



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO

FACULTAD DE MEDICINA

DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO

**Asociación entre Presión de Distensión y
Eventos Adversos Renales Mayores en
pacientes con Síndrome de Insuficiencia
Respiratoria Aguda por Covid-19**

TESIS

Que para obtener el título de
Especialista en Neumología

P R E S E N T A

Dra. Yovanna María Rueda Escobedo

DIRECTOR DE TESIS

Dr. Gustavo Alejandro Casas Aparicio

Ciudad de México, Año 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.

Secretaría de Salud

Dirección de Enseñanza

Instituto Nacional de Enfermedades Respiratorias "Ismael Cosío Villegas"

Dra. Alejandra Renata Báez Saldaña
Directora de Enseñanza

Dra. Dayanna Lorelly Álvarez Monter
Jefa del Departamento de Posgrado

Dr. Juan Carlos Vázquez García
Profesor Titular

Dr. Gustavo Alejandro Casas Aparicio
Tutor de Tesis para obtener el título de
Especialista en Neumología.
Jefe del Departamento de Nefrología

DEDICATORIAS

- *“La utopía está en el horizonte. Camino dos pasos, ella se aleja dos pasos y el horizonte se corre diez pasos más allá. ¿Entonces para qué sirve la utopía? Para eso, sirve para caminar.” - Eduardo Galeano*

A mis padres que han estado presentes en cada uno de mis pasos en busca de la utopía, sin importar cuántas veces he caído en el camino y el tiempo que me ha tomado recuperarme de cada caída, porque siempre me han animado a seguir caminando... a mi ritmo, pero siempre avanzando hacia el horizonte. Este es NUESTRO triunfo.

A mis hermanos Juan Gustavo y Carlos Antonio, por ser un ejemplo de apoyo moral y amor incondicional, incluso en los peores momentos que me ha llevado a experimentar este camino que escogí.

A mis abuelitos, Mama Emma y Papa Tavo, porque yo sé que a la distancia siempre están pendientes de cada uno de mis logros y me llenan de oraciones. Me han inundado de voluntad para superarme y hacer que cada una de las cosas por las que han pasado y a lo que han sobrevivido, valga la pena.

A mi Mamichuni, que, aunque ya no estás físicamente conmigo, sé que aquí estás gozando conmigo el final de este temerario viaje y ya planeándome el siguiente.

A mis tías Yazmina, Kenia, Aleida, Enma y mi tío Amilcar por haber sido pieza clave para mi desarrollo en mis distintas etapas de vida. Ahí han estado para brindarme un hogar en cada una de sus casas y por brindarme ese cálido abrazo de madre o de padre cuando lo he necesitado.

A Pamela por ser mi hermana y mi pilar en mis mejores y peores momentos, por siempre tener fe y confianza en mi aunque yo misma no la tenga

A Arantxa, Dianita, Mariana y Thami por siempre ser esa fuente de Catarsis Recargadora que me mantuvo a flote.

AGRADECIMIENTOS

Al INER por darme la oportunidad que solo existía en mis sueños

Al Dr Gustavo Casas, mi estimado asesor, que me brindó la confianza y la oportunidad para trabajar con él

A cada uno de los doctores de esta institución porque todos han sido mis maestros en más de una forma

I. ÍNDICE

I. ÍNDICE	5
II. ABREVIATURAS	6
III. RESUMEN	7
IV. INTRODUCCIÓN	8
MARCO TEÓRICO.....	8
PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA.....	11
V. JUSTIFICACIÓN	11
VI. OBJETIVOS	12
OBJETIVO GENERAL.....	12
OBJETIVOS ESPECÍFICOS.....	12
VII. HIPÓTESIS	12
HIPÓTESIS NULA.....	12
HIPÓTESIS ALTERNATIVA.....	12
VIII. MATERIALES Y MÉTODOS	13
IX. DEFINICIONES	15
LESIÓN RENAL AGUDA (AKI).....	15
LESIÓN RENAL AGUDA (AKI) PERSISTENTE.....	15
EVENTOS ADVERSOS RENALES MAYORES (MAKE).....	15
SÍNDROME DE INSUFICIENCIA RESPIRATORIA AGUDA (SIRA).....	15
METAS DE PROTECCIÓN PULMONAR.....	16
X. CONSIDERACIONES ÉTICAS	16
XI. RESULTADOS	17
CARACTERÍSTICAS POBLACIONALES DE LOS PACIENTES CON DESENLACE ASOCIADO A MAKE ..	17
CARACTERÍSTICAS POBLACIONALES DE LOS PACIENTES CON DESENLACE ASOCIADO A AKI PERSISTENTE.....	21
FACTORES DE RIESGO PARA EL DESARROLLO DE MAKE.....	24
FACTORES DE RIESGO PARA EL DESARROLLO DE AKI PERSISTENTE.....	25
ANÁLISIS DE REGRESIÓN LOGÍSTICA MULTIVARIADO PARA FACTORES DE RIESGO DE PACIENTES CON RELACIÓN A AKI PERSISTENTE.....	27
XII. DISCUSIÓN	29
XIII. CONCLUSIONES	31
XIV. BIBLIOGRAFÍA	32

II. ABREVIATURAS

AKI	Lesión Renal Aguda, por sus siglas en inglés <i>Acute Kidney Injury</i>
Cstat	Distensibilidad Estática
ELISA	Ensayo por inmunoadsorción ligado a enzimas
ERC	Enfermedad Renal Crónica
HAS	Hipertensión Arterial Sistémica
IGFBP7	Proteína 7 fijadora del factor de crecimiento similar a la insulina
IL-6	Interleucina 6
INER	Instituto Nacional de Enfermedades Respiratorias
MAKE	Eventos Adversos Renales Mayores
NGAL	Lipocalina asociada a gelatinasa de neutrófilos
PaO₂/FIO₂	Presión parcial de oxígeno / Fracción inspirada de oxígeno
RT-PCR	Reacción en cadena de la polimerasa con transcripción inversa
PEEP	Presión Positiva al final de la Espiración
Ppico	Presión Pico
Pplat	Presión Plateau o Presión Meseta
SARS-CoV-2	Coronavirus tipo 2 del Síndrome Respiratorio Agudo Severo
SIRA	Síndrome de Insuficiencia Respiratoria Aguda
SOFA	Evaluación secuencial de la insuficiencia orgánica
TIMP-2	Inhibidor de Metaloproteinasas-2
[(TIMP2)(IGFBP7)] /1000	[(Inhibidor de Metaloproteinasas-2)(Proteína 7 fijadora del factor de crecimiento similar a la insulina)]/1000
TRR	Terapia de Reemplazo Renal
UCI	Unidad de Cuidados Intensivos
VIH	Virus de Inmunodeficiencia Humana
VILI	Lesión Pulmonar Inducida por la Ventilación
VMI	Ventilación Mecánica Invasiva
VPP	Ventilación Protectora Pulmonar
VT	Volumen Tidal
ΔP	Driving Pressure o Presión de Distensión

III. RESUMEN

Introducción

Tanto el riesgo de AKI como el riesgo de desarrollo de MAKE (AKI persistente, Terapia de Reemplazo Renal, Muerte) en pacientes con SIRA por Covid-19 bajo VMI se ve incrementado, lo cual impacta de manera directa en la mortalidad. Dado el antecedente fisiopatológico del daño renal asociado a lesión pulmonar en paciente con SIRA sometidos a VMI que cursan con VILI, proponemos que puede existir una relación entre la ΔP (parámetro crucial en la Ventilación Pulmonar Protectora) y el desarrollo de MAKE.

Métodos

Cohorte prospectiva y transversal efectuada en septiembre de 2021 donde se incluyeron 45 pacientes ingresados al servicio de urgencias del INER con diagnóstico de Síndrome de Insuficiencia Respiratoria Aguda (SIRA) secundaria a SARS-CoV-2, con necesidad de ventilación mecánica invasiva en las primeras 6 horas. Se les tomó una muestra de orina a para medir biomarcadores urinarios (NGAL, TIMP2, IGFBP7, IL-6) y se recabaron parámetros ventilatorios para estimar la DP. El desenlace primario fue la asociación de la DP como factor de riesgo asociados con el desarrollo de MAKE. El desenlace secundario fueron los factores asociados con el desarrollo de AKI persistente.

Resultados

Encontramos que a mayor edad se presente un incremento en el riesgo de MAKE (OR 1.091; IC 95%; 1.011-1.177; p 0.025). Evidenciamos que la Presión de Distensión sí funge como factor de riesgo para el desarrollo de MAKE conforme se incrementa su valor (OR 1.527; IC 95%; 1.003-2.325; p 0.048). Los niveles de NGAL por encima de 40, confieren un incremento en el riesgo para desarrollo de AKI persistente (OR 11.729; IC 95%; 2.009-68.484; p 0.006)

Conclusiones

Nuestros hallazgos respaldan lo ya conocido sobre la interacción pulmón-riñón, además de que nos permitieron evidenciar a la DP como factor crucial y modificable para el desarrollo de Eventos Adversos Renales Mayores. A su vez, clarificamos el papel de NGAL urinario en el desarrollo de AKI persistente. Esto sugiere la importancia de proponer estrategias para la intervención temprana que pueden hacer la diferencia en la detención del daño renal y, por consiguiente, mortalidad, estancia hospitalaria y costos de tratamiento.

IV. INTRODUCCIÓN

MARCO TEÓRICO

La interacción fisiopatológica entre pulmón-riñón se ha venido esclareciendo de manera paulatina, inicialmente observada en pacientes con Síndrome de Insuficiencia Respiratoria Aguda que desarrollaban Lesión Renal Aguda (AKI) (Incidencia de 44.3% versus 27.4% en aquellos sin SIRA; $p < 0.001$), así como su impacto en la mortalidad (SIRA con AKI mortalidad del 42.3% versus 20.2% SIRA sin AKI; $p < 0.001$) (Darmon et al., 2014).

Con la llegada de la pandemia por Covid-19, ocasionada por la infección del virus Sars-Cov-2, se realizaron múltiples cohortes en varios países (entre ellos Estados Unidos, Brasil y México) en donde se evidenció el incremento significativo del riesgo para desarrollo de AKI en aquellos pacientes con SIRA por esta patología que ameritaban manejo con Ventilación Mecánica Invasiva (VMI) (Diagrama 1). Lo anterior, con base en un análisis sistemático y metaanálisis que incluyó 1166 artículos sobre pacientes hospitalizados por Covid-19 con AKI ($n=18029$), en donde además se vio que el 11.3% de los pacientes requirieron Terapia de Reemplazo Renal (TRR), de estos 1,093 murieron y 321 ameritaron Terapia de Reemplazo Renal Continua. Pacientes con AKI tuvieron un incremento en el riesgo de mortalidad (OR 6.03; IC95%: 5.73-6.74; $p < 0.01$) (Diagrama 2) (Silva et al., 2022)

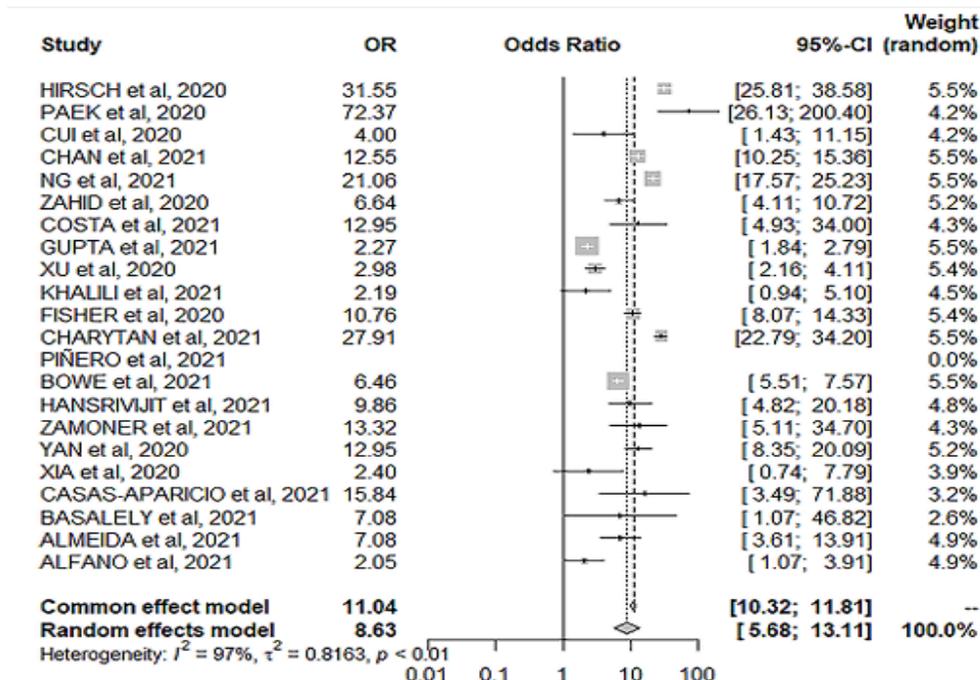


Diagrama 1. Diagrama de Bosque de la asociación entre Ventilación Mecánica Invasiva y AKI (Tomado de Braz. J. Nephrol. 2022;44(4):551)

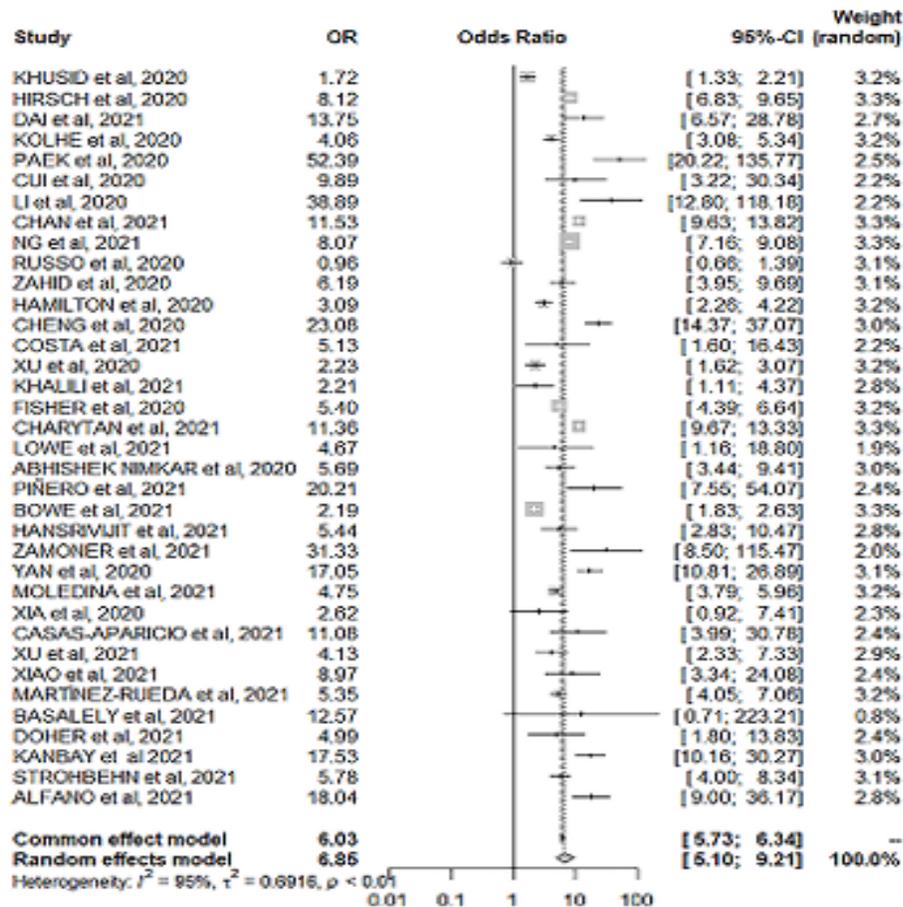


Diagrama 2. Diagrama de Bosque de la asociación entre AKI y el número de fallecimientos. (Tomado de Braz. J. Nephrol. 2022;44(4):550)

Estos estudios pusieron en la mira otros desenlaces además de AKI y muerte, por ejemplo, la necesidad de Terapia de Reemplazo Renal y AKI persistente. Es entonces que surgió la necesidad de forjar un concepto que los englobara en un solo desenlace para evaluar el impacto de AKI. Surge así el término de MAKE (Eventos Adversos Renales Mayores, por sus siglas en inglés) (Maeda et al., 2024), del cual también se ha caracterizado recientemente su incidencia e impacto en mortalidad en pacientes con Covid-19 (Aklilu et al., 2024)

El riesgo de AKI asociado a VMI en pacientes con SIRA por Sars-Cov-2 se ha explicado a la fecha como resultado de la liberación de mediadores inflamatorios, consecuencia del daño pulmonar secundario a la ventilación mecánica (VILI, Lesión Pulmonar Inducida por la Ventilación, por sus siglas en inglés), el cual ocurre al no apearse a los parámetros ventilatorios que forman parte de las metas de protección pulmonar (Lentz et al., 2020), lo

que favorece que se lleven a cabo 4 mecanismos principales de lesión pulmonar: Volutrauma, Barotrauma, Atelectrauma y Biotrauma (Beitler et al., 2016).

Dentro de estos parámetros que forman parte de la llamada Ventilación Pulmonar Protectora (VPP), uno en particular: la Presión de Distensión (ΔP), ha mostrado, además, impactar de manera directa en la mortalidad ($\Delta P > 15$ cmH₂O confiere mayor mortalidad, RR 1.41; 95% IC: 1.31-1.51; $P < 0.001$) (Amato et al., 2015).

Recientemente se han propuesto biomarcadores de función renal en pacientes con Covid-19, diferentes a los tradicionales como son la creatinina sérica y el volumen urinario, que permiten reconocer de manera temprana el desarrollo de AKI y eliminan posibles sesgos dados por el estado nutricional, sexo y masa muscular. Dentro de estos se encuentran la Lipocalina asociada a la gelatinasa de neutrófilos (NGAL), el Inhibidor tisular de la metaloproteinasa 2 (TIMP-2) y la Proteína 7 de Unión al Factor de Crecimiento Similar a la Insulina (IGFBP7) (Su et al., s. f.)

Si bien, estos biomarcadores permiten la identificación temprana de la lesión renal así como posibilidad de personalización del tratamiento e intervenciones tempranas, sus niveles se ven afectados de manera heterogénea en pacientes críticamente enfermos con SIRA por Covid-19 (Engström et al., 2024), sumado a la evidencia existente de la liberación de moléculas inflamatorias como IL-6 al ocurrir VILI (Beitler et al., 2016), nos lleva a plantearnos que pudiese existir una relación entre que el paciente se encuentre dentro de metas de protección pulmonar dentro de parámetros para poder disminuir el riesgo de desarrollo de AKI, e incluso de MAKE. En la actualidad no existe evidencia que correlacione el desarrollo de MAKE en pacientes con SIRA secundaria a neumonía por Covid-19 con los parámetros ventilatorios que forman parte de la Ventilación Pulmonar Protectora, en particular de la ΔP , que, a la fecha, es la variable que más se ha vinculado su impacto en la mortalidad del paciente.

PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

Tanto el riesgo de AKI como el riesgo de desarrollo de MAKE (AKI persistente, Terapia de Reemplazo Renal, Muerte) en pacientes con SIRA por Covid-19 bajo VMI se ve incrementado, lo cual impacta de manera directa en la mortalidad. Dado el antecedente fisiopatológico del daño renal asociado a lesión pulmonar en paciente son SIRA sometidos a VMI que cursan con VILI, proponemos que puede existir una relación entre la ΔP (parámetro crucial en la Ventilación Pulmonar Protectora) y el desarrollo de MAKE.

V. JUSTIFICACIÓN

El desarrollo de AKI y de MAKE en pacientes con SIRA por Covid-19 bajo VMI le confiere a este grupo de pacientes mayor mortalidad. El identificar si existe relación entre la ΔP (estrategia de la VPP) y el desarrollo de MAKE, así como niveles de biomarcadores urinario de lesión renal, permitiría desarrollar nuevas estrategias de diagnóstico oportuno, intervenciones tempranas y personalizadas, lo cual pudiese impactar en la mortalidad y costos de atención, así como una mejor comprensión de la relación entre el daño renal estructural con la lesión pulmonar asociada a la ventilación.

El INER (Instituto Nacional de Enfermedades Respiratorias “Ismael Cosío Villegas”), al ser un centro de referencia para la atención de pacientes críticamente enfermos por enfermedades respiratorias, se presenta la necesidad de evidenciar nuevas estrategias que puedan aminorar la estancia hospitalaria, mejorar el estado clínico del paciente y disminuir la mortalidad.

A la fecha, no se cuenta con estudios que caractericen a los parámetros ventilatorios como factores de riesgo para el desarrollo de MAKE

VI. OBJETIVOS

OBJETIVO GENERAL

Evaluar si existe asociación entre la Presión de Distensión (ΔP) y el riesgo de Eventos Adversos Renales Mayores (MAKE) en paciente con Síndrome de Insuficiencia Respiratoria Aguda (SIRA) secundario a Covid-19 bajo Ventilación Mecánica Invasiva en un centro de referencia de enfermedades respiratorias en la Ciudad de México.

OBJETIVOS ESPECÍFICOS

1. Analizar el riesgo asociado de lesión renal aguda (AKI) en este grupo de pacientes
2. Analizar si existe asociación entre parámetros ventilatorios y los niveles de biomarcadores urinarios de lesión renal
3. Evaluar factores de riesgo asociados al desarrollo de AKI persistente
4. Evaluar factores de riesgo asociados a la necesidad de Terapia de Reemplazo Renal (TRR)
5. Evaluar factores de riesgo asociados a mortalidad

VII. HIPÓTESIS

HIPÓTESIS NULA

No encontraremos asociación entre los valores de la Presión de Distensión (ΔP) y el riesgo de MAKE

HIPÓTESIS ALTERNATIVA

El mantener a los pacientes con SIRA por Covid-19 bajo VMI con una Presión de Distensión (ΔP) < 14 cmH₂O se asociará a un menor riesgo en el desarrollo de MAKE

VIII. MATERIALES Y MÉTODOS

I. POBLACIÓN DE ESTUDIO

Se trata de una cohorte prospectiva y transversal que se llevó a cabo en el mes de septiembre de 2021 en la que se incluyeron pacientes ingresados al servicio de urgencias del INER con diagnóstico de Síndrome de Insuficiencia Respiratoria Aguda (SIRA) secundaria a SARS-CoV-2, mayores de 18 años, con necesidad de ventilación mecánica invasiva en las primeras 6 horas posteriores a su ingreso.

Se excluyeron los pacientes con antecedente de Enfermedad Renal Crónica (ERC), de acuerdo con lo indicado por medio del interrogatorio de los pacientes sobre su historial médico, así como aquellos con registros clínicos incompletos y mujeres embarazadas.

Se definió SIRA ocasionado por SARS-CoV-2 como la presencia de cuadro clínico respiratorio agudo, opacidades bilaterales por radiografía de tórax o tomografía computarizada de tórax que no se expliquen completamente por derrames, colapso lobar o nódulos, una $PaO_2/FiO_2 < 300$ mmHg y necesidad de ventilación mecánica invasiva que requiera una PEEP ≥ 5 cmH₂O (esto en concordancia con los Criterios de Berlín (Matthay et al., 2024)) y un resultado positivo por reacción en cadena de la polimerasa con transcripción inversa (rRT-PCR) para SARS-CoV-2 de muestra obtenida por hisopado orofaríngeo al momento del ingreso a urgencias.

El desenlace primario fue la asociación de la DP como factor de riesgo asociados con el desarrollo de MAKE

El desenlace secundario fueron los factores asociados con el desarrollo de AKI persistente durante las primeras 48 horas después del inicio de la ventilación mecánica invasiva.

Las variables registradas incluyeron variables demográficas y antropométricas, comorbilidades, variables de cuidados críticos, química sanguínea, biometría hemática, marcadores inflamatorios, parámetros ventilatorios, biomarcadores urinarios, fechas de inicio y finalización de la ventilación mecánica invasiva (VMI), días de hospitalización y uso de fármacos vasoactivos

II. PARÁMETROS VENTILATORIOS

Se recabaron los parámetros de ventilación mecánica invasiva establecidos posterior a la titulación de PEEP por método de mejor distensibilidad. Se incluyeron Presión Pico (Ppico), Presión meseta o Presión Plateau (Pplat), Volumen Tidal (VT), Presión Positiva al Final de la Espiración (PEEP) y Presión de Distensión (ΔP), ésta última obtenida de manera indirecta por medio del cálculo establecido en su definición simplificada (Arancibia & Figueroa, s. f.):

$$\Delta P = P_{plat} - PEEP$$

III. DETERMINACIÓN DE BIOMARCADORES

Se recolectaron muestras de orina posteriores a la titulación de PEEP por mejor distensibilidad. La orina se congeló a $-80\text{ }^{\circ}\text{C}$ dentro de los primeros 30 minutos después de la recolección de la muestra. Las concentraciones urinarias de IGFBP7 y TIMP-2 se determinaron utilizando kits ELISA disponibles comercialmente (kit ELISA Human TIMP-2 Quantikine, R&D, Minneapolis, Minnesota; kit ELISA Human IGFBP7, Abcam, Cambridge, Reino Unido) siguiendo las instrucciones manuales. Las placas de ELISA se leyeron a O.D. de 450 y los cálculos se realizaron según la señal dada por la curva estándar de cada kit. Las determinaciones de NGAL se realizaron utilizando el kit NGAL (Abbott, Chicago, Illinois) de acuerdo con las instrucciones del manual y utilizando el analizador Abbott™ ARCHITECT™. Las determinaciones de IL-6 en orina se midieron utilizando el kit ELISA Human IL-6 de Alta Sensibilidad, Catálogo: BMS213-2HS, de acuerdo con las instrucciones del manual.

IV. ANÁLISIS ESTADÍSTICO

Realizamos estadísticas descriptivas que incluyen medias y desviaciones estándar para variables continuas distribuidas normalmente, medianas y rangos intercuartílicos para distribuciones no paramétricas y proporciones para variables categóricas. Las comparaciones de individuos que desarrollaron MAKE y AKI persistente durante la hospitalización versus aquellos sin MAKE y AKI persistente se realizaron mediante la prueba de chi-cuadrado para variables categóricas y la U de Mann-Whitney para variables continuas. Para NGAL, se calculó el área bajo la curva de características operativas del

receptor (AUC) con intervalos de confianza del 95%, se seleccionó el mejor punto de corte teniendo en cuenta la mejor sensibilidad y se especificó utilizando la muestra de orina recolectada después de la titulación de PEEP. Se utilizó un análisis de regresión logística para identificar la asociación entre las covariables relevantes con MAKE a los 30 días y AKI persistente. Las variables se ingresaron en los modelos cuando el nivel alfa del factor de riesgo fue $<0,20$ en el análisis univariado. La edad y el sexo estaban en los modelos independientemente del nivel alfa.

Todas las pruebas estadísticas fueron bilaterales y los valores de p bilaterales $\leq 0,05$ se consideraron estadísticamente significativos. El análisis se realizó utilizando el software SPSS v 27.0.

IX. DEFINICIONES

LESIÓN RENAL AGUDA (AKI)

La identificación, diagnóstico y clasificación se llevaron a cabo de acuerdo a los criterios descritos por la Kidney Disease Improving Global Outcomes (KDIGO) en donde se define como la presencia de cualquiera de las siguientes condiciones:

- “Aumento en el valor de la creatinina sérica mayor o igual a 0.3 mg/dL en 48 horas
- Aumento en la creatinina sérica mayor o igual a 1.5 veces el valor inicial en los 7 días previos
- Volumen Urinario <0.5 ml/kg/h por 6 horas”

(Levey et al., 2020)

LESIÓN RENAL AGUDA (AKI) PERSISTENTE

Lesión Renal Aguda que no remite posterior a las 48 horas de su desarrollo. (Kellum, 2015)

EVENTOS ADVERSOS RENALES MAYORES (MAKE)

Desenlace compuesto por muerte, necesidad de Terapia de Reemplazo Renal y AKI persistente (Maeda et al., 2024)

SÍNDROME DE INSUFICIENCIA RESPIRATORIA AGUDA (SIRA)

De acuerdo a lo establecido en los criterios de Berlín: “opacidades bilaterales por radiografía de tórax o tomografía computarizada de tórax que no se expliquen completamente por

derrames, colapso lobar o nódulos, una $PaO_2/FiO_2 < 300$ mmHg y necesidad de ventilación mecánica invasiva que requiera una PEEP ≥ 5 cmH₂O” (Matthay et al., 2024)

METAS DE PROTECCIÓN PULMONAR

Presión plateau (Pplat) < 30 cmH₂O, Presión de Distensión < 15 cmH₂O, Volúmenes Tadales de 6-8 ml/kg de peso predicho, PEEP 5-15 cmH₂O (Beitler, 2020)

X. CONSIDERACIONES ÉTICAS

La Junta de Revisión Institucional aprobó el estudio (Aprobación No. C26-20) y se obtuvo el consentimiento informado por escrito de todos los pacientes.

Los datos fueron tomados del expediente físico y electrónico. Al tratarse de un estudio observacional, no se llevó a cabo ninguna intervención.

XI. RESULTADOS

Durante el periodo comprendido por el mes de septiembre del 2021, llegaron 45 pacientes mayores de 18 años que tuvieron prueba rRT-PCR positiva para SARS-Cov-2, que cumplieron criterios para SIRA y que se manejaron con ventilación mecánica invasiva en las primeras 6 horas. De esta forma se incluyeron estos 45 pacientes quienes dieron su consentimiento informado para participar en el estudio. Posteriormente se dividieron en 2 grupos para su análisis: 1) Pacientes con MAKE vs No MAKE (Tabla 1) y 2) Pacientes con AKI persistente y pacientes con AKI transitorio (Tabla 2).

Características poblacionales de los pacientes con desenlace asociado a MAKE

Del total de 45 pacientes incluidos, 30 fueron hombres (66.67%), la media de edad fue de 57.73 años, en el grupo de los pacientes que cursaron con MAKE, la media de edad fue mayor con 63.40 años ($p < 0.001$). 19 tenían hipertensión arterial sistémica de los cuales 13 desarrollaron MAKE, 11 tenían Diabetes de los cuales, 10 desarrollaron MAKE, sin embargo, ambas comorbilidades sin significancia estadística por valor de p .

La media de nivel de BUN fue significativamente mayor en el grupo de pacientes de desarrollaron MAKE con niveles de 29.56 mg/dL y mientras que en el grupo No MAKE fue de 20.23 mg/dL ($p 0.005$).

Marcadores como la Troponina, que mostró diferencia en aquellos pacientes con MAKE con una mediana de 43.4 pg/ml (RIC 8.85-70.75; $p < 0.001$) y el BNP con una mediana de 99 pg/ml (RIC 40.8-252.8; $p < 0.008$), se corresponden con el compromiso hemodinámico en estos pacientes críticamente enfermos.

De los biomarcadores renales, el único que mostró diferencia significativa fue el IGFB7 con una media en el grupo de MAKE de 36.34 ng/ml con una $p 0.013$.

La saturación de oxígeno fue significativamente menor en el grupo de MAKE con una media de 88.75% y $p 0.019$.

De los parámetros ventilatorios, llama la atención que en su mayoría hubo significancia estadística con respecto a valores por encima de las metas de protección pulmonar propuestas que se presentaron en el grupo de MAKE, principalmente de la Presión de Distensión que tuvo una media de 16.25 y $p < 0.001$. En cuanto a la distensibilidad estática,

menores valores fueron evidenciados en el grupo de MAKE, con una media de 25.41 ml/cmH₂O y p <0.001.

Dos variables cruciales en la determinación del equilibrio ácido base mostraron también significancia estadística, las cuales van en relación una con la otra en el caso de acidosis respiratoria, la primera, es el pH con una media de 7.26 y p 0.009, y segundo, la presión parcial de dióxido de carbono la cual se mostró incrementada en el grupo de MAKE con una media de 55.49 mmHg y p 0.023.

El valor de volumen urinario previo a la muestra fue esperadamente contundente, viéndose significativamente disminuido en el grupo de MAKE con una media de 721.4 ml y p <0.001. Una mayor cantidad de pacientes en pronó desarrollaron MAKE, de un total de 32 pacientes que fueron sometidos a esta maniobra, 26 desarrollaron MAKE (p 0.030)

En cuanto a desenlaces, observamos que hubo más pacientes que lograron retirarse de la VMI en el grupo de No MAKE, del total de 23 pacientes extubados, 13 pertenecieron al grupo No MAKE (p <0.001). Los días de VMI no se vieron influidos entre grupos. Es sumamente llamativo que de los 22 pacientes que fallecieron, todos pertenecían al grupo de pacientes que desarrollaron MAKE (p <0.001)

Tabla 1. Características poblacionales de los pacientes con desenlace asociado a MAKE

	TOTAL N=45	MAKE N=32	NO MAKE N=13	P
^a Sexo, hombre	30 (66.67)	19 (42.22)	11 (24.4)	0.165
Edad, años	57.73 (18.64)	63.40 (16.00)	43.76 (17.76)	<0.001
Peso, kg	77.22 (16.25)	76.06 (14.65)	80.07 (20.03)	0.459
*Talla, cm	163.7 (11.39)	161.6 (10.17)	168.8 (12.97)	0.054
IMC, kg/m ²	28.69 (5.423)	29.03 (5.756)	27.86 (4.605)	0.519
Comorbilidades				
^a HAS	19 (42.22)	13 (28.89)	6 (13.3)	0.751
^a Diabetes	11 (24.44)	10 (22.22)	1 (2.2)	0.136
^a Cardiopatía	3 (6.67)	3 (6.67)	0 (0)	0.546
^a Enfermedad Tiroidea	1 (2.22)	1 (2.22)	0 (0)	1.000
^a VIH	3 (6.67)	2 (4.44)	1 (2.2)	1.000
^a Otras	2 (4.44)	2 (4.44)	0 (0)	1.000
Laboratorios				
Leucocitos, 10 ³ /mm ³	14.56 (7.088)	15.37 (7.363)	12.56 (6.171)	0.232
Neutrófilos, 10 ³ /mm ³	13.04 (6.641)	13.76 (6.851)	11.25 (5.964)	0.254
Linfocitos, 10 ³ /mm ³	0.862 (0.699)	0.893 (0.806)	0.784 (0.328)	0.641
*Eosinófilos, 10 ³ /mm ³	0 (0-0)	0 (0-0)	0 (0-0)	0.259

Hemoglobina, g/dL	14.37 (1.681)	14.33 (1.746)	14.48 (1.573)	0.784
Hto, %	43.07 (5.317)	42.96 (5.712)	43.35 (4.389)	0.824
Plaquetas, 10 ³ /mm ³	273.1 (98.35)	286.8 (105.7)	239.6 (69.65)	0.146
Sodio, mmol/L	137.2 (5.711)	137 (6.195)	137.6 (4.479)	0.717
Potasio, mmol/L	4.315 (0.663)	4.341 (0.743)	4.250 (0.422)	0.682
Cloro, mmol/L	101.3 (6.080)	101.0 (6.760)	102.2 (4.044)	0.555
Calcio, mg/dL	8.06 (0.572)	8.068 (0.619)	8.038 (0.459)	0.874
Magnesio, mg/dL	2.204 (0.343)	2.231 (0.372)	2.138 (0.256)	0.417
Fósforo, mg/dL	3.944 (1.196)	4.096 (1.334)	3.569 (0.661)	0.085
Glucosa, mg/dL	170.6 (92.17)	184.8 (96.57)	135.9 (72.23)	0.108
HbA1C, %	6.732 (2.234)	7.113 (2.496)	5.915 (1.336)	0.251
Urea, mg/dL	58.91 (29.73)	63.43 (33.09)	47.76 (14.91)	0.110
BUN, mg/dL	26.86 (14.02)	29.56 (15.49)	20.23 (5.847)	0.005
Creatinina sérica, mg/dL	1.048 (0.499)	1.140 (0.546)	0.829 (0.270)	0.058
*Cr Basal, mg/dL	0.65 (0.43-0.79)	0.68 (0.43-0.865)	0.56 (0.4-0.7)	0.143
DHL, U/L	635.5 (279.6)	657.8 (264.1)	580.5 (319.2)	0.407
CPK, U/L	142.6 (193.9)	122.1 (112.5)	193.1 (318.2)	0.270
*VSG, mm/hr	33 (20-50)	33.5 (18-50)	32 (28-44)	0.887
*Ferritina, ng/ml	1135.11 (453-1914.19)	1118.8 (443.26-1667.28)	1135.11 (701.67-2923)	0.575
*DD, ng/ml	2.31 (0.475-6.065)	2.62 (0.545-5.95)	1.195 (0.43-7.425)	0.654
Procalcitonina, ng/ml	0.415 (0.536)	0.451 (0.603)	0.326 (0.319)	0.483
^a Procalcitonina >0.5 ng/ml	10 (22.22)	8 (17.78)	2 (4.4)	0.698
PCR, mg/dL	17.05 (7.944)	16.96 (7.759)	17.27 (8.756)	0.910
*Troponina, pg/ml	16.3 (4.8-64.6)	43.4 (8.85-70.75)	3 (2.4-7.1)	<0.001
*BNP, pg/ml	62.9 (30.2-197.2)	99 (40.8-252.8)	34.75 (13.7-62.2)	0.008
*TP, seg	15.6 (14.2-17.4)	15.85 (14.9-18.1)	14.45 (13.85-16.35)	0.089
TTPa, seg	43.97 (14.54)	44.75 (16.50)	41.90 (7.226)	0.569
*INR	1.14 (1.03-1.275)	1.145 (1.095-1.325)	1.05 (1.005-1.195)	0.087
Fibrinógeno, mg/dL	728.6 (430.4)	740.1 (493.4)	694.4 (128.3)	0.775
pO ₂ , mmHg	71.26 (20.65)	69.45 (20.14)	75.71 (22.05)	0.362
*HCO ₃ , mmol/L	22.2 (20.3-24.8)	22 (20.05-23.25)	23.2 (22-25)	0.354
Biomarcadores Renales				
IGFBP7, ng/ml	29.32 (43.49)	36.34 (49.54)	12.02 (11.73)	0.013
TIMP-2, ng/ml	7.356 (7.641)	7.493 (8.231)	7.029 (6.297)	0.857
*IL-6, pg/ml	0.716 (0.305-1.906)	1.568 (0.378-2.205)	0.413 (0.238-1.017)	0.071

*((TIMP2)(IGFBP7)/1000	0.0549 (0.0124-0.295)	0.097 (0.016- 0.331)	0.045 (0.011- 0.163)	0.263
*NGAL	24.7 (8.8-82.2)	46.25 (9.55- 105.15)	13 (7.4-24.7)	0.068
Signos Vitales				
SatO ₂ , %	90.02 (7.043)	88.75 (7.647)	93.27 (3.797)	0.019
PAM, mmHg	75.76 (7.892)	75.71 (7.023)	75.9 (10.39)	0.950
*FC, lpm	80 (70-100)	80 (72-100)	80.5 (67-87)	0.772
Parámetros ventilatorios				
*PEEP, cmH ₂ O	8 (8-12)	8 (6.5-12)	10 (8-12)	0.241
Vol, ml	394.5 (64.97)	382.1 (63.12)	425.5 (61.29)	0.049
Ppico, cmH ₂ O	27.41 (6.040)	28.83 (5.614)	24.15 (5.913)	0.018
Pplat, cmH ₂ O	24.6 (4.919)	25.68 (4.855)	21.92 (4.112)	0.018
DP, cmH ₂ O	14.87 (5.452)	16.25 (5.781)	11.46 (2.221)	<0.001
^a DP > 14, cmH ₂ O	17 (37.78)	16 (35.56)	1 (2.2)	0.015
Cstat, ml/cmH ₂ O	29.02 (9.687)	25.41 (7.774)	37.91 (8.224)	<0.001
VARIABLES DE CUIDADOS CRÍTICOS				
pH	7.296 (0.119)	7.267 (0.122)	7.368 (0.076)	0.009
pCO ₂ , mmHg	52.34 (18.39)	55.49 (20.02)	44.58 (10.65)	0.023
PaO ₂ /FiO ₂ , mmHg	132.0 (58.07)	123.5 (62.30)	153.1 (40.79)	0.069
Uresis previo a muestra, ml	925.4 (689.1)	721.4 (558.1)	1427. (743.1)	0.001
Balance, ml	1211. (917.6)	1351. (984.4)	866.3 (634.5)	0.109
*SOFA	8 (8-9)	8 (8-9)	8 (8-9)	0.822
^a Norepinefrina	18 (40)	14 (31.11)	4 (8.9)	0.514
^a Vasopresina	1 (2.22)	1 (2.22)	0 (0)	1.000
^a Prono	32 (71.11)	26 (57.78)	6 (13.3)	0.030
Desenlaces				
^a Extubación	23 (51.11)	10 (22.22)	13 (28.9)	<0.001
Días VMI	17 (9-28)	17 (9.5-27)	16 (9-42)	0.191
^a Muerte	22 (48.89)	22 (48.89)	0 (0)	<0.001

Variables expresadas en media y desviación estándar.

*Variables expresadas en mediana y rango intercuartil.

+Las comparaciones entre grupos se realizaron mediante la prueba de T de student para variables no paramétricas y la U de Mann-Whitney para variables continuas.

^a Variables categóricas analizadas por prueba de Fisher

Se señalan en negritas valores de p < 0.05

Abreviaciones: MAKE, Mayor Adverse Kidney Events; IMC, Índice de Masa Corporal; HAS, Hipertensión Arterial Sistémica; Hto, Hematocrito; Cr Basal, Creatinina basal; LDH, Deshidrogenasa láctica; CPK, Creatinofosfoquinasa; VSG, Velocidad de Sedimentación Globular; DD, Dímero D; PCR, Proteína C Reactiva; BNP, Péptido Natriurético Auricular tipo B; TP, Tiempo de Protrombina; TTPa, Tiempo de Tromboplastina Parcial; INR, Índice Normalizado Internacional; pO₂, Presión Parcial de Oxígeno; HCO₃, Bicarbonato de Sodio; IGFBP7, Proteína 7 fijadora del factor de crecimiento similar a la insulina (Insulin like growth factor binding protein 7); TIMP-2, Inhibidor tisular de metaloproteinasas-2; IL-6, Interleucina

6; NGAL, Lipocalina asociada a la gelatinasa de neutrófilos; SatO₂, Saturación de Oxígeno; PAM, Presión Arterial Media; FC, Frecuencia Cardíaca; PEEP, Presión Positiva al final de la Espiración; Vol, Volumen Tidal; Ppico, Presión Pico; Pplat, Presión Plateau; DP, Driving Pressure; Cstat, Distensibilidad Estática; pCO₂, Presión Parcial de Dióxido de Carbono; PaO₂/FiO₂, Presión parcial de oxígeno/ Fracción inspirada de oxígeno; SOFA, Evaluación secuencial de la insuficiencia orgánica.

Características poblacionales de los pacientes con desenlace asociado a AKI persistente

En este grupo, la única característica poblacional que mostró significancia estadística fue la edad, en donde se observó que aquellos pacientes con AKI persistente tenían edades mayores (Media de 67.18 años; $p < 0.001$).

El total de pacientes con HAS fue de 19, la mayor cantidad de estos desarrollaron AKI persistente (13; $p 0.036$). Ninguna otra comorbilidad mostró significancia. Pese a que la diabetes no mostró diferencias, los niveles de glucosa una vez hospitalizados sí se observaron más elevados en el grupo que desarrolló AKI con un valor medio de 207.4 mg/dL ($p 0.009$).

A diferencia del grupo de pacientes con MAKE, y de manera esperable al ser el AKI persistente solo un componente de nuestro desenlace principal, los valores de Urea, BUN, Creatinina sérica y Creatinina Basal, sí mostraron diferencias significativas.

Niveles de Procalcitonina mayores de 0.5 ng/ml también se mostraron más frecuentes en el grupo que desarrolló AKI persistente ($p 0.035$).

Marcadores cardíacos como Troponina (media 55.45 pg/ml; $p < 0.001$) y BNP (media 149.4 pg/ml; $p 0.031$) también se vieron más elevados en el grupo de AKI persistente, esto es consistente con lo ya observado en el grupo de MAKE.

De los biomarcadores renales, llama la atención que para AKI persistente se mostraron con mayor significancia IL-6 (mediana 1.740 RIC 0.018-0.498; $p 0.037$) y NGAL (mediana 59.4 RIC 22.5-121.3; $p 0.002$), a diferencia del grupo de MAKE en el que IGFBP7 fue el único en mostrar diferencia significativa.

A las 48 horas, parece no verse aún reflejado el impacto de los parámetros ventilatorios puesto que únicamente la Cstat mostró diferencia significativa, con menor valor en aquellos pacientes con AKI persistente ($p 0.031$).

Tabla 2. Características poblacionales de los pacientes con desenlace de AKI Persistente

	TOTAL N=45	AKI PERSISTENTE N=22	AKI TRANSITORIO N=23	p
^a Sexo, hombre	30 (66.67)	13 (59.09)	17 (73.91)	0.353
Edad, años	57.73 (18.64)	67.1818 (15.7952)	48.6956 (16.7967)	<0.001
Peso, kg	77.22 (16.25)	76.5454 (16.0911)	77.8695 (16.7421)	0.788
*Talla, cm	163.7 (11.39)	162.590 (9.45495)	164.826 (13.1032)	0.517
IMC, kg/m ²	28.69 (5.423)	28.7663 (6.03387)	28.6304 (4.90595)	0.934
Comorbilidades				
^a HAS	19 (42.22)	13 (59.09)	6 (26.09)	0.036
^a Diabetes	11 (24.44)	8 (36.36)	3 (13.04)	0.091
^a Cardiopatía	3 (6.67)	2 (9.09)	1 (4.35)	0.608
^a Enfermedad Tiroidea	1 (2.22)	0 (0)	1 (4.35)	1.000
^a VIH	3 (6.67)	1 (4.55)	2 (8.7)	1.000
^a Otras	2 (4.44)	1 (4.55)	1 (4.35)	1.000
Laboratorios				
Leucocitos, 10 ³ /mm ³	14.56 (7.088)	15.8581 (7.83122)	13.3256 (6.21927)	0.235
Neutrófilos, 10 ³ /mm ³	13.04 (6.641)	14.2318 (7.10622)	11.9052 (6.10228)	0.244
Linfocitos, 10 ³ /mm ³	0.862 (0.699)	0.89090 (0.95014)	0.83478 (0.34059)	0.796
*Eosinófilos, 10 ³ /mm ³	0 (0-0)	0 (0-0)	0 (0-0)	0.546
Hemoglobina, g/dL	14.37 (1.681)	14.3495 (1.69352)	14.4086 (1.70796)	0.908
Hto, %	43.07 (5.317)	43.1259 (5.97272)	43.0265 (4.74384)	0.951
Plaquetas, 10 ³ /mm ³	273.1 (98.35)	266.604 (99.1999)	279.443 (99.3419)	0.667
Sodio, mmol/L	137.2 (5.711)	136.818 (7.18885)	137.565 (3.95228)	0.671
Potasio, mmol/L	4.315 (0.663)	4.36863 (0.89281)	4.26434 (0.33734)	0.612
Cloro, mmol/L	101.3 (6.080)	101 (7.84371)	101.739 (3.86378)	0.693
Calcio, mg/dL	8.06 (0.572)	8.07272 (0.58650)	8.04782 (0.57197)	0.886
Magnesio, mg/dL	2.204 (0.343)	2.24545 (0.40558)	2.16521 (0.27404)	0.444
Fósforo, mg/dL	3.944 (1.196)	4.19545 (1.53730)	3.70434 (0.69705)	0.181
Glucosa, mg/dL	170.6 (92.17)	207.454 (108.256)	135.521 (56.2331)	0.009
HbA1C, %	6.732 (2.234)	7.55363 (2.79541)	5.91090 (1.08762)	0.093
Urea, mg/dL	58.91 (29.73)	74 (34.0321)	44.4782 (14.7274)	0.001
BUN, mg/dL	26.86 (14.02)	34.4545 (15.9932)	19.6086 (6.06584)	<0.001
Creatinina sérica, mg/dL	1.048 (0.499)	1.31761 (0.58131)	0.80304 (0.22040)	0.001
*Cr Basal, mg/dL	0.65 (0.43-0.79)	0.725 (0.51-1.13)	0.56 (0.39-0.7)	0.022
DHL, U/L	635.5 (279.6)	732.940 (263.155)	542.296 (267.923)	0.020
CPK, U/L	142.6 (193.9)	150.181 (121.838)	135.434 (246.881)	0.802
*VSG, mm/hr	33 (20-50)	45 (18-50)	30.5 (26.5-47)	0.576
*Ferritina, ng/ml	1135.11 (453-1914.19)	1213.19 (453-1479.56)	1094.5 (340.91-2294.42)	0.979
*DD, ng/ml	2.31 (0.475-6.065)	3.445 (0.71-6)	1.195 (0.42-6.13)	0.149
Procalcitonina, ng/ml	0.415 (0.536)	0.57318 (0.69293)	0.26478 (0.26236)	0.061

^a Procalcitonina >0.5 ng/ml	10 (22.22)	8 (36.36)	2 (8.7)	0.035
PCR, mg/dL	17.05 (7.944)	16.8895 (7.65644)	17.2095 (8.38686)	0.897
*Troponina, pg/ml	16.3 (4.8-64.6)	55.45 (16.5-86.4)	5.5 (2.5-14.9)	<0.001
*BNP, pg/ml	62.9 (30.2-197.2)	149.4 (31.3-319.8)	55 (18.4-81.4)	0.031
*TP, seg	15.6 (14.2-17.4)	15.55 (14.8-18.2)	15.7 (14.2-16.9)	0.496
TTPa, seg	43.97 (14.54)	46.1227 (18.9853)	41.8363 (7.93596)	0.337
*INR	1.14 (1.03-1.275)	1.135 (1.09-1.33)	1.14 (1.03-1.24)	0.438
Fibrinógeno, mg/dL	728.6 (430.4)	765.15 (598.738)	692.2 (137.676)	0.598
pO ₂ , mmHg	71.26 (20.65)	72.9272 (22.1463)	69.6652 (19.4922)	0.602
*HCO ₃ , mmol/L	22.2 (20.3-24.8)	21.75 (19.8-22.8)	22.8 (20.5-26)	0.112
Biomarcadores				
Renales				
IGFBP7, ng/ml	29.32 (43.49)	38.4562 (46.9400)	20.5822 (38.9419)	0.171
TIMP-2, ng/ml	7.356 (7.641)	7.59803 (8.15667)	7.11425 (7.27397)	0.837
*IL-6, pg/ml	0.716 (0.305- 1.906)	1.740 (0.385- 4.330)	0.480 (0.289-1.590)	0.037
*((TIMP2)(IGFBP7)/1000	0.0549 (0.0124- 0.295)	0.107 (0.018- 0.498)	0.038 (0.011-0.166)	0.152
*NGAL	24.7 (8.8-82.2)	59.4 (22.5-121.3)	9.2 (6-26.6)	0.002
Signos Vitales				
SatO ₂ , %	90.02 (7.043)	89.95 (7.38757)	90.1052 (6.86290)	0.946
PAM, mmHg	75.76 (7.892)	74.15 (6.28511)	77.5555 (9.21777)	0.198
*FC, lpm	80 (70-100)	84.5 (72-98)	77 (70-103)	0.811
Parámetros ventilatorios				
*PEEP, cmH ₂ O	8 (8-12)	9 (7-12)	8 (8-12)	0.844
Vol, ml	394.5 (64.97)	377.761 (60.8891)	411.333 (65.9904)	0.094
Ppico, cmH ₂ O	27.41 (6.040)	28.4285 (4.83292)	26.4545 (6.98111)	0.289
Pplat, cmH ₂ O	24.6 (4.919)	25.4090 (4.15908)	23.8260 (5.53215)	0.286
DP, cmH ₂ O	14.87 (5.452)	15.4227 (5.12658)	14.3478 (5.81228)	0.515
^a DP > 14, cmH ₂ O	17 (37.78)	11 (50)	6 (26.09)	0.130
Cstat, ml/cmH ₂ O	29.02 (9.687)	25.8954 (6.94093)	32.0252 (11.0679)	0.031
Variables de Cuidados Críticos				
pH	7.296 (0.119)	7.25727 (0.12903)	7.33434 (0.09880)	0.029
pCO ₂ , mmHg	52.34 (18.39)	57.3363 (20.8871)	47.5608 (14.5455)	0.074
PaO ₂ /FiO ₂ , mmHg	132.0 (58.07)	121.145 (59.3509)	142.543 (56.1222)	0.221
Uresis previo a muestra, ml	925.4 (689.1)	689.409 (544.757)	1151.26 (746.674)	0.023
Balance, ml	1211. (917.6)	1351.38 (1121.22)	1077.34 (667.547)	0.322
*SOFA	8 (8-9)	8 (8-9)	8 (8-9)	0.291
^a Norepinefrina	18 (40)	7 (31.82)	11 (47.83)	0.365
^a Vasopresina	1 (2.22)	1 (4.55)	0 (0)	0.489
^a Prono	32 (71.11)	18 (81.82)	14 (60.87)	0.189

Desenlaces				
^a Extubación	23 (51.11)	10 (45.45)	13 (56.52)	0.556
Días VMI	17 (9-28)	20.5 (10-48)	15 (6-28)	0.191
^a Muerte	22 (48.89)	12 (54.55)	10 (43.48)	0.556

Variables expresadas en media y desviación estándar.

*Variables expresadas en mediana y rango intercuartil.

+Las comparaciones entre grupos se realizaron mediante la prueba de T de student para variables no paramétricas y la U de Mann-Whitney para variables continuas.

^a Variables categóricas analizadas por prueba de Fisher

Se señalan en negritas valores de $p < 0.05$

Abreviaciones: MAKE, Mayor Adverse Kidney Events; IMC, Índice de Masa Corporal; HAS, Hipertensión Arterial Sistémica; Hto, Hematocrito; Cr Basal, Creatinina basal; LDH, Deshidrogenasa láctica; CPK, Creatinfofoquinasa; VSG, Velocidad de Sedimentación Globular; DD, Dímero D; PCR, Proteína C Reactiva; BNP, Péptido Natriurético Auricular tipo B; TP, Tiempo de Protrombina; TTPa, Tiempo de Tromboplastina Parcial; INR, Índice Normalizado Internacional; pO₂, Presión Parcial de Oxígeno; HCO₃, Bicarbonato de Sodio; IGFBP7, Proteína 7 fijadora del factor de crecimiento similar a la insulina (Insulin like growth factor binding protein 7); TIMP-2, Inhibidor tisular de metaloproteinasas-2; IL-6, Interleucina 6; NGAL, Lipocalina asociada a la gelatinasa de neutrófilos; SatO₂, Saturación de Oxígeno; PAM, Presión Arterial Media; FC, Frecuencia Cardiaca; PEEP, Presión Positiva al final de la Espiración; Vol, Volumen Tidal; Ppico, Presión Pico; Pplat, Presión Plateau; DP, Driving Pressure; Cstat, Distensibilidad Estática; pCO₂, Presión Parcial de Dióxido de Carbono; PaO₂/FiO₂, Presión parcial de oxígeno/ Fracción inspirada de oxígeno; SOFA, Evaluación secuencial de la insuficiencia orgánica.

Factores de Riesgo para el desarrollo de MAKE

Realizamos de manera inicial un análisis de regresión logística univariado en relación al desenlace de MAKE. Una mayor edad confirió un OR de 1.072 para el desarrollo de MAKE ($p < 0.004$), la Uresis previa a la muestra, variable que siempre mostró diferencia estadística en las tablas poblacionales tanto de MAKE como de AKI, aquí arrojó un OR de 0.99 ($p < 0.005$) con una p estadísticamente significativa, sin embargo, con un intervalo muy corto y OR muy limítrofe con la unidad como para poder aseverarse como factor protector.

Con respecto a biomarcadores urinarios, la variable dicotómica de NGAL >40 mostró claramente un incremento en el riesgo para desarrollo de MAKE por un OR 6.22 y $p < 0.031$.

Los parámetros ventilatorios que se encontraron como factores protectores a menor nivel, fueron la Presión de Distensión y Pplat. La distensibilidad estática, cuya disminución se ve determinada por altos valores de DP, se mostró como factor de protector a mayores valores de esta por un OR de 0.826 (0.743-1.020) y $p < 0.002$.

La Presión de Distensión, de manera dicotómica con valores mayores de 14 (escogido de esta manera de acuerdo con los últimos estudios que han demostrado su impacto en la

mortalidad, como el LUNG SAFE) es de manera contundente un factor de riesgo para el desarrollo de MAKE por un OR de 12.000.

Tabla 3. Factores de Riesgo para el desarrollo de MAKE

	No Ajustado OR (95% IC)	p
Sexo, hombre	0.266 (0.50-1.403)	0.118
Edad, años	1.072 (1.022-1.124)	0.004
Diabetes	0.183 (0.021-1.610)	0.126
Uresis previo a muestra, ml	0.998 (0.997-0.999)	0.005
BNP, pg/ml	1.012 (0.999-1.025)	0.062
BUN, mg/dL	1.085 (0.998-1.179)	0.055
IGFBP7, ng/ml	1.038 (0.988-1.091)	0.138
IL-6, pg/ml	1.913 (0.902-4.053)	0.091
NGAL >40	6.233 (1.186-32.748)	0.031
NGAL	1.016 (0.996-1.036)	0.125
pH	<0.001 (<0.001-0.198)	0.016
SatO2, %	0.871 (0.743-1.020)	0.087
pCO2, mmHg	1.045 (0.994-1.100)	0.085
Pplat, cmH2O	1.217 (1.024-1.445)	0.025
DP, cmH2O	1.361(1.059-1.749)	0.016
Cstat, ml/cmH2O	0.826 (0.734-0.930)	0.002
Vol, ml	0.998 (0.976-1.000)	0.058
Ppico, cmH2O	1.168 (1.018-1.339)	0.027
Prono	0.198 (0.048-0.807)	0.024
DP > 14, cmH2O	12.000 (1.392-103.480)	0.024

Análisis de regresión logística Univariado
 Abreviaciones: OR, Odds Ratio; BUN, Nitrógeno Uréico en sangre; Pplat, Presión Plateau; DP, Driving Pressure; Cstat, Distensibilidad Estática; Vol, Volumen Tidal; Ppico, Presión Pico; SatO2, Saturación de Oxígeno; pH, Potencial Hidrógeno; pCO2, Presión Parcial de Dióxido de Carbono; IGFBP7, Proteína 7 fijadora del factor de crecimiento similar a la insulina (Insulin like growth factor binding protein 7); BNP, Péptido Natriurético Auricular tipo B; IL-6, Interleucina 6; NGAL, Lipocalina asociada a la gelatinasa de neutrófilos;

Factores de Riesgo para el desarrollo de AKI persistente

En el análisis univariado en el grupo de pacientes con relación al desenlace de AKI persistente, únicamente la variable de sexo no fue estadísticamente significativa. Dentro de los parámetros ventilatorios, se escogió Cstat para el análisis ya que fue el que mostró

significancia en la tabla poblacional para el grupo que desarrolló AKI. De todos los biomarcadores urinario de lesión renal, resulta NGAL >40 como factor de riesgo por un OR de 10.179 (2.503 – 41.386) y $p < 0.001$.

Tabla 4. Factores de Riesgo para el desarrollo de AKI Persistente

	No Ajustado OR (95% CI)	p
Edad, años	1.071 (1.024 - 1.119)	<0.001
Sexo, hombre	0.510 (0.145 - 1.798)	0.302
HAS	0.244 (0.069 - 0.862)	0.025
Uresis previo a muestra, ml	0.999 (0.998 - 1.000)	0.023
Densidad Urinaria, g/ml	0.824 (0.716 - 0.947)	0.002
Glucosa, mg/dL	1.011 (1.002 - 1.021)	0.009
Urea, mg/dL	1.065 (1.019 - 1.113)	0.001
BUN, mg/dL	1.180 (1.058 - 1.317)	<0.001
Creatinina Sérica, mg/dL	61.633 (3.98 - 953.61)	0.001
Creatinina Basal, mg/dL	11.156 (0.98 - 125.86)	0.049
LDH, U/L	1.003 (1.000 - 1.006)	0.02
Troponina, pg/ml	1.039 (1.010 - 1.069)	0.041
BNP, pg/ml	1.007 (1.000 - 1.014)	0.037
Cstat, ml/cmH2O	0.929 (0.865 - 0.997)	0.031
IL-6, pg/ml	1.927 (1.106 - 3.357)	0.007
NGAL	1.014 (0.999 - 1.029)	0.048
NGAL >40	10.179 (2.503 - 41.386)	< 0.001
Procalcitonina >5 ng/ml	6.0 (1.106 - 32.537)	0.029
Análisis de regresión logística univariado Abreviaciones: OR, Odds Ratio; BUN, Nitrógeno Ureico en sangre; LDH, Deshidrogenasa láctica; BNP, Péptido Natriurético Auricular tipo B; Cstat, Distensibilidad Estática; IL-6, Interleucina 6; NGAL, Lipocalina asociada a la gelatinasa de neutrófilos;		

Análisis de regresión logística Multivariado para factores de riesgo de pacientes con relación a MAKE

Procedimos a realizar una regresión logística multivariada con la finalidad de eliminar factores confusores o no en correlación con la plausibilidad biológica. Encontramos que a mayor edad se presente un incremento en el riesgo de MAKE (OR 1.091; IC 95%; 1.011 – 1.177; p 0.025). Los niveles de NGAL no mostraron significancia estadística al cruzar el

intercalo la unidad y con una p no significativa (OR 1.013; IC 95%; 0.984 – 1.043; p 0.389). No obstante, evidenciamos que la Presión de Distensión sí funge como factor de riesgo para el desarrollo de MAKE conforme se incrementa su valor (OR 1.527; IC 95%; 1.003-2.325; p 0.048)

Tabla 5. Análisis Univariado y Multivariado de los factores de riesgo para MAKE

	No ajustado OR (95% CI)	p	Ajustado OR (95% CI)	p
Edad, años	1.072 (1.022-1.124)	0.004	1.091 (1.011-1.177)	0.025
IL-6, pg/ml	1.913 (0.902-4.053)	0.091	1.516 (0.592-3.883)	0.386
NGAL	1.016 (0.996-1.036)	0.125	1.013 (0.984-1.043)	0.389
DP, cmH2O	1.361(1.059-1.749)	0.016	1.527 (1.003-2.325)	0.048
Sexo, hombre	0.266 (0.50-1.403)	0.118	0.571 (0.047-6.882)	0.659

Análisis de regresión logística multivariado ajustado/no ajustado
 Abreviaciones: CI, Intervalo de confianza; OR, Odds Ratio; IL-6, Interleucina 6; NGAL, Lipocalina asociada a la gelatinasa de neutrófilos; DP, Presión de Distensión

Análisis de regresión logística Multivariado para factores de riesgo de pacientes con relación a AKI Persistente

Si bien, el desenlace de AKI persistente se encuentra contenido dentro del desenlace MAKE, nos orienta sobre los cambios que pudiesen presentarse a las primeras 48 horas de la lesión renal. En este caso, a diferencia de MAKE, aquí evidenciamos que los niveles de NGAL por encima de 40, confieren un incremento en el riesgo para desarrollo de AKI persistente (OR 11.729; IC 95%; 2.009 – 68.484; p 0.006). De igual forma, se volvió a evidenciar que la edad, a mayor número, incrementa el riesgo de desenlaces renales.

Tabla 6. Análisis Univariado y Multivariado de los factores de riesgo para AKI Persistente

	No ajustado OR (95% CI)	p value	Ajustado OR (95% CI)	p value
Edad, años	1.071 (1.024-1.119)	0.003	1.067 (1.010-1.127)	0.021
Procalcitonina	6.000 (1.106-32.537)	0.038	3.345 (.446 - 25.075)	0.240
NGAL (40)	10.179 (2.503-41.386)	0.001	11.729 (2.009- 68.484)	0.006
Sexo, Hombre	.510 (0.145-1.798)	0.295	0.503 (0.083-3.039)	0.454

Análisis de regresión logística multivariado ajustado/no ajustado
 Abreviaciones: CI, Intervalo de confianza; OR, Odds Ratio; IL-6, Interleucina 6; NGAL, Lipocalina asociada a la gelatinasa de neutrófilos; DP, Presión de Distensión

Si bien, el desenlace de AKI persistente se encuentra contenido dentro del desenlace MAKE, nos orienta sobre los cambios que pudiesen presentarse a las primeras 48 horas de la lesión renal. En este caso, a diferencia de MAKE, aquí evidenciamos que los niveles de NGAL por encima de 40, confieren un incremento en el riesgo para desarrollo de AKI persistente (OR 11.729; IC 95%; 2.009 – 68.484; p 0.006). De igual forma, se volvió a evidenciar que la edad, a mayor número, incrementa el riesgo de desenlaces renales.

XII. DISCUSIÓN

En nuestro estudio utilizamos a la Presión de Distensión dado que es la variable que forma parte de las estrategias de ventilación pulmonar protectora con mayor evidencia en el impacto en la mortalidad. Desde estudios realizados por Amato hasta el LUNG SAFE en donde se establece un nuevo corte en DP > 14 cmH₂O. De acuerdo con nuestros hallazgos antes expuestos, inferimos que la VILI es el factor que contribuye en el desarrollo de MAKE dado los antecedentes establecidos de la relación pulmón-riñón, no obstante, reconocemos que es difícil diferenciar el componente asociado a la lesión pulmonar del atribuible a la inflamación sistémica que confiere la propia infección por SARS-CoV-2.

Es importante destacar que los parámetros ventilatorios programados en estos pacientes de manera inicial, se realizaron conforme al método de titulación de PEEP por mejor distensibilidad, que per sé, busca meter en rangos de metas de protección pulmonar al paciente, sin embargo, la propia extensión de la enfermedad y afección previa pulmonar del paciente, pueden condicionar que estos objetivos no se logren, pero siempre se priorizará utilizar los parámetros más cercanos a los recomendados para la Ventilación Pulmonar Protectora.

El considerar un desenlace más amplio como lo es MAKE, de quien previamente se ha estudiado su comportamiento en pacientes con Covid-19, nos permite clarificar información sobre la interacción de factores hemodinámicos, AKI y parámetros ventilatorios, así como el impacto en la mortalidad. Con respecto a los desenlaces que encontramos principalmente influenciados por la ausencia de desarrollo de MAKE fueron el lograr la extubación en un mayor número de pacientes y disminución en la mortalidad.

Al realizar el análisis secundario de AKI persistente podemos visualizar los parámetros que se modifican de manera más temprana y de los que probablemente se pudiese hacer uso posteriormente para el desarrollo de estrategias de detección oportuna e intervenciones tempranas. Fue relevante para nosotros la evaluación de los niveles de NGAL urinario en relación con el desenlace de AKI Persistente ya que podría utilizarse como herramienta para predecir dicho desenlace. Una vez más, recaemos en que este estudio e investigaciones

futuras pudiesen servir para desarrollar modelos de predicción que lleven a evitar desenlaces desfavorables de los pacientes.

No obstante, nuestro estudio cuenta con diversas limitaciones, la principal de ellas es el tamaño de muestra reducido, dado que la recaudación de las muestras se llevó durante un solo mes por disponibilidad de los reactivos, lo que conllevó en algunos casos a obtener intervalos muy amplios al momento del análisis logístico. De igual forma, el incluir muchas variables puede ocasionar que más de alguna se encontrase significativa sin que esto sea realmente representativo o vaya acorde a la plausibilidad biológica. El centro en el que llevamos a cabo esta investigación es un centro de tercer nivel de salud y por lo tanto, centro de referencia a nivel nacional en donde se llegaron a concentrar los casos más graves de Covid-19 que no precisamente representan el comportamiento global de la enfermedad, cayendo así en un probable sesgo de selección.

XIII. CONCLUSIONES

Nuestros hallazgos respaldan lo ya conocido sobre la interacción pulmón-riñón, además de que nos permitieron evidenciar a la DP como factor crucial y modificable para el desarrollo de Eventos Adversos Renales Mayores. A su vez, clarificamos el papel de NGAL urinario en el desarrollo de AKI persistente. Lo anterior, sugiere la importancia de proponer estrategias para la intervención temprana que pueden hacer la diferencia en la detención del daño renal y, por consiguiente, mortalidad, estancia hospitalaria y costos de tratamiento. Posteriormente, pudiesen desarrollarse línea de investigación enfocadas al seguimiento más dinámico de pacientes y a mayor plazo con la finalidad de caracterizar parámetros modificables en distintos puntos temporales que impacten en la mejora de los desenlaces de los pacientes.

XIV. BIBLIOGRAFÍA

- Aklilu, A. M., Kumar, S., Nugent, J., Yamamoto, Y., Coronel-Moreno, C., Kadhim, B., Faulkner, S. C., O'Connor, K. D., Yasmin, F., Greenberg, J. H., Moledina, D. G., Testani, J. M., & Wilson, F. P. (2024). COVID-19-Associated Acute Kidney Injury and Longitudinal Kidney Outcomes. *JAMA Internal Medicine*, 184(4), 414-423.
<https://doi.org/10.1001/jamainternmed.2023.8225>
- Amato, M. B. P., Meade, M. O., Slutsky, A. S., Brochard, L., Costa, E. L. V., Schoenfeld, D. A., Stewart, T. E., Briel, M., Talmor, D., Mercat, A., Richard, J.-C. M., Carvalho, C. R. R., & Brower, R. G. (2015). Driving Pressure and Survival in the Acute Respiratory Distress Syndrome. *New England Journal of Medicine*, 372(8), 747-755.
<https://doi.org/10.1056/NEJMsa1410639>
- Arancibia, F., & Figueroa, R. (s. f.). *Daño pulmonar inducido por la ventilación mecánica*.
- Beitler, J. R. (2020). Lung Protection in Acute Respiratory Distress Syndrome: What Should We Target? *Current opinion in critical care*, 26(1), 26-34.
<https://doi.org/10.1097/MCC.0000000000000692>
- Beitler, J. R., Malhotra, A., & Thompson, B. T. (2016). Ventilator-Induced Lung Injury. *Clinics in chest medicine*, 37(4), 633-646. <https://doi.org/10.1016/j.ccm.2016.07.004>
- Darmon, M., Clec'h, C., Adrie, C., Argaud, L., Allaouchiche, B., Azoulay, E., Bouadma, L., Garrouste-Orgeas, M., Haouache, H., Schwebel, C., Goldgran-Toledano, D., Khallel, H., Dumenil, A.-S., Jamali, S., Souweine, B., Zeni, F., Cohen, Y., & Timsit, J.-F. (2014). Acute respiratory distress syndrome and risk of AKI among critically ill patients. *Clinical Journal of the American Society of Nephrology: CJASN*, 9(8), 1347-1353. <https://doi.org/10.2215/CJN.08300813>

- Engström, J., Koozi, H., Didriksson, I., Larsson, A., Friberg, H., Frigyesi, A., & Spångfors, M. (2024). Plasma neutrophil gelatinase-associated lipocalin independently predicts dialysis need and mortality in critical COVID-19. *Scientific Reports*, *14*(1), 6695. <https://doi.org/10.1038/s41598-024-57409-z>
- Kellum, J. A. (2015). Persistent Acute Kidney Injury*. *Critical Care Medicine*, *43*(8), 1785. <https://doi.org/10.1097/CCM.0000000000001102>
- Lentz, S., Roginski, M. A., Montrief, T., Ramzy, M., Gottlieb, M., & Long, B. (2020). Initial emergency department mechanical ventilation strategies for COVID-19 hypoxemic respiratory failure and ARDS. *The American Journal of Emergency Medicine*, *38*(10), 2194-2202. <https://doi.org/10.1016/j.ajem.2020.06.082>
- Levey, A. S., Eckardt, K.-U., Dorman, N. M., Christiansen, S. L., Hoorn, E. J., Ingelfinger, J. R., Inker, L. A., Levin, A., Mehrotra, R., Palevsky, P. M., Perazella, M. A., Tong, A., Allison, S. J., Bockenhauer, D., Briggs, J. P., Bromberg, J. S., Davenport, A., Feldman, H. I., Fouque, D., ... Winkelmayer, W. C. (2020). Nomenclature for kidney function and disease: Report of a Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) Consensus Conference. *Kidney International*, *97*(6), 1117-1129. <https://doi.org/10.1016/j.kint.2020.02.010>
- Maeda, A., Inokuchi, R., Bellomo, R., & Doi, K. (2024). Heterogeneity in the definition of major adverse kidney events: A scoping review. *Intensive Care Medicine*, *50*(7), 1049-1063. <https://doi.org/10.1007/s00134-024-07480-x>
- Matthay, M. A., Arabi, Y., Arroliga, A. C., Bernard, G., Bersten, A. D., Brochard, L. J., Calfee, C. S., Combes, A., Daniel, B. M., Ferguson, N. D., Gong, M. N., Gotts, J. E., Herridge, M. S., Laffey, J. G., Liu, K. D., Machado, F. R., Martin, T. R., McAuley, D. F., Mercat, A., ... Wick, K. D. (2024). A New Global Definition of Acute Respiratory

Distress Syndrome. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*, 209(1), 37-47. <https://doi.org/10.1164/rccm.202303-0558WS>

Silva, B. M., Assis, L. C. S. D., Júnior, M. D. C. B., Gonzalez, N. A. P., Anjos, S. B. D., & Goes, M. A. (2022). Acute kidney injury outcomes in covid-19 patients: Systematic review and meta-analysis. *J Bras Nefrol.*, 44(4), 543-556.

Su, L., Zhang, J., & Peng, Z. (s. f.). The role of kidney injury biomarkers in COVID-19. *Renal Failure*, 44(1), 1280-1288. <https://doi.org/10.1080/0886022X.2022.2107544>

