



**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO**

**FACTULTAD DE MEDICINA**

**DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO**

**INSTITUTO NACIONAL DE CIENCIAS MÉDICAS Y NUTRICIÓN “SALVADOR ZUBIRÁN”**

**ALTERACIONES ECOCARDIOGRÁFICAS EN LESIÓN RENAL AGUDA EN PACIENTES HOSPITALIZADOS CON COVID-19 EN EL INSTITUTO NACIONAL DE CIENCIAS MÉDICAS Y NUTRICIÓN SALVADOR ZUBIRÁN**

**TESIS DE POSGRADO  
PARA OBTENER EL GRADO DE ESPECIALISTA EN MEDICINA INTERNA**

**PRESENTA:  
JUAN FRANCISCO PLASCENCIA FÉLIX**

**TUTORES:  
DRA. ZUILMA YURITH VÁSQUEZ ORTÍZ  
DR. JUAN MANUEL MEJÍA VILET**

**CIUDAD DE MÉXICO**

**2021**



Universidad Nacional  
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

**Biblioteca Central**



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

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

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

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

**TESIS: ALTERACIONES ECOCARDIOGRÁFICAS EN LESIÓN RENAL AGUDA EN PACIENTES HOSPITALIZADOS CON COVID-19 EN EL INSTITUTO NACIONAL DE CIENCIAS MÉDICAS Y NUTRICIÓN SALVADOR ZUBIRÁN**



**PRESENTA: DR. JUAN FRANCISCO PLASCENCIA FÉLIX**

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

**DR. SERGIO PONCE DE LEÓN**

Director de Enseñanza

Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición "Salvador Zubirán"

**DR. ALFONSO GULIAS HERRERO**

Profesor Titular del Curso de Medicina Interna

Subdirector de servicios médicos

Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición "Salvador Zubirán"

**DRA. ZUILMA YURITH VÁSQUEZ ORTÍZ**

Tutor de Tesis

Departamento de Cardiología

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:

<b>1. Marco Teórico .....</b>	<b>4</b>
a. Generalidades de COVID-19	
b. Lesión renal aguda en COVID-19	
c. Ecocardiograma en COVID-19	
d. Alteraciones ecocardiográficas en lesión renal aguda en pacientes con COVID-19	
<b>2. Justificación .....</b>	<b>9</b>
<b>3. Objetivos del Estudio .....</b>	<b>10</b>
a. Objetivo primario	
b. Objetivos secundarios	
<b>4. Hipótesis .....</b>	<b>10</b>
<b>5. Pacientes y Métodos .....</b>	<b>11</b>
a. Diseño	
b. Población	
c. Muestra	
d. Tamaño de la muestra	
e. Criterios de inclusión	
f. Criterios de exclusión	
g. Recolección de datos	
<b>6. Análisis Estadístico .....</b>	<b>21</b>
<b>7. Resultados .....</b>	<b>22</b>
<b>8. Discusión .....</b>	<b>34</b>
<b>9. Conclusiones .....</b>	<b>38</b>
<b>10. Referencias .....</b>	<b>39</b>

## **1. Marco teórico**

### **a. Generalidades de enfermedad asociada a Coronavirus 19 (COVID-19)**

Los coronavirus son virus de RNA que pertenecen a la familia *Coronaviridae*, los cuales se transmiten por secreciones respiratorias <sup>1</sup>. Actualmente el mundo enfrenta la pandemia por COVID-19, hasta el momento se han reportado más de 200 millones de casos y más de 4 millones de muertes <sup>2</sup>. Las manifestaciones clínicas por SARS-CO2 son variables, desde una infección del tracto respiratorio superior leve hasta una neumonía grave que requiere manejo avanzado de la vía aérea y soporte de las fallas orgánicas <sup>1-2</sup>. La patogénesis resulta de la activación de la proteína S del virus por una serina proteasa que se encuentra en el epitelio respiratorio del huésped, lo que facilita la unión de la proteína S con el receptor de la enzima convertidora de angiotensina tipo 2, que promueve la entrada del virus para su replicación y posterior infección del tejido pulmonar, así como activación de un proceso inflamatorio <sup>1,3</sup>.

Aproximadamente el 81% de las infecciones son leves y no requieren tratamiento, el 14% desarrolla una infección grave, y el 5% enfermedad crítica <sup>4,5</sup>. El riesgo de progresión hacia un cuadro grave depende de factores propios del huésped. Según diversos metaanálisis y revisiones sistémicas se consideran comorbilidades de riesgo las siguientes: enfermedad cardiovascular, diabetes, enfermedad pulmonar obstructiva crónica, cáncer (en particular neoplasias hematológicas y cáncer pulmonar), enfermedad renal crónica, trasplante de órgano sólido y células progenitoras hematopoyéticas, obesidad y tabaquismo <sup>5,6</sup>.

De acuerdo a una cohorte prospectiva en la población mexicana de pacientes hospitalizados por COVID-19, 85% tenían obesidad o sobrepeso, 30% hipertensión, y 26% diabetes mellitus tipo 2. La mortalidad fue del 30.1%, y los principales factores de riesgo asociados a mortalidad fueron: NEWS score mayor o igual a 7 (RR 2.44, 95% IC 1.18-5.03, p=0.016), sexo masculino (RR 2.05 95% IC 1.34-3.12, p=0.001), obesidad (RR 1.62, 95% IC 1.14-2.32, p=0.008) y diabetes mellitus (RR 1.47, 95% IC 1.01-2.15, p=0.046) <sup>7</sup>.

## **b. Lesión renal aguda en COVID-19**

La lesión renal aguda se define como el deterioro de la función renal, que se ve reflejado por el incremento de los niveles de creatinina, disminución del gasto urinario o ambos. Es un problema común que se presenta en 10-15% de los pacientes admitidos al hospital y hasta 50% de pacientes en unidades de terapia intensiva<sup>8</sup>. El desarrollo de lesión renal aguda se asocia a mayor estancia hospitalaria y aumento de la mortalidad<sup>9</sup>.

La asociación KDIGO (*Kidney Disease Improving Global Outcomes*) la define como cualquiera de los siguientes criterios<sup>9</sup>: aumento en la creatinina sérica  $\geq 0.3$  mg/dL en 48 horas; aumento en la creatinina  $\geq 1.5$  veces el valor basal, que ocurre en los 7 días previos; gasto urinario  $<0.5$  mL/kg/hora por 6 horas. De acuerdo a la gravedad se clasifica en 3 estadios (estadio 1, 2, y 3), y los estadios más avanzados, particularmente estadios 2 y 3, se asocian a peor pronóstico<sup>8,9</sup>. Las causas de lesión renal pueden ser disminución en la perfusión renal, obstrucción o daño directo al riñón, entre otras<sup>10</sup>.

La incidencia de lesión renal aguda en pacientes con COVID-19 es variable, de acuerdo a un estudio multicéntrico retrospectivo en Nueva York, se presentó en el 37% de los pacientes hospitalizados y 35% de los pacientes que fallecieron<sup>11</sup>. En población mexicana se describe hasta en el 58.6% de los pacientes con neumonía grave, y en los pacientes con lesión renal el riesgo relativo de mortalidad fue de 8.61 (95% IC=2.24-33.1)<sup>12</sup>. En otro estudio en población mexicana el 30% de los episodios de lesión renal fueron comunitarias y el 19% adquiridos en el hospital, la mortalidad en ambos grupos fue de aproximadamente 50%; los factores asociados a mortalidad en los pacientes con lesión renal comunitaria fueron: antecedente de enfermedad renal crónica (OR 4.17, 95% IC 1.53-11.3), hipertensión (OR 1.55, 95% IC 1.01-2.36) y peor puntaje en la escala de SOFA (OR 2.19 95% IC 1.87-2.57). En los pacientes con lesión renal hospitalaria, los factores de riesgo asociados a mortalidad fueron: ventilación mecánica invasiva (OR 68.2, IC 95% 37.1-126) y niveles elevados de troponina I (OR 1.95 IC 95% 1.01-3.83)<sup>13</sup>.

La fisiopatología de la lesión renal aguda puede tener múltiples mecanismos, incluyendo la invasión directa del virus al riñón, efectos en el sistema renina angiotensina aldosterona, depleción de volumen, inflamación, estado de hipercoagulabilidad, sepsis, rabdomiólisis, entre otras causas <sup>14</sup>.

### **c. Ecocardiograma en COVID-19**

Actualmente, la ecocardiografía es una herramienta cada vez más disponible en nuestro medio, que se realiza por médicos ecocardiografistas y no ecocardiografistas, tales como intensivistas, urgenciólogos, internistas y nefrólogos. Su uso se asocia a una mejor toma de decisiones e intervenciones terapéuticas en los pacientes<sup>15</sup>. El ecocardiograma es útil para abordar las complicaciones cardiovasculares del COVID-19, como tromboembolia pulmonar, *cor pulmonale* agudo, miopericarditis, taponamiento cardíaco, miocardiopatía por estrés, infarto agudo al miocardio, arritmias, disfunción diastólica subclínica, así como evaluación y caracterización del estado de choque, además de identificar alteraciones cardiovasculares funcionales y estructurales previas <sup>16</sup>. En un estudio retrospectivo de 434 pacientes, las características asociadas a alteraciones ecocardiográficas graves (disfunción ventricular, alteraciones de movilidad, valvulopatía grave, trombo intracardiaco, derrame o taponamiento cardíaco) fueron: falla cardíaca (OR 5.41, IC 95%, 2.61-11.68), troponina >0.04 ng/mL (OR 4.4, IC 95%, 2.05-10.05) y BNP >100 pg/mL (OR 5.85, IC 2.35-16.09) <sup>17</sup>.

Los mecanismos de daño cardiovascular en COVID-19, se explican por expresión del receptor de la enzima convertidora de angiotensina tipo 2 en el tejido miocárdico, daño directo del virus, expresión del receptor de factor de necrosis tumoral e interleucina 6 por los cardiomiocitos secundario al proceso inflamatorio, así como daño microvascular y microtrombosis <sup>18</sup>.

En un estudio prospectivo de 1216 pacientes con neumonía por COVID-19, se encontró que el 55% presentaba un ecocardiograma anormal. Los hallazgos más comunes fueron anomalías en el ventrículo izquierdo en 39% de los casos, y

del ventrículo derecho en un 33%, hallazgos compatibles con infarto al miocardio en 3%, miocarditis en 3% y datos de cardiomiopatía por estrés en 2%. Los predictores asociados a anomalías en el ventrículo izquierdo fueron dolor torácico y elevación del segmento ST en el electrocardiograma, (OR 4.08, IC 95%, 2.4-6.99), elevación del BNP, (OR 2.96, IC 95%, 1.75-5.05); los predictores asociados a anomalías en el ventrículo derecho fueron neumonía grave (OR 3.19, IC 95%, 1.73-6.1) y sospecha de falla cardíaca derecha (OR 2.65, IC 95%, 1.88-3.75). Además, el realizar un ecocardiograma cambió el manejo en 33% de los pacientes<sup>19</sup>. De acuerdo a una revisión sistemática de 11 estudios, las alteraciones ecocardiográficas variaron entre los diferentes estudios, se encontró dilatación del ventrículo derecho en 15-48.9% de los casos, disfunción del ventrículo derecho en 3.6-40%, y disfunción del ventrículo izquierdo en 5.4-40%. Por tanto, se puede concluir que las alteraciones del ventrículo derecho probablemente sean los hallazgos más prominentes en pacientes con COVID-19<sup>20</sup>.

Diversas alteraciones ecocardiográficas son predictores independientes de mortalidad, las más estudiadas son los parámetros de función del ventrículo derecho, como el *strain* longitudinal global del ventrículo derecho, cambio de área fraccional (CAF), excursión sistólica del plano lateral del anillo tricúspideo (TAPSE) y dilatación del ventrículo derecho<sup>21-22</sup>.

#### **d. Alteraciones ecocardiográficas en lesión renal aguda en pacientes con COVID-19**

A nuestro conocimiento, no hay estudios en los que se haya descrito como objetivo principal el evaluar las alteraciones ecocardiográficas relacionadas a lesión renal aguda en pacientes por COVID-19. Sin embargo, en un estudio retrospectivo de 110 pacientes, se encontró que, en aquellos con hallazgos de dilatación del ventrículo derecho en el ecocardiograma, fue más probable encontrar disfunción renal (creatinina >1.5 mg/dL, 72% vs 41%; p=0.01), en comparación con pacientes sin dilatación del ventrículo derecho<sup>22</sup>.

Se ha estudiado la utilidad del ecocardiograma para predecir lesión renal aguda en paciente post operados de cirugía cardíaca. En una cohorte retrospectiva de 1300 pacientes, el mejor parámetro ecocardiográfico para predecir lesión renal, previo a la cirugía fue el cociente E/e', con un punto de corte >15 (OR 2.2, IC 95% 1.51-3.27); además, este hallazgo se asoció con mayor estancia hospitalaria y mayor mortalidad <sup>23</sup>. De igual manera, en choque séptico, los parámetros de disfunción diastólica se asocian al desarrollo de lesión renal aguda. En un estudio de 495 pacientes con choque séptico, la disfunción diastólica grado II y III se asociaron a lesión renal aguda KDIGO 3. Otros parámetros asociados fueron el cociente E/e' y la onda e' con doppler tisular <sup>24</sup>.

## **2. Justificación**

Actualmente seguimos enfrentando la pandemia por COVID-19. En los pacientes hospitalizados por COVID-19, la lesión renal es una complicación frecuente. En nuestro centro observamos que los pacientes hospitalizados con lesión renal suelen tener un ecocardiograma anormal, sin embargo, se carece de información respecto a si hay una alteración ecocardiográfica que se asocie con el desarrollo de lesión renal.

En este estudio pretendemos describir las alteraciones ecocardiográficas asociadas a lesión renal aguda, en pacientes hospitalizados con COVID-19, en piso de hospitalización y en terapia intensiva. Además, describiremos otros factores demográficos, comorbilidades, manifestaciones clínicas, y alteraciones en los exámenes de laboratorio, asociados con lesión renal aguda. Se utilizará una base de datos del departamento de ecocardiografía del Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición Salvador Zubirán.

### **3. Objetivos del estudio**

#### **Objetivo primario**

1. Evaluar la asociación entre los parámetros ecocardiográficos anormales y lesión renal aguda en pacientes hospitalizados con COVID-19.

#### **Objetivos secundarios**

1. Describir la frecuencia de lesión renal aguda en pacientes hospitalizados con COVID-19.
2. Describir las variables asociadas a lesión renal aguda en pacientes hospitalizados con COVID-19.
3. Describir la presentación clínica y variables demográficas en pacientes hospitalizados con COVID-19.

### **4. Hipótesis**

Existen alteraciones ecocardiográficas que se asocian con el desarrollo de lesión renal aguda en pacientes con COVID-19, principalmente parámetros que reflejan la disfunción del ventrículo derecho.

## **5. Pacientes y Métodos**

### **a. Diseño:**

Estudio de cohorte prospectivo, descriptivo, observacional, comparativo.

### **b. Población:**

Pacientes hospitalizados con COVID-19 corroborado con RT-PCR positiva para SARS-COV2 o tomografía compatible más serología positiva (IgM o IgG), a quienes se les realizó un ecocardiograma durante su estancia intrahospitalaria.

### **c. Muestra:**

Pacientes hospitalizados en el Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición Salvador Zubirán en un área de medicina crítica o piso de hospitalización, de mayo del 2020 a febrero del 2021, que cumplieron con los criterios de inclusión.

### **d. Tamaño de la muestra:**

140 pacientes.

Considerando una incidencia de lesión renal aguda del 30%, el potencial hallazgo de anomalías del ventrículo derecho en 45% de los pacientes con lesión renal aguda y 20% de los pacientes sin lesión renal aguda, con este número de pacientes se calculó una potencia de 88% para encontrar diferencias en nuestra hipótesis.

**e. Criterios de inclusión:**

1. Pacientes mayores de 18 años.
2. Diagnóstico confirmado mediante RT-PCR positiva para SARS-CoV2 o tomografía compatible más serología positiva (IgG o IgM)
3. Pacientes hospitalizados en el INCMNSZ con neumonía por COVID 19, como motivo de ingreso.
4. Pacientes que durante su hospitalización se les realizó un ecocardiograma y se cuente con imágenes del mismo para evaluación, procesamiento e interpretación en la estación de trabajo Philips QLAB del departamento de ecocardiografía del Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición Salvador Zubirán
5. Finalización de la hospitalización del paciente al momento de recopilar los datos del estudio

**f. Criterios de exclusión:**

1. Enfermedad renal crónica terminal (TFG  $<15\text{ml}/\text{min}/\text{m}^2$ ) en terapia de reemplazo renal.
2. Causa de la neumonía un microorganismo diferente a SARS-COV2.
3. Expediente clínico electrónico incompleto.
4. Referencia a otra institución médica a continuar tratamiento.
5. Imágenes ecocardiográficas de mala calidad para su interpretación.

### **g. Recolección de datos**

Se revisaron los expedientes electrónicos de los pacientes que cumplieron los criterios de selección, y se colectaron en una base de datos electrónica las siguientes variables:

#### *Variables demográficas:*

• Edad (años), variable continua, (mediana, rango intercuartilar).
• Sexo. variable categórica, (masculino o femenino).
• Tabaquismo, variable categórica, (número de pacientes), (porcentaje).
• Índice de masa corporal (IMC), variable continua, (mediana, rango intercuartilar).
• Superficie corporal (m <sup>2</sup> ), variable continua, (mediana, rango intercuartilar).
• Índice de Charlson: predictor de supervivencia a 10 años en pacientes con múltiples comorbilidades, estima el porcentaje de supervivencia a los 10 años. (puntaje), variable continua, (mediana, rango intercuartilar).

#### *Comorbilidades:*

• Obesidad, variable categórica, (número de pacientes), (porcentaje).
• Diabetes, variable categórica, (número de pacientes), (porcentaje).
• Hipertensión, variable categórica, (número de pacientes), (porcentaje).
• Infarto al miocardio, variable categórica, (número de pacientes), (porcentaje).
• Enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC), variable categórica, (número de pacientes), (porcentaje).
• Enfermedad renal crónica (ERC), variable categórica. (número de pacientes), (porcentaje).

*Manifestaciones clínicas y días de síntomas:*

• Fiebre, variable categórica, (número de pacientes), (porcentaje).
• Tos, variable categórica, (número de pacientes), (porcentaje).
• Malestar general, variable categórica, (número de pacientes), (porcentaje).
• Mialgias, variable categórica. (número de pacientes), (porcentaje).
• Faringodinia, variable categórica, (número de pacientes), (porcentaje).
• Rinorrea, variable categórica, (número de pacientes), (porcentaje).
• Cefalea, variable categórica, (número de pacientes), (porcentaje).
• Disnea, variable categórica, (número de pacientes), (porcentaje).
• Diarrea, variable categórica, (número de pacientes), (porcentaje).
• Anosmia, variable categórica, (número de pacientes), (porcentaje).
• Días de síntomas a ingreso, variable continua (número de días desde el inicio de los síntomas hasta la fecha de ingreso al hospital).

*Puntajes de gravedad:*

- Escala NEWS 2: escala que estratifica el riesgo clínico de los pacientes en 4 grupos: bajo (0-4 puntos), bajo-intermedio (3 puntos en cualquier parámetro individual), intermedio (5-6 puntos) y alto riesgo ( $\geq 7$  puntos), de acuerdo a parámetros clínicos y signos vitales. Según el riesgo ofrece recomendaciones del monitoreo del paciente y el nivel de atención médica que requiere, variable continua (mediana, rango intercuartilar).
- Escala ABC-GOALS: escala que predice el riesgo de admisión a la unidad de terapia intensiva en pacientes con COVID-19, toma en cuenta parámetros clínicos y laboratoriales, estratifica a los pacientes en 3 niveles de riesgo: bajo (0-3 puntos, riesgo de admisión 4%), moderado (4-9 puntos, riesgo de admisión 35%), alto ( $\geq 10$  puntos, riesgo de admisión 81%), variable continua, (mediana, rango intercuartilar).
- Escala COVID GRAM: escala que identifica a los pacientes con neumonía por SARS-COV2 y el riesgo de enfermedad crítica, la cual definieron como admisión a la unidad de terapia intensiva, ventilación mecánica invasiva o muerte, toma en cuenta antecedentes, parámetros clínicos, exámenes de laboratorio y estudios de imagen. Estratifica a los pacientes en 3 grupos de riesgo: bajo ( $< 1.7\%$ ), intermedio ( $1.7\% - < 40.4\%$ ) y alto ( $\geq 40.4\%$ ), variable continua, (mediana, rango intercuartilar).

### *Exámenes iniciales:*

<ul style="list-style-type: none"><li>• Creatina fosfocinasa (CPK) (U/L), variable continua, (mediana, rango intercuartilar).</li></ul>
<ul style="list-style-type: none"><li>• Deshidrogenasa láctica (DHL) (U/L), variable continua, (mediana, rango intercuartilar).</li></ul>
<ul style="list-style-type: none"><li>• Proteína C reactiva ultrasensible (PCR) (mg/dL), variable continua, (mediana, rango intercuartilar).</li></ul>
<ul style="list-style-type: none"><li>• Ferritina (ng/mL), variable continua, (mediana, rango intercuartilar).</li></ul>
<ul style="list-style-type: none"><li>• Troponina I de alta sensibilidad (pg/mL), variable continua, (mediana, rango intercuartilar).</li></ul>
<ul style="list-style-type: none"><li>• Troponina I de alta sensibilidad &gt;20 pg/mL, variable continua, (mediana, rango intercuartilar).</li></ul>
<ul style="list-style-type: none"><li>• Fibrinógeno (mg/dL), variable continua, (mediana, rango intercuartilar).</li></ul>
<ul style="list-style-type: none"><li>• Dímero D (ng/mL), variable continua, (mediana, rango intercuartilar).</li></ul>

### *Tomografía de ingreso*

<ul style="list-style-type: none"><li>• Leve, moderada o grave, variable categórica, determinado por el grado de ocupación alveolar.</li></ul>
--

### *Sala de internamiento y manejo*

<ul style="list-style-type: none"><li>• Sala de internamiento: (UCI: unidad de cuidados intensivos, sala de hospitalización), variable categórica, (número de pacientes), (porcentaje).</li></ul>
<ul style="list-style-type: none"><li>• Ventilación mecánica invasiva, variable categórica, (número de pacientes), (porcentaje).</li></ul>
<ul style="list-style-type: none"><li>• Días de ventilación mecánica invasiva, variable continua, (número de días), (mediana, rango intercuartilar).</li></ul>

<ul style="list-style-type: none"> <li>• Días de hospitalización, variable continua, (número de días), (mediana, rango intercuartilar).</li> </ul>
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Muerte en UCI, variable categórica, (número de pacientes), (porcentaje).</li> </ul>
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Muerte en espera de UCI, variable categórica, (número de pacientes), (porcentaje).</li> </ul>
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Muerte no candidato, variable categórica, (número de pacientes), (porcentaje).</li> </ul>
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Muerte en piso, variable categórica, (número de pacientes), (porcentaje).</li> </ul>

*Peores exámenes de laboratorio durante su hospitalización*

<ul style="list-style-type: none"> <li>• BNP (pg/mL), variable continua, (mediana, rango intercuartilar).</li> </ul>
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Troponina I de alta sensibilidad (pg/mL), variable continua, (mediana, rango intercuartilar).</li> </ul>
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Troponina I de alta sensibilidad &gt;20 pg/mL, variable continua, (número de pacientes), (porcentaje).</li> </ul>
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Fibrinógeno (mg/dL), variable continua, (mediana, rango intercuartilar).</li> </ul>
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Dímero D (ng/mL), variable continua, (mediana, rango intercuartilar).</li> </ul>
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Creatina fosfocinasa (CPK) (U/L), variable continua, (mediana, rango intercuartilar).</li> </ul>
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Deshidrogenasa láctica (DHL) (U/L), variable continua, (mediana, rango intercuartilar).</li> </ul>
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Proteína C reactiva ultrasensible (PCR) (mg/dL), variable continua, (mediana, rango intercuartilar).</li> </ul>
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Ferritina (ng/mL), variable continua, (mediana, rango intercuartilar).</li> </ul>

*Variables del ecocardiograma (mediciones de acuerdo a las guías de la sociedad americana de ecocardiografía):*

<ul style="list-style-type: none"> <li>• Dilatación del ventrículo izquierdo (por diámetro telediastólico y telesistólico), variable categórica, (número de pacientes), (porcentaje).</li> </ul>
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Geometría (normal, hipertrofia concéntrica, remodelamiento concéntrico, hipertrofia excéntrica, remodelamiento excéntrico), variable categórica, (número de pacientes), (porcentaje).</li> </ul>
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Fracción de eyección del ventrículo izquierdo (FEVI) (%), variable continua, (mediana, rango intercuartilar).</li> </ul>
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Disfunción del ventrículo izquierdo (FEVI &lt;50%), variable categórica, (número de pacientes), (porcentaje).</li> </ul>
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Contractilidad (normal, hipocinesia generalizada, alteraciones segmentarias en la movilidad, movimiento septal anormal), variable continua, (número de pacientes), (porcentaje).</li> </ul>
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Diastología (grado 0: normal, grado I: relajación lenta, grado II: pseudonormal, grado III: restrictivo reversible), variable categórica, (número de pacientes), (porcentaje).</li> </ul>
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Dilatación del ventrículo derecho (por diámetro telediastólico basal o medio del ventrículo derecho), variable categórica, (número de pacientes), (porcentaje).</li> </ul>
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Cambio del área fraccional del ventrículo derecho (CAF) (%), variable continua, (mediana, rango intercuartilar).</li> </ul>
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Excursión sistólica del plano lateral del anillo tricúspideo (TAPSE) (mm), variable continua, (mediana, rango intercuartilar).</li> </ul>
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Onda S´ (pico de velocidad del Doppler pulsado a nivel anular (S´) (cm/seg), variable continua, (mediana, rango intercuartilar).</li> </ul>
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Disfunción del ventrículo derecho (definido por CAF &lt;35%, interdependencia ventricular o dilatación del ventrículo derecho), variable categórica, (número de pacientes), (porcentaje).</li> </ul>

<ul style="list-style-type: none"> <li>• Interdependencia ventricular (definido por un índice de excentricidad sistólico o diastólico &gt;1: radio entre la distancia anteroposterior del ventrículo izquierdo y la distancia septolateral), variable continua, (número de pacientes), (porcentaje).</li> </ul>
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Hipocinesia de la pared lateral del ventrículo derecho (por valoración visual de la motilidad por ecocardiografista experto), variable categórica, (número de pacientes), (porcentaje).</li> </ul>
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Vena cava inferior (grado 0: menor a 21 mm, colapso más del 50%, grado 1: menor a 21 mm, colapso menos del 50%, grado 2: mayor a 21 mm, colapso más del 50%, grado 3: mayor a 21 mm, colapsa menos del 50%), variable categórica, (número de pacientes), (porcentaje).</li> </ul>
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Dilatación de la aurícula derecha (área telesistólica mayor a 18 cm<sup>2</sup>), variable categórica, (número de pacientes), (porcentaje).</li> </ul>
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Aurícula izquierda (área en cm<sup>2</sup>), variable continua, (mediana, rango intercuartilar).</li> </ul>
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Derrame pericárdico (Leve: &lt;10 mm, moderado 10-20 mm, grave &gt;20 mm, taponamiento cardíaco), variable categórica, (número de pacientes), (porcentaje).</li> </ul>
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Ecocardiograma normal (definido por ecocardiografista experto), variable categórica, (número de pacientes), (porcentaje).</li> </ul>

*Desenlaces renales:*

<ul style="list-style-type: none"> <li>• Lesión renal aguda, variable categórica, (número de pacientes), (porcentaje).</li> </ul>
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Clasificación (KDIGO 1, KDIGO 2, KDIGO 3), variable categórica, (número de pacientes), (porcentaje).</li> </ul>
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Terapia de reemplazo renal, variable categórica, (número de pacientes), (porcentaje).</li> </ul>

<ul style="list-style-type: none"> <li>• Tipo de terapia de reemplazo renal (terapia de reemplazo renal continua (CRRT); diálisis sostenida de baja eficiencia (SLED); Hemodiálisis intermitente (HD)), variable categórica, (número de pacientes), (porcentaje).</li> </ul>
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Indicación de terapia de reemplazo renal: sobrecarga de volumen, hiperkalemia, variable categórica, (número de pacientes), (porcentaje).</li> </ul>

*Otros desenlaces y eventos adversos cardiovasculares mayores*

<ul style="list-style-type: none"> <li>• Defunción, variable categórica, (número de pacientes), (porcentaje).</li> </ul>
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Días de sobrevida, variable continua, (número de días), (mediana, rango intercuartilar).</li> </ul>
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Eventos adversos cardiovasculares mayores (MACE), variable categórica, (número de pacientes), (porcentaje).</li> </ul>
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Tipo de MACE (ninguno, tromboembolia pulmonar, infarto agudo al miocardio, miocardiopatía por estrés, taponamiento cardíaco, enfermedad vascular cerebral), variable categórica, (número de pacientes), (porcentaje).</li> </ul>

*Descripción de técnicas que se utilizaron en la medición de las variables:*

Las imágenes obtenidas del ecocardiograma mediante un transductor sectorial se almacenaron y posteriormente se analizaron en la estación de trabajo Philips QLAB, después se obtuvieron las mediciones estándar de forma cuantitativa.

## **6. Análisis Estadístico**

Se utilizó estadística descriptiva para el análisis de las variables. Las variables cuantitativas se describieron en media y desviación estándar, o mediana y rango intercuartilar de acuerdo a su distribución, evaluada previamente mediante la prueba de Kolmogorov-Smirnov. Las variables categóricas se describieron con frecuencias y porcentajes.

El desenlace principal fue evaluar la asociación entre los parámetros ecocardiográficos anormales y lesión renal aguda en pacientes hospitalizados con COVID 19, para el análisis de factores asociados, se utilizó un análisis de regresión logística univariada y multivariada.

Se realizaron gráficos de Kaplan y Meier para evaluar las alteraciones ecocardiográficas del ventrículo derecho, asociadas con lesión renal aguda a través del tiempo.

Se utilizó regresión de Cox como modelo predictivo de las alteraciones ecocardiográficas del ventrículo derecho relacionadas con el tiempo al desarrollo de lesión renal aguda, con análisis ajustado a otros factores para determinar el papel independiente de estos hallazgos como predictor de lesión renal aguda.

Se consideró significativo un valor de  $p < 0.05$ .

El análisis se realizó en el software de SPSS versión 22 (IBM, Armonk NY, USA).

## 7. Resultados

### 7.1. Descripción de la población

Se incluyeron en el estudio un total de 140 pacientes hospitalizados por COVID-19 en el periodo de tiempo de reclutamiento, y a quienes se les realizó un ecocardiograma durante su internamiento. La mediana de edad fue de 60 años (rango intercuartilar [RIC] 49-69), 89 (64%) fueron hombres, de los cuales 33 (24%) fueron manejados en sala de hospitalización general, y 107 (76%) requirieron un manejo en sala de cuidados intensivos, 87 (62%) requirieron ventilación mecánica invasiva. 63 (45%) eran obesos. En cuanto a las manifestaciones clínicas, 117 presentaron disnea (84%), 103 tos (74%), 93 fiebre (66%) y 83 malestar general (59%). La mayoría de nuestra cohorte eran pacientes graves, la mediana del NEWS score fue de 8 puntos (rango intercuartilar [RIC] 7-9), y ABC GOALS de 10 puntos (rango intercuartilar [RIC] 8-12). El resto de las características generales de estos pacientes se muestran en la Tabla 1.

**Tabla 1. Características basales de los pacientes**

Variables	Todos N=140
<b>Demográficas</b>	
Edad, años	60 (49-69)
Sexo masculino	89 (64)
Tabaquismo	33 (24)
Índice de masa corporal, kg/m <sup>2</sup>	29.2 (25.0-33.2)
Área de superficie corporal, m <sup>2</sup>	1.9 (1.7-2.0)
Índice de Charlson, puntos	1 (0-3)
Obesidad	63 (45)
Diabetes	52 (37)
Hipertensión arterial sistémica	53 (38)
Infarto al miocardio	6 (4)
Enfermedad Pulmonar Obstructiva Crónica	5 (4)
Enfermedad renal crónica	13 (9)

<b>Manifestaciones clínicas</b>	
Fiebre	93 (66)
Tos	103 (74)
Malestar general	83 (59)
Mialgias	29 (21)
Faringodinia	44 (31)
Rinorrea	23 (16)
Cefalea	54 (39)
Disnea	117 (84)
Diarrea	30 (21)
Anosmia	19 (14)
Días del inicio de síntomas al ingreso	8 (6-12)
<b>Puntajes de gravedad al ingreso a urgencias</b>	
NEWS2, puntos	8 (7-9)
ABC-GOALS, puntos	10 (8-12)
COVID-GRAM, puntos	1474 (1206-1675)
COVID-GRAM, % riesgo de ingreso a UCI	47 (20-69)
<b>Exámenes iniciales</b>	
Creatinina fosfokinasa, U/L	125 (66-252)
Deshidrogenasa láctica, U/L	460 (340-646)
Proteína C reactiva, mg/dL	22 (16.6-32.0)
Ferritina, ng/mL	584 (329-1142)
Troponina I, pg/mL	21 (7-136)
Troponina I > 20pg/mL	73 (52)
Fibrinógeno, mg/dL	703 (462-835)
Dímero D, ng/mL	1422 (821-6199)
<b>Gravedad de la Neumonía en la tomografía de ingreso</b>	
Leve	11 (8)
Moderada	9 (6)
Grave	120 (86)
<b>Sala internamiento y manejo</b>	
Unidad de Cuidados Intensivos	107 (76)
Sala de hospitalización	33 (24)

<b>Ventilación mecánica invasiva</b>	87 (62)
<b>Días de ventilación mecánica</b>	16 (11-23)
<b>Días de hospitalización</b>	19 (9-29)
<b>Muerte en UCI</b>	27 (19)
<b>Muerte en espera de ingreso a UCI</b>	15 (11)
<b>Muerte no candidato</b>	4 (3)
<b>Muerte súbita piso</b>	5 (4)
<b>Peores exámenes durante el internamiento</b>	
<b>Péptido Auricular Natriurético, pg/mL</b>	181 (67-584)
<b>Troponina I, pg/mL</b>	68 (10-308)
<b>Troponina I &gt;20pg/mL</b>	91 (65)
<b>Fibrinógeno, mg/dL</b>	759 (533-871)
<b>Dímero D, ng/mL</b>	9042 (2837-25240)
<b>Creatinina fosfoquinasa, U/L</b>	547 (150-1498)
<b>Deshidrogenasa láctica, U/L</b>	517 (381-684)
<b>Proteína C reactiva, mg/dL</b>	16.7 (11.3-27.7)
<b>Ferritina, ng/mL</b>	881 (479-1462)

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

## 7.2. Hallazgos de ecocardiograma en la población completa

De los 140 pacientes, 48 (34%) tenía un ecocardiograma normal, la mayoría tenía una función sistólica del ventrículo izquierdo normal, mediana de FEVI 60% (rango intercuartilar [RIC] 55-65), 100 (71%) tenían disfunción diastólica grado 1 (patrón de relajación lenta), las alteraciones ecocardiográficas que consideramos significativas ya que se ha demostrado que se asocian a peores desenlaces fueron las del ventrículo derecho, 77 (55%) tenía dilatación del ventrículo derecho, 46 (33%) interdependencia ventricular y la mediana de CAF (cambio del área fraccional del ventrículo derecho) fue de 37% (rango intercuartilar [RIC] 30-44). El resto de los hallazgos ecocardiográficos se muestra en la Tabla 2.

**Tabla 2. Hallazgos ecocardiográficos generales.**

<b>Variables</b>	<b>n=140</b>
Dilatación del VI	7 (5)
<b>Geometría VI</b>	
Normal	34 (24)
Remodelamiento excéntrico	5 (4)
Remodelamiento concéntrico	86 (61)
Hipertrofia excéntrica	2 (1)
Hipertrofia concéntrica	13 (9)
Fracción de eyección del ventrículo izquierdo	60 (55-65)
Disfunción del ventrículo izquierdo	18 (13)
<b>Contractilidad</b>	
Normal	83 (59)
Hipocinesia generalizada	5 (4)
Alteraciones segmentarias	16 (11)
Movimiento septal anormal	36 (26)
<b>Diastología</b>	
Normal	35 (25)
Grado 1	100 (71)
Grado 2	1 (1)
Grado 3	4 (3)
<b>Ventrículo derecho</b>	
Dilatación del ventrículo derecho	77 (55)
Fracción de acortamiento (CAF)	37 (30-44)
TAPSE, mm	20 (18-23)
“s” tricúspidea, cm/seg	12 (10-15)
Disfunción ventrículo derecho	55 (39)
Interdependencia	46 (33)
Hipocinesia lateral	45 (32)
<b>VCI y otros</b>	
<21mm colapso >50%	74 (53)
<21mm colapso <50%	31 (22)

>21mm colapso >50%	8 (6)
>21mm colapso <50%	27 (19)
Aurícula derecha dilatada	30 (21)
Aurícula izquierda, área cm <sup>2</sup>	14 (12-17)
Derrame pericárdico	23 (16)
Leve	22 (16)
Grave	1 (1)
Ecocardiograma normal	48 (34)

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

Abreviaturas. CAF: cambio del área fraccional del ventrículo derecho, TAPSE: excursión sistólica del plano lateral del anillo tricúspideo, "S" tricúspidea: pico de velocidad del Doppler pulsado a nivel anular

### 7.3. Desenlaces renales y mortalidad en la población completa

Del total de nuestra cohorte, 84 pacientes (62%) presentó algún grado de lesión renal aguda, en su mayoría KDIGO 1 (46 casos) y 38 casos de lesión renal significativa, definida en nuestra cohorte como KDIGO 2 y 3, ya que son las que tienen peores desenlaces. Solo 5 pacientes (4%) tuvieron necesidad de terapia de reemplazo renal y la indicación más común de la misma fue sobrecarga de volumen. La mortalidad de nuestra cohorte fue del 37%. El resto de los desenlaces y eventos cardiovasculares mayores se muestra en la Tabla 3.

**Tabla 3. Desenlaces renales, mortalidad y eventos adversos cardiovasculares mayores**

Variables	Todos n=140
<b>Desenlaces renales</b>	
<b>Lesión renal aguda</b>	84 (62)
<b>KDIGO 1</b>	46 (34)
<b>KDIGO 2</b>	16 (12)
<b>KDIGO 3</b>	22 (16)

<b>Terapia de reemplazo renal</b>	5 (4)
<b>CRRT /SLED / IHD</b>	2 (40) / 1 (20) / 2 (40)
<b>Sobrecarga/hiperkalemia</b>	4 (80) /1 (20)
<b>Otros desenlaces y MACE</b>	
<b>Defunción</b>	52 (37)
<b>Días de sobrevida</b>	18 (9-29)
<b>Eventos Cardiovasculares mayores</b>	57 (41)
<b>Ninguno</b>	83 (59)
<b>Tromboembolismo Pulmonar</b>	43 (31)
<b>Infarto Agudo al Miocardio</b>	8 (6)
<b>Tako-tsubo</b>	1 (1)
<b>Tamponade cardiaco</b>	1 (1)
<b>Evento vascular cerebral</b>	4 (3)

Desenlaces renales, mortalidad y eventos adversos cardiovasculares mayores de la cohorte completa. *TRR: terapia de reemplazo renal, CRRT: terapia de reemplazo renal continua, SLED: diálisis sostenida de baja eficiencia, IHD: hemodiálisis intermitente. MACE: eventos adversos cardiovasculares mayores.*

#### 7.4. Descripción de la población de acuerdo al desarrolló de lesión renal aguda

En la tabla 4 podemos ver a los pacientes de nuestra cohorte separados en 2 grupos de acuerdo al grado de lesión renal: sin lesión renal o lesión renal no significativa (KDIGO 1) y lesión renal significativa (KDIGO 2 o 3). Como se puede observar fue más común la presencia de lesión renal aguda significativa en los pacientes con antecedente de enfermedad renal crónica ( $p=0.023$ ). Los pacientes con lesión renal significativa tenían puntaje más alto del ABC-GOALS ( $p=0.009$ ). Además, tomando en cuenta el peor valor de los exámenes de laboratorio durante su internamiento, los pacientes con lesión renal significativa, tenían niveles más elevados de BNP, mediana de 413pg/mL (rango intercuartilar [RIC] 135-856,  $p<0.001$ ); niveles más elevados de troponinas mediana de 133pg/mL (rango intercuartilar [RIC] 36-415,  $p=0.004$ ); el 89% de los pacientes con lesión renal significativa presentó lesión miocárdica definida en nuestra cohorte como Tnl (troponina I de alta sensibilidad)

mayor a 20 pg/mL, por los valores de la percentil 99 para hombres y mujeres del ensayo que se utiliza en nuestro instituto. Además, podemos ver claramente como los pacientes con lesión renal significativa presentaron niveles más altos de marcadores de inflamación como DHL y PCR estadísticamente significativo.

**Tabla 4. Resultados de acuerdo al grado de lesión renal aguda**

<b>Variables</b>	<b>Todos n=140</b>	<b>Sin LRA o LRA KDIGO 1 n=97</b>	<b>LRA KDIGO 2 o 3 n=38</b>	<b>Valor p</b>
Edad, años	60 (49-69)	60 (46-68)	62 (55-71)	0.118
Sexo masculino	89 (64)	65 (67)	22 (58)	0.320
Tabaquismo	33 (24)	24 (25)	7 (18)	0.432
Índice de masa corporal	29.2 (25.0-33.2)	28.7 (25.1-32.5)	31.2 (26.3-35.9)	0.105
Área superficie corporal	1.9 (1.7-2.0)	1.87 (1.7-2.02)	1.88 (1.72-2.03)	0.845
Índice de Charlson	1 (0-3)	1 (0-2)	1 (1-3)	0.032
Obesidad	63 (45)	42 (43)	21 (55)	0.210
Diabetes	52 (37)	33 (34)	18 (47)	0.150
Hipertensión	53 (38)	32 (33)	17 (45)	0.202
Infarto al miocardio	6 (4)	4 (4)	2 (5)	0.773
EPOC	5 (4)	5 (5)	0 (0)	0.154
ERC,	13 (9)	2 (2)	5 (13)	0.023
<b>Scores de gravedad</b>				
NEWS2	8 (7-9)	8 (7-9)	8 (7-10)	0.337
ABC-GOALS	10 (8-12)	9 (8-12)	11 (9-12)	0.009
COVID-GRAM	1474 (1206-1675)	1441 (1206-1765)	1523 (1199-1645)	0.787
COVID-GRAM	47 (20-69)	42 (21-79)	53 (21-67)	0.889
<b>Peores exámenes de laboratorio</b>				
BNP, pg/mL	181 (67-584)	133 (47-344)	413 (135-856)	<0.001
Tnl, pg/mL	68 (10-308)	36 (7-257)	133 (36-415)	0.004
Tnl>20pg/mL	91 (65)	53 (55)	34 (89)	<0.001
Fibrinógeno, mg/dL	759 (533-871)	747 (492-858)	766 (583-893)	0.567
Dímero D, ng/mL	9042 (2837-25240)	10902 (2592-23779)	6647 (2781-32677)	0.949

<b>CPK, U/L</b>	547 (150-1498)	512 (142-1502)	744 (170-1724)	0.605
<b>DHL, U/L</b>	517 (381-684)	508 (372-646)	592 (418-776)	0.050
<b>PCR, mg/dL</b>	16.7 (11.3-27.7)	20.0 (15.5-31.4)	28.3 (20.7-33.1)	0.018
<b>Ferritina, ng/mL</b>	881 (479-1462)	785 (421-1456)	993 (500-1654)	0.261

Abreviaciones. EPOC, enfermedad pulmonar obstructiva crónica; ERC, enfermedad renal crónica, BNP, péptido auricular natriurético B; Tnl, troponina I de alta sensibilidad.

### 7.5. Parámetros ecocardiográficos en pacientes con lesión renal aguda

En cuanto a los parámetros ecocardiográficos (Tabla 5). Podemos ver que en el grupo de lesión renal significativa los parámetros de función ventricular derecha fueron peores: mediana de CAF de 33% (rango intercuartilar [RIC] 23-39) versus 38% (rango intercuartilar [RIC] 32-44) en el grupo sin lesión renal o lesión renal no significativa, (valor de p 0.004), además en el grupo de lesión renal significativa el 50% de los pacientes presentó interdependencia ventricular versus 26% en el otro grupo, (valor de p 0.010).

**Tabla 5. Parámetros ecocardiográficos de acuerdo al grado de lesión renal**

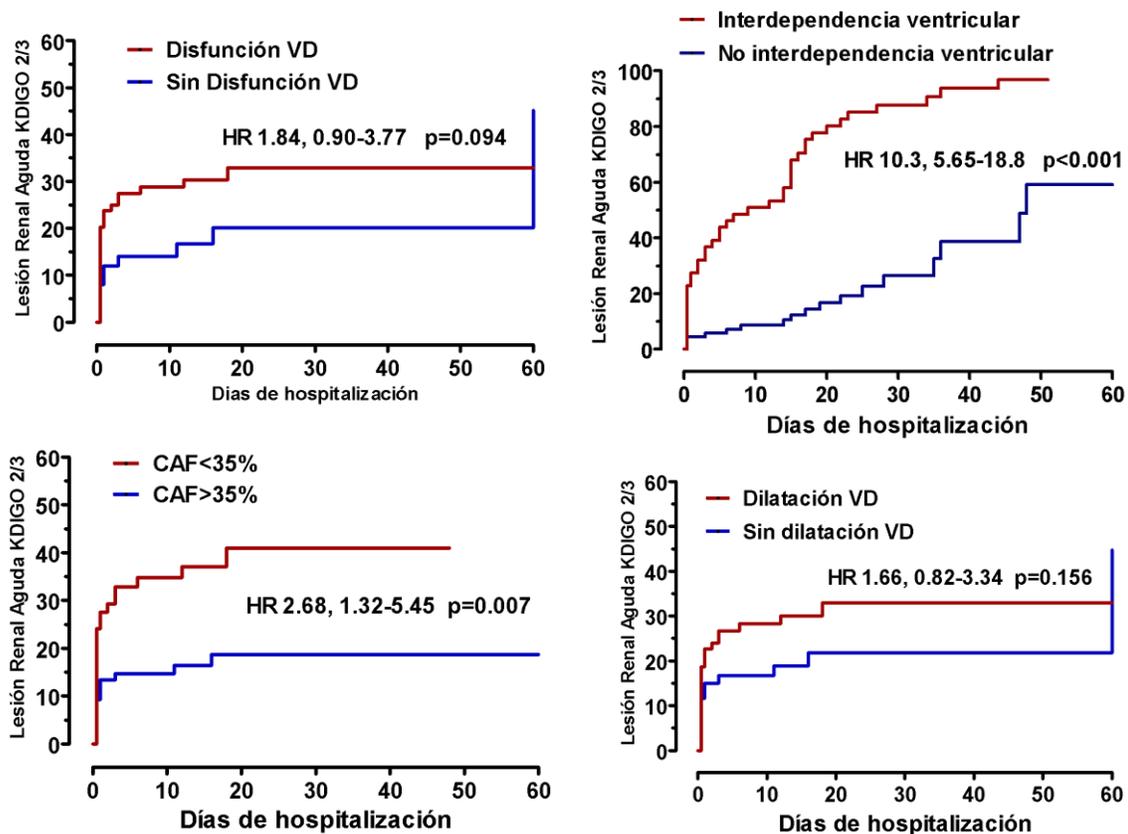
<b>Parámetro</b>	<b>Todos n=140</b>	<b>Sin LRA o LRA KDIGO 1 n=97</b>	<b>LRA KDIGO 2 o 3 n=38</b>	<b>Valor p</b>
<b>Dilatación del ventrículo izquierdo</b>	7 (5)	5 (5)	1 (3)	0.522
<b>Geometría del Ventrículo Izquierdo</b>				
<b>Normal</b>	34 (24)	26 (27)	7 (18)	0.422
<b>Remodelamiento excéntrico</b>	5 (4)	5 (5)	0 (0)	-
<b>Remodelamiento concéntrico</b>	86 (61)	57 (59)	27 (71)	-
<b>Hipertrofia excéntrica</b>	2 (1)	1 (1)	1 (3)	-
<b>Hipertrofia concéntrica</b>	13 (9)	8 (8)	3 (8)	-
<b>Fracción de Eyección del VI, %</b>	60 (55-65)	60 (55-65)	60 (55-65)	0.978
<b>Disfunción del VI</b>	18 (13)	13 (13)	4 (11)	0.651
<b>Contractilidad</b>				
<b>Normal</b>	83 (59)	62 (64)	18 (47)	0.084

<b>Hipocinesia generalizada</b>	5 (4)	2 (2)	2 (5)	-
<b>Alteraciones segmentarias</b>	16 (11)	13 (13)	3 (8)	-
<b>Movimiento septal anormal</b>	36 (26)	20 (21)	15 (39)	-
<b>Diastología</b>				
<b>Normal</b>	35 (25)	24 (25)	9 (24)	0.641
<b>Grado 1</b>	100 (71)	69 (71)	29 (76)	-
<b>Grado 2</b>	1 (1)	-	-	-
<b>Grado 3</b>	4 (3)	4 (4)	-	-
<b>Ventrículo derecho</b>				
<b>Dilatación del ventrículo derecho</b>	77 (55)	51 (53)	23 (61)	0.404
<b>Cambio de Área Fraccional, %</b>	37 (30-44)	38 (32-44)	33 (23-39)	0.004
<b>TAPSE, mm</b>	20 (18-23)	20 (18-23)	19 (17-21)	0.289
<b>“s” tricuspídea, cm/seg</b>	12 (10-15)	12 (10-15)	13 (10-16)	0.282
<b>Disfunción del ventrículo derecho</b>	55 (39)	35 (36)	19 (50)	0.138
<b>Interdependencia</b>	46 (33)	26 (27)	19 (50)	0.010
<b>Hipocinesia lateral</b>	45 (32)	28 (29)	17 (45)	0.079
<b>Vena Cava Inferior</b>				
<b>Diámetro &lt;21mm colapso &gt;50%</b>	74 (53)	53 (55)	18 (47)	0.525
<b>Diámetro &lt;21mm colapso &lt;50%</b>	31 (22)	21 (22)	9 (24)	-
<b>Diámetro &gt;21mm colapso &gt;50%</b>	8 (6)	4 (4)	4 (11)	-
<b>Diámetro &gt;21mm colapso &lt;50%</b>	27 (19)	19 (20)	7 (18)	-
<b>Aurícula derecha dilatada</b>	30 (21)	20 (21)	10 (26)	0.474
<b>Aurícula izquierda, área cm<sup>2</sup></b>	14 (12-17)	15 (12-18)	13 (11-17)	0.090
<b>Derrame pericárdico</b>	23 (16)	16 (16)	6 (16)	0.253
<b>Leve</b>	22 (16)	16 (16)	5 (13)	-
<b>Grave</b>	1 (1)	-	1 (3)	-
<b>Ecocardiograma normal</b>	48 (34)	35 (36)	12 (32)	0.621

Parámetros ecocardiográficos de acuerdo a la presencia de lesión renal significativa (KDIGO 2 o 3) o aquellos sin lesión renal o lesión renal KDIGO1. VI: ventrículo izquierdo, FEVI: fracción de eyección del ventrículo izquierdo, CAF: cambio del área fraccional del ventrículo derecho, TAPSE: excursión sistólica del plano lateral del anillo tricúspideo, “S” tricúspidea: pico de velocidad del Doppler pulsado a nivel anular, VD: ventrículo derecho.

El riesgo de lesión renal aguda significativa (etapa KDIGO 2/3) fue mayor en aquellos pacientes con disfunción del ventrículo derecho. En el análisis de Kaplan-Meier se puede observar la asociación de lesión renal de acuerdo a los parámetros ecocardiográficos de disfunción ventricular derecha (Figura 1). En el panel 1 se definió disfunción del ventrículo derecho con cualquiera de los siguientes parámetros: CAF <35%, interdependencia ventricular o dilatación del ventrículo derecho. En el panel 2 se definió de acuerdo a la presencia de interdependencia ventricular. En el panel 3 con CAF <35% y en el panel 4 con dilatación del ventrículo derecho. Los parámetros ecocardiográficos asociados a lesión renal aguda significativa fueron la interdependencia ventricular, (HR 10.3 (IC 95%, 5.65-18.8), estadísticamente significativo, valor de  $p < 0.001$ ). (Figura 1, panel 2). Así como la CAF <35% (HR 2.68, IC 95% 1.32-5.45), valor de  $P$  0.007. (Figura 1, panel 3). La dilatación del ventrículo derecho no alcanzó significancia estadística.

**Figura 1. Análisis de Kaplan-Meier para el desarrollo de lesión renal aguda grave**



Análisis de Kaplan-Meier que muestra el cociente de riesgo de lesión renal significativa (KDIGO 1 y 2), de acuerdo a los parámetros ecocardiográficos de función ventricular derecha. Panel 1: disfunción del VD definida por interdependencia ventricular, CAF <35% o dilatación del VD. Panel 2: definida por interdependencia ventricular. Panel 3: definida por CAF <35%. Panel 4: definida por dilatación del VD. VD: *ventrículo derecho*, CAF: *cambio del área fraccional del ventrículo derecho*, HR: *cociente de riesgo*.

Debido a que el CAF y la interdependencia ventricular son parámetros que traducen el mismo evento (disfunción ventricular derecha), se realizaron 2 análisis multivariados por separado, para determinar el cociente de riesgo de cada parámetro con el desarrollo de lesión renal significativa, con análisis ajustado a otros factores: la presencia de tromboembolia pulmonar vs no tromboembolia pulmonar y la presencia de ventilación mecánica invasiva vs no ventilación mecánica invasiva.

En el primer análisis multivariado (Tabla 6), podemos observar que independientemente de la presencia de tromboembolia pulmonar o ventilación mecánica invasiva, la interdependencia ventricular aumenta el riesgo de lesión renal significativa, (HR 2.27, IC 95% 1.11-4.61, p=0.02).

**Tabla 6.** Análisis multivariado 1. Factores asociados a lesión renal aguda significativa (KDIGO 2 o 3)

<b>Factores</b>	<b>Cociente de riesgo</b>	<b>Valor de p</b>	<b>Intervalo de confianza 95%</b>
<b>Interdependencia ventricular, vs no interdependencia</b>	2.27	0.02	1.11-4.61
<b>TEP, vs no TEP</b>	0.88	0.74	0.41-1.87
<b>VMI, vs no VMI</b>	0.94	0.87	0.47-1.88

Análisis multivariado (regresión de Cox), que muestra el cociente de riesgo de acuerdo a la presencia o ausencia de diversos factores: interdependencia ventricular, TEP y VMI. TEP *tromboembolia pulmonar*, VMI: *ventilación mecánica invasiva*.

En el segundo análisis multivariado (Tabla 7), se puede observar que independientemente de la presencia de tromboembolia pulmonar o ventilación mecánica invasiva, el CAF <35% aumenta el riesgo de lesión renal significativa (HR 2.43, IC 95% 1.17-5.04, p=0.01).

**Tabla 7.** Análisis multivariado 2. Factores asociados a lesión renal aguda significativa (KDIGO 2 o 3)

<b>Factores</b>	<b>Cociente de riesgo</b>	<b>Valor de p</b>	<b>Intervalo de confianza 95%</b>
<b>CAF &lt;35%, vs CAF &gt;35%</b>	2.43	0.01	1.17-5.04
<b>TEP, vs no TEP</b>	0.95	0.89	0.46-1.96
<b>VMI, vs no VMI</b>	0.92	0.81	0.45-1.84

Análisis multivariado, (regresión de Cox), que muestra el cociente de riesgo de acuerdo a la presencia o ausencia de diversos factores: CAF, TEP y VMI. *CAF: cambio del área fraccional, TEP: tromboembolia pulmonar, VMI: ventilación mecánica invasiva.*

## **8. Discusión**

En esta cohorte de 140 pacientes hospitalizados con COVID-19, se encontró un ecocardiograma dentro de parámetros normales solamente en el 34% de los casos. Las anomalías más importantes se encontraron en los parámetros de función ventricular derecha: el 55% de los pacientes presentaron dilatación del ventrículo derecho, 33% interdependencia ventricular, y una mediana de CAF del 37%. La incidencia de lesión renal fue del 62%. Interesantemente, se encontró una asociación independiente entre los parámetros ecocardiográficos de función ventricular derecha y el desarrollo de lesión renal significativa, en particular el cambio del área fraccional y la interdependencia ventricular. A nuestro conocimiento, esta es la primera cohorte en México de pacientes con COVID-19, que evalúa la asociación de parámetros ecocardiográficos con lesión renal aguda.

En nuestro estudio fueron más comunes las alteraciones del ventrículo derecho que las del ventrículo izquierdo, que es similar a lo informado en otros estudios de alteraciones ecocardiográficas en COVID-19 <sup>19,20</sup>. Arguliam E *et al* reportó la presencia de lesión renal aguda en 72% de los pacientes con dilatación del ventrículo derecho, en comparación con 41% de los pacientes sin dilatación <sup>22</sup>.

En nuestro estudio encontramos una incidencia de lesión renal aguda del 62%, mientras que la lesión renal aguda grave (KDIGO 2 o 3) fue de 28%. Estas cifras se encuentran dentro de lo previamente reportado <sup>11,12,13</sup>. Los pacientes con lesión renal significativa en nuestra cohorte, se presentaron y tuvieron un pico máximo peor de BNP y de troponina I (lesión miocárdica aguda), lo cual puede traducir un mayor grado de disfunción ventricular derecha.

Como se mencionó, en este estudio se encontró una asociación entre algunos parámetros ecocardiográficos que evalúan la función ventricular derecha y el desarrollo de lesión renal aguda. El cambio del área fraccional (CAF) y el hallazgo de interdependencia ventricular son factores independientes asociados al desarrollo de lesión renal aguda grave. El CAF, ha demostrado en otros estudios, tener una mayor sensibilidad y especificidad como índice de función ventricular derecha longitudinal y radial. Por otra parte, el fenómeno de interdependencia ventricular ha

sido igualmente asociado con diversos grados de disfunción ventricular derecha y sobrecarga sistólica de cavidades derechas.

Es interesante, que otros índices tradicionalmente utilizados para la valoración de la función ventricular derecha, como el TAPSE y la onda “S” tricúspidea, no tuvieron una asociación estadísticamente significativa con la lesión renal. Así mismo, la dilatación de las cavidades derechas no tuvo ninguna asociación independiente con la lesión renal aguda. Esto sugiere, que algunos de estos índices, pueden modificarse en padecimientos respiratorios graves como el COVID-19, en particular por la ventilación mecánica invasiva con presiones positivas elevadas. En estas condiciones, estos parámetros no traducen solamente cambios hemodinámicos, sino también cambios inducidos por la ventilación mecánica.

El ventrículo derecho contiene 2 capas de fibras, una capa profunda de fibras longitudinales que genera el acortamiento de base a ápex y una superficial de fibras circunferenciales que genera engrosamiento interno <sup>25</sup>. El TAPSE y la velocidad de la onda “S” tricúspidea, solo representan el componente de acortamiento longitudinal del anillo tricúspideo de la contracción ventricular, en cambio la CAF evalúa el componente de acortamiento longitudinal, además del engrosamiento radial y la contribución del septum interventricular <sup>26</sup>. A diferencia del TAPSE y la velocidad de la onda “S” tricúspidea, la CAF correlaciona mejor con la fracción de eyección del ventrículo derecho por resonancia magnética <sup>26</sup>. La interdependencia ventricular, representa un componente de sobrecarga de presión y volumen del ventrículo derecho, la cual resulta del alargamiento progresivo de las dimensiones, tanto de la base al ápex, así como de la pared libre al septo interventricular, lo que genera que en la ventana paraesternal eje corto, el ventrículo izquierdo asuma forma de D, por desplazamiento del septo interventricular y pérdida progresiva de su convexidad, que correlaciona con sobrecarga de presión si sucede en telesístole o sobrecarga de volumen si sucede en telediástole <sup>26</sup>.

Diversos estudios han demostrado la relación de disfunción ventricular derecha con lesión renal aguda. En un estudio que evaluó el radio de presión auricular derecha, presión de enclavamiento pulmonar (RA:PCWP), el cual es un parámetro

hemodinámico que indica disfunción ventricular derecha, demostró que aquellos pacientes con un radio aumentado, presentaron mayor incidencia de lesión renal aguda y mayor mortalidad <sup>27</sup>. De acuerdo a un estudio de 1879 pacientes críticamente enfermos, se encontró que comparado con pacientes con función biventricular normal, aquellos pacientes con disfunción ventricular izquierda, derecha o biventricular presentaron mayor riesgo de lesión renal aguda, (riesgo ajustado 1.34 IC 95% 1-1.77, p 0.05; 1.35 IC 95% 0.9-2.1, p 0.14 y 1.67 IC 95% 1.23-2.31, p=0.002), respectivamente. Aquellos pacientes con disfunción ventricular derecha, presentaron más episodios de lesión renal aguda KDIGO III, además presentaron mayor mortalidad hospitalaria (OR 7.85 IC 95% 2.89-21.3, p <0.001) <sup>28</sup>. En cuanto a pacientes con COVID-19, en una cohorte retrospectiva de 214 pacientes, se encontró que la regurgitación tricúspidea moderada a grave (OR 6.63 IC 95% 2.58-17.2, p<0.001), la disfunción sistólica ventricular derecha moderada a grave (OR 7.71 IC 95% 2.56-23.22, p<0.001), se asociaron a mayor riesgo de terapia de reemplazo renal <sup>29</sup>.

Es bien conocido como la disfunción ventricular izquierda afecta la función renal, la disfunción del ventrículo derecho en pacientes con COVID-19 es causada por falla respiratoria hipoxémica, vasoconstricción y microtrombosis de los vasos pulmonares, estos eventos aumentan la poscarga del ventrículo derecho, lo que culmina en hipertensión pulmonar y regurgitación tricúspidea, con el consecuente aumento de la presión venosa central y transmisión de la presión a las venas renales. Como el riñón es un órgano encapsulado que no tiene espacio para expandirse, conforme aumenta la presión venosa, aumenta la presión hidrostática intersticial y en los capilares peritubulares, lo que genera un aumento en la presión de la arteriola eferente, que inicialmente causa hiperfiltración, sin embargo, si persiste el aumento de presión, disminuye la perfusión renal, la presión hidrostática glomerular y últimamente el filtrado glomerular, además el aumento progresivo de presión genera compresión de los capilares peritubulares, que resulta en disminución de la absorción y secreción tubular. Otros mecanismos fisiopatológicos establecidos son activación del sistema renina angiotensina aldosterona y sistema nervioso simpático, disfunción endotelial, inflamación y estrés oxidativo <sup>30-31</sup>.

Es bien conocido que la ventilación mecánica invasiva aumenta el riesgo de lesión renal aguda, en pacientes con COVID-19. En una cohorte retrospectiva de 379 pacientes críticamente enfermos con COVID 19, se encontró que la presencia de ventilación mecánica aumenta el riesgo de lesión renal aguda (OR 4.83 IC 95% 2.26-10.3) <sup>33</sup>. Por otra parte, hasta el 25% de los pacientes con COVID 19 presentan tromboembolia pulmonar, que se asocia a empeoramiento de la hipoxemia y más riesgo de falla ventricular derecha por aumento en la poscarga del ventrículo derecho, con el consecuente empeoramiento de la falla orgánica y peores desenlaces clínicos <sup>34</sup>. En nuestra cohorte encontramos que independientemente de la presencia de la presencia de ventilación mecánica invasiva o tromboembolia pulmonar, la disminución de la CAF con un punto de corte <35% o la presencia de interdependencia ventricular, se asocian con mayor riesgo de lesión renal aguda significativa (tabla 3 y tabla 4), por lo tanto, consideramos que es importante evaluar y optimizar la función del ventrículo derecho en pacientes con infección por SARS-COV2, para obtener mejores desenlaces clínicos.

A nuestro conocimiento este es el primer estudio cuyo objetivo principal fue buscar alteraciones ecocardiográficas asociadas a lesión renal aguda en pacientes hospitalizados con COVID-19.

Nuestro estudio tiene varias limitaciones. Primero, incluimos tanto pacientes críticamente enfermos y pacientes que no se encontraban en estado crítico, generando una población heterogénea; segundo, el tiempo de realización del ecocardiograma respecto a la evolución de la enfermedad no fue el mismo en todos los pacientes, ya que el criterio de inclusión solamente fue que tuvieran un ecocardiograma durante su estancia hospitalaria; tercero, debido a la pandemia y la seguridad del personal médico el protocolo del ecocardiograma fue un protocolo enfocado (POCUS), además que no se realizaron mediciones avanzadas como *strain* longitudinal por seguimiento de marcas, el cuál es un fuerte predictor de mortalidad en pacientes con COVID-19 <sup>32</sup>. Finalmente, se trata de un estudio unicéntrico.

## **8. Conclusiones**

En pacientes hospitalizados con COVID-19, el cambio del área fraccional y la interdependencia ventricular, se asocian al desarrollo de lesión renal aguda significativa, definida en nuestro estudio como etapas KDIGO 2 y KDIGO 3. Este estudio destaca la importancia del ecocardiograma transtorácico en pacientes hospitalizados con COVID-19, ya que aporta información clínica del estado hemodinámico del paciente, y ayuda a la toma de decisiones que tienen impacto en el pronóstico. Tenemos la hipótesis de que, en pacientes con falla ventricular derecha, orientar las intervenciones médicas a optimizar la función del ventrículo derecho y evitar la sobrecarga de volumen se asocia a mejores desenlaces renales y menor mortalidad.

## **9. 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: A review. *JAMA*. 2020;324(8):782–93.
2. Esaryk EE, Wesson P, Fields J, Rios-Fetchko F, Lindan C, Bern C, et al. Variation in SARS-CoV-2 infection risk and socioeconomic disadvantage among a Mayan-latinx population in Oakland, California. *JAMA Netw Open*. 2021;4(5):e2110789.
3. Zhu N, Zhang D, Wang W, Li X, Yang B, Song J, et al. A novel Coronavirus from patients with pneumonia in China, 2019. *N Engl J Med*. 2020;382(8):727–33.
4. Xu Z, Shi L, Wang Y, Zhang J, Huang L, Zhang C, et al. Pathological findings of COVID-19 associated with acute respiratory distress syndrome. *Lancet Respir Med*. 2020;8(4):420–2.
5. Hu B, Guo H, Zhou P, Shi Z-L. Characteristics of SARS-CoV-2 and COVID-19. *Nat Rev Microbiol*. 2021;19(3):141–54.
6. Wu Z, McGoogan JM. Characteristics of and important lessons from the Coronavirus disease 2019 (COVID-19) outbreak in China: Summary of a report of 72 314 cases from the Chinese center for disease control and prevention: Summary of a report of 72 314 cases from the Chinese center for disease control and prevention. *JAMA*. 2020;323(13):1239–42.
7. Olivás-Martínez A, Cárdenas-Fragoso JL, Jiménez JV, Lozano-Cruz OA, Ortiz-Brizuela E, Tovar-Méndez VH, 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.
8. Ronco C, Bellomo R, Kellum JA. Acute kidney injury. *Lancet*. 2019;394(10212):1949–64.
9. Summary of recommendation statements. *Kidney Int Suppl* (2011). 2012;2(1):8–12.
10. Verma S, Kellum JA. Defining acute kidney injury. *Crit Care Clin*. 2021;37(2):251–66.
11. 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(1):209–18.
12. Casas-Aparicio GA, León-Rodríguez I, Alvarado-de la Barrera C, González-Navarro M, Peralta-Prado AB, Luna-Villalobos Y, et al. Acute kidney injury in patients with severe COVID-19 in Mexico. *PLoS One*. 2021;16(2):e0246595.

13. Martínez-Rueda AJ, Álvarez RD, Méndez-Pérez RA, Fernández-Camargo DA, Gaytan-Arocha JE, Berman-Parks N, et al. Community- and hospital-acquired acute kidney injury in COVID-19: Different phenotypes and dismal prognosis. *Blood Purif.* 2021;1–11.
14. Qian J-Y, Wang B, Lv L-L, Liu B-C. Pathogenesis of acute kidney injury in Coronavirus Disease 2019. *Front Physiol.* 2021;12:586589.
15. Iskander J, Kelada P, Rashad L, Massoud D, Afdal P, Abdelmassih AF. Advanced echocardiography techniques: The future stethoscope of systemic diseases. *Curr Probl Cardiol.* 2021;(100847):100847.
16. Capotosto L, Nguyen BL, Ciardi MR, Mastroianni C, Vitarelli A. Heart, COVID-19, and echocardiography. *Echocardiography.* 2020;37(9):1454–64.
17. Yuan N, Wu S, Rader F, Siegel RJ. Determining which hospitalized Coronavirus disease 2019 patients require urgent echocardiography. *J Am Soc Echocardiogr.* 2021; 2021.03.010.
18. Chilazi M, Duffy EY, Thakkar A, Michos ED. COVID and cardiovascular disease: What we know in 2021. *Curr Atheroscler Rep.* 2021;23(7).
19. Dweck MR, Bularga A, Hahn RT, Bing R, Lee KK, Chapman AR, et al. Global evaluation of echocardiography in patients with COVID-19. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging.* 2020;21(9):949–58.
20. Shafiabadi Hassani N, Shojaee A, Khodaprast Z, Sepahvandi R, Shahrestanaki E, Rastad H. Echocardiographic features of cardiac injury related to COVID-19 and their prognostic value: A systematic review. *J Intensive Care Med.* 2021;36(4):500–8.
21. Li Y, Li H, Zhu S, Xie Y, Wang B, He L, et al. Prognostic value of right ventricular longitudinal strain in patients with COVID-19. *JACC Cardiovasc Imaging.* 2020;13(11):2287–99.
22. Argulian E, Sud K, Vogel B, Bohra C, Garg VP, Talebi S, et al. Right ventricular dilation in hospitalized patients with COVID-19 infection. *JACC Cardiovasc Imaging.* 2020;13(11):2459–61.
23. Han SS, Park S, Kang S-H, Cho G-Y, Kim DK, Kim S, et al. Usefulness of preoperative echocardiography to predict acute kidney injury and long-term mortality after coronary artery bypass grafting. *Am J Cardiol.* 2017;119(2):231–6.

24. Yu G, Cheng K, Liu Q, Lin X, Lin F, Wu W. Association between left ventricular diastolic dysfunction and septic acute kidney injury in severe sepsis and septic shock: A multicenter retrospective study. *Perfusion*. 2021;267659121988969.
25. Haddad F, Hunt SA, Rosenthal DN, Murphy DJ. Right ventricular function in cardiovascular disease, part I: Anatomy, physiology, aging, and functional assessment of the right ventricle: Anatomy, physiology, aging, and functional assessment of the right ventricle. *Circulation*. 2008;117(11):1436–48.
26. Rudski LG, Lai WW, Afilalo J, Hua L, Handschumacher MD, Chandrasekaran K, et al. Guidelines for the echocardiographic assessment of the right heart in adults: a report from the American Society of Echocardiography endorsed by the European Association of Echocardiography, a registered branch of the European Society of Cardiology, and the Canadian Society of Echocardiography. *J Am Soc Echocardiogr*. 2010;23(7):685–713; quiz 786–8.
27. Gajanana D, Mezue K, George J, Purushottam B, Wheeler D, Morris D et al. Effects of Pulmonary Hypertension on Kidney Function. *Clin Pulm Med* 2017;24:26-8.
28. Chen C, Lee J, Johnson A, Mark R, Celi L, Danziger J. Right Ventricular Function, Peripheral Edema, and Acute Kidney Injury in Critical Illness. *Kidney International Reports*. 2017;2(6):1059-1065.
29. Wats K, Rodriguez D, Prins KW, Sadiq A, Fogel J, Goldberger M, et al. Association of right ventricular dysfunction and pulmonary hypertension with adverse 30-day outcomes in COVID-19 patients. *Pulm Circ*. 2021 Apr;11(2):204589402110070.
30. Naranjo M, Lo KB, Mezue K, Rangaswami J. Effects of Pulmonary Hypertension and Right Ventricular Function in Short and Long-Term Kidney Function. *CCR*. 2018 Dec 11;15(1):3-11.
31. Husain-Syed F, Gröne H, Assmus B, Bauer P, Gall H, Seeger W, et al. Congestive nephropathy: a neglected entity? Proposal for diagnostic criteria and future perspectives. *ESC Heart Failure*. 2021 Feb;8(1):183-203.
32. Li Y, Li H, Zhu S, Xie Y, Wang B, He L, et al. Prognostic Value of Right Ventricular Longitudinal Strain in Patients With COVID-19. *JACC: Cardiovascular Imaging*. 2020 Nov;13(11):2287-99.
33. Geri G, Darmon M, Zafrani L, Fartoukh M, Voiriot G, Le Marec J, et al. Acute kidney injury in SARS-CoV2-related pneumonia ICU patients: a retrospective multicenter study. *Ann Intensive Care*. 2021 Dec;11(1).