



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO

FACULTAD DE MEDICINA
DIVISIÓN DE POSGRADO E INVESTIGACIÓN

INSTITUTO NACIONAL DE CIENCIAS MÉDICAS Y NUTRICIÓN SALVADOR ZUBIRÁN

LA DEXAMETASONA REDUCE LA LESIÓN RENAL AGUDA EN PACIENTES CON COVID-19 Y VENTILACIÓN MECÁNICA INVASIVA

.....

TESIS

PARA OBTENER EL TÍTULO DE
ESPECIALISTA EN NEFROLOGÍA

PRESENTA

DRA. NOEMI DEL TORO CISNEROS

TUTORES DE TESIS

DRA. OLYNKA VEGA VEGA

DR. JUAN MANUEL MEJÍA VILET

PROFESOR TITULAR DEL CURSO

DR. JOSÉ RICARDO CORREA ROTTER

Ciudad de México
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.

VºBº
Tesis



Dr. Sergio Ponce de León Rosales
Director de Enseñanza del INCMNSZ



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



Dr. Ricardo Correa-Rotter
Jefe del Departamento de Nefrología y Metabolismo Mineral del INCMNSZ



Dra. Olynka Vega Vega
Médico adscrito al Departamento de Nefrología y Metabolismo Mineral del INCMNSZ



Dr. Juan Manuel Mejía Vilet
Médico adscrito al Departamento de Nefrología y Metabolismo Mineral del INCMNSZ



Dra. Noemí del Toro Cisneros
Residente de tercer año de Nefrología

Índice

1.	Resumen	4
2.	Marco teórico	5
3.	Definición del problema	11
4.	Justificación	11
5.	Hipótesis	12
6.	Objetivos	12
7.	Material y métodos	12
8.	Resultados	15
9.	Discusión	27
10.	Conclusiones	30
11.	Referencias	31

1. Resumen

Objetivo: Identificar la incidencia de la lesión renal aguda (LRA) y los factores de riesgo (FR) asociados a su desarrollo en pacientes con COVID-19 y ventilación mecánica invasiva (VMI) hospitalizados en el Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición “Salvador Zubirán” (INCMNSZ) de marzo 2020 a enero 2021.

Material y métodos: Cohorte prospectiva en la cual se registraron variables demográficas, comorbilidades, tratamientos farmacológicos previos, datos clínicos, de laboratorio, hallazgos de imagen, uso de ventilación mecánica, vasopresores, desarrollo de LRA y tratamientos recibidos durante estancia y evolución del paciente.

Resultados: Se incluyeron 552 pacientes, 397 (72%) hombres, con una mediana de edad de 53 años (rango intercuartilar [RIC] 44-63). La mayoría de los pacientes contaba con al menos una comorbilidad (n=437, 79.2%). Un total de 311 (56%) pacientes desarrollaron LRA, 115 (37%) estadio 1, 75 (24%) estadio 2 y 121 (39%) 3. En el análisis multivariado los factores de riesgo más fuertemente asociados al desarrollo de LRA estadio 2 y 3 fueron: edad (OR 1.02, IC 95% 1.00-1.05), índice de masa corporal (OR 1.07, IC 95% 1.04-1.11), glucosa al ingreso a la Unidad de Terapia Intensiva (UTI) (OR 1.00, 95% 1.001-1.005), SOFA al ingreso a UTI (OR 1.22, IC 95% 1.11-1.35) y el requerimiento de vasopresores (OR 1.89, IC 95% 1.02-3.52). El tratamiento con dexametasona (OR 0.34; IC del 95%: 0.23-0.51) se asoció a menor desarrollo de LRA. El 14.8% de los pacientes con LRA requirieron terapia de soporte renal (TSR), y de ellos, el 45.7% fallecieron. La mortalidad en general de los pacientes con VMI fue del 38.9% y del 47.6% en los que desarrollaron LRA. El uso rutinario de la dexametasona se asoció a una disminución en el riesgo de LRA (44.2% de LRA en pacientes con dexametasona vs 67.7% en aquellos sin dexametasona, OR 0.34, 0.23-0.51, p<0.001), menor gravedad de la LRA (estadio 1: 19.5% vs 22.1%, estadio 2: 9.4% vs 17.5%, y estadio 3: 15.4% vs 28.1%) y mortalidad (HR 0.68, IC 0.51-0.90, p=0.008).

Conclusiones: Los FR más fuertemente asociados a desarrollo de LRA fueron: edad, mayor índice de masa corporal, SOFA al ingreso a UTI y requerimiento de vasopresores. El uso de dexametasona se relacionó a menor riesgo de LRA, menor gravedad de la LRA, una tendencia a menor requerimiento de TSR y una disminución del 32% en la mortalidad.

2. Marco teórico

La enfermedad causada por el coronavirus SARS-CoV-2 mundialmente conocida como COVID-19, surgió en diciembre de 2019 en Wuhan, provincia de Hubei, en China¹. Tras una rápida propagación, fue declarada pandemia global por la Organización Mundial de la Salud (OMS) el 10 de marzo de 2020. Para enero 2021 se habían reportado más de 100 millones de casos y más de 2 millones de muertes en todo el mundo². En México el 28 de febrero de 2020 se diagnosticó el primer paciente mexicano con COVID-19³, desde ese momento, México es uno de los países más afectados por la pandemia².

La afección por COVID-19 es predominantemente respiratoria, sin embargo, el espectro clínico va desde una respuesta asintomática o el desarrollo de una infección leve del tracto respiratorio superior en la gran mayoría de los casos, hasta una enfermedad crítica con un síndrome de insuficiencia respiratoria agudo (SIRA) en alrededor del 5% de los pacientes afectados⁴. También se ha descrito afectación cardíaca, hematológica, digestiva, neurológica y renal.^{5,6}

Desde el inicio de la pandemia se ha identificado al riñón como uno de los sitios más afectados por SARS-CoV-2. Diversos estudios identificaron alteraciones urinarias como proteinuria (69-85%) y hematuria (64-75%) en pacientes con COVID-19, algunas de ellas subclínicas^{7,8}. La evidencia inicial de la que se dispuso por diversos grupos en China reportó tasas de lesión renal aguda (LRA) bajas (<10%), sin embargo, posteriormente se evidenciaron tasas mucho mayores, lo anterior atribuido al tipo de pacientes admitidos a hospitalización. En China todos los casos confirmados fueron hospitalizados independientemente de la gravedad, lo cual pudo influir en los resultados informados.⁹

Si bien la incidencia de LRA en pacientes hospitalizados con COVID-19 es variada según diversos estudios, en nuestro centro se ha reportado una prevalencia del 30%, siendo el 19% adquirida en la comunidad y el 11% intra-hospitalaria. En los pacientes críticamente enfermos en la unidad de terapia intensiva (UTI) ésta se presenta más frecuentemente (hasta en el 90%) sobretodo los que se encuentran bajo ventilación mecánica invasiva (VMI),^{10,11} y con tasas de requerimiento de diálisis de hasta el 35%.^{11,12} La LRA se considera

un indicador de la gravedad de la enfermedad y un factor de riesgo de mortalidad.^{7,13} Comparativamente, en poblaciones generales (no COVID-19), se han descrito tasas variables de LRA que van del 5 al 15% en los pacientes hospitalizados y en hasta el 60% en los pacientes ingresados en la UTI.¹⁴

Los factores de riesgo para el desarrollo de LRA, identificados en diversas series en pacientes con COVID-19 son: edad avanzada, mayor índice de comorbilidad de Charlson, diabetes mellitus (DM), hipertensión arterial sistémica (HAS), enfermedad cardiovascular, raza negra, necesidad de VMI, requerimiento de vasopresores y mayor gravedad según lo determinado por las puntuaciones APACHE II.^{11,15}

El desarrollo de LRA en pacientes con COVID-19 grave, se asocia con una mayor gravedad de la enfermedad, una duración prolongada de la hospitalización y un aumento de la mortalidad.^{5,15}

Fisiopatología: COVID-19 y riñón

La LRA que presentan los pacientes con COVID-19, puede asociarse a mecanismos fisiopatológicos específicos del SARS-CoV2 como son la citotoxicidad directa sobre células endoteliales, tubuloepiteliales y podocitos^{16,17}, activación desequilibrada del sistema renina-angiotensina, liberación indirecta de citocinas pro-inflamatorias provocadas por la infección viral y estado pro-trombótico. Por otro lado, existen también los mecanismos inespecíficos como la hipovolemia, infecciones nosocomiales, uso de nefrotóxicos y los cambios hemodinámicos ocasionados por la presión positiva al final de la espiración (PEEP) elevada en pacientes con VMI.^{4,18,19} Además, existen factores de “vulnerabilidad renal” que son inherentes al paciente como la edad y comorbilidades (diabetes mellitus, hipertensión arterial sistémica, enfermedad renal crónica, entre otras) que los hace más susceptibles a esta complicación.²⁰ En la **Figura 1** se ilustran los mecanismos propuestos para la afección renal por SARS-Cov-2.

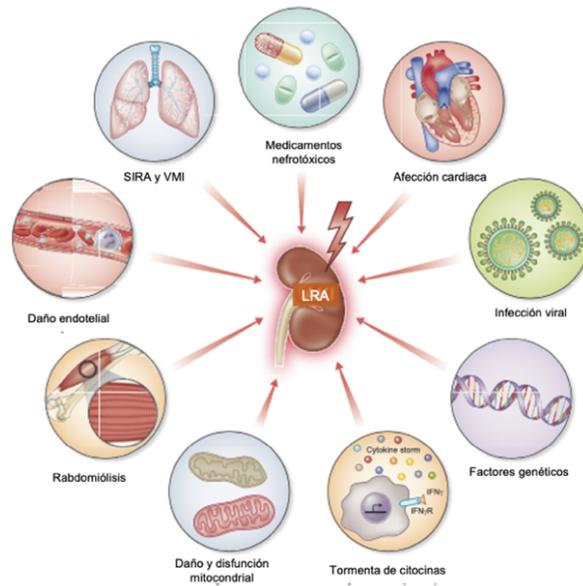


Figura 1. Mecanismos de afectación renal en pacientes con COVID-19. Adaptada de: Kellum JA et al.²⁰

Citotoxicidad directa: el virus juega un papel directo mediado por la activación de la enzima convertidora de angiotensina 2 (ACE-2), que funciona como un receptor del SARS-COV-2. Los genes ACE-2 y la proteasa transmembrana, serina 2 (TMPRSS2) se expresan tanto en las células renales como en el pulmón, el intestino delgado y el esófago. A nivel renal, principalmente se expresan en podocitos y las células epiteliales de los túbulos contorneados proximales, lo que implica que el tejido renal sea un objetivo del SARS-CoV-2.^{19,21} Esto se ha evidenciado en estudios post-mortem donde se han identificado mediante microscopía electrónica grupos de partículas de coronavirus en el epitelio tubular y los podocitos.^{5,22} Sin embargo, no en todos los reportes de biopsia se han documentado estos hallazgos²³.

Sistema renina angiotensina-aldosterona (SRAA): hay 2 formas de ACE-2: soluble y ligada a la membrana. SARS-COV-2 se une a ACE-2 en la membrana celular de las células huésped, e induce una regulación a la baja del ACE-2 unido a la membrana que produce la

acumulación de angiotensina II al reducir su degradación en la angiotensina 1-7. Por lo tanto, la acumulación de angiotensina II mediada por SARS-COV-2 pudiera promover una activación desequilibrada del SRAA, lo que lleva a vasoconstricción, inflamación y fibrosis.²⁴

Tormenta de citocinas: Existe evidencia de que los pacientes con COVID-19 grave tienen un nivel elevado de citocinas inflamatorias.²⁵ Estas citocinas pueden participar en la LRA en pacientes con COVID-19 al interactuar con las células renales e inducir disfunción tubular y endotelial con riesgo de generación de trombos.²⁰

Se han informado también casos de rabdomiólisis inducida por el virus, aunque el mecanismo exacto no se conoce esto se ha explicado por la invasión directa del virus en el músculo y la propia tormenta de citocinas.⁴

Hipovolemia: más allá de los factores mencionados, la depleción de volumen al ingreso puede ser una causa común de LRA, causada por disminución de la ingesta de agua y aumento de las pérdidas insensibles por fiebre, disnea y síntomas gastrointestinal como: náuseas, vómitos y/o diarrea.²⁶

Ventilación mecánica: el SIRA asociado a COVID-19 a menudo se trata aumentando la presión positiva al final de la espiración (PEEP), lo que conduce a un aumento de la presión intratorácica y, en última instancia, puede resultar en un aumento de la presión venosa renal, congestión renal y finalmente una reducción de la filtración.²⁷ Además, todas las formas de ventilación mecánica con presión positiva pueden incrementar el tono simpático, lo que lleva a una activación secundaria del sistema renina-angiotensina.⁵ Se ha observado una asociación temporal de la LRA por COVID-19 con la intubación; sin embargo, no está claro hasta qué punto estas relaciones temporales se relacionan con la progresión de la enfermedad o con cambios hemodinámicos peri-intubación.¹¹

Definitivamente el daño renal ocasionado por COVID-19 no puede ser atribuido a uno solo de estos factores ya que al tratarse de pacientes críticamente enfermos suelen presentar diversas agresiones que contribuyen con el desenlace.

Patología: hallazgos en biopsia renal y estudios post-mórtem

Los hallazgos de las biopsias renales son muy diversos, se han notificado enfermedades glomerulares asociadas con COVID-19 siendo la glomerulopatía colapsante la forma más común de enfermedad glomerular,²⁶ pero se han documentado otras formas con frecuencias variables.²⁸ La glomerulopatía colapsante parece afectar específicamente a individuos de ascendencia africana que tienen genotipos APOL1 de alto riesgo siendo las infecciones virales un potente estímulo para expresión del gen APOL1 que conduce a la desregulación de los podocitos.²⁶

Más recientemente, se publicaron varias series de autopsias renales de centros hospitalarios de Nueva York; las lesiones tubulares agudas con diversos grados de gravedad se documentaron hasta en el 70% de los casos.²⁹

Su et al.²² en análisis por microscopía electrónica de biopsias renales post-mortem de 26 pacientes con COVID-19 en China, encontraron grupos de partículas de coronavirus con picos distintivos en el epitelio tubular y los podocitos. La inmunotinción con anticuerpo nucleoprotéico del SARS-CoV-2 fue positiva en los túbulos. Estos resultados proporcionan evidencia directa de la invasión del SARS-CoV-2 en el tejido renal.

Finalmente, en México se ha informado la serie más grande de biopsias renales post-mortem, los hallazgos incluyeron glomeruloesclerosis focal y segmentaria en el 29%, nefropatía diabética en el 27% y arteriosclerosis en el 81%. Se observaron lesiones tubulares agudas grados 2-3 en 49%. No se evidenciaron partículas virales en el estudio de microscopía electrónica.²³

Como podemos observar los hallazgos histológicos asociados a COVID-19 pueden ser diversos y en muchos casos se presentan datos de otros padecimientos comorbidos, sin embargo, comúnmente se presenta la afección tubular.

Esteroides: beneficios en SIRA

El SIRA es un estado hipoxémico agudo causado por una lesión difusa en las unidades respiratorias terminales con edema pulmonar exudativo. Es bien sabido que la inflamación es el factor fisiopatológico clave independientemente de la etiología. Además, en la cascada inflamatoria, se cree que la inhibición insuficiente del factor nuclear Kappa de células β (NF- $\kappa\beta$) mediada por el receptor de glucocorticoides es fundamental para la patogenia del SIRA.³⁰ Teniendo en cuenta el hecho de que la inflamación es fundamental para la patogénesis, es que los esteroides han sido ampliamente utilizados en este contexto y si bien las últimas guías publicadas en el manejo de SIRA lo consideran una recomendación grado 2b, en muchos estudios se ha demostrado su utilidad al disminuir los días de VMI, menor estancia intrahospitalaria y mortalidad. Sin embargo dados los diferentes esquemas utilizados (algunos incluso en bolos con altas dosis) no está libre de complicaciones.^{30,31}

Ya que los pacientes críticamente enfermos por COVID-19 suelen presentar SIRA y que se ha demostrado el papel fundamental que juega la inflamación en la infección por COVID-19, se han utilizado diversos esquemas no estandarizados de esteroides: en periodos cortos <3 días, periodos largos hasta 10 días, dosis bajas <0.5mg/kg y dosis altas >1mg/kg, de inicio temprano (al diagnóstico de COVID-19) y tardío (al presentar el SIRA). Por esta heterogeneidad en los esquemas los resultados de los estudios preliminares fueron diversos. De manera provisional, al inicio de la pandemia, la OMS y los Institutos Nacionales de Salud de Estados Unidos de América sugirieron el uso restringido de esteroides basados en experiencias previas (MERS e Influenza)³².

Sin embargo, dos ensayos clínicos más recientes, RECOVERY y CoDEX cambiaron el uso de esteroides en COVID-19. El estudio RECOVERY es un ensayo clínico aleatorizado dónde observó que el tratamiento con dexametasona (DXM) (6 mg/ 24 h por 10 días) mejoró la supervivencia a 28 días en el subgrupo de pacientes con COVID-19 grave (pacientes con requerimiento de oxígeno) y crítico (pacientes en UTI)³³. De igual manera, el ensayo clínico aleatorizado CoDEX demostró que la DXM intravenosa redujo el número de días de VMI

necesarios para los pacientes con COVID-19 con SIRA de moderado a grave.³⁴ De manera relevante en el estudio RECOVERY se observó un menor porcentaje de requerimiento de terapia sustitutiva de la función renal (TSR) en los que recibieron dexametasona (DMX)³³, aunque este y otros desenlaces renales no fueron el propósito del estudio es relevante estudiar su impacto en la LRA que como se expresó es altamente prevalente en estos pacientes y se asocia a peores desenlaces.

3. Definición del problema:

La LRA que desarrollan los pacientes con COVID-19 es ocasionada por los múltiples factores de riesgo. Sabemos que cuando la LRA se presenta impacta negativamente en el pronóstico. Por lo anterior nos hicimos tres preguntas de investigación:

1. ¿Cuál es la incidencia de la LRA en los pacientes con neumonía por SARS-Cov2 con VMI y hospitalizados en nuestra Institución?
2. ¿Cuáles son los factores de riesgo asociados al desarrollo de LRA en esta población?
3. ¿Qué papel juega el uso de la DXM en el desarrollo de LRA en pacientes con LRA?

4. Justificación:

Hasta la fecha, existen escasos estudios que describan la incidencia y los factores de riesgo asociados al desarrollo de LRA exclusivamente en pacientes con VMI por neumonía por SARS-CoV-2 que como comentamos son los pacientes más graves y con mayor riesgo de muerte.

El riñón frecuentemente es afectado por SARS-CoV-2 y hasta el momento no existe un tratamiento que disminuya la incidencia o gravedad de la LRA inducida por COVID-19. Se ha demostrado que los esteroides tienen un impacto en menor requerimiento de VMI, mortalidad e incluso algunos reportes con menor requerimiento de TSR^{17,33} pero se desconoce su impacto en los episodios de LRA.

En nuestra Institución desde junio del 2020, posterior a la publicación del estudio RECOVERY³³ en todos los pacientes con requerimiento de oxígeno y con VMI, se utiliza DXM, a dosis de 6 mg IV/ 24 h por 10 días.

5. Hipótesis

Los pacientes con COVID-19 y VMI presentan mayor incidencia de LRA, tienen más comorbilidades, presentan más datos de inflamación, y presentan puntajes de gravedad mayores.

El uso de Dexametasona (DXM) se asocia con menor prevalencia de LRA y requerimiento de TSR.

6. Objetivos

Objetivo principal: Identificar la incidencia de LRA y los factores de riesgo asociados a su desarrollo en pacientes con COVID-19 y VMI hospitalizados en el INCMNSZ de marzo 2020 a enero de 2021.

Objetivos específicos:

- Conocer el impacto de la DXM en los desenlaces renales (LRA y requerimiento de TSR) en pacientes hospitalizados por COVID-19 con VMI en el INCMNSZ de marzo 2020 a enero de 2021.
- Conocer los factores asociados al requerimiento de TSR y mortalidad en pacientes con COVID-19 y VMI en el INCMNSZ de marzo 2020 a enero de 2021.

7. Material y Métodos

Diseño del estudio

Se trata de un estudio de cohorte prospectivo observacional, realizado con pacientes de un hospital de tercer nivel de atención, el Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición Salvador Zubirán (INCMNSZ), en la Ciudad de México de marzo 2020 a enero de 2021.

Criterios de inclusión

- Se incluyeron todos los pacientes mayores de 18 años con diagnóstico de neumonía por SARS-CoV-2 que ingresaron a la UTI de nuestra Institución entre marzo de 2020 y enero de 2021 y que requirieron de VMI.

Criterios de exclusión

- Pacientes con diagnóstico de neumonía grave por SARS-CoV-2 en la UTI que no se encontraban con VMI.
- Pacientes con enfermedad renal crónica (ERC) avanzada (estadios 4 y 5 de acuerdo a las guías KDIGO) conocida previamente o documentada a su ingreso.
- Pacientes con trasplante renal previo.
- Pacientes que permanecían hospitalizados al último día del estudio.

Criterios de eliminación

Ninguno.

Metodología

Del expediente clínico de todos los pacientes que ingresaron en el periodo de estudio y que cumplieron los criterios de inclusión, se recolectaron prospectivamente, en una base de datos previamente estructurada, los siguientes datos:

- a) Características demográficas y antropométricas: registro, sexo, edad, peso, talla, índice de masa corporal (IMC) e índice de Charlson³⁵.
- b) Características clínicas: comorbilidades y fármacos previos, diagnóstico de ingreso a la UTI, fecha de ingreso al hospital y a la UTI, uso de vasopresores, posición en decúbito prono en VMI, uso de esteroides, antibióticos empleados y uso de contraste intravenoso.
- c) Características generales de la LRA: fecha de diagnóstico, grado de LRA de acuerdo a clasificación KDIGO, requerimiento de TSR y modalidad de diálisis.
- d) Estudios de laboratorio al ingreso a UTI: biometría hemática, química sanguínea (glucosa, BUN, creatinina sérica), pruebas de función hepática, proteína C reactiva (PCR), deshidrogenasa láctica (DHL), dímero D (DD), ferritina, troponina I y gases arteriales.
- e) **Desenlace primario:** desarrollo de LRA grado 2-3 según clasificación de KDIGO.

Definiciones operacionales

- La creatinina sérica (CrS) basal se definió como la CrS media en los 6 meses previos a la hospitalización, o el valor mínimo de CrS durante los primeros 7 días de hospitalización si los valores previos no estaban disponibles.³⁶
- La LRA se clasificó de acuerdo con las guías KDIGO de la siguiente manera: etapa 1, como un aumento en el nivel de CrS basal de 0.3 mg/dL en 48 horas o un aumento de 1.5 a 1.9 veces en el nivel de CrS; etapa 2, aumento de 2 a 2.9 veces el nivel de CrS; y el estadio 3, cuando el nivel de CrS aumenta en 3 o más veces, CrS >4 mg/dl o al inicio de la diálisis.³⁷ No se utilizó el criterio de volumen urinario para la clasificación.
- La ERC fue definida por las guías de KDIGO: hallazgos previamente documentados o durante la evaluación de COVID-19.³⁸ La tasa de filtración glomerular estimada (TFGe) se calculó utilizando la ecuación desarrollada por el grupo de colaboración de epidemiología de insuficiencia renal crónica (Chronic Kidney Disease Epidemiology, CKD-EPI).³⁹
- Requerimiento terapia de soporte renal (TSR): hemodiálisis. Se otorgaron las siguientes modalidades a consideración del médico tratante y disponibilidad: hemodiálisis intermitente (HDI), terapia de reemplazo renal intermitente prolongada (PIRRT) y terapia de reemplazo renal continua por 24 horas o mas (CRRT).

Tamaño de la muestra

Se incluyeron a todos los pacientes de nuestra Institución con diagnóstico de neumonía grave por SARS-CoV-2, que ingresaron a la UTI de nuestra Institución entre marzo de 2020 y enero de 2021 y que requirieron de VMI. Inicialmente se identificaron 626 pacientes y de acuerdo con los criterios de exclusión al final se incluyeron 552 pacientes para el análisis (Figura 2).

Análisis estadístico

Las variables categóricas se representaron como frecuencias y proporciones, utilizándose posteriormente la prueba de Chi cuadrada para su comparación. Las variables continuas se analizaron con la Z de Kolmogorov-Smirnov para determinar su distribución. Aquellas con distribución normal se representaron con medias y desviaciones estándar (DE,±) y fueron analizadas con t de Student o ANOVA; para las que tuvieron una distribución distinta a la distribución normal, se utilizaron medianas y rangos intercuartilares [RIC], analizándose con la prueba de Wilcoxon Mann Whitney o ANOVA de Kruskal Wallis. Para el análisis del desenlace primario, se realizaron análisis de regresión logística bivariado y multivariado para los factores asociados con el desarrollo de LRA en estadio 2 o 3. Todas las variables con un valor de $p < 0.05$ en el análisis bivariado fueron seleccionadas para el análisis multivariado. Para los resultados secundarios, la supervivencia se evaluó mediante un análisis de regresión de Cox. Todos los análisis se realizaron con SPSS 24.0 (Chicago, IL). Un valor de p bilateral por debajo de 0.05 se consideró estadísticamente significativo.

Comité de Ética

Este trabajo fue presentado y aceptado por los Comités de Investigación y de Ética del INCMNSZ (referencia 3325).

8. Resultados

De marzo de 2020 a enero de 2021 en el INCMNSZ se admitieron 3,604 pacientes con diagnóstico de COVID-19, 626 (17.5%) ingresaron a la UTI con requerimiento de VMI. De acuerdo a los criterios de inclusión establecidos la población total estudiada fueron 552 pacientes, Figura 2.

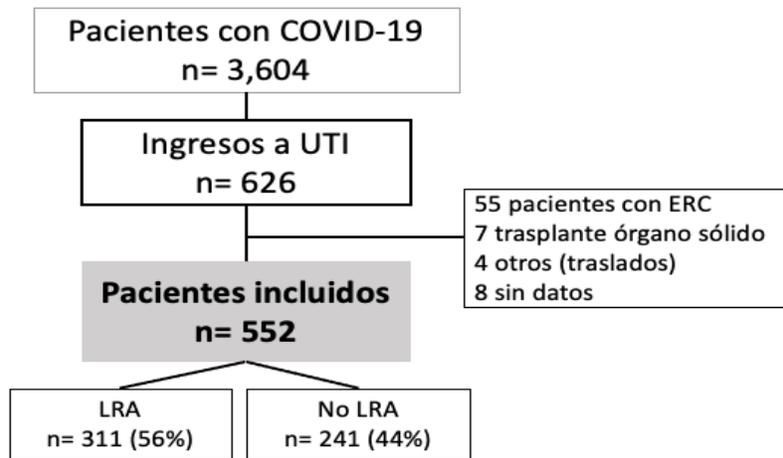


Figura 2. Pacientes incluidos en la cohorte de estudio.

Características basales de la población

Un total de 397 (72%) pacientes fueron hombres, con una mediana de edad de 53 años (RIC 44-63). La mayoría de los pacientes contaba con al menos una comorbilidad (n=437, 79.2%), siendo las más frecuentes: obesidad (n=282, 51.1%), diabetes mellitus (n=151, 27.4%) e hipertensión arterial (n=152, 27.6%). Únicamente 13 pacientes (2.4%) tenían antecedente de ERC con TFGe >30ml/min/1.73m², los pacientes con TFGe menores fueron excluidos. El 20.7% de la población utilizaba como antihipertensivo algún medicamento relacionado con la inhibición del eje SRAA, ya sea un inhibidor de la enzima convertidora de angiotensina o un bloqueador del receptor de angiotensina (**Tabla 1**).

Tabla 1. Características demográficas y comorbilidades de los pacientes con COVID-19 y requerimiento de VMI

Variable	Total n=552
Edad, años	53 (44-63)
Hombre (%)	397 (72)
Tabaquismo (%)	99 (18)
IMC*, kg/m ²	30.1 (27.3-34.1)
Índice de Charlson	1 (0-2)
Obesidad (%)	282 (51.1)
Diabetes (%)	151 (27.4)
HAS (%)	152 (27.6)
ERC (%)	13 (2.4)
Neoplasias (%)	8 (1.4)
Reumatológicas (%)	20 (3.6)
Ninguna (%)	115 (20.8)
Medicamentos	
SRAA* (%)	115 (20.7)

*SRAA: sistema renina angiotensina. IMC: índice de masa corporal.
-Datos expresados: número y porcentaje y mediada y rango intercuartil según corresponda.

En la **Tabla 2** se observan las características generales de los pacientes divididos por grupos con y sin LRA y sus diversos estadios. Se diagnosticó LRA en 311 (56%) pacientes. En 115 (37%) correspondieron a estadio 1, 75 (24%) estadio 2, y 121 (39%) estadio 3. De manera relevante los pacientes que desarrollaron lesión renal aguda tuvieron mayor índice de masa corporal ($p=0.017$) y mayor índice de comorbilidades de Charlson ($p=0.012$), que aquellos pacientes sin lesión renal aguda.

Tabla 2. Características demográficas según la presencia o ausencia de LRA

	No LRA n=241	LRA grado 1 n=115	LRA grado 2 n=75	LRA grado 3 n=121	Valor p^*	Valor p^{**}
Edad	53 (41-61)	54 (47-62)	52 (40-66)	55 (46-64)	0.12	0.67

Hombre	167 (69)	92 (81)	51 (68)	87 (72)	0.23	0.15
IMC	29.4 (26.6-33.2)	30.2 (27.9-33.2)	30.9 (27.6-35.1)	31.2 (27.3-365)	0.04	0.35
Charlson	1 (0-2)	1 (0-2)	1 (0-2)	1 (0-3)	0.01	0.23
Diabetes	58 (24)	35 (31)	17 (23)	41 (34)	0.13	0.25
HAS	58 (24)	32 (28)	20 (27)	42 (35)	0.11	0.38
Medicamentos SRAA	42 (17)	23 (20)	17 (23)	33 (27)	0.08	0.41

* comparación entre pacientes con y sin lesión renal aguda **comparación entre pacientes con diversos grados de LRA

-Datos expresados: número y porcentaje y mediada y rango intercuartil según corresponda.

Características de los pacientes al ingreso a UTI

El diagnóstico de ingreso a UTI en todos los casos fue neumonía por COVID-19 y el 100% de los pacientes se encontraba en VMI. La mediana de tiempo transcurrido entre el ingreso hospitalario y su traslado a UTI fue de 1 (1-3) día. En la **tabla 3** se presentan los datos de laboratorio de toda la población al ingreso a la UTI y dividida de acuerdo a si desarrollaron o no el desenlace.

Los pacientes que desarrollaron LRA presentaban mayores niveles de DHL, PCR y ferritina lo cual refleja estados de mayor inflamación en los pacientes que desarrollaron LRA.

Tabla 3. Laboratorios al ingreso a la UTI en pacientes con COVID-19 y VMI

Variable	Total n=552	No LRA n=241	LRA grado 1 n=115	LRA grado 2 n=75	LRA grado 3 n=121	Valor p*	Valor p**
Leucocitos	10.9 (8.4-14.4)	11.1 (9-19.6)	12.2 (8.9-14.9)	13 (10.2-14.8)	11.5 (8.6-15.7)	0.009	0.84
Hemoglobina	14.6 (13.2-15.8)	15 (13.5-16)	15 (13.5-16.5)	15.4 (14.4-16.1)	15.4 (14.1-16.5)	0.71	0.72
Plaquetas	265 (205-343)	266 (221-345)	266 (219-347)	270 (222-310)	247 (193-320)	0.05	0.39
Linfocitos (%)	6.3 (3.7-9.3)	5.4 (3.5-8.1)	6.2 (3.8-8.9)	6.3 (3.7-8.4)	6.5 (3.4-9.0)	0.07	0.67
Bilirrubinas totales	0.7 (0.5-0.9)	0.7 (0.6-1)	0.7 (0.5-0.9)	0.7 (0.5-0.9)	0.6 (0.5-1.0)	0.99	0.77
Albúmina	3.0 (2.7-3.3)	3.2 (2.9-3.5)	3.1 (2.8-3.4)	3.2 (3.0-3.5)	3.1 (2.7-3.4)	0.92	0.30
Glucosa	142 (113-194)	140 (114-176)	153 (122-204)	178 (137-288)	178 (137-232)	0.003	0.80
Creatinina	0.9 (0.7-1.2)	0.8 (0.7-0.9)	1.0 (0.8-1.2)	1.12 (0.8-1.5)	1.3 (1.0-1.8)	<0.001	<0.001
Sodio	138 (135-141)	138 (135-140)	137 (134-141)	136 (133-139)	137 (133-140)	0.21	0.61
Potasio	4.3 (3.8-4.6)	4.3 (3.9-4.6)	4.2 (3.8-4.7)	4.3 (3.9-4.6)	4.3 (3.9-4.6)	0.83	0.71
CPK	94 (49-227)	73 (38-159)	121 (49-270)	134 (56-353)	99 (67-214)	0.009	0.82
DHL	461 (357-619)	412 (318-564)	472 (358-649)	511 (426-756)	525 (405-691)	0.001	0.013
PCR	19.2 (12.3-28.4)	18.1 (11.8-26.6)	20.1 (13-29.2)	19.9 (12.4-27.6)	21.7 (16.4-31.1)	0.015	0.011
Ferritina	794 (458-1300)	663 (438-1293)	850 (524-1272)	547 (422-1345)	787 (441-1376)	0.07	0.52
Dímero D	1513 (841-4341)	1229 (664-3699)	1334 (670-3356)	1520 (741-3586)	1735 (940-6212)	0.16	0.50
Troponina I	13 (5-56)	7.4 (4.1-21)	11.3 (5.1-49)	15.2 (6.5-152)	40 (11-153)	<0.001	0.001

* comparación entre pacientes con y sin lesión renal aguda **comparación entre pacientes con diversos grados de LRA ***

-Datos expresados: número y porcentaje y mediada y rango intercuartil según corresponda.

Análisis gasométrico de los pacientes al ingreso a UTI

Todos los pacientes ingresados al estudio se encontraban con SIRA grave, gran parte de ellos se encontraban en posición prono (69% sin LRA vs 66% con LRA). No hubo diferencias significativas en la PAFI ni SAFI, **tabla 4**.

Tabla 4. Parámetros gasométricos en pacientes con COVID-19 y VMI al ingreso a UTI

Variable	Total n=552	No LRA n=241	LRA grado 1 n=115	LRA grado 2 n=75	LRA grado 3 n=121	Valor p
FiO ₂ *	60 (50-85)	60 (50-80)	60 (50-85)	60 (50-80)	60 (55-94)	0.898
pH	7.36 (7.29- 7.44)	7.39 (7.32- 7.45)	7.38 (7.29- 7.44)	7.34 (7.25- 7.43)	7.33 (7.25- 7.40)	<0.001
PaO ₂ *	69.3 (59.9-80)	68 (61-79)	72 (61-83)	69 (56-83)	69 (59-79)	0.444
SaO ₂ *	59 (24)	93 (90-96)	93 (91-95)	92 (87-95)	93 (89-95)	0.096
PAFI*	107 (82-147)	103 (82-145)	109 (89-151)	108 (78-151)	106 (73-144)	0.394
SAFI*	145 (107-182)	146 (111-179)	150 (111-187)	144 (107-184)	138 (97-173)	0.484
Pronación	370 (67)	165 (68)	71 (60)	53 (66)	81 (72)	0.242

*FiO₂: fracción inspirada de oxígeno (%). PaO₂: presión arterial de oxígeno. SaO₂: Saturación arterial de oxígeno. PAFI: relación presión arterial de oxígeno/fracción inspirada de oxígeno. SAFI: relación saturación arterial de oxígeno/fracción inspirada de oxígeno.

* comparación entre pacientes con y sin lesión renal aguda.

-Datos expresados: número y porcentaje y mediada y rango intercuartil según corresponda.

Parámetros de gravedad de los pacientes al ingreso a UTI

En la **Tabla 5**, observamos los fármacos administrados, los pacientes con grados más avanzados de LRA fueron manejados en mayor porcentaje con vasopresor (p=0.012), y en dosis de norepinefrina mayores a 0.1ug/kg/min (p=0.003). Cómo era de esperarse a mayor gravedad de la LRA este requerimiento y dosis fueron mayores.

El uso de carbapenémicos, vancomicina y anti-fúngicos no fue diferente entre los grupos. Un total de 267 (48%) pacientes recibieron dexametasona como parte de su tratamiento. De estos, 149 (62%) de aquellos con no desarrollaron LRA recibieron DXM, mientras que 118 (38%) de aquellos que la desarrollaron recibieron DXM, siendo esta diferencia

significativa entre ambos grupos ($p < 0.001$). Igualmente, se puede observar en la Tabla 5 que un menor porcentaje de pacientes con LRA grave (estadios 2 o 3) fue tratado con DXM, en comparación con aquellos con LRA grado 1 o sin LRA.

Además, 46 pacientes (14.8%) recibieron TSR. Las modalidades de TSR utilizadas fueron: hemodiálisis intermitente en 15 pacientes (33%), hemodiálisis intermitente prolongada (PIRRT) en 22 (47%) y hemodiálisis continua (CRRT) en 9 pacientes (20%). De los pacientes que requirieron TSR, 21 fallecieron (45.7%) y los restantes 25 recuperaron la función renal antes de los 28 días, y únicamente 1 paciente permanecía en diálisis al momento de concluir el estudio. De estos pacientes con TSR, 30 (65.2%) no recibieron DXM y 16 (34.8%) si la recibieron ($p = 0.054$).

Calculamos el puntaje de SOFA (Sequential Organ Failure Assessment)⁴⁰ para conocer el estado de gravedad de los pacientes y como era de esperarse, los mayores puntajes se observaron en pacientes con mayor gravedad de la LRA ($p < 0.002$).

De igual forma analizamos la mortalidad durante la hospitalización en los diferentes grupos, los pacientes sin LRA tuvieron una mortalidad del 28% ($n = 67$), y los que si la desarrollaron del 48% ($n = 148$), **Figura 3**. La mortalidad en LRA grado 1 fue del 35% ($n = 40$) y en LRA grado 2 y 3 del 53% ($n = 40$) y 56% ($n = 68$) respectivamente, siendo esto significativo estadísticamente ($p < 0.001$). Cómo se puede constatar, el mayor porcentaje de mortalidad se observó en los grupos de LRA 2 y 3, que representan los grados más graves de LRA.

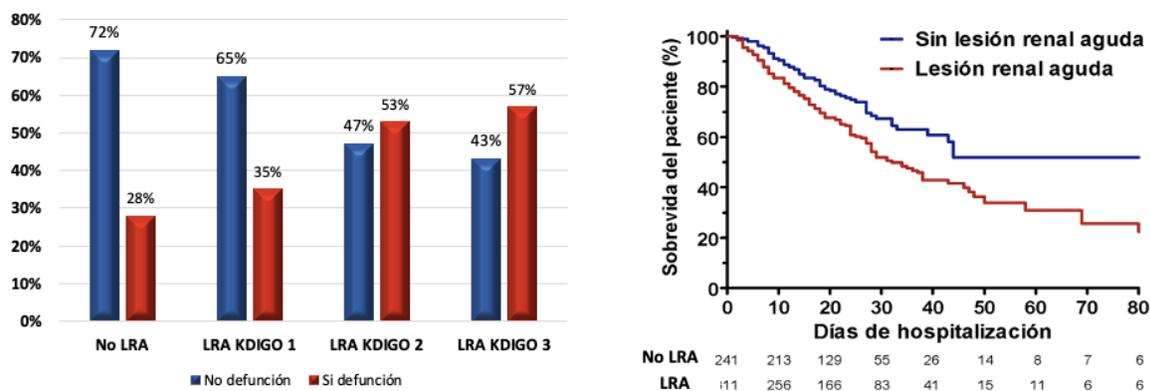


Figura 3. Mortalidad en los diferentes grupos, en la gráfica de sobrevida se compara los pacientes sin LRA o LRA grado 1 vs LRA grado 2 y 3.

Tabla 5. Medicamentos utilizados en pacientes con COVID-19 y VMI al ingreso a UTI

Variable	Total n=552	No LRA n=241	LRA grado 1 n=115	LRA grado 2 n=75	LRA grado 3 n=121	Valor <i>p</i>
Vasopresor	472 (86)	205 (85)	93 (78)	69 (86)	105 (94)	0.001
Norepinefrina >0.1ug/kg/min	176 (32)	83 (34)	25 (21)	22 (28)	46 (41)	0.007
Medio contraste	31 (6)	9 (4)	8 (7)	8 (10)	6 (5)	0.190
Carbapenémico	193 (35)	95 (40)	37 (32)	20 (25)	41 (37)	0.093
Vancomicina	147 (27)	72 (30)	28 (24)	13 (16)	34 (30)	0.072
Antifúngico	52 (9)	28 (12)	10 (8)	8 (10)	6 (5)	0.295
Dexametasona	267 (48)	149 (62)	54 (45)	29 (36)	35 (31)	<0.001
TSR*	46 (8)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	46 (40)	<0.001
Intermitente	15 (33)	0 (0)	0 (0)	3 (60)	12 (29)	
PIRRT	22 (48)	0 (0)	0 (0)	1 (20)	21 (51)	
CRRT	9 (19)	0 (0)	0 (0)	1 (20)	8 (20)	
SOFA	4 (4-6)	4 (4-6)	4 (4-5)	4 (4-6)	5 (4-7)	<0.001
Mortalidad	215 (39)	67 (28)	40 (35)	42 (53)	66 (57)	<0.001

*TSR: terapia de reemplazo renal. PIRRT: terapia de reemplazo renal intermitente prolongada. CRRT: terapia de reemplazo renal continua.

* comparación entre pacientes con y sin lesión renal aguda

-Datos expresados: número y porcentaje y mediana y rango intercuartil según corresponda.

Factores asociados con la LRA en pacientes con COVID-19 y VMI

Para determinar los factores de riesgo asociados con el desarrollo de LRA, dividimos a la población en dos grupos: aquellos que no desarrollaron LRA o la desarrollaron en grado leve (grado 1) comparado contra los que la desarrollaron con mayor gravedad (grado 2 y 3). En el análisis bivariado, la edad, el índice de masa corporal, el índice de comorbilidad de Charlson, la enfermedad renal crónica previa, el nivel de glucosa y de DHL al ingreso a la

UTI, el puntaje SOFA y el uso de vasopresores se asociaron con mayor posibilidad de desarrollo de LRA estadios 2 o 3; el tratamiento con DXM y el uso de piperacilina-tazobactam previnieron el desarrollo de LRA (**Tabla 6**). El análisis multivariado se muestra en la **Tabla 7**. Posterior al ajuste de las siguientes variables: edad (OR 1.02, IC 95% 1.00-1.05), índice de masa corporal (OR 1.07, IC 95% 1.04-1.11), glucosa de ingreso a UTI (OR 1.31, 95% 1.08-1.59), SOFA al ingreso en la UTI (OR 1.22, IC 95% 1.11-1.35) y uso de vasopresores (OR 1.89, IC 95% 1.02-3.52) y el tratamiento con DXM (OR 0.34, IC 95% 0.23-0.51), se asociaron a menor desarrollo de AKI, **Figura 4**.

Cabe destacar que el tratamiento con DXM disminuyó el desarrollo de cada grado de LRA. Dado el hallazgo comentado realizamos un sub-análisis dónde dividimos a la población previo al uso generalizado de DXM (marzo a junio/2020) en el cual se analizaron 245 pacientes, la prevalencia de LRA fue del 66.5% (N=163) siendo esta del 33.1, 25.2 y 41.7% en LRA grado 1, 2 y 3 respectivamente y posterior al uso de DXM (julio/2020 a enero/2021), se analizaron 307 pacientes con una prevalencia de LRA del del 47.8% (n=147), 40.8% en LRA grado 1 y del 26.5 y 32.7% en LRA grados 2 y 3 respectivamente ($p=0.005$), **Figura 5**.

Tabla 6. Análisis bivariado de factores asociados con LRA en pacientes con COVID-19 y VMI

Variables	Análisis bivariado		
	ODDS RATIO	IC al 95%	Valor <i>p</i>
Edad, por año	1.019	1.005-1.033	0.007
Hombre, vs mujer	1.122	0.763-1.650	0.558
IMC, por kg/m²	1.065	1.035-1.097	<0.001
Charlson, por punto	1.228	1.086-1.388	0.001
ERC previa	4.235	1.287-13.937	0.018
Glucosa UCI, por mg/dl	1.002	1.000-1.004	0.018
DHL, por mg/dl	1.002	1.001-1.003	0.000
SOFA-UCI, por punto	1.220	1.115-1.335	0.000
Vasopresor, vs no	1.784	1.040-3.059	0.035
Piperacilina-tazobactam, vs no	0.602	0.388-0.934	0.024
Dexametasona, vs no	0.392	0.272-0.563	<0.001

Tabla 7. Análisis multivariado de factores asociados con LRA en pacientes con COVID-19 y VMI.

Variables	Análisis multivariado		
	ODDS RATIO	IC al 95%	Valor <i>p</i>
Edad, por año	1.023	1.001-1.046	0.044
Hombre, vs mujer	0.890	0.573-1.382	0.604
IMC, por kg/m ²	1.073	1.037-1.111	<0.001
Charlson, por punto	1.073	0.885-1.300	0.476
ERC previa vs no ERC	2.974	0.774-11.431	0.113
Glucosa UCI, por mg/dl	1.327	1.058-1.663	0.014
SOFA-UCI, por punto	1.223	1.109-1.348	<0.001
Vasopresor, vs no	1.894	1.019-3.521	0.043
Piperacilina-tazobactam, vs no	0.592	0.365-0.960	0.033
Dexametasona, vs no	0.340	0.225-0.512	<0.001

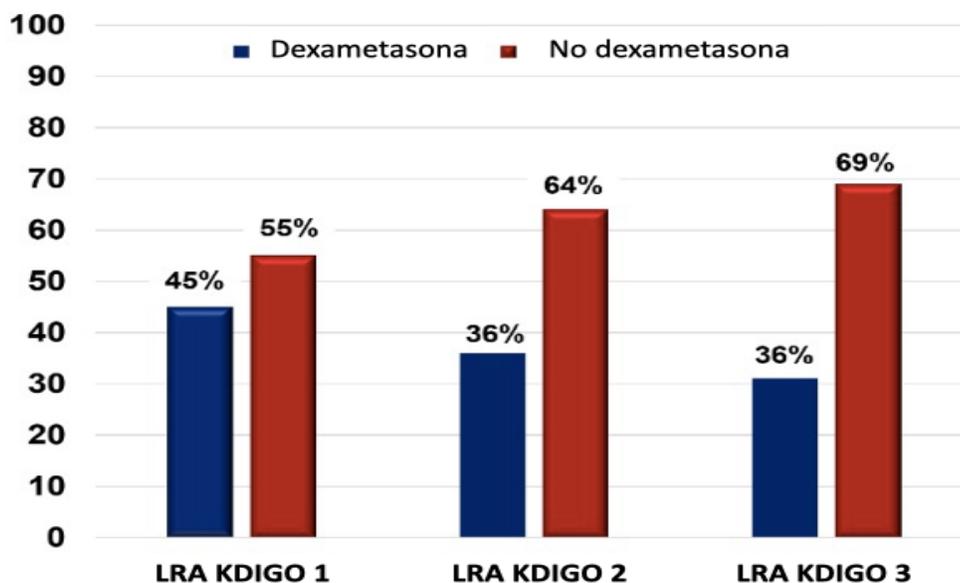


Figura 4. Dexametasona y desarrollo de LRA.

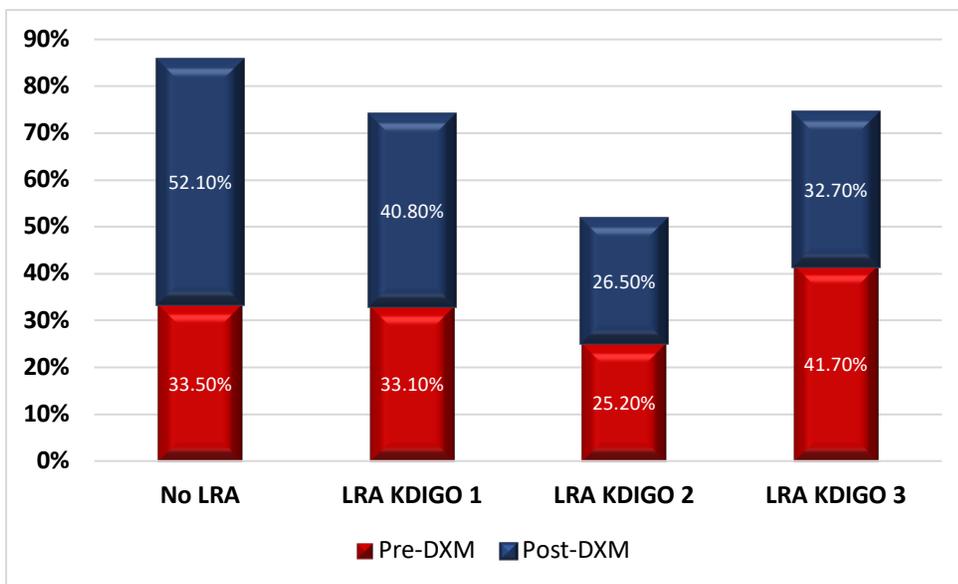


Figura 5. LRA previo al uso de DXM y posterior al uso de DXM.

Factores asociados con la supervivencia del paciente de cuidados intensivos por COVID-19

Los factores de riesgo asociados a mayor mortalidad en el análisis univariado fueron: edad, sexo masculino, los parámetros de laboratorio (glucosa, albúmina, CrS, DHL, PCR) al ingreso en la UTI, la oxigenación expresada como la relación presión arterial de oxígeno/fracción inspirada de oxígeno (PAFI), el desarrollo de LRA y el uso de vasopresor. Así mismo, el tratamiento con DXM se asoció con una disminución de la mortalidad (HR 0.68, IC del 95%: 0.51-0.90, $p = 0.008$) como se muestra en la **Figura 6**.

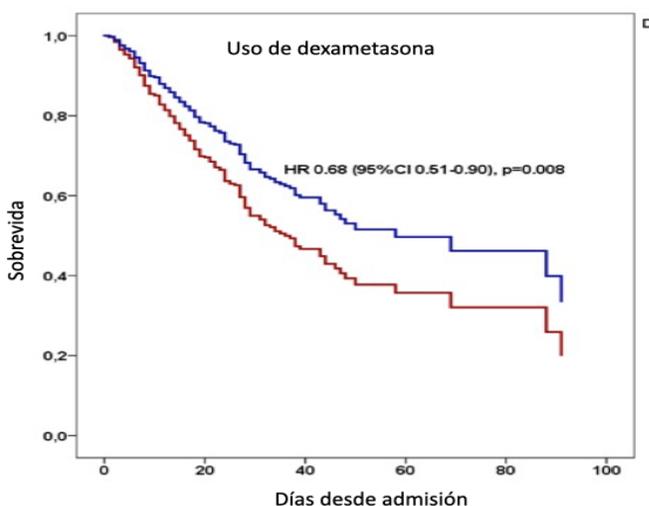


Figura 6. Dexametasona y mortalidad.

9. Discusión

En este estudio encontramos una incidencia de LRA del 56% en pacientes con neumonía grave por SARS-COV2 y que requirieron VMI y manejo en la UTI. Interesantemente, esta incidencia, así como la gravedad de la misma en algunos casos, se redujo en aquellos pacientes que recibieron manejo con DXM. Los factores de riesgo asociados al desarrollo de LRA son los clásicamente descritos.

La incidencia de LRA en esta cohorte de pacientes con COVID-19 con VMI fue del más alta (casi el doble) de lo informado previamente por nuestro grupo en la misma Institución (56% vs 30%) pero con estadios de gravedad de COVID-19 y población analizada diferentes (LRA adquirida en la comunidad y hospitalaria)⁴¹.

El presente estudio es de los pocos que describen exclusivamente a la población de pacientes con el espectro de COVID-19 más grave, en particular, los pacientes con VMI, por lo que es de esperarse que la incidencia de la LRA sea más alta. Sin embargo al comparar esta incidencia con la publicada por otros grupos con proporciones variables de pacientes con VMI, encontramos que la nuestra es similar o incluso más baja. En otra serie mexicana³ se encontró una incidencia de 58.6%, similar a la nuestra (56% vs 58.6%), sin embargo, en su serie solo el 64% de los pacientes estaban bajo VMI y solo 48.5% tenían aminas vasoactivas, es decir, dicha serie corresponde en principio a pacientes menos graves. Llama la atención que la incidencia de LRA de nuestra serie es incluso menor a lo informado en la cohorte más grande de LRA, que es la del grupo del Consorcio de Investigación de COVID-19 de Nueva York (EUA), en la cual se incluyeron 5,449 pacientes, 29% con VMI en los cuales la incidencia de LRA fue del 89.7%¹¹. Probablemente esta gran diferencia en la incidencia de la LRA obedece a que más de la mitad de los pacientes de nuestra cohorte recibieron esquema completo de DXM.

En esta cohorte, los factores de riesgo que se asociaron al desarrollo de LRA fueron: edad (OR 1.02), mayor IMC (OR 1.07), glucosa al ingreso en UTI (OR 1.00), SOFA al ingreso en la UTI (OR 1.22) y uso de vasopresores (OR 1.89). No sorprenden estos factores de riesgo ya que son indicadores o subrogados de gravedad de la enfermedad y han sido reportados constantemente en otras series internacionales previamente publicadas.^{13,42}

La obesidad es un factor de riesgo bien conocido para desarrollo de COVID-19 crítico y frecuentemente presente en los pacientes que desarrollan LRA. Se ha sugerido que la inflamación crónica ocasionada por la obesidad afecta la respuesta inmune y los hace más susceptibles a cuadros graves de esta infección.³ De igual forma, la necesidad de vasopresores y mayor puntaje de SOFA, fueron factores de riesgo para el desarrollo de LRA. Ambos hallazgos han sido descritos en diversas series, y son esperables ya que estos pacientes se encuentran con un estado inflamatorio agudo importante, con infecciones nosocomiales agregadas y ambos parámetros son subrogados de gravedad^{15,43}.

El 15% de los pacientes de esta cohorte requirieron TSR; la modalidad dialítica se eligió de acuerdo con las condiciones clínicas del paciente y la disponibilidad de los recursos en ese momento.

El 45.7% de los pacientes con LRA y requerimiento de TSR de ésta serie fallecieron y de los que sobrevivieron (n=25), el 96% recuperó la función renal antes del día 28, únicamente 1 paciente (4%) permaneció en TSR posterior a su egreso hospitalario y recuperó función renal antes de los 90 días del inicio de TSR. El requerimiento de TSR en las diferentes series es variable, pero en general lo descrito en esta serie es más bajo que en las demás publicadas. En la serie antes mencionada, del Consorcio de Investigación de COVID-19 de Nueva York, el 23% de los pacientes con VMI requirieron TSR¹¹. En la serie mexicana previamente mencionada también, se reportó que el 22.4% de la población con LRA requirió TSR, sin describirse que porcentaje de estos pacientes estaba con VMI³. Finalmente, en el grupo de Argenziano y colaboradores, también de la ciudad de Nueva York, EUA, la necesidad de TSR fue del 35%¹². Estas diferencias en los requerimientos de TSR entre las cohortes publicadas y la presente, pueden estar dadas por la heterogeneidad de la población incluida, ya que en muchas de ellas se incluyeron a pacientes con ERC avanzada y en esta se excluyeron estos pacientes.

La recuperación de la función renal en los pacientes que requirieron TSR en el contexto de LRA secundaria a COVID-19 ha sido informada como variable, probablemente también dependiendo de las características de la población incluida. Chan y cols., reportó recuperación de la función renal en todos sus sobrevivientes, se incluyeron 3993 pacientes,

la LRA ocurrió en 1835 (46%) pacientes y de ellos el 19% (347) requirieron diálisis.⁴⁴ Por otra parte, en la cohorte del grupo de investigadores STOP-COVID⁴³ de Estados Unidos de América, la serie publicada con mayor número con pacientes que requirieron TSR por COVID-19, encontraron que el 25% de los pacientes con VMI requirieron TSR, de ellos el 33.8% seguía con dependencia de diálisis al alta de la hospitalización y el 18.1% a los 60 días; sin embargo el 17.3% de estos pacientes tenían ERC avanzada con TFG <30ml/min⁴³. En esta cohorte, los 25 pacientes que requirieron TSR y que sobrevivieron tuvieron recuperación de la función renal, sin embargo, cualquier paciente con TFGe menor a 30 ml/min al ingreso, fue excluido del análisis.

La mortalidad en nuestra población fue del 28% en los pacientes que no presentaron LRA y del 47.7% en los que presentaron LRA, los pacientes con LRA grados 2 y 3 presentan una mortalidad mayor (73%). La mortalidad reportada en otras series va del 25-52% siendo solo los grados 2 y 3 de la LRA los asociados con una mayor mortalidad.^{15,19,23} Si bien la mortalidad en este grupo es muy alta, cabe destacar que todos estos pacientes tenían SIRA grave con una mediana de PAFI de 107 (82-147), comparativamente con la mayoría de los estudios donde el valor es mayor, lo que sugiere que la afección pulmonar es de mayor gravedad en los pacientes de esta cohorte.¹⁷ El 67% de los pacientes se encontraban en posición prono, lo cual habla también del estado de gravedad de los pacientes.

En nuestra Institución después de la publicación del estudio RECOVERY³³ se instauró el uso sistematizado de la DXM en todos aquellos pacientes con COVID-19 y requerimiento de oxígeno suplementario. De forma sorprendente, encontramos que el uso estandarizado de la DXM previno el 66% de los casos de LRA. La DXM no solo evitó el desarrollo de LRA (66.5% vs 47.8%), también en los pacientes que la desarrollaron, el estadio de gravedad fue menor (**Figura 5**). De igual forma, se observó que el requerimiento de TSR fue menor, pero sin llegar a alcanzar significancia estadística, solo se mostró una tendencia por el bajo número de pacientes con este desenlace. En el ensayo RECOVERY se encontró que el uso de DXM disminuía el requerimiento de TSR (4.4% vs 7.5%, OR 0.61), pero no se estudió el impacto de la DXM en toda la LRA. Recientemente Oriexux et al, encontraron hallazgos similares en una cohorte pequeña de 100 pacientes con COVID-19 grave, aunque solo el 48% de los

pacientes estaban con VMI. El uso sistematizado en esa serie previno el desarrollo de LRA (75% vs 35%, OR 0.31 IC 0.09-0.99)⁴⁵.

Los esteroides han sido utilizados ampliamente en el contexto de sepsis y particularmente en afecciones pulmonares como el SIRA, teniendo cuenta que la cascada de inflamación es fundamental en su patogenia.³⁰ De igual forma se han utilizado en afecciones virales como MERS, SARS e influenza,^{32,33} Sin embargo, la evidencia no había sido contundente fundamentalmente por la gran diversidad de esquemas utilizados y los momentos en los que se decidió implementarlos. En el ensayo RECOVERY se utilizó DXM en pacientes que recibieron apoyo respiratorio después de la segunda semana de la enfermedad, etapa en la que se cree que la enfermedad puede estar dominada por elementos inmunopatológicos que se han evidenciado en estudios de biopsia y post-mortem. Es por lo anterior que consideramos que los esteroides al disminuir el estado de inflamación generalizada y específicamente en el riñón, impactan positivamente en los desenlaces renales.

El presente estudio tiene limitaciones. Primero, debido a que este es un estudio observacional, no podemos hacer inferencias con respecto a las relaciones causales. Sin embargo nuestra mayor fortaleza es la cantidad de pacientes incluidos y que estos representan la población más grave de los afectados con COVID-19, todos ellos con SIRA grave y requerimiento de VMI.

10. Conclusiones

La LRA es muy frecuente en los pacientes con COVID-19 y VMI. Los principales factores de riesgo para su desarrollo son: edad, índice de masa corporal, SOFA al ingreso a UTI y requerimiento de vasopresores. El uso estandarizado de DXM se asoció a menor riesgo de desarrollar LRA, los pacientes que la desarrollaron a pesar, de su uso, son de menor gravedad y, aunque no observamos una diferencia estadísticamente significativa, si hay una tendencia a un menor requerimiento de TSR con su uso.

11. Referencias

1. World Health Organization, disponible: <https://www.who.int/emergencies/diseases/novel-coronavirus-2019/technical-guidance-publications>, 2020.
2. World Health Organization, disponible: <https://www.who.int/emergencies/diseases/novel-coronavirus-2019/situation-reports/>, 2020.
3. Casas-Aparicio GA, León-Rodríguez I, Alvarado-de la Barrera C, et al. Acute kidney injury in patients with severe COVID-19 in Mexico. *PLoS One*. 2021 Feb 8;16(2):e0246595.
4. Ahmadian E, Hosseiniyan Khatibi SM, Razi Soofiyani S, et al. Covid-19 and kidney injury: Pathophysiology and molecular mechanisms. *Rev Med Virol*. 2021 May;31(3):e2176.
5. Nadim MK, Forni LG, Mehta RL, et al. COVID-19-associated acute kidney injury: consensus report of the 25th Acute Disease Quality Initiative (ADQI) Workgroup. *Nat Rev Nephrol*. 2020 Dec;16(12):747-764.
6. 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 - J Am Med Assoc*. 2020;323:1061–9.
7. Cheng Y, Luo R, Wang K, Zhang M, Wang Z, Dong L, et al. kidney disease is associated with in-hospital death of patients with COVID-19. *Kidney Int*. 2020;97(5):829–38.
8. Li X, Xu S, Yu M, et al. Risk factors for severity and mortality in adult COVID-19 inpatients in Wuhan. *J Allergy Clin Immunol*. 2020 Jul;146(1):110-118.
9. Zheng X, Zhao Y, Yang L. Acute Kidney Injury in COVID-19: The Chinese Experience. *Semin Nephrol*. 2020 Sep;40(5):430-442.
10. Chen N, Zhou M, Dong X et al. Epidemiological and clinical characteristics of 99 cases of 2019 novel coronavirus pneumonia in Wuhan, China: a descriptive study. *The Lancet* 2020; 395: 507–513
11. Hirsch JS, Ng JH, Ross DW, Sharma P, Shah HH, Barnett RL, Hazzan AD, Fishbane S, Jhaveri KD; Northwell COVID-19 Research Consortium; Northwell Nephrology COVID-19 Research Consortium. Acute kidney injury in patients hospitalized with COVID-19. *Kidney Int*. 2020 Jul;98(1):209-218.
12. Argenziano MG, Bruce SL, Slater CL, et al. Characterization and clinical course of 1000 patients with coronavirus disease 2019 in New York: retrospective case series. *BMJ*. 2020 May 29;369:m1996.
13. Richardson S, Hirsch JS, Narasimhan M, et al. Presenting Characteristics, Comorbidities, and Outcomes Among 5700 Patients Hospitalized With COVID-19 in the New York City Area. *JAMA*. 2020 May 26;323(20):2052-2059.
14. Ronco C, Bellomo R, Kellum JA. Acute kidney injury. *Lancet* 2019; 394: 1949–1964.
15. Lowe R, Ferrari M, Nasim-Mohi M, Jackson A, Beecham R, Veighey K, Cusack R, Richardson D, Grocott M, Levett D, Dushianthan A; University Hospital Southampton Critical Care Team and the REACT COVID investigators. Clinical characteristics and outcome of critically ill COVID-19 patients with acute kidney injury: a single centre cohort study. *BMC Nephrol*. 2021 Mar 15;22(1):92.

16. Ronco C, Reis T, Husain-Syed F. Management of acute kidney injury in patients with COVID-19. *Lancet Respir Med*. 2020 Jul;8(7):738-742.
17. Piñeiro GJ, Molina-Andújar A, Hermida E, et al. Hospital Clínic Critical Care COVID-19 working group (CCCC). Severe acute kidney injury in critically ill COVID-19 patients. *J Nephrol*. 2021 Apr;34(2):285-293.
18. Yalameha B, Roshan B, Lakkakula VKS, Bhaskar ML. Perspectives on the relationship of renal disease and coronavirus disease 2019. *J Nephropharmacol*. 2020;9(2):e22.
19. Kellum JA, van Till JWO, Mulligan G. Targeting acute kidney injury in COVID-19. *Nephrol Dial Transplant*. 2020 Oct 1;35(10):1652-1662.
20. Gabarre P, Dumas G, Dupont T, et al. Acute kidney injury in critically ill patients with COVID-19. *Intensive Care Med*. 2020 Jul;46(7):1339-1348.
21. Soleimani M. Acute kidney injury in SARS-CoV-2 infection: direct effect of virus on kidney proximal tubule cells. *Int J Mol Sci*. 2020;21(9):3275.
22. Su H, Yang M, Wan C, Yi LX, Tang F, Zhu HY, Yi F, Yang HC, Fogo AB, Nie X, Zhang C. Renal histopathological analysis of 26 postmortem findings of patients with COVID-19 in China. *Kidney Int*. 2020 Jul;98(1):219-227.
23. Rivero J, Merino-López M, Olmedo R, et al. Association between Postmortem Kidney Biopsy Findings and Acute Kidney Injury from Patients with SARS-CoV-2 (COVID-19). *Clin J Am Soc Nephrol*. 2021 May 8;16(5):685-693.
24. Vaduganathan M, Vardeny O, Michel T, McMurray JJV, Pfeffer MA, Solomon SD. Renin-Angiotensin-Aldosterone System Inhibitors in Patients with Covid-19. *N Engl J Med*. 2020 Apr 23;382(17):1653-1659.
25. Huang C, Wang Y, Li X, Ren L, Zhao J, Hu Y, Zhang L, Fan G, Xu J, Gu X, Cheng Z, Yu T, Xia J, Wei Y, Wu W, Xie X, Yin W, Li H, Liu M, Xiao Y, Gao H, Guo L, Xie J, Wang G, Jiang R, Gao Z, Jin Q, Wang J, Cao B. Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China. *Lancet*. 2020 Feb 15;395(10223):497-506.
26. Ng JH, Bijol V, Sparks MA, et al. Pathophysiology and Pathology of Acute Kidney Injury in Patients With COVID-19. *Adv Chronic Kidney Dis*. 2020 Sep;27(5):365-376.
27. Joannidis, M. et al. Lung-kidney interactions in critically ill patients: consensus report of the acute disease quality initiative (ADQI) 21 workgroup. *Intensive Care Med*. **46**, 654–672 (2020).
28. Kudose S, Batal I, Santoriello D, Xu K, Barasch J, Peleg Y, Canetta P, Ratner LE, Marasa M, Gharavi AG, Stokes MB, Markowitz GS, D'Agati VD. Kidney Biopsy Findings in Patients with COVID-19. *J Am Soc Nephrol*. 2020 Sep;31(9):1959-1968.
29. Golmai P, Larsen CP, DeVita MV, Wahl SJ, Weins A, Rennke HG, Bijol V, Rosenstock JL. Histopathologic and Ultrastructural Findings in Postmortem Kidney Biopsy Material in 12 Patients with AKI and COVID-19. *J Am Soc Nephrol*. 2020 Sep;31(9):1944-1947.
30. Khilnani GC, Hadda V. Corticosteroids and ARDS: A review of treatment and prevention evidence. *Lung India*. 2011 Apr;28(2):114-9.
31. Meduri GU, Siemieniuk RAC, Ness RA, Seyler SJ. Prolonged low-dose methylprednisolone treatment is highly effective in reducing duration of mechanical ventilation and mortality in patients with ARDS. *J Intensive Care*. 2018 Aug 24;6:53.

32. Saggi SJ, Nath S, Culas R, et al. Early Experience With Methylprednisolone on SARS-CoV-2 Infection in the African American Population, a Retrospective Analysis. *Clin Med Insights Circ Respir Pulm Med*. 2020 Dec 14;14:1179548420980699.
33. RECOVERY Collaborative Group. Dexamethasone in Hospitalized Patients with Covid-19. *N Engl J Med*. 2021 Feb 25;384(8):693-704.
34. Tomazini BM, Maia IS, Cavalcanti AB, COALITION COVID-19 Brazil III Investigators. Effect of Dexamethasone on Days Alive and Ventilator-Free in Patients With Moderate or Severe Acute Respiratory Distress Syndrome and COVID-19: The CoDEX Randomized Clinical Trial. *JAMA*. 2020 Oct 6;324(13):1307-1316.
35. Charlson ME, Pompei P, Ales KL, MacKenzie CR. A new method of classifying prognostic comorbidity in longitudinal studies: development and validation. *J Chronic Dis*. 1987;40(5):373-83.
36. Siew ED, Matheny ME. Choice of Reference Serum Creatinine in Defining Acute Kidney Injury. *Nephron*. 2015;131(2):107-12.
37. Khwaja A. KDIGO clinical practice guidelines for acute kidney injury. *Nephron Clin Pract*. 2012;120(4):c179-84.
38. KDIGO. Kidney disease improving global outcomes 2012 clinical practice guideline for the evaluation and management of chronic kidney disease. *Kidney Int Suppl*. 2013;3:1.
39. Levey AS, Stevens LA. Estimating GFR Using the CKD epidemiology collaboration (CKD- EPI) creatinine equation: more accurate GFR estimates, lower CKD prevalence estimates, and better risk predictions. *Am J Kidney Dis*. 2010;55(4):622-7.
40. Lambden S, Laterre PF, Levy MM, Francois B. The SOFA score-development, utility and challenges of accurate assessment in clinical trials. *Crit Care*. 2019;23(1):374.
41. Martínez-Rueda AJ, Álvarez RD, Méndez-Pérez RA, et al. Community- and Hospital-Acquired Acute Kidney Injury in COVID-19: Different Phenotypes and Dismal Prognosis. *Blood Purif*. 2021:1-11.
42. Fisher M, Neugarten J, Bellin E, Yunes M, Stahl L, Johns TS, Abramowitz MK, Levy R, Kumar N, Mokrzycki MH, Coco M, Dominguez M, Prudhvi K, Golestaneh L. AKI in Hospitalized Patients with and without COVID-19: A Comparison Study. *J Am Soc Nephrol*. 2020;31(9):2145-2157.
43. Gupta S, Coca SG, Chan L, STOP-COVID Investigators. AKI Treated with Renal Replacement Therapy in Critically Ill Patients with COVID-19. *J Am Soc Nephrol*. 2021;32(1):161-176.
44. Chan L, Chaudhary K, Saha A, Chauhan K, Vaid A, Zhao S, Paranjpe I, Somani S, Richter F, Miotto R, Lala A, Kia A, Timsina P, Li L, Freeman R, Chen R, Narula J, Just AC, Horowitz C, Fayad Z, Cordon-Cardo C, Schadt E, Levin MA, Reich DL, Fuster V, Murphy B, He JC, Charney AW, Böttinger EP, Glicksberg BS, Coca SG, Nadkarni GN; Mount Sinai COVID Informatics Center (MSCIC). AKI in Hospitalized Patients with COVID-19. *J Am Soc Nephrol*. 2021;32(1):151-160.
45. Orieux A, Khan P, Prevel R, Gruson D, Rubin S, Boyer A. Impact of dexamethasone use to prevent from severe COVID-19-induced acute kidney injury. *Crit Care*. 2021;25(1):249.