



**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE
MÉXICO**

FACULTAD DE MEDICINA

**DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO E
INVESTIGACIÓN**

**THE AMERICAN BRITISH COWDRAY MEDICAL CENTER
I.A.P.**

**LESIÓN RENAL AGUDA COMO MARCADOR DE
GRAVEDAD EN PACIENTES HOSPITALIZADOS CON
COVID-19 EN EL CENTRO MÉDICO ABC**

TESIS DE POSGRADO

**QUE PARA OBTENER EL GRADO DE
ESPECIALISTA EN MEDICINA INTERNA**

P R E S E N T A

DR. VICTOR HUGO GÓMEZ JOHNSON

DIRECTOR DE TESIS:

DR. JUAN PABLO HERRERA FÉLIX

PROFESOR TITULAR DEL CURSO:

DR. FRANCISCO MORENO SÁNCHEZ



Ciudad Universitaria **Cd. Mx.**

Julio 2020



Universidad Nacional
Autónoma de México



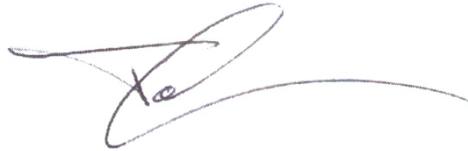
UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

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

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

AUTORIZACIONES

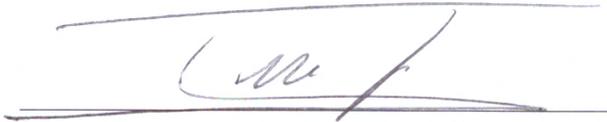


DR. JUAN OSVALDO TALAVERA PINA

Jefe de la División de Enseñanza e Investigación

Centro Médico ABC

División de Estudios de Postgrado Facultad de Medicina U.N.A.M

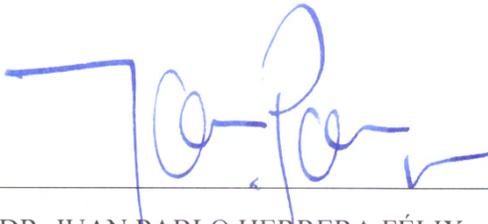


DR. FRANCISCO MORENO SÁNCHEZ

Profesor Titular del Curso de Especialización en Medicina Interna

Centro Médico ABC

División de Estudios de Postgrado Facultad de Medicina U.N.A.M



DR. JUAN PABLO HERRERA FÉLIX

Asesor de tesis

Nefrólogo del Centro Médico ABC

DEDICATORIA

A mi madre, con ser la mitad de lo que eres, me es suficiente.

A mi padre, por siempre impulsar mi carrera.

A mis hermanas, por su ejemplo de excelencia.

A mi cante, por ser mi eje.

AGRADECIMIENTOS

A mis tutores, por su apoyo incondicional y su ejemplo como médicos.

A Gina, Camiro, Toño y Adolfo, por su colaboración al trabajo.

A los pacientes, sin ellos, no somos nada.

ÍNDICE GENERAL

Resumen.....	3
I. Introducción.....	4
II. Marco Teórico.....	4
Antecedentes Coronavirus y Pandemia.....	4
Fisiopatología SARS-CoV-2.....	7
Transmisión SARS-CoV-2.....	7
Cuadro Clínico.....	9
Marcadores de Mortalidad en COVID-19.....	12
Lesión Renal Aguda.....	13
Lesión Renal Aguda y Mortalidad.....	16
Lesión Renal Aguda en Pacientes con COVID-19.....	17
III. Planteamiento del Problema.....	19
Pregunta de Investigación.....	19
IV. Justificación.....	20
VI. Objetivos.....	20
Objetivo Principal.....	20
Objetivos Secundarios.....	20
VII. Hipótesis.....	20
VIII. Material y Metodología.....	21
Diseño de Estudio.....	21
Tamaño de Muestra.....	21
Población de Estudio.....	22
Criterios Inclusión.....	22
Criterios Exclusión.....	22
Variables del Estudio.....	22
Estrategia del Estudio.....	26
Recolección de Datos.....	26
Intervención.....	26
Consentimiento Informado.....	26
Medición de Laboratorios.....	26
Errores de medición.....	26
Análisis Estadístico.....	27
Resultados.....	27
Discusión.....	30

Aspectos Éticos.....	31
Factibilidad del Estudio.....	32
Conflicto de Intereses.....	32
Cronología de Actividades.....	32
IX. Referencias.....	33

ÍNDICE DE TABLAS

Tabla 1. Características Basales de los Pacientes.....	28
Tabla 2. Análisis Univariado para Mortalidad Intrahospitalaria.....	29

ÍNDICE DE FIGURAS

Figura 1. Desenlaces Primarios.....	29
Figura 2. Odds Ratio Ajustado.....	30

RESUMEN

La presencia de Lesión Renal Aguda (LRA) bajo cualquier contexto siempre ha conferido peor pronóstico para el paciente, mayor tiempo de estancia intrahospitalaria, incremento de costos para el sistema de salud y sobretodo efecto detrimental a largo plazo por su relación continua y directa con Enfermedad Renal Crónica (ERC). El espectro de severidad va desde lesión autolimitada hasta daño persistente que amerita el uso de terapia de sustitución renal (TSR). Es indispensable monitorizar la función renal en todos los pacientes hospitalizados, aún más en el contexto de la actual pandemia por SARS-CoV-2, considerando la escasa evidencia disponible acerca del tema hasta el momento, y la nula información en pacientes mexicanos (latinoamericanos).

Se realizó un estudio epidemiológico, cohorte, ambispectivo y analítico, con el objetivo principal de identificar el impacto de la LRA en mortalidad, días de estancia hospitalaria, estancia en cuidados críticos, de igual forma se describirá la necesidad de uso de TSR así como el impacto en la mortalidad de estos pacientes. Realizamos un análisis estadístico descriptivo y exploratorio de los datos y de igual forma medidas de tendencia central y de dispersión con estadísticas paramétricas o no paramétricas según corresponda.

Se incluyeron 284 pacientes, de los cuales 142 presentaron LRA (49.30%) a su ingreso, de éstos, alrededor del 70% fue KDIGO grado 1 y en menor cantidad KDIGO grado 2 y 3. Diez pacientes necesitaron TSR (7.04%), de los cuales el 100% fueron catalogados con LRA KDIGO grado 3. Los pacientes con LRA tenían mayor mortalidad, estancia hospitalaria más prolongada y mayor probabilidad de requerir atención en cuidados críticos. De las 20 muertes (7.04%) registradas en toda la cohorte, 16 pacientes tenían LRA.

El impacto de la LRA en pacientes con COVID-19 es innegable, por lo tanto debemos incorporar estrategias nefroprotectoras tales como el uso mesurado de medicamentos, vigilancia del estado hemodinámico y del balance hídrico de manera rutinaria y estricta.

INTRODUCCIÓN

En Diciembre de 2019 se reportaron en Wuhan, China, los primeros casos de neumonía con un comportamiento atípico. Las investigaciones iniciales encontraron que el común denominador entre los pacientes fue la exposición a un mercado de animales exóticos local, el cual para prevención del brote fue cerrado; sin embargo, la diseminación persona-persona continuó y se aisló una nueva cepa de coronavirus, denominada SARS-CoV-2.

A finales de Enero de 2020 la Organización Mundial de la Salud (OMS) emitió un comunicado donde se ratifica que dichos casos se tratan de una emergencia sanitaria y finalmente el 11 de Marzo de 2020 el Director General de la OMS, Tedros Adhanom Ghebreyesus declara pandemia, la cual al día 5 de mayo ha cobrado la vida de más de 200 mil personas alrededor del mundo y teniendo más de 3 millones de casos confirmados, siendo América el continente con el mayor número de éstos (7) (8); México confirmó su primer caso el 28 de Febrero y ha evolucionado de manera rápida hasta declarar Fase 3 el 21 de Abril de 2020 (9), concentrando la mayoría de éstos en la Ciudad de México y Estado de México (10) (11).

Las manifestaciones clínicas se han centrado principalmente en cuadros pulmonares que pueden cursar con un cuadro de Síndrome de Insuficiencia Respiratoria Aguda (SIRA) confiriendo una alta demanda en Unidades de Cuidado Intensivo y por lo tanto gran mortalidad. Si bien existen reportes acerca de la presencia de Lesión Renal Aguda (LRA) tanto al ingreso hospitalario como durante la evolución del paciente y la mortalidad que ésta conlleva (53), no se puede unificar que dicho síndrome se presente de manera equiparable en todas las poblaciones, he ahí la importancia establecer la aparición de ésta y el pronóstico que confiere en la población mexicana.

MARCO TEÓRICO

ANTECEDENTES CORONAVIRUS Y PANDEMIA

Los coronavirus son virus patógenos capaces de causar enfermedades respiratorias y digestivas en animales y humanos. Pertenecen a la subfamilia *Coronavirinae*, de la gran familia *Coronaviridae* del orden *Nidovirales* (1). Se componen de una cadena única de RNA en sentido positivo, con una longitud

de 26 a 32 kilo-bases, el cual es considerado un genoma grande, son virus encapsulados, es decir, están rodeados de una bicapa lipídica, lo cual facilita su interacción con las membranas celulares animales y humanos (2). Con base en su relación filogenética y estructural se identifican cuatro géneros de esta subfamilia, los Alphacoronavirus, Betacoronavirus, Gammacoronavirus y Deltacoronavirus, siendo los Betacoronavirus aquellos que afectan al tracto respiratorio en humanos (3). Su capacidad patógena en humanos no era considerada importante sino hasta inicios del siglo XXI. Se conocen dos síndromes respiratorios severos relacionados con la infección por coronavirus, SARS (*Severe Acute Respiratory Syndrome*) y MERS-CoV (*Middle East Respiratory Syndrome Coronavirus*).

En 2002 se determinó que tanto los murciélagos (reservorios naturales) como los perros mapaches y gatos civeta (reservorios intermedios) son huéspedes de dichos coronavirus y su consumo en los mercados de China ha propiciado la transmisión entre humanos, todo gracias a la aparición de SARS en Guandong, el cual afectó más de 8,000 personas con una letalidad nada despreciable, llegando casi a las 800 defunciones (4) (5). Dicha mortalidad no se equipara a la presentada con el surgimiento de MERS-CoV, el cual fue reportado por primera vez en 2012 en Arabia Saudita, donde debido al bajo número de casos (2521 confirmados) los datos clínicos para identificación de éste fueron difíciles, sin embargo, al igual que SARS-CoV-2 (*Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2*) se concluyó que pueden manifestar desde síntomas respiratorios clásicos de vía aérea superior o inferior, hasta manifestaciones atípicas, por ejemplo, gastrointestinales; la mortalidad del MERS-CoV fue del 30-35% confirmando la alta letalidad de éste (4) (6). Desgraciadamente no se desarrollaron vacunas, por lo que el término de dichas pandemias fue gracias a medidas de contención convencionales.

En diciembre del 2019, se describió en Wuhan, China un brote de casos de neumonía de origen no identificado. El denominador común en estos pacientes fue la exposición en un mercado de mariscos local, el cual fue cerrado con el fin de limitar la transmisión. Sin embargo, semanas después continuó la aparición de nuevos casos con comportamiento clínico similar, sugiriendo un

mecanismo de transmisión de persona a persona. Finalmente a mediados de diciembre se aísla una nueva cepa de coronavirus, la cual se denominó SARS-CoV-2 (7), dando como resultado que el 30 de enero de 2020 la OMS (Organización Mundial de la Salud) declarara emergencia sanitaria de interés internacional (PHEIC por sus siglas en inglés). De manera inicial fue llamado Coronavirus nuevo 2019 (2019-nCoV) ya que no se había comprobado que tuviese relación con el grupo de Coronavirus ya conocidos, sin embargo, fue en febrero de 2020 cuando se confirmó dicha suposición y su nombre fue cambiado a COVID-19 (Coronavirus Disease 2019) (7).

En Marzo de 2020 el director general de la OMS, Tedros Adhanom Ghebreyesus declara pandemia, confirmando el impacto mundial de esta nueva enfermedad; la diseminación local y global ha tenido un curso exponencial en los últimos meses, la OMS, hasta el día 5 de mayo de 2020, reporta un total de 3,588,773 casos confirmados afectando más de 150 países, con el mayor número de pacientes afectados en Estados Unidos, China, Italia, España, Reino Unido, Rusia y Alemania, sin embargo en cuanto a continentes se trata, América, y en específico, Estados Unidos es quien se ve más afectado por esta pandemia. (8)

El primer caso reportado en México fue el 28 de febrero de 2020, el cual fue importado, hombre de 35 años con antecedente de viaje a Italia, es por eso que la Secretaría de Salud (SSA) declaró Fase 1, la cual consta de importación de casos (9). Fue el 24 de marzo del presente año cuando se declara por parte de la SSA Fase 2, la cual consiste en transmisión comunitaria, lo cual se traduce en contagio local, por lo tanto, se deben tomar medidas para evitar, en la medida de lo posible, el incremento de casos exponencial, dichas medidas constan en suspensión de eventos masivos, clases y actividades en espacios cerrados. Finalmente, el 21 de abril de 2020 se declara Fase 3, donde los casos se incrementarán de manera estrepitosa con dificultad para evitar dicho ascenso. Actualmente la gran mayoría de los casos se encuentran en la Ciudad de México y Estado de México (10) (11).

FISIOPATOLOGÍA SARS-COV-2

El análisis por secuenciación completa del genoma viral, ha determinado que se trata de un *Betacoronavirus*, con una similaridad estructural del 80% con el SARS-CoV (7). La proteína S es expresada en la superficie de la membrana viral, la cual le confiere la apariencia de “corona”, ésta se encuentra compuesta por dos subunidades: S1 y S2; la subunidad S1 constituye la porción amino terminal de la proteína y contiene dentro de sí, una región denominada Dominio de Unión al Receptor (RBD, por sus siglas en inglés) que tiene una longitud de 318 a 510 aminoácidos (6). El RBD es el sitio de unión específico para la Enzima Convertidora de Angiotensina 2 (ECA2), dicha unión desencadena la endocitosis del virión de SARS-CoV2 y lo expone a las proteasas endosomales (12) (13). La subunidad S2 está compuesta por un péptido de fusión y dos regiones denominadas Hepad Repeat: también conocidas como HR1 y HR2 (por sus siglas en inglés), una vez dentro del endosoma, después de la escisión de la subunidad S1, se expone el péptido de fusión que se inserta en la membrana endosomal, posteriormente la subunidad S2 se pliega sobre sí misma para que las regiones HR1 y HR2 se junten, permitiendo la fusión de la membrana viral con la membrana de endosoma, con la consiguiente liberación del paquete viral dentro del citoplasma del hospedero (13). Es importante enfatizar la gran similaridad en la secuencia génica del dominio RBD de SARS-CoV y SARS-CoV-2, asimismo la comparación de las estructuras terciarias de estos péptidos también es importantemente alta. Adicionalmente, el SARS-CoV2 posee también un sitio activo tipo furina, como lo tiene el MERS-CoV2 y el coronavirus humano OC43, pero no se encuentra presente en el SARS-CoV. Estas características pueden contribuir a una infectividad mayor de SARS-CoV2 en relación a SARS-CoV. Asimismo la pre-escisión realizada por la proteasa transmembrana serina 2 (TMPRSS2) es un evento importante y fundamental para el correcto procesamiento de la proteína S y con ello la entrada del virus en la célula hospedera (14) (15).

TRANSMISIÓN SARS-CoV-2

Debido a que los primeros casos de infección por SARS-CoV-2 estaban relacionados con la exposición directa a un mercado de mariscos en Wuhan, se asumió que la transmisión de animal a humano era el mecanismo principal.

Sin embargo, los casos posteriores no se asociaron con este mecanismo de exposición. Por lo tanto, se concluyó que el virus también podría transmitirse de persona a persona, y las personas sintomáticas son la fuente más frecuente de propagación de SARS-CoV2. La posibilidad de transmisión antes de que aparezcan los síntomas parece ser poco frecuente, aunque no puede excluirse. Además, hay sugerencias de que las personas que permanecen asintomáticas podrían transmitir el virus, siendo sumamente complicado el control de dicha enfermedad. Una proporción (hasta el momento no determinada) de pacientes no desarrolla síntomas. En una serie de 24 casos se encontró que aún siendo asintomáticos el 70% tiene hallazgos tomográficos, 50% de los cuales tienen el patrón de vidrio despulido típico y 20% otros cambios atípicos (16). Es de relevancia epidemiológica resaltar que estos pacientes pueden transmitir la enfermedad. (17)

Al igual que con otros patógenos respiratorios, como la gripe y el rinovirus, se cree que la transmisión se produce a través de gotas respiratorias al toser y estornudar. La transmisión de aerosol también es posible en caso de exposición prolongada a concentraciones elevadas de aerosol en espacios cerrados. Es importante denotar la estabilidad de SARS-CoV-2 en las superficies así como su tiempo de vida como aerosol, siendo de 3 horas suspendido en el aire, sin embargo con una disminución de su infectividad en casi un 40-50%, similar al presentado en SARS-CoV-1; hablando de la estabilidad de superficie, se demostró que SARS-CoV-2 puede permanecer hasta 72 horas en plástico y 48 horas en acero inoxidable, sin embargo en ambas condiciones la infectividad disminuye de manera importante. Ambos coronavirus demostraron bastante similitud en su estabilidad en superficie así como su tiempo de vida como aerosol, con lo cual se concluye que existen más mecanismos por los cuales SARS-CoV-2 ha sido más contagioso, se pudiese atribuir a la carga viral presentada en las vías aéreas superiores o quizás a la transmisión de pacientes asintomáticos (18). El análisis de los datos relacionados con la propagación del SARS-CoV-2 en China parece indicar que es necesario un contacto cercano entre las personas, la propagación, de hecho, se limita principalmente a miembros de la familia, profesionales de la salud y otros contactos cercanos (17).

Según los datos de los primeros casos en Wuhan y las investigaciones realizadas por Centers of Disease and Control Prevention (CDC) de China y los CDC locales, el tiempo de incubación podría ser generalmente de 3 a 7 días e incluso hasta 2 semanas, ya que el tiempo más largo desde la infección hasta los síntomas fue de 12.5 días (95% IC, 9,2 a 18). Estos datos también mostraron que esta nueva epidemia se duplicó aproximadamente cada siete días, mientras que el número básico de reproducción (R_0 - R nada) actualmente es de 3 - 5; en otras palabras, en promedio, cada paciente transmite la infección a 3 - 5 personas adicionales, dicho número ha ido cambiando con el paso de las semanas y no está exento a ser la definición final de SARS-CoV-2. Es de destacar que las estimaciones de la R_0 de la epidemia de SARS-CoV-1 en 2002 - 2003 fueron aproximadamente 3 (19). Debe enfatizarse que esta información es el resultado de los primeros informes. Por lo tanto, se necesitan más estudios para comprender los mecanismos de transmisión, los tiempos de incubación, curso clínico y la duración de la infectividad.

CUADRO CLÍNICO

A pesar de que se trate de una enfermedad principalmente respiratoria, SARS-CoV-2 tiene la capacidad de invadir a una gran variedad de células de los diferentes sistemas, especialmente el sistema respiratorio, cardiovascular, intestinal, urinario e inmunológico. Este pleiotropismo se ha atribuido a la expresión diferencial que tiene la ECA2 en los diferentes tipos celulares. Así mismo, se conoce que la infección es diferente entre ambos sexos, con una proporción de 60 vs 40%, en hombres y mujeres respectivamente. La explicación a este fenómeno no ha sido dilucidada (20).

El SARS-CoV-2 causa neumonía con espectro de gravedad variable, la cual en general se ha denominado COVID-19. Los síntomas iniciales son fiebre (77–98%), disnea (3-31%), tos (46%–82%), mialgias o fatiga (11–52%). Algunos pacientes han presentado síntomas gastrointestinales como náusea, vómito o diarrea, incluso ahora éstos son considerados ya como síntomas de SARS-CoV-2 (21).

Hasta el momento se ha observado una tendencia significativa a mayor severidad en pacientes de edad avanzada (>60 años) y con comorbilidades preexistentes como hipertensión, enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC), asma, diabetes enfermedad cardiovascular y cáncer. Entre 20 y 30% de todos los pacientes desarrolla síndrome de insuficiencia respiratoria aguda, requiriendo soporte ventilatorio avanzado, ventilación mecánica invasiva e incluso oxigenación con membrana extracorpórea (ECMO) (21).

Entre las complicaciones reportadas se incluyen lesión miocárdica, arritmias, choque séptico, disfunción hepática, lesión renal aguda y falla orgánica múltiple (22). Por lo que la mortalidad global de COVID-19 es entre 4-15%, sin embargo, cabe resaltar que ésta se eleva al 50% en pacientes con cuadros severos que requieren estancia en unidad de cuidados críticos (21).

Entre los hallazgos de laboratorio reportados se encuentra leucopenia con linfopenia, elevación de deshidrogenasa láctica, ferritina y aminotransferasa. La proteína C Reactiva (PCR) también tiende a estar elevados en pacientes con cuadros severos, la procalcitonina, por otro lado suele estar en valores negativos, a menos que coexista infección con otro patógeno. Los únicos marcadores bioquímicos asociados con mortalidad hasta el momento son Dímero D (>1.5 ug/L) y linfopenia (<1.1 x10⁹) (23).

El patrón tomográfico típico de COVID-19 se caracteriza por opacificación en vidrio despulido de distribución bilateral y periférica, con predominio en lóbulos inferiores. Hallazgos atípicos incluyen engrosamiento pleural, derrame y adenomegalias (24). La sensibilidad y especificidad de la tomografía para el diagnóstico de COVID-19 es de 97% y 25% respectivamente, comparada contra RT-PCR (25).

Otro aspecto importante a comentar es el Síndrome de Insuficiencia Respiratoria Aguda (SIRA) el cual es una causa común de falla respiratoria en pacientes críticamente enfermos y se define por el inicio abrupto de edema pulmonar no cardiogénico, hipoxemia y la necesidad de ventilación mecánica invasiva, la severidad de este cuadro se determina por la relación PaO₂/FiO₂. Las característica distintiva del SIRA en la patología es el daño alveolar difuso,

con la acumulación de un exudado rico en proteínas en el espacio alveolar. El SIRA ocurre de forma común en el contexto de neumonía, sepsis, aspiración de contenido gástrico o trauma severo, su prevalencia es importante, ya que hasta el 10% de las unidades de cuidados intensivos del mundo atienden esta patología (26).

A pesar de los avances importantes, la mortalidad permanece alta en la mayoría de los estudios, de 30-40% (26). Sin embargo, los reportes de algunos centros en China, aseveran que la mortalidad asociada a SIRA por COVID-19 es alta, hasta un 60% (27).

Han existido diversos consensos de expertos que han manifestado su postura ante el manejo de los pacientes que se complican con SIRA a causa de COVID-19, inicialmente se habían hablado de ciertos fenotipos, específicamente dos, el tipo “L”, el cual lo referían como elastancia baja, indicando que la cantidad de gas pulmonar es cercana a lo normal con muy baja recrutabilidad y con vidrio despolido únicamente por estudios de imagen; y el fenotipo “H”, con alta elastancia, estudios de imagen con mucha más afección pulmonar confiriendo un incremento en el peso de dicho órgano y con alta recrutabilidad, dando como resultado distintos manejos para los pacientes que manifestaran dichos fenotipos, concluyendo que se trata de una nueva fisiopatología (28). Sin embargo, recientemente David Ziehr comenta en un estudio realizado en Estados Unidos, donde evaluaron a 66 pacientes con prueba para SARS-CoV-2 positiva, aquellos que se encontraron con ventilación mecánica invasiva tenían PaO_2/FiO_2 , espacio muerto y elastancia pulmonar similar a la reportada en cohortes importantes de SIRA, concluyendo que dichos pacientes fueron manejados con el mismo protocolo ya establecido en estudios previos, obteniendo un desenlace satisfactorio, con una mortalidad de 16.7%, finalmente aseveran que la fisiopatología de los pacientes que desarrollan SIRA por COVID-19 se beneficia de los tratamientos y parámetros establecidos previamente reportados de pacientes con SIRA sin SARS-CoV-2 (29).

MARCADORES DE MORTALIDAD EN COVID-19

La evolución a un cuadro grave debe ser reconocido lo antes posible para poder brindar el tratamiento de soporte correspondido e inmediato; entre los marcadores que se asocian a gravedad de la enfermedad se encuentran los siguientes:

Hipoxemia: Es una condición propia del SIRA, que se explora al medir los gases arteriales y se define como una $PaO_2 < 60$ mmHg, también se puede explorar de manera subrogada con la oximetría de pulso, cuyos valores de normalidad aceptados es $>92\%$ para la Ciudad de México. Su establecimiento es producto de una alteración en la relación entre ventilación y perfusión alveolar (V/Q) que a su vez resulta por varios mecanismos fisiopatológicos. Un estudio de retrospectivo, de Wuhan que incluyó 140 pacientes con enfermedad por COVID-19 moderada a crítica, reportó la presencia de hipoxemia el inicio de la enfermedad como un factor independiente asociado a mayor mortalidad (30). Asimismo, este mismo estudio asoció el cambio en el porcentaje de saturación de oxígeno posterior a la suplementación y concluyó que aquel grupo de pacientes que presenta un mayor cambio posterior a la suplementación de oxígeno se asocia con disminución de la mortalidad de forma independiente (30). Estos hallazgos traducen que la hipoxemia es reflejo del daño pulmonar y extensión de la enfermedad.

Linfopenia y liberación de citocinas proinflamatorias: La linfopenia y la tormenta de citocinas inflamatorias son anomalías observadas en las infecciones por coronavirus, como en las ya vistas por SARS-CoV-1 y MERS-CoV. Un estudio reciente de Wuhan, China reportó la cinética de células inflamatorias y de citocinas en una grupo de 40 pacientes, donde la linfopenia estuvo presente en 44.4% de pacientes con enfermedad leve y en 84.6% de pacientes con enfermedad severa al inicio de la enfermedad. De igual forma se demostró un conteo de neutrófilos absolutos más elevados en el grupo con enfermedad severa (31).

Daño endotelial y trombosis: Se han identificado en la admisión de los pacientes que tanto el Dímero D (DD), tiempo de protrombina y trombocitopenia son factores pronósticos de enfermedad severa y mortalidad

en COVID-19 (32). Se postula que los niveles de DD al inicio y durante la progresión de la enfermedad puede ser reflejo del daño pulmonar inducido por SARS-CoV2 con activación local de plaquetas y coagulación sanguínea, con hipofibrinólisis relativa, que posteriormente se extiende a la circulación sistémica (31) (32). Otro artículo reciente que indaga en los desórdenes hematológicos que presentan los pacientes con COVID-19, demostrando en 219 hospitalizados, el 20% presentan prolongación del TTPa, de éstos, el 90% presentó anticoagulante lúpico positivo, generando aún más controversia en este tema (33). En otro estudio, donde se realizaron 38 autopsias a pacientes fallecidos por COVID-19, los hallazgos fueron daño alveolar difuso, característico de SIRA, pero también se encontraron trombos de fibrin y cúmulo plaquetario en arterias de pequeño calibre, favoreciendo la coagulopatía como mecanismo causal y de mortalidad (34).

Finalmente, en un estudio retrospectivo realizado en Wuhan, China, por Fei Zhou, donde se buscaron marcadores pronósticos, tanto modificables como no modificables, se concluyó que aquellos que predijeron con mayor impacto la mortalidad de los pacientes fueron: Edad (por arriba de 55 años), DD >1ug/L y puntaje de SOFA; Es relevante debido a que la edad al ser un factor no modificable, debe ser tomada en cuenta desde un inicio que se recibe al paciente, en segundo lugar, el DD se reafirma como marcador pronóstico y la asociación con coagulopatía y finalmente el SOFA, que nos traduce si existe disfunción orgánica, ya sea de un órgano o múltiple, confirmando el peso que conlleva padecer daño hepático, hemodinámico y renal (35).

LESIÓN RENAL AGUDA

La lesión renal aguda (LRA), se define como una disminución en la tasa de filtrado glomerular, la cual se manifiesta con el incremento en los niveles de creatinina y/o descenso del volumen urinario, clasificado por estadio y causa (36). El día de hoy, dicha patología se ha convertido en un problema de salud pública debido a que se estima que hasta el 24.6% de los pacientes hospitalizados presentará LRA durante su estancia intrahospitalaria (37) y, el padecer esta condición confiere incremento en la morbilidad, mortalidad y costos para el sistema de salud (38). La detección y en los casos posibles,

prevención de la LRA es sumamente importante, se estima que alrededor de 1.7 millones de decesos suceden al año, de los cuales el 82% se presentan en países en vías de desarrollo y sobretodo en hospitales de segundo nivel (39). Al evaluar toda LRA se debe tomar en cuenta numerosas causas, ya que la etiología en un gran porcentaje es multifactorial, desde factores dependientes de volumen, alteraciones vasculares, orgánicas o agentes externos como medicamentos, todo lo anterior traduce un balance entre la susceptibilidad del paciente, la intensidad y el tiempo de exposición al agresor (40).

Para establecer el diagnóstico de LRA es necesario la medición de ciertos parámetros, la creatinina como marcador de función renal ha sido utilizado por muchas décadas a pesar de las múltiples limitaciones que tiene ésta, por ejemplo, su generación es mediada por el hígado, páncreas y riñones, se filtra libremente por el glomérulo, aunque por su media vida, la cual llega hasta 72 horas, de verse comprometida la tasa de filtrado glomerular (TFG) se puede llegar a tardar hasta 40 horas en demostrar incremento de ésta; otra limitante es la interacción con ciertos fármacos que alteran la secreción tubular, por lo que en estos casos los niveles de CrS fluctúan sin tener alteración en la función renal (41). Dichas limitaciones en la medición de creatinina han motivado la búsqueda de nuevos biomarcadores, entre éstos se encuentran principalmente la gelatinasa de neutrófilo asociada a lipocaína (NGAL), la molécula de daño renal tipo 1 (KIM-1) y muchos otros más, los cuales han sido puestos a prueba y lo que han demostrado es la predicción de estrés tubular, por lo que el día de hoy también sirven para delimitar de manera más precisa el daño renal; la cistatina C es otro auxiliar en la medición de la función renal, más específica que la creatinina, sin secreción o reabsorción tubular e independiente de la masa muscular del paciente (41).

A pesar de todas las limitaciones que presenta la medición de CrS, la definición bioquímica de LRA es la elevación en $>0.3\text{mg/dL}$ de CrS dentro de 48 horas o incremento de 1.5 veces la CrS basal en los 7 días previos o gasto urinario (GU) $<0.5\text{mL/kg/h}$ durante 6 horas (14). La LRA la clasificamos de acuerdo al incremento de CrS y mediante el sistema KDIGO o AKIN, se muestra a continuación:

Estadio	KDIGO	AKIN	Gasto Urinario
1	Incremento de 1.5-1.9 de la basal o >0.3mg/dL en 48h	Aumento de 0.3mg/dL o 1.5-2 del basal	<0.5mL/kg/h en 6-12h
2	Incremento de 2.0-2.9 del basal	Incremento de 2.0-3.0 del basal	<0.5mL/kg/h en 12h
3	Incremento 3.0 del basal o >4mg/dL o inicio de terapia sustitutiva renal o en pacientes <18 años con TFG <35mL/min	Incremento de 3.0 o >4mg/dL con incremento agudo >0.5mg/dL o en terapia sustitutiva renal	<0.3mL/kg/h por 24h o anuria por 12h

Tabla 1. Adaptada de KDIGO Clinical Practice Guideline for Acute Kidney Injury (2012)

Una vez establecida la LRA ésta debe ser valorado por personal experimentado, el cual pueda saber la interpretación de los cambios (si es que existen) en los marcadores de función renal, cada paciente tiene un contexto distinto, por lo que será de suma importancia la historia clínica y examen físico para orientarnos hacia la probable causa.

Existen condiciones clínicas que pueden simular depleción de volumen, como insuficiencia cardíaca, cirrosis, entre otras cosas, por lo que la valoración hemodinámica de estos pacientes es de vital importancia para determinar la necesidad de repleción de volumen o de otras medidas que ayuden a la perfusión renal, como el uso de vasopresores en el contexto de un paciente con choque séptico (42). En los pacientes hospitalizados, los cuales uno de cada cuatro pacientes desarrollará LRA, es fundamental tomar en cuenta la depleción intravascular causada por incremento en pérdidas insensibles ya sea por drenajes, heridas, fiebre, pacientes quemados o baja ingesta de líquidos ya sea vía oral o intravenosa en combinación con uso de diuréticos, ya que son éstos la principal población en riesgo del desarrollo de este síndrome (43).

Otro auxiliar que siempre se debe tomar en cuenta es el examen general de orina (EGO) en búsqueda de células tubulares renales con el fin de descartar NTA, la cual nos orienta en la severidad de la LRA y cabe resaltar que únicamente se puede diagnosticar mediante biopsia renal, sin embargo la ventaja de observar dichas células, llamadas “marrón sucio”, es poder optimizar el manejo de la LRA, disminuyendo en lo posible el ingreso de líquidos y tener aún más cuidado en la administración de medicamentos (44).

La aparición de LRA cobra importancia por el pronóstico que confiere haberla adquirido, el día de hoy se sabe que este síndrome es un continuum para desarrollar enfermedad renal crónica (ERC) (45).

LESIÓN RENAL AGUDA Y MORTALIDAD

Aquellos pacientes que son diagnosticados con LRA, habitualmente co-existen con otras patologías que por si mismas confieren aumento en la mortalidad del paciente, lo cual puede hacernos subestimar que el deterioro de la función renal no cobre tanta importancia, es por eso que se realizó un estudio donde evaluaron que la mortalidad a 60 días es hasta tres veces mayor en aquellos que presentaron LRA (40), de inicio se podría atribuir a que los pacientes más graves desarrollarían con mayor frecuencia LRA, sin embargo está bien estudiado que el deterioro de la función renal confiere alteración ácido-base, sobrecarga hídrica, disfunción neutrofílica traducido en resistencia cardiaca a vasopresores, edema agudo pulmonar y dificultad en el manejo infectológico de el paciente con LRA (46). En el 2018 se realizó un estudio con 9,000 pacientes, aquellos que desarrollaron LRA, el 58% falleció durante la hospitalización, dicha mortalidad fue diferente con respecto a cada país, siendo más alta en aquellos con climas tropicales, debido a las altas temperaturas las cuales confieren deshidratación y de igual forma, mayor propagación de infecciones (47).

A pesar de haber descrito en diversos estudios la mortalidad que confiere desarrollar LRA para cualquier individuo, poco se sabe de las causas específicas que generan dicha letalidad a largo plazo; en 2018 se realizó un estudio en Canadá, donde evaluaron a personas sobrevivientes de LRA en un periodo de hospitalización de 2003 a 2013, se estudiaron mas de 150 mil pacientes con las principales comorbilidades: Cardiopatía isquémica, insuficiencia cardiaca, hipertensión, diabetes, enfermedad pulmonar obstructiva crónica y ERC; de los cuales casi el 30% falleció en el año siguiente de su egreso, siendo las principales causas: enfermedad cardiovascular, específicamente, cardiopatía isquémica y cáncer (genitourinario, ginecológico y hematológico) (48).

La presencia de LRA bajo cualquier contexto confiere aumento en la morbimortalidad de los pacientes independientemente de que padezcan o no alguna enfermedad crónica de base; el saber que un 20% la desarrollará durante su hospitalización (37), hasta un 50% en Unidad de Terapia Intensiva (UTI) (49) aunado al 30% de mortalidad a un año de egreso por padecer enfermedad cardiovascular y/o cáncer, los cuales también son factores de mal pronóstico en un paciente con COVID-19, reafirma la importancia en la detección de ésta y de ser posible, prevenirla.

LESIÓN RENAL AGUDA EN PACIENTES CON COVID-19

Si bien la principal causa de cuidados intensivos de un paciente con COVID-19 es deterioro de la función pulmonar, requiriendo ventilación mecánica invasiva y otros cuidados de alta demanda, la LRA no debe quedarse atrás como marcador de mal pronóstico en estos pacientes. Se realizó un reporte con biopsias renales en pacientes fallecidos por COVID-19, donde se dilucidó daño tubular importante, agregados de eritrocitos peritubulares, depósitos de fibrina glomerulares y daño endotelial, la importancia cae en que la mayoría de estos pacientes no presentaron LRA clínica, es decir, no presentaron elevación de marcadores usuales (creatinina, nitrógeno ureico en sangre), lo cual levanta las sospechas de la existencia de LRA subclínica, cual también es considerada como LRA (50) (51). Como se ha mencionado antes, la elevación de marcadores hematológicos como DD o trombocitopenia aparte de asociarse a mal pronóstico, también se han visto implicados en desenlaces renales, donde diversos médicos han reportado incremento en la coagulación de sistemas de terapia de sustitución renal, por lo que no se descarta que la coagulopatía presentada en pacientes con COVID-19 pudiese favorecer la presencia de necrosis tubular aguda y que ésta evolucione a necrosis cortical, poniendo punto final a la función renal (51).

Existen diversos mecanismos fisiopatológicos los cuales incrementan de manera exponencial el estado de hipercoagulabilidad en los pacientes con COVID-19, tormenta de citocinas, elevación de ferritina, sepsis y todo lo que ésta conlleva, son sólo algunos de los muchos que existen para explicar este fenómeno; de igual forma se ha visto que el depósito del complejo ataque de

membrana (CAM), paso final de la cascada del complemento, en los túbulos renales sugieren que los riñones no sólo se ven afectados por el estado de hipercoagulabilidad, sino también por la activación descontrolada del sistema inmune (52). Algo que también vale la pena mencionar, es la presencia de la proteína de la cápside de SARS-CoV-2 en las células tubulares así como partículas virales depositadas en los procesos podocitarios, lo cual, a pesar de no haber evidencia de material de RNA de SARS-CoV-2 en tejido renal, se puede argumentar que dicho coronavirus pudiese infectar de manera directa el tejido renal, y que, independientemente de generar LRA por deterioro hemodinámico y que éste comprometa la perfusión del riñón, se deberá considerar la posibilidad de replicación viral renal (51) (52).

A pesar de que existe tanta afección pulmonar por infección de SARS-CoV-2, el tejido renal tiene mayor expresión de la proteína ECA2, predominantemente en las células del túbulo contorneado proximal, justo donde se encuentra la ECA y en menor grado, en los procesos podocitarios; se cree que el SARS-CoV-2 entrar a través de los podocitos y posteriormente llega a las células tubulares causando daño tubular directo, sin embargo, hasta el día de hoy, no existe evidencia contundente que la proteinuria encontrada en algunos reportes de casos sea por daño podocitario, aunque suena atractiva dicha sospecha; lo que sí se ha evidenciado es que independientemente de la probable replicación viral en los riñones, la angiotensina II (Ang II) se incrementa cuando existe daño pulmonar y ECA2 se encuentra disminuida en el contexto de LRA, lo cual conlleva a la activación de receptor de angiotensina I y disminución del angiotensinógeno, empeorando aún más la LRA establecida (51).

Si bien no hay mucha información acerca de LRA en los pacientes con COVID-19, queda claro que se trata de un proceso sumamente complejo que involucra múltiples sistemas que interactúan entre sí para perpetuar el daño renal que quizá en un inicio fue consecuencia de deterioro hemodinámico o que inicialmente fue daño renal directo y la disminución en la perfusión renal fue la que perpetuó la LRA, de momento no podemos realizar ninguna afirmación.

En un estudio realizado en la Wuhan, China, específicamente en la provincia de Hubei, determinó que la presencia de LRA en la admisión y su desarrollo durante la hospitalización es bastante alta y conlleva a un incremento importante en la mortalidad intrahospitalaria de dichos pacientes (53), lo cual nos demanda tener en mente que debido a todos los procesos fisiopatológicos que conlleva la infección de SARS-CoV-2, la presencia y/o el desarrollo de LRA durante la hospitalización es muy prevalente, como lo demostrado en el estudio del epicentro de la pandemia, Nueva York, donde en más de 3000 pacientes, el 43% presentó LRA y el 20% de éstos necesitó TSR, de igual forma se demostró que hasta el 68% de los pacientes ingresados a Unidad de Terapia Intensiva desarrollaron deterioro renal y un 40% de ellos la presentó desde su admisión hospitalaria (54). Al no haber estudios descriptivos en nuestra población, es muy importante determinar la prevalencia y los desenlaces que padecer LRA conlleva en cuanto ingreso a cuidados intensivos y estancia intrahospitalaria en la población mexicana.

PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

El COVID-19 fue declarada una emergencia epidemiológica a nivel mundial. En nuestro país, la curva de incidencia apenas inicia su ascenso. Es de crucial importancia documentar el comportamiento clínico y epidemiológico de esta enfermedad, para identificar los principales factores de riesgo y marcadores de severidad ajustados para las condiciones basales de nuestra población. Estudios epidemiológicos similares se han realizado principalmente en China, y si bien han servido de base para plantear los protocolos de contención, diagnóstico y tratamiento a nivel mundial, si bien no podemos asumir la aplicabilidad total debido a la franca diferencia de las dos poblaciones, nos ha permitido identificar que una gran proporción de los pacientes cursa con alteraciones de la función renal de espectro variable.

PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN

¿Cuál es el impacto de la Lesión Renal Aguda al ingreso o durante la hospitalización en la mortalidad, número de días de estancia intrahospitalaria y requerimiento de cuidados críticos en pacientes con COVID-19?

JUSTIFICACIÓN

El registro de los casos confirmados de COVID-19 en nuestro hospital servirá de base para describir el comportamiento epidemiológico de esta enfermedad ajustado para las comorbilidades propias de la población mexicana. Permitirá además enfatizar en el monitoreo de la función renal y su relevancia en el pronóstico de los pacientes con COVID-19.

Objetivo principal:

- 1) Identificar el impacto de la Lesión Renal Aguda en la mortalidad, días de estancia hospitalaria y requerimiento de atención en cuidados críticos, en pacientes con COVID-19

Objetivos secundarios:

- 1) Describir las variables demográficas, epidemiológicas y clínicas de pacientes con COVID-19 confirmado.
- 2) Identificar el porcentaje de pacientes con lesión renal aguda que requirieron terapia de sustitución renal.

HIPÓTESIS

Existe una relación directamente proporcional en la presencia de Lesión Renal Aguda y desenlaces adversos en los pacientes con COVID-19, manifestados como días de estancia de intrahospitalaria, requerimiento de cuidados críticos y mortalidad.

Hipótesis Nula: La presencia de lesión renal aguda no genera impacto mayor estancia intrahospitalaria, requerimiento de atención de cuidados críticos y mortalidad en pacientes con COVID-19.

Hipótesis Alterna: La presencia de lesión renal aguda sí genera impacto mayor estancia intrahospitalaria, requerimiento de atención de cuidados críticos y mortalidad en pacientes con COVID-19.

MATERIAL Y MÉTODOS

Realizamos un estudio de tipo cohorte utilizando el registro COVID-19 del grupo ARMII, el cual es una base de datos prospectiva donde se registran todos los datos de los pacientes hospitalizados con COVID-19 en el Centro Médico ABC, iniciando el 12 de marzo de 2020.

DISEÑO DEL ESTUDIO

Estudio epidemiológico, cohorte, ambispectivo y analítico, realizado en un solo centro.

TAMAÑO DE MUESTRA

Se utilizó la siguiente fórmula para cálculo de muestra:

$$N_1 = \left\{ z_{1-\alpha/2} * \sqrt{\bar{p} * \bar{q} * \left(1 + \frac{1}{k}\right)} + z_{1-\beta} * \sqrt{p_1 * q_1 + \left(\frac{p_2 * q_2}{k}\right)} \right\}^2 / \Delta^2$$

Donde p es la incidencia esperada en el grupo estudiado, n el tamaño de muestra esperado, α la probabilidad del error tipo uno, β la probabilidad del error tipo dos o poder estadístico, z el valor crítico de una probabilidad dada y k la razón de inclusión en ambos grupos (1/1).

El tamaño de muestra se calculó para determinar un OR esperado de ≥ 3.3 . El cálculo se realizó esperando un poder estadístico de 90% y un valor de alfa de 5%. Con base en estos supuestos se estimó que se requieren al menos casos con al menos 75 casos y 75 controles.

$$N_1 = \left\{ 1.96 * \sqrt{0.265 * 0.735 * \left(1 + \frac{1}{1}\right)} + 1.28 * \sqrt{0.15 * 0.85 + \left(\frac{0.38 * 0.62}{1}\right)} \right\}^2 / 0.23^2$$

$$N_1 = 75$$

$$N_2 = K * N_1 = 75$$

POBLACIÓN DE ESTUDIO

Pacientes hospitalizados en el Centro Médico ABC con prueba confirmatoria para SARS-CoV-2 del 15 de marzo al 31 de mayo de 2020.

CRITERIOS DE INCLUSIÓN

- Mayores de 18 años.
- Ambos sexos.
- Prueba confirmatoria para SARS-CoV-2.
- Atención en medio hospitalario.

CRITERIOS DE EXCLUSIÓN

- Pacientes con expediente clínico incompleto.
- Diagnóstico de COVID-19 excluido.
- Enfermedad Renal Crónica ya conocida.

VARIABLES

Nombre de variable	Tipo de Variable	Definición Operacional	Codificación
ISH	Nominal	Número otorgado de expediente por el hospital	Número
Sexo	Cualitativa Dicotómica	Grupo al que pertenecen los seres humanos de cada sexo	Mujer/Hombre
Fecha de Ingreso	Cuantitativa Continua	Fecha en la que se registró en el hospital	Fecha
Servicio de Ingreso	Cualitativa Dicotómica	Servicio al que ingresó el paciente	Piso/Unidad de Terapia Intensiva
Traslado a Piso	Cuantitativa Continua	Fecha en la que se realizó traslado de UTI a piso	Número
Edad	Cuantitativa Continua	Tiempo Transcurrido desde el nacimiento hasta el momento actual	Años
Índice de Masa Corporal	Cuantitativa Continua	Relación de peso y talla al cuadrado	Kg/M2
Sobrepeso u Obesidad	Cualitativa Dicotómica	Índice de masa corporal de 25kg/m2 o más en el momento de llegada	Si/No
Índice Tabáquico	Cuantitativa Discreta	Número de paquetes de cigarrillos/año que fumó el paciente	Número total
Consumo de Alcohol	Cualitativa Dicotómica	Consumo o no de alcohol	Si/No
Pre Diabetes	Cualitativa Dicotómica	Enfermedad donde se encuentra elevados los niveles de glucosa sin llegar a diabetes mellitus formalmente	Si/No
Diabetes Mellitus	Cualitativa Dicotómica	Enfermedad con alto nivel de glucosa resultado de defectos en la capacidad del cuerpo para producir o usar insulina	Si/No
Hipertensión Arterial Sistémica	Cualitativa Dicotómica	Elevación de TA >140/90mmHg referida por el paciente, médico tratante o expediente médico, o uso de fármacos antihipertensivos	Si/No
Enfermedad Pulmonar Obstructiva Crónica	Cualitativa Dicotómica	Grupo de enfermedades que causan limitación al flujo aéreo secundario a inflamación del parénquima, referida por el paciente, médico tratante o expediente clínico	Si/No
Cáncer	Cualitativa Dicotómica	Grupo de enfermedades que consisten en proliferación celular descontrolada, referida por el paciente, médico tratante o expediente clínico	Si/No
Cirugía previa	Cualitativa Dicotómica	Presencia de antecedente con cirugía previa	Si/No
Enfermedad Renal Crónica	Cualitativa Dicotómica	Enfermedad con TFG <60mL/min por >3 meses o daño renal definido por albuminuria o anatómico, referida por el paciente, médico tratante o expediente clínico	Si/No

KDIGO	Cuantitativa Continua	Clasificación de ERC de acuerdo a TFG	1, 2, 3, 4, 5
Terapia de Sustitución Renal	Cualitativa Dicotómica	Necesidad de apoyo externo para depurar sustancias que el riñón ya no logra realizar, referida por el paciente, médico tratante o expediente clínico	Si/No
Asma	Cualitativa Dicotómica	Enfermedad que genera obstrucción al flujo aéreo reversible, referida por el paciente, médico tratante o expediente clínico	Si/No
Asma Controlada	Cualitativa Dicotómica	Presencia de <2 ataques a la semana, uso de broncodilatadores <2 por semana, <2 exacerbaciones al año, <2 ataques nocturnos al mes	Si/No
Cirrosis	Cualitativa Dicotómica	Fibrosis del parénquima hepático generando daño hepatocelular, referida por el paciente, médico tratante o expediente clínico	Si/No
Child-Pugh	Cualitativa Continua	Clasificación de cirrosis de acuerdo a laboratorios específicos	Si/No
Cardiopatía Isquémica	Cualitativa Dicotómica	Enfermedad con flujo sanguíneo inadecuado al miocardio por obstrucción de arterias coronarias, habitualmente por aterosclerosis, referida por el paciente, médico tratante o expediente clínico	Si/No
Uso Crónico de AINEs	Cualitativa Dicotómica	Uso de medicamentos antiinflamatorios no esteroideos antes de su hospitalización	Si/No
Días uso de AINEs	Cuantitativa Continua	Días de uso antes de su ingreso	Número
Uso Crónico de ASA	Cualitativa Dicotómica	Uso de ASA antes de llegar a la hospitalización	Si/No
Uso Crónico de IECAs	Cualitativa Dicotómica	Paciente hipertenso con tratamiento previo, referido por el paciente o médico tratante	Si/No
Uso Crónico de ARA2	Cualitativa Dicotómica	Paciente hipertenso con tratamiento previo, referido por el paciente o médico tratante	Si/No
Uso Crónico e Beta Bloqueadores	Cualitativa Dicotómica	Paciente hipertenso con tratamiento previo, referido por el paciente o médico tratante	Si/No
Uso Crónico de Calcio Antagonistas	Cualitativa Dicotómica	Paciente hipertenso con tratamiento previo, referido por el paciente o médico tratante	Si/No
Uso Crónico de iSGLT2	Cualitativa Dicotómica	Paciente diabético con tratamiento previo, referido por el paciente o médico tratante	Si/No
Uso Crónico de Tiazida	Cualitativa Dicotómica	Paciente hipertenso con tratamiento previo, referido por el paciente o médico tratante	Si/No
Uso Crónico de Metformina	Cualitativa Dicotómica	Paciente diabético con tratamiento previo, referido por el paciente o médico tratante	Si/No
Uso Crónico de Sulfonilureas	Cualitativa Dicotómica	Paciente diabético con tratamiento previo, referido por el paciente o médico tratante	Si/No
Uso Crónico de Insulina	Cualitativa Dicotómica	Paciente diabético con tratamiento previo, referido por el paciente o médico tratante	Si/No
Uso Crónico de DPP4	Cualitativa Dicotómica	Paciente diabético con tratamiento previo, referido por el paciente o médico tratante	Si/No
Uso Crónico de GLP-1	Cualitativa Dicotómica	Paciente diabético con tratamiento previo, referido por el paciente o médico tratante	Si/No
Uso Crónico de Estatina	Cualitativa Dicotómica	Paciente con dislipidemia con tratamiento previo, referido por el paciente o médico tratante	Si/No
qSOFA	Cuantitativa	Escala de 3 valores (ECG, FR y TAS) para valorar gravedad de un paciente	0, 1, 2, 3
SOFA	Cuantitativa	Escala con 7 elementos para valorar gravedad de un paciente mediante mortalidad	0 – 24
APACHE II	Cuantitativa	Escala con 17 variables para valorar gravedad de un paciente mediante mortalidad	0 – 71
MuLBSTA	Cuantitativa	Escala con 7 variables para determinar mortalidad a 90 días con neumonía viral	0 – 20
NEWS	Cuantitativa	Escala para determinar qué pacientes necesitan más vigilancia	0 – 20
H-Score	Cuantitativa	Escala para diagnosticar síndrome hemofagocítico	0 – 337
CALL	Cuantitativa	Escala para predecir complicación de manera temprana en pacientes con COVID-19	0 – 13
Escala de Coma de Glasgow	Cuantitativa	Escala determinar grado de consciencia de paciente	3 – 15
TA Sistólica	Cuantitativa	Valor obtenido al tomar signos vitales de ingreso	Número
TA Diastólica	Cuantitativa	Valor obtenido al tomar signos vitales de ingreso	Número
TAM	Cuantitativa	Valor obtenido gracias a los valores de TAS y TAD	Número
Frecuencia Cardíaca	Cuantitativa	Valor obtenido al contar cuantos latidos por minuto tiene el paciente	Número
Frecuencia Respiratoria	Cuantitativa	Valor obtenido al contar cuantas respiraciones por minuto tiene el paciente	Número
Temperatura Ingreso	Cuantitativa	Valor obtenido para determinar la temperatura coportal del paciente	Número
Saturación Oxígeno Ingreso	Cuantitativa	Valor obtenido para saber la oxigenación periférica	Número

		del paciente	
Dispositivo usado para tener >90% de saturación	Cuantitativa	Dispositivo utilizado para conseguir que se tenga SpO2 mayor a 90 (puntas nasales, tienda facil, mascarilla reservorio, puntas nasales de alto flujo, CPAP, BiPAP, VMI	0 – 7
Fecha en la que se alcanzó >90% de saturación sin apoyo	Cuantitativa	Fecha en la que alcanzó saturación mayor al 90% por oximetría de pulso sin requerir algún dispositivo de flujo de oxígeno.	Número
Broncoespasmo	Cualitativa Dicotómica	Proceso que involucra la constricción de la capa muscular de los bronquios, que resulta la disminución del calibre de la vía aérea.	Si/No
Insuficiencia Respiratoria	Cualitativa Dicotómica	Síndrome que se caracteriza por un intercambio gaseoso inadecuado ocasionado por la disfunción de uno o más componentes del sistema respiratorio.	Si/No
Choque al Ingreso	Cualitativa Dicotómica	Estado de hipoxia celular y tisular por disminución de la entrega de oxígeno, aumento en su consumo, alteración en la utilización o la combinación de las tres, al ingreso del paciente.	Si/No
Disfunción orgánica múltiple	Cualitativa Dicotómica	Disfunción de 2 o más sistemas orgánicos progresivo y potencialmente reversible.	Si/No
Hemoglobina Ingreso	Cuantitativa continua	Nivel de la principal proteína transportadora de oxígeno y dióxido de carbono en la sangre al ingreso del paciente.	Gramos por decilitro (g/dl).
Leucocitos Ingreso	Cuantitativa continua	Número total de células del sistema inmune circulantes en sangre que comprende Linfocitos B y T, macrófagos, monocitos y granulocitos; al ingreso del paciente.	10 ³ células por microlitro (10 ³ /uL).
Linfocitos Ingreso	Cuantitativa continua	Número total de Linfocitos B y T circulantes en sangre al ingreso del paciente.	10 ³ células por microlitro (10 ³ /uL).
Fecha de Linfocitos Ingreso	Cuantitativa	Fecha de toma de nivel de Linfocitos en sangre al ingreso del paciente.	Número
Neutrófilos Ingreso	Cuantitativa continua	Número total de Neutrófilos circulantes en sangre al ingreso del paciente.	10 ³ células por microlitro (10 ³ /uL).
Bandas Ingreso	Cuantitativa continua	Porcentaje de Células en Banda (inmaduras) circulantes en sangre al ingreso del paciente.	%
Plaquetas Ingreso	Cuantitativa continua	Número total de Plaquetas circulantes en sangre al ingreso del paciente.	10 ³ células por microlitro (10 ³ /uL).
Dímero D Ingreso	Cuantitativa continua	Nivel total de Dímero D en sangre al ingreso del paciente, que indica el estado de fibrinólisis sistémica.	Nanogramo por mililitro (ng/ml).
Fibrinógeno Ingreso	Cuantitativa continua	Nivel total de Fibrinógeno circulante en sangre al ingreso del paciente, que indica formación de coágulos a nivel sistémico.	Miligramo por decilitro (mg/dl).
Albúmina Ingreso	Cuantitativa continua	Nivel total de Albúmina circulante en sangre al ingreso del paciente, que indica la integridad de función hepática, además de ser reactante negativo de fase aguda.	Gramo por decilitro (g/dl).
AST Ingreso	Cuantitativa continua	Nivel total de la enzima Aspartato aminotransferasa (también conocida como Transaminasa Glutámica-oxaloacética).	Unidades por litro (U/L).
ALT Ingreso	Cuantitativa continua	Nivel total de la enzima Alanina aminotransferasa (también conocida como Transaminasa Glutámica-pirúvica).	Unidades por litro (U/L).
Fosfatasa Alcalina Ingreso	Cuantitativa continua	Nivel total de la enzima Fosfatasa Alcalina.	Unidades por litro (U/L).
Gamma-glutaril Transferasa Ingreso	Cuantitativa continua	Nivel total de la enzima Gamma Glutamil Transpeptidasa.	Unidades por litro (U/L).
Bilirrubina Total Ingreso	Cuantitativa continua	Valor que refleja la suma de Bilirrubina directa e indirecta.	Miligramo por decilitro (mg/dl).
Creatinina Ingreso	Cuantitativa continua	Nivel de Creatinina en suero al ingreso del paciente.	Miligramo por decilitro (mg/dl).
Creatinina 24 horas	Cuantitativa continua	Nivel de Creatinina en suero a las 24 horas posterior al ingreso del paciente.	Miligramo por decilitro (mg/dl).
Creatinina 48 horas	Cuantitativa continua	Nivel de Creatinina en suero a las 48 horas posterior al ingreso del paciente.	Miligramo por decilitro (mg/dl).
Creatinina Egreso	Cuantitativa continua	Nivel de Creatinina en suero medido el día de egreso del paciente.	Miligramo por decilitro (mg/dl).
BUN Ingreso	Cuantitativa continua	Nivel de Nitrógeno Ureico en suero al ingreso del paciente.	Miligramo por decilitro (mg/dl).
Ácido Úrico	Cuantitativa continua	Nivel de Urato en suero al ingreso del paciente.	Miligramo por decilitro (mg/dl).
TFG con Cistatina C	Cuantitativa continua	Tasa de Filtrado Glomerular estimada por la concentración de Cistatina C en suero.	Mililitro/minuto/1.73 m ² (ml/min/1.73 m ²).
Nt-pro-BNP	Cuantitativa continua	Nivel de Propéptido Natriurético Cerebral N-terminal en sangre.	Picogramo por mililitro (pg/ml).

Troponina I	Cuantitativa continua	Nivel de Troponina I ultrasensible en sangre.	Picogramos por mililitro (pg/ml).
PCR Ingreso	Cuantitativa continua	Nivel de Proteína C Reactiva (reactante de fase aguda) al ingreso del paciente.	Miligramo por decilitro (mg/dl).
Ferritina Ingreso	Cuantitativa continua	Nivel de Ferritina (reactante de fase aguda) al ingreso del paciente.	Nanogramo por mililitro (ng/ml).
IL-6 Más Alta	Cuantitativa continua	Valor más alto Interleucina 6 (reactante de fase aguda) durante la hospitalización del paciente.	Picogramos por mililitro (pg/ml).
PaO2	Cuantitativa continua	Valor de Presión arterial de oxígeno obtenida por gasometría arterial.	Milímetros de mercurio (mmHg).
FiO2	Cuantitativa discreta	Porcentaje de oxígeno inhalado por una persona.	%
PaO/FiO2	Cuantitativa continua	Relación entre la Presión Arterial de Oxígeno y Fracción Inspirada de Oxígeno del paciente.	Milímetros de mercurio (mmHg).
Ventilación Mecánica No Invasiva	Cuantitativa	Soporte Ventilatorio sin requerimiento de recursos invasivos como tubo endotraqueal o de traqueostomía (PNAF / BiPAP / CPAP).	1, 2, 3
Ventilación Mecánica Invasiva	Cualitativa dicotómica	Soporte Ventilatorio mediante tubo endotraqueal o de traqueostomía.	Si/No
Choque Durante Hospitalización	Cualitativa dicotómica	Desarrollo de inestabilidad hemodinámica durante la hospitalización del paciente.	Si/No
Uso de Aminas	Cuantitativa	Requerimiento de fármacos vasoactivos para elevar la tensión arterial (Norepinefrina / Vasopresina / Dobutamina / Dopamina).	1, 2, 3, 4
Días Aminas	Cuantitativa continua	Cantidad de días con requerimiento de soporte con fármacos vasoactivos.	Número
Presentó Lesión Renal Aguda	Cualitativa dicotómica	Desarrollo de Lesión Renal en el curso de la hospitalización, ya sea por elevación de creatinina y/o disminución de volúmenes urinarios.	Si/No
LRA KDIGO	Cuantitativa discreta	Grado de Lesión Renal Aguda de acuerdo a la clasificación KDIGO (2012).	1, 2, 3
Sangrado Mayor	Cualitativa dicotómica	Evento de sangrado que contribuye a la muerte o que causa descenso de hemoglobina mayor/ igual a 2 g/dl o que requiera transfusión de dos o más unidades de hemoderivados o en un órgano crítico (intracraneal, retroperitoneal, intraocular, adrenal, espinal o pericárdico).	Si/No
Sangrado Clínicamente Relevante	Cualitativa dicotómica	Sangrado de Tubo Digestivo (no hemorroidal), hematuria macroscópica (con duración mayor a 24 horas), epistaxis que requiera intervención o dure más de 5 minutos, hematoma extenso (más de 5 cm), sangrado intraarticular, menorragia o metrorragia.	Si/No
Trombosis Venosa Profunda	Cualitativa dicotómica	Evidencia de trombosis en la vena ilíaca, femoral, poplítea y sus ramas, documentada por Ultrasonografía.	Si/No
Tromboembolia Pulmonar	Cualitativa dicotómica	Evidencia de trombosis con origen en el sistema venoso que emboliza a la circulación arterial pulmonar.	Si/No
Uso de Terapia de Sustitución Renal	Cualitativa dicotómica	Diversas modalidades de tratamiento utilizadas para sustituir la función de filtración y depuración renal.	Si/No
Anticoagulación	Cuantitativa discreta	Fármacos que actúan inhibiendo la propagación de la cascada de la coagulación (Heparina No Fraccionada / Enoxaparina / Anticoagulantes orales)	1, 2, 3
Dosis de Enoxaparina	Cuantitativa	Cantidad y frecuencia de aplicación de Enoxaparina.	Número
Uso de ECMO	Cualitativa Dicotómica	Requerimiento de Soporte de Oxigenación con Membrana Extracorpórea, ya sea en su modalidad Venovenosa o Venovenosa-Arterial.	Si/No
Uso de IECAs durante hospitalización	Cualitativa dicotómica	Administración de medicamentos Inhibidores de la Enzima Convertidora de Angiotensina para control de la tensión arterial durante la hospitalización del paciente.	Si/No
Uso de Vancomicina durante hospitalización	Cualitativa dicotómica	Administración de Vancomicina durante la hospitalización del paciente.	Si/No
Muerte	Cualitativa dicotómica	Término permanente de las funciones vitales del cuerpo.	Si/No
Fecha de Defunción	Cuantitativa	Fecha en la que se documenta la muerte del paciente.	Número
Fecha de Egreso	Cuantitativa	Fecha de salida del hospital del paciente.	Número.

ESTRATEGIA DE ESTUDIO

Protocolo derivado de un grupo de investigación con una base de datos colectiva, en la que se registrarán información del 12 de marzo al 31 de mayo del 2020. Durante este periodo se realizarán auditorías semanales de captura, para asegurar la validez de la información.

RECOLECCIÓN DE DATOS

La información será recabada de las bases de expediente electrónico del Centro Médico ABC: TIMSA (Expediente de Hospitalización), PACs (Sistema de estudios de Imagen, MiLaboratorio-ABC (Resultados de Laboratorio).

INTERVENCIÓN

Al ser un estudio descriptivo y retrospectivo, no se realizarán intervenciones.

CONSENTIMIENTO INFORMADO

Al ser un estudio retrospectivo y la imperatividad de obtener información por el bien de la comunidad científica, no fue utilizado el consentimiento informado. De cualquier forma, toda la información obtenida será manejada con apego a las leyes de confidencialidad.

MEDICIÓN DE LABORATORIOS

No se realizarán toma de muestras de manera específica, se utilizarán los estudios ya obtenidos durante su estancia intrahospitalaria.

ERROR DE MEDICIÓN

Al ser una base capturada por el grupo ARMI (Asociación de Residentes de Medicina Interna en Investigación) existe posibilidad que pueda haber fallos en la interpretación del expediente clínico, por lo que se realizará auditoría de manera semanal para homogeneizar los datos obtenidos. De igual forma, las variables propuestas son sumamente objetivas, empleando principalmente números absolutos o variables dicotómicas.

ANÁLISIS ESTADÍSTICO

Utilizamos tanto la media como la desviación estándar o la mediana y el rango intercuartil (IQR) según corresponda para resumir las variables continuas. Utilizamos frecuencias y proporciones simples para resumir variables categóricas. Realizamos una evaluación inicial de los resultados y las diferencias entre grupo con la prueba de Chi cuadrada o la U de Mann-Whitney, según corresponda. Ejecutamos modelos de regresión logística univariada para la mortalidad intrahospitalaria y así hallar variables de interés para la realización de una regresión logística ajustada multivariable posteriormente. Para el análisis multivariado, agregamos todas las variables demográficas y también aquellas variables con un valor de $p < 0.1$ del análisis univariado. Omitimos variables con desenlaces colineales del análisis. Las estimaciones de asociación fueron expresadas como razones de momios (odds ratios-OR) con los correspondientes intervalos de confianza del 95%. Realizamos todos los análisis utilizando STATA v14.0 (StataCorp, Texas).

RESULTADOS

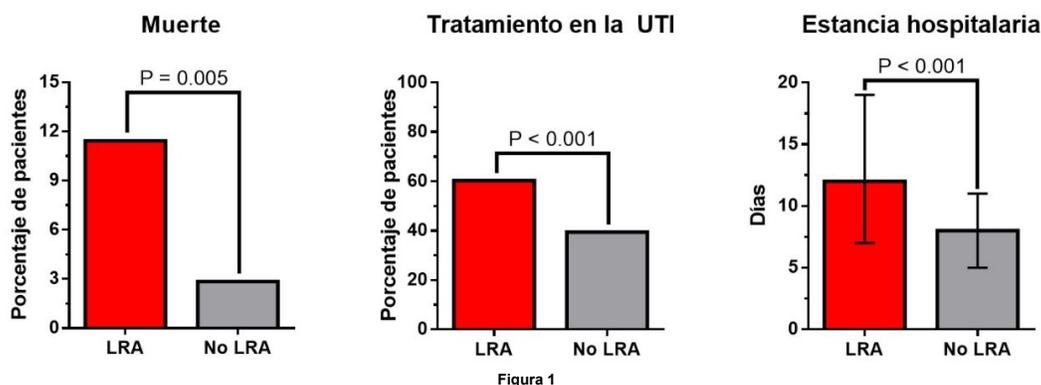
De 289 pacientes presentes en la base de datos durante el período de estudio resumido, incluimos 284, 142 con LRA y 142 sin LRA. Casi la mitad del grupo de casos se presentó en el hospital con LRA (49,30%). La mayoría de los pacientes tenían LRA KDIGO grado 1 (70.42%), con 21 (14.79%) presentando LRA KDIGO grado 2 y 21 (14.79%) un grado 3. No hubo diferencias en la distribución de severidad de LRA entre los pacientes que llegaron con LRA al hospital vs aquellos que lo desarrollaron durante su estadía ($p = 0.628$). Diez pacientes (7.04%) necesitaron terapia de sustitución renal durante su estadía (todos con un LRA KDIGO grado 3). Las características basales de los pacientes se resumen en la tabla 1. Al llegar, los pacientes con LRA tendían a tener una mediana de saturación de O₂ más baja, recuentos de leucocitos y neutrófilos más altos, glucosa sérica más alta, albúmina sérica más baja, así como mediciones más altas en marcadores de inflamación (Dímero D, Proteína C reactiva, Procalcitonina, Interleucina-6, Creatinin Fosfocinasa y Deshidrogenasa Láctica). Cabe destacar que la mayoría de los pacientes tenían sobrepeso (78.53%) y más de un tercio tenían obesidad (37.17%). No hubo diferencias estadísticamente significativas en los datos demográficos o el historial médico entre ambos grupos.

Tabla 1. Características basales de los pacientes			
Variable	LRA (N=142)	No LRA (N=142)	Valor P
Demográficas			
Edad (IQR)	55.52 (44.59-66.59)	49.18 (40.74-62.55)	0.0142
Sexo Masculino	100 (70.42)	89 (62.68)	0.167
IMC (IQR)	28.05 (25.61-32.57)	27.68 (25.35-30.99)	0.275
Antecedentes Médicos			
Índice Tabáquico (IQR)	5.62 (0.5-20)	3 (0.7-10)	0.486
Diabetes	23 (16.79)	22 (15.71)	0.809
Hipertensión	39 (28.47)	36 (25.35)	0.557
EPOC	6 (4.41)	1 (0.72)	0.052
Enfermedad Arterial Coronaria	3 (2.17)	2 (1.44)	0.646
Gravedad de la Enfermedad			
Saturación de O ₂ a su Ingreso (IQR)	88 (83-93)	90 (86-94)	0.013
Enfermedad Grave	130 (91.55)	126 (88.73)	0.426
Uso de Vasopresores	72 (50.70)	30 (21.13)	<0.001
Ventilación Mecánica Invasiva	74 (52.11)	27 (19.01)	<0.001
Manejo en Unidad de Terapia Intensiva	85 (60.28)	56 (39.44)	<0.001
Laboratorios de Rutina (IQR)			
Hemoglobina	14.9 (13.9-16.2)	14.8 (13.9-16)	0.390
Leucocitos	7.7 (5.7-11.1)	6.5 (4.9-8.7)	<0.001
Neutrófilos Absolutos	5820 (4140-8850)	4750 (3080-6720)	<0.001
Linfocitos Absolutos	1015 (720-1410)	1000 (790-1440)	0.734
Plaquetas	213 (164-265)	214 (167-290)	0.408
Glucosa	117 (99.5-143.65)	108 (96.4-126)	0.017
Nitrógeno Ureico en Sangre	16.5 (12.2-23.7)	12.75 (9.9-16)	<0.001
Albúmina	3.63 (3.27-3.92)	3.88 (3.51-4.1)	<0.001
AST	41 (25.85-60.55)	39.7 (26.25-57.65)	0.886
ALT	37.5 (25-58)	39 (25.5-58)	0.453
Bilirrubina Total	0.48 (0.34-0.69)	0.46 (0.34-0.67)	0.521
Dímero D	984 (620-1450)	719 (495-1220)	0.004
Marcadores de Inflamación (IQR)			
Proteína C Reactiva	13.45 (5.68-27.19)	10.7 (3.97-18.39)	0.013
Procalcitonina	0.22 (0.1-0.605)	0.13 (0.07-0.28)	0.002
Ferritina	1039 (536-1965)	805 (458-1472)	0.083
Interleucina-6	97.1 (43.2-212)	56.1 (23.7-108)	<0.001
CPK	129 (64-303)	96 (54-235)	0.057
DHL	324 (236-408)	273 (230-353)	0.008
IgG	1111 (961-1300)	1080 (944-1252)	0.357
Tratamiento Recibido			
Azitromicina	120 (85.17)	111(79.29)	0.157
Hidroxiclороquina	116 (82.86)	125 (89.29)	0.120
Lopinavir/ritonavir	92 (65.71)	100 (70.92)	0.348
Tocilizumab	69 (52.27)	52 (37.96)	0.018
Glucocorticoides	87 (61.27)	84 (59.15)	0.716
Estancia Intrahospitalaria (IQR) (Días)	12 (7-19)	8 (5-11)	<0.001

Tabla 1. Todos los valores son N (%) a menos que se especifique lo contrario. IQR – Rango intercuartil; IMC – Índice de masa corporal; EPOC – Enfermedad pulmonar obstructiva crónica; AST – Aspartato aminotransferasa; ALT – Alanino aminotransferasa; CPK – Creatinín fosfocinasa, DHL – Deshidrogenasa láctica.

Se registraron 20 muertes en toda la cohorte, 16 en el grupo con LRA y 4 en el grupo sin LRA. Los desenlaces primarios se muestran en la figura 1. Los pacientes con LRA tenían más probabilidades de tener más días de estancia

intrahospitalaria (12 frente a 8, $p = <0.001$), ser ingresados a Unidad de Terapia Intensiva (60.28% vs 39.44%, $p = <0.008$) y de mortalidad (11.43% vs 2.84%, $p = 0.005$) durante su hospitalización.



La Tabla 2 muestra los resultados del análisis univariado. Omitimos las siguientes variables debido a la colinearidad: Ventilación mecánica invasiva, uso de vasopresores, ingreso a Unidad de Terapia Intensiva y enfermedad grave. Los resultados del análisis multivariado se muestran en la Figura 2; después de ajustar por las variables mostradas, LRA se asoció de manera independiente a mortalidad (aOR 8.202, 95% IC 1.121 – 59-959, IMC (aOR 0.823, 95 IC 0.681 – 0.9957) y niveles de DHL (aOR 1.011, 95% IC 1.004 – 1.018)

Variable	OR	95% IC	Valor P
Edad	1.003	0.999-1.008	0.126
Sexo Femenino	1.664	0.665-4.169	0.276
IMC	0.907	0.813-1.013	0.083
Índice Tabáquico	1.013	0.972-1.059	0.524
Diabetes	2.807	0.995-7.923	0.051
Hipertensión	2.686	1.046-6899	0.040
Saturación de O ₂ (IQR)	0.953	0.908-1.000	0.053
Lesión Renal Aguda	4.419	1.438-13.575	0.009
KIDGO Grado 3	1.728	0.660-4.523	0.265
Hemoglobina	5.75	1.803-18.338	0.003
Leucocitos	0.879	0.720-1.072	0.202
Linfocitos Absolutos*	1.202	1.093-1.323	<0.001
Neutrófilos Absolutos*	0.985	0.469-2.069	0.969
Plaquetas	1.224	1.110-1.350	<0.001
Glucosa	1.001	0.996-1.004	0.806
Nitrógeno Ureico en Sangre	1.063	1.026-1.101	0.001
Albúmina	0.156	0.064-0.385	<0.001
AST	1.010	0.999-1.021	0.055

ALT	0.995	0.979-1.011	0.955
Bilirrubina Total	2.385	1.222-4.654	0.011
Dímero D*	1.284	1.106-1.492	0.001
Proteína C Reactiva	1.051	1.015-1.090	0.006
Procalcitonina	1.080	0.963-1.212	0.184
Ferritina	1.001	0.999-1.001	0.394
Interleucina-6	1.025	1.008-1.043	0.003
CPK	1.001	0.999-1.001	0.856
DHL	1.008	1.004-1.011	<0.001
IgG	1.001	0.998-1.002	0.760
Estancia Intrahospitalaria	1.095	1.052-1.138	<0.001
Manejo en Unidad de Terapia Intensiva	22.512	2.969-170.665	0.003

Tabla 2. *Incrementos de mil. IMC – Índice de masa corporal; AST – Aspartato aminotransferasa; ALT – Alanino aminotransferasa; CPK – Creatinín fosfocinasa, DHL – Deshidrogenasa láctica.

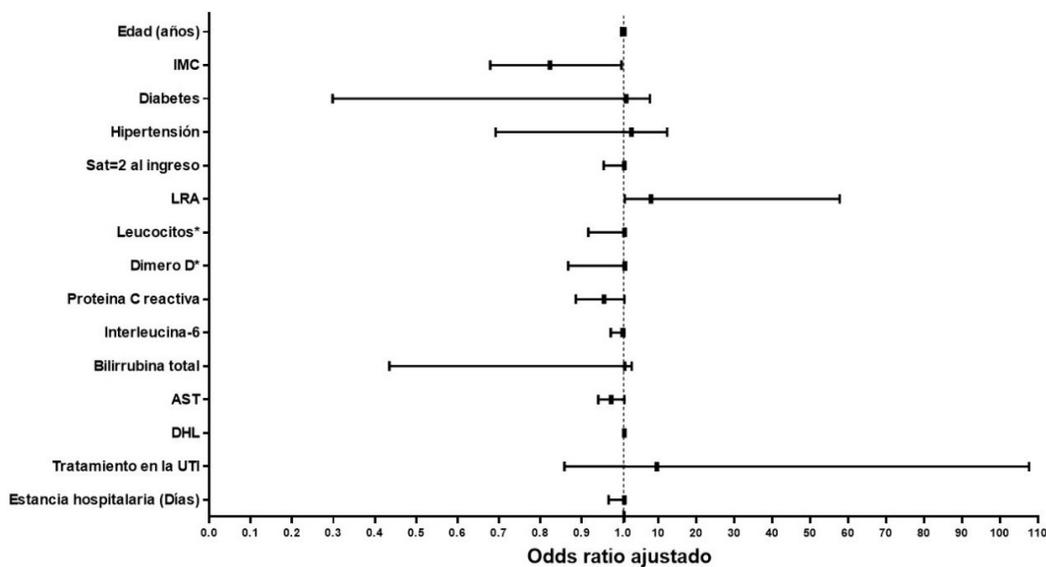


Figura 2. *Incrementos de mil. IMC – Índice de masa corporal; AST – Aspartato aminotransferasa; DHL – Deshidrogenasa láctica.

DISCUSIÓN

A pesar de que los pacientes con COVID-19 tienen característicamente manifestaciones pulmonares, estudios recientes han confirmado la heterogeneidad de afección a otros sistemas. En los estudios comentados previamente, sobre todo el más grande realizado en Nueva York, se confirmó que un porcentaje significativo de pacientes presentan LRA al ingreso o durante la hospitalización. Dicha manifestación se asoció con la presencia de criterios de gravedad, como ventilación mecánica invasiva (VMI) y aquellos que presentaban LRA al estar con VMI, fueron los que más necesitaron terapia de sustitución renal (TSR). En nuestro estudio se reprodujeron algunos de los hallazgos previamente expuestos: El 50% de los pacientes de la cohorte

ingresaron con criterios de LRA, de los cuales la gran mayoría fue KDIGO 1 y, en menor cantidad KDIGO 2 y 3. Aquellos que ingresaban con LRA tuvieron significativamente más criterios de gravedad, como elevación de marcadores de inflamación y saturación de oxígeno baja. Llama la atención que las comorbilidades ni el uso de medicamentos previo durante la estancia hospitalaria no se asoció con el desarrollo de LRA. Algo que es sumamente llamativo es que la definición de enfermedad grave no fue significativa independientemente si los pacientes presentaron o no LRA; sin embargo la presencia de LRA sí se asoció con mayor uso de vasopresores, manejo en Unidad de Terapia Intensiva (UTI) así como estancia intrahospitalaria, lo cual nos hace cuestionar si la presencia de LRA debería ser considerado dentro de la definición de enfermedad grave, pues así tendría mayor peso para la presentación en los pacientes que desarrollan COVID-19.

Cabe mencionar que a diferencia de otras poblaciones, la frecuencia de obesidad de cualquier grado fue de 70%, denotando el peso que tiene esta comorbilidad en la población mexicana; sin embargo analizar la correlación de ésta variable con incidencia y severidad de COVID-19 está fuera del alcance del presente estudio. Dentro de los 284 casos analizados, se reportaron únicamente 20 defunciones (4.12%); a pesar de la baja mortalidad en la cohorte el análisis multivariado si demostró una asociación significativa entre lesión renal aguda y este desenlace, sólo superada por el requerimiento de manejo en cuidados críticos.

ASPECTOS ÉTICOS

El proyecto cumple la normativa internacional y local de estudios de investigación en humanos, acorde con la Ley General de Salud y la Declaración de Helsinki. Las ramas principales y el estudio multicéntrico es considerado como investigación sin riesgo. La información se obtendrá de revisión de expedientes clínicos electrónicos y posiblemente de encuestas telefónicas o en consulta externa y hospitalización. Se someterá al comité de bioética, enseñanza e investigación correspondiente.

FACTIBILIDAD DE ESTUDIO

Dado que no se requiere presupuesto económico para el presente estudio, no se realizará ninguna intervención que afecte el curso clínico de los pacientes, únicamente se requiere la disponibilidad de la información en el expediente clínico y la participación de los investigadores para su captura y análisis.

CONFLICTO DE INTERESES

Los investigadores involucrados no muestran conflicto de intereses. El estudio no cuenta con ninguna relación con la industria farmacéutica.

CRÓNOLÓGÍA DE ACTIVIDADES

	Marzo	Abril	Mayo	Junio	Julio
Registro y aceptación protocolo					
Recopilación de datos					
Análisis de datos					
Generación de resultados y conclusiones					
Revisión por pares y correcciones.					
Entrega Preliminar					
Entrega Final					

REFERENCIAS

1. Masters, P. S. & Perlman, S. in *Fields Virology* Vol. 2 (eds Knipe, D. M. & Howley, P. M.) 825–858 (Lippincott Williams & Wilkins, 2013).
2. Malik YS, Sircar S, Bhat S, et al. Emerging novel coronavirus (2019-nCoV)-current scenario, evolutionary perspective based on genome analysis and recent developments. *Vet Q.* 2020; 40(1):68-76.
3. Zhong, N. S. et al. Epidemiology and cause of severe acute respiratory syndrome (SARS) in Guangdong, People's Republic of China, in February, 2003. *Lancet* 362, 1353–1358 (2003).
4. Assiri A, Al-Tawfiq JA, Al-Rabeeh AA, Al-Rabiah FA, et al. 2013 Epidemiological, demographic, and clinical characteristics of 47 cases of Middle East respiratory syndrome coronavirus disease from Saudi Arabia: a descriptive study. *Lancet Infect Dis* 13:752- 761.
5. Drosten, C. et al. Identification of a novel coronavirus in patients with severe acute respiratory syndrome. *N. Engl. J. Med.* 348, 1967–1976 (2003).
6. Lu, R., Zhao, X., Li, J., Niu, P., Yang, B., et al. (2020). Genomic characterisation and epidemiology of 2019 novel coronavirus: implications for virus origins and receptor binding. *Lancet* 395, 565–574.
7. Zhu N, Zhang D, Wang W, Li X, Yang B, Song J, et al. A novel coronavirus from patients with pneumonia in China, 2019. *N Engl J Med.* 2020;382(8):727-33.
8. WHO. Situation Report. Coronavirus Disease (COVID-19). 2020
9. SSA. 077. Se confirma en México Caso Importando de COVID-19. In: *Salud Sd*, ed. 2020
10. SSA. 095. Inicia Fase 2 por Coronavirus COVID-19. In: *Secretaría de Salud*, Ed. 2020
11. SSA. 110. Inicia Fase 3 por Coronavirus COVID-19. In: *Secretaría de Salud*, Ed. 2020
12. Li F, Li W, Farzan M, et al. Structure of SARS coronavirus spike receptor-binding domain complexed with receptor. *Science.* 2005; 309(5742):1864-8.
13. Hoffmann M, Kleine-Weber H, Schroeder S, et al. SARS-CoV-2 Cell Entry Depends on ACE2 and TMPRSS2 and Is Blocked by a Clinically Proven Protease Inhibitor. *Cell.* 2020.

14. Hoffmann, M.; Kleine-Weber, H.; Schroeder, S.; Kruger, N et al. SARS-CoV-2 Cell Entry Depends on ACE2 and TMPRSS2 and Is Blocked by a Clinically Proven Protease Inhibitor. *Cell* 2020, 181, 271–280.e8. doi:10.1016/j.cell.2020.02.052.
15. Zou, X., Chen, K., Zou, J., et al. (2020). Single-cell RNA-seq data analysis on the receptor ACE2 expression reveals the potential risk of different human organs vulnerable to 2019-nCoV infection. *Front Med* <https://doi.org/10.1007/s11684-020-0754-0>.
16. Hu Z, Song C, Xu C, Jin G, Chen Y, Xu X, et al. Clinical characteristics of 24 asymptomatic infections with COVID-19 screened among close contacts in Nanjing, China. *Sci China Life Sci* [Internet]. 2020 Mar 4 [cited 2020 Mar 20]; Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/32146694>
17. Gandhi Monica, Yokoe Deborah, et al. Asymptomatic Transmission, the Achilles´ Heel of Current Strategies to Control COVID-19
18. Doremalen N, Bushmaker T, et al. Aerosol and Surface Stability of SARS CoV-2 as Compared With SARS-CoV-1. *N Eng J Med*. [Internet]. 2020 Mar 17 [cited 2020 Mar 20]; Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/32182409>
19. WHO. Coronavirus disease 2019 [Internet]. [cited 2020 Mar 20]. Available from: <https://www.who.int/emergencies/diseases/novel-coronavirus-2019>
20. Zou, X., Chen, K., Zou, J., et al. (2020). Single-cell RNA-seq data analysis on the receptor ACE2 expression reveals the potential risk of different human organs vulnerable to 2019-nCoV infection. *Front Med* <https://doi.org/10.1007/s11684-020-0754-0>.
21. Huang C, Wang Y, Li X, Ren L, Zhao J, Hu Y, et al. Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China. *www.thelancet.com* [Internet]. 2020 [cited 2020 Mar 20];395:497. Available from: <https://isaric.tghn.org/protocols/>
22. Novel Coronavirus Pneumonia Emergency Response Epidemiology Team. [The epidemiological characteristics of an outbreak of 2019 novel coronavirus diseases (COVID-19) in China]. *Zhonghua Liu Xing Bing Xue Za Zhi* [Internet]. 2020 Feb 17 [cited 2020 Mar 20];41(2):145–51.
23. Chen N, Zhou M, Dong X, Qu J, Gong F, Han Y, et al. Epidemiological and clinical characteristics of 99 cases of 2019 novel coronavirus pneumonia in

- Wuhan, China: a descriptive study. *www.thelancet.com* [Internet]. 2020 [cited 2020 Mar 20];395:507. Available from: <https://doi.org/10.1016/>
24. Shi H, Han X, Jiang N, Cao Y, Alwalid O, Gu J, et al. Radiological findings from 81 patients with COVID-19 pneumonia in Wuhan, China: a descriptive study. *Lancet Infect Dis* [Internet]. 2020 Feb 24 [cited 2020 Mar 20]; Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/32105637>
25. Ai T, Yang Z, Hou H, Zhan C, Chen C, Lv W, et al. Correlation of Chest CT and RT-PCR Testing in Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) in China: A Report of 1014 Cases. *Radiology* [Internet]. 2020 Feb 26 [cited 2020 Mar 20];200642. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/32101510>
- 26 Matthay, M. A., Zemans, R. L., Zimmerman, G. A., Arabi, Y. M., Beitler, J. R., Mercat, A., ... Calfee, C. S. (2019). Acute respiratory distress syndrome. *Nature Reviews Disease Primers*, 5(1). doi:10.1038/s41572-019-0069-0
- 27 Pan, C., Chen, L., Lu, C., Zhang, W., Xia, J.-A., Sklar, M. C., ... Qiu, H. (2020). Lung Recruitability in SARS-CoV-2 Associated Acute Respiratory Distress Syndrome: A Single-center, Observational Study. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*. doi:10.1164/rccm.202003-0527le
28. Gattinoni L., Chiumello D., et al. COVID-19 Pneumonia: Different Respiratory Treatment for Different Phenotypes? *Intensive Care Medicine* 2020. DOI 10.1007/s00134-020-06033-2
29. Ziehr D., Alladina J., et al. Respiratory Pathophysiology of Mechanically Ventilated Patients with COVID-19: A Cohort Study. *Am J Resp* 2020. DOI: 10.1164/rccm.202004-1163LE
30. Xie, J., Covassin, N., Fan, Z., Singh, P., Gao, W., Li, G., ... Somers, V. K. (2020). Association Between Hypoxemia and Mortality in Patients With COVID-19. *Mayo Clinic Proceedings*. doi:10.1016/j.mayocp.2020.04.006
31. B.M. Henry, M.H.S. de Oliveira, S. Benoit, M. Plebani, G. Lippi, Hematologic, biochemical and immune biomarker abnormalities associated with severe illness and mortality in coronavirus disease 2019 (COVID-19): a meta-analysis, *Clinical Chemistry and Laboratory Medicine (CCLM)*. 1 (2020). <https://doi.org/10.1515/cclm-2020-0369>.
32. G. Lippi, E.J. Favaloro, D-dimer is Associated with Severity of Coronavirus Disease 2019: A Pooled Analysis, *Thromb Haemost.* (2020). <https://doi.org/10.1055/s-0040-1709650>.

33. Bowles L., Platton S., et al. Lupus Anticoagulant and Abnormal Coagulation Tests in Patients with COVID-19. *N Engl J Med* 2020. DOI: 10.1056/NEJMc2013656
34. Casana L, Songozoni A, et al. Pulmonary Post-Mortem Findings in a Large Series of COVID-19 Cases from Northern Italy. *medRxiv* 2020. DOI: 10.1101/2020.04.1920054262
35. Zhou Fei, Yu T. et al. Clinical Course and Risk Factors for Mortality of Adult Patients with COVID-19 in Wuhan, China: A Retrospective Cohort Study. *Lancet* 2020. 395: 1054-62.
36. Levey AS, James MT. In the Clinic Acute Kidney Injury. *Ann Intern Med*. 2017 Nov 7;167(9):ITC65–79.
37. Hoste EAJ, et al. Global epidemiology and outcomes of acute kidney injury. *Nat Rev Nephrol*. 2018;14(10):607–25.
38. Health Care Costs Associated with AKI David Collister,* Neesh Pannu,* Feng Ye,* Matthew James,† Brenda Hemmelgarn,† Betty Chui,‡ Braden Manns,† and Scott Klarenbach,*§ on behalf of the Alberta Kidney Disease Network
39. Mehta RL, Cerdá J, Burdmann EA, Tonelli M, García-García G, Jha V, et al. International Society of Nephrology's Oby25 initiative for acute kidney injury (zero preventable deaths by 2025): a human rights case for nephrology. *Lancet*. 2015;385(9987):2616-43
40. Ronco C., Bellomo R., et al. Acute Kidney Injury 2020, *Lancet*, 394: 1949-1964
41. Ostermann M, Joannidis M. Acute Kidney Injury 2016: Diagnosis and diagnostic Workup. *Critical Care* 2016 20:299
42. Makris K., Spanou L., Acute Kidney Injury: Definition, Pathophysiology and Clinical Phenotypes. *Clin Biochem Rev*. 2016: 37(2): 85-98
43. Bellomo R., Ronco C., Acute Kidney Injury. *Lancet* 2012, 380(9843):756-66
44. Moore P., Hsu R., Management Of Acute Kidney Injury: Core Curriculum 2018. *Am J Kidney Dis* 72(1): 136-148
45. Chawla L., Eggers P., et al. Acute kidney injury and chronic kidney disease as interconnected syndromes. *N Engl J Med* 371(1):58-66

46. Meersch M., Schmidt C., et al. Prevention of cardiac surgery associated AKI by implementing the KDIGO guidelines, *Intensive Care Med* 2017 43(11):1551-1561
47. Chávez J., García G., et al. Epidemiología y desenlaces de la lesión renal aguda en Latinoamérica, *Gac Med Mex.* 2018;Supp 1:6-14
- 48 Silver S., Harel Z., et al. Causes of Death after Hospitalization with AKI 2018. *J Am Soc Nephrol* 29: 1001-1010
49. Hoste E., Bagshaw S., et al. Epidemiology of acute kidney injury in critical ill patients. *Intensive Care Med* 2015 Aug;41(8):1411-23.
50. Ronco C., Kellum J., et al. Subclinical AKi is Still AKI. *Crit Care.* 2012 Jun 21;16(3):313
51. Battle D., Soler MJ., Et al. Acute kidney injury in COVID-19: Emerging evidence of a distinct pathophysiology. *J Am Soc Nephrol* 2020. DOI: 10.1681/ASN.2020040419
52. Diao B., Wang C., Human Kidney is a Target for Novel Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2 (SARS-CoV-2) Infection. *MedRxiv* 2020. DOI: 10.1101/2020.03.04.20031120
53. Cheng Y., Luo R., et al. Kidney disease is associated with in-hospital death of patients with COVID-19. *Kidney International* 2020. DOI: 10.1016/j.kint.2020.03.005
54. Chan L, Chaudray K, et al. Acute Kidney Injury in Hospitalized Patients with COVID-19. *MedRxiv* 2020. DOI: 10.1101/2020.05.04.20090944