



---

---

**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MEXICO**

FACULTAD DE MEDICINA

DIVISION DE ESTUDIOS DE POSGRADOS

INSTITUTO NACIONAL DE CARDIOLOGIA "IGNACIO CHAVEZ"

**CARACTERISTICAS CLINICAS Y DESENLACES DE PACIENTES  
CON COVID 19 Y LESION RENAL AGUDA**

**TESIS DE POSGRADO**

QUE PARA OBTENER EL TÍTULO DE ESPECIALISTA EN NEFROLOGÍA

P R E S E N T A:

**DRA. LILLANA PACCHIANO ALEMÁN**

TUTOR DE TESIS:

DR. ARMANDO VÁZQUEZ RANGEL

PROFESOR TITULAR:

DRA. MAGDALENA MADERO ROVALO

CIUDAD UNIVERSITARIA, CD. MX., OCTUBRE 2021



Universidad Nacional  
Autónoma de México



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

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

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

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





---

**DR. CARLOS RAFAEL SIERRA FERNANDEZ**

Director de Enseñanza  
Instituto Nacional Cardiología "Ignacio Chávez"

---

**DRA. MAGDALENA MADERO ROVALO**

Profesor Titular de Nefrología  
Instituto Nacional Cardiología "Ignacio Chávez"

---

**DR. ARMANDO VAZQUEZ RANGEL**

Tutor de Tesis  
Médico Adscrito de Nefrología  
Instituto Nacional Cardiología "Ignacio Chávez"

---

**DRA. LILLANA PACCHIANO ALEMAN**

Residente de Nefrología  
Instituto Nacional Cardiología "Ignacio Chávez"

## INDICE DE CONTENIDO

1. LISTA DE ABREVIATURAS.....	5
2. RESUMEN.....	7
3. MARCO TEÓRICO.....	9
4. OBJETIVOS.....	19
5. MATERIAL Y MÉTODOS .....	20
6. RESULTADOS.....	21
7. DISCUSIÓN.....	22
8. CONCLUSIONES.....	24
9. TABLAS.....	25
10.REFERENCIAS.....	27

## **LISTA DE ABREVIATURAS**

**ACE 2:** Enzima convertidora de angiotensina 2

**ALT:** Alanina aminotransferasa

**Ang 2:** Angiotensina 2

**APACHE II:** Acute Physiology and Chronic Health disease Classification System

**AST:** Aspartato aminotransferasa

**ARN:** Ácido ribonucleico

**CART:** Terapia células T con receptores químicos de antígenos

**CRRT:** Terapia de soporte renal continuo

**DD:** Dímero D

**ERC:** Enfermedad renal crónica

**IL-1:** Interleucina – 1

**IL-6:** Interleucina – 6

**KDIGO:** Kidney Disease Improving Global Outcomes

**KIM:** Kidney Injury Molecule

**LRA:** Lesión renal aguda

**MASP-2:** Mannan-binding lectine serine protease 2

**MAT:** Microangiopatía trombótica

**MBL:** Mannan-binding lectine

**MERS:** Síndrome Respiratorio del Oriente Medio

**NGAL:** Neutrophil gelatinase- associated lipocalin

**OR:** Odds ratio

**PAMP:** Patrones moleculares asociados a patógenos

**PCR:** Prueba de reacción en cadena de la polimerasa

**PRR:** Receptores de patrones de reconocimiento

**SARS:** Síndrome respiratorio agudo grave

**SDRA:** Síndrome de distres respiratorio agudo

**SOFA:** Secuential Organ Failure Assessment

**TIMP-2:** Urinary tissue inhibitor of metalloproteinases-2

**TMPRSS2:** Transmembrane serine protease 2

**TNF- $\alpha$ :** Factor de necrosis tumoral alfa

**TSR:** Terapia de soporte renal

**UCI:** Unidad de Cuidados Intensivos

**VEGF:** Factor de crecimiento endotelial vascular



## RESUMEN

**Introducción.** Una población diversa de pacientes con COVID-19 desarrollará algún tipo de daño renal durante su evolución. En uno de los primeros estudios retrospectivos de pacientes hospitalizados en Wuhan, China, se documentó una incidencia tan baja como el 5% de lesión renal aguda (LRA). Sin embargo, en América Latina con una mayor prevalencia de diabetes e hipertensión, esta proporción y su impacto en los resultados hospitalarios podrían ser mayores.

Nuestro objetivo fue caracterizar la incidencia de LRA en nuestra población con COVID-19; evaluar los factores de riesgo comunes y nuevos para la LRA; y evaluar el impacto de la LRA en los desenlaces hospitalarios.

**Métodos.** Se trata de una cohorte retrospectiva de los primeros 100 pacientes en un solo centro hospitalario de tercer nivel en la Ciudad de México que recibe pacientes con COVID-19 grave del 11 de abril al 25 de mayo 2020. El análisis descriptivo, el análisis bivariado y multivariado se realizó mediante SPSS v23 para desenlaces como LRA y muerte hospitalaria. La LRA se definió por creatinina sérica según los criterios KDIGO.

**Resultados.** Las características basales fueron: Edad  $54.6 \pm 13.1$  años, hombres 68%, índice de masa corporal  $27.8$  ( $25.4-31.6$ )  $\text{kg/m}^2$ , tiempo desde el inicio de los síntomas  $7$  ( $4-9.8$ ) días, diabetes 30%, hipertensión 41%, enfermedad cardíaca 22%, enfermedad renal crónica 8%, y uso de IECA/ARA 32%. Durante la evolución hospitalaria, el 52% requirió ventilación mecánica invasiva (VMI), el 42% requirió vasopresores, el 36% presentó coinfección bacteriana y el 33% falleció. El tiempo hasta la VMI fue de  $1$  ( $0-2$ ), el tiempo hasta los vasopresores  $2$  ( $1-7.3$ ) y el tiempo hasta el cultivo positivo  $7$  ( $2.3-9.8$ ) días. La lesión renal aguda (LRA) se desarrolló en el 54% de los pacientes, el 23% en etapa 1, el 11% en etapa 2, el 20% en etapa 3 y el 11% requirió terapia de reemplazo renal. El tiempo hasta el desarrollo de LRA fue de  $3.5$  ( $2-6$ ) días. Al alta, el 60,5% tuvo recuperación renal completa, el 11,1% recuperación parcial y el 28,4% ninguna recuperación renal. Los predictores de LRA fueron la relación entre el recuento de glóbulos blancos / recuento de linfocitos y el lactato deshidrogenasa, mientras que otras variables como la edad, la creatinina sérica basal y las comorbilidades no fueron significativas. En el análisis no ajustado de mortalidad, la LRA grave tuvo un OR  $7.8$  ( $3.0-20.3$ ), pero curiosamente en el análisis multivariante ajustado, solo la necesidad de VMI (OR  $13.8$  [ $2.8-67.8$ ],  $p = 0.001$ ) y la ausencia de recuperación renal (OR  $9.2$  [ $1.1-76.1$ ]  $p = 0.039$ ) se asociaron significativamente; mientras que no desarrollar LRA, la recuperación renal completa o parcial no tuvo impacto en la mortalidad.

**Conclusiones.** La LRA fue más frecuente en nuestra población de lo que se informó anteriormente. Los marcadores inflamatorios fueron mejores predictores de LRA que otras características basales habituales. La falta recuperación renal fue un factor de riesgo importante para la mortalidad junto con la necesidad de VMI.

## MARCO TEÓRICO

### Mecanismos fisiopatológicos de daño por SARS-CoV-2

Los coronavirus son virus con envoltura de ARN monocatenario perteneciente a la familia de Orthocoronavirinae la cuál comprende varios coronavirus que pueden infectar a los mamíferos y aves. Aunque estas infecciones suelen causar enfermedades respiratorias leves en humanos; en las últimas dos décadas, los coronavirus han causado dos enfermedades epidémicas.

El síndrome respiratorio agudo severo (SARS) y el síndrome respiratorio de Medio Oriente (MERS) los cuáles surgieron en 2003 y 2012, respectivamente son ejemplos del alcance epidémico de los coronavirus. El síndrome respiratorio agudo severo por coronavirus 2 (SARS-CoV-2) es un nuevo coronavirus que fue aislado del epitelio respiratorio de pacientes con neumonía inexplicable en Wuhan, China, en diciembre de 2019. Hasta mediados del 2020, la enfermedad causada por el SARS-CoV-2, denominada enfermedad por coronavirus 2019 (COVID-19), ha alcanzado proporciones pandémicas, afectando a más de 30 millones de personas y reclamando más más de 1 millón de vidas en el mundo. (1)

La infección por SARS-CoV-2 comienza cuando la proteína spike del virus se adhiere al receptor de la célula huésped en contraste al SARS-CoV-2, la proteína spike está compuesta por una estructura molecular que impide el reconocimiento por el sistema inmune del huésped. La proteasa del huésped que convierte la enzima de la angiotensina 2 (ACE2) ha sido identificada como la principal proteína de superficie responsable de la entrada del SARS-CoV-2. La proteína de pico del SARS-CoV-2 tiene una estructura molecular que elude la respuesta inmunológica del huésped, además, su dominio de unión al receptor alberga una única mutación que mejora significativamente su afinidad de unión a ACE2, lo que sugiere que este nuevo coronavirus ha evolucionado con una mayor capacidad para infectar y diseminar entre humanos. (2)

Luego de la unión al receptor ACE2, la proteasa de serina transmembrana 2 (TMPRSS2) se enclava y prepara la entrada a la célula huésped mediante la fusión de la cápsula viral con la membrana celular; una vez dentro de la célula blanco, las partículas virales son descubiertas permitiendo la salida del genoma viral el cual es traducido por los ribosomas del huésped en el retículo endoplásmico. La estructura viral proteica se mueve a través de la vía secretora hasta el aparato de Golgi para su ensamblaje y posteriormente ser secretada en vesículas por medio de exocitosis.

La transmisión de persona a persona del SARS-CoV-2 es principalmente mediada por gotitas respiratorias o aerosoles generados al toser y estornudar. Al principio de la fase de infección, la entrada del SARS-CoV-2 por inhalación se ve facilitada por la alta expresión de ACE2 en la orofaringe. (3)

El SARS-CoV-2 generalmente tiene un período de incubación de 5 a 6 días. Una vez que aparecen los síntomas, se produce el pico de viremia en un plazo de 2 a 5 días. Aproximadamente en el 80% de pacientes infectados, la enfermedad por COVID-19 se presenta con síntomas principalmente restringidos a las vías respiratorias superiores los cuales son leves y generalmente se resuelven espontáneamente en el transcurso de 6 a 10 días.

Sin embargo, en casi el 20% de los pacientes la infección viral progresa por la tráquea hasta los pulmones. Dentro de los alvéolos, las células epiteliales que recubren las vías respiratorias inferiores son las principales dianas virales debido a su expresión sustancial de ACE2 y TMPRSS2. La infección por SARS-CoV-2 induce a estas células epiteliales a sufrir apoptosis celular como parte del ciclo de replicación viral. Esta respuesta apoptótica se asocia con una fuga vascular dentro de los alvéolos que induce una primera ola de inflamación local y recluta células de la respuesta inmune de la sangre a los pulmones para eliminar virus extracelulares y destruir células infectadas por virus. (4)

Durante esta fase inflamatoria en los pulmones, la enfermedad leve puede progresar rápidamente a una enfermedad grave caracterizada por síndrome de dificultad respiratoria aguda (SDRA), estado hiperinflamatorio y disfunción multiorgánica con una tasa de mortalidad de casi el 10% entre los casos más graves. (5)

Aunque el pulmón es el sitio principal de patología, se ha demostrado ampliamente que el virus puede diseminarse a otros órganos e inducir más condiciones patológicas. Riñones, cerebro, corazón, ojos e intestino pueden verse afectados por la infección por SARS-CoV-2, conduciendo a manifestaciones específicas de la enfermedad, como dolor abdominal, conjuntivitis, lesión renal aguda o lesión miocárdica.

### **Tormenta de citocinas**

No existe una definición única de la tormenta de citocinas o síndrome de secreción de citocinas y cómo estas alteraciones se diferencian de una respuesta inflamatoria apropiada. (26) Si bien la tormenta de citocinas puede ser fácil de identificar en ausencia de patógenos; los límites entre una respuesta normal y una respuesta disregulada y exagerada son borrosos especialmente si consideramos que ciertas citocinas pueden tanto ayudar a controlar una infección como ser dañinas para el huésped. La interdependencia de estos mediadores de la inflamación complica aún más la distinción entre una respuesta anormal y una exagerada.

La tormenta de citocinas en un término general que se usa para describir numerosas alteraciones del sistema inmune que se caracterizan por síntomas constitucionales, inflamación sistémica y disfunción multiorgánica que puede conducir a falla multiorgánica si no es tratada de manera adecuada. El inicio y duración de la tormenta de citocinas varía dependiendo de la causa y el tratamiento administrado. (27)

La hiperactivación inmune en la tormenta de citocinas puede ocurrir como resultado de un desencadenante inapropiado que inicia una respuesta en ausencia de algún patógeno (cómo en algunas alteraciones genéticas o enfermedad de Castleman); una sobrecarga de patógenos como ocurre en la sepsis o infecciones no controladas con activación inmune prolongada como ocurre en algunas infecciones por virus Epstein Barr. En cada uno de estos estados inflamatorios hay una falla en el mecanismo de retroalimentación negativa la cual se encarga de evitar la hiperinflamación y la falla multiorgánica; las células reguladoras, los receptores señuelo de citocinas proinflamatorias como IL1RA y las citocinas antiinflamatorias como IL-10 son fundamentales para antagonizar la población de células inflamatorias y prevenir una respuesta inmune inadecuada.

En el caso de COVID-19 cuándo analizamos los estudios de laboratorio encontramos usualmente linfopenia con o sin leucopenia total; una cuenta linfocitaria  $< 1.0 \times 10^9 /L$  se ha asociado a una infección severa; los pacientes tienden a tener una relación neutrófilos/linfocitos (NLR) elevada indicando el estado inflamatorio del paciente. La elevación del NLR no es solo factor de mortalidad en enfermedades infecciosas sino también en neoplasias, síndrome coronario agudo, hemorragia intracraneal y enfermedades reumatológicas. La cuenta plaquetaria es usualmente normal o está ligeramente disminuida; la proteína C reactiva y la velocidad de sedimentación globular se encuentran elevadas. El lactato deshidrogenasa, ferritina y dímero D (DD) elevadas se asocian a enfermedad grave. La elevación de creatinina o de enzimas hepáticas (AST y ALT) ocurren en aquellos casos que la enfermedad se complica con fallo multiorgánico. (28)

La respuesta inmune que se monta ante la invasión de partículas virales requiere la activación de vías inflamatorias de la respuesta inmune; sin embargo, la respuesta aberrante o exagerada del sistema inmune del hospedero puede causar enfermedad grave si se mantiene fuera de control. Las citocinas son una parte esencial de este proceso inflamatorio; estas moléculas son producidas por diversas células inmunes incluyendo macrófagos, células dendríticas, natural killers y linfocitos B y T. Durante la respuesta inmune innata a una infección viral los receptores de patrones de reconocimiento (PRRs) reconocen diferentes estructuras moleculares que son características del patógeno invasor. Estas estructuras moleculares se denominan patrones moleculares asociados a patógenos (PAMPs); la unión de PAMPs a PRR desencadena una respuesta inmune resultando en la activación de diversas vías y subsecuente activación de factores de transcripción que inducen la expresión de los genes responsables de la producción de diversas

moléculas involucradas en la respuesta inmune; incluyendo las citocinas proinflamatorias.

Tres de las más importantes citocinas proinflamatorias son IL-1 (interleucina 1), TNF- $\alpha$  (factor de necrosis tumoral alfa) e IL-6 (interleucina 6), la tormenta de citocinas resulta de un incremento repentino de los niveles circulantes de estas citocinas y del IFN (interferón) lo cual resulta en la atracción de varias células del sistema inmune como macrófagos, neutrófilos y células T de la circulación al sitio de infección con consecuencias no menores como desestabilización endotelial, daño de la barrera vascular, daño capilar, falla multiorgánica y en última instancia la muerte.

La evidencia de que el COVID -19 despierta esta respuesta inmune exagerada se ha documentado en diversos estudios. El análisis de niveles de citocinas en 41 pacientes con COVID -19 confirmado reveló niveles elevados de IL-1 $\beta$ , IL-7, IL-8, IL-9, IL-10, FGF, G-CSF, GM-CSF, IFN- $\gamma$ , IP-10, MCP-1, MIP-1A, MIP1-B, PDGF, TNF- $\alpha$ , y VEGF tanto en pacientes hospitalizados en UCI como aquellos que no lo estuvieron en comparación con adultos sanos. Todos los pacientes incluidos en el estudio tuvieron neumonía de estos una tercera parte requirieron ingreso a UCI y seis de estos murieron.

En otro estudio retrospectivo de 150 pacientes con COVID-19 en el cual se evaluaron predictores de mortalidad, se analizaron retrospectivamente 82 casos de los cuales 68 fallecieron por complicaciones de COVID -19 y en estos se reportaron niveles de IL-6 más elevados.

El reconocimiento temprano de la tormenta de citocinas y su pronto tratamiento se traduce en menor mortalidad además de manejo inicial del proceso infeccioso se han sugerido algunas otras terapias las cuáles tiene como blanco primordialmente a las citocinas proinflamatorias. Diversos agentes biológicos se han propuesto como tratamiento, entre estos encontramos el antagonista del receptor de IL-1 (anakinra); tocilizumab el cual es un antagonista del receptor de IL-6 humanizado recombinado y que se ha utilizado en algunos pacientes que presentaron tormenta de citocinas secundario al uso de terapia CAR-T celular por alguna neoplasia hematológica con buenos resultados. (29)

### **Efectos de la infección por SARS-CoV 2 en el endotelio**

Las células endoteliales contribuyen a la preservación de la hemostasia al mantener la integridad de la pared del vaso y a equilibrar la fibrinólisis a través de la expresión de inhibidores de la coagulación y enzimas líticas de los coágulos sanguíneos, y a través del mantenimiento del glucocálix (6). La pérdida de la integridad de la barrera de los vasos y el desarrollo de un endotelio procoagulante contribuye a el inicio y

propagación del SDRA en COVID-19 al inducir endotelitis y mediar la infiltración de células inflamatorias en los pulmones.

El SARS-CoV-2 puede alterar la homeostasis vascular infectando directamente las células endoteliales a través del ACE2. Este hallazgo se ha corroborado mediante microscopía electrónica en análisis de tejido post-mortem, que han demostrado que el SARS-CoV-2 puede infectar células endoteliales pulmonares e inducir endotelitis; al menos en un subconjunto de pacientes críticamente enfermos. Después de unirse al SARS-CoV-2, el ACE2 se internaliza y se regula a la baja en las células endoteliales lo que favorece la progresión de procesos inflamatorios y profibróticos desencadenados por la hiperactividad de la angiotensina II local (Ang II), la gran cantidad de citocinas y la respuesta proinflamatorias masiva del huésped particularmente a través de las acciones de los niveles de IL-6 y TNF- $\alpha$ . (7)

Las citocinas ejercen sus efectos patógenos a través de varios mecanismos. Por ejemplo, IL-6 puede aumentar permeabilidad vascular y promover la secreción de más de citocinas proinflamatorias por las propias células endoteliales, amplificando así la liberación de moléculas de inflamación. TNF puede activar glucuronidasas que podrían degradar el glucocálix endotelial, pero también podría regular al alza la sintasa 2 del ácido hialurónico, lo que lleva a un mayor depósito de ácido hialurónico en la matriz extracelular y promueve la sobrecarga hídrica. Mecanismos adicionales, como una reducción de la sintasa endotelial de óxido nítrico, así como la liberación de factor de crecimiento endotelial vascular (VEGF) como consecuencia de la hipoxia sistémica inducida por SDRA se han también se ha propuesto como procesos patogénicos clave que subyacen a la disfunción endotelial después de la infección por SARS-CoV-2. (8)

### **Activación excesiva del complemento**

El sistema del complemento es un componente integral de la respuesta de inmunidad innata y comprende más de 30 proteínas diferentes. Este sistema se puede activar mediante tres vías diferentes: la vía clásica, la vía de la lectina y la vía alterna. Todas estas vías convergen en la formación de C3 convertasas que escinden C3 para generar el péptido proinflamatorio C3a y una gran cantidad de C3b, cuya labor es opsonizar patógenos. C3b también forma C5 convertasa, que induce la liberación de la potente anafilatoxina C5a, así como el fragmento C5b que es responsable de la formación del complejo de ataque de membrana C5b-9 en las células diana: el evento terminal de la activación del complemento (9)

El SARS-CoV-2 activa la vía de la lectina al interactuar con el componente del complemento lectina de unión a manosa (MBL): una lectina de tipo C que activa la serina asociada a la proteína de unión a manosa proteasa 2 (MASP-2) la cual mejora la deposición de fragmentos de activación de C4 en células infectadas por virus. (10)

De acuerdo con estos hallazgos, los análisis de inmunohistoquímica en tejido pulmonar post-mortem de pacientes infectados por SARS-CoV-2 reveló una alta expresión de los componentes del complemento como MBL, C4, C3 y C5b-9, en células epiteliales alveolares y neumocitos, así como en células inflamatorias, según lo informado en algunos reportes preliminares.

### **Lesión renal aguda en COVID 19**

Si bien los pulmones son el sitio principal de infección por SARS-CoV-2 y el primer órgano afectado en COVID-19, la secreción viral sostenida y la hiperactivación del sistema inmunológico en respuesta en casos graves aumenta en gran medida el riesgo de falla orgánica múltiple. De los órganos afectados por COVID-19, el riñón es uno de los principales sitios de complicaciones, las alteraciones en la función renal son un factor significativo de mortalidad en gran parte de los pacientes hospitalizados en la Unidad de Cuidados Intensivos (UCI). (11)

Aproximadamente 28% de los pacientes hospitalizados con COVID 19 son diagnosticados con algún grado de lesión renal aguda (LRA) y 9% requieren terapia de soporte renal. (12)

La lesión renal aguda se presenta usualmente de manera temprana durante la evolución, entre el 37 al 57% de los pacientes desarrollan lesión renal aguda entre los días 0 y 4. (30) La severidad de la neumonía se asocia comúnmente con menor tasa de recuperación renal y menor remisión de proteinuria o hematuria. La mayor incidencia de LRA (19 al 90%) ocurre en las UCI con una cantidad importante de pacientes que requieren terapia de soporte renal (TSR) así como ventilación mecánica invasiva.

### **Mecanismos y patrones de daño en LRA**

La presentación del daño renal es variable, si bien en la mayoría de los pacientes se presentan con elevación de azoados acompañado de niveles bajos de proteinuria que reflejan una posible lesión tubular, aunque en algunos casos se pueden presentar con albuminuria importante lo cual orienta a una lesión ubicada a nivel de la membrana basal glomerular. (13)

No es infrecuente el daño tubular proximal clínicamente manifiesto como hipouricemia y uricosuria inapropiada la cual se ha relacionado con mayor gravedad pulmonar y mayores requerimientos ventilatorios. (31) Histológicamente la infiltración linfocitaria en los túbulos se presenta muy comúnmente.

La glomerulopatía colapsante (una variante de la glomerulopatía focal y segmentaria) como fenotipo de daño glomerular que se ha descrito en los pacientes con COVID 19 se ha asociado con diversos factores como infección viral en pacientes de ascendencia africana quienes presentan con mayor frecuencia mutaciones en el gen APOL-1. La presencia de homocigocidad para alelos de alto riesgo de APOL-1 se presentan en 14% de la población afroamericana (17) Este



patrón de daño se ha descrito previamente en otras enfermedades virales como VIH y parvovirus. Quedará por determinar si en un futuro la enfermedad por COVID -19 en este grupo de pacientes se asociará a un mayor riesgo de presentar enfermedad renal crónica (ERC).

No solo los compartimientos tubular y glomerular son afectados por la actividad de SARS-CoV-2; por la activación y daño endoteliales previamente descritos también el compartimiento vascular sufre cambios relacionados, por ejemplo, un patrón de microangiopatía trombótica (MAT) se ha observado, si bien de manera infrecuente, en series de autopsias. (32)

Los pacientes con lesión renal aguda tienen un riesgo significativamente mayor de muerte que aquellos sin enfermedad renal y niveles elevados de creatinina sérica basal o nitrógeno ureico en sangre, proteinuria o hematuria fueron factores de riesgo independientes de mortalidad hospitalaria. (14) Aproximadamente entre el 27 al 53% de los pacientes con LRA presentan hematuria y 33 al 66% proteinuria. La proteinuria es a menudo transitoria similar a la que se presenta en MERS-CoV, si bien el mecanismo no está exactamente descrito se ha atribuido como consecuencia de fiebre, inflamación sistémica o infección viral directa en las células epiteliales tubulares. (33) El origen de la hematuria es multifactorial y no hay estudios que aborden el mecanismo fisiopatológico.

En las muestras de autopsia, el espectro de anomalías patológicas renales incluye la pérdida del borde en cepillo y degeneración vacuolar en células epiteliales tubulares, con restos compuestos de epitelio necrótico en túbulos. Como se observa en el tejido pulmonar, el examen post-mortem de muestras de riñón en algunos estudios también identificó la deposición de C5b-9 en las células de los túbulos e infiltración intersticial de macrófagos como sello distintivo de complicaciones renales en pacientes con enfermedad grave. (15)

Otros mecanismos no específicos pueden contribuir al desarrollo de LRA en el contexto de COVID-19, como mecanismos directos se encuentran el daño endotelial por entrada del virus y activación del complemento, inflamación local y glomerulopatía colapsante previamente descritos, otros factores indirectos incluyen alteraciones hemodinámicas, disfunción cardíaca, hipovolemia, uso de fármacos nefrotóxicos y sepsis. Además, los elevados requerimientos de oxígenos y presión durante la ventilación mecánica pueden potencialmente inducir LRA al inducir alteraciones mediadas por el eje neuro-humoral flujo sanguíneo intrarrenal así como otros cambios hemodinámicos que alteran la perfusión renal, y a través de la inducción de mediadores inflamatorios sistémicos como consecuencia de la lesión pulmonar inducida por la ventilación mecánica invasiva. (16)

La infección por SARS-CoV-2 se presenta con una respuesta inflamatoria exacerbada denominada tormenta de citocinas lo cual puede contribuir a la disfunción orgánica múltiple en la enfermedad grave por COVID-19; sin embargo, la definición de tormenta de citocinas aún está sujeta a controversia.

Algunos factores pueden predecir el desenlace de los pacientes con LRA severa (LRA estadio 3); en un estudio retrospectivo del Hospital Mount Sinai en Nueva York, se determinó que en los pacientes ingresados (n = 5731) eran hombres (OR, 1,46; intervalo de confianza del 95% [IC del 95%], 1,2 a 1,8), potasio de admisión (OR, 1,7; IC del 95%, 1,6 a 2,0), y ERC (ORa, 2,8; IC del 95%, 2,1 a 3,7).

De manera proporcional el desarrollo de LRA también se asocia a peores desenlaces: mayor número de ingresos a UCI, requerimiento de ventilación mecánica además de vasopresores. La mortalidad hospitalaria en pacientes con LRA fue del 50%, y del 8% en pacientes sin LRA, los porcentajes de mortalidad hospitalaria de los pacientes con LRA en la UCI (42%), y fuera de la UCI (62%) fueron notablemente más altos que aquellos sin LRA (UCI: 7% y no UCI: 13%). (17)

Un tercio de los pacientes con LRA en el contexto de COVID-19 no recuperó la función renal a su basal conocido. Se espera una baja tasa de recuperación dada la gravedad general de la LRA (pico alto de creatinina, necesidad de diálisis), así como el conocimiento de que muchos pacientes con COVID-19 tiene una extensa lesión tubular aguda en el análisis histopatológico, así como microtrombos potenciales y una alta prevalencia de proteinuria. (2) Un estudio en una cohorte China informó hallazgos similares, con menos de la mitad de los pacientes con una recuperación renal completa. Esto contrasta notablemente con otras formas de LRA donde más del 80% de los pacientes recuperan su función renal en 10 días. Queda abierto a investigación cuáles son las implicaciones para la Enfermedad Renal Crónica posterior a LRA, la progresión de la ERC previa y la Enfermedad Renal Terminal para LRA asociado a COVID-19. (18)

### **Hallazgos de laboratorio en pacientes con LRA**

Además de los niveles elevados de azoados que se presentan en los pacientes con deterioro de la función renal asociado a LRA en cerca del 70% se documentan otras anomalías como proteinuria, hematuria y leucocituria. (19) En algunos estudios se ha relacionado la presencia de niveles elevados de IL-6 con riesgo de LRA e incluso los pacientes con IL-6 elevada, falla renal y dímero D elevado presentan tasas de mortalidad más elevadas. (20) Adicionalmente los pacientes que debutaron con proteinuria al ingreso tuvieron tasas más altas de LRA y en los pacientes que desarrollaron proteinuria en el transcurso de la evolución la mortalidad se elevó; algo similar sucede con el hallazgo de hematuria, aquellos que presentaron esta alteración requirieron con más frecuencia ingreso a UCI, ventilación mecánica invasiva y como desenlace mayor mortalidad.

## **Balance hídrico y su relación con el desarrollo de LRA**

El estado del volumen de los pacientes con COVID-19 es dinámico y puede variar desde hipovolemia severa hasta hipervolemia manifiesta (21). Un subconjunto de pacientes con COVID-19 presenta hipovolemia debido a anorexia, vómitos y diarrea que requieren reanimación con líquidos de manera inicial. Por otro lado, más adelante en el curso de la enfermedad pueden desarrollar SDRA y shock distributivo, en el cual la sobrecarga de volumen puede tener consecuencias deletéreas que exacerben las anomalías preexistentes del intercambio de gases, en particular en el contexto de una LRA oligúrica. La evidencia del efecto dañino que tiene la sobrecarga de volumen en el desenlace de los pacientes es abrumadora; esto no difiere de los pacientes con COVID 19 severo. Algunos hallazgos que apoyan esta afirmación es que existen reportes histopatológicos de cardiomegalia con dilatación del ventrículo derecho, en estos pacientes lo cual podría ser el resultado del ARDS en sí mismo agravado por la sobrecarga de líquidos y los efectos de ventilación con presión positiva al final de la espiración (22).

Paradójicamente, los intentos excesivos de mantener a estos pacientes "secos" puede no ser una estrategia óptima ya que la reducción del gasto cardíaco y el flujo sanguíneo pulmonar conduciría a un aumento en el espacio muerto alveolar y fisiológico, empeorando en última instancia el intercambio de gases. Para complicar aún más el panorama, la tormenta de citocinas, de la cual se habló previamente, puede provocar un aumento de la permeabilidad vascular, empeoramiento del edema pulmonar, pérdida de líquidos en el tercer espacio, hipertensión intraabdominal e insuficiencia multiorgánica; por lo tanto, lograr un volumen intravascular "óptimo" es crucial para mantener una perfusión tisular adecuada minimizando la invasión de líquido al alveolo y la redistribución al tercer espacio.

Si bien, se ha documentado la importancia de la sobrecarga hídrica en el desarrollo de lesión renal aguda y su impacto existen pocos estudios que incluyen el balance hídrico o alguna otra medición de volumen extracelular como factor de riesgo para el deterioro de la función renal.

Lowe y colaboradores publicaron en 2021 una cohorte de un solo centro hospitalario en el que se describieron las características clínicas de pacientes críticamente enfermos por COVID 19 con lesión renal aguda y sus desenlaces; incluyeron un total de 81 pacientes de los cuales 36 pacientes (44%) presentaron LRA (Estadio I 33%, estadio II 22% TSR 44%). La edad, antecedente de diabetes mellitus, inmunosupresión, linfopenia, niveles elevados de dímero D, aumento de las puntuaciones APACHE II y SOFA, requerimiento de ventilación mecánica invasiva y el uso de inotrópicos o vasopresores se asociaron significativamente con el desarrollo del LRA. El pico de presentación de LRA fue el día 4 y la duración media de la terapia de soporte renal fue de 12,5 días. La mortalidad fue del 25% para el grupo de LRA en comparación con el 6,7% en aquellos sin LRA.; se documentó el

balance hídrico de los pacientes incluidos, el análisis diario del balance de fluidos mostró resultados más positivos en los pacientes con LRA el día 1 (+670mls, 95% CI: + 1165 a + 143, P = 0.01) y el día 2 (+497mls, 95% CI: + 880 ta + 28, P = 0.04). (23)

En otro estudio de Luther y colaboradores la mayoría (n = 51, 89%) de los pacientes que desarrollaron LRA tuvieron LRA predominantemente oligúrica en la que la oliguria fue más grave que el incremento de la creatinina plasmática. La oliguria severa dentro de los primeros 2 días después del ingreso fue común (n = 37, 65%), mientras que el diagnóstico LRA en estadios 2 y 3 por creatinina ocurrió después del día 2 en el 67% (18/12) de casos. La terapia de reemplazo renal se inició en 9 (16%) pacientes, y la mortalidad a 30días fue del 28%. Los biomarcadores urinarios (NGAL, KIM 1 y TIMP-2) aumentaron en la mayoría de los pacientes, pero no predijeron el estadio KDIGO. La mayoría de los pacientes tenían microalbuminuria y se encontró albuminuria grave (cociente de creatinina albúmina > 30 mg / mmol) en n = 9 (17%). (8)

Con respecto al balance hídrico, la mayor parte de los pacientes presentaron un balance acumulado positivo al final de sus primeras 24 hrs en UCI con un promedio de 18 + 19 ml/kg y un volumen de fluidos administrado promedio de 57 + 27 ml/kg. No hubo diferencias significativas en el balance acumulado de fluidos al tiempo de la presentación de LRA.

## **OBJETIVOS**

- Determinar la incidencia de lesión renal aguda en la población con COVID - 19 de nuestro centro hospitalario
- Evaluar los factores de riesgo comunes y nuevos para el desarrollo de lesión renal aguda
- Determinar el impacto de la LRA y los desenlaces hospitalarios
- Analizar el impacto del balance hídrico y la uresis en el desarrollo de LRA y la mortalidad

## **MATERIAL Y MÉTODOS**

Este estudio se realizó en el área de cuidados intensivo y del Instituto Nacional de Cardiología Ignacio Chávez. Los pacientes adultos (> 18 años) ingresados entre el 11 de abril y el 25 de mayo del 2020 con diagnóstico de COVID 19 confirmado por prueba de reacción en cadena de la polimerasa (PCR) se ingresaron al estudio, fueron excluidos pacientes en terapia de reemplazo renal (hemodiálisis o diálisis peritoneal) o con antecedente de trasplante renal. Las muestras de PCR fueron tomadas de orofaringe o aspirado del tubo endotraqueal para la confirmación.

Los datos se recolectaron a partir del sistema electrónico intrahospitalario, se incluyeron variables demográficas como edad y género.

Antecedentes patológicos como Diabetes Mellitus tipo 2, Hipertensión o Cardiopatía isquémica crónica fueron incluidos.

Se definió lesión renal aguda (LRA) de acuerdo con la clasificación implementada por la Kidney Disease Improving Global Outcome (KDIGO) según el criterio de elevación de creatinina.

Se recolectaron las variables analíticas desde el ingreso hasta el día 14 o antes si ocurría egreso o defunción.

Se documentó además el uso de antibióticos y vasopresores así como el balance hídrico diario desde el ingreso hasta el día 7 de estancia hospitalaria o antes si ocurría egreso o defunción.

Por otra parte se documento de cada paciente hospitalizado por COVID 19 el balance hídrico desde el día de su ingreso hasta el día 7 de estancia hospitalaria o antes si ocurría egreso o defunción; estos datos fueron tomados de las hojas de enfermería. El balance hídrico se definió por todos los fluidos recibidos por el paciente (oral o intravenoso) menos la uresis cuantificada. No se estimaron las pérdidas insensibles.

Se realizó un análisis descriptivo, bivariado y multivariado por medio de SPSS v23 para desenlaces como lesión renal aguda y muerte intrahospitalaria.

## RESULTADOS

Entre el 11 de abril y el 25 de mayo se admitieron alrededor de 120 pacientes con diagnóstico de COVID-19, de estos se analizaron 100 pacientes. La mediana de edad fue  $54.6 \pm 13.1$  años, el 68% fueron hombres y el tiempo de inicio de síntomas antes de la hospitalización fue de 7 (4-9.8) días. La mediana de índice de masa corporal IMC fue 27.8 (25.4-31.6) kg/m<sup>2</sup>.

Dentro de las comorbilidades que presentaban los pacientes el 30% presentaba diabetes mellitus tipo 2, el 41% hipertensión arterial sistémica, el 22% enfermedad cardiaca y el 8% enfermedad renal crónica. El 32% de los pacientes consumían iECA/ARA2 al ingreso.

Durante la evolución hospitalaria 52% requirió ventilación mecánica invasiva (VMI), 42% vasopresores, con un tiempo de inicio de 2 (1-7.3) días. El 36% de los pacientes presentaron coinfección bacteriana con un tiempo para desarrollo de cultivos positivos de 7 (2.3-9.8) a partir del ingreso.

El deterioro agudo de la función renal aguda se documentó en 54% de los pacientes, de los cuales: el 23% alcanzó el estadio 1, el 11% el estadio 2, el 20% estadio 3 y 11% requirieron inicio de terapia de reemplazo renal. El tiempo para desarrollar lesión renal aguda fue de 3.5 (2-6) días. Al egreso 60.5% tuvieron recuperación renal completa, 11.1% recuperación parcial y 28.4% no recuperaron función.

Los predictores para el desarrollo de LRA fueron la relación entre leucocitos/linfocitos y la lactato deshidrogenasa al ingreso; sin embargo otras variables clásicamente asociadas como la edad, creatinina basal y comorbilidades no fueron significativas. En el análisis univariado para el desenlace de mortalidad la LRA severa tuvo un OR 7.8 (3.0-20.3); pero en el análisis multivariado fueron la necesidad de ventilación mecánica invasiva (OR 13.8 [2.8-67.8],  $p=0.001$ ) y la falta de recuperación de la función renal (OR 9.2 [1.1-76.1]  $p=0.039$ ) las variables con significancia estadística.

## DISCUSIÓN

En este estudio se reportó que la mitad de los pacientes ingresados por COVID 19 desarrollaron lesión renal aguda de los cuales el 11% requirió terapia de reemplazo renal. La mortalidad fue del 33%, en el análisis univariado la LRA tuvo un OR de 7.8 (3.0-20.3) sin embargo en el ajuste multivariado fueron la necesidad de ventilación mecánica invasiva y la ausencia de recuperación renal fueron las variables asociadas a mortalidad.

Dentro de los factores de riesgo clásicos para el deterioro agudo de la función renal como la presencia de comorbilidades (diabetes mellitus tipo 2, hipertensión) o la creatinina basal no tuvieron una asociación significativa a diferencia de lo que se ha reportado en otras series de casos donde ha tenido un mayor peso. Otras características que si predijeron el desarrollo de LRA fueron la relación entre leucocitos/linfocitos y la lactato deshidrogenasa.

Es de remarcar que la lesión renal aguda si bien por si sola si tuvo un peso muy importante en el análisis para mortalidad, se diluye cuando se incluye en un análisis multivariado lo cual es preponderante al tomar la decisión de iniciar o no la terapia de reemplazo renal en estos pacientes.

De acuerdo a nuestro análisis la presencia de lesión renal aguda grave por si sola no debe ser una limitante al proyectar el inicio de TSR, debe analizarse en conjunto con otras variables para determinar la gravedad de la enfermedad.

Las indicaciones de TSR deben ser las generalmente aceptadas para el tratamiento de la LRA, como el restablecimiento de la homeostasis inmunitaria, la eliminación de mediadores inflamatorios que conducen al síndrome de dificultad respiratoria aguda (SDRA) y la prevención de la sobrecarga de líquidos, que representa un factor de riesgo independiente conocido para mortalidad en UCI. La sobrecarga de líquidos también puede comprometer el sistema respiratorio al inducir varias complicaciones, incluido el edema pulmonar. Aunque no hay datos suficientes para respaldar el inicio temprano de TSR en pacientes con COVID-19 con LRA, el inicio temprano de TSR en pacientes críticamente enfermos y pacientes con sepsis parece atenuar la gravedad de la enfermedad y mejorar los resultados. En pacientes con COVID-19 con LRA grave, se ha demostrado que la continuación de la TSR es vital para su supervivencia. La coexistencia de otras comorbilidades como la diabetes mellitus y la hipertensión, además de la gravedad de la enfermedad respiratoria, determinan la modalidad de tratamiento

Nuestra incidencia reportada de LRA es similar a otros reportes donde proporcional el desarrollo de LRA también se asocia a peores desenlaces: mayor número de ingresos a UCI, requerimiento de ventilación mecánica además de vasopresores. La mortalidad hospitalaria en pacientes con LRA fue del 50%, y del 8% en pacientes sin LRA, los porcentajes de mortalidad hospitalaria de los pacientes con LRA en la



UCI (42%), y fuera de la UCI (62%) fueron notablemente más altos que aquellos sin LRA (UCI: 7% y no UCI: 13%).

El factor que realmente impactó en la mortalidad fue la recuperación de la función renal por lo que los esfuerzos de reanimación/soporte deben ser dirigidos a evitar el mayor daño renal como por ejemplo preferir el uso de terapias de soporte renal continuo (CVVHDF, CVVHF, CVVHD, SCUF) que tiene un menor impacto en la hemodinámica renal al mantener tasas de ultrafiltración bajas.

Es importante mencionar que durante los picos mal altos de la pandemia los recursos de estas terapias se vieron fuertemente limitados tanto por el material disponible como por el recurso humano capacitado para su uso; por ejemplo en algunos centros de Estados Unidos el requerimiento de CRRT incremento en un 370% sobre los niveles habituales. Por lo que el uso de otras terapias como diálisis peritoneal tuvieron un auge relevante.

## **CONCLUSIONES**

La incidencia de lesión renal aguda en pacientes hospitalizados con COVID 19 fue considerable en nuestra población, sin embargo, por si sola no se asoció de manera significativa a mortalidad por lo que los pacientes que la desarrollan son candidatos para recibir terapia de soporte renal de acuerdo con los criterios habituales. Deben priorizarse terapias de soporte renal que se asocien a mejor recuperación renal ya que la ausencia de esta si se asoció a peores desenlaces.

## TABLAS

	Total	No AKI	AKI	
	N=100	n=58	n=42	p
Edad	54.6 ± 13.1	53.2 ± 12.9	56.5 ± 13.2	0.223
Genero	68 (68.0%)	39 (67.2)	29 (69)	0.848
IMC	27.8 (25.4 - 31.4)	27.7 (26.1 - 33.6)	28.2 (24.4 - 31)	0.306
Peso	80 (68 - 88.8)	80 (70 - 89)	75.5 (67 - 88.3)	0.386
Talla	1.65 ± 0.08	1.64 ± 0.08	1.65 ± 0.08	0.514
DM	30 (30.0%)	15 (25.9)	15 (35.7)	0.289
HAS	41 (41.0%)	22 (37.9)	19 (45.2)	0.463
Cardiopatía	22 (22.0%)	12 (20.7)	10 (23.8)	0.711
ERC	8 (8.0%)	3 (5.2)	5 (11.9)	0.221
IECA/ARA	32 (32.0%)	14 (24.1)	18 (42.9)	0.048
T_evol	7 (4 - 9.8)	8 (5 - 12.3)	5 (3 - 7.3)	0.001
Intubacion	52 (52.0%)	19 (32.8)	33 (78.6)	0.001
Prono	46 (46.0%)	19 (32.8)	27 (64.3)	0.002
dia_intub	1 (0 - 2)	1 (0 - 1)	1 (0 - 2)	0.944
Vasopresores	42 (42.0%)	14 (24.1)	28 (66.7)	0.001
dia_vasopres	2 (1 - 7.3)	2 (1 - 9)	2.5 (1 - 7)	0.802
Sobreinfeccion	36 (36.0%)	12 (20.7)	24 (57.1)	0.001
dia_cultivo	7 (2.3 - 9.8)	7 (2 - 9.8)	7 (3.3 - 9.5)	0.961
Cr_ingreso	1 (0.8 - 1.4)	0.9 (0.8 - 1.1)	1.2 (0.9 - 2.1)	0.003
Hgb_ini	15 (14 - 16.1)	15 (14.1 - 16)	15 (13.8 - 16.3)	0.947
Hct_ini	5.8 (42.1 - 48.7)	45.3 (42.6 - 47.8)	46.4 (41.5 - 49.9)	0.681
Linfos_ini	0.8 ± 0.4	0.9 ± 0.4	0.7 ± 0.4	0.074
Plaq_ini	202 (159 - 270.3)	203 (157.3 - 247.8)	199 (162.3 - 288.8)	0.424
Alb_ini	3.4 (3.1 - 3.8)	3.5 (3.2 - 3.8)	3.3 (3 - 3.7)	0.107
Ck_ini	105 (50.5 - 172.3)	72 (51.5 - 146.3)	111.5 (49.8 - 230.3)	0.243
Fibrino_ini	5.4 (4.7 - 6.2)	5.2 (4.8 - 5.9)	5.8 (4.3 - 6.9)	0.099
Gluc_ini	25 (108 - 176.5)	122.5 (106.5 - 164)	138.5 (109 - 195.8)	0.295
BUN_ini	20 (14 - 30.75)	16.5 (13 - 24.48)	28.5 (17 - 45.25)	0.001
TropAS_ini	0.7 (5.1 - 24.8)	6.8 (4.4 - 15)	17.2 (8.6 - 67.6)	0.001
pH_ini	7.4 ± 0.1	7.5 ± 0.1	7.4 ± 0.1	0.007
pCO2_ini	31 (28 - 35)	30.5 (28 - 35.3)	31 (27.8 - 35)	0.933
HCO3_ini	1.9 (19.1 - 23.5)	22.6 (20.5 - 24.6)	21.2 (17.5 - 22.7)	0.019
lactato_ini	1.8 (1.3 - 2.48)	1.6 (1.3 - 2.2)	2.05 (1.48 - 3.7)	0.003
Leucos_ini	3.8 (6.1 - 11.4)	7.5 (5.6 - 10.9)	10 (8 - 12.6)	0.003
DHL_ini	74 (269 - 502.5)	324.5 (255.5 - 416)	439 (312.5 - 563.3)	0.002
DimeroD_ini	57 (238 - 580.3)	326.5 (201.8 - 470.5)	522.5 (261.3 - 706)	0.009
Ferritina_ini	6 (285 - 1122.5)	574.5 (306.8 - 1172.8)	708.5 (261.3 - 1103)	0.831
PCR_ini	1.5 (82.8 - 259)	137 (75 - 253)	197.5 (100.8 - 329.3)	0.051
Muerte	33 (33.0%)	9 (15.5)	24 (57.1)	0.001
T_estancia	12.5 (9 - 17)	12 (8 - 17.3)	13 (9 - 17.3)	0.605

**TABLA 1**

	Total	No AKI severa	AKI severa	
	N=100	n=78	n=22	p
Edad	54.6 ± 13.1	53.5 ± 13.1	58.6 ± 12.2	0.078
Genero	68 (68.0%)	50 (64.1)	18 (81.8)	0.116
IMC	27.8 (25.4 - 31.6)	27.7 (25.5 - 31.7)	28.5 (24.9 - 31.3)	0.961
Peso	80 (68 - 88.8)	80 (69.5 - 88.3)	78 (68 - 90)	0.977
Talla	1.65 ± 0.08	1.64 ± 0.08	1.66 ± 0.07	0.339
DM	30 (30.0%)	22 (28.2)	8 (36.4)	0.461
HAS	41 (41.0%)	30 (38.5)	11 (50)	0.331
Cardiopatía	22 (22.0%)	17 (21.8)	5 (22.7)	0.926
ERC	8 (8.0%)	5 (6.4)	3 (13.6)	0.271
IECA/ARA	32 (32.0%)	21 (26.9)	11 (50)	0.041
T_evol	7 (4 - 9.8)	7 (4.8 - 10)	5.5 (4 - 8)	0.108
Intubacion	52 (52.0%)	32 (41)	20 (90.9)	0.001
Prono	46 (46.0%)	31 (39.7)	15 (68.2)	0.018
dia_intub	1 (0 - 2)	1 (0 - 2)	0 (0 - 1)	0.083
Vasopresores	42 (42.0%)	24 (30.8)	18 (81.8)	0.001
dia_vasopres	2 (1 - 7.3)	2 (1 - 8)	2 (0 - 7)	0.376
Sobreinfeccion	36 (36.0%)	21 (26.9)	15 (68.2)	0.001
dia_cultivo	7 (2.3 - 9.8)	7 (4 - 10)	7 (2 - 8)	0.309
Cr_ingreso	1 (0.8 - 1.4)	1 (0.8 - 1.2)	1.6 (0.9 - 2.3)	0.007
Hgb_ini	15 (14 - 16.1)	14.9 (13.9 - 16.1)	15.5 (14 - 16.8)	0.331
Hct_ini	45.8 (42.1 - 48.7)	44.9 (41.6 - 48.5)	46.9 (43.2 - 50.3)	0.211
Linfos_ini	0.8 ± 0.4	0.8 ± 0.4	0.7 ± 0.5	0.101
Plaq_ini	202 (159 - 270.3)	198.5 (159.8 - 256.3)	211 (154 - 294)	0.516
Alb_ini	3.4 (3.1 - 3.8)	3.5 (3.2 - 3.8)	3.3 (3 - 3.6)	0.071
Ck_ini	105 (50.5 - 172.5)	82 (48 - 160.8)	118 (80.8 - 254.5)	0.091
Fibrino_ini	5.4 (4.7 - 6.2)	5.3 (4.7 - 6)	6 (4.9 - 7.1)	0.056
Gluc_ini	125 (108 - 176.5)	122 (107 - 154.5)	160.5 (109 - 233.3)	0.041
BUN_ini	20 (14 - 30.75)	17 (13.75 - 25.33)	32.5 (23.5 - 51)	0.001
TropAS_ini	10.7 (5.1 - 24.8)	7.1 (4.4 - 15.7)	35.4 (15.4 - 116.7)	0.001
pH_ini	7.4 ± 0.1	7.5 ± 0.1	7.4 ± 0.1	0.051
pCO2_ini	31 (28 - 35)	31 (28 - 35)	31 (27.8 - 35)	0.867
HCO3_ini	21.9 (19.1 - 23.9)	22 (20.1 - 24.1)	21 (16.8 - 22.7)	0.061
lactato_ini	1.8 (1.3 - 2.48)	1.7 (1.28 - 2.3)	2.3 (1.65 - 4.2)	0.003
Leucos_ini	8.8 (6.1 - 11.4)	7.7 (6 - 10.9)	10.9 (8.9 - 14.4)	0.001
DHL_ini	374 (269 - 502.5)	332 (255.8 - 438.5)	521.5 (390.3 - 595.8)	0.001
DimeroD_ini	367 (238 - 580.3)	326.5 (208.3 - 512.3)	587 (309.3 - 907.3)	0.002
Ferritina_ini	666 (285 - 1122.3)	600.5 (265.8 - 1116.8)	855.5 (528 - 1254.3)	0.171
PCR_ini	184.5 (82.8 - 259.8)	147.5 (74.5 - 253)	210 (154 - 337)	0.021
Muerte	33 (33.0%)	18 (23.1)	15 (68.2)	0.001
T_estancia	12.5 (9 - 17)	13 (8.8 - 18)	11.5 (8.8 - 15)	0.662

**TABLA 2**

## REFERENCIAS

1. Perico, L., Benigni, A., Casiraghi, F. et al. Immunity, endothelial injury and complement-induced coagulopathy in COVID-19. *Nat Rev Nephrol* 17, 46–64 (2021).
2. Jaimes, J. A., Millet, J. K. & Whittaker, G. R. Proteolytic cleavage of the SARS-CoV-2 spike protein and the role of the novel S1/S2 site. *iScience* 23, 101212 (2020).
3. Sungnak, W. et al. SARS-CoV-2 entry factors are highly expressed in nasal epithelial cells together with innate immune genes. *Nat. Med.* 26, 681–687 (2020).
4. Cao, X. COVID-19: immunopathology and its implications for therapy. *Nat.Rev. Immunol.* 20, 269–270 (2020).
5. Xu, Z. et al. Pathological findings of COVID-19 associated with acute respiratory distress syndrome. *Lancet Respir. Med.* 8, 420–422 (2020).
6. Reitsma, S., Slaaf, D. W., Vink, H., van Zandvoort, M. A. M. J. & oude Egbrink, M. G. A. The endothelial glycocalyx: composition, functions, and visualization. *Pflugers Arch.* 454, 345–359 (2007)
7. Verdecchia, P., Cavallini, C., Spanevello, A. & Angeli, F. The pivotal link between ACE2 deficiency and SARS-CoV-2 infection. *Eur. J. Intern. Med.* 76, 14–20 (2020).
8. Martini, R. The compelling arguments for the need of microvascular investigation in COVID-19 critical patients. *Clin. Hemorheol. Microcirc.* 75, 27–34 (2020).
9. Noris, M., Benigni, A. & Remuzzi, G. The case of complement activation in COVID-19 multiorgan impact. *Kidney Int.* 98, 314–322 (2020).
10. Ip, W. K. E. et al. Mannose-binding lectin in severe acute respiratory syndrome coronavirus infection. *J. Infect. Dis.* 191, 1697–1704 (2005).
11. Cheng, Y. et al. Kidney disease is associated with in-hospital death of patients with COVID-19. *Kidney Int.* 97, 829–838 (2020)
12. Silver, S. A. et al. The prevalence of acute kidney injury in patients hospitalized with COVID-19 infection: a systematic review and meta-analysis. *Kidney Med.* 3, 83–98 (2021).
13. Chan, L. et al. AKI in hospitalized patients with COVID-19. *J. Am. Soc. Nephrol.* <https://doi.org/10.1681/ASN.2020050615> (2020).
14. Gabarre, P. et al. Acute kidney injury in critically ill patients with COVID-19. *Intensive Care Med.* 46, 1339–1348 (2020).

15. Diao, B. et al. Human kidney is a target for novel severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 (SARS-CoV-2) infection. Preprint at medRxiv <https://doi.org/10.1101/2020.03.04.20031120> (2020).
16. Hepokoski, M. L., Malhotra, A., Singh, P. & Crotty Alexander, L. E. Ventilator-induced kidney injury: are novel biomarkers the key to prevention? *Nephron* 140, 90–93 (2018).
17. Peleg, Y. et al. Acute kidney injury due to collapsing glomerulopathy following COVID-19 infection. *Kidney Int. Rep.* 5, 940–945 (2020).
18. 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 Jan;32(1):151-160.
19. Su H, Yang M, Wan C, Yi LX, Tang F, Zhu HY, et al: Renal histopathological analysis of 26 postmortem findings of patients with COVID-19 in China. *Kidney Int* 98: 219–227, 2020
20. Sundaram S., Soni M., Annigeri R. Urine abnormalities predict acute kidney injury in COVID-19 patients: An analysis of 110 cases in Chennai, South India. *Diabetes Metab. Syndr.* 2021;15:187–191.
21. Xia P., Wen Y., Duan Y., Su H., Cao W., Xiao M., Ma J., Zhou Y., Chen G., Jiang W., et al. Clinicopathological Features and Outcomes of Acute Kidney Injury in Critically Ill COVID-19 with Prolonged Disease Course: A Retrospective Cohort. *J. Am. Soc. Nephrol.* 2020;31:2205–2221.
22. Phua J, Weng L, Ling L, Egi M, Lim CM, Divatia JV, et al.; Asian Critical Care Clinical Trials Group. Intensive care management of coronavirus disease 2019 (COVID-19): challenges and recommendations. *Lancet Respir Med.* 2020 May;8(5):506–17.
23. Fox SE, Akmatbekov A, Harbert JL, Li G, Quincy Brown J, Vander Heide RS. Pulmonary and cardiac pathology in Covid-19: the first autopsy series from New Orleans. *medRxiv* 2020.
24. 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.

25. Luther T, Bülow-Anderberg S, Larsson A, Rubertsson S, Lipcsey M, Frithiof R, Hultström M. COVID-19 patients in intensive care develop predominantly oliguric acute kidney injury. *Acta Anaesthesiol Scand*. 2021 Mar;65(3):364-372
26. Fajgenbaum, D. C., & June, C. H. (2020). Cytokine Storm. *New England Journal of Medicine*, 383(23), 2255–2273.
27. Lee DW, Santomasso BD, Locke FL, et al. ASTCT consensus grading for cytokine release syndrome and neurologic toxicity associated with immune effector cells. *Biol Blood Marrow Transplant* 2019; 25:625-38.
28. Ragab D, Salah Eldin H, Taeimah M, Khattab R, Salem R. The COVID-19 Cytokine Storm; What We Know So Far. *Front Immunol*. 2020 Jun 16;11:1446
29. Xu X, Han M, Li T, Sun W, Wang D, et al. Effective treatment of severe COVID-19 patients with Tocilizumab. *Proc Natl Acad Sci USA*. 117:11970– 5
30. Hirsch JS, Ng JH, Ross DW, Sharma P, Shah HH, Barnett RL, Hazzan AD, Fishbane S, Jhaveri KD. Northwell COVID-19 research consortium; northwell