), días de

hospitalización, parámetros de la ventilación mecánica iniciales, uso temprano (primeras 24 horas de ingreso) de medicamentos vasopresores y desenlaces.

Lesión Renal Aguda

El estadiaje de LRA se realizó en base a los valores de creatinina sérica (CrS). El criterio de gasto urinario no se utilizó para el diagnóstico de LRA ya que los registros del área de enfermería se encontraban fuera del alcance para su revisión, por localizarse en áreas de COVID-19. El valor basal de creatinina sérica se definió como el valor mínimo del paciente durante los primeros 7 días de hospitalización [12]. El diagnóstico de LRA se basó en los criterios de los Kidney Disease Improving Global Outcomes (KDIGO) [13]. LRA estadio 1 correspondió a un aumento de CrS ≥ 0.3 mg/dL dentro de 48 horas o un aumento de CrS 1.5 a 1.9 veces del nivel basal de los 7 días previos; LRA estadio 2 correspondió a un aumento de CrS de 2-2.9 veces del basal; y LRA estadio 3 correspondió a un aumento de CrS ≥ 3 veces del basal o el inicio de terapia de reemplazo renal (TRR).

Análisis Estadístico

Se realizó un análisis estadístico descriptivo incluyendo medias y desviación estándar para la normalidad de las variables con distribución continua, medianas y rangos intercuantiles para las variables de distribución no paramétrica, y proporciones para las variables categóricas. La comparación entre los grupos entre desarrollo de LRA vs. no-LRA se realizó usando la prueba exacta de Fisher para las variables categóricas y la prueba de U Mann-Whitney para las variables continuas. La comparación entre los estadios de LRA se realizó usando la prueba de suma de rangos Kruskal-Wallis. El análisis de regresión logística fue utilizado para identificar la asociación entre covariables relevantes entre LRA y mortalidad.

No se detectaron violaciones de supuesto. Los modelos multivariados fueron construidos usando un procedimiento escalonado, y se introdujeron las variables al análisis univariado cuando cumplían con un nivel alfa de factor de riesgo <0.15 . Todas las pruebas estadísticas fueron de doble sentido, y un valor de $p <0.05$ se consideró como estadísticamente significativo.

También se realizaron análisis de supervivencia Kaplan-Meier por tiempo de muerte, comparando el grupo con desarrollo de LRA vs. grupo sin LRA. Los análisis estadísticos se realizaron usando R una versión 3.6.3. Adicionalmente, se construyó una curva de Receiver Operating Characteristic (ROC) con el objetivo de definir los puntos de corte óptimos de las variables para predicción de LRA estadio 3. Se calculó la sensibilidad, especificidad y área debajo de la curva (AUC por sus siglas en inglés) con los intervalos de confianza al 95% y los valores de $p <0.05$.

RESULTADOS

Características de la población de estudio

Durante el periodo de 1º de marzo de 2020 y 30 de abril de 2020, un total de 280 pacientes fueron ingresados al INER debido a la sospecha de COVID-19. De estos pacientes, 12 murieron dentro de las primeras 48 horas y 78 tuvieron un resultado negativo en la prueba rRT-PCR para SARS-CoV-2. Por lo tanto, se revisaron los expedientes clínicos de 190 pacientes. De ellos, 12 contaban con neumonía debido a otras causas; 19 fueron trasladados a otros hospitales debido a la poca disponibilidad local; y 60 tuvieron expedientes clínicos incompletos. Treinta y seis pacientes del grupo con expediente incompleto no fueron hospitalizados debido a que contaban con un ratio $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2 >300$ mm Hg, con control metabólico aceptable (glicémico, función renal y hepática conservadas). Por esta razón, fueron capacitados en el uso de oxígeno suplementario, la identificación de síntomas de deterioro respiratorio, y fueron monitorizados desde su hogar. Los expedientes clínicos de los 24 pacientes restantes fueron inaccesibles debido a la reconversión acelerada de nuestro instituto para tratamiento exclusivo de pacientes con COVID-19. Por medio de los expedientes electrónicos, se confirmó que cinco de esos pacientes murieron y ninguno de ellos desarrolló LRA durante el periodo de observación dentro del hospital. De esta manera se incluyeron 99 pacientes en el estudio (**Fig. 1**).

De los 99 pacientes incluidos, 74 fueron del sexo masculino (74.7%); la mediana de edad fue de 52.9 años (SD ± 13.27); 30 tenían hipertensión arterial sistémica (29.7%); 27 tenían diabetes tipo 2 (26.7%); y 56 tenían obesidad (55.4%) (**Tabla 1**).

Lesión renal aguda

Cincuenta y ocho pacientes desarrollaron LRA (grupo LRA) y 41 pacientes no desarrollaron LRA (grupo no-LRA, **Tabla 1**). Del grupo LRA, 12 pacientes desarrollaron LRA estadio 1 (21.1%); 16 pacientes desarrollaron LRA estadio 2 (28.1%); y 29 desarrollaron LRA estadio 3 (50.9%). Cuarenta y un pacientes del grupo LRA (83.6%) requirieron VMI, mientras 23 pacientes del grupo no-LRA (45%) requirieron VMI ($p=0.01$). Veintiséis pacientes del grupo LRA requirieron de ventilación mecánica en prono (57.7%), comparado con 2 pacientes (14%) en el grupo no-LRA ($p=0.01$). Al ingreso, 31 pacientes del grupo LRA requirieron medicamentos vasopresores (63.2%), comparado con 18 pacientes (35.2%) en; grupo no-LRA ($p=0.01$). Las curvas de supervivencia de ambos grupos disminuyeron con una tasa similar durante los primeros días de hospitalización, sin embargo, desde el día 10 de hospitalización esta disminución fue más pronunciada en el grupo LRA. Para el día 30, la mortalidad intrahospitalaria fue significativamente mayor en el grupo LRA (38 pacientes en el grupo LRA (65.5%) vs. 6 pacientes (14.6%) en el grupo no-LRA, $p=0.001$; **Fig. 2**).

La mortalidad intrahospitalaria fue significativamente mayor en los pacientes con LRA estadio 3 (79.3%) y LRA estadio 2 (68.7%) comparado con aquellos pacientes con LRA estadio 1 (25%; $p=0.01$). El índice de masa corporal (IMC) fue significativamente mayor en el grupo LRA (31.1 kg/m² vs. 27.6 kg/m² en el grupo no-LRA; $p=0.01$). Hubo mayor frecuencia de obesidad en el grupo LRA (28 pacientes, 50.9%) que en el grupo no-LRA (10 pacientes, 25.6%; $p=0.01$). La mediana de tiempo para el desarrollo de LRA fue de 6.5 días (SD \pm 8.33).

Un total de 11 pacientes (22.4%) requirieron terapia de reemplazo renal (TRR). De ellos, 5 fueron tratados con TRR continua, 3 con hemodiálisis intermitente (HDI), y 3 con terapia de reemplazo renal intermitente prolongada (TRRIP). La mediana de tiempo para el inicio de

TRR después del diagnóstico de LRA fue de 4.18 días (SD \pm 3.8) y una mediana de tiempo bajo TRR de 4.29 días (SD \pm 2.82). Cinco pacientes murieron después de 30 días de seguimiento, 2 de ellos habían sido egresados por mejoría clínica y 3 fueron hospitalizados.

Marcadores de inflamación y LRA

Algunos marcadores de inflamación fueron mayores en el grupo LRA, incluyendo proteína C-reactiva: 19.57 (\pm 9.5) mg/dL en el grupo LRA vs. 15.03 (\pm 9.3) mg/dL en el grupo no-LRA, $p=0.03$; dímero-D: 1.5 μ g/ml (rango intercuantil (IQR), 0.83–2.26) en el grupo LRA vs. 0.84 μ g/ml (IQR, 0.6–1.29) en el grupo no-LRA, $p=0.01$; procalcitonina: 0.25 ng/ml (IQR, 0.11–0.71) en el grupo LRA vs. 0.18 ng/ml (IQR, 0.08–0.3) en el grupo no-LRA, $p=0.01$; y troponina: 8 pg/ml (IQR, 4.25–38.6) en el grupo LRA vs. 3 pg/ml (IQR, 2–5.2) en el grupo no-LRA, $p=0.01$. El conteo de linfocitos fue menor en el grupo LRA: 0.7 10^3 mm³ (IQR, 0.5–1) comparado con el grupo no-LRA: 0.9 10^3 mm³ (IQR, 0.8–1.33, $p=0.01$; **Tabla 2**).

Al ingreso, 82.8% tuvieron un resultado positivo en la prueba rRT-PCR para SARS-CoV-2, pero todos los pacientes (100%) tuvieron un resultado positivo cuando la prueba se realizó por tercera ocasión. Sesenta y cinco pacientes (64.3%) requirieron de VMI. La mediana del nivel de presión positiva al final de la espiración (PEEP) fue de 11.5 cm H₂O (SD \pm 2.4); y 28 requirieron de ventilación en prono debido a hipoxemia refractaria. Cuarenta y nueve pacientes (48.5%) requirieron de medicamentos vasopresores al ingreso; y la mortalidad global fue de 44.4%. Todos los pacientes tenían opacidades en vidrio deslustrado; 85.2% tenían patrón de “crazy paving”; 94.3% tenían consolidación; 5.6% tenían derrame pleural; 79.5% tenían bronquiectasias; 54.5% tenían atelectasias; 59% tenían una distribución periférica de las lesiones pulmonares; y 39.7% tenían una distribución central y periférica de las lesiones pulmonares.

Factores de riesgo para lesión renal aguda

En el análisis univariado se demostró que los pacientes con desarrollo de LRA tenían una mayor edad (odds ratio (OR) = 1.05, 95% IC= 1.01–1.08, $p=0.007$); contaban con un IMC mayor (OR = 1.10, IC= 1.02–1.18, $p=0.012$); una mayor frecuencia de obesidad (OR = 2.59, 95% CI= 1.11–6.04, $p= 0.028$); un mayor requerimiento de VMI (OR = 6.78, 95% IC= 2.69–17.04, $p=0.001$); un mayor requerimiento de medicamentos vasopresores (OR = 4.26, IC= 1.08–10.06, $p=0.001$); un mayor radio de plaquetas/linfocito (OR = 1.0037, IC= 1.0005–1.0068, $p=0.021$); una menor cuenta de linfocitos (OR = 0.23, IC= 0.08–0.67, $p=0.007$); un mayor nivel de proteína C-reactiva (OR = 1.05, IC= 1.01–1.1, $p=0.028$); y un menor nivel de albúmina (OR = 0.26, IC= 0.11–0.64, $p=0.003$).

Después de realizar el ajuste por posibles variables de confusión, el análisis multivariado demostró que los factores de riesgo para el desarrollo de LRA fueron una edad mayor (OR= 1.07, 95% IC= 1.01–1.13, $p=0.024$); la obesidad (OR = 6.58, 95% IC= 1.8–24.05, $p=0.040$); y el requerimiento de VMI (OR = 6.18, IC= 1.29–29.58, $p=0.023$, **Tabla 3**).

Factores de riesgo para mortalidad

En el análisis univariado se demostró que los pacientes que murieron tenían un mayor IMC (OR = 1.14, 95% IC= 1.06–1.23, $p=0.001$); una mayor frecuencia de obesidad (OR = 3.6, 95% IC= 1.56–8.32, $p=0.003$); un mayor requerimiento de VMI (OR = 7.47, IC= 2.71–20.57, $p=0.001$) y los medicamentos vasopresores (OR = 7.18, IC= 2.95–17.46, $p=0.001$); un mayor nivel de proteína C-reactiva (OR = 1.06, IC= 1.02–1.11, $p=0.008$); un menor nivel de albúmina (OR = 0.25, IC= 0.1–0.62, $p=0.003$); una mayor frecuencia en el desarrollo de LRA (OR = 12.96; IC = 4.63–36.28, $p=0.001$). Después de ajustar por posibles variables de confusión, el análisis multivariado demostró que los factores de riesgo para mortalidad

fueron la obesidad (OR = 5.57, 95% IC= 1.48–20.93, $p=0.011$); requerimiento de medicamentos vasopresores al ingreso (OR = 5.35, 95% IC = 1.16–24.61, $p=0.031$); y el desarrollo de LRA (OR = 8.61, 95% IC= 2.24–33.1, $p=0.002$, **Tabla 4**).

DISCUSIÓN

Se ha reportado un involucro de múltiples órganos, incluyendo el hígado, tracto gastrointestinal y riñón, en los pacientes con COVID-19 [278]. Debido a que la información acerca de las causas que conducen a enfermedad renal severa en estos pacientes es limitada, nosotros determinamos los factores asociados con el desarrollo de LRA y exploramos la relación entre LRA y mortalidad en la población mexicana con COVID-19 severo.

En nuestra cohorte de pacientes con COVID-19 severo, los factores de riesgo para LRA fueron una edad mayor, obesidad y el requerimiento de VMI al ingreso. Los factores de riesgo para mortalidad fueron obesidad, requerimiento de medicamentos vasopresores al ingreso y el desarrollo de LRA. Por otra parte, la mortalidad intrahospitalaria se encontró de manera elevada en pacientes con LRA estadios 2 y 3.

En contraste con estudios iniciales reportando una baja incidencia de LRA entre 5-7% en pacientes hospitalizados con COVID-19 en China [8,15,16], la incidencia de LRA en nuestra cohorte fue de 58.6%, y la mitad de los pacientes desarrollaron una LRA severa (estadio 3). Las diferencias entre estudios pueden ser parcialmente explicadas por el hecho de que nuestra institución es un centro de referencia nacional para enfermedades respiratorias, donde la mayoría de los pacientes con enfermedad severa por COVID-19 están siendo admitidos. Nuestra población de estudio fue similar a aquella estudiada en otro centro de referencia nacional de tercer nivel en México para pacientes con COVID-19 severo, reportando una incidencia de LRA del 60.7% [17]; y a la cohorte estudiada en un centro médico en la ciudad de Nueva York, donde hasta el 78% de los pacientes desarrollaron LRA y la mayoría de ellos requirió VMI [18].

Como se reportó previamente, se encontró una mayor edad como factor de riesgo para LRA en pacientes hospitalizados con COVID-19 [9]. La obesidad fue un factor de riesgo para LRA y mortalidad en nuestra cohorte, y ha sido reportada como una comorbilidad común en pacientes hospitalizados con COVID-19 [19,20], así como un factor de riesgo para hospitalización y necesidad de cuidados intensivos [21]. Esto es particularmente relevante para países con una alta tasa de obesidad, como lo es México. En la población adulta mexicana, la combinación de la prevalencia de sobrepeso y obesidad es aproximadamente de un 71% [22]. Se ha sugerido una aparente inflamación crónica en los pacientes con obesidad, con niveles elevados de interleucina-6, adipocinas y citocinas proinflamatorias (ej., TNF-alfa, interferón), induciendo a un estado inflamatorio crónico de bajo grado y una respuesta inmune alterada [23,24]. Un posible mecanismo relacionado a la severidad de COVID-19 en personas obesas se especula que ocurre a través de una capacidad funcional pulmonar restrictiva. Consideramos de suma importancia poder conocer si los pacientes con obesidad tuvieron una mayor PEEP o un mayor drive de presión que pudiera explicar el mayor riesgo para LRA. Desafortunadamente, la recolección de datos acerca del PEEP estuvo incompleto en nuestra revisión retrospectiva de expedientes clínicos, por lo tanto, no fue posible llevar a cabo este análisis. La necesidad de ventilación mecánica al ingreso se encontró también como un factor de riesgo para LRA en nuestra cohorte. Es bien conocido que las causas principales de LRA son hipoxia, isquemia y nefrotoxicidad. El riñón es particularmente susceptible a la isquemia y las toxinas, resultando en vasoconstricción, daño endotelial, y activación de los procesos de inflamación [25]. En pacientes hospitalizados con COVID-19 severo, la importancia de la relación entre LRA y falla respiratoria ha sido previamente reportada [9].

El requerimiento de medicamentos vasopresores al ingreso fue un factor de riesgo para mortalidad en nuestra cohorte. Esto no es sorprendente si consideramos que los medicamentos vasopresores son usados en la mayoría de los pacientes críticamente enfermos con choque séptico y evidencia de disfunción renal [26]. En este contexto, el inicio temprano del apoyo vasopresor está enfocado en un restablecimiento más rápido del flujo sanguíneo en combinación con una menor acumulación de líquidos, permitiendo una restitución temprana de la perfusión tisular mientras se evita el daño mediado por una sobrecarga de líquidos [27].

Se encontró que una creatinina sérica elevada al ingreso fue más común en pacientes con LRA, la cual fue previamente reportada en una cohorte en China [8]. Esto significa que los pacientes con involucro renal al ingreso fueron más propensos al desarrollo de LRA. La linfopenia fue más frecuente en el grupo con LRA, y una cuenta baja de linfocitos ha sido asociada con COVID-19 severo y una estancia hospitalaria más prolongada [28]. La linfopenia asociada a COVID-19 puede derivar del reclutamiento de linfocitos en el pulmón. Además, los linfocitos expresan el receptor de la enzima convertidora de angiotensina (ECA) en su superficie [29]. De esta manera, la infección por SARS-CoV-2 puede inducir directamente a la lisis de estas células. Así mismo, los niveles elevados de citocinas proinflamatorias pueden promover la apoptosis de linfocitos.

La elevación del dímero-D al ingreso fue más frecuente en los pacientes con LRA. Esta molécula es un producto de relación cruzada de la degradación de fibrina y es un marcador sensible de trombosis y activación de la coagulación [30]. Un nivel elevado de dímero-D ha sido consistentemente reportado en pacientes con COVID-19 [31,32], y su aumento gradual durante el curso de la enfermedad es particularmente asociado a un agravamiento de la enfermedad [33]. Un nivel de proteína C-reactiva elevado al ingreso fue más frecuente en

los pacientes con LRA. Una proteína C-reactiva mayor ha sido relacionada a factores desfavorables de la enfermedad de COVID-19, tales como el desarrollo de SIRA [34], niveles mayores de troponina-T y lesión miocárdica [35], y muerte [36].

Los niveles de troponina al ingreso fueron mayores en el grupo con LRA. La troponina T cardiaca de alta sensibilidad (hs-cTnT) y la troponina I cardiaca (cTnI) han sido ligadas a LRA y son biomarcadores séricos útiles para el diagnóstico de daño cardiaco [37]. En pacientes con COVID-19 severo, un nivel elevado de troponina puede indicar estrés cardiovascular como resultante directo de la infección por SARS-CoV-2 en el corazón [38], cambios hemodinámicos, o daño cardiaco subyacente y disfunción [39].

La limitación principal de nuestro estudio fue el diseño retrospectivo. Además, el bajo número de pacientes incluidos en el estudio. Otra limitación del estudio fueron los pacientes con expedientes clínicos incompletos, así como los pacientes que fueron trasladados a otros hospitales debido a la saturación local, ya que no se incluyeron dentro del estudio, lo cual puede representar un sesgo de selección.

Considerando que las definiciones estandarizadas de LRA están basadas en la CrS y el gasto urinario [40], por lo que la inaccesibilidad a los registros de enfermería, restringidos a las áreas de COVID-19, representan una limitación importante del estudio puesto que el gasto urinario no fue utilizado para el diagnóstico de LRA, y la CrS no fue ajustada al balance de líquidos. La ausencia de medidas de CrS basal prehospitalaria fue otra limitación al estudio ya que los valores de CrS basales fueron estimados. Dado que no pudimos evaluar el estado renal basal, no pudimos investigar si la ERC por sí misma es un factor de riesgo para LRA en el contexto de COVID-19. Una limitación adicional al estudio es que la recolección de la información se realizó durante la hospitalización, pero un periodo más extenso de observación hubiera proporcionado información adicional respecto al desenlace

clínico y el impacto de LRA en la población estudiada. Es decir, nosotros no fuimos capaces de reportar la proporción de personas desarrollando ERC en el grupo con LRA. Finalmente, nuestro estudio fue realizado en un centro nacional de referencia para enfermedades respiratorias recibiendo de forma desproporcionada una mayor cantidad de pacientes con COVID-19 severo, lo cual representa una fuente potencial de sesgo debido a la referencia de pacientes. No obstante, esta cohorte particularmente fue apropiada para identificar los factores de riesgo para LRA en población mexicana con COVID-19 severo.

CONCLUSIONES

La LRA se encontró comúnmente en nuestra cohorte de pacientes con neumonía severa causada por la infección por SARS-CoV-2. Los factores de riesgo para desarrollo de LRA fueron una edad mayor, obesidad y requerimiento de VMI al ingreso. Los factores de riesgo para mortalidad fueron obesidad, requerimiento de medicamentos vasopresores al ingreso y la LRA. La mortalidad fue más frecuente en pacientes con LRA estadio 2-3.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. World Health Organization. Novel coronavirus–China. Jan 12, 2020. Available at: <https://www.who.int/csr/don/12-january-2020-novel-coronavirus-china/en/> Accessed June 20, 2020.
2. World Health Organization. Clinical management of severe acute respiratory infection when Novel coronavirus (nCoV) infection is suspected: interim guidance. Jan 11, 2020. Available at: <https://apps.who.int/iris/handle/10665/330893>. Accessed June 20, 2020.
3. Coronaviridae Study Group of the International Committee on Taxonomy of Viruses. The species severe acute respiratory syndrome-related coronavirus: classifying 2019-nCoV and naming it SARSCoV-2. *Nat Microbiol.* 2020; 5:536–544. <https://doi.org/10.1038/s41564-020-0695-z> PMID: 32123347
4. World Health Organization. Coronavirus disease (COVID-19) outbreak. <https://www.who.int>. Accessed June 20, 2020.
5. Driggin E, Madhavan MV, Bikdeli B, Chuich T, Laracy J, Biondi-Zoccai G, et al. Cardiovascular considerations for patients, health care workers, and health systems during the coronavirus disease 2019 (COVID-19) pandemic. *J Am Coll Cardiol.* 2020. Available at: <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2020.03.031>. Accessed June 27, 2020.
6. Bangash MN, Patel J, Parekh D. COVID-19 and the liver: little cause for concern. *Lancet Gastroenterol Hepatol.* 2020; 5:428–430. [https://doi.org/10.1016/S2468-1253\(20\)30057-1](https://doi.org/10.1016/S2468-1253(20)30057-1) PMID: 32145190

7. Mehta P, McAuley DF, Brown M, Sanchez E, Tattersall R, Manson JJ, et al. COVID-19: consider cytokine storm syndromes and immunosuppression. *Lancet*. 2020; 395:1033–1034. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)30628-0](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)30628-0) PMID: 32192578
8. Cheng Y, Luo R, Wang K, Zhang M, Wang Z, Dong L, et al. Kidney disease is associated with in-hospital death of patients with COVID-19. *Kidney Int*. 2020; 97:829–838. <https://doi.org/10.1016/j.kint.2020.03.005> PMID: 32247631
9. Hirsch JS, Ng JH, Ross DW, Sharma P, Shah HH, Barnett RL, et al. Acute kidney injury in patients hospitalized with COVID-19. *Kidney Int*. 2020; 98:209–218. <https://doi.org/10.1016/j.kint.2020.05.006> PMID: 32416116
10. Siddiqui HK, Mehra MR. COVID-19 Illness in Native and Immunosuppressed States: A Clinical Therapeutic Staging Proposal. *Journal of Heart and Lung Transplantation*. 2020; 39:405–407. <https://doi.org/10.1016/j.healun.2020.03.012>
11. World Health Organization. Clinical management of severe acute respiratory infection when novel coronavirus (nCoV) infection is suspected: interim guidance. Published January 28, 2020. Available at: [https://www.who.int/publicationsdetail/clinical-managementof-severe-acute-respiratory-infectionwhen-novelcoronavirus-\(ncov\)-infection-is-suspected](https://www.who.int/publicationsdetail/clinical-managementof-severe-acute-respiratory-infectionwhen-novelcoronavirus-(ncov)-infection-is-suspected) Accessed June 20, 2020.
12. Moore PK, Hsu RK, Liu KD. Management of Acute Kidney Injury: Core Curriculum 2018. *Am J Kidney Dis*. 2018; 72:136–48. <https://doi.org/10.1053/j.ajkd.2017.11.021> PMID: 29478864
13. KDIGO Clinical Practice Guideline for Acute Kidney Injury. Published March 2012. Available at: <https://kdigo.org/wp-content/uploads/2016/10/KDIGO-2012-AKI-Guideline-English.pdf> Accessed: June 30, 2020.

14. Chawla LS, Davison DL, Brasha-Mitchell E, Koyner JL, Arthur JM, Shaw AD, et al. Development and standardization of a furosemide stress test to predict the severity of acute kidney injury. *Crit Care*. 2013; 17:R207. <https://doi.org/10.1186/cc13015> PMID: 24053972
15. Wang D, Hu B, Hu C, Zhu F, Liu X, Zhang J, et al. Clinical Characteristics of 138 Hospitalized Patients With 2019 Novel Coronavirus-Infected Pneumonia in Wuhan, China. *JAMA*. 2020; 323:1061–1069. <https://doi.org/10.1001/jama.2020.1585> PMID: 32031570
16. Huang C, Wang Y, Li X, Ren L, Zhao J, Hu Y, et al. Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China. *Lancet*. 2020; 395:497–506. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)30183-5](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)30183-5) PMID: 31986264
17. Ramirez-Sandoval JC, Gaytan-Arocha JE, Xolapa-Chávez P, Mejia-Vilet JM, Arvizu-Hernandez M, et al. Prolonged intermittent renal replacement therapy for acute kidney injury in COVID-19 patients with acute respiratory distress syndrome. *Blood Purif*. 2020;1–9. <https://doi.org/10.1159/000510996> PMID: 33105136
18. Argenziano MG, Bruce SL, Slater CL, Tiao JL, Baldwin MR, Chang RG, et al. Characterization and clinical course of 1000 Patients with COVID-19 in New York: retrospective case series. *BMJ*. 2020; 369: m1996. <https://doi.org/10.1136/bmj.m1996> PMID: 32471884
19. Richardson S, Hirsch JS, Narasimhan M, Crawford JM, McGinn T, Davidson KW, et al. Presenting Characteristics, Comorbidities, and Outcomes Among 5700 Patients Hospitalized With COVID-19 in the New York City Area. *JAMA*. 2020; 323:2052–2059. <https://doi.org/10.1001/jama.2020.6775> PMID: 32320003

- 20.** Zhou F, Yu T, Du R, Fan G, Liu Y, Liu Z, et al. Clinical course and risk factors for mortality of adult inpatients with COVID-19 in Wuhan, China: a retrospective cohort study. *Lancet*. 2020; 395:1054–1062. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)30566-3](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)30566-3) PMID: 32171076
- 21.** Lighter J, Phillips M, Hochman S, Sterling S, Johnson D, Francois F, et al. Obesity in patients younger than 60 years is a risk factor for Covid-19 hospital admission. *Clin Infect Dis*. 2020;Apr 9; ciaa415. <https://doi.org/10.1093/cid/ciaa415> Epub ahead of print. PMID:32271368
- 22.** Secretaría de Salud. Encuesta Nacional de Salud y Nutrición de Medio Camino 2016 (ENSANUT MC 2016). Secretaría de Salud e Instituto Nacional de Salud Pública. Available at: <https://ensanut.insp.mx/encuestas/ensanut2016/index.php> Accessed: June 25, 2020.
- 23.** De Heredia FP, Gomez-Martínez S, Marcos A. Obesity, inflammation and the immune system. *Proc Nutr Soc*. 2012; 71:332–338. <https://doi.org/10.1017/S0029665112000092> PMID: 22429824
- 24.** Hegde V, Dhurandhar NV. Microbes and obesity-interrelationship between infection, adipose tissue and the immune system. *Clin Microbiol Infect*. 2013; 19:314–320. <https://doi.org/10.1111/1469-0691.12157> PMID: 23506525
- 25.** Seller-Pérez G, Más-Font S, Pérez-Calvo C, Villa-Díaz P, Celaya-Lo'pez M, Herrera-Gutierrez ME. Acute kidney injury: Renal disease in the ICU. *Medicina intensiva*. 2016; 40:374–382. <https://doi.org/10.1016/j.medin.2016.05.002> PMID: 27388683
- 26.** Bellomo R, Wan L, May C. Vasoactive drugs and acute kidney injury. *Critical care medicine*. 2008; 36: S179–S186. <https://doi.org/10.1097/CCM.0b013e318169167f> PMID: 18382191

- 27.** Opina-Tascón GA, Hernández G, Álvarez I, Calderón-Tapia LE, Manzano-Núñez R, Sánchez-Ortíz AI, et al. Effects of very early start of norepinephrine in patients with septic shock: a propensity score-based analysis. 2020; 24:52. <https://doi.org/10.1186/s13054-020-2756-3>
- 28.** Qu R, Ling Y, Zhang YH, Wei LY, Chen X, Li XM, et al. Platelet-to-lymphocyte ratio is associated with prognosis in patients with coronavirus disease-19. J Med Virol. 2020; <https://doi.org/10.1002/jmv.25767>. PMID: 32181903
- 29.** Xu H, Zhong L, Deng J, Peng J, Dan H, Zeng X, et al. High expression of ACE2 receptor of 2019-nCoV on the epithelial cells of oral mucosa. Int J Oral Sci. 2020; 12:8. <https://doi.org/10.1038/s41368-020-0074-x> PMID: 32094336
- 30.** Zhang L, Long Y, Xiao H, Yang J, Toulon P, Zhang Z. Use of D-dimer in oral anticoagulation therapy Int J Lab Hematol. 2018; <https://doi.org/10.1111/ijlh.12864> PMID: 29806239
- 31.** Guan WJ, Ni ZY, Hu Y, Liang WH, Ou CQ, He JX, et al. Clinical characteristics of coronavirus disease 2019 in China. N Engl J Med. 2020; 382:1708–1720. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2002032> PMID:32109013
- 32.** Chen N, Zhou M, Dong X, Qu J, Gong F, Han Y, et al. Epidemiological and clinical characteristics of 99 cases of 2019 novel coronavirus pneumonia in Wuhan, China: a descriptive study. Lancet. 2020; 395:507–513. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)30211-7](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)30211-7) PMID: 32007143
- 33.** Terpos E, Ntanasis-Stathopoulos I, Elalamy I, Kastritis E, Sergentanis TN, Politou M, et al. Hematological findings and complications of COVID-19. Am J Hematol. 2020; 95:834–47. <https://doi.org/10.1002/ajh.25829> PMID: 32282949

- 34.** Wu C, Chen X, Cai Y, Xia J, Zhou X, Xu S, et al. Risk factors associated with acute respiratory distress syndrome and death in patients with coronavirus disease 2019 pneumonia in Wuhan, China. *JAMA Intern Med.* 2020. <https://doi.org/10.1001/jamainternmed.2020.0994> PMID: 32167524
- 35.** Shi S, Qin M, Shen B, Cai Y, Liu T, Yang F, et al. Association of cardiac injury with mortality in hospitalized patients with COVID-19 in Wuhan, China. *JAMA Cardiol.* 2020; e200950. <https://doi.org/10.1001/jamacardio.2020.0950> PMID: 32211816
- 36.** Deng Y, Liu W, Liu K, Fang YY, Shang J, Zhou L, et al. Clinical characteristics of fatal and recovered cases of coronavirus disease 2019 (COVID-19) in Wuhan, China: a retrospective study. *Chin Med J (Engl).* 2020; 133:1262–67. <https://doi.org/10.1097/CM9.0000000000000824> PMID: 32209890
- 37.** Chan Park K, Gaze DC, Collinson PO, Marber MS. Cardiac troponins: from myocardial infarction to chronic disease. *Cardiovascular Res.* 2017;1708–1718. <https://doi.org/10.1093/cvr/cvx183>
- 38.** Bose R, McCarthy JR. Direct SARS-CoV-2 infection of the heart potentiates the cardiovascular sequelae of COVID-19. *Drug discovery today* 2020, 25:1559–1560. <https://doi.org/10.1016/j.drudis.2020.06.021> PMID: 32592868
- 39.** Parikh CR, Puthumana J, Shlipak MG, Koyner JL, Thiessen-Philbrook H, McArthur E, et al. Relationship of Kidney Injury Biomarkers with Long-Term Cardiovascular Outcomes after Cardiac Surgery. *J Am Soc Nephrol.* 2017; 12:3699–3707. <https://doi.org/10.1681/ASN.2017010055> PMID: 28808078
- 40.** De Rosa S, Samoni S, Ronco C. Creatinine-based definitions: from baseline creatinine to serum creatinine adjustment in intensive care. *Critical Care.* 2016; 20:69 <https://doi.org/10.1186/s13054-016-1218-4> PMID: 26983854

ANEXOS

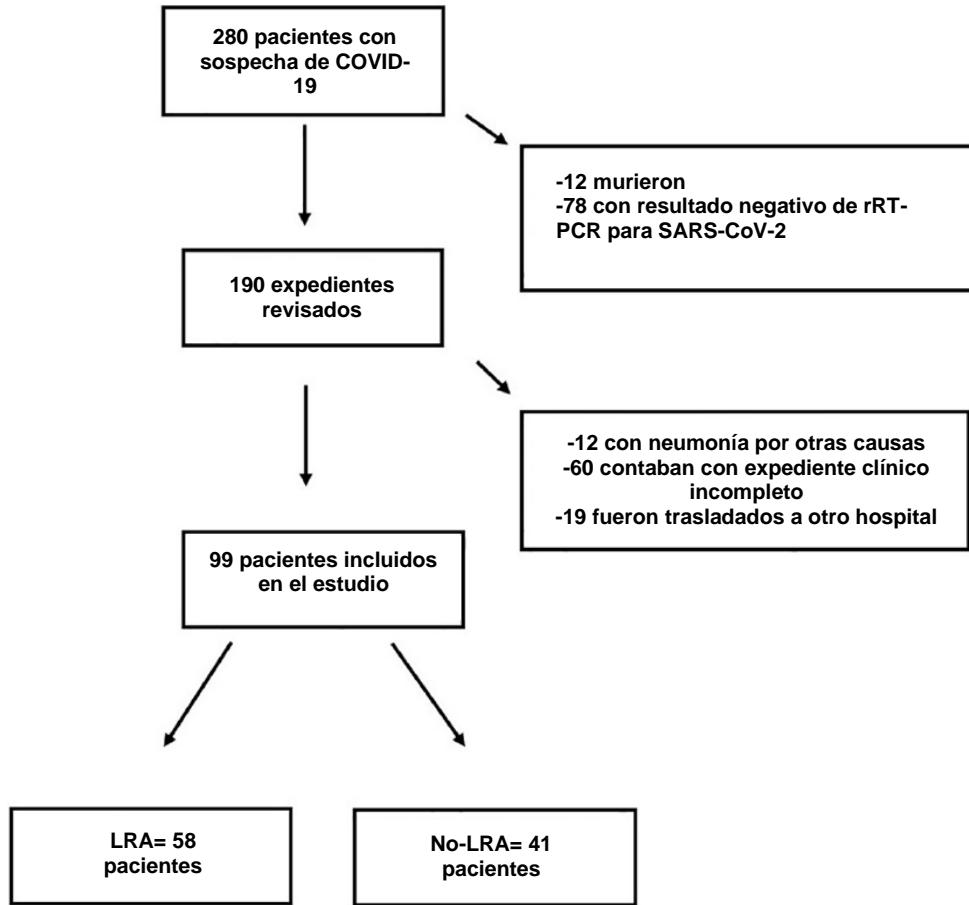


Fig. 1. Diagrama de estudio. Número de pacientes evaluados para elegibilidad y pacientes incluidos en el estudio.

Tabla 1. Características de la población estudiada.

VARIABLES	Global N=99	No-LRA N=41	LRA N=58	LRA estadio 1 N=12	LRA estadio 2 N=16	LRA estadio 3 N=29	Valor p no-LRA vs. LRA	Valor p por estadios LRA
Edad, años‡	52.9 (13.2)	48.4 (12.3)	56.1(13.2)	57.08 (11.9)	57.25 (13.3)	55.45 (14.1)	0.01	0.67
Masculino [n (%)]	74 (74.7)	30 (73)	44 (73)	9 (75)	12 (75)	22 (75.8)	0.81	1.00
Síntomas								
Diarrea [n (%)]	19 (18.8)	8 (19)	11 (18.9)	2 (16)	4 (25)	5 (17)	1.00	0.79
Rinorrea [n (%)]	36 (35.6)	15 (36.5)	21 (36.2)	2 (16.6)	3 (18.7)	15 (51)	1.00	0.02
Anosmia [n (%)]	4 (3.96)	2 (4.8)	3 (5.1)	0	0	3 (10.3)	1.00	0.22
Tos [n (%)]	4 (43.96)	34 (82.9)	54 (93.1)	9 (75)	16 (100)	28 (96.5)	0.19	0.02

(continúa)

Disnea [n (%)]	90 (89.1)	33 (80.4)	57 (98.2)	11 (91.6)	16 (100)	29 (100)	0.01	0.15
Odinofagia [n (%)]	53 (52.4)	26 (63.4)	27 (46.5)	4 (33.3)	9 (56.2)	13 (44.8)	0.10	0.48
Fiebre [n (%)]	93 (92.07)	38 (92.6)	55 (94.8)	11 (91.6)	15 (93.7)	28 (96.5)	0.68	0.80
Cefalea [n (%)]	93 (92.0)	31 (75.6)	42 (72.4)	9 (75)	12 (75)	20 (68.9)	0.81	0.88
Astenia [n (%)]	87 (86.1)	34 (82.9)	53 (91.3)	11 (91.6)	14 (87.5)	27 (93.1)	0.22	0.83
Mialgia [n (%)]	84 (83.1)	36 (87.8)	48 (82.7)	10 (83.3)	13 (81.2)	24 (82.7)	0.57	0.98
Expectoración [n (%)]	29 (28.7)	10 (24.3)	19 (32.7)	4 (33.3)	5 (31.2)	10 (34.4)	0.50	0.97
Náusea [n (%)]	15 (14.8)	6 (14.6)	9 (15.5)	2 (16.6)	1 (6.2)	6 (20)	1.00	0.50

Comorbilidades

Hipertensión [n (%)]	30 (29.7)	9 (21.9)	21 (36.2)	6 (50)	4 (25)	11 (37.9)	0.18	0.39
IECAs [n (%)]	4 (3.9)	1 (2.4)	3 (5.1)	0	1 (6.2)	2 (6.8)	0.63	0.65
ARA II [n (%)]	15 (14.8)	6 (14.6)	9 (15.5)	4 (33.3)	1 (6.2)	4 (13.7)	1.00	0.17
Obesidad [n (%)]	56 (55.4)	10 (25.6)	28 (50.9)	3 (27.2)	6 (37.5)	18 (66.6)	0.01	0.04
Clase 1 [n (%)]	25 (62.5)	7 (70)	18 (60)	3 (75)	3 (50)	11 (57.8)	0.69	0.52
Clase 2 [n (%)]	8 (20)	2 (20)	6 (20)	1 (25)	1 (16.6)	4 (21)	0.69	0.52
Clase 3 [n (%)]	7 (17.5)	1 (10)	6 (20)	0	2 (33.3)	4 (21.0)		
IMC, kg/m ² *	29.7 (25.99–33.118)	27.6 (25.1–30.1)	31.1 (27.7–34.7)	28.7 (26.3–31.8)	29.7 (26.2–31.9)	32.8 (29.3–37.5)	0.01	0.05
Diabetes [n (%)]	27 (26.7)	10 (19.6)	17 (34.6)	4 (36.3)	3 (23.0)	10 (40)	0.11	0.58
Dislipidemia [n (%)]	7 (6.9)	2 (4.8)	5 (8.6)	3 (25)	0	2 (6.8)	0.69	0.06
Enfermedad cardíaca [n (%)]	4 (3.9)	1 (2.4)	3 (5.1)	1 (9.1)	0	2 (8)	0.35	0.56
Enfermedad pulmonar [n (%)]	5 (4.95)	2 (3.9)	3 (6)	1 (9.09)	0	2 (8)	0.67	0.56
Enfermedad reumatológica [n (%)]	3 (2.9)	1 (1.9)	2 (4)	2 (18.1)	0	0	0.61	0.02
Alergias [n (%)]	10 (9.9)	5 (9.8)	5 (10.2)	2 (18.1)	0	3 (12)	1.00	0.31
Cáncer [n (%)]	3 (2.9)	1 (1.9)	2 (4)	1 (9.09)	0	1 (4)	0.61	0.53
Tabaquismo [n (%)]	3 (2.9)	13 (25.4)	7 (14.2)	3 (27.2)	0	4 (16)	0.21	0.16
Comorbilidades [n (%)]		2 (1–2)	2 (1–3)	2 (1–4)	1 (1–1)	2 (1–3)	0.45	0.01

Tratamiento

Medicamentos previos al ingreso [n (%)]	67 (66.3)	34 (66.6)	34 (69.3)	7 (63.6)	8 (61.5)	19 (76)	0.83	0.59
Hidroxicloroquina [n (%)]	43 (42.5)	22 (43.1)	16 (32)	6 (66.6)	5 (50)	10 (55.5)	0.62	0.90
Cloroquina [n (%)]	38 (37.6)	21 (41.1)	19 (38)	3 (33.3)	5 (50)	8 (44.4)		
Oseltamivir [n (%)]	76 (75.24)	37 (72)	39 (79)	10 (100)	11 (100)	18 (94.7)	0.05	0.57
Antibióticos [n (%)]	79 (78.2)	40 (78.4)	39 (79.5)	10 (25.6)	10 (25.6)	19 (48.7)	0.38	0.42
Ceftriaxona [n (%)]	79 (78.2)	38 (74.5)	36 (73.4)	10 (100)	9 (90)	17 (84.2)		
Meropenem [n (%)]	74 (73.2)	1 (1.9)	2 (4)	0	1 (10)	1 (5.2)		
Amikacina [n (%)]	3 (2.9)	0	1 (2)	0	0	1 (5.2)		
Piperacilina/Tazobactam [n (%)]	1 (0.99)	1 (1.9)	0	0	0	1 (5.2)		

(continúa)

Enoxaparina [n (%)]	81 (80.2)	44 (86.2)	37 (75.5)	9 (90)	10 (100)	18 (94.7)	0.21	0.60
---------------------	-----------	-----------	-----------	--------	----------	-----------	------	------

LRA, lesión renal aguda; IECA, inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina (enalapril, captopril); ARA II, antagonista de los receptores de angiotensina II (losartán, telmisartán); IMC, índice de masa corporal; obesidad Clase 1: IMC de 30 a < 35 kg/m²; obesidad Clase 2: IMC de 35 a < 40 kg/m²; obesidad Clase 3: IMC de 40 kg/m² o mayor.

*Datos expresados como medianas (rangos intercuantiles).

‡Datos expresados en medias (desviación estándar).

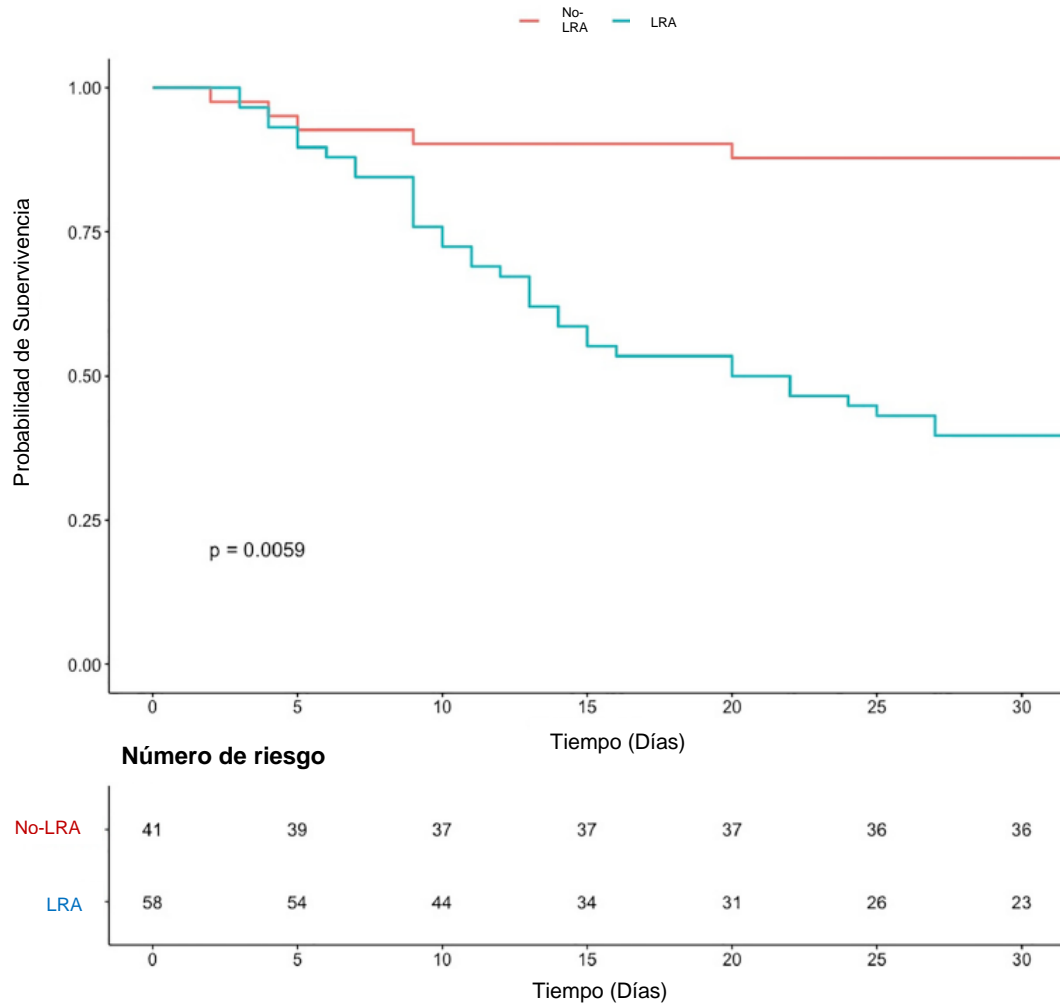


Fig. 2. Curvas de supervivencia Kaplan-Meier. Tiempo de muerte para el grupo LRA (línea azul), y el grupo no-LRA (línea roja) durante un periodo de seguimiento de 30 días. El tiempo 0 corresponde al ingreso hospitalario.

Tabla 2. Valores de laboratorio basales en la población de estudio.

Variables	Global N=99	No-LRA N=41	LRA N=58	LRA estadio 1 N=12	LRA estadio 2 N=16	LRA estadio 3 N=29	Valor p no- LRA vs. LRA	Valor p por estadios LRA
VARIABLES DE CUIDADOS INTENSIVOS								
VMI [n (%)]	65 (64.3)	23 (45)	41 (83.6)	8 (72.7)	12 (92.3)	21 (84)	0.01	0.44
VMI en prono [n (%)]	28 (47.4)	2 (14)	26 (57.7)	6 (75)	11 (84)	9 (39)	0.01	0.01
Medicamentos vasopresores [n (%)]	49 (48.5)	18 (35.2)	31(63.2)	6 (75)	8 (72.7)	17 (80.9)	0.01	0.85
ESTUDIOS DE LABORATORIO								
Creatinina, mg/dL*	0.98 (0.84– 1.51)	0.87 (0.74– 0.99)	1.23 (0.9– 1.72)	1.02 (0.91– 1.56)	1.13 (0.92– 1.5)	1.51 (0.89–1.9)	0.01	0.55
Nitrógeno de la urea mg/dL*	18.11 (13.9– 26.2)	14.2 (10.9– 20.24)	23 (16– 36.5)	22.1 (17.0– 26.6)	19.05 (15.5–23.8)	28.7 (16.1– 37.03)	0.01	0.26
Creatinina mg/dL, día 7*	1.04 (0.71– 1.58)	0.72 (0.62– 0.91)	1.4 (1– 1.92)	1.19 (0.77– 1.47)	1.32 (0.93– 1.84)	1.68 (1.12– 2.57)	0.01	0.01
Creatinina, mg/dL en LRA*	1.62 (1.37– 2.06)	NA	1.62 (1.37– 2.06)	1.31 (1.1– 1.48)	1.52 (1.35– 1.79)	1.93 (1.62– 2.99)	NA	0.01
Creatinina máxima, mg/dL*	2.5 (1.71– 5.36)	NA	2.5 (1.71– 5.36)	1.4 (1.18– 1.59)	1.87 (1.56– 2.3)	5.5 (2.99– 6.63)	NA	0.01
CPK, U/l*	98.8 (60– 193.3)	89.4 (50.4– 268.62)	108.8 (69.1– 177.1)	139.5 (103.0– 311.7)	107.7 (64.7– 168.4)	89 (71.2– 174.9)	0.55	0.38
Glucosa, mg/dL*	111.6 (98.2– 153)	101.3 (90.5– 111.9)	124.7 (108.8– 184.2)	127.9 (119.2– 237.6)	112.15 (102– 129.4)	136.5 (110.2– 194.7)	0.01	0.07
Ácido úrico, mg/dL*	5.17 (4.07– 7.58)	4.52 (3.6– 5.9)	5.7 (4.6– 7.3)	6.3 (5.06– 6.9)	4.9 (3.5– 6.7)	6.27 (4.73– 7.58)	0.01	0.26
PaO ₂ /FiO ₂ , mm/Hg*	194.05 (123.14– 238.81)	211.67 (153–248)	181.19 (121–228)	212.5 (146– 213)	194 (146– 224)	172.8 (108–224)	0.12	0.76
Lactato deshidrogenasa, UI/L*	373.1 (235– 512.3)	346.45 (291.3– 492.4)	378 (208– 519.7)	369.9 (263.5– 519.7)	398.2 (296– 453.1)	390.8 (214.6– 535.4)	0.56	0.97
Proteína C-reactiva, mg/dL‡	17.72 (9.65)	15.03 (9.3)	19.57 (9.5)	21.5 (9.7)	20.9 (6.6)	16.8(8.7)	0.03	0.09
Dímero-D, µg/ml*	1.1 (0.7–1.78)	0.84 (0.6– 1.29)	1.5 (0.83– 2.26)	1.09 (0.79– 1.8)	1.43 (0.88– 2.34)	1.75 (0.97– 2.32)	0.01	0.32
Procalcitonina, ng/ml*	0.2 (0.09– 0.58)	0.18 (0.08– 0.3)	0.25 (0.11– 0.71)	0.22 (0.14– 0.67)	0.26 (0.19– 0.46)	0.24 (0.1– 1.2)	0.01	0.85
Troponina, pg/ml*	4.8 (2.5–12.9)	3 (2–5.2)	8 (4.25– 38.6)	8.1 (2.1– 55.1)	12 (7.55– 14.8)	6.05 (4.35– 51.2)	0.01	0.82
Albúmina, g/dL‡	3.44 (0.5)	3.63 (0.5)	3.3 (0.46)	3.56 (0.3)	3.12 (0.38)	3.28 (0.52)	0.01	0.02
Hemoglobina, g/dL*	15.3 (14.4– 16.3)	15.2 (14.6– 15.8)	15.3 (14.4– 16.6)	16.1 (15.1– 16.7)	14.7 (13.3– 16.03)	15.4 (14.8– 16.2)	0.48	0.23
Leucocitos, 10x ³ mm ³ *	8.9 (6.6–11.5)	8.05 (6.5– 11)	9 (6.7– 11.5)	9.45 (6.3– 11.5)	7.3 (6.38– 9.2)	9.5 (7.25– 12.5)	0.34	0.21
Linfocitos, 10x ³ mm ³ *	0.8 (0.6–1.2)	0.9 (0.8– 1.33)	0.7 (0.5–1)	0.7 (0.48– 0.72)	0.7 (0.5– 1.02)	0.85 (0.5– 1.2)	0.01	0.194
Plaquetas 10x ³ mm ³ *	202 (171– 266)	217.5 (178.5– 266.75)	201 (162– 257)	196.5 (158.25– 251.75)	186 (165.5– 267.2)	201.5 (165– 261.25)	0.34	0.85
Índice Plaquetas/Linfocitos*	246.25 (173.64–340)	233.75 (162–264)	300 (202.2– 424)	317.4 (267.7–460)	308.1 (234.5– 419.9)	282.7 (176.6– 383.4)	0.01	0.45

(continúa)

Índice Plaquetas/Neutrófilos*	29.13 (20.49–41.19)	34.9 (25.08–44.91)	27.66 (19–36.5)	27.1 (19.3–33.04)	28.8(25.4–39.5)	26.1 (18.8–36.5)	0.02	0.56
-------------------------------	---------------------	--------------------	-----------------	-------------------	-----------------	------------------	------	------

Desenlaces

Mortalidad (%)*	44 (44.4)	6 (14.6)	38 (65.5)	3 (25)	11 (68.7)	23 (79.3)	0.01	0.01
Días de hospitalización*	12 (8.5–23.5)	9 (8–16)	14 (9–30)	14.5 (9.75–32.25)	13.5 (9–24.75)	15 (9–33)	0.02	0.91
Días hasta muerte*	12 (8.5–23.5)	7 (4.25–17.25)	12.5 (9–20)	9 (8–18)	13 (9–15)	12 (8–21)	0.01	0.96
Días hasta LRA*	2 (1–9)	NA	2 (1–9)	3 (1–9)	4 (1–10.75)	2 (1–8)	NA	0.77
Días en VMI*	1 (0–1)	1 (0–1)	1 (0–1)	1 (0–1)	1 (0–1)	1 (0–1)	0.96	0.8

LRA, lesión renal aguda; CPK, creatin fosfoquinasa; PaO₂/FiO₂ presión parcial arterial de oxígeno/fracción inspirada de oxígeno; VMI, ventilación mecánica invasiva; medicamentos vasopresores (norepinefrina y vasopresina al ingreso). Los resultados de laboratorio al ingreso fueron utilizados, a menos que se especifique de otra manera.

*Datos expresados como medianas (rangos intercuantiles).

‡Datos expresados en medias (desviación estándar).

Tabla 3. Factores de riesgo para lesión renal aguda.

Variables	OR no ajustado (95% IC)	Valor p	OR ajustado (95% IC) *	Valor p
Edad, años	1.05 (1.01–1.08)	0.007	1.07 (1.01–1.13)	0.024
Sexo masculino	1.15 (0.46–2.88)	0.762	0.88 (0.24–3.21)	0.849
IMC	1.10 (1.02–1.18)	0.012	-	-
Obesidad (IMC ≥ 30 kg/m ²)	2.59 (1.11–6.04)	0.028	6.58 (1.8–24.05)	0.04
Hipertensión	2.02 (0.81–5.03)	0.132	0.25 (0.05–1.15)	0.75
Diabetes	2.56 (0.96–6.79)	0.06	1.91 (0.05–7.3)	0.342
PaO ₂ /FiO ₂ , mmHg	0.99 (0.99–1.00)	0.302	-	-
VMI	6.78 (2.69–17.04)	0.001	6.18 (1.29–29.58)	0.023
Medicamentos vasopresores	4.26 (1.08–10.06)	0.001	1.54 (0.37–6.43)	0.551
Radio plaquetas/linfocitos	1.0037 (1.0005–1.0068)	0.021	1.0033 (0.9983–1.0084)	0.198
Linfocitos 10x ³ mm ³	0.23 (0.08–0.67)	0.007	0.69 (0.12–3.83)	0.67
Procalcitonina, ng/ml	1.1 (0.93–1.32)	0.259	-	-
Dímero-D, µg/ml	1.29 (0.95–1.75)	0.102	1.23 (0.89–1.71)	0.202
Troponina, pg/ml	1.00 (0.99–1.001)	0.984	-	-
Proteína C-reactiva, mg/dL	1.05 (1.01–1.1)	0.028	0.9984 (0.9366–1.0642)	0.961
Albúmina g/dL	0.26 (0.11–0.64)	0.003	1.24 (0.29–5.28)	0.769

OR, odds ratio; IC, intervalo de confianza; IMC, índice de masa corporal; VMI, ventilación mecánica invasiva; PaO₂/FiO₂, radio presión parcial arterial de oxígeno/fracción inspirada de oxígeno; LRA, lesión renal aguda; medicamentos vasopresores (norepinefrina y vasopresina al ingreso).

Se utilizaron las pruebas de laboratorio al ingreso.

*Variables que se incluyeron en el modelo con nivel de riesgo alfa menor a 0.15. Edad y sexo fueron agregados al modelo independientemente del nivel de alfa.

Tabla 4. Factores de riesgo para mortalidad.

Variables	OR no ajustado (95% IC)	Valor p	OR ajustado (95% IC)*	Valor p2
Edad, años	1.02 (0.99–1.06)	0.119	1.009 (0.9457–1.0593)	0.975
Sexo masculino	1.42 (0.06–3.57)	0.455		
IMC	1.14 (1.06–1.23)	0.001		
Obesidad (IMC \geq 30 kg/m ²)	3.6 (1.56–8.32)	0.003	5.57 (1.48–20.93)	0.011
Hipertensión	1.8 (0.76–4.29)	0.182		
Diabetes	1.65 (0.68–4.03)	0.269		
Comorbilidades				
PaO ₂ /FiO ₂ , mmHg	0.9963 (0.9912–1.0014)	0.152		
VMI	7.47 (2.71–20.57)	0.001	1.4 (0.22–8.77)	0.72
Medicamentos vasopresores	7.18 (2.95–17.46)	0.001	5.35 (1.16–24.61)	0.031
Radio plaquetas/linfocitos	1.0013 (0.999–1.0036)	0.274		
Linfocitos 10x ³ mm ³	0.54 (0.2–1.44)	0.217		
Procalcitonina, ng/ml	1.0068 (0.9749–1.0397)	0.68		
Dímero-D, μ g/ml	1.17 (0.97–1.41)	0.1	1.04 (0.84–1.29)	0.723
Troponina, pg/ml	1.01 (1–1.02)	0.118	1.0062 (0.9962–1.0163)	0.228
Proteína C-reactiva, mg/dL	1.06 (1.02–1.11)	0.008	1.02 (0.95–1.08)	0.653
Albúmina g/dL	0.25 (0.1–0.62)	0.003	0.83 (0.2–3.51)	0.802
LRA	12.96 (4.63–36.28)	0.001	8.61 (2.24–33.1)	0.002

OR, odds ratio; IC, intervalo de confianza; IMC, índice de masa corporal; VMI, ventilación mecánica invasiva; PaO₂/FiO₂, ratio presión parcial arterial de oxígeno/fracción inspirada de oxígeno; LRA, lesión renal aguda; medicamentos vasopresores (norepinefrina y vasopresina al ingreso).

Se utilizaron las pruebas de laboratorio al ingreso.

*Variables que se incluyeron en el modelo con nivel de riesgo alfa menor a 0.15. Edad y sexo fueron agregados al modelo independientemente del nivel de alfa.

RESEARCH ARTICLE

Acute kidney injury in patients with severe COVID-19 in Mexico

Gustavo A. Casas-Aparicio¹*, Isabel León-Rodríguez¹, Claudia Alvarado-de la Barrera¹, Mauricio González-Navarro¹, Amy B. Peralta-Prado¹, Yara Luna-Villalobos¹, Alejandro Velasco-Morales², Natalia Calderón-Dávila², Christopher E. Ormsby¹, Santiago Ávila-Ríos¹

1 Centro de Investigación en Enfermedades Infecciosas, Instituto Nacional de Enfermedades Respiratorias Ismael Cosío Villegas, Mexico City, Mexico, **2** Resident Doctor at Instituto Nacional de Enfermedades Respiratorias Ismael Cosío Villegas, Mexico City, Mexico

* These authors contributed equally to this work.

* gustavo.casas@cienl.org.mx



Abstract

Introduction

Some patients with COVID-19 pneumonia present systemic disease involving multiple systems. There is limited information about the clinical characteristics and events leading to acute kidney injury (AKI). We described the factors associated with the development of AKI and explored the relation of AKI and mortality in Mexican population with severe COVID-19.

Methods

We retrospectively reviewed the medical records of individuals with severe pneumonia caused by SARS-CoV-2 hospitalized at the largest third-level reference institution for COVID-19 care in Mexico between March and April 2020. Demographic information, comorbidities, clinical and laboratory data, dates of invasive mechanical ventilation (IMV) and hospitalization, mechanical-ventilator settings and use of vasoactive drugs were recorded.

Results

Of 99 patients studied, 58 developed AKI (58.6%). The risk factors for AKI were older age (OR = 1.07, 95% CI = 1.01–1.13, $p = 0.024$); obesity (OR = 6.58, 95% CI = 1.8–24.05, $p = 0.040$); and the need for IMV (OR = 6.18, CI = 1.29–29.58, $p = 0.023$). The risk factors for mortality were obesity (OR = 5.57, 95% CI = 1.48–20.93, $p = 0.011$); requirement of vasoactive drugs on admission (OR = 5.35, 95% CI = 1.16–24.61, $p = 0.031$); and AKI (OR = 8.61, 95% CI = 2.24–33.1, $p = 0.002$). In-hospital mortality was significantly higher in patients with AKI stage 3 (79.3%) and AKI stage 2 (68.7%) compared with those with AKI stage 1 (25%; $p = 0.004$). Fifty-three patients underwent the furosemide stress test (FST) to predict progression to AKI stage 3. Of those, 12 progressed to AKI stage 3 (22%). The ROC curve for the FST had an AUC of 0.681 ($p = 0.009$); a sensitivity of 81.6% and a specificity of 54.5%.

OPEN ACCESS

Citation: Casas-Aparicio GA, León-Rodríguez I, Alvarado-de la Barrera C, González-Navarro M, Peralta-Prado AB, Luna-Villalobos Y, et al. (2021) Acute kidney injury in patients with severe COVID-19 in Mexico. PLoS ONE 16(2): e0246595. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0246595>

Editor: Emmanuella A. Burdmann, University of Sao Paulo Medical School, BRAZIL

Received: July 27, 2020

Accepted: January 21, 2021

Published: February 8, 2021

Copyright: © 2021 Casas-Aparicio et al. This is an open access article distributed under the terms of the [Creative Commons Attribution License](https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/), which permits unrestricted use, distribution, and reproduction in any medium, provided the original author and source are credited.

Data Availability Statement: All relevant data are within the paper and its [Supporting Information](#) files.

Funding: The author(s) received no specific funding for this work.

Competing interests: The authors have declared that no competing interests exist.