



GOBIERNO DE LA  
CIUDAD DE MÉXICO



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO  
FACULTAD DE MEDICINA  
DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO

SECRETARÍA DE SALUD DE LA CIUDAD DE MÉXICO  
DIRECCIÓN DE FORMACIÓN, ACTUALIZACIÓN MÉDICA E INVESTIGACIÓN

CURSO UNIVERSITARIO DE ESPECIALIZACIÓN EN

MEDICINA INTERNA

**ASOCIACIÓN DE LESIÓN RENAL AGUDA EN PACIENTES CON SARS COV2 CON APLICACIÓN  
DE DEXAMETASONA DE FORMA TEMPRANA Y TARDÍA EN POBLACIÓN MEXICANA**

TRABAJO DE INVESTIGACIÓN CLÍNICO

PRESENTADO POR

**ALFREDO ERNESTO GARCIA SOTO**

PARA OBTENER EL GRADO DE ESPECIALISTA EN

**MEDICINA INTERNA**

DIRECTORES DE TESIS:

**MARÍA GUADALUPE FLORES ALCÁNTAR  
CÉSAR IVAN ELIZALDE BARRERA  
EDUARDO MEDINA GARCÍA**

ESPECIALIDAD DE 4 AÑOS

MARZO 2020-FEBRERO 2024



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.



FORMATO DE REGISTRO DE PROTOCOLOS DE MÉDICOS RESIDENTES DE LA SECRETARÍA DE SALUD CON RIESGO MÍNIMO Y MENOR QUE EL MÍNIMO

**Instructivo:**

Este formato se fundamenta en la normatividad vigente en materia de investigación para la salud. Para ingresar la información posicione el cursor en la celda o espacio inferior izquierdo década apartado, se solicita el mismo tipo de letra, con espaciado sencillo y usar mayúsculas y minúsculas.

<b>I. Ficha de identificación</b>														
Título del proyecto de investigación Asociación de lesión renal aguda en pacientes con SARS COV2 con aplicación de dexametasona de forma temprana y tardía en población mexicana.														
<b>INVESTIGADORES PARTICIPANTES</b>				<b>INSTITUCIÓN/ESPECIALIDAD</b>				<b>FIRMA</b>						
Nombre del Investigador principal (médico residente) García Soto Alfredo Ernesto				Hospital General Ticomán / Medicina interna										
Director de Tesis 1. Dra. María Guadalupe Flores Alcántar 2. Dr. César Iván Elizalde Barrera 3. Dr. Eduardo Medina García				1. Hospital General de Xoco, Jefa de enseñanza / Medicina interna. 2. Hospital General Ticomán, Médico adscrito/ Medicina interna. 3. Hospital General Ticomán, Médico adscrito/ Medicina interna.										
Domicilio y teléfono del investigador principal Enrique Contel 38-31, colonia Ejército constitucionalista, Alcaldía Iztapalapa. Ciudad de México. Mexico. Teléfono: 5543703877														
Correo electrónico del investigador principal xfellosx@gmail.com														
Unidad(es) operativa(s) dónde se realizará el estudio Hospital General Dr. Rubén Leñero, Hospital General de Tlahuac, Hospital General Ticomán, Hospital General de Xoco.														
<b>II. Servicio dónde se realizará el estudio</b>														
<input checked="" type="checkbox"/>	Medicina		Odontología		Nutrición		Administración							
	Enfermería		Psicología		Trabajo Social		Otra(especifique)							
<b>III. Área de especialidad donde se realizará el estudio</b>														
	Anestesiología	<input checked="" type="checkbox"/>	Medicina Interna		Medicina de Urgencias		Dermatopatología							
	Cirugía General		Medicina Familiar		Cirugía Pediátrica		Medicina Crítica							
	Ginecología y Obstetricia		Ortopedia		Cirugía Plástica y Reconstructiva		Medicina Legal							
	Pediatría		Dermatología		Otra(especifique)									
<b>IV. Periodo de estudio</b>		0	1	0	5	2	0	AL	0	1	0	5	2	1
DEL		Día		Mes		Año			Día		Mes		Año	
<b>V. Datos de validación</b>			<b>Nombre</b>					<b>Firma</b>						
Jefe de Enseñanza e Investigación			Dr. Roberto Pérez Aguilar											
Director de la Unidad Operativa			Dra. María de Jesús Herver Cabrera											
Profesor titular del Curso Universitario de Especialización en Medicina Interna			Dr. José Juan Lozano Nuevo											
<b>ESPACIO PARA SER LLENADO POR EL PRESIDENTE DEL COMITÉ DE ÉTICA EN INVESTIGACIÓN</b>														
<b>Aprobación y registro</b>		010523			Fecha de recepción			020523			Fecha de aprobación			
		Día	Mes	Año				Día	Mes	Año				
Presentes en sesión de trabajo, los miembros del Comité de Ética en Investigación perteneciente al Hospital General Dr. Rubén Leñero de la Secretaría de Salud de la CDMX, aprueban por consenso la evaluación del protocolo que se indica.														
Nombre del presidente Dra. Elizabeth Mendoza Portillo			GOBIERNO DE LA CIUDAD DE MÉXICO					Firma 						
Comité de Ética en Investigación del Hospital General Dr. Rubén Leñero de la Secretaría de Salud de la CDMX														
<b>Dictamen</b>		Aprobado ( )												
		Condicionado (Hacer correcciones y volver a presentar) ( )												
		No aprobado ( )												
<b>Fecha de registro</b>		020523			Código de registro			2050101323						
		Día	Mes	Año				Unidad	Clave	Número	Año			





GOBIERNO DE LA  
CIUDAD DE MÉXICO



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO  
FACULTAD DE MEDICINA  
DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO

SECRETARÍA DE SALUD DE LA CIUDAD DE MÉXICO  
DIRECCIÓN DE FORMACIÓN, ACTUALIZACIÓN MÉDICA E INVESTIGACIÓN

CURSO UNIVERSITARIO DE ESPECIALIZACIÓN EN

MEDICINA INTERNA

**ASOCIACIÓN DE LESIÓN RENAL AGUDA EN PACIENTES CON SARS COV2 CON APLICACIÓN  
DE DEXAMETASONA DE FORMA TEMPRANA Y TARDÍA EN POBLACIÓN MEXICANA**

TRABAJO DE INVESTIGACIÓN CLÍNICO

PRESENTADO POR

**ALFREDO ERNESTO GARCIA SOTO**

PARA OBTENER EL GRADO DE ESPECIALISTA EN

**MEDICINA INTERNA**

DIRECTORES DE TESIS:

**MARÍA GUADALUPE FLORES ALCÁNTAR  
CÉSAR IVAN ELIZALDE BARRERA  
EDUARDO MEDINA GARCÍA**

ESPECIALIDAD DE 4 AÑOS

MARZO 2020-FEBRERO 2024



GOBIERNO DE LA  
CIUDAD DE MÉXICO



**Asociación de lesión renal aguda en pacientes con SARS COV2 con aplicación de dexametasona de forma temprana y tardía en población mexicana.**

Autor: Alfredo Ernesto Garcia Soto

**Vo. Bo.**

**Dr. José Juan Lozano Nuevo**

Profesor Titular del Curso de Especialización en Medicina Interna

**Vo. Bo.**

**Dra. Lilia Elena Monroy Ramírez de Arellano**

Directora de Formación, Actualización Médica e Investigación,  
Secretaría de Salud de la Ciudad de México



GOBIERNO DE LA  
CIUDAD DE MÉXICO



**María Guadalupe Flores Alcántar**  
Hospital General Xoco

**César Iván Elizalde Barrera**  
Hospital General Ticomán

**Eduardo Medina García**  
Hospital General Ticomán

## **Agradecimientos y dedicatorias.**

Este trabajo está dedicado a mi padre Beto, quien siempre me inspiro a lograr mis metas y quien fue y será siempre un ejemplo a seguir del como quiero ser como persona y ciudadano.

A mi madre Catalina quien me ha apoyado incondicionalmente y sostenido con todo su esfuerzo y amor y quien es la persona a la cual más admiro.

A mi hermano Alejandro en el cual puedo confiar para cualquier problema.

A mi pareja Emilse con quien he logrado encontrar un lugar cálido y amoroso para compartir mi vida, quien ha padecido a mi lado las dificultades y felicidades de estos años y de este posgrado.

A mi mejor amiga Valeria, por todos los años de amistad y soporte de abandono de mi parte.

A Lolis, Michelle, Tenorio, Esperanza y Bonifacio quien me han brindado su apoyo incondicional.

A mis mascotas Billy, Mimi y Mamba quienes han hecho más llevadera mi vida.

A mis amigos más cercanos de la residencia Ernesto y Karen con los que he pasado los mejores años de mi vida académica.

Agradecimientos especiales a mis asesores, por su apoyo y tiempo para la realización de este trabajo, así como a Fernando Mesta por su ayuda.



<b>INDICE</b>	<b>PÁGINA</b>
<b>RESUMEN</b>	1
<b>I. INTRODUCCIÓN</b>	3
<b>II. MARCO TEÓRICO Y ANTECEDENTES</b>	4
2.1 Marco teórico	4
2.2 Antecedentes	12
<b>III. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA</b>	15
<b>IV. JUSTIFICACIÓN</b>	16
<b>V. HIPÓTESIS</b>	18
<b>VI. OBJETIVO GENERAL</b>	19
<b>VII. OBJETIVOS ESPECÍFICOS</b>	20
<b>VIII. METODOLOGÍA</b>	22
8.1 Tipo de estudio	22
8.2 Población de estudio	22
8.3 Muestra	22
8.4 Tipo de muestreo y estrategia de reclutamiento	24
8.5 Variables	26
8.6 Mediciones e Instrumentos de medición	30
8.7 Análisis estadístico de los datos	30
<b>IX. IMPLICACIONES ÉTICAS</b>	32
<b>X. RESULTADOS</b>	33
<b>XI. ANÁLISIS DE RESULTADOS</b>	36
<b>XII. DISCUSIÓN</b>	37
<b>XIII. CONCLUSIONES</b>	40
<b>IV. BIBLIOGRAFÍA</b>	41
<b>ÍNDICE DE TABLAS</b>	43
Tabla 1. Características generales y comorbilidades.	43
Tabla 2. Resultados de objetivo primario y diferencias entre casos y controles.	45
Tabla 3. Variables asociadas a lesión renal aguda.	47

Tabla 4. Características de curvas ROC y punto de corte para Dímero D y Ferritina asociado a lesión renal aguda.	47
Tabla 5. Asociación de Dímero D y Ferritina elevada con lesión renal aguda.	48
Tabla 6. Variables asociadas a desenlace.	48
Tabla 7. Características de curvas ROC y punto de corte para Dímero D y Ferritina asociada a defunción.	49
Tabla 8. Asociación de Dímero D asociado a desenlace.	49
<b>ÍNDICE DE FIGURAS</b>	50
Figura 1. Curva ROC Dímero D asociada a lesión renal aguda.	50
Figura 2. Curva ROC Ferritina asociada a lesión renal aguda.	51
Figura 3. Curva ROC Dímero D como predictor de desenlace.	52
<b>ANEXOS</b>	53
Anexo 1. Manifiesto de confidencialidad de datos.	53
Anexo 2. Carta de no inconveniencia para uso de datos hospitalarios.	54
Anexo 3. Abreviaturas.	55

## RESUMEN

**Introducción:** La lesión renal aguda (LRA) ha sido descrito como una complicación de la infección por COVID 19, la cual es ya conocida por ser un factor de riesgo elevado para morbilidad y mortalidad en los pacientes hospitalizados. El tratamiento es la dexametasona, su uso de manera temprana desde la detección de la hipoxia, reduce la mortalidad y severidad de la enfermedad. No existen estudios acerca de este esquema y su relación con LRA.

**Objetivo general:** Determinar si existe asociación entre la administración de dexametasona en forma temprana o tardía en pacientes con infección por COVID 19 más hipoxia y el desarrollo de LRA.

**Hipótesis:** Existe asociación entre la administración de dexametasona en forma temprana o tardía en pacientes con infección por COVID 19 más hipoxia y el desarrollo de lesión renal aguda.

**Metodología:** Se realizó un estudio de casos y controles, donde se recabaron datos de 105 pacientes con diagnóstico de COVID 19 e hipoxia de la Secretaría de Salud de la CDMX por medio del historial clínico, se definió a los casos como aquellos que recibieron dexametasona dentro de los primeros 3 días desde la detección de la hipoxia y los controles posterior a los 3 días, se tomó como objetivo la asociación con LRA por medio de la prueba de Chi cuadrada.

**Resultados:** se recolectaron 53 casos y 52 controles, adecuadamente pareados, sin asociación con LRA ( $p = 0.766$ ). Para los objetivos secundarios se encontró una prevalencia de 47.6% de LRA, el estadio III fue el más frecuente (18.9%). Las variables asociadas a lesión renal aguda fueron la diabetes ( $p < 0.033$ , RR 0.63, IC 0.43-0.922), la ventilación mecánica invasiva (VMI) ( $p < 0.001$ , RR 0.451, IC 0.339-0.600), el dímero D elevado ( $p < 0.0001$ , RR 0.242, IC 0.106-0.553) y la ferritina elevada ( $p < 0.036$ , RR 0.217, IC 0.058-0.81). Las variables asociadas a muerte fueron el uso de ventilación mecánica invasiva ( $p < 0.001$ , RR 0.451, IC 0.339-0.6), la lesión renal aguda ( $p < 0.001$ , RR 0.483, IC 0.421-0.806) y el dímero D elevado ( $p < 0.001$ , RR 0.242, IC 0.106-0.553).

**Conclusiones:** Administrar dexametasona de forma temprana o tardía no impacta como factor de riesgo para la lesión renal aguda. La diabetes tipo 2, el uso de VMI, la elevación de dímero D y ferritina son factores de riesgo para la presencia de lesión renal aguda, así como esta lo es para la muerte, al igual que la VMI y el dímero D elevado.

## ABSTRACT

**Introduction:** Acute kidney injury (AKI) has been described as a worsening due to COVID 19 infection, which is already known to represent a high risk on morbidity and mortality for hospitalized patients. The treatment is usually dexamethasone, its use on an early stage since hypoxia is detected, reduces mortality and aggravation of the illness. There are no studies related to this scheme and its association to AKI.

**General objective:** To find out if there's an association between dexamethasone administration on early or late stage infected patients of COVID 19, apart from hypoxia and AKI development.

**Hypothesis:** There's an association between dexamethasone use in an early stage or a late stage on COVID 19 patients, apart from hypoxia and acute kidney injury.

**Methodology:** A case-control study took place and the data of 105 confirmed COVID 19 patients was gathered that also suffered from hypoxia. The cases were diagnosed at Secretaria de Salud on Mexico City and recorded on the corresponding clinic file; the cases were defined as they had received dexamethasone during the first three days since hypoxia first detection and the controls that came three days after, the objective of the association with AKI was done through Chi square test.

**Results:** 53 cases and 52 controls were collected, properly paired, without AKI association ( $p = 0.766$ ). For supporting objectives, a prevalence of 47.6% of AKI, stage III was the most frequent (18.9%). The associated acute kidney injury variables were diabetes ( $p < 0.033$ , RR 0.63, IC 0.43-0.922), invasive mechanical ventilation (PMV) ( $p < 0.001$ , RR 0.451, IC 0.339-0.600), high dimer D ( $p < 0.0001$ , RR 0.242, IC 0.106-0.553) and high ferritin ( $p < 0.036$ , RR 0.217, IC 0.058-0.81). The variables associated to death were the use of invasive mechanical ventilation ( $p < 0.001$ , RR 0.451, IC 0.339-0.6), acute kidney injury ( $p < 0.001$ , RR 0.483, IC 0.421-0.806) and high dimer D ( $p < 0.001$ , RR 0.242, IC 0.106-0.553).

**Conclusions:** Dexamethasone administration on early or late stage does not impact as a risk factor for acute kidney injury. Type 2 diabetes, PMV, high dimer D and ferritin are risk factors for acute kidney injury, as well as for death risk, the same as PMV and high dimer D.

## I. INTRODUCCIÓN

A fines de diciembre de 2019, varios centros de salud en Wuhan, en la provincia de Hubei en China, informaron grupos de pacientes que presentaron neumonía con causas desconocidas. El 9 de enero de 2020 se hizo público el resultado etiológico, identificando un coronavirus después llamado COVID 19, causante de la neumonía SARS COV2.

Dentro de las características de este virus se encuentra la gran transmisibilidad, un amplio especto de síntomas que varían desde leves con duración promedio de 5 días hasta la neumonía severa, de las cuales un 20% o más ameritan ventilación mecánica. El desarrollo de la neumonía severa se atribuye a múltiples factores de riesgo, así como la respuesta inmunológica en la etapa aguda de la enfermedad.

Dentro de las complicaciones descritas existen las pulmonares y extrapulmonares, la lesión renal aguda es una de las más importantes, la cual por sí misma es un factor pronóstico de mortalidad y severidad. La fisiopatología de la lesión renal puede estar dada ya sea por infección directa, alteración del estado hemodinámico o por el mismo proceso inflamatorio de la enfermedad, además de tener otros factores asociados como la edad, sexo o comorbilidades, siendo preocupante estas últimas por la prevalencia de ellas en la población mexicana.

El tratamiento con esteroides hasta el momento es el tratamiento de elección siempre y cuando la enfermedad se encuentre en el periodo agudo inflamatorio y presente hipoxia. Respecto a esto, uno de los esteroides más estudiados ha sido la dexametasona que además administrada dentro de los primeros tres días de la presentación de hipoxia, mejora el pronóstico de la enfermedad.

Durante la pandemia, muchos sistemas de salud se vieron rebasados, por lo que servicios primarios de salud identificaron criterios para inicio de esteroides de manera extrahospitalaria, muchos de los pacientes hospitalizados requerían ingreso a terapia intensiva, lo cual no fue posible debido a la saturación del sistema de salud, sin embargo, fueron tratados por el servicio de medicina interna.

Es por esto por lo que el propósito de este estudio es analizar la asociación entre el uso de dexametasona de forma temprana y tardía y la lesión renal aguda en pacientes mexicanos con SARS COV2 debido al alto impacto en la morbilidad y mortalidad, ya sea que cuenten con antecedentes de detección de hipoxia y uso de dexametasona de manera extrahospitalaria o la detección de hipoxia y uso de dexametasona fuera de forma intrahospitalaria.

## II. MARCO TEÓRICO Y ANTECEDENTES

### 2.1 Marco teórico

COVID 19: A fines de diciembre de 2019, varios centros de salud en Wuhan, en la provincia de Hubei en China, informaron sobre grupos de pacientes con neumonía de causa desconocida. Al igual que los pacientes con SARS y MERS, estos pacientes mostraron síntomas de neumonía viral, incluyendo fiebre, tos y en casos graves disnea e infiltración pulmonar bilateral. Entre los primeros 27 pacientes hospitalizados documentados, la mayoría de los casos estaban vinculados epidemiológicamente al Mercado Mayorista de Mariscos de Huanan, un mercado húmedo ubicado en el centro de Wuhan, que vende no solo mariscos sino también animales vivos, incluidas aves de corral y vida silvestre. Según un estudio retrospectivo, el inicio del primer caso conocido se remonta al 8 de diciembre de 2019. El 31 de diciembre, la Comisión Municipal de Salud de Wuhan notificó al público un brote de neumonía de causa no identificada e informó a la Organización Mundial de la Salud (Hu, 2021).

El 9 de enero de 2020 se hizo público el resultado de esta identificación etiológica. La primera secuencia del genoma del nuevo coronavirus se publicó en el sitio web Virological el 10 de enero, y las secuencias genómicas completas determinadas por diferentes institutos de investigación se publicaron a través de la base de datos GISAID el 12 de enero. Más tarde, se identificaron más pacientes sin antecedentes de exposición al mercado mayorista de mariscos de Huanan. Se notificaron varios conglomerados familiares de infección y también se produjo infección nosocomial en los centros de salud. Todos estos casos proporcionaron pruebas claras de la transmisión de persona a persona del nuevo virus (Hu, 2021).

La alta transmisibilidad del virus de COVID 19 puede atribuirse a sus características virológicas. La transmisión ocurre principalmente después del inicio de la enfermedad y alcanza su punto máximo después de la gravedad de la enfermedad. Sin embargo, la carga viral en las muestras del tracto respiratorio superior es más alta durante la primera semana de síntomas y, por lo tanto, el riesgo de diseminación del virus faríngeo es muy alto al comienzo de la infección. Se postuló que las infecciones indocumentadas podrían representar el 79% de los casos documentados debido a la alta transmisibilidad del virus, ya sea durante la enfermedad leve o el período asintomático. Un paciente con COVID-19 propaga virus en gotitas líquidas durante el habla. De igual forma se pueden visualizar partículas más pequeñas y mucho más numerosas conocidas como partículas de aerosol, que podrían permanecer en el aire durante mucho tiempo y luego penetrar profundamente en los pulmones cuando son inhaladas por otras personas. Además, se documentó la transmisión del virus a través de la superficie ocular y la presencia prolongada de

ARN viral en muestras fecales. Los coronavirus pueden persistir en superficies inanimadas durante días, representando un riesgo prolongado de infección. Estos hallazgos explican la rápida propagación geográfica de COVID-19, y las intervenciones de salud pública para reducir la transmisión proporcionaron beneficios para mitigar la epidemia, como se demostró en China y otros países, como Corea del Sur (Hu, 2021) (Azer, 2020).

Como nuevo betacoronavirus, el SARS COV 2 comparte el 79% de la identidad de la secuencia del genoma con el SARS COV y el 50% con el MERS COV2. Su organización genómica es compartida con otros betacoronavirus. Los seis marcos funcionales de lectura abierta están dispuestos en orden de 5' a 3': replicasa (ORF1a/ORF1b), espiga (S), envoltura (E), membrana (M) y nucleocápside (N). Además, siete ORFs putativos que codifican proteínas accesorias se intercalan entre los genes estructurales. La mayoría de las proteínas codificadas por el SARS-COV 2 tienen una longitud similar a las proteínas correspondientes en el SARS-COV. De los cuatro genes estructurales, el SARS-CoV-2 comparte más del 90% de la identidad de aminoácidos con el SARS COV, excepto el gen S. El gen replicasa cubre dos tercios del genoma 5' y codifica una gran poliproteína (pp1ab), que se escinde proteolíticamente en 16 proteínas no estructurales que están involucradas en la transcripción y la replicación del virus. La mayoría de estas proteínas no estructurales del SARS COV2 tienen una identidad de secuencia de aminoácidos superior al 85% con el SARS COV (Hu, 2021).

La proteína SARS COV2 S tiene un tamaño completo de 1.273 aminoácidos. En el dominio de unión al receptor de la proteína S, la similitud de aminoácidos entre el SARS COV2 y el SARS COV es solo del 73%. Otra característica genómica específica del SARS COV2 es la inserción de cuatro residuos de aminoácidos (PRRA) en la unión de las subunidades S1 y S2 de la proteína S. Esta inserción genera un sitio de escisión polibásico (RRAR), que permite una escisión efectiva por furina y otras proteasas (Hu, 2021).

El SARS COV2 utiliza el mismo receptor que el SARS COV, la enzima convertidora de angiotensina. Además de ACE2 humano (hACE2). La subunidad S1 de un coronavirus se divide en dos dominios funcionales, un dominio N-terminal y un dominio C-terminal. Los análisis estructurales y bioquímicos identificaron una región de 211 aminoácidos en el dominio S1 C-terminal del SARS COV2 como RBD, que tiene un papel clave en la entrada del virus y es el objetivo de los anticuerpos neutralizantes. El RBM media el contacto con el receptor ACE2. Debido a estos cambios en los residuos, la interacción del SARS COV2 con su receptor estabiliza los dos puntos calientes de unión al virus en la superficie de hACE2. Además, un motivo de cuatro residuos en la RBM del SAR COV2 da como resultado una

conformación más compacta de su cresta de unión a hACE2 que en el SARS COV y permite un mejor contacto con la hélice N-terminal de hACE2.

Al igual que otros coronavirus, el SARS COV2 necesita el procesamiento proteolítico de la proteína S para activar la ruta endocítica. Se ha demostrado que las proteasas huésped participan en la escisión de la proteína S y activan la entrada del SARS COV2, incluyendo la proteasa serina proteasa transmembrana 2, la cathepsina L y la furina. Los datos de secuenciación de ARN unicelular mostraron que TMPRSS2 está altamente expresado en varios tejidos y sitios corporales y se coexpresa con ACE2 en células epiteliales nasales, pulmones y ramas bronquiales, lo que explica parte del tropismo tisular del SARS COV2 (Hu, 2021).

Dentro de las características clínicas y epidemiológicas parece que todas las edades de la población son susceptibles a la infección por SARS COV2, y la edad media de infección es de alrededor de 50 años. Sin embargo, las manifestaciones clínicas difieren con la edad. En general, los hombres mayores (>60 años) con comorbilidades tienen más probabilidades de desarrollar enfermedades respiratorias graves que requieren hospitalización, mientras que la mayoría de los jóvenes y niños solo tienen enfermedades leves (no neumonía o neumonía leve) o son asintomáticos.

En la infección, los síntomas más comunes son fiebre, fatiga y tos seca. Los síntomas menos comunes incluyen producción de esputo, dolor de cabeza, hemoptisis, diarrea, anorexia, dolor de garganta, dolor en el pecho, escalofríos y náuseas y vómitos. Los pacientes también informaron trastornos olfativos y del gusto. La mayoría de las personas muestran signos de enfermedades después de un período de incubación de 1 a 14 días (más comúnmente alrededor de 5 días), y la disnea y la neumonía se desarrollan dentro de un tiempo medio de 8 días desde el inicio de la enfermedad (Azer, 2020). El 14% de los casos son casos graves que requieren ventilación en una unidad de cuidados intensivos y un 5% fueron críticos, es decir, los pacientes tuvieron insuficiencia respiratoria, shock séptico y/o disfunción o insuficiencia orgánica múltiple (Azer, 2020) (Hu, 2021).

Al ingreso, la opacidad en vidrio esmerilado es el hallazgo radiológico más frecuente en la tomografía computarizada de tórax. La mayoría de los pacientes también desarrollaron linfopenia marcada y los no sobrevivientes desarrollaron linfopenia más grave con el tiempo. En comparación con los pacientes que no estaban en la UCI, los pacientes de la UCI tenían niveles más altos de citoquinas plasmáticas, lo que sugiere un proceso inmunopatológico causado por una tormenta de citoquinas. 2.3% de las personas mueren dentro de un tiempo medio de 16 días desde el inicio de la enfermedad (Azer, 2020) (Hu, 2021). Los hombres mayores de 68 años tienen un mayor riesgo de insuficiencia respiratoria, lesión cardíaca aguda e insuficiencia



cardíaca que condujo a la muerte, independientemente de los antecedentes de enfermedad cardiovascular. La mayoría de los pacientes se recuperan lo suficiente como para ser dados de alta del hospital en 2 semanas (Hu, 2021) (Azer, 2020).

El diagnóstico precoz es crucial para controlar la propagación de COVID 19. La detección molecular del ácido nucleico SARS COV2 es el estándar de oro. Muchos kits de detección de ácidos nucleicos virales dirigidos a los genes ORF1b (incluidos los genes RdRp), N, E o S están disponibles comercialmente. La detección molecular puede verse afectada por muchos factores. Aunque el SARS COV2 se ha detectado en una variedad de fuentes respiratorias, incluidos hisopos faríngeos, saliva orofaríngea posterior, hisopos nasofaríngeos, esputo y líquido bronquial, la carga viral es mayor en las muestras del tracto respiratorio inferior. La carga viral puede disminuir desde el nivel máximo en el inicio de la enfermedad. En consecuencia, los falsos negativos pueden ser comunes cuando se usan hisopos orales, por lo que se deben adoptar múltiples métodos de detección para confirmar un diagnóstico de COVID 19 (Mercer, 2021).

La TAC de tórax se utiliza para identificar rápidamente a un paciente con sospecha de SARS COV2. Los pacientes con COVID19 mostraron características típicas en la TAC inicial, incluidas opacidades bilaterales en vidrio esmerilado multilobar con distribución periférica o posterior. Por lo tanto, se ha sugerido que la tomografía computarizada combinada con pruebas de hisopos repetidas debe usarse para personas con alta sospecha clínica de COVID 19 pero que dan negativo en la detección inicial de ácidos nucleicos. Finalmente, las pruebas serológicas del SARS COV2 que detectan anticuerpos contra la proteína N o S podrían complementar el diagnóstico molecular, particularmente en fases tardías después del inicio de la enfermedad o para estudios retrospectivos. Sin embargo, el alcance y la duración de las respuestas inmunes aún no están claras, y las pruebas serológicas disponibles difieren en su sensibilidad y especificidad, lo cual debe tenerse en cuenta cuando se decide sobre las pruebas serológicas y se interpretan sus resultados (Mercer, 2021) (Azer, 2020).

El SARS COV2 desencadena una fuerte respuesta inmune que puede causar el síndrome de tormenta de citoquinas. Por lo tanto, los agentes inmunomoduladores que inhiben la respuesta inflamatoria excesiva pueden ser una terapia adyuvante potencial para COVID-19. La dexametasona es un corticosteroide que se usa a menudo en una amplia gama de afecciones para aliviar la inflamación a través de sus efectos antiinflamatorios e inmunosupresores. El ensayo RECOVERY encontró que la dexametasona redujo la mortalidad en aproximadamente un tercio en pacientes hospitalizados con COVID-19 que recibieron ventilación mecánica invasiva y en una quinta parte en pacientes que recibieron oxígeno. Por el contrario, no se

encontró ningún beneficio en pacientes sin asistencia respiratoria (Azer, 2020) (RECOVERY, 2021).

### Lesión renal aguda

El concepto de lesión renal aguda ha sido objeto de una importante reevaluación en los últimos años. Tradicionalmente, se realizaba énfasis en la reducción aguda más grave de la función renal y oliguria o anuria. Sin embargo, una lesión leve o deterioro de la función renal manifestados por pequeños cambios en la creatinina sérica y/o la producción de orina, es un predictor de consecuencias clínicas graves (Khwaja, 2012). Se ha descrito que las tasas desde el 2% en hospitales comunitarios hasta 20% en grandes centros hospitalarios. Sin embargo, en centros especializados como terapia intensiva, cirugía cardíaca, oncología y centros de trasplante, las tasas de lesión renal aguda pueden ser de 50% o más (Khwaja, 2012) (Rewa, 2014).

La definición de la lesión renal aguda ha sido difícil existiendo múltiples definiciones de lesión renal aguda:

- KDIGO: Disminución abrupta en la función renal que incluye, pero no se limita a está. Es un síndrome clínico amplio que abarca diversas etiologías, incluidas enfermedades renales específicas, condiciones no específicas, así como patología extrarrenal y nefropatía obstructiva postrenal aguda. Esta puede dar como resultado oliguria, anuria y desequilibrios electrolíticos (Khwaja, 2012).
- Clinical Kidney Journal: Disminución abrupta (en cuestión de horas) de la función renal, que abarca tanto una lesión (daño estructural) como un deterioro (pérdida de la función). Es un síndrome que rara vez tiene una fisiopatología única (Makris, 2016).
- The lancet: Es un síndrome en el cual existe un aumento rápido de la creatinina sérica, una disminución de la producción de orina o ambas, aunado a anomalías en la estructura o función del riñón que han existido durante menos de 90 días, cuya etiología y síndromes específicos a menudo coexisten. (Ronco, 2019).

Actualmente se toman en cuenta los siguientes criterios según KDIGO: aumento de la creatinina sérica  $>0,3$  mg/dl ( $>26,5$  l mol/l) en 48 horas; o aumento de la creatinina sérica  $>1,5$  veces el valor inicial, que se sabe o se supone que ocurrió en los 7 días anteriores; o disminución del volumen de orina de  $0,5$  ml/kg/h durante 6 horas. (Khwaja, 2012) (Joannidis, 2009)

La severidad de la lesión renal aguda se clasifica de acuerdo con los siguientes criterios:

- Estadio 1: Aumento de creatinina sérica de 1.5-1.9 veces el valor basal o incremento  $\geq 0.3$  mg/dL o un gasto urinario  $<0.5$  ml/kg/min por 6-12 horas.
- Estadio 2: Aumento de creatinina sérica de 2.0-2.9 veces el valor basal o un gasto urinario  $<0.5$  ml/kg/min por  $\geq 12$  horas.
- Estadio 3: Aumento de creatinina sérica de 3.0 veces el valor basal o incremento  $\geq 4$  o inicio sustitutiva renal o en pacientes  $<18$  años, disminución de la tasa de filtrado glomerular  $<35$  ml/min por  $1.73$  m<sup>2</sup> mg/dL o un gasto urinario  $<0.3$  ml/kg/min por  $\geq 24$  horas o anuria por  $\geq 12$  horas.

En el futuro, los biomarcadores de daño renal, la biopsia y las imágenes pueden ser útiles para estadificar la lesión renal aguda, la clasificación de la causa, el pronóstico y el tratamiento. Sin embargo, actualmente no hay información suficiente sobre ninguna de estas medidas para justificar la adición a la definición de lesión renal aguda (Khwaja, 2012) (Ostermann, 2020).

El síndrome de lesión renal aguda puede desarrollarse como consecuencia de diferentes condiciones patológicas que pueden o no conducir a esta, de las cuales dependen del equilibrio entre la susceptibilidad del paciente y la intensidad de la exposición. A pesar de su complejidad, la lesión renal aguda se ve tradicionalmente como una sola enfermedad o se clasifica de acuerdo con categorías semi anatómicas; prerrenal, intrínseca y post renal, dando paso a descripciones sindrómicas más específicas como síndrome hepatorenal, cardiorrenal, nefrotóxico y asociada a sepsis, sin embargo estos síndromes a menudo coexisten por lo que diferentes condiciones patológicas pueden interferir en una causalidad combinada, que a su vez aumentan morbilidad y mortalidad (Ronco, 2019).

Más de una condición puede coexistir en el mismo paciente. La evidencia epidemiológica respalda que incluso la LRA leve y reversible tiene consecuencias clínicas importantes, incluido un mayor riesgo de muerte. El síndrome de LRA abarca tanto la lesión renal directa como deterioro agudo de la función. La detección temprana y el tratamiento de AKI pueden mejorar los resultados (Ronco, 2019).

Dentro de las principales causas y mecanismos fisiopatológicos se describen los siguientes:

- Hipoperfusión renal.
- Síndrome cardiorrenal tipo 1.
- Exposición a nefrotoxinas (necrosis tubular aguda tóxica).
- Sepsis.
- Cirugía mayor.
- Hipertensión intraabdominal.

- Glomerulonefritis rápidamente progresiva.
- Nefritis intersticial aguda:
- LRA postrenal. (Makris, 2016) (Ronco, 2019).

Dentro de la presentación clínica la enfermedad renal suele ser una afección silenciosa. A excepción de la obstrucción del tracto urinario, no causa dolor ni ningún signo o síntoma específico. Un paciente puede presentar una función renal anormal de duración desconocida y el médico tiene que decidir si la afección es lesión renal aguda, enfermedad renal crónica o ambas. Este escenario puede plantear un dilema clínico sustancial, particularmente si el historial médico del paciente, incluida la función renal basal, no se encuentra documentado (Makris, 2016) (Ronco, 2019) (Ostermann, 2020).

La evaluación de la función renal se basa en la creatinina sérica o la producción urinaria, a pesar de no ser sensibles ni específicos para la LRA es la piedra angular del enfoque diagnóstico actual. Debe tomarse en cuenta que los cambios en la creatinina sérica carecen de sensibilidad porque en una persona sana, casi el 50% de la tasa de filtrado glomerular debe perderse antes de que se detecte un cambio en la creatinina sérica. Distintas variables pueden modificar estos la creatinina y uresis como la hipoxemia, estado de volemia, isquemia, reserva funcional renal, uso de medicamentos, comorbilidades sin que necesariamente estar presente la lesión. Por lo que el diagnóstico de la lesión renal aguda debe llevarse a cabo en el contexto clínico y tomar en cuenta factores externos que podrían sesgar el mismo (Ronco, 2019) (Ostermann, 2020).

#### COVID 19 y lesión renal aguda

Se ha reportado que el 45% de los pacientes con COVID 19 ingresados en cuidados intensivos por soporte respiratorio desarrollaron una LRA y el 20% requirió terapia de reemplazo renal de forma aguda durante una duración promedio de 12.5 días. La mortalidad hospitalaria general para los pacientes críticos de la unidad de cuidados intensivos (UCI) con COVID 19 fue del 15%, en comparación con el 25% en pacientes con lesión renal aguda (Lowe, 2021).

Los factores de riesgo para el desarrollo de LRA fueron: edad avanzada, diabetes mellitus preexistente e inmunosupresión por cualquier motivo, incluido el VIH, mielosupresión debido a neoplasias hematológicas y terapia inmunosupresora. La lesión renal aguda se asoció con un aumento de la gravedad de la enfermedad al ingreso, ventilación mecánica, aumento persistente del dímero D y linfopenia más grave (Phillips, 2021).

Se han observado 2 tipos de pacientes claramente diferenciados: el grupo de LRA al ingreso y el de desarrollo intrahospitalario. Ambos parten de un perfil demográfico y de comorbilidad similar, sin embargo, el fenotipo intrahospitalario presenta una proporción significativamente mayor de necrosis tubular aguda asociada a sepsis, mientras que el grupo de lesión renal aguda al ingreso se asocia principalmente a factores prerrenales. En general, el grupo intrahospitalario concentra a pacientes más graves, con afectación pulmonar más severa, con necesidad de ventilación mecánica e ingreso en UCI y con parámetros analíticos de peor pronóstico (Tarragón, 2021).

Aunque el mecanismo fisiopatológico exacto de la LRA en COVID-19 sigue siendo difícil de alcanzar, parece ser multifactorial. La infección viral directa, la respuesta inmune manifiesta que conduce a la lesión tubuloeptelial y la lesión endotelial microvascular debido a la formación de microtrombos son algunos de los mecanismos fisiopatológicos subyacentes postulados. La contribución de la formación de microtrombos en la lesión renal aguda se ha encontrado en los hallazgos postmortem, donde hay estancamiento de eritrocitos con formación de coágulos en los capilares glomerulares y peritubulares en pacientes con COVID-19 (Hu, 2021) (Tarragón, 2021).

La alta incidencia de LRA grave en paciente con COVID 19 presenta también alta incidencia de etiología prerrenal, que llega a suponer casi la mitad de los casos. La diarrea es un factor relevante para la deshidratación en estos pacientes, aunque hasta el momento se había considerado un síntoma minoritario en la infección por SARS-CoV-2, presente solo en un 3-10% de los casos. También resulta llamativo que los pacientes en diversos estudios tardaron una semana en acudir a Urgencias desde que aparecieron los primeros síntomas. Esta situación podría deberse a la combinación de factores como un sistema sanitario saturado, el miedo a acudir a un foco hospitalario y las recomendaciones iniciales de permanecer en el domicilio difundidas por las autoridades sanitarias (Tarragón, 2021).

La LRA es un factor de riesgo independiente para el aumento de la mortalidad en todas las enfermedades críticas. La incidencia reportada entre pacientes gravemente enfermos de COVID 19 en cohortes es de aproximadamente 20-30% y se considera un marcador de gravedad de la enfermedad. La tasa de reemplazo renal también es del 20-30% entre los que desarrollan lesión renal aguda. Sin embargo, en estudios de pacientes con COVID 19 en estado crítico con ventilación invasiva, se informó que la incidencia era tan alta como 75% con una tasa de tratamiento de restitución renal (TRR) de 17.7-51% (Lowe, 2021) (Ronco, 2020). Los pacientes con LRA en UCI tienen una enfermedad más grave en general, con uso ventilación mecánica invasiva, puntuaciones más altas de gravedad de la enfermedad, linfopenia

persistente y apoyo vasopresor, lo que sugiere que la LRA es un marcador de la gravedad de la enfermedad (Ronco, 2020) .

La inmunosupresión por cualquier motivo se asoció con una mayor incidencia de LRA. Es posible que los pacientes inmunocomprometidos tengan una mayor gravedad de la enfermedad crítica por COVID 19 que los predisponga a desarrollar LRA (Lowe, 2021). El balance acumulado diario de líquidos sugiere un balance hídrico más positivo en el grupo de LRA durante las primeras 48 horas de ingreso en la UCI. Esto, en combinación con el aumento de la frecuencia del uso de vasopresores y corticosteroides, sugiere que los pacientes con LRA estaban más enfermos que los pacientes sin LRA. La mortalidad para los grupos de LRA, estadio I y II y el grupo de TRR son 25, 25 y 27% respectivamente (Selby, 2020).

El desarrollo de LRA se asoció con niveles elevados de dímero D al ingreso y estas anomalías persistieron en pacientes con LRA incluso después de una semana de ingreso en la UCI. Esto respalda los estudios mencionados anteriormente y destaca que esto puede contribuir potencialmente a la fisiopatología subyacente de la LRA en los casos de COVID-19 (Ulu, 2020). El uso de diuréticos fue mucho más común en pacientes con LRA. Los diuréticos se utilizan a menudo en el entorno de cuidados intensivos para mejorar un equilibrio de líquidos juicioso para mejorar la oxigenación en pacientes con insuficiencia respiratoria hipóxica aguda grave. No está claro si el aumento del uso de diuréticos contribuyó al desarrollo de LRA o si se utilizaron para facilitar la diuresis y, en consecuencia, mejorar el equilibrio de líquidos cuando la LRA ya estaba establecida. Del mismo modo, los pacientes con LRA tenían más probabilidades de ser tratados con corticosteroides. (Tarragón, 2021) (Selby, 2020)

### 3.2 Antecedentes

Varios cortisoles naturales y sus contrapartes sintéticas incluyendo dexametasona interactúan con los receptores glucocorticoides citosólicos dando lugar a la disociación de proteínas de choque térmico, esta disociación conduce a cambios conformacionales en el núcleo celular, que dan lugar a cambios en la transcripción. Los mecanismos moleculares no están limitados a la interacción y unión de las moléculas con sitios diana en los genes, incluyen también interacciones proteína-proteína entre los ligandos y otros factores de transcripción en el citosol que conducen a cambios en la capacidad de otros factores de transcripción que regulan la transcripción, además de los de naturaleza no genómica como la translocación mitocondrial, interacciones con la membrana plasmática y vías de señalización.

Los mecanismos celulares generalizados de los glucocorticoides interactúan en diversos procesos fisiológicos como la apoptosis y crecimiento celular, así como

formar parte del proceso inmunomodulador en condiciones patológicas incluyendo la inflamación, los cuales provienen de su impacto en las células B y las células T. Su efecto sobre las células B es a través de la regulación positiva de la interleucina-10 como citocina antiinflamatoria y regulación negativa de la señalización del receptor tipo Toll 7. Los glucocorticoides modulan las células T a través de la regulación de su expresión de citocinas y señalización del receptor de células T. Los glucocorticoides son también capaces de inhibir la producción de citocinas proinflamatorias como interleucina-1, interleucina-6, prostaglandina E e histamina. Otro de los efectos antiinflamatorios se produce a través de los receptores de glucocorticoides y factores de transcripción como NF- $\kappa$ B y AP-1 que actúan como moduladores críticos de varias vías de señalización asociadas con los receptores de células B y T.

El estudio clínico realizado por RECOVERY Collaborative Group donde se analizó el uso de Dexametasona en pacientes hospitalizados con COVID 19, donde se comparó aleatoriamente a los pacientes para que recibieran en el grupo experimental dexametasona oral o intravenosa 6 mg una vez al día por hasta 10 días contra grupo control donde se dio atención habitual. El resultado primario fue la mortalidad a los 28 días, existiendo diferencia significativa entre estos dos grupos con una razón de tasas de 0.83 en pacientes que requerían uso de oxígeno suplementario (RECOVERY, 2021). Posterior a esto la dexametasona se volvió uno de los fármacos aprobados para el tratamiento del SARS COV2 hipóxico al menos posterior a los 7 días de la enfermedad, en las etapas media y avanzada de la infección por COVID 19 y no en pacientes que tienen síntomas leves y están en la fase de proliferación del virus con baja inflamación. (RECOVERY, 2021). Derivado de este estudio surgieron otros ensayos clínicos con diversos esteroides, en la mayoría la administración de dexametasona y otros esteroides mostró menor gravedad clínica, estancia hospitalaria menos prolongada y menor necesidad de ventilación mecánica (RECOVERY, 2021) (Saggi, 2020) (Pasin, 2021).

El mecanismo de acción de la dexametasona en pacientes con COVID 19 actúa a través de mecanismos genómicos y no genómicos. Uno de ellos relacionado con la reversión de la activación de la histona deacetilasa evitando que el SARS COV2 suprima su transporte por activación de CREB, AP-1 y NF- $\kappa$ B alterando la respuesta de citocinas inflamatorias. Otro mecanismo es disminuir la expresión de CD147 a través de la supresión de la vía de señalización NF- $\kappa$ B, la cual produciría una mayor disponibilidad de receptores para el virus SARS COV2, así como disminuir la virulencia y la expresión de TNF- $\alpha$  e IL-6 regulado por NF- $\kappa$ B. La dexametasona disminuye la inflamación, TNF- $\alpha$ , y IL-6 e indirectamente reduciendo la tormenta de citoquinas derivada de la activación de receptores de angiotensina 2 y receptores CD147 a través de interleucina-10 y lipocortina-1.

Hay estudios que informan sobre la capacidad de la dexametasona para regular a la baja la expresión de receptores ACE2. Esto tiene un efecto de doble filo dado que el cuerpo necesita ACE2 para proteger diversos tejidos del daño, mientras que la regulación positiva de ACE2 lo hace ideal para niveles más altos de unión y entrada de virus. En la etapa temprana de la inflamación, disminuye exudación de células inflamatorias, vasodilatación y fagocitosis, y en la condición grave de inflamación, inhibe la fibrosis a través de la disminución de la proliferación de fibroblastos.

No se recomienda la administración de dexametasona en la etapa primaria de la enfermedad ya que esta suprimirá el sistema inmunológico y disminuirá la respuesta inmunológica del cuerpo, incluso prolongando la eliminación del ARN viral en pacientes con síntomas leves. Sin embargo, durante la tormenta de citoquinas, los corticosteroides son prometedores. La Organización Mundial de la Salud recomienda 6 mg/día de dexametasona durante un máximo de 10 días en pacientes con COVID-19 (RECOVERY, 2021). La dexametasona tiene diversos eventos adversos durante su administración los cuales deben ser vigilados, están descritas las alteraciones psiquiátricas, hiperglucemia, hipopotasemia, predisposiciones a infecciones secundarias, mucormicosis, efectos gastrointestinales, hemorragia y la prolongación del aclaramiento viral.

La lesión renal aguda es relativamente común tanto en pacientes hospitalizados como en pacientes gravemente enfermos de COVID 19. Alrededor del 27% de los pacientes con COVID 19 exhibieron lesión renal aguda basada en la tasa de filtrado glomerular. Sin embargo, la alta mortalidad y un tipo clínico más grave se superpusieron con la lesión renal aguda. De los pacientes críticos en la unidad de cuidados intensivos 45% desarrollo lesión renal aguda y 20% requirió terapia de reemplazo renal de forma aguda durante una duración promedio de 12.5 días. La mortalidad hospitalaria para los pacientes críticos con COVID-19 es de 25% en pacientes que desarrollan lesión renal aguda en comparación con 15% en pacientes sin esta, lo que impone una carga significativa de salud y recursos (RECOVERY, 2021).

Diversos ensayos clínicos de empleo de dexametasona han demostrado estos beneficios, además de describirse que la administración de dexametasona dentro de los tres primeros días de presentarse hipoxia presenta beneficios mayores a la administración tardía de este esteroide. (RECOVERY, 2021) (Khalid, 2021).



### III. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

Dentro de las complicaciones esperables en diversos estudios clínicos y metaanálisis se reporta el desarrollo de LRA en el SARS COV2. Se ha descrito que la presencia de LRA incrementa la mortalidad de manera independiente, además de aumentar los días de estancia intrahospitalaria, la necesidad de ventilación mecánica, días de ventilación mecánica, criterios de ingreso a unidad de cuidados intensivos, necesidad de terapia sustitutiva renal, repercutiendo gravemente en la salud e infraestructura intrahospitalaria, así como en los recursos de salud.

Se ha comprobado que el uso de dexametasona ha disminuido la gravedad y mortalidad de la infección por COVID 19 con hipoxia, así como los días de ventilación mecánica, los días de estancia intrahospitalaria y la presentación de lesión renal aguda. Presumiblemente el beneficio aumenta cuando este se provee dentro de los primeros 3 días de hipoxia.

No se han descrito estudios que describan directamente la asociación entre la administración temprana de dexametasona y la disminución de la presentación de lesión renal aguda en pacientes con SARS COV2 con hipoxia, además de que no existen estudios que evalúen la administración de dexametasona de forma extrahospitalaria e intrahospitalaria, así como la detección de hipoxia en servicios primarios de salud con oxímetros de pulso o directamente identificada por los pacientes.

Por este motivo, se decide la realización del siguiente trabajo de investigación con el objetivo de encontrar una asociación entre los eventos de lesión renal aguda bajo tratamiento con dexametasona de manera temprana o tardía, definiendo temprano como los primeros 3 días desde la detección de hipoxia y tardío la administración posterior a los 3 días y describir los efectos de dicho manejo. Esperando que este estudio impacte primeramente de forma local en los hospitales de la secretaria de salud de la CDMX, posteriormente de manera nacional e internacional, ayudando a identificar factores pronósticos para el desarrollo de la lesión renal aguda y las complicaciones y mortalidad asociada a esta y el SARS COV2.

#### 3.1 Pregunta de investigación

¿Existe asociación entre el tratamiento con dexametasona de forma temprana o tardía y la lesión renal aguda en pacientes hospitalizados en la secretaria de salud de la CDMX que cursan con COVID 19 más hipoxemia entre los años 2020-2021?

#### **IV. JUSTIFICACIÓN**

El presente proyecto está enfocado al estudio de la asociación del uso de dexametasona de manera temprana (definida como dentro de los primeros tres días desde la detección de la hipoxia) y tardía (más de tres días) en los pacientes hospitalizados dentro de las unidades de la secretaria de salud de la Ciudad de México que cursan con diagnóstico de infección por COVID 19 con hipoxia, considerado como COVID 19 severo.

Esto debido a que se cursa con una pandemia secundario a la infección por este virus, el cual está asociado a múltiples complicaciones y mortalidad, dentro de las cuales una de las más frecuentes y graves es la lesión renal aguda la cual incrementa la gravedad de la enfermedad, aumenta los días de estancia intrahospitalaria, los ingresos a la unidad de cuidados intensivos, el uso de ventilación mecánica invasiva y la mortalidad, afectando todas las esferas biopsicosociales de los pacientes y familiares, además de impactar de manera importante en los recursos del sistema de salud.

Derivado de este estudio se espera poder identificar factores que podrían modificar el pronóstico del paciente, como la mortalidad, la gravedad del cuadro, la estancia intrahospitalaria, la ventilación mecánica y las complicaciones asociadas a estas últimas dos, así como evitar el daño renal agudo que predispone al desarrollo de la enfermedad renal crónica, el cual además cuenta con otros factores de riesgo asociados como la alta prevalencia de diabetes tipo 2 en nuestra población. Así mismo se espera además disminuir el costo de recursos destinados a las complicaciones de cuadro de COVID 19 severo.

Como estudio innovador se toma en cuenta que la mayoría de los estudios de esteroides están realizados en servicios de terapia intensiva en países desarrollados, sin embargo hay pocos estudios realizados en los servicios de hospitalización atendidos por el servicio de medicina interna, los cuales han atendido pacientes con criterios de ingreso a UCI dado la emergencia y el rebase de los sistemas de salud, de esta forma se espera aportar herramientas al tratamiento en los servicios de hospitalización que se han encargado de la mayoría de los pacientes que cursan con un cuadro grave.

No existen estudios que evalúen el uso de dexametasona de forma extrahospitalaria, así como estudios en población mexicana que evalúen directamente la relación entre el uso de dexametasona y la disminución de la lesión renal aguda o la diferencia entre usar esta de forma temprana versus tardía y su implicación en el desarrollo de

la lesión renal aguda. Se considera innovador además el incluir pacientes en los cuales se detectó hipoxia en sistemas primarios de salud o por el propio paciente.

No se consideran riesgos secundarios a este estudio dado que el uso de dexametasona está aprobado para el tratamiento del SARS COV2, además de que esta investigación es retrospectiva. De manera que a todos los pacientes se le administro el tratamiento hasta ahora descrito en la literatura.

## **V. HIPÓTESIS**

Hipótesis nula (H0): No existe asociación entre la administración de dexametasona en forma temprana o tardía en pacientes con infección por COVID 19 más hipoxia y el desarrollo de lesión renal aguda.

Hipótesis alterna (HA): Existe asociación entre la administración de dexametasona en forma temprana o tardía en pacientes con infección por COVID 19 más hipoxia y el desarrollo de lesión renal aguda.

## **VI. OBJETIVO GENERAL**

### 6.1 Objetivo general

Determinar si existe asociación entre la administración de dexametasona en forma temprana o tardía en pacientes con infección por COVID 19 más hipoxia y el desarrollo de lesión renal aguda.

### 6.2 Objetivos secundarios

1. Delimitar la asociación entre el inicio de dexametasona de forma temprana o tardía y la severidad de la lesión renal aguda.
2. Describir la frecuencia de la lesión renal aguda en la infección por COVID 19 que cursa con hipoxia.
3. Identificar factores de riesgo asociados a lesión renal aguda.
4. Referir factores de riesgo asociados al desenlace.

## VII. OBJETIVOS ESPECÍFICOS

1. Identificar información de expedientes clínicos de hospitales de la secretaria de salud de la CDMX dentro de los periodos comprendidos desde el 1 de mayo del 2020 al 1 mayo de 2021.
2. Enlistar los datos de pacientes con antecedente o diagnóstico de SARS COV2 o COVID 19 por medio del Sistema de Administración Médica e Información Hospitalaria (SAMIH), en caso de no poder determinar por SAMIH, se recolectarán por interrogatorio directo o indirecto a familiar o persona responsable en el momento por vía telefónica.
3. Colectar la muestra por conveniencia de modo que se determinarán pacientes con aplicación de dexametasona ya sea vía intravenosa o intramuscular con SARS COV2 confirmados por criterios clínico, prueba de PCR, detección de hipoxia y que cuenten con laboratorios biometría hemática, química sanguínea, marcadores de severidad (Dímero D, ferritina, proteína C reactiva) a su ingreso y con posteriores controles.
4. Agrupar los datos en computadoras con fuentes e instrumentos para recolección de datos.
5. Categorizar los datos de acuerdo a lo siguiente: Código de paciente, sexo, edad, días desde la hipoxia hasta el inicio de dexametasona, esquema de dexametasona temprano o tardío, ventilación mecánica invasiva, defunción, días de estancia intrahospitalaria, peso, talla, índice de masa corporal, diabetes, hipertensión arterial sistémica, obesidad, lesión renal aguda, AKIN, prueba COVID 19 positiva o negativa, TAC de tórax, CO- RADS, leucocitos, glucosa, creatinina, dímero D, proteína C reactiva, ferritina, presión arterial de oxígeno, fracción inspirada de oxígeno, índice PaFiO<sub>2</sub>, índice SafiO<sub>2</sub>.
6. Deducir el esquema de dexametasona de acuerdo con los días desde la hipoxia hasta el inicio de dexametasona, en administración de dexametasona temprana <3 días y tardía >3 días.
7. Aplicar fórmulas de cálculo de índice de masa corporal en base al peso y la talla, fórmulas para cálculo de días de estancia intrahospitalaria en base a la fecha de ingreso a urgencias y defunción o egreso a domicilio, fórmulas para índice de PaFiO<sub>2</sub> y SaFiO<sub>2</sub> tomando en cuenta la presión arterial de oxígeno, saturación y fracción inspirada de oxígeno.
8. Relatar las comorbilidades en base a la historia clínica e índice de masa corporal.
9. Inferir la lesión renal aguda en base a determinaciones de creatinina y la clasificación de KDIGO para lesión renal aguda (AKIN).
10. Archivar la base de datos por medio de sistema electrónico y por medio de programa de captura de información computacional, con respaldo en base de datos general por internet o en uso de discos de respaldo portátiles (USB, o disco duro).

11. Agrupar 43 casos y 43 controles, con un 20% de excedente para compensar pérdida de datos.
12. Agrupar de acuerdo con definición de casos y controles que cumplan con los criterios de inclusión.
13. Eliminar de acuerdo con criterios de exclusión y eliminación.
14. Transferir base de datos al programa de análisis estadístico SPSS versión 23.
15. Describir la distribución paramétrica o no paramétrica de las variables cuantitativas por medio de prueba de Kolmogorov-Smirnov.
16. Delinear el análisis descriptivo de la población general de acuerdo con el tipo de variable (cualitativa o cuantitativa), número de pacientes evaluados, características de la población.
17. Referir datos en media y desviación estándar para variables cuantitativas con distribución paramétricas, y media y rangos intercuartiles para distribución no paramétrica.
18. Referir variables cualitativas en número totales y porcentajes.
19. Demostrar asociaciones por medio de Chi cuadrada para variables cualitativas y para variables cuantitativas T de Student para distribución paramétrica o U de Mann Whitney para distribución no paramétrica.
20. Identificar diferencia estadísticamente significativa.
21. Reportar datos tanto para asociación estadísticamente significativa (riesgo relativo e intervalo de confianza) como datos no estadísticamente significativos.
22. Demostrar asociaciones mediante análisis univariados o multivariados para los objetivos secundarios entre las variables y la lesión renal aguda y desenlace de acuerdo con el tipo de variable (cuantitativa y cualitativa)
23. Reportar datos tanto para asociación estadísticamente significativas descritas para objetivos secundarios (riesgo relativo e intervalo de confianza) como datos no estadísticamente significativos.
24. Reportar datos mediante tablas que contengan un resumen de las variables analizadas.
25. Reportar datos mediante el análisis de resultados.
26. Integrar información del estudio y describirla en el apartado de discusión
27. Evidenciar por medio de las conclusiones los resultados finales del estudio.
28. Evaluar perspectivas derivadas de esta investigación.

## VIII. METODOLOGÍA

### 8.1 Tipo y diseño de investigación

- Objeto de estudio: Clínico.
- Fuente de obtención de datos: Secundarios.
- Diseño de estudio: Casos y controles:
  - Transversal
  - Analítico
  - Observacional
  - Retrospectivo
  - Retrolectivo
- Enfoque de la investigación: Cuantitativo

### 8.2 Población en estudio

Definición de la población: Pacientes hospitalizados en unidades de la secretaria de salud de la Ciudad de México con diagnóstico de SARS COV2 o COVID 19.

Sujeto de estudio: Pacientes hospitalizados en unidades de la secretaria de salud de la Ciudad de México con diagnóstico de SARS COV2 o COVID 19 confirmados por prueba de PCR, imagen o clínica con hipoxia documentada o necesidad de uso de oxígeno suplementario de forma intra o extrahospitalaria en quienes se haya administrado dexametasona y que cuenten con biometría hemática, química sanguínea, y algún marcador de severidad (dímero D, Ferritina, fibrinógeno) a su ingreso con posteriores controles dentro de los periodos comprendidos desde el 1 de mayo del 2020 al 1 mayo de 2021.

### 8.3 Muestra

8.3.1 Definición de la muestra: Calculo de muestra para casos y controles.

1. Cálculo de la muestra para un estudio de casos y controles por medio de la siguiente formula:



$$n = \frac{\left[ z_{1-\alpha/2} \sqrt{2p(1-p)} + z_{1-\beta} \sqrt{p_1(1-p_1) + p_2(1-p_2)} \right]^2}{(p_1 - p_2)^2}$$

n = sujetos necesarios en cada una de las muestras

$Z_{\alpha}$  = Valor Z correspondiente al riesgo deseado (95% = 1.96)

$Z_{\beta}$  = Valor Z correspondiente al riesgo deseado (80% = 0.84)

$p_1$  = Valor de la proporción en el grupo de referencia, placebo, control o tratamiento habitual.

$p_2$  = Valor de la proporción en el grupo del nuevo tratamiento, intervención o técnica.

p = Media de las dos proporciones  $p_1$  y  $p_2$

$$p = \frac{p_1 + p_2}{2}$$

2. Se otorgaron los siguientes valores de acuerdo con la fórmula:

n= sujetos necesarios en cada una de las muestras

$Z_{\alpha}$ =Valor Z correspondiente al riesgo deseado (95%=1.96)

$Z_{\beta}$ =Valor correspondiente al riesgo deseado (80%=0.84)

$P_1 = 0.35$

$P_2 = 0.65$

$P = 0.5$

3. Se sustituyeron los valores en la fórmula de la siguiente forma:

$$n = \frac{\left[ z_{1-\alpha/2} \sqrt{2p(1-p)} + z_{1-\beta} \sqrt{p_1(1-p_1) + p_2(1-p_2)} \right]^2}{(p_1 - p_2)^2}$$

$$n = \frac{\left[ 1.96 \sqrt{2(0.5)(1-0.5)} + 0.84 \sqrt{0.35(1-0.35) + 0.65(1-0.65)} \right]^2}{(0.35 - 0.65)^2}$$

$$n = \frac{\left[ 1.96 \sqrt{1(0.5)} + 0.84 \sqrt{0.2275 + 0.2275} \right]^2}{(-0.3)^2}$$

$$n = \frac{\left[ 1.96 \sqrt{0.5} + 0.84 \sqrt{0.455} \right]^2}{(-0.3)^2}$$

$$n = \frac{\left[ 1.38592929 + 0.566610978 \right]^2}{0.09}$$

$$n = \frac{1.95254027^2}{0.09}$$

$$n = \frac{\left[ 1.96789836 \right]^2}{0.09}$$

$$n = \frac{3.87262396}{0.09}$$

$$n = 43.0291551$$

4. Se otorgo el siguiente número de sujetos para la muestra n= 43 casos y 43 controles

## 8.4 Tipo de muestreo y estrategias de reclutamiento

### 8.4.1 Tipo de muestreo:

- Finito
- Independiente
- No probabilístico
- Por conveniencia

### 8.4.2 Estrategias de reclutamiento

Se realizará una toma una muestra de al menos 86 pacientes más 20% de lo calculado para evitar errores debido a las variables de confusión o pérdida de datos, mediante revisión de expediente clínicos en hospitales de la secretaria de salud de la CDMX del 1 de mayo del 2020 al 1 mayo de 2021.

Para cada grupo se asignaran 43 pacientes, en el grupo uno o casos se buscaran pacientes hombres y mujeres  $\geq 18$  años, con SARS COV2 confirmado por PCR y que se encuentren dentro del periodo agudo de la enfermedad o que hayan requerido de oxígeno suplementario de forma aguda y uso de dexametasona de forma intravenosa o intramuscular en los 3 primeros días del inicio del oxígeno suplementario o hipoxemia documentada por pulsioxímetro y que cuenten a su ingreso con química sanguínea, biometría hemática, algún marcador de severidad. En el grupo dos o controles se buscarán pacientes hombres y mujeres  $\geq 18$  años, con SARS COV2 confirmado por PCR y que se encuentren dentro del periodo agudo de la enfermedad, que hayan requerido de oxígeno suplementario de forma aguda y uso de dexametasona de forma intramuscular o intravenosa en los 3 días posteriores al inicio del oxígeno suplementario o hipoxemia documentada.

Se determinará tanto en los casos como en los controles si presentaron en al menos una determinación durante su ingreso hospitalario criterios de lesión renal aguda o resolución de esta. Si esta se presenta al ingreso y posteriormente presentan criterios de resolución o pacientes que presenten elevación de creatinina sérica y posteriormente presenten disminución de la misma catalogándose en algunos de los estadios de lesión renal aguda descritos en KDIGO. Se usarán los criterios de inclusión, exclusión y eliminación para garantizar la ejecución de la intervención, de la misma forma los criterios para incluir pacientes se basarán en la declaración de Helsinki.

#### 8.4.3 Criterios de inclusión, exclusión y eliminación

##### Criterios de inclusión

- Hombres y mujeres  $\geq 18$  años.
- Pacientes con neumonía SARS COV2 confirmado por PCR, imagen o clínica y que se encuentren dentro del periodo agudo de la enfermedad.
- Pacientes en quienes se haya documentado hipoxia por pulsioxímetro de manera intrahospitalaria o extrahospitalaria y/o hayan requerido oxígeno suplementario de forma aguda.
- Pacientes con uso de dexametasona de manera intrahospitalaria o extrahospitalaria
- Controles: Pacientes a los cuales se les haya administrado dexametasona posterior a los 3 días del inicio de hipoxia.
- Casos: Pacientes a los cuales se les haya administrado dexametasona dentro de los primeros 3 días del inicio de hipoxia.
- Pacientes que cuenten con biometría hemática, química sanguínea, algún marcador de severidad durante su internamiento y documentación de FiO<sub>2</sub> administrada.

##### Criterios de exclusión:

- Hombres y mujeres  $\leq 18$  años
- SARS COV2 no confirmado por PCR, imagen o clínica.
- Pacientes sin hipoxia documentada.
- Pacientes que no requirieron uso de oxígeno suplementario de forma aguda.
- Pacientes sin uso de dexametasona.
- Pacientes que no se encuentren en el periodo no agudo de la enfermedad.
- Pacientes con enfermedad renal crónica KDIGO 5 con terapia sustitutiva renal.

##### Criterios de eliminación:

- Pacientes que no cuenten con seguimiento bioquímico de creatinina durante su estancia.
- Pacientes que presenten lesión renal aguda después de periodo agudo de la enfermedad.
- Pacientes que pese a PCR positiva el motivo de ingreso o evolución no correlaciona clínica o radiológicamente con neumonía SARS COV2.
- Pacientes con alta voluntaria con solo 1 determinación de creatinina.

## 8.5 Variables

Variables de investigación.				
Variable	Tipo de variable	Definición operativa	Unidad de medida	Instrumento de medición
Esquema de dexametasona	Cualitativa nominal dicotómica	Aplicación de dexametasona intramuscular o intravenoso de forma temprana o tardía	<3 días >3 días	Expediente clínico
Lesión renal aguda	Cualitativa nominal dicotómica	Aumento creatinina sérica mayor a 0.3 mg/dL o 1.5-2 veces la creatinina basal	Si No	Expediente clínico
Días de dexametasona	Cuantitativa discreta	Días desde la detección de hipoxia al inicio de la dexametasona	Días	Expediente clínico
Clasificación KDIGO de lesión renal aguda	Cualitativa ordinal	AKIN 1: Aumento de 1.5-1.9 veces los valores basales de creatinina o incremento $\geq$ 0.3 mg/dL. AKIN 2: Aumento de 2.0-2.9 veces los valores de creatinina basales. AKIN 3: Aumento de 3.0 veces los valores basales o Incremento $\geq$ 4 mg/dL o Inicio de terapia sustitutiva renal	AKIN 1 AKIN 2 AKIN 3	Expediente clínico
Sexo	Cualitativa nominal dicotómica	condición orgánica que distingue a los hombres de las mujeres.	Hombre Mujer	Expediente clínico
Edad			Años	Expediente clínico

	Cuantitativa continua	Número de años al ingreso del estudio		
Peso	Cuantitativa continua	Kilogramos que pesa una persona al ingreso del estudio	Kilogramos (kg)	Balanza
Talla	Cuantitativa continua	Centímetros que mide un sujeto al ingreso del estudio	Metros	Estadímetro
IMC	Cuantitativa continua	Peso entre talla elevada al cuadro Kg/m <sup>2</sup>	Kg/m <sup>2</sup>	Formula de IMC
Hipertensión	Cualitativa nominal dicotomica	Antecedente de hipertensión arterial sistémica o recién diagnostico con TA >130/80 mm Hg	Si No	Bau manómetro
Diabetes	Cualitativa nominal dicotomica	Antecedente de diabetes tipo 1 o 2 o reciente diagnóstico de la misma por glucosa en ayuno > 126 mg/dL, hemoglobina glucosilada (Hb1AC) > 6.5, glucosa > 200 mg/dL en cualquier momento con sintomatología asociada.	Si No	Expediente clínico
Desenlace	Cualitativa nominal dicotomica	Paciente finado	Si No	Expediente clínico
VMI	Cualitativa nominal dicotomica	Uso de ventilación mecánica invasiva	Si No	Expediente clínico
EIH	Cuantitativa continua	Días de estancia intrahospitalaria	Días	SAHMI

Creatinina sérica	Cuantitativa continua	Valor de creatinina serica expresada en miligramos sobre decilitro (mg/dL)	miligramos sobre decilitro (mg/dL)	ChemWell 2910
Ferritina	Cuantitativa continua	Valor de ferritina expresada en nanogramo sobre mililitro (mg/dL)	ng/mL	ChemWell 2910
Dímero D	Cuantitativa continua	Valor sérico de dímero D expresado en nanogramos sobre decilitro (ng/mL)	ng/mL	ChemWell 2910
PCR	Cuantitativa continua	Valor sérico de proteína C reactiva expresado en miligramos sobre litro (mg/L)	Miligramos sobre litro (mg/L)	ChemWell 2910
FiO2	Cualitativa discreta	Fracción inspirada de oxígeno expresada en porcentaje aportado por dispositivo de oxigenoterapia.	%	fluxómetro, ventilador mecánico
PaO2	Cualitativa discreta	Presión arterial de oxígeno expresado en milímetros de mercurio (mmHg)	mmHg	gasómetro
SO2	Cualitativa discreta	Saturación de oxígeno expresada en porcentaje, detectado por pulsioxímetro	%	oxímetro de pulso

PaFiO2	Cualitativa discreta	Índice de presión arterial de oxígeno sobre fracción inspirada de oxígeno.	Ratio	índice PaFiO2
SaFiO2	Cualitativa discreta	Índice de saturación arterial de oxígeno sobre fracción inspirada de oxígeno.	Ratio	índice PaFiO2
		Clasificación imagenológica de TAC de tórax que se relaciona con la probabilidad de que los infiltrados sean secundarios COVID 19		
CO-RADS	Cualitativa ordinal	CO-RADS 1: Muy improbable, Normal sin datos de infección CO-RADS 2: Improbable, datos de infección no relacionadas con COVID CO-RADS 3: Ambiguo, datos indefinidos CO-RADS 4: Probable, datos sospechosos de COVID 19 CO-RADS 5: Muy probable: Típico COVID	CO-RADS 1 CO-RADS 2 CO-RADS 3 CO-RADS 4 CO-RADS 5	CO-RADS, tomografía

\*Nota: en esta tabla se describen las variables de la investigación, se clasifica de acuerdo con el tipo de variable, su definición operacional, unidad de medida e instrumento de medición.

\* CO-RADS (COVID-19 Reporting and Data System), PaFiO2 (índice presión arterial de oxígeno sobre fracción inspirada de oxígeno), SaFiO2 (índice saturación de oxígeno sobre fracción inspirada de oxígeno), kg/m2 (kilogramo sobre metrocuadrado), mmHg (milímetros de mercurio), mg/dL (miligramos sobre decilitro), IMC (índice de masa corporal), % (porcentaje)

## 8.6 Mediciones e instrumentos de medición

Se realizó recolección de los datos de pacientes con antecedente o diagnóstico de neumonía SARS COV2 mediante expediente clínico tanto de las variables sociales, así como de las variables clínicas por medio del Sistema de Administración Médica e Información Hospitalaria (SAMIH), en caso de no poder determinar por SAMIH, se recolectarán por interrogatorio directo o indirecto a familiar o persona responsable en el momento por vía telefónica. Se informará de manera completa del tipo de estudio al cual se sugiere incluir al paciente.

La obtención de datos generales fue registrada por medio de un listado de historia clínica específico y hallazgos en exploración física descrita en la historia clínica específicos, bioquímicos y PCR positiva para COVID 19. La colecta de estos se hizo por medio de sistema electrónico y por medio de programa de captura de información computacional, con respaldo en base de datos general por internet o en uso de discos de respaldo portátiles (USB, o disco duro).

Fuentes e instrumentos para recolección de datos: Hojas de recolección de datos en donde se registrará en computadora los resultados de los laboratorios, así como datos clínicos y de historia de relevancia para las variables descritas.

## 8.7 Análisis estadístico de los datos

Se realizó el análisis descriptivo e inferencial por medio del programa de análisis estadístico SPSS en su versión 23.

Para efecto de la estadística descriptiva respecto a las variables cuantitativas, se determinó la presencia de distribución paramétrica mediante la prueba de Kolmogorov-Smirnov, mostrando una distribución no paramétrica.

Posteriormente, para su descripción, según la distribución no paramétrica de las variables se reportaron con valores de mediana y rangos intercuartiles. Respecto a las variables categóricas se describieron conforme a números absolutos y proporciones.

El análisis estadístico inferencial, se evaluaron diferencias de medias entre casos y controles por medio U de Mann-Whitney para las variables cuantitativas de distribución no paramétrica. Respecto a las variables categóricas se evaluó la asociación entre variables por medio de tablas cruzadas con prueba de Chi cuadrada. Se consideró estadísticamente significativa una  $p < 0.05$  con un intervalo de confianza del 95%.



Con respecto a los objetivos secundarios para las variables categóricas se realizaron asociaciones entre variables por medio de tablas cruzadas con prueba de Chi cuadrada. Se consideró estadísticamente significativa una  $p < 0.05$  con un intervalo de confianza del 95%.

Para las variables cuantitativas en los objetivos secundarios se realizaron análisis univariados por medio de curvas ROC, donde se consideró significativa un área bajo la curva  $> 0.5$ , con una  $p < 0.05$ . Después se calculó el índice de Youden para identificar el punto de corte y sensibilidad y especificidad en variables que reportaban datos bioquímicos. En base a esto se dicotomizaron las variables en valores elevados y no elevados. Una vez transformadas las variables cuantitativas a categóricas dicotómicas se realizó asociaciones por Chi cuadrada considerando estadísticamente significativa una  $p < 0.05$  con un intervalo de confianza del 95%.

Para las variables asociadas estadísticamente significativas se calculó el riesgo relativo y el intervalo de confianza.

## **IX. IMPLICACIONES ÉTICAS**

Este estudio se ajustó a las Normas éticas institucionales, Norma oficial mexicana 004 del expediente clínico, Ley General de Salud en materia de investigación, así como a la declaración de Helsinki y al principio general de no maleficencia. Conforme al Reglamento en Materia de Investigación para la salud de la Ley General de Salud se trata de una investigación sin riesgo.

Los datos obtenidos por expediente electrónico se realizaron de manera privada con el fin de proteger la información proporcionada por el paciente de acuerdo con el Convenio para la Protección de los Derechos Humanos y la dignidad del ser humano con respecto a las aplicaciones de la Biología y la Medicina (Consejo de Europa 2007) y la Ley general de protección de datos personales en posesión de sujetos.

## X. RESULTADOS

Del 01 de mayo del 2020 al 01 de mayo del 2021 se realizó una búsqueda en expedientes de hospitales pertenecientes a la secretaria de salud de la Ciudad de México, utilizando los criterios de inclusión, exclusión y eliminación, de acuerdo a la muestra calculada para el estudio, calculando 20% de pacientes extras, con motivo de disminuir la pérdida de registro de marcadores bioquímicos de severidad, sin embargo todos los pacientes incluidos cumplieron con los criterios de inclusión, únicamente se perdieron datos de 5 pacientes en algunos marcadores bioquímicos como dímero D y ferritina, lo cual se encuentra dentro de lo esperado para realizar los cálculos estadísticos, marcados como un número de 20, por lo que no afectó la realización del estudio.

Se agruparon los datos en una tabla donde se le asignó un número de registro a cada paciente, posteriormente se registró el sexo, años cumplidos, días desde la hipoxemia hasta el inicio de la dexametasona, con base a este se le asignó la variable independiente de acuerdo con el esquema de dexametasona menos de 3 días y más de 3 días, y se asentó la variable dependiente sin lesión renal aguda y con lesión renal aguda.

Para fines de objetivos secundarios y epidemiología del estudio se catalogó a los pacientes de acuerdo a sexo, años cumplidos, comorbilidades (diabetes tipo 2, hipertensión arterial sistémica, obesidad), uso de ventilación mecánica, deceso, días de estancia intrahospitalaria, peso, talla, índice de masa corporal, estadio de lesión renal aguda según KDIGO, leucocitos, glucosa, creatinina, dímero D, proteína C reactiva, ferritina, presión arterial de oxígeno, saturación de oxígeno, PaFiO<sub>2</sub>, SaFiO<sub>2</sub>.

Para efecto de la estadística descriptiva se determinó la presencia de distribución paramétrica mediante la prueba de Kolmogorov-Smirnov obteniendo una distribución no paramétrica. Se reportaron con valores medianas y rangos para las variables con distribución no paramétricas de tipo cuantitativas. Respecto a las variables categóricas se describieron conforme a números absolutos y proporciones.

### 10.1 análisis descriptivo; características demográficas de los sujetos.

Las características de la población general fueron un total de 105 pacientes, de los cuales 67 fueron hombres (63.8 %) y 38 mujeres (36.19%), una mediana de edad de 58 (49-65) años, peso de 80 (71-93) Kg, Talla 1.65 (1.60-1.70) m, un índice de masa corporal de 30.11 (26.36-33.72) Kg/m<sup>2</sup>.

En cuanto a las comorbilidades la enfermedad más frecuente fue la obesidad con un total de 56 (53.3%) de pacientes, seguido de hipertensión arterial sistémica 42 (40%) y diabetes 24 (22.9%) de pacientes.

Dentro de la evolución hospitalaria 37 (35.2%) de los pacientes requirieron uso de ventilación mecánica invasiva, 64 (61%) murieron, con una mediana de días de estancia intrahospitalaria de 9 (6-13). 50 (47.6%) desarrollaron lesión renal aguda.

Con respecto a los valores bioquímicos se describieron los siguientes datos; leucocitos 14 (10.9-10.25)  $10^3$  u/L, glucosa 161 (124-281) mg/dL, creatinina 0.99 (0.77-2.24) mg/dL, dímero D 2125 (769.5-3477.5) ng/dL, proteína C reactiva 15.6 (10.9-23) mg/L, ferritina 892 (443-1500) ng/dL.

Para los valores gasométricos se reportó una mediana de saturación de oxígeno de 92 (87.5-94) %, PaFiO<sub>2</sub> 92 (58.88-97.80), SaFiO<sub>2</sub> 103.33 (96.66-127.85).

El CO-RADS fue esperado para la enfermedad con un total de CO-RADS 3 un total de 4 (3.8%) pacientes, CO-RADS 4 20 (19%) y CO-RADS 5 81 (77%). (Ver Tabla 1).

Los grupos se encuentran bien pareados, sin diferencias significativas entre ambos. Se reportaron los siguientes datos Mujeres 69.81% vs 42.30% (P=0.196), Edad 58 vs 58.5 años (p=0.517), Peso 80 vs 81 kg (p=0.567), talla 1.64 vs 1.66 m (p=0.252), índice de masa corporal 30.11 vs 30.23 Kg/m<sup>2</sup> (p=0.429), diabetes tipo 2 17% vs 15 % (p=0.774), ventilación mecánica invasiva 16% vs 21% (p=0.274), días de estancia intrahospitalaria 9 vs 10.25 días (p=0.882), desenlace 30% vs 34% (p=0.356), leucocitos 14 vs 14.8  $10^3$  u/L (p=0.553), glucosa 142 vs 184.5 mg/dL (p=0.122), creatinina 0.98 vs 1.06 mg/dL (p=0.853), dímero D 1770 vs 2360 (p=0.751), PCR 17.5 vs 15.08 mg/L (p=0.85), ferritina 883.5 vs 946 ng/dL (p=0.992), saturación de oxígeno 92% vs 91.5% (p=0.509), FiO<sub>2</sub> 90% vs 90% (p=0.362), PaFiO<sub>2</sub> 77.2 vs 72.58 (p=0.773), SaFiO<sub>2</sub> 103.33 vs 102.22 (p=0.271) (Ver tabla 1).

10.2 Resultado primario; asociación entre dexametasona temprana y tardía y la lesión renal aguda.

Como resultado del objetivo primario se obtuvieron para la variable lesión renal aguda un total de 26 (49.1%) de casos y 24 (46.2%) controles con un p valor no significativo de 0.766 como se describe en la Tabla 3. Se obtuvo una mediana de días desde la identificación de hipoxemia hasta la administración de dexametasona de 1 vs 7 días (p <0.01) por lo que se puede concluir como objetivo principal de este estudio que no existe diferencia entre aplicar dexametasona dentro de los primeros 3 días desde la detección de hipoxemia comparada con administrarla posterior a 3 días, no asociándose un efecto beneficioso o factor de riesgo con respecto a las variables independientes (Ver Tabla 2).

### 10.3 Resultados secundarios

#### 10.3.1 Asociación de dexametasona temprana y tardía y estadio KDIGO para LRA

Con respecto a los objetivos secundarios no se encontró asociación entre la administración de dexametasona temprana o tardía y la presentación de la lesión

renal aguda según la clasificación de KDIGO reportando según los estadios AKIN 1 49.1% vs 46.2%, AKIN 2 13.2% vs 15.4%, AKIN 3 18.9% vs 21.2% con un  $p > 0.05$  para cada uno de los estadios (Ver Tabla 3).

#### 10.3.2 Frecuencia de lesión renal aguda en pacientes con COVID 19 e hipoxemia

Se describe una frecuencia de lesión renal aguda en la población de estudio de 47.6% descrito en la Tabla 3. De estos el estadio más frecuente fue el estadio AKIN 3 20%, seguido de AKIN 2 14.3% y finalmente AKIN 1 de 13.3% (Ver Tabla 4).

#### 10.3.3 Factores de riesgo asociados a lesión renal aguda

Para buscar variables asociadas a lesión renal aguda se dividieron las variables independientes en cualitativas y cuantitativas. Para realizar el análisis inferencial de las variables cualitativas se realizó prueba de Chi cuadrada donde se únicamente se encontraron significativas la diabetes tipo 2 15.23% vs 7.6% ( $p < 0.033$ , RR 0.63 (IC 0.43-0.922) y el uso de ventilación mecánica invasiva 24.76% vs 10.47% ( $p < 0.001$ , RR 0.451 IC 0.339-0.600) (Ver Tabla 5).

Con respecto a las variables cuantitativas se realizaron curvas ROC encontrando únicamente área bajo la curva  $> 0.5$  para las variables dímero D (AUC 0.719) y ferritina (AUC 0.618) (Ver Figura 1 y Figura 2).

Posteriormente se calculó el índice de Youden encontrando puntos de corte para dímero D de 988 ng/dL (Sen 89.4%, Esp 47.2%) y ferritina de 343.5 ng/dL (Sen 96.7%, Esp 71.2%) descrito en la Tabla 6. En base a estos resultados se dicotomizaron en dímero D elevado y no elevado y ferritina elevada y no elevadas, se realizó Chi cuadrada para estas dos nuevas variables encontrándose significativa con  $p < 0.0001$  (RR 0.242, IC 0.106-0.553) y  $p < 0.036$  (RR 0.217, IC 0.058-0.81) respectivamente (Ver Tabla 6).

#### 10.3.4 Factores de riesgo asociados a desenlace en pacientes con COVID 19 e hipoxemia

Para las variables independientes asociadas a desenlace se realizaron pruebas de Chi cuadrada para variables categóricas encontrándose únicamente asociación con el uso de ventilación mecánica invasiva 41% ( $p < 0.001$ , RR 0.451, IC 0.339-0.6) y lesión renal aguda 37.14% ( $p < 0.001$ , RR 0.483, IC 0.421-0.806) (Ver Tabla 7.)

Se realizó también Curva ROC al dímero D asociado a desenlace (Ver Figura 3), con un área bajo la curva de 0.668, se calculó índice de Youden identificando un punto de corte de 1860 ng/mL, con una sensibilidad de 66.7% y especificidad de 30%. Se describen datos en la Tabla 9. Se dicotomizaron nuevamente a los pacientes y se aplicó prueba de Chi cuadrada con una  $p < 0.001$  (RR 0.242, IC 0.106-0.553) (Ver Tabla 8).

## **XI. ANÁLISIS DE RESULTADOS**

### 11.1 Objetivo primario

No se encontraron diferencias significativas entre la administración de dexametasona temprana o tardía y la lesión renal aguda, así como con alguna de las otras variables, por lo que los dos grupos estuvieron adecuadamente pareados. Por lo que en este estudio se puede concluir que no existe beneficio o riesgo de administrar dexametasona de forma temprana o tardía dentro del periodo agudo de la enfermedad en pacientes con COVID 19 e hipoxemia.

### 11.2 Objetivos secundarios

Dado que no se encontró asociación con lesión renal aguda fue esperado que tampoco existiera asociación con el estadio AKIN para lesión renal aguda de 47.6%, lo que se considera una prevalencia elevada, en cuanto al estadio de presentación el más común fue AKIN 3, de los cuales solo 2 pacientes requirieron uso de terapia sustitutiva renal y ambos fallecieron, se esperaba dado que es una complicación común que la presentación fue más común fuera el estadio AKIN 1, esto implica que la presentación en esta enfermedad es mas grave y se asocia fuertemente a alto riesgo de complicaciones y mortalidad como se describe en las variables asociadas a desenlace.

Se buscaron variables asociadas a lesión renal aguda reportando el uso de ventilación mecánica y la presencia de diabetes tipo 2, en cuanto a los valores bioquímicos se determinaron puntos de corte elevados para ferritina y dímero d los cuales se encontraron significativos, con un AUC y sensibilidad aceptable para dímero D y bajas para ferritina.

Se buscaron también factores asociados a mortalidad, siendo uno de estos la lesión renal aguda, la ventilación mecánica invasiva. Se determino un punto de corte así mismo para dímero D con significancia estadística, con un área bajo la curva y sensibilidad bajas.

## **XII. DISCUSIÓN**

### 13.1 Discusión de resultados

En el presente estudio se investigó la asociación entre la aplicación de dexametasona de forma temprana y tardía y la lesión renal aguda en pacientes con COVID 19 con hipoxemia en la cual no se encontró diferencia estadísticamente significativa.

Se ha estudiado el papel de los esteroides en la infección por COVID 19 con hipoxia, de manera más específica la dexametasona. De manera general se ha demostrado disminución en la mortalidad, uso de ventilación mecánica, ingreso a UCI, días de EIH y disminución de la LRA como se demostró en el estudio RECOVERY (RECOVERY, 2021) .

En la literatura además se describe que la administración de dexametasona dentro de los primeros 3 días de dexametasona presenta un beneficio con respecto a darlo de manera tardía (Khalid, 2021), reportando como objetivo principal la disminución de la mortalidad, tuvo beneficio además en menor ingreso a la unidad de cuidados intensivos, días de estancia intrahospitalaria, ventilación mecánica y biomarcadores de severidad menores. Tuvo así mismo menor presencia de lesión renal aguda.

Este estudio contradice a los resultados de nuestra investigación cuyo objetivo principal era determinar la asociación de lesión renal aguda con ambos esquemas de administración de dexametasona, tratando de encontrar un beneficio en la administración temprana no se encontró diferencia significativa, así como ninguna diferencia en la mortalidad, ventilación mecánica ni marcadores de severidad. No se encontró beneficio asociado a ningún sexo ni comorbilidad de la población. Se requieren más estudios sobre los esquemas de dexametasona, ya sea cambiando los días de administración con propósito de identificar hasta que día podría no tenerse beneficio en la administración de dexametasona o encontrar algún grupo que se beneficie de la administración temprana de esteroide.

Adicionalmente en el análisis secundario se buscó describir la frecuencia de la lesión renal aguda, reportándose en 47.6%, por lo que se considera una complicación muy frecuente en los pacientes con neumonía SARS COV2. Esto concuerda con otros estudios donde se han reportado un porcentaje entre 35% hasta 80% (WJ, 2020) (Rubin, 2019)

Se encontró para lesión renal aguda asociación con uso de ventilación mecánica invasiva, diabetes tipo 2, dímero D y ferritina elevada. Se esperaba encontrar asociación con algunos otros factores de riesgo ya conocidos como la edad avanzada, el sexo masculino referidos en pacientes con lesión renal aguda sin infección por COVID 19. Otros mencionados como la hipotensión, sepsis, hipovolemia, enfermedad renal crónica, la falla cardiaca congestiva (Jones, 2013) no fueron descritos en nuestro estudio.

Nuestro estudio concuerda con factores de riesgo para lesión renal aguda en pacientes con neumonía SARS COV2 referidos por Cheng Et al. con respecto a la diabetes, el dímero D por arriba de 500 ng/mL y ferritina elevada, sin embargo, no reportan el punto de corte de este último, al igual que en otros 2 estudios realizados, de acuerdo a la literatura se reporta como marcador de severidad ferritina por arriba de 1000 ng/mL (Cheng, 2020) (Sabaghian, 2022). Como fortaleza determinamos un punto de corte como factor de riesgo asociado para lesión renal aguda un dímero D de 988 ng/mL y ferritina de 343 ng/mL con un área bajo la curva aceptable para dímero D y bajo para ferritina, no se ha descrito en otros estudios puntos de corte para lesión renal aguda, tomándose de referencia los puntos de corte para criterios de severidad para COVID 19 u otras patologías.

En otras enfermedades se ha descrito al dímero D como predictor claro para la lesión renal aguda (Park, 2022), no obstante, la ferritina se refiere como un predictor de recuperación de lesión renal aguda (Dimitrijevic, 2019) contrario a lo descrito en la neumonía SARS COV2 donde se usa como un marcador de severidad inflamatorio por lo que la asociación a lesión renal aguda parece confusa.

Contrario a nuestros resultados con los autores citados no encontramos diferencias con la edad, el índice de masa corporal, hipertensión arterial sistémica, proteína C reactiva, PaFiO<sub>2</sub>. No analizamos otros factores de riesgo asociados como la tasa de filtrado previa, linfopenia, hipotensión, choque séptico, uso de fármacos vasoactivos, puntuaciones de severidad como APACHE II, SAPS II o SOFA. (Cheng, 2020) (Sabaghian, 2022).

Bajo el mismo precepto de evaluación de factores de riesgo se sabe que el desarrollo de lesión renal aguda representa un factor de riesgo que incrementa la morbilidad y mortalidad en pacientes hospitalizados (Chertow, 2005) (Wang, 2012).

Con respecto a los factores de riesgo asociados a mortalidad también se asoció uso de ventilación mecánica, la lesión renal aguda y el dímero D elevado. Con respecto al dímero D elevado encontramos un punto de corte de 1860 ng/mL, parecido a lo reportado en la literatura de 1500 ng/mL (Zayed, 2022), sin embargo, el área bajo la curva, sensibilidad y especificidad son bajas. De nuestras variables no se encontró ninguna otra asociada a mortalidad contrario a lo descrito en la literatura como la edad, diabetes, hipertensión. No analizamos otras como el asma, antecedentes de cardiopatía, enfermedad pulmonar obstructiva crónica, hiperlipidemia, hipotiroidismo, duración de la sintomatología previo al internamiento, disnea, mialgias, hemoptisis, diarrea, infiltrados bilaterales y la anemia (Zayed, 2022).

### 13.2 Limitaciones del estudio

Dentro de nuestra población se utilizaron pacientes donde la hipoxia se identificó en su mayoría a la llegada a urgencias, por lo que probablemente la hipoxia se presentó en días previos a la identificación, debido a la naturaleza del estudio este podría ser un motivo de sesgo para identificar la aplicación de dexametasona de manera



temprana o tardía. Nuestros pacientes presentaban diversas comorbilidades y gran parte de nuestra tenía una presentación clínica grave por lo que probablemente existieron otros factores que podrían haber precipitado la presentación de lesión renal aguda.

Un problema común en los estudios de lesión renal aguda es el uso de la creatinina sérica, a pesar de ser el marcador sobre el cual está basada la clasificación, este presenta diversas desventajas; la primera es que no es un marcador predictor de lesión renal aguda, si no que cuando se presenta elevada el evento agudo ya ocurrió, aproximadamente 48 horas antes, otra es que una vez que se detecta una elevación la función renal ha perdido al menos 50% de su función, de la misma forma para seguimiento es un marcador lento ya que reflejara la mejoría en aproximadamente 48 horas. Los niveles además estarán sujetos a diversos factores asociados al paciente, como edad, sexo, masa muscular, estado de hidratación y enfermedad renal crónica previa. Es necesario realizar estos estudios con nuevos marcadores de lesión renal aguda que ayuden a predecir esta entidad antes de que suceda, sin embargo, su uso no ha sido suficiente impactante como para considerarlo en la clasificación de lesión renal aguda, además de que la mayoría también se detectan después de que ocurre el evento, también, estos tienen un costo elevado por lo que únicamente está reservado para investigaciones clínicas y no han tenido uso a nivel clínico.

Con respecto a la aplicación de dexametasona no se usó como criterio de inclusión los 6 mg vía intravenosa o intramuscular debido a que algunos de nuestros pacientes no contaban con la seguridad de la administración de esta dosis, así como la pérdida de datos en los expedientes clínicos sobre la dosis aplicada. por lo que únicamente se utilizó la variable aplicación de dexametasona.

### 13.3 Perspectivas

Dado los resultados de esta investigación es necesario realizar más estudios con respecto al uso de dexametasona, ya sea con respecto a la dosis, identificar en que día la aplicación de esteroide pierde efectividad o valorar el uso de otros esteroides.

### **XIII. CONCLUSIONES**

En nuestro estudio se analizó la asociación de la administración de la dexametasona de forma temprana o tardía y la lesión renal aguda, sin embargo, no encontramos asociación entre estas variables, por lo que concluimos que administrar dexametasona de forma temprana o tardía no es un factor de riesgo para la lesión renal aguda.

Se describe una frecuencia de lesión renal aguda en aproximadamente la mitad de los pacientes, no detectamos factores de riesgo para el desarrollo para la lesión renal aguda la presencia de diabetes tipo 2, el uso de VMI, la elevación de dímero D y ferritina.

Con respecto a los factores de riesgo para muerte no identificamos diferencias con ninguno de los esquemas de dexametasona. Se identifico como factor de riesgo para muerte la lesión renal aguda, la ventilación mecánica y la elevación de dímero D.

#### XIV. BIBLIOGRAFÍA

1. Azer S. A. (2020). COVID-19: pathophysiology, diagnosis, complications and investigational therapeutics. *New microbes and new infections*, 37, 100738.
2. Cheng, Y. (2020). The Incidence, Risk Factors, and Prognosis of Acute Kidney Injury in Adult Patients with Coronavirus Disease 2019. *Clinical journal of the American Society of Nephrology : CJASN*, 15(10), 1394–1402.
3. Chertow, G. (2005). Acute kidney injury, mortality, length of stay, and costs in hospitalized patients. *Journal of the American Society of Nephrology: JASN*, 16(11), 3365–3370.
4. Dimitrijevic, Z. (2019). Elevated Serum Ferritin Levels Are Predictive of Renal Function Recovery among Patients with Acute Kidney Injury. *The Tohoku journal of experimental medicine*, 248(2), 63–71.
5. Finlay, S. (2013). Identification of risk factors associated with acute kidney injury in patients admitted to acute medical units. *Clinical medicine (London, England)*, 13(3), 233–238.
6. Guan, W. (2020). Clinical Characteristics of Coronavirus Disease in China. *The New England journal of medicine*. 2019. 1708–1720.
7. Hu, B. (2021). Characteristics of SARS-CoV-2 and COVID-19. *Nature reviews. Microbiology*, 19(3), 141–154.
8. Joannidis, M. (2009). Acute kidney injury in critically ill patients classified by AKIN versus RIFLE using the SAPS 3 database. *Intensive care medicine*, 35(10), 1692–1702.
9. Khalid, A. (2021). Early Versus Late Use of Dexamethasone in Critically Ill Patients With COVID-19: A Multicenter, Prospective Cohort Study. *Research Square*.
10. Khwaja A. (2012). KDIGO clinical practice guidelines for acute kidney injury. *Nephron. Clinical practice*, 120(4), c179–c184.
11. Lowe, R. (2021). Clinical characteristics and outcome of critically ill COVID-19 patients with acute kidney injury: a single centre cohort study. *BMC nephrology*, 22(1), 92.
12. Makris, K. (2016). Acute Kidney Injury: Definition, Pathophysiology and Clinical Phenotypes. *The Clinical biochemist. Reviews*, 37(2), 85–98.
13. Mercer, T. R., & Salit, M. (2021). Testing at scale during the COVID-19 pandemic. *Nature reviews. Genetics*, 22(7), 415–426.
14. Ostermann, M. (2020). Recommendations on Acute Kidney Injury Biomarkers From the Acute Disease Quality Initiative Consensus Conference: A Consensus Statement. *JAMA network open*, 3(10), e2019209.

15. Park, J. (2022). Predictive Role of the D-Dimer Level in Acute Kidney Injury in Living Donor Liver Transplantation: A Retrospective Observational Cohort Study. *Journal of clinical medicine*, 11(2), 450.
16. Pasin, L. (2021). Corticosteroids for Patients With Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) With Different Disease Severity: A Meta-Analysis of Randomized Clinical Trials. *Journal of cardiothoracic and vascular anesthesia*, 35(2), 578–584.
17. Phillips, T. (2021). Acute kidney injury in COVID-19: Identification of risk factors and potential biomarkers of disease in a large UK cohort. *Nephrology*. 26: 420– 431.
18. RECOVERY Collaborative Group. (2021). Dexamethasone in Hospitalized Patients with Covid-19. *The New England journal of medicine*, 384(8), 693–704.
19. Rewa, O. (2014). Acute kidney injury-epidemiology, outcomes and economics. *Nature reviews. Nephrology*, 10(4), 193–207.
20. Ronco, C. (2019). Acute kidney injury. *Lancet (London, England)*, 394 (10212), 1949–1964.
21. Ronco, C. (2020). Kidney involvement in COVID-19 and rationale for extracorporeal therapies. *Nature reviews. Nephrology*, 16(6), 308–310.
22. Rubin, S. (2020). Characterization of acute kidney injury in critically ill patients with severe coronavirus disease 2019. *Clinical kidney journal*, 13(3), 354–361.
23. Saggi, S. (2020). Early Experience With Methylprednisolone on SARS-CoV-2 Infection in the African American Population, a Retrospective Analysis. *Clinical medicine insights. Circulatory, respiratory and pulmonary medicine*, 14, 1179548420980699.
24. Selby, N. (2020). Covid-19 and acute kidney injury in hospital: summary of NICE guidelines. *BMJ (Clinical research ed.)*, 369, m1963.
25. Tarragón, B. (2021). Acute kidney failure in patients admitted due to COVID-19. *Nefrologia*, 41(1), 34–40.
26. Ulu, S. (2020). COVID-19: a novel menace for the practice of nephrology and how to manage it with minor devastation?. *Renal failure*, 42(1), 710–725.
27. Wang, H. (2012). Acute kidney injury and mortality in hospitalized patients. *American journal of nephrology*, 35(4), 349–355.
28. Zayed, N. (2022). Criteria and potential predictors of severity in patients with COVID-19. *The Egyptian Journal of Bronchology*, 16(1), 11.

## ÍNDICE DE TABLAS

**Tabla 1. Características generales y comorbilidades.**

Variable	Total
Número de pacientes N	105
Sexo: Mujeres N (%)	38 (36.19)
Edad (Q1-Q3) Me años	58 (49-65)
Peso kg Me (Q1-Q3)	80 (71-93)
Talla m Me (Q1-Q3)	1.65 (1.60-1.70)
Índice de masa corporal kg/m <sup>2</sup> (Q1-Q3)	30.11 (26.36-33.72)
Diabetes tipo 2 N (%)	24 (22.9)
Hipertensión arterial sistémica N (%)	42 (40)
Obesidad N (%)	56 (53.3)
Estancia intrahospitalaria	
Ventilación mecánica invasiva N (%)	37 (35.2)
Días de estancia intrahospitalaria Me(Q1-Q3)	9 (6-13)
Desenlace Me (Q1-Q3)	64 (61)
Lesión renal aguda	
Lesión renal aguda N (%)	50 (47.6)
AKIN 1 N (%)	14 (13.3)
AKIN 2 N (%)	15 (14.3)
AKIN 3 N (%)	21 (20)
Valores bioquímicos	
Leucocitos 10 <sup>3</sup> u/L Me (Q1-Q3)	14 (10.9-10.25)
Glucosa Me (Q1-Q3)	161 (124-281)
Creatinina mg/dL Me(Q1-Q3)	0.99 (0.77-2.24)
Dímero D ng/mL Me(Q1-Q3)	2125 (769.5-3477.5)
PCR mg/L Me(Q1-Q3)	15.6 (10.9-23)
Ferritina ng/mL Me(Q1-Q3)	892 (443-1500)
Valores gasométricos	
Saturación de oxígeno % Me(Q1-Q3)	92 (87.5-94)
Fracción inspirada de oxígeno % Me(Q1-Q3)	90 (70-90)
PaFiO <sub>2</sub> Me(Q1-Q3)	92 (58.88-97.80)
SaFiO <sub>2</sub> Me(Q1-Q3)	103.33 (96.66-127.85)
características imagenológicas	
CO-RADS 3 N (%)	4 (3.8)
CO-RADS 4 N (%)	20 (19)

CO-RADS 5 N (%)	81 (77)
Días de tratamiento	
Días desde la identificación de hipoxemia hasta la administración de dexametasona Me (Q1-Q3)	3 (1-7)

\*Nota. Esta tabla describe las características generales de la población de acuerdo con sus características basales, comorbilidades, evolución clínica, valores bioquímicos y días de tratamiento.

\*Abreviaturas: N (población), Me (mediana), Q (rango intercuartil), Kg (kilogramo), m (metro), % (porcentaje), kg/m<sup>2</sup> (kilogramos sobre metro al cuadrado), mg/dL (miligramo sobre decilitro), u/L (unidades sobre litro), ng/mL (nanogramo sobre mililitro), mg/L (miligramo sobre litro), CO-RADS (COVID-19 Reporting and Data System), PaFiO<sub>2</sub> (índice presión arterial de oxígeno sobre fracción inspirada de oxígeno), SaFiO<sub>2</sub> (índice saturación de oxígeno sobre fracción inspirada de oxígeno). La población se dividió en dos grupos con un total de 53 (50.5%) para casos y 52 (49.5%) para controles, con adecuado número de sujetos para cada brazo (p=0.454).

**Tabla 2. Resultados de objetivo primario y diferencias entre casos y controles.**

Variable	Caso	Controles	P valor
Número de pacientes N (%)	53 (50.5)	52 (49.5)	0.454
Sexo: Mujeres N (%)	37 (69.81)	22 (42.30)	0.196
Edad (Q1-Q3) Me años	58 (47)	58.5 (54)	0.517
Peso kg Me (Q1-Q3)	80 (118)	81 (64)	0.567
Talla m Me (Q1-Q3)	1.64 (0.33)	1.66(0.32)	0.252
Índice de masa corporal kg/m <sup>2</sup> (Q1-Q3)	30.11 (46.09)	30.23 (20.98)	0.429
Diabetes tipo 2 N (%)	9 (17)	15 (28.8)	0.148
Hipertensión arterial sistémica N (%)	21 (39.6)	21 (40.4)	0.937
Obesidad N (%)	29 (54.7)	27 (51.9)	0.774
<b>Estancia intrahospitalaria</b>			
Ventilación mecánica invasiva N (%)	16 (30.2)	21 (40.4)	0.274
Días de estancia intrahospitalaria Me(Q1-Q3)	9 (43)	10.25 (+/- 6.1)	0.882
Desenlace Me (Q1-Q3)	30 (56.6)	34 (65.4)	0.356
<b>Lesión renal aguda</b>			
Lesión renal aguda N (%)	26 (49.1)	24 (46.2)	0.766
AKIN 1 N (%)	9 (17)	5 (9.6)	
AKIN 2 N (%)	7 (13.2)	8 (15.4)	>0.05
AKIN 3 N (%)	10 (18.9)	11 (21.2)	
<b>Valores bioquímicos</b>			
Leucocitos 10 <sup>3</sup> u/L Me (Q1-Q3)	14 (24.7)	14.8 (38.8)	0.553
Glucosa Me (Q1-Q3)	142 (648)	184.50 (1124)	0.122
Creatinina mg/dL Me(Q1-Q3)	0.98 (7.62)	1.06 (4.1)	0.853
Dímero D ng/mL Me(Q1-Q3)	1770 (486)	2360 (4900)	0.751
PCR mg/L Me(Q1-Q3)	17.5 (199.8)	15.08 (31.5)	0.85
Ferritina ng/mL Me(Q1-Q3)	883.5 (3797.9)	946 (439)	0.992
<b>Valores gasométricos</b>			
Saturación de oxígeno % Me(Q1-Q3)	92 (39)	91.5 (48)	0.509
Fracción inspirada de oxígeno % Me(Q1-Q3)	90 (70)	90 (70)	0.362
PAFIO <sub>2</sub> Me(Q1-Q3)	77.7 (288.37)	72.58 (262.78)	0.773

SAFIO2 Me(Q1-Q3)	103.33 (257.76)	102.22 (261.11)	0.271
Características imagenológicas			
CO-RADS 3	2 (3.8)	2 (3.8)	0.694
CO-RADS 4	8 (15.1)	12 (23.1)	
CO-RADS 5	43(81.1)	38 (73.1)	
Días de tratamiento			
Días desde la identificación de hipoxemia hasta la administración de dexametasona	1 (3)	7 (12)	<0.01

\*Nota. Esta tabla describe diferencias de la población de acuerdo con sus características basales, comorbilidades, evolución clínica, valores bioquímicos y días de tratamiento.

\*p > 0.05 = no significativo, p < 0.05 = significativo.

\*Abreviaturas: N (población), Me (mediana), Q (rango intercuartil), Kg (kilogramo), m (metro), % (porcentaje), kg/m<sup>2</sup> (kilogramos sobre metro al cuadrado), mg/dL (miligramo sobre mililitro), u/L (unidades sobre litro), ng/mL (nanogramo sobre decilitro), mg/L (miligramo sobre litro), CO-RADS (COVID-19 Reporting and Data System), PaFiO<sub>2</sub> (índice presión arterial de oxígeno sobre fracción inspirada de oxígeno), SaFiO<sub>2</sub> (índice saturación de oxígeno sobre fracción inspirada de oxígeno), p (significancia estadística)



**Tabla 3. Variables asociadas a lesión renal aguda.**

Variable	Caso	Controles	P valor	RR IC 95%
Diabetes tipo 2 N (%)	16 (15.23)	8 (7.6)	0.033	0.63 (IC 0.43-0.922)
Ventilación mecánica invasiva N (%)	26 (24.76)	11 (10.47)	<0.001	0.451 (IC 0.339-0.600)

\*Nota. Esta tabla describe las variables cualitativas asociadas a lesión renal aguda

\*p > 0.05 = no significativo, p < 0.05 = significativo.

\*Abreviaturas: N (población), % (porcentaje, p (significancia estadística), RR (riesgo relativo), IC (intervalo de confianza).

**Tabla 4. Características de curvas ROC y punto de corte para Dímero D y Ferritina asociado a lesión renal aguda.**

Variable	Punto de corte	AUC	Sen	Esp	IY	P
Dímero D N (%) ng/mL	988	0.719	89.4%	47.2%	0.42	<0.0001
Ferritina N (%) ng/mL	343.5	0.618	96.7%	71.2%	0.24	<0.036

\*Nota. Esta tabla describe las características de las curvas ROC de dímero D y ferritina asociadas a lesión renal aguda, el índice de Youden, y la significancia estadística.

\*p > 0.05 = no significativo, p < 0.05 = significativo, AUC significativo > 0.5.

\*Abreviaturas: AUC (área bajo la curva), Sen (sensibilidad), Esp (especificidad), IY (índice de Youden), p (significancia estadística).

**Tabla 5. Asociación de Dímero D y Ferritina elevada con lesión renal aguda.**

Variable	Casos	Controles	P valor	RR IC 95%
Dímero D elevado N (%) ng/mL	42 (40)	25 (23.8)	<0.001	0.242 (0.106- 0.553)
Ferritina elevada ng/mL N (%)	45 (42.85)	38 (36.19)	<0.001	0.217 (0.058- 0.81)

\*Nota. Esta tabla describe la asociación de dímero D y ferritina con lesión renal aguda.

\*p > 0.05 = no significativo, p < 0.05 = significativo.

\*RR (riesgo relativo), IC (intervalo de confianza), ng/ml (nanogramo sobre mililitro, % (porcentaje)).

**Tabla 6. Variables asociadas a desenlace.**

Variable	Caso	Controles	P valor	RR IC 95%
Uso de ventilación mecánica invasiva N (%)	64 (60.95)	41 (39.04)	<0.001	0.451 (0.339- 0.6)
Lesión renal aguda N (%)	39 (37.14%)	11 (10.47)	<0.001	0.583 (0.421- 0.806)

\*Nota. Esta tabla describe la asociación del uso ventilación mecánica invasiva y lesión renal aguda con el desenlace.

\*p > 0.05 = no significativo, p < 0.05 = significativo, RR (riesgo relativo), IC (intervalo de confianza), % (porcentaje), N (población).

**Tabla 7. Características de curvas ROC y punto de corte para Dímero D y Ferritina asociada a defunción.**

Variable	Punto de corte	Sen	Esp	AUC	IY	P
Dímero D ng/mL	1860	66.7%	30%	0.668	0.36	0.002

\*Nota. Esta tabla describe las características de las curvas ROC de dímero D asociado a lesión renal aguda, el índice de Youden, y la significancia estadística.

\*p > 0.05 = no significativo, p < 0.05 = significativo. AUC significativo > 0.5

**Tabla 8. Asociación de Dímero D asociado a desenlace.**

Variable	Caso	Controles	P valor	RR IC 95%
Dímero D elevado	42	25	<0.001	0.242 (0.106-0.553)

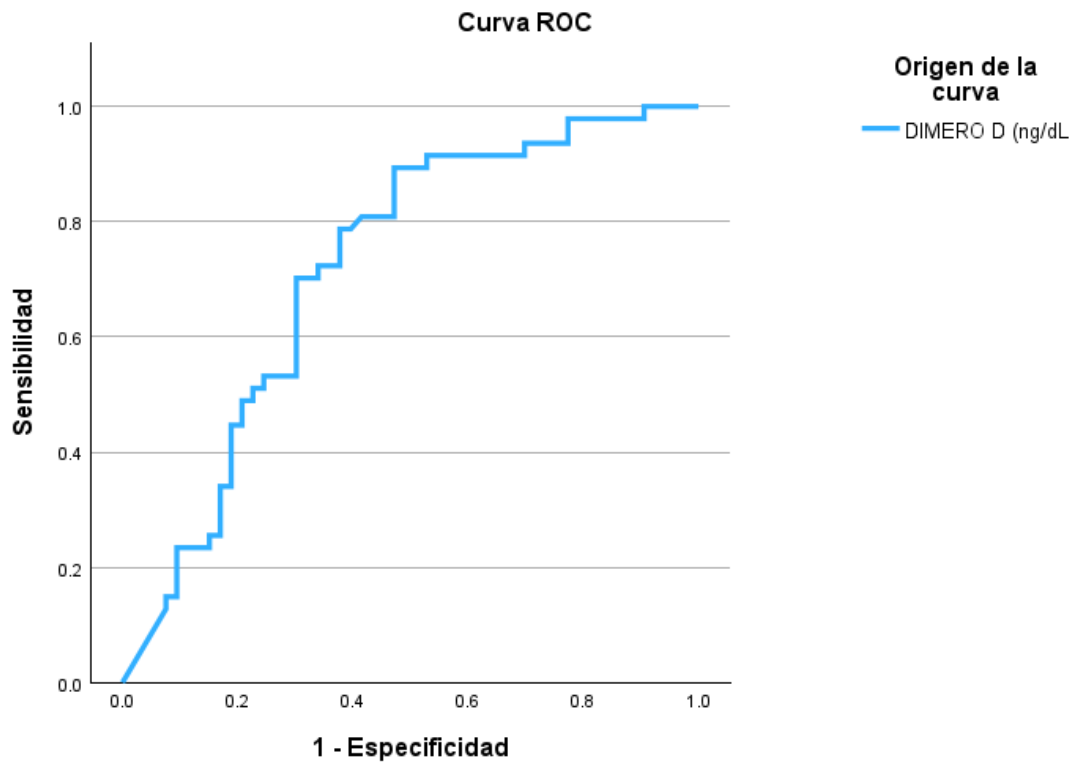
\*Nota. Esta tabla describe la del dímero D elevado con la muerte.

\*p > 0.05 = no significativo, p < 0.05 = significativo.

\*RR (riesgo relativo), IC (intervalo de confianza), % (porcentaje), N (población).

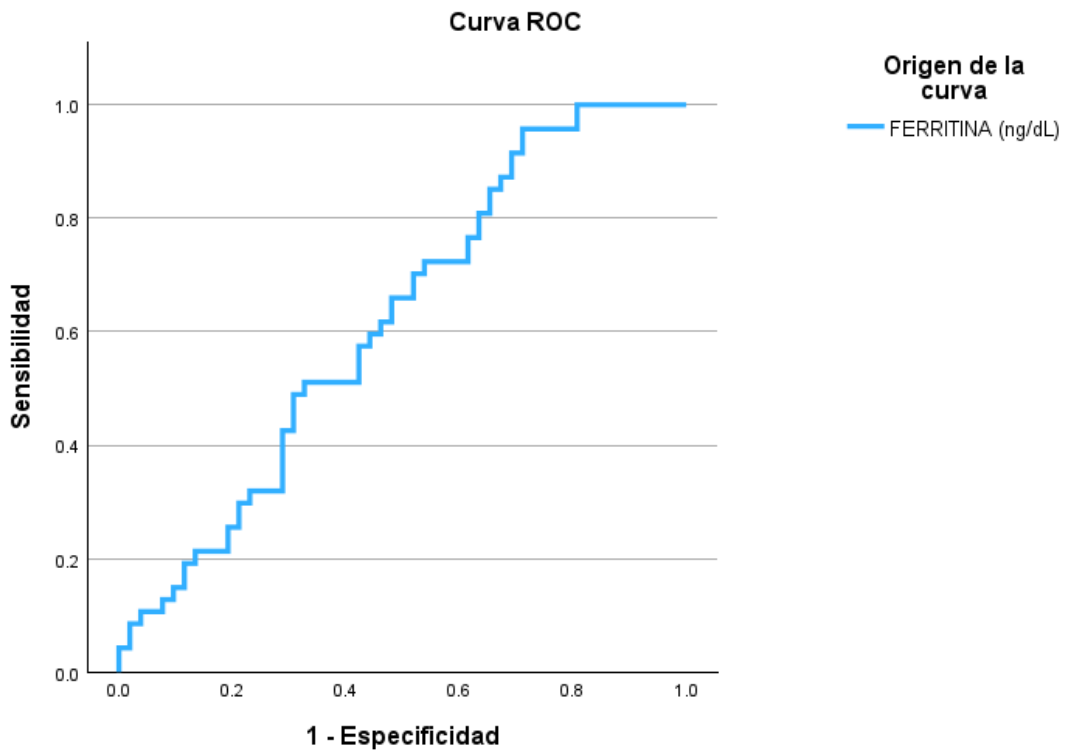
## INDICE DE FIGURAS

Figura 1. Curva ROC Dímero D asociada a lesión renal aguda.



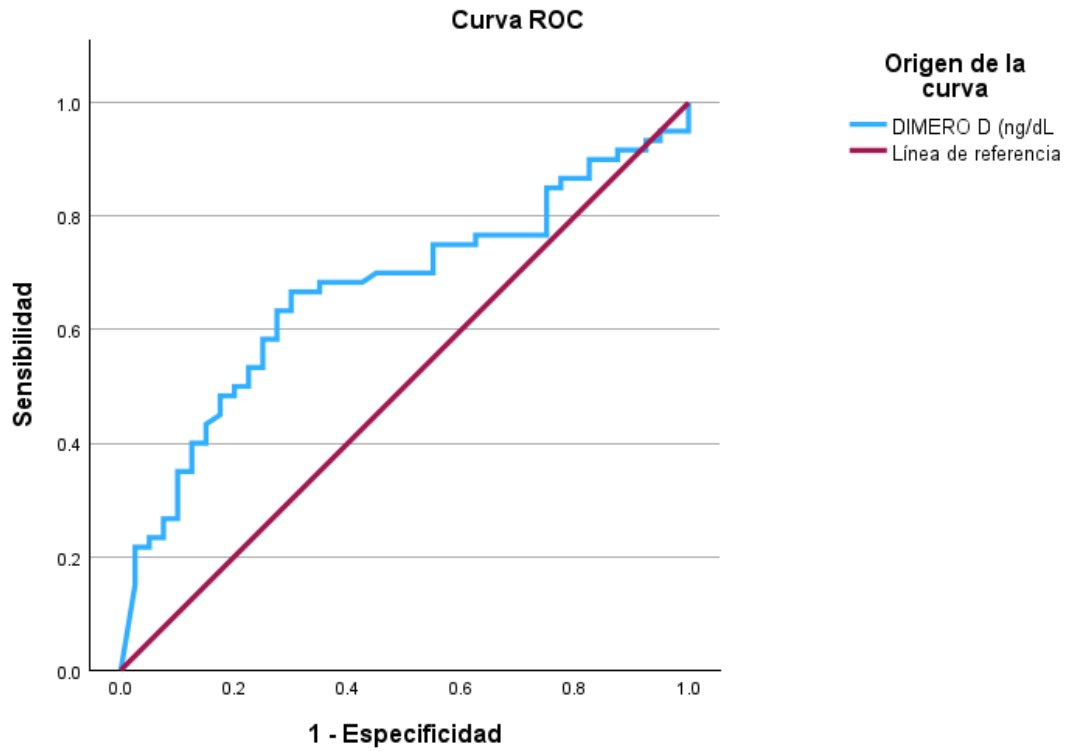
\*Nota: esta curva ROC describe la relación entre dímero D y lesión renal aguda, con un área bajo la curva de 0.719, se calculó un índice de Youden de 0.42, con un punto de corte de 988 ng/dL con una sensibilidad de 89.4% y de especificidad 47.2%.

**Figura 2. Curva ROC Ferritina asociada a lesión renal aguda.**



\*Nota: esta curva ROC describe la relación entre ferritina y lesión renal aguda, con un área bajo la curva de 0.618, se calculó un índice de Youden de 0.24, con un punto de corte de 343.5 ng/dL con una de sensibilidad 96.7% y especificidad de 71.2%.

Figura 3. Curva ROC Dímero D como predictor de desenlace.



\*Nota: esta curva ROC describe la relación entre el dímero D y lesión renal aguda, con un área bajo la curva de 0.668, se calculó un índice de Youden de 0.36, con un punto de corte de 1860 ng/dL con una de sensibilidad 66.7% y especificidad de 30%.

## ANEXOS

### Anexo 1. Manifiesto de confidencialidad de datos.

#### Manifiesto de confidencialidad de datos

Yo Alfredo Ernesto Garcia Soto en calidad de investigador principal de este estudio titulado: "ASOCIACIÓN DE LESIÓN RENAL AGUDA EN PACIENTES CON SARS COV2 CON APLICACIÓN DE DEXAMETASONA DE FORMA TEMPRANA Y TARDÍA EN POBLACIÓN MEXICANA" que me comprometo a resguardar, mantener la confidencialidad y no hacer mal uso de los documentos, expedientes, reportes, estudios, físicos y/o electrónicos de información recabada, estadísticas o bien, cualquier otro registro o información relacionada con el estudio mencionado a mi cargo, o en el cual participo como co-investigador/a, así como a no difundir, distribuir o comercializar con los datos personales contenidos en los sistemas de información, desarrollados en la ejecución del mismo. Resguardando en todo momento la identidad de los pacientes que se consideran para este estudio respetando las disposiciones de la Ley General de Salud y la Norma oficial mexicana 004 del expediente clínico.

Estando en conocimiento de que en caso de no dar cumplimiento se procederá acorde a las sanciones civiles, penales o administrativas que procedan de conformidad con lo dispuesto en la Ley Federal de Transparencia y Acceso a la Información Pública Gubernamental, la Ley Federal de Protección de Datos Personales en Posesión de los Particulares y el Código Penal de la Ciudad de México y demás disposiciones aplicables en la materia.

Atentamente



Alfredo Ernesto García Soto

(firma y nombre del Investigador/a)

## Anexo 2. Carta de no inconveniencia para uso de datos hospitalarios

### Carta de no inconveniencia de uso de datos hospitalarios

Por medio del presente, me permito dirigirme a usted para manifestar el NO TENER INCOVENIENTE de que el (la) Residente: ALFREDO ERNESTO GARCIA SOTO de la especialidad de MEDICINA INTERNA, haga uso de los datos hospitalarios obtenidos de mi unidad de adscripción durante el periodo del mes de MAYO del 2020- MAYO del 2021 para el uso del estudio titulado "ASOCIACIÓN DE LESIÓN RENAL AGUDA EN PACIENTES CON SARS COV2 CON APLICACIÓN DE DEXAMETASONA DE FORMA TEMPRANA Y TARDÍA EN POBLACIÓN MEXICANA" quien se compromete a resguardar, mantener la confidencialidad y no hacer mal uso de los documentos, expedientes, reportes, estudios, físicos y/o electrónicos de información recabada, estadísticas o bien, cualquier otro registro o información relacionada con el estudio mencionado. Así como a no difundir, distribuir o comercializar con los datos personales contenidos en los sistemas de información, desarrollados en la ejecución de este. Resguardando en todo momento la identidad de los pacientes que se consideran para este estudio respetando las disposiciones de la Ley General de Salud y la Norma oficial mexicana 004 del expediente clínico.

Estando en conocimiento de que en caso de no dar cumplimiento se procederá acorde a las sanciones civiles, penales o administrativas que procedan de conformidad con lo dispuesto en la Ley Federal de Transparencia y Acceso a la Información Pública Gubernamental, la Ley Federal de Protección de Datos Personales en Posesión de los Particulares y el Código Penal de la Ciudad de México y demás disposiciones aplicables en la materia.

Atentamente



MARÍA GUADALUPE FLORES ALCÁNTAR. HOSPITAL GENERAL XOCO



CÉSAR IVAN ELIZALDE BARRERA. HOSPITAL GENERAL TICOMÁN



EDUARDO MEDINA GARCÍA. HOSPITAL GENERAL TICOMÁN.



### Anexo 3. Abreviaturas

%	Porcentaje
ACE2	enzima convertidora de angiotensina 2
CDMX	Ciudad de México
CO-RADS	Sistema de datos y reporte de COVID-19
COVID 19	Enfermedad por coronavirus 2019
E	Envoltura
hACE2	Enzima convertidora de angiotensina 2 humano
Kg	Kilogramo
kg/m <sup>2</sup>	Kilogramos sobre metro al cuadrado
LRA	Lesión renal aguda
M	Membrana
m	Metro
m <sup>2</sup>	Metro cuadrado
Me	Mediana
MERS	Síndrome respiratorio de oriente medio
mg/dL	Miligramo sobre decilitro.
mg/L	Miligramo sobre litro
ml/Kg/h	Mililitros por kilogramo sobre hora.
mol/L	Moles sobre litro
N	Nucleocápside
N	Población
ng/mL	Nanogramo sobre mililitro
ORFs	Marco abierto de lectura
PaFiO <sub>2</sub>	Índice saturación de oxígeno sobre fracción inspirada de oxígeno
Q	Rango intercuartil
S	Espiga
SAMIH	Sistema de Administración Médica e Información Hospitalaria
SARS COV2	Coronavirus del síndrome respiratorio agudo grave 2
TAC	Tomografía computarizada
u/L	Unidades sobre litro
UCI	Unidad de cuidados intensivos
VMI	Ventilación mecánica