



**Universidad Nacional Autónoma de México
Facultad de Medicina**

División de Estudios de Posgrado

Instituto Mexicano del Seguro Social

Centro Médico Nacional “La Raza”

Unidad Médica de Alta Especialidad

Hospital de Especialidades “Dr. Antonio Fraga Mouret”

“Factores asociados a lesión renal aguda en pacientes con COVID-19”

TESIS:

Para obtener el grado de especialista en

NEFROLOGÍA

Presenta

Dr. José Fernando Real García

Asesor

Dr. Luis Enrique Álvarez Rangel

Ciudad de México, a febrero de 2023





Universidad Nacional
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

Biblioteca Central



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

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

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

HOJA DE AUTORIZACIÓN

Dr. Luis Enrique Álvarez Rangel

Profesor Titular del Curso Universitario de Nefrología
Unidad Médica de Alta Especialidad, Hospital de Especialidades
“Dr. Antonio Fraga Mouret” del Centro Médico Nacional “La Raza”

Dr. Luis Enrique Álvarez Rangel

Asesor de Tesis

Profesor Titular del Curso Universitario de Nefrología
Unidad Médica de Alta Especialidad, Hospital de Especialidades
“Dr. Antonio Fraga Mouret” del Centro Médico Nacional “La Raza”

Dr. José Fernando Real García

Residente de Tercer año de Nefrología

Unidad Médica de Alta Especialidad, Hospital de Especialidades
“Dr. Antonio Fraga Mouret” del Centro Médico Nacional “La Raza”

Número de registro de Protocolo: R-2022-3501-048.

ÍNDICE

Resumen.....	4
Abstract.....	5
Introducción.....	6
Material y Métodos.....	12
Resultados.....	13
Discusión.....	15
Conclusiones.....	19
Bibliografía.....	20
Anexos.....	23

RESUMEN

Introducción: La lesión renal aguda (LRA) es frecuente en pacientes con COVID-19, particularmente en pacientes con enfermedad severa. Realizamos un estudio con el objetivo de identificar los factores asociados a LRA en pacientes con COVID-19.

Material y métodos: Estudio retrospectivo en pacientes hospitalizados con COVID-19 y LRA según los criterios de KDIGO. Se identificaron los factores asociados al desarrollo de LRA. Las variables cuantitativas se expresaron como media \pm desviación estándar o como medianas con rango intercuantilar. Se calculó la razón de momios para los factores de riesgo, con un intervalo de confianza del 95%.

Resultados: Se incluyeron 130 pacientes y 50 (38%) desarrollaron LRA. La media de edad fue de 63 ± 12.57 años. Los factores demográficos asociados al desarrollo de LRA fueron el sexo masculino ($p=0.021$), la edad >60 años ($p<0.001$) e hipertensión arterial sistémica ($p=0.010$). Los factores que durante la hospitalización se asociaron a LRA fueron el uso de vasopresores y la ventilación mecánica ($p<0.001$). Los factores que al momento de la admisión hospitalaria se asociaron al desarrollo de LRA fueron trombocitopenia leve ($p=0.013$), procalcitonina elevada ($p=0.02$), LDH elevada ($p=0.01$), SOFA >4 puntos ($p<0.001$), leucocitosis ($p=0.02$), linfopenia ($p=0.032$), uso de azitromicina ($p=0.013$), lopinavir/ritonavir ($p=0.003$) y de ARAll ($p=0.01$). Se encontró mayor mortalidad en los pacientes con LRA (70% vs 25%; $p<0.001$).

Conclusiones: La LRA es una complicación frecuente en pacientes con COVID-19, con factores asociados a la demografía, hospitalización y estado clínico al ingreso, lo que confiere mayor mortalidad.

Palabras clave: Factores de riesgo, lesión renal aguda, COVID-19.

ABSTRACT

Introduction: Acute kidney injury (AKI) is common in patients with COVID-19, particularly in patients with severe disease. We conducted a study with the aim of identifying the factors associated with AKI in patients with COVID-19.

Material and methods: Retrospective study in hospitalized patients with COVID-19 and AKI according to the KDIGO criteria. Factors associated with the development of AKI were identified. Quantitative variables were expressed as mean \pm standard deviation or as medians with interquartile range. The odds ratio was calculated for the risk factors, with a 95% confidence interval.

Results: 130 patients were included and 50 (38%) developed AKI. The mean age was 63 ± 12.57 years. The demographic factors associated with the development of AKI were male sex ($p=0.021$), age >60 years ($p<0.001$), and systemic arterial hypertension ($p=0.010$). The factors that were associated with AKI during hospitalization were the use of vasopressors and mechanical ventilation ($p<0.001$). The factors that at the time of hospital admission were associated with the development of AKI were mild thrombocytopenia ($p=0.013$), elevated procalcitonin ($p=0.02$), elevated LDH ($p=0.01$), SOFA >4 points ($p<0.001$), leukocytosis ($p=0.02$), lymphopenia ($p=0.032$), use of azithromycin ($p=0.013$), lopinavir/ritonavir ($p=0.003$) and ARBs ($p=0.01$). Higher mortality was found in patients with AKI (63.6 vs 20%; $p<0.001$).

Conclusions: AKI is a frequent complication in patients with COVID-19, with factors associated with demographics, hospitalization and clinical status at admission, which confers higher mortality.

Keywords: Risk factors, acute kidney injury, COVID-19

INTRODUCCIÓN

El brote de COVID-19 evoluciono rápidamente, declarándose pandemia por la Organización Mundial de la Salud (OMS) en marzo del 2020. La creciente evidencia ha demostrado que la lesión renal aguda (LRA) es un hecho frecuente entre los pacientes con COVID-19, particularmente como complicación entre los pacientes con enfermedad severa en la unidad de cuidados intensivos (UCI) [1,3].

Las tasas reportadas de LRA son extremadamente variables, sin embargo, se cuenta con evidencia que sugiere que afecta presumiblemente a >20% de los pacientes hospitalizados y a >50% de los pacientes en UCI [2]. Dentro de los primeros autores que publicaron información relevante respecto al tema, se encuentra un artículo publicado por Wang L, et al; en Wuhan, China, en donde incluyo 116 pacientes no críticamente enfermos, de los cuales, solo 12 (10.8%) experimentó elevación discreta de creatinina sin cumplir criterios de LRA. Sin embargo, vale la pena recalcar que, de la totalidad de los pacientes incluidos en este estudio, solo 11 desarrollaron síndrome de distrés respiratorio agudo (SDRA) y ninguno de estos pacientes fue manejado en UCI, lo cual pudo haber influido en que dichos pacientes no desarrollaran LRA [4].

Otro estudio publicado en un centro de Wuhan, por Yang, et al. en el cual se incluyeron 52 pacientes críticamente enfermos por neumonía por SARS-CoV-2 manejados en UCI, se encontró que 29% desarrollo LRA y de estos 17% amerito terapia de reemplazo renal (TRR), pero no reportó la mortalidad entre los pacientes que desarrollaron LRA [5].

Dentro de la literatura occidental, se encuentra el estudio publicado por Argenziano M, et al, realizado en un centro de la ciudad de Nueva York, el cual contó con 1000 pacientes, de los cuales 24% tuvieron manejo en UCI y el resto en el servicio de urgencias y en el área de hospitalización. De estos 1000 pacientes, 340 desarrollaron LRA y de los 240 manejados en UCI, 187 desarrollaron dicho evento. En cuanto a la necesidad de TRR esta se ameritó en 14% del total y en 35% de los pacientes en UCI. El inconveniente de este estudio es que la definición y la estadificación de la LRA debido a que se definió a través de notas clínicas del expediente electrónico [6].

Uno de los trabajos más representativos es el del autor Hirsch JS, et al, en el que se incluyeron 5449 pacientes, de los cuales 24% tuvieron manejo en UCI y es de resaltar que, a diferencia de los estudios previamente referidos, en este estudio no se incluyeron pacientes con un grado de deterioro de la función renal previo o aquellos que fueran portadores de injerto renal. Vale la pena destacar que definieron y estadificaron la LRA según los criterios del grupo “Kidney Disease Improving Global Outcomes” (KDIGO), lo cual les permitió una descripción más detallada por estadios del porcentaje de pacientes que la desarrolló, correspondiendo un 37%, 22% y 31% para estadios 1, 2 y 3 respectivamente. De los 4903 pacientes que desarrollaron LRA, 3726 la desarrollaron en la UCI y 857 de estos pacientes ameritaron TRR, reportándose una mortalidad entre los pacientes que desarrolló LRA del 35% [7].

En un metaanálisis de aproximadamente 13,000 pacientes hospitalizados, la incidencia de LRA en pacientes con COVID-19 fue del 17%, sin embargo, el rango de incidencia de LRA en los estudios incluidos fue amplio (0.5 – 80%), aproximadamente 5% de los pacientes requirieron TRR [8].

En otro metaanálisis de 30,639 pacientes hospitalizados con COVID-19, la incidencia reportada fue de 28% (IC 95%, 22-34%) y la prevalencia de TRR fue de 9%. Desglosando la prevalencia en diferentes poblaciones de este estudio, la prevalencia en los pacientes atendidos en UCI fue del 46%, sin embargo, la limitante fue la heterogeneidad entre los estudios incluidos [9].

Como ya hemos referenciado, uno de los inconvenientes encontrados en la literatura es que muchos reportes publicados no incluyen información respecto a definiciones o estadificación de la LRA. Es por eso por lo que se ha recomendado utilizar los criterios KDIGO para definir, estadificar y reportar la LRA, para de esta forma permitir la comparación entre estudios y porque permite un mayor reconocimiento de la LRA y, por tanto, mejorar la supervivencia [10].

En base a los estudios postmortem y a los hallazgos histopatológicos encontrados en pacientes que han desarrollado LRA en el contexto de enfermedad COVID – 19, tales como lesión tubular aguda, depósito de partículas virales en el epitelio tubular y en podocitos, obliteración de procesos podocitarios, agregación eritrocitaria con consecuente obstrucción del lumen de los capilares glomerulares y peritubulares,

trombos de fibrina, necrosis fibrinoide, daño endotelial, entre otros, nos habla de los potenciales mecanismos de daño que están involucrados en la LRA inducida por SARS – CoV2. Uno de los principales mecanismos descritos es el de la invasión renal, suceso condicionado por la unión del SARS-CoV-2 al receptor de la enzima convertidora de angiotensina 2 y al CD147, ambos expresados en las células tubulares proximales y en los podocitos, lo cual puede explicar el desarrollo de la lesión tubular aguda que a la postre condiciona necrosis tubular aguda y el desarrollo de enfermedades glomerulares como la glomeruloesclerosis focal y segmentaria. Un efecto indirecto que genera la unión del SARS-Cov-2 a estos receptores es una activación desbalanceada del sistema renina- angiotensina- aldosterona, que promueve la disfunción glomerular, fibrosis, vasoconstricción e inflamación. El SARS-CoV-2 puede detonar la activación de la cascada de coagulación, llevando a lesión vascular renal en forma de isquemia glomerular y necrosis fibrinoide. También se ha reportado la obstrucción de los capilares glomerulares por agregación eritrocitaria, fragmentos de eritrocitos y trombos de fibrina. En cuanto al papel que desempeñan las citocinas (interleucina-1 beta, interleucina-7, interleucina-8, interleucina-9, interleucina-10, factor de crecimiento de fibroblastos, factor estimulante de colonias de granulocitos - macrófagos, proteína inducible por interferón gama, proteína quimio atrayente de monocito, proteína 1 alfa inflamatoria de macrófagos, factor de crecimiento derivado de plaquetas, factor de necrosis tumoral alfa y el factor de crecimiento endotelial vascular) se sabe que es un estado con niveles elevados de las mismas durante el curso de la enfermedad y que dicha elevación se correlaciona con la intensidad de la respuesta inflamatoria sistémica generada por el SARS- CoV-2 [11].

La LRA durante el curso del COVID-19 es multifactorial, algunos estudios han sugerido la asociación con edad avanzada y comorbilidades preexistentes [12]. En un estudio publicado por Cui X, et al, el cual fue un estudio multicéntrico retrospectivo con dos cohortes multicéntricas demostró como factor de riesgo que un puntaje de SOFA de 4.5 puntos o más al momento de la admisión hospitalaria era un factor de riesgo independiente para el desarrollo de LRA en pacientes con COVID-19 [13]. Datos otorgados de Guangchang P, et al. sugieren que existen factores de riesgo demográficos potenciales para el desarrollo de LRA en COVID-19, como la diabetes, la

hipertensión, la enfermedad cardiovascular, la falla cardiaca congestiva y el índice de masa corporal elevado. Dentro de los factores de riesgo al momento de la admisión se encuentran la severidad de la enfermedad COVID-19, el estado respiratorio, el involucro orgánico no respiratorio, la leucocitosis, la linfopenia y marcadores de inflamación elevados [14].

En cuanto a las características clínicas del involucro renal, los pacientes con COVID-19 pueden presentarse inicialmente con LRA establecida o desarrollarla durante el curso de su hospitalización. En la mayoría de los casos, el curso es leve a moderado, manifestándose como elevación de creatinina y signos de daño renal como hematuria y proteinuria, sin embargo, el daño renal puede ser tan importante al grado de requerir terapia de reemplazo renal, lo cual va de la mano con aumento en la mortalidad [15]. Dentro de otras manifestaciones clínicas descritas se encuentran anormalidades electrolíticas como hiperkalemia, hiponatremia, hipernatremia y anormalidades del equilibrio ácido base y coagulación de circuitos extracorpóreos usados para la terapia de reemplazo renal [16]. Tomando en cuenta esto último, algunos autores han sugerido como consideración específica en este contexto realizar examen general de orina y la relación proteína-creatinina en orina ya que la presencia de proteinuria y hematuria al momento de la admisión se relaciona con el desarrollo de LRA [17].

El manejo médico de la LRA es el recomendado para otras etiologías, como señalan las guías KDIGO, el cual consiste en retiro de nefrotoxinas, monitoreo regular de la creatinina sérica, volúmenes urinarios y monitoreo hemodinámico es el mismo que se recomienda en el contexto de COVID-19. En pacientes críticos también se recomienda mitigar el volutrauma y barotrauma al aplicar parámetros de ventilación bajos debido a que pueden condicionar o perpetuar el daño renal. Otra medida importante es el manejo del estado de volumen, ajustando el aporte de líquidos de acuerdo con el balance global con fin de evitar la sobrecarga de volumen y reducir el riesgo de edema agudo pulmonar, sobrecarga de ventrículo derecho, falla cardiaca congestiva y subsecuentemente LRA [18].

De momento no hay evidencia adicional disponible que modifique las clásicas indicaciones para inicio de TRR en pacientes con COVID-19 utilizadas en pacientes críticamente enfermos [19-22]. En cuanto a las modalidades de TRR, estas no han sido

comparadas en pacientes con COVID-19. La terapia de reemplazo renal continua (TRRC) se ha considerado como la modalidad de TRR de elección sobre la terapia de reemplazo renal intermitente prolongada (TRRIP) debido a que la dosificación farmacológica más fácilmente utilizada y no requiere entradas y salidas constantes a la sala del paciente por parte de personal de enfermería que implicaría mayor exposición. Ya sea la TRRC o la TRRIP, ambas son preferibles por lo anterior comentado sobre la hemodiálisis intermitente (HDI). La diálisis peritoneal también ha sido usada en este contexto en centros en donde no se cuenta con el recurso de la hemodiálisis [23].

El hecho de desarrollar LRA en el contexto de COVID-19, sobre todo en pacientes críticamente enfermos es un evento que marca de manera negativa el pronóstico del paciente. En un estudio de cohorte realizado por Gamberio J, et al. se demostró que los pacientes que desarrollaban LRA tenían una mortalidad hospitalaria mayor frente a los pacientes que no la desarrollaban. Dentro de los factores predictores independientes de mortalidad se incluyeron la persistencia de la LRA por más de 48 horas y la gravedad de la LRA [24]. Mohamed M.B, et al. demostró en un estudio unicéntrico con 575 pacientes de los cuales 70% eran de raza negra que 28% desarrollaron LRA y de estos hubo una mortalidad del 50%. Dentro de los factores asociados a desarrollo de LRA no comentados en otras series, se encontraron los valores elevados de ferritina, proteína C reactiva, procalcitonina y lactato deshidrogenasa [25].

Tomando en cuenta el impacto tan severo en la mortalidad, diversos grupos de investigación han desarrollado herramientas predictivas para predecir la necesidad de terapia de reemplazo renal en pacientes con LRA o muerte. Vaid A, et al; utilizo datos de 5 centros pertenecientes al sistema de salud Mount Sinai en donde se incluyeron 6093 pacientes a su cohorte y utilizando un modelo logarítmico llamado XGBoost que reunía datos demográficos, comorbilidades, laboratorios y signos vitales en las primeras 12 horas de hospitalización demostró un área bajo la curva (ABC) de 0.93-0.98 [26]. Un estudio realizado por Ponce D, et al; tuvo como objetivo desarrollar y validar un modelo pronóstico de LRA asociado a COVID-19 usando datos del registro latinoamericano COVID-AKI. De igual manera, tomo en cuenta variables demográficas, comorbilidades al momento de la admisión, laboratorios en las primeras 24 horas de la admisión y la etiología de la LRA. La obtención del modelo fue a través de Elastic Net,

y se usó ABC para discriminar la habilidad del modelo para predecir el riesgo de muerte durante la hospitalización, obteniendo un valor de 0.823. Esta herramienta puede ayudar a los trabajadores de la salud a identificar pacientes hospitalizados por COVID-19 con LRA que puedan requerir cuidados más intensivos [27]. Dentro de la literatura nacional que existe relacionada a nuestro tema de investigación se encuentra el estudio realizado por Chávez-Iñiguez JS, et al; donde se incluyeron 877 pacientes hospitalizados con diagnóstico de COVID en 2 hospitales de tercer nivel en México, de los cuales 377 desarrollaron LRA y se encontró que los pacientes con diagnóstico de LRA comunitaria tenían más comorbilidades a comparación con aquellos que la desarrollaban durante la hospitalización. La supervivencia en aquellos con LRA adquirida en la hospitalización era menor. Dentro de los factores asociados a mayor mortalidad fueron la edad >60 años, la severidad del COVID, la necesidad de ventilación mecánica y llegar a estadio 3 de KDIGO [28]. Otro estudio nacional realizado por Martínez–Rueda AJ, et al; también tuvo como objetivo determinar factores de riesgo asociados a LRA adquirida en la comunidad y de manera hospitalaria, así como su incidencia. Se registraron 349 episodios de LRA en 1170 pacientes, de los cuales 224 fueron LRA comunitaria y 125 de manera hospitalaria. De igual manera encontraron mayor incidencia de LRA comunitaria y como factores asociados la edad mayor de 61 años, la hipertensión arterial, la ERC, un índice de comorbilidad de Charlson al menos de 2 puntos. Sin embargo, no hubo diferencias en la mortalidad [29]. En este contexto, decidimos realizar un estudio con el objetivo de identificar los factores asociados a LRA en pacientes con COVID-19.

MATERIAL Y MÉTODOS

Se realizó un estudio retrospectivo, observacional, comparativo, longitudinal, unicéntrico y abierto en expedientes clínicos de pacientes diagnosticados con COVID-19 con y sin desarrollo de lesión renal aguda, hospitalizados en área COVID y en las unidades de terapia intensiva de la Unidad Médica de Alta Especialidad Hospital de Especialidades “Dr. Antonio Fraga Mouret” del Centro Médico Nacional “La Raza” del 1° de Marzo al 31 de Julio del 2020.

Se incluyeron pacientes hombres y mujeres mayores de 16 años con diagnóstico de COVID-19 corroborado por PCR-TR por hisopado nasofaríngeo u orofaríngeo con y sin desarrollo de lesión renal aguda según los criterios de KDIGO. Se excluyeron pacientes con enfermedad renal crónica previa en cualquier estadio, pacientes con antecedente de trasplante renal, no contar con exámenes de laboratorio seriados y hospitalización menor de 48 horas.

En todos los casos se recabaron datos demográficos (género, edad, peso, talla, IMC, comorbilidades), datos clínicos (apoyo con vasopresor, inotrópico, ventilación mecánica, severidad del COVID, puntaje de SOFA al ingreso), datos de laboratorio (plaquetas, dímero D, ferritina sérica, velocidad de sedimentación globular, proteína C reactiva, procalcitonina, lactato deshidrogenasa, leucocitos y linfocitos al ingreso) y fármacos utilizados en el internamiento.

Los pacientes fueron divididos en dos grupos dependiendo de la presencia o ausencia de lesión renal aguda. Se determinaron los factores asociados al desarrollo de lesión renal aguda.

El análisis se realizó mediante estadística descriptiva. Las variables cuantitativas se expresaron como media \pm desviación estándar en caso de tener distribución normal de los datos o como medianas con rango intercuantilar en caso de libre distribución de los datos. Las variables categóricas se expresaron como frecuencias simples y proporciones. Se calculó razón de momios para determinar la asociación entre lesión renal aguda con los diversos factores estudiados con un intervalo de confianza e 95%.

RESULTADOS

Durante el periodo comprendido entre el 1° de marzo del 2020 al 31 de julio del 2020 en el área COVID y en las unidades de terapia intensiva de la Unidad Médica de Alta Especialidad Hospital de Especialidades “Dr. Antonio Fraga Mouret” del Centro Médico Nacional “La Raza” se recabaron expedientes electrónicos de 130 pacientes con diagnóstico corroborado por PCR-RT de COVID-19 que cumplieron los criterios de inclusión (figura 1).

En cuanto a las características demográficas basales de los pacientes incluidos, se encontró una media de edad de 63.8 ± 12.57 años y hubo una mayor cantidad de pacientes del sexo masculino incluidos en el estudio a comparación del sexo femenino (61.5 vs 38.5%). Las comorbilidades más frecuentemente observadas en nuestra población fueron la hipertensión arterial sistémica (52 casos [40%]), diabetes tipo 2 (44 casos [33.8%]) y la enfermedad arterial coronaria (5 casos [3.8%]). El resto de las características demográficas basales se muestran en la tabla 1.

La incidencia de LRA en nuestra población fue del 38% (50 pacientes), de los cuales 40% (20 pacientes) correspondieron a episodios de la categoría KDIGO 1, 14% (7 pacientes) correspondieron a episodios KDIGO 2 y 46% (23 pacientes) correspondieron a episodios de la categoría KDIGO 3. Entre los episodios de LRA, 12% (6 pacientes) requirieron inicio de terapia de reemplazo renal cuya modalidad utilizada fue hemodiálisis intermitente. La mortalidad reportada entre los pacientes con episodio de LRA fue del 70% (35 pacientes).

Al comparar las características demográficas entre los grupos, observamos que los pacientes con LRA tenían mayor proporción de edad avanzada a comparación de aquellos sin LRA (58.5% vs 41.5%; $p < 0.001$) y mayor frecuencia de hipertensión arterial sistémica (54% vs 31.3%; $p = 0.010$).

Por otra parte, en cuanto a las características propias de la hospitalización, se encontró una mayor frecuencia del uso de ventilación mecánica invasiva (72% vs 27.5%; $p < 0.001$) y uso de vasopresores (68.4% vs 38%; $p < 0.001$) entre los pacientes con LRA a comparación de quienes no la desarrollaron.

Los pacientes con LRA eran más longevos ($p<0.001$), tuvieron unos niveles de proteína C reactiva más elevados ($p<0.001$), niveles elevados de lactato deshidrogenasa (58.7% vs 41.3%; $p<0.001$), un conteo leucocitario más alto ($p<0.001$), un conteo linfocitario más bajo ($p<0.001$) y un puntaje mayor de 4 en la evaluación secuencial de falla orgánica (SOFA) ($p<0.001$). El resto de las características se muestran en la tabla 2.

Por otra parte, en cuanto al manejo farmacológico empleado durante el internamiento, los pacientes tratados con azitromicina (53.5% vs 46.5%; $p=0.013$), con lopinavir/ritonavir (73.7% vs 26.7%; $p<0.005$) y antagonistas del receptor de angiotensina II (75% vs 25%; $p<0.001$) presentaron mayores eventos de LRA a comparación de los que no fueron tratados con dichos fármacos.

Los factores de riesgo asociados al desarrollo de LRA se catalogaron como demográficos, asociados a la hospitalización y al momento de la admisión.

Dentro de los factores de riesgo demográficos, el sexo masculino (odds ratio, OR: 2.44; Intervalo de confianza del 95%, IC: 1.13 – 5.28), la edad avanzada (OR: 6.21; IC: 2.80 – 13.79) y la hipertensión arterial sistémica (OR: 2.58; IC: 1.24 – 5.35). Los factores relacionados a la hospitalización fueron el uso de ventilación mecánica invasiva (OR: 6.77; IC: 3.08 – 14.91) y la necesidad de apoyo vasopresor (OR: 6.13; IC: 2.68 – 14.04).

Hablando de los factores de riesgo relacionados al momento de la admisión hospitalaria, la trombocitopenia en rango leve (OR: 5.00; IC: 1.26 – 19.90), la procalcitonina en rangos elevados (OR: 5.83; IC: 1.23 – 27.63), la lactato deshidrogenasa en rangos elevados (OR: 5.80; IC: 2.64 – 12.74), el puntaje de SOFA mayor de 4 puntos (OR: 6.53; IC: 2.94 – 14.66), el conteo leucocitario en rango de leucocitosis (OR: 3.30; IC: 1.53 – 7.14), el conteo linfocitario en rangos de linfopenia (OR: 1.09; IC: 1.02 – 1.17), el uso de azitromicina (OR: 2.55; IC: 1.20 – 5.42), el uso de lopinavir/ritonavir (OR: 5.35; IC: 1.60 – 17.93), el uso de antagonista del receptor de angiotensina II (OR: 6.00; IC: 1.81 – 19.85). El resto de los factores se muestran en la tabla 3.

DISCUSIÓN

Hoy en día es bien conocido el espectro de afección renal en COVID-19, abarcando desde leves anormalidades en el examen general de orina que cursan asintomáticas hasta generar un daño renal severo traducido en un deterioro de la función renal que en ocasiones requiere inicio de terapia de reemplazo y dicho deterioro se ha visto que es proporcional al riesgo de muerte en estos pacientes.

Así como en otras series del resto del mundo, en nuestro estudio de pacientes hospitalizados por COVID-19, la LRA fue una complicación frecuente en estos pacientes, observándose en 38% de los casos. Existen múltiples estudios alrededor del mundo en donde la incidencia es ampliamente variable, la razón de esto es debido a los diferentes criterios utilizados para diagnosticar y estadificar la LRA [2].

La importancia de unificar los criterios utilizados para diagnóstico y estadiaje esta plasmada desde el estudio realizado por Joannidis M, et al; en el cual se evidencia las limitaciones de las escalas de RIFLE y AKIN al compararse una con otra. En dicho estudio se encontró que la escala de RIFLE no tiene buen rendimiento diagnóstico para detectar estadios I de la LRA. Por otra parte, la escala de AKIN no tiene buen rendimiento diagnóstico para detectar estadios III de la LRA [3]. Debido a esto es que se optó por recomendar los criterios de KDIGO 2012 para LRA con lo cual se disminuyen estas debilidades de las escalas previamente comentadas. Es debido a esto que la escala utilizada en nuestro estudio es adecuada para una buena discriminación diagnóstica y estadificadora en este tipo de pacientes y por lo tanto la incidencia que reportamos la consideramos confiable.

Otro hallazgo importante en nuestro estudio es la severidad con la cual se presenta la LRA en nuestra población. El estadio 1 de KDIGO ocurrió en 40% de los casos (20 pacientes), el estadio 2 ocurrió en 14% (7 pacientes) y el estadio 3 en 46% (23 pacientes) de los casos, lo que indica que además de ser frecuente, es una complicación seria en nuestra población.

Este hallazgo es sumamente interesante, ya que no todas las series reportan el estadio de la LRA y dentro de las que si lo reportan, llama la atención como predomina la afección leve traducida en estadios 1, como en el estudio publicado por Hirsch JS, et al. que incluyo 5449 pacientes, los cuales diagnosticó y clasificó en base a los criterios de KDIGO, obteniendo una incidencia similar a la de nuestro estudio del 37% y una mayor frecuencia de casos de estadio I con 47%. Otro estudio publicado por Pei G et al. quien analizo 333 pacientes y donde también utilizo los criterios de KDIGO para diagnosticar y estadificar la LRA tuvo una incidencia de 11% (36 pacientes) de LRA y el estadio que ocurrió con más frecuencia al igual que el estudio de Hirsch JS, et al. fue el estadio 1 con 46%. La mortalidad fue un hallazgo llamativo dentro de nuestros resultados, obteniendo un valor del 70% (35 pacientes), lo cual es un dato que definitivamente es poco concordante a lo reportado en otras series, refiriéndonos a que es mucho más elevada tomando en cuenta lo plasmado en la literatura. Dentro de los pocos estudios que reportan tasas de muerte tan elevadas se encuentra la base de datos del centro de auditoría e investigación nacional de cuidados intensivos del reino unido que hasta abril del 2020 con 2743 pacientes reportaban una mortalidad del 80% [7, 14, 25].

Por lo ya comentado es necesaria una adecuada identificación de los factores de riesgo relacionados al desarrollo de LRA en estos pacientes. En nuestro estudio encontramos factores de riesgo asociados que se catalogaron como demográficos, asociados a la hospitalización y relacionados al momento de la admisión.

Los factores demográficos asociados fueron pertenecer al sexo masculino, la edad avanzada la cual definimos en este estudio como aquella mayor de 60 años y la hipertensión arterial sistémica. Dichos hallazgos son consistentes con los reportados por Cui X, et al, en donde al realizar un estudio multicéntrico en China, incluyeron 116 pacientes y encontraron que comorbilidades como la diabetes tipo 2, la hipertensión arterial sistémica, la enfermedad cardiovascular, la falla cardiaca congestiva y el índice de masa corporal elevado estaban independientemente relacionados al desarrollo de LRA [13].

Los factores relacionados a la hospitalización fueron el uso de ventilación mecánica invasiva y la necesidad de apoyo vasopresor. Esto también es consistente respecto a lo reportado en la literatura. En el estudio de Chávez JS, et al. en el cual se incluyeron 877 pacientes con diagnóstico de COVID-19 y de los cuales 377 desarrollaron LRA, se encontró que 88.4% (146 pacientes, $p=0.09$) necesitaron ventilación mecánica invasiva [29]. El estudio realizado por Martínez AJ, et al. en el cual reporto 349 pacientes, encontró que 88% (110 pacientes, $p<0.001$) que ameritaron apoyo vasopresor desarrollaron LRA a comparación de quienes no lo necesitaron [30].

En cuanto a los factores de riesgo relacionados al momento de la admisión hospitalaria, la trombocitopenia en rango leve definida como aquella por debajo de 150,000 miles (K)/ microlitro, la procalcitonina por encima de 2.0 ng/ml, el lactato deshidrogenasa por encima de 460 unidades/ litro, el puntaje de SOFA mayor de 4 puntos y el conteo leucocitario por arriba de 10,000 miles (K)/ microlitro fueron factores claramente asociados. El mecanismo que tiene en comun la significancia clinica de estas variables se traducen en la amplia variabilidad de los mecanismos patogenicos del SARS- CoV-2, en donde el consumo plaquetario por el estado hipercoagulable, la respuesta inflamatoria sistematica intensa que la infeccion provoca, traducida en elevacion de reactantes de fase aguda que se reflejan en el estado clinico critico a traves del puntaje de SOFA. Todo lo mencionado concuerda nuevamente con lo observado por Cui X, et al. en donde obtuvo puntajes de SOFA mayor a 4 puntos en 21 de 116 pacientes con diagnostico de COVID-19 con una $p=0.002$ [13].

Un hallazgo de nuestro estudio no reportado en la literatura es la influencia del manejo farmacologico en el desarrollo de la LRA. Nosotros encontramos que el uso de azitromicina, lopinavir/ritonavir y de antagonistas del receptor de angiotensina II tuvieron mayor asociación a LRA entre los pacientes que fueron tratados con dichos fármacos a comparación de quienes no fueron tratados con estos. No está clara la razón por la cual la azitromicina y el lopinavir/ritonavir pudieran favorecer el daño renal agudo, debido a que no se ha visto que tengan efecto en la hemodinamia glomerular ni

propiedades citotóxicas directas a nivel renal, sin embargo, los antagonistas del receptor de aldosterona provocan modificaciones en la hemodinamia glomerular que disminuyen la presión hidrostática glomerular que pudieran explicar este hallazgo.

Nuestro estudio tiene fortalezas en cuanto a que otorga datos de pacientes meramente agudos, sin algún deterioro previo conocido de la función renal. Esto es importante, debido a que otros estudios que incluyen pacientes con algún grado de enfermedad renal crónica, el cual es un estado susceptible a lesión renal aguda debido a la baja masa nefronal con la que cursan estos pacientes. Por lo tanto, al incluir pacientes sin este antecedente puede arrojar factores de riesgo que pudieran no encontrarse en pacientes crónicos.

Otra fortaleza es que arroja factores de estadificación clara, en cuanto a factores demográficos, asociados a la hospitalización y al momento de la admisión. Dentro de lo novedoso que aporta este estudio es la alta mortalidad reportada la cual pudiera estar en relación con el intenso estado inflamatorio reflejado por la puntuación elevada de la escala de SOFA, los reactantes de fase aguda elevados, la leucocitosis y la LDH elevada lo cual traduce un alto recambio celular. Por último, es la primera literatura que documenta la influencia de fármacos en el desarrollo de LRA en este contexto.

Nuestro estudio tiene algunas limitaciones. Primeramente, es un estudio retrospectivo unicentrico. Otra limitante es el tamaño de la muestra que se considera pequeño y se ve reflejado en lo amplios que son los intervalos de confianza. A pesar de estas deficiencias, creemos que los resultados de nuestro estudio son válidos y útiles para mejorar la caracterización de los episodios de LRA e identificar los factores de riesgo asociados entre los pacientes hospitalizados con COVID-19.

CONCLUSIONES

La LRA es una complicación frecuente en pacientes con COVID-19, con factores asociados a la demografía, hospitalización y estado clínico al ingreso, lo que confiere mayor mortalidad. Esto acentúa la importancia de una evaluación nefrológica cercana para la detección temprana de pacientes con alto riesgo de desarrollar LRA.

BIBLIOGRAFIA

1. Bruchfeld A. The COVID-19 pandemic: consequences for nephrology. *Nat Rev Nephrol* 2020;17:81-82.
2. Nadim MK, Forni LG, Mehta RL, Connor Jr MJ, Liu KD, Ostermann M, et al. COVID-19 associated acute kidney injury: consensus report of the 25th Acute Disease Quality Initiative (ADQI) Workgroup. *Nat Rev Nephrol* 2020;16:747-64.
3. Joannidis M, et al. *Acute kidney injury in critically ill patients classified by AKIN versus RIFLE using the SAPS 3 database*. *Intensive Care Med* 2009; 35: 1692–1702.
4. Wang L, Li X, Chen H, Yan S, Li D, Li Y, et al. Coronavirus Disease 19 Infection Does Not Result in Acute Kidney Injury: An Analysis of 116 Hospitalized Patients from Wuhan, China. *Am J Nephrol* 2020;51:343-48.
5. Yang, X. et al. Clinical course and outcomes of critically ill patients with SARS-CoV-2 pneumonia in Wuhan, China: a single- centered, retrospective, observational study. *Lancet Respir Med* 2020;8:475–81.
6. Argenziano, M. G. et al. Characterization and clinical course of 1000 patients with COVID-19 in New York: retrospective case series. *BMJ* 2020; 369:1-31.
7. Hirsch, J. S. et al. Acute kidney injury in patients hospitalized with COVID-19. *Kidney Int* 2020;98:209–18.
8. Robbins-Juárez SY, et al. Outcomes for Patients With COVID-19 and Acute Kidney Injury: A Systematic Review and Meta- Analysis. *Kidney Int Rep* 2020;5(8):1149.
9. Silver SA, et al. The Prevalence of Acute Kidney Injury in Patients Hospitalized With COVID-19 Infection: A Systematic Review and Meta-analysis. *Kidney Med* 2021;3(1): 83-98.
10. Kidney Disease: Improving Global Outcomes. KDIGO clinical practice guideline for acute kidney injury. *Kidney Int* 2012;2(Suppl. 1):1–138.

11. Gabarre P, et al. Acute kidney injury in critically ill patients with COVID-19. *Intensive Care Med* 2020;46:1339-48.
12. Fanelli V, Fiorentino M, Cantaluppi V, Gesualdo L, Stallone G, Ronco C, Castellano G. Acute kidney injury in SARS-CoV-2 infected patients. *Crit Care* 2020;24:155.
13. Cui X et al. Acute kidney injury in patients with the coronavirus disease 2019: a multicenter study. *Kidney Blood Press Res* 2020;45:612–22.
14. Pei, G. et al. Renal involvement and early prognosis in patients with COVID-19 pneumonia. *J. Am. Soc Nephrol* 2020;31:1157–65.
15. Science Brief: Evidence used to update the list of underlying medical conditions that increase a person's risk of severe illness from COVID-19, 2021. Disponible en: <https://www.cdc.gov/coronavirus/2019-ncov/science/science-briefs/underlying-evidence-table.html>
16. Prasad N, et al. COVID 19 and Acute Kidney Injury. *Indian J Nephrol* 2020;30:161-5.
17. Gupta A, et al. Extrapulmonary manifestations of COVID-19. *Nat Med* 2020;26:1017-32.
18. Cheng, Y. et al. Kidney disease is associated with in-hospital death of patients with COVID-19. *Kidney Int* 2020;97: 829–838.
19. Richardson S, Hirsch JS, Narasimhan M, et al. Presenting characteristics, comorbidities, and outcomes among 5,700 patients hospitalized with COVID-19 in the New York City area. *JAMA* 2020;323(20):2052-59.
20. Ronco C, Reis T and Husain- Syed F. Management of acute kidney injury in patients with COVID – 19. *Lancet Respir Med* 2020;8(7):738-42.
21. Zhu N, Zhang D, Wang W, et al. A Novel Coronavirus from Patients with Pneumonia in China, 2019. *N Engl J Med* 2020;382(8):727-33.

22. Fauci AS, Lane HC, Redfield RR. COVID-19 - Navigating the Uncharted. *N Engl J Med.* 2020; 382(13): 1268-69.
23. COVID-19 Treatment Guidelines Panel. Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) Treatment Guidelines. National Institutes of Health. Disponible en: <https://www.covid19treatmentguidelines.nih.gov/21>.
24. Gameiro J, et al. Acute kidney injury in hospitalized patients with COVID-19: A Portuguese cohort. *Nefrología.* 2021;41(6): 689-98.
25. Intensive Care National Audit and Research Centre. ICNARC report on COVID 19 in critical care Case Mix Programme Database, www.icnarc.org (2020).
26. Mohamed M.B, et al. Acute Kidney Injury Associated with Coronavirus Disease 2019 in Urban New Orleans. *Kidney* 360 2020;1(7):614-22.
27. Vaid A, et al. Predictive Approaches for Acute Dialysis Requirement and Death in COVID-19. *Clin J Am Soc Nephrol* 2021;16(8):1158-68.
28. Ponce D, et al. Development of a prediction score for in-hospital mortality in COVID-19 patients with acute kidney injury: a machine learning approach. *Sci Rep* 2021;11:1-13.
29. Chávez – Íñiguez JS, et al. Mortality and evolution between community and hospital- acquired COVID-AKI. *PLoS ONE* 2021;16(11):1-15.
30. Martínez – Rueda AJ, et al. Community and Hospital Acquired Acute Kidney Injury in COVID-19: Different Phenotypes and Dismal Prognosis. *Blood Purif* 2021;50:931-41.

ANEXOS

Figura 1. Diagrama de flujo del estudio.

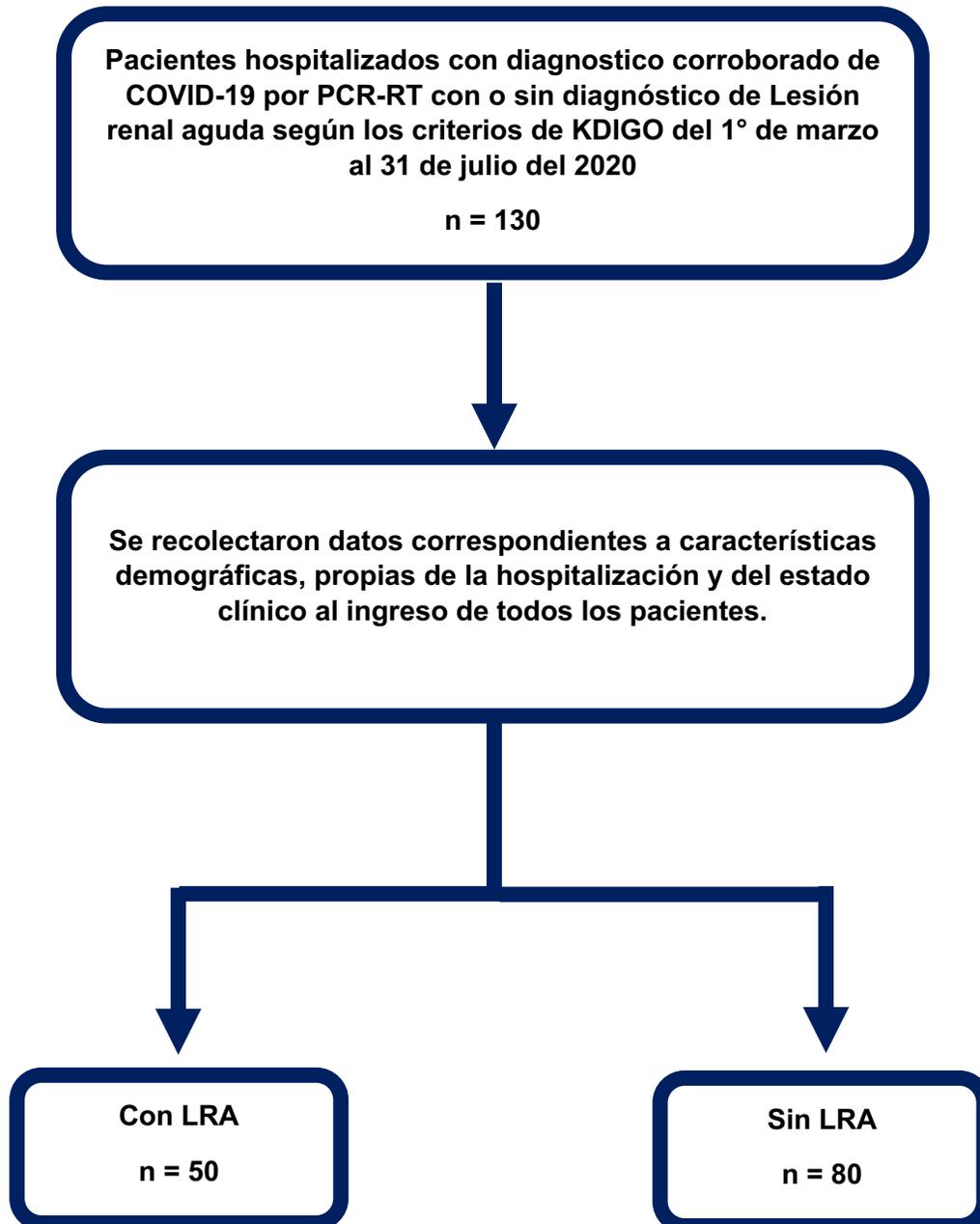


Tabla 1. Características basales de los pacientes incluidos.

Variable	n=130	
	Media	Desviación Estándar
Edad (años)	57.25	14.44
	No. de casos	(%)
Género		
Masculino	80	61.5%
Femenino	50	38.5%
Comorbilidad		
Sobrepeso	52	40.0%
Obesidad grado I	31	23.8%
Obesidad grado II	5	03.8%
Obesidad grado III	9	06.9%
Hipertensión arterial sistémica	52	40.0%
Diabetes mellitus tipo 2	44	33.8%
Enfermedad arterial coronaria	5	03.8%
Falla cardiaca crónica	3	02.3%
Soporte crítico		
Ventilación mecánica	58	44.6%
Uso de vasopresor	38	29.2%
Uso de inotrópico	5	03.8%
Severidad de COVID-19		
Leve	7	05.4%
Moderado	16	12.3%
Severo	107	82.3%
Sitio de Atención		
Piso / Hospitalización	115	88.5%
Unidad de Cuidados Intensivos	15	11.5%

***COVID Leve:** Pacientes con PCR-TR positiva para SARS- CoV-2 sin evidencia de neumonía o hipoxia, con saturación al aire ambiente de mayor o igual a 94%, ***COVID Moderado:** Pacientes con PCR-TR positiva para SARS- CoV-2 con signos clínicos de neumonía (fiebre, tos, disnea, respiración rápida) sin signos de neumonía grave, con saturación al aire ambiente de mayor o igual a 90%, ***COVID Severo:** Pacientes con PCR-TR positiva para SARS- CoV-2 con signos clínicos de neumonía (fiebre, tos, disnea, respiración rápida) y más 1 de los siguientes: Frecuencia respiratoria superior a 30 por minuto, dificultad respiratoria grave, saturación al aire ambiente menor de 90%.

Tabla 2. Comparación de las características basales entre los pacientes con diagnóstico de COVID-19 con y sin lesión renal aguda (LRA)

Variable	Con LRA n=50	Sin LRA n=80	Total n=130	p
	Media ± DE	Media ± DE	Media ± DE	
Edad (años)	63.88 ± 12.57	53.11 ± 14.04	57.25 ± 14.44	<0.001
Peso (Kg)	78.00 ± 15.94	77.44 ± 15.83	77.65 ± 15.981	0.844
Talla (m)	1.64 ± 0.07	1.64 ± 0.07	1.64 ± 0.07	0.671
IMC	28.84 ± 5.22	28.88 ± 5.55	28.86 ± 5.40	0.965
Dimero D (mg/L)	2.07 ± 1.04	1.03 ± 0.22	1.55 ± 0.85	0.304
Ferritina (ng/mL)	1691.40 ± 1590.87	1042.56 ± 810.55	1248.54 ± 1146.01	0.035
VSG (mm/hora)	35.07 ± 8.93	36.15 ± 9.09	35.90 ± 8.99	0.697
PCR (mg/dL)	198.52 ± 126.93	121.67 ± 90.11	148.69 ± 110.20	<0.001
Procalcitonina (ng/mL)	15.24 ± 42.49	0.20 ± 0.17	7.94 ± 31.00	0.154
LDH-P (U/L)	710.40 ± 394.79	440.54 ± 301.49	545.13 ± 363.97	<0.001
Leucocitos (K/microlitro)	11.74 ± 5.06	9.46 ± 5.13	10.33 ± 5.21	0.015
Linfocitos (K/microlitro)	0.64 ± 0.40	1.03 ± 0.55	0.88 ± 0.53	<0.001
SOFA (puntos)	8.77 ± 4.30	3.68 ± 2.98	5.60 ± 4.31	<0.001
	No. De casos (%)	No. De casos (%)	No. De casos (%)	p
Género				
Masculino	37 (74.0%)	43 (53.8%)	80 (61.5%)	0.021
Femenino	13 (26.0%)	37 (46.3%)	50 (38.5%)	0.021
Comorbilidad				
Hipertensión Arterial Sistémica	27 (54.0%)	25 (31.3%)	52 (40.0%)	0.010
Diabetes mellitus tipo 2	20 (40.0%)	24 (30.0%)	44 (33.8%)	0.241
Enfermedad arterial coronaria	4 (8.0%)	1 (1.3%)	5 (3.8%)	0.052
Falla cardiaca crónica	1 (2.0%)	2 (2.5%)	3 (2.3%)	0.853
Soporte crítico				
Ventilación mecánica	36 (72.0%)	22 (27.5%)	58 (44.6%)	<0.001
Uso de vasopresor	26 (52.0%)	12 (15.0%)	38 (29.2%)	<0.001
Uso de inotrópico	4 (8.0%)	1 (1.3%)	5 (3.8%)	0.052

LRA: Lesión renal aguda, **HAS:** Hipertensión arterial sistémica, **DT2:** Diabetes tipo 2, **EAC:** Enfermedad arterial coronaria, **FCC:** Falla cardiaca crónica, **VM:** Ventilación mecánica, **VSG:** Velocidad de sedimentación globular, **PCR:** Proteína C reactiva, **LDH-P:** Lactato deshidrogenasa isoenzima P expresada en unidades/litro, **SOFA:** Sequential Organ Failure Assessment

Tabla 3. Factores asociados con lesión renal aguda entre los pacientes hospitalizados por COVID-19.

Variable	OR	IC 95% inferior	IC 95% superior
Sexo masculino	2.44	1.13	5.28
Edad avanzada	6.21	2.80	13.79
HAS	2.58	1.24	5.35
VM	6.77	3.08	14.91
Vasopresor	6.13	2.68	14.04
Trombocitopenia leve	5.00	1.26	19.90
Procalcitonina elevada	5.83	1.23	27.63
LDH-P elevada	5.80	2.64	12.74
SOFA > 4 puntos	6.53	2.91	14.66
Leucocitosis	3.30	1.53	7.14
Linfopenia	1.09	1.02	1.17
Uso de azitromicina en el internamiento	2.55	1.20	5.42
Uso de lopinavir/ritonavir en el internamiento	5.35	1.60	17.93
Uso de ARA II en el internamiento	6.00	1.81	19.85

OR: Odds ratio, **IC:** Intervalo de confianza del 95%, **Edad avanzada:** Edad mayor o igual a 60 años, **HAS:** Hipertensión arterial sistémica, **VM:** Ventilación mecánica, **Trombocitopenia leve:** Conteo plaquetario por debajo de 150,000 miles (K)/ microlitro, **Procalcitonina elevada:** Valor por encima de 2.0 ng/ml, **LDH-P elevada:** Lactato deshidrogenasa isoenzima P con un valor por encima de 460 unidades/litro, **Leucocitosis:** Conteo leucocitario por encima de 10,000 miles (K)/microlitro, **Linfopenia:** Conteo linfocitario por debajo de 2,000 miles (K)/microlitro, **ARA-II:** Antagonista del receptor de Angiotensina II