



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



INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL
UNIDAD MEDICA DE ALTA ESPECIALIDAD CENTRO MÉDICO
NACIONAL SIGLO XXI
HOSPITAL DE ESPECIALIDADES “DR. BERNARDO SEPULVEDA”
DEPARTAMENTO DE MEDICINA INTERNA

“HIPOURICEMIA COMO FACTOR DE MAL
PRONÓSTICO EN PACIENTES CON SÍNDROME DE
INSUFICIENCIA RESPIRATORIA AGUDA (COVID-19)”

TESIS

Para obtener el título de Especialista en:
Medicina Interna

PRESENTA:

Dra. Nancy Karina Antonio Hernández

TUTORES:

Dr. Miguel Guillermo Flores Padilla

Médico No Familiar con especialidad en Medicina Interna adscrito al Hospital de Especialidades “Dr. Bernardo Sepúlveda”, Centro Médico Nacional Siglo XXI

Dra. Maura Estela Noyola García

Médico No Familiar con especialidad en Medicina Interna adscrito al Hospital de Especialidades “Dr. Bernardo Sepúlveda”, Centro Médico Nacional Siglo XXI

Ciudad de México.

Febrero 2022



Universidad Nacional
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

Biblioteca Central



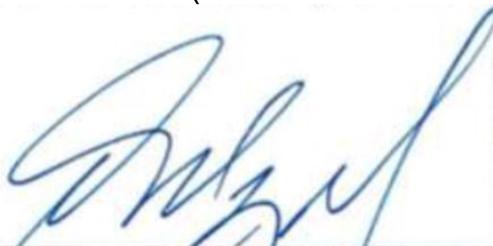
UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

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.

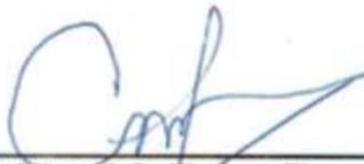
“HIPOURICEMIA COMO FACTOR DE MAL PRONÓSTICO EN
PACIENTES CON SÍNDROME DE INSUFICIENCIA RESPIRATORIA
AGUDA (COVID



Dra Victoria Mendoza Zubieta
Jefe de la División de Educación en Salud
UMAE Hospital de Especialidades CMN SXXI



Dr. Juan Carlos Anda Garay
Profesor titular del curso
Médico adscrito al servicio de Medicina Interna
UMAE Hospital de Especialidades CMN SXXI



Dr. Miguel Guillermo Flores Padilla
Asesor principal
Médico adscrito al servicio de Medicina Interna
UMAE Hospital de Especialidades CMN SXXI



Dra. Maura Estela Noyola García
Asesor metodológico
Médico adscrito al servicio de Medicina Interna
UMAE Hospital de Especialidades CMN SXXI



INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL
DIRECCIÓN DE PRESTACIONES MÉDICAS



Dictamen de Aprobado

Comité Local de Investigación en Salud **3601**.
HOSPITAL DE ESPECIALIDADES Dr. BERNARDO SEPULVEDA GUTIERREZ, CENTRO MEDICO NACIONAL SIGLO XXI

Registro COFEPRIS **17 CI 09 015 034**
Registro CONBIOÉTICA **CONBIOETICA 09 CEI 023 2017082**

FECHA **Miércoles, 25 de agosto de 2021**

M.C. Miguel Guillermo Flores Padilla

PRESENTE

Tengo el agrado de notificarle, que el protocolo de investigación con título **HIPOURICEMIA COMO FACTOR DE MAL PRONÓSTICO EN PACIENTES CON SÍNDROME DE INSUFICIENCIA RESPIRATORIA AGUDA (COVID-19)** que sometió a consideración para evaluación de este Comité, de acuerdo con las recomendaciones de sus integrantes y de los revisores, cumple con la calidad metodológica y los requerimientos de ética y de investigación, por lo que el dictamen es **APROBADO**:

Número de Registro Institucional
R-2021-3601-156

De acuerdo a la normativa vigente, deberá presentar en junio de cada año un informe de seguimiento técnico acerca del desarrollo del protocolo a su cargo. Este dictamen tiene vigencia de un año, por lo que en caso de ser necesario, requerirá solicitar la reaprobación del Comité de Ética en Investigación, al término de la vigencia del mismo.

ATENTAMENTE

Dr. Carlos Fredy Cuevas García
Presidente del Comité Local de Investigación en Salud No. 3601

Imprimir

IMSS
SEGURIDAD Y SOLIDARIDAD SOCIAL

AGRADECIMIENTOS

Agradezco primero que nada a Dios o a un ser supremo que me ha permitido llegar a esta etapa de mi vida.

Agradezco infinitamente a mis padres: Teresa Hernández porque desde que inicié este camino ha estado conmigo en todo momento, en ocasiones, desvelándose conmigo, estresada porque tenemos examen, feliz porque cada vez que le cuento de algún diagnóstico o tratamiento exitoso, aunque no entienda celebra conmigo, porque siempre ha sido mi crítico más duro, pero siempre me ha animado a seguir mis metas, aunque no siempre esté de acuerdo. A mi padre Raúl Antonio que me ha inculcado valores, amor al trabajo y el sentido de la responsabilidad, que me ha dado todo cuanto ha podido en todos los aspectos, material, amor y comprensión. A mis hermanos Martha, Raúl y Geysi que siempre han confiado en mí, como persona y como médico, que siempre me animaron a seguir, pese a algunas dificultades.

A mis profesores, al Dr Anda que nos recibió en este hospital que ahora considero mi segunda casa, por su profesionalismo y su entusiasmo para hablarnos sobre lo maravilloso que es la Medicina Interna, al Dr Flores por el apoyo, en clases, en casos clínicos y en este trabajo, por toda la paciencia que siempre nos ha tenido al explicarnos los trastornos hidroelectrolíticos una y otra vez, a la Dra Noyola porque cuando la conocí dije algún día quiero ser como ella y compartir no únicamente nuestras raíces. Gracias a mis maestros, que en cada pase de visita, hicieron que cada vez me apasionara más esta especialidad y así desistí de derivarme a otra subespecialidad.

Al Dr Jorge Trejo Morales que se convirtió en mi inspiración y que ahora tengo la fortuna de llamar amigo. Y una mención especial para el Dr Abel Fuentes Venegas que siempre que escucho la siguiente frase no hago más que pensar en él: Inspira a alguien hoy, quizá mañana te lo encuentres y te diga: “gracias a ti, nunca me rendí”. Muchas gracias por siempre confiar en mí, porque, aunque me tomó algún tiempo, siempre estuvo al pendiente y que cuando le di la noticia de haber pasado el ENARM me dijo: “sabía que lo lograrías “y me acompañó en todo el R1, haciendo crecer mi admiración día a día. Definitivamente jamás me hubiera atrevido a soñar, si no fuera por él.

Gracias a mis compañeros que se convirtieron en familia durante estos años.

DATOS DEL ALUMNO	
Apellido paterno:	Antonio
Apellido materno:	Hernández
Nombre:	Nancy Karina
Teléfono:	5582338669
Universidad:	Universidad Nacional Autónoma de México
Facultad:	Medina
Carrera:	Medicina Interna
Número de cuenta:	518214094
DATOS DEL TUTOR:	
Apellido paterno:	Flores
Apellido materno:	Padilla
Nombre:	Miguel Guillermo
Teléfono:	55-56276900 Ext 21909
Correo:	gmf268@gmail.com
Adscripción:	UMAE Centro Médico Nacional Siglo XXI, Medicina Interna
CO-AUTOR:	
Apellido paterno:	Noyola
Apellido materno:	García
Nombre:	Maura Estela
Teléfono:	55-56276900 Ext 21909
Correo:	mnoyola@gmail.com
Adscripción:	UMAE Centro Médico Nacional Siglo XXI, Medicina Interna
TESIS:	
Título:	Hipouricemia como factor de mal pronóstico en pacientes con síndrome de insuficiencia respiratoria aguda (Covid-19)
Número de páginas	64 páginas
Año	2021
Número de registro:	R-2021-3601-156

RESUMEN

HIPOURICEMIA COMO FACTOR DE MAL PRONÓSTICO EN PACIENTES CON SÍNDROME DE INSUFICIENCIA RESPIRATORIA AGUDA (COVID-19)

Antonio Hernández N., Flores Padilla M., Noyola García M.

Hospital de Especialidades “Dr. Bernardo Sepúlveda”, Centro Médico Siglo XXI, CDMX, México

Antecedentes: El ácido úrico (AU) es un agente antioxidante con funciones inmunomoduladoras, algunas series de pacientes con la enfermedad causada por el virus SARS COV2 (COVID-19) identificaron cifras séricas inferiores respecto a pacientes control se asociaban a peor pronóstico.

Objetivos: Identificar la asociación de hipouricemia como factor de mal pronóstico en pacientes con COVID-19, en el Centro Médico Nacional Siglo XXI.

Material y métodos: Se ejecutó una cohorte retrospectiva, longitudinal, empleando los registros clínicos de 208 pacientes atendidos por primoinfección de COVID-19 durante el 1° de marzo al 30 de septiembre de 2020. Se recolectó la información clínica y determinaciones de laboratorio desde el ingreso hospitalario hasta su egreso o defunción.

Resultados: La media de edad de los pacientes analizados fue de 53.9 ± 15.7 años. La media de AU al ingreso fue de 5.62 ± 2.49 mg/dL, el AU más bajo durante la estancia hospitalaria fue de 2.89 ± 1.24 mg/dL, y la diferencial entre ambas cifras fue de 3.11 ± 2.33 mg/dL. Presentar hiperuricemia (>6.8 mg/dL, OR: 1.9, IC95%: 0.986 – 3.813) o hipouricemia (<2 mg/dL, OR: 1.7, IC95%: 0.235 – 12.415, $p=0.629$) al ingreso no incrementó la mortalidad, aunque presentar un diferencial de AU > 1.8 mg/dL se asoció a 3.46 veces más riesgo de muerte intrahospitalaria (IC95%: 1.593 – 7.552, $p=0.001$).

Discusión: El impacto del AU sobre el pronóstico de pacientes COVID-19 es controvertido, serán necesarios estudios prospectivos que brinden mayor evidencia al respecto, nuestros datos señalan que las cifras de AU durante la hospitalización fueron más relevantes que las cifras basales.

Palabras clave: hipouricemia, COVID-19, insuficiencia respiratoria

ÍNDICE

Contenido

AGRADECIMIENTOS	4
RESUMEN	6
ABREVIATURAS	9
INTRODUCCIÓN	10
ANTECEDENTES	13
ÁCIDO ÚRICO	13
<i>Antecedentes históricos</i>	13
<i>Fisiopatología</i>	14
<i>Cuadro clínico</i>	15
SÍNDROME DE INSUFICIENCIA RESPIRATORIA AGUDA	18
PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA	20
Pregunta de investigación	22
JUSTIFICACIÓN	23
OBJETIVOS	27
General:	27
Específicos	27
MATERIAL Y MÉTODOS	28
Tipo y diseño del estudio	28
Ámbito geográfico	28
Universo de estudio	28
<i>Tamaño de la muestra</i>	28
<i>Tipo de muestreo</i>	29
Criterios de selección	30
<i>Criterios de inclusión</i>	30
<i>Criterios De Exclusión</i>	30
<i>Criterios de eliminación</i>	30
Descripción de variables en estudio	31
<i>Variables independientes</i>	31

<i>Variables dependientes</i>	35
Descripción general del estudio	36
Análisis estadístico	37
Aspectos éticos y de bioseguridad	38
Recursos	39
<i>Recursos humanos</i>	38
<i>Recursos financieros</i>	38
<i>Recursos físicos</i>	38
<i>Recursos materiales</i>	39
RESULTADOS	40
Características generales de los pacientes	40
Pruebas de laboratorio	41
Seguimiento y desenlace	46
Análisis de riesgos	47
Correlaciones	51
DISCUSIÓN	55
CONCLUSIONES	59
REFERENCIAS	60
ANEXOS	64

ABREVIATURAS

AMP: adenosina monofosfato

AU: ácido úrico

CK: creatin-quinasa

Cr: Creatinina

COVID-19: Enfermedad causada por el SARS COV2

DHL: deshidrogenasa láctica

GMP: guanosin monofosfato

LRA: lesión renal aguda

IMSS: Instituto Mexicano del Seguro Social

INL: índice neutrófilo/linfocito

PCR: proteína C reactiva

SIRA: síndrome de Insuficiencia Respiratoria Aguda

TSFR: terapia sustitutiva de la función renal

XO: xantino oxidasa

INTRODUCCIÓN

Durante siglos el ácido úrico se ha relacionado con múltiples patologías y más recientemente, se ha demostrado su clara relación con patologías cardiovasculares, obstétricas y metabólicas. El ácido úrico (AU) es un compuesto natural, generado como producto final del metabolismo de las purinas, estas son bases nitrogenadas, en el último paso de su degradación se lleva a cabo un proceso de oxidación bajo la acción de la xantina oxidoreductasa, también conocida como enzima xantina oxidasa (XO) [1].

Las purinas son bases nitrogenadas que se originan de la unión de un anillo pirimidínico de 6 átomos y uno imidazólico de 5. Estas participan en diversas funciones fisiológicas como: bloques de construcción para ácidos nucleicos (desoxirribonucleico o ribonucleico); compuestos de alta energía (ATP y GTP); parte de la estructura de mensajeros intracelulares; o reguladores metabólicos, coenzimas, neurotransmisores y antioxidantes [2-5]. La XO que se encuentra en los peroxisomas, la hipoxantina se transforma en xantina y está a su vez se transforma en un ácido débil (úrico), este compuesto posee un pKa de 5.8 y a pH fisiológico se encuentra ionizado casi en su totalidad en forma de ion urato [1].

Las fuentes que contribuyen con el nivel sérico de AU son dos: 1) Fuente es la exógena o externa, proviene de la dieta de tal manera que, si una persona siguiese una dieta estrictamente libre de bases purínicas, en cuestión de días se regularizarían los niveles séricos de AU. 2) Fuente es la endógena o interna, proviene del propio organismo cuando degrada las nucleoproteínas del metabolismo de las purinas, resulta de un balance entre la síntesis de Novo y la degradación por recambio celular y de sus componentes nucleótidos contenidos en las diferentes estructuras.

Gran parte del ingreso de purinas al organismo depende de la ingesta, debido a que al llegar al tracto gastrointestinal son degradados en sus diferentes componentes. Endonucleasas, fosforilasas o fosfatasas de la mucosa intestinal y el páncreas se encargan de escindirlos molecularmente. La inosina monofosfato (IMP) es capaz de convertirse tanto en guanosina monofosfato (GMP) como en

adenosina monofosfato (AMP) según el requerimiento metabólico, o seguir la vía de la degradación purínica, transformándose a inosina, hipoxantina, xantina y finalmente AU que se ioniza rápidamente a urato.

Además de la síntesis de Novo y la exógena, existe otra vía que también tiene implicación en el nivel de AU, es la denominada “vía de rescate” por acción de las enzimas hipoxantina guanina fosforibosil transferasa (HPRT) y la adenosina fosforibosil tranferasa (APRT), con la cual se logra rescatar bases provenientes de la degradación de los ácidos nucleicos. Ya sintetizado el AU e ionizado a la forma de urato se desarrolla el equilibrio del cual dependerán los niveles séricos.

La concentración sérica promedio aceptada es de 7 mg/dl (400 μ mol/L) para hombres y 6 mg/dl (360 μ mol/L) para mujeres. El límite de solubilidad a pH y temperatura fisiológica corporal es alcanzado con un nivel de 6.8 mg/dl (404 μ mol/L), a partir del cual se indica la presencia de hiperuricemia. El nivel sérico óptimo o meta terapéutica para la Liga Europea de Reumatología es menor o igual a 6 mg/dl, y el Colegio Americano de Reumatología (ACR) sugiere como nivel mínimo 6 mg/dl para reducir síntomas, idealmente se sugiere un nivel de 5.2 mg/dl [6].

Existen dos importantes variables en el balance neto corporal de urato, la carga diaria y la excreción. Un tercio de la carga diaria está determinada por la absorción intestinal de precursores purínicos, los dos tercios restantes son aportados por la síntesis endógena [7,8]. El urato eliminado por la orina constituye aproximadamente el 70% de la producción diaria. El resto se elimina por las heces. Los valores normales de uricosuria en adultos son 620 ± 75 mg/día.

La eliminación de urato en forma de índice de excreción se considera normal cuyo es 0.40 ± 0.09 mg/100 ml o como excreción fraccional, cuyo valor normal es $7.25 \pm 2.98\%$ [7]; la carga de urato producida en 24 horas se excreta por el tracto intestinal. La excreción urinaria normal de urato es de aproximadamente 700 mg en 24 horas, a valores inferiores se le denomina hipo excreción. Cuando el valor es mayor a 850 mg en 24 horas en el hombre y 750 mg en la mujer se considera hiper excreción [1].

La elevación de AU en sangre es el factor más importante para desarrollar daño inflamatorio. El depósito y la cristalización como sal monosódica en los tejidos puede generar sobresaturación tisular, lo cual dispara el mecanismo inflamatorio. La hipouricemia se diagnostica cuando los niveles plasmáticos de ácido úrico son inferiores o iguales a 2 mg/dl. La hipouricemia no tiene síntomas reconocidos, pero se puede asociar con tubulopatías primarias o secundarias y con otras enfermedades subyacentes [7].

ANTECEDENTES

ÁCIDO ÚRICO

Antecedentes históricos

A comienzos del siglo XX se creía que el ácido úrico era filtrado por el riñón y por lo tanto se excretaba por la orina. En 1950, Berliner et al estudiaron los aclaramientos de inulina y de urato, concluyendo que el urato es excretado por filtración glomerular y por una reabsorción tubular activa. Praetorius y Kirk describieron el primer caso de hipouricemia tubular renal, un paciente con una importante hipouricemia en el que el aclaramiento de ácido úrico era superior al de creatinina. Por ello, asumieron que el riñón de dicho individuo secretaba ácido úrico [7].

Fue en el siglo XIX, el siglo de los avances en este ámbito cuando el médico Alfred Baring Garrod fue capaz de desarrollar un criterio diagnóstico para poder observar el nivel de ácido úrico en sangre y poder generar un criterio diferenciativo para separar la etiopatogenia de otras artritis, y Hermann Emil Fisches consiguió comprobar la procedencia de este metabolito del catabolismo de las purinas y pirimidinas, siendo Premio Nobel en 1902 [9-11].

En 1957, Gutman y Yu propusieron la existencia de una fase de secreción tubular de ácido úrico. Diamond y Paolino señalaron la existencia de una reabsorción de urato localizada en un lugar distal a la secreción, por lo tanto, la hipótesis de los tres componentes se había transformado en la hipótesis de los cuatro componentes.

Gracias a los avances de las técnicas de biología molecular se han identificado varios transportadores y proteínas que han demostrado la complejidad del manejo del ion urato en el túbulo proximal. El transportador URAT1 que reabsorbe el urato filtrado fue identificado por Enomoto et al en 2002, localizado en la membrana apical de las células del túbulo proximal y es codificado por el gen SLC22A12; pertenece a la familia de transportadores de aniones orgánicos (OAT). En 2003, Jutabna et al identificaron un nuevo OAT voltaje sensible, el URATv1, el

cual facilita la salida de urato de la célula. Es codificado por el gen SLC2A922. Posteriormente, fue denominado como GLUT9 al conocerse que pertenece a una familia de proteínas facilitadoras del transporte de hexosas como la fructosa o glucosa [7].

Fisiopatología

El ácido úrico circulante en la sangre es filtrado pasivamente en el glomérulo. Posteriormente, se reabsorbe activamente en el túbulo proximal para finalmente ser secretado hacia la luz tubular. Se puede encontrar a nivel sérico como urato monosódico, en su estado cristalino es una sustancia dual antioxidante (niveles entre 0.15-0.4 mmoles) en estado fisiológico y proinflamatoria para niveles séricos elevados y/o asociado a otras patologías, puede ser considerado un bioproducto inerte [8].

El urato filtrado es reabsorbido en el túbulo proximal en un 99-100% quedando en la luz tubular solamente del 0-2%, se produciría una fase de secreción tubular, quedando en la luz tubular un 50% de la cantidad del urato inicialmente filtrado, se volvería a producir una reabsorción tubular proximal en una cifra cuantificada en el 80% del secretado.

En el riñón humano, el urato es transportado por medio del URAT1 a través de la membrana apical de las células tubulares proximales, en intercambio con aniones que son transportados hacia la luz tubular para mantener un balance eléctrico adecuado. La salida del ácido úrico hacia el espacio peritubular se realiza mediante los transportadores basolaterales.

Se conocen dos variantes de la proteína, una denominada GLUT9L que se expresa en la membrana basolateral de las células del túbulo proximal y otra conocida como GLUT9S, se expresa en la membrana apical de dichas células, siendo GLUT9 el principal regulador de los niveles de urato en humanos. Sin embargo, el manejo renal del ácido úrico es aún complejo.

En 1985, Guggino y Aronson sugirieron que la pirazinamida estimulaba la reabsorción tubular de urato mediante un cotransporte Na^+ , es decir, lo contrario de lo conocido hasta ese momento, es decir, que inhibía la secreción tubular.

Posteriormente se confirmó que existía un acoplamiento entre las reabsorciones de sodio y ácido en el túbulo proximal.

Cuadro clínico

La hipouricemia se diagnostica cuando los niveles plasmáticos de ácido úrico son menores o iguales a 2 mg/dl. Empero, Sperling propuso que debía considerarse 2 mg/dl como límite inferior en mujeres y 2.5 mg/dl en hombres. La hipouricemia está presente en el 0.8% de los pacientes hospitalizados y en el 2% de la población general [7,8]. El diagnóstico diferencial de la hipouricemia se realiza con respecto a la excreción fraccional de ácido úrico.

La hipouricemia con una excreción fraccional de ácido úrico reducida es asocia con xantínuria, neoplasias o alteraciones de la función hepática, tratamientos con alopurinol o rasburicasa, considerado agente urolítico que cataliza la oxidación enzimática de ácido úrico a alantoína, un producto hidrosoluble excretado fácilmente por vía renal.

La hipouricemia con una excreción fraccional de ácido úrico elevada es causada, principalmente, por hipouricemia de origen tubular renal, o en forma de síndrome de Toni-Debré-Fanconi a su vez causado por cistinosis, el síndrome de Lowe o intoxicación por metales pesados.

Otras causas son el uso de salicilatos, contrastes intravenosos, nutrición parenteral total, enfermedad de Hodgkin, enfermedad de Wilson, síndrome Fanconi (por deterioro en la absorción del túbulo proximal), diabetes mellitus, hiperparatiroidismo, embarazo y otras neoplasias o cirrosis. Tanto los estrógenos como el losartán, el dicumarol, los salicilatos a altas dosis y el trimetoprima-sulfametoxazol son fármacos que aumentan la excreción urinaria de ácido úrico [7].

La benzbromarona como el losartán ejercen su acción uricosúrica inhibiendo la acción de URAT1, el empleo de uricasa recombinante pegilada, conocida como rasburicasa, aprobada para el manejo de pacientes con el síndrome de lisis tumoral, también puede ser efectiva en el tratamiento de la gota refractaria causando hipouricemia severa. La expansión del volumen circulatorio

también es causa de hipouricemia al favorecer la excreción de sodio y uratos, como en la hiponatremia secundaria al empleo de tiazidas [8].

Asimismo, desde un punto de vista nefrológico, se debe resaltar la existencia de hipouricemia en la diabetes mellitus, la hipouricemia asociada a la hiponatremia y la hipouricemia secundaria a tubulopatías. En glucosuria diabética (uricosuria) aparentemente por acción de inhibidores de los co-transportadores de sodio glucosa a nivel tubular [7,8].

La reducción en los niveles plasmáticos de ácido úrico se debe a un incremento de su aclaramiento renal y sólo se observa en pacientes con niveles normales de GFR (filtración glomerular), el aumento de la uricosuria se ha atribuido a una situación de hiperfiltración glomerular, por lo que la hipouricemia podría ser un marcador de la aparición de nefropatía diabética.

En general, se ha descrito una relación positiva entre la glucosuria y la uricosuria, de tal modo que existiría una interferencia entre la reabsorción tubular de glucosa y la capacidad tubular de reabsorción de urato, por lo que la hipouricemia sería más probable en el caso de un mal control de la enfermedad. Por ello, la hipouricemia se asociaría con un mal control de la enfermedad, hiperfiltración o con un inicio tardío de la nefropatía [7,8].

La hipouricemia en presencia de hiponatremia, la hipouricemia secundaria a expansión del volumen extracelular está asociada con una disminución de la reabsorción proximal de sodio y urato. La polidipsia psicógena es frecuente en pacientes que reciben grandes cantidades de fluidos por vía intravenosa o en pacientes con SIADH (Síndrome de secreción inadecuada de la hormona antidiurética). En estas situaciones, la restricción de agua corrige la hiponatremia y la hipouricemia. Sin embargo, la hipouricemia de los pacientes con enfermedad intracraneal no se corrige con restricción de agua [12].

El síndrome pierde sal cerebral es una causa poco frecuente de hiponatremia hipoosmolar que conceptualmente consiste en la deshidratación y pérdida de sodio como consecuencia de la liberación masiva de péptidos natriuréticos tras una lesión cerebral como puede ser: isquémica, hemorrágica, postraumática, post neuroquirúrgica, infecciosa, entre otras.

El paciente desarrolla hiponatremia en el contexto de una depleción de volumen secundaria a una importante pérdida neta de sodio, que desencadenarían una natriuresis masiva y por lo tanto pérdida neta de agua (hipovolemia y deshidratación) y mayor pérdida de sodio (hiponatremia) [13].

La hipouricemia tubular aislada puede asociarse con nefrolitiasis y con fracaso renal agudo inducido por el ejercicio en pacientes portadores de mutaciones tanto en el gen URAT13,15-17 como en el gen GLUT925. En estos casos, se presentan síntomas como náuseas, vómitos o malestar abdominal difuso que suele presentarse aproximadamente a las 2 semanas de haber realizado el ejercicio físico [8].

Se han propuesto dos mecanismos para explicar la producción del fallo renal agudo, estos son: 1) La nefropatía aguda por urato es causada por un incremento de su producción durante el ejercicio físico que culmina en su precipitación intratubular. 2) La agresión renal isquémica secundaria a la vasoconstricción de los vasos renales mediada por la producción de radicales libres de oxígeno durante el ejercicio. Es conocido que el ácido úrico es el antioxidante soluble más abundante en humanos, se ha demostrado que preserva la función endotelial en las situaciones de estrés oxidativo [7].

Finalmente, se puede concluir que las alteraciones del metabolismo de las purinas con hipouricemia es debida a una disminución en la generación del ácido úrico o a un aumento en las pérdidas renales de este catabolito a través de los siguientes mecanismos [14]:

- Disminución en la producción de ácido úrico.

En este grupo de trastornos, la hipouricemia se asocia a hipouricosuria, dado que el descenso de producción condiciona una baja eliminación de este producto catabólico. El tratamiento se basa en inhibidores de la xantina oxidasa.

- Aumento de la eliminación urinaria de ácido úrico.

Aparecen en defectos de reabsorción del AU por diuresis osmótica, tubulopatías proximales o hiperproducción de factores uricosúricos (Enfermedad de Hodgkin), carcinomas pulmonares y carcinoma medular de tiroides.

Se considera como hipouricemia niveles séricos por debajo de 2 mg/dl (119 μ moles/litros) y que pueden ocurrir por mecanismos como:

- 1.-Patologías como falla hepática (por disminución en la producción).
- 2.-En glucosuria diabética (uricosuria)
- 3.-La disminución en la reabsorción AU en el túbulo renal
- 4.-La expansión del volumen circulatorio
- 5.-La vasoconstricción inducida por ejercicio severo

SÍNDROME DE INSUFICIENCIA RESPIRATORIA AGUDA

En 1967 David Ashbaugh et al informaron sobre pacientes con inicio agudo de taquipnea, hipoxemia, disminución de la distensibilidad del sistema respiratorio e infiltrados difusos en la radiografía de tórax. En la década de los años 80 el entendimiento del SIRA (Síndrome de Insuficiencia Respiratoria Aguda) fue identificado como un edema pulmonar no cardiogénico, caracterizado por aumento en la permeabilidad de la membrana alvéolo capilar y requiere de tres criterios clínicos básicos [15], estos son:

- Hipoxemia
- Disminución de la distensibilidad respiratoria
- Anormalidades en la radiografía de tórax

La definición y los criterios para SIRA se resumieron de manera inicial en la American European Consensus Conference (AECC) en 1994, en donde se definió la lesión pulmonar aguda (LPA) como un síndrome de inflamación y permeabilidad incrementada junto a una constelación de alteraciones clínicas, radiológicas y fisiológicas que no pueden explicarse, pero que pueden coexistir con hipertensión auricular izquierda o capilar pulmonar.

La hipoxemia constituye la piedra angular en la definición del síndrome y describieron a SIRA como la forma más grave de lesión pulmonar aguda, con los siguientes criterios [7]:

- Relación $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2 < 200$ mmHg independientemente de la presión positiva al final de la espiración (PEEP) empleada en el ventilador.
- Presencia de opacidades bilaterales en la radiografía de tórax.

- Presión capilar pulmonar (PCP) < 18 mmHg sin datos de hipertensión de la aurícula izquierda.

En 2012, con un grupo de expertos de la Sociedad Europea de Medicina Crítica se desarrolló la definición de Berlín, enfocada en tres aspectos fundamentales, los cuales son: factibilidad, fiabilidad y validez, resumido en la Tabla 1.

Tabla 1. Definición de lesión pulmonar aguda y SIRA

Características	Definición AECC	Definición Berlín 2012
Inicio	Agudo	≤7 días desde el inicio de patología clínica predisponente
Anormalidades radiográficas	Opacidades bilaterales	Opacidades bilaterales en la radiografía o tomografía
Edema pulmonar no cardiogénico	No evidencia de elevación de la presión de aurícula izquierda PCP ≤ 18mmHg	Insuficiencia respiratoria no atribuible a edema pulmonar o sobrecarga de volumen
Oxigenación	PaO ₂ /FiO ₂ ≤300 mmHg LPA ≤ 200 mmHg	PaO ₂ /FiO ₂ > 5cm H ₂ O de PEEP 201-300 mmHg SIRA leve 101-200 mmHg SIRA moderado < 100 mmHg SIRA grave
Condición predisponente	No especificada	Falla respiratoria no explicable completamente por insuficiencia cardíaca o sobrecarga. Realización estudios adicionales para descartar edema cardiogénico.

Estas categorías de SIRA se correlacionan significativamente en forma directa con la mortalidad (p < 0.001), como muestra la Tabla 2.

Tabla 2. Categorías del SIRA y su correlación con mortalidad.

Categoría	Magnitud de la hipoxemia	Mortalidad (%) PaO ₂ /FiO ₂ (mmHg)
Leve	>200 o ≤300	27
Moderada	>100 o ≤200	32
Grave	<100	45

La neumonía COVID-19 es una enfermedad específica con fenotipos peculiares, aunque puede cumplir con la definición de la SIRA de Berlín, como describe la tabla 1, su principal característica es la disociación entre la gravedad de la hipoxemia y el mantenimiento de una mecánica respiratoria relativamente buena [16,17].

PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

Los coronavirus (CoV) son una gran familia de virus que causan enfermedades que van desde el resfriado común hasta enfermedades más graves. La epidemia de COVID-19 fue declarada por la OMS una emergencia de salud pública de preocupación internacional. La caracterización de pandemia significa que la epidemia se ha extendido por varios países, continentes o todo el mundo, y que afecta a un gran número de personas.

El COVID-19 es una enfermedad que sigue siendo investigada, su alto nivel de contagio y nulo tratamiento específico la han convertido en un grave problema de salud a nivel internacional, dado que ha provocado una pandemia. De igual modo, las nuevas mutaciones surgidas y las secuelas que provoca siguen siendo detectadas y estudiadas.

La ruta de transmisión de este virus es por contacto, gotitas de Flügge y aerosoles. Las manifestaciones clínicas descritas son fiebre, tos, odinofagia, cefalea, fiebre, mialgias, artralgias, en casos leves, mientras que en casos graves se presenta disnea progresiva, incluso SIRA, así como afección a otros órganos con insuficiencia renal aguda e insuficiencia cardíaca [18].

La base del diagnóstico del COVID-19 es la prueba de reacción en cadena de polimerasa en tiempo real (RT-PCR por sus siglas en inglés, *reverse transcriptase polymerase chain reaction*) que incluyen hisopado orofaríngeo, nasofaríngeo, esputo, lavado bronco alveolar y aspirados traqueales [18,19]. Hasta la fecha no hay un tratamiento específico y probado contra la infección, se recomienda medidas de prevención y control, en los casos leves se puede dar manejo ambulatorio y en los casos graves proporcionar tratamiento de soporte respiratorio y orgánico.

Las personas de cualquier edad con algunas afecciones pueden ser más propensas a contagiarse de COVID-19 y presentar cuadros graves. Los adultos mayores tienen mayor probabilidad de enfermarse gravemente a causa del COVID-19. Más del 80 % de las muertes por COVID-19 ocurre en personas de más de 65 años de edad, y más del 95 % de las muertes por COVID-19 ocurre en

personas de más de 45 años de edad [20]. Diversos estudios muestran que las personas que pertenecen a algunos de estos grupos tienen mayor probabilidad de contagiarse de COVID-19, estos pueden ser:

- Personas con discapacidades
- Tener cáncer
- Enfermedad renal crónica
- Enfermedades pulmonares crónicas, entre ellas EPOC (enfermedad pulmonar obstructiva crónica), asma (moderada a grave), enfermedad pulmonar intersticial, fibrosis quística e hipertensión pulmonar
- Demencia u otras afecciones neurológicas
- Diabetes (tipo 1 o tipo 2)
- Síndrome de Down
- Afecciones cardíacas tales como insuficiencia cardíaca, enfermedad de la arteria coronaria, miocardiopatías o hipertensión)
- Tener VIH (virus de inmunodeficiencia humana)
- Personas inmunodeprimidas (sistema inmunitario debilitado)
- Enfermedad hepática como las relacionadas con el consumo de alcohol, la enfermedad de hígado graso no alcohólico y, especialmente, la cirrosis (lesiones en el hígado)
- Sobrepeso y obesidad, lo que equivale a tener un índice de masa corporal (IMC) $>25 \text{ kg/m}^2$ pero $<30 \text{ kg/m}^2$, la obesidad (IMC $\geq 30 \text{ kg/m}^2$ pero $<40 \text{ kg/m}^2$) o la obesidad grave (IMC $\geq 40 \text{ kg/m}^2$)
- Embarazo
- Enfermedad de células falciformes o talasemia
- Consumo de tabaco, actual o pasado
- Trasplante de órganos sólidos o células madre sanguíneas
- Accidentes o enfermedades cerebrovasculares
- Trastornos por uso de sustancias

- Aunque los niños se han visto menos afectados por el COVID-19 en relación con los adultos, los niños pueden ser infectados por el virus que causa el COVID-19 y algunos niños pueden enfermarse gravemente.
- En general, cuanto mayor sea su edad, más afecciones tenga y más graves sean esas afecciones, más importante será tomar medidas preventivas para el COVID-19 como la vacunación, el uso de mascarillas , el distanciamiento social, y practicar una buena higiene de manos.

Como se puede observar pacientes con enfermedades renales se encuentran dentro de los grupos de riesgo de contraer COVID-19, enfermedades como aquellas causadas por hipouricemia y su relación con casos graves de COVID-19.

Pregunta de investigación

¿Cuál es la asociación que existe entre hipouricemia como factor de mal pronóstico en pacientes con COVID-19 con Síndrome de Insuficiencia Respiratoria Aguda?

JUSTIFICACIÓN

La neumonía por COVID-19 es la enfermedad causada por el nuevo coronavirus conocido como SARS-CoV-2. La Organización Mundial de la Salud (OMS) tuvo noticia por primera vez de la existencia de este nuevo virus el 31 de diciembre de 2019, al ser informada de casos de neumonía vírica encontrados en Wuhan en la República Popular China [21].

Desde marzo 2020, la OMS declara al COVID-19 como una pandemia, dada la emergencia sanitaria internacional que provocan los síntomas los cuales se muestran en la Tabla 3, se convierte en el tema central de las investigaciones de los sistemas de salud aunado a ello la poca información que se tiene del virus por su reciente descubrimiento, la alta tasa de contagio y letalidad que ha mostrado desde su aparición.

Por tales motivos, la COVID-19 y las recientes mutaciones que han surgido desde su descubrimiento requieren investigaciones, estudios con la finalidad de lograr su detección oportuna, implementar el tratamiento que salve vidas y la recuperación de las posibles secuelas que la COVID-19 pueda generar. Además de esto, se debe conocer qué factores de morbi-mortalidad influyen para que los pacientes contagiados presenten cuadros leves o graves de la enfermedad, de esta manera brindar tratamientos para su pronta recuperación.

Tabla 3. Sintomatología de la COVID-19

Cuadro leve	Cuadro grave	Otros síntomas
<ul style="list-style-type: none"> ● Fiebre ● Tos seca ● Cansancio 	<ul style="list-style-type: none"> ● Disnea (dificultad respiratoria) ● Pérdida de apetito ● Confusión ● Dolor u opresión persistente en el pecho ● Temperatura alta (por encima de los 38° C) 	<ul style="list-style-type: none"> ● Pérdida del gusto o el olfato ● Congestión nasal ● Conjuntivitis (enrojecimiento ocular) ● Dolor de garganta ● Dolor de cabeza ● Dolores musculares o articulares ● Diferentes tipos de erupciones cutáneas ● Náuseas o vómitos ● Diarrea ● Escalofríos o vértigo ● Irritabilidad ● Merma de la conciencia (a veces asociada a convulsiones) ● Ansiedad ● Depresión ● Trastornos del sueño ● Complicaciones neurológicas más graves y raras, como accidentes cerebrovasculares, inflamación del cerebro, estado delirante y lesiones neurales.

Desde 2019 hasta mayo 2021, la OMS ha notificado que, a nivel mundial, se tenían 165,158,285 casos confirmados de COVID-19, incluidas 3,425,017 muertes. El Centro de Ciencia e Ingeniería de Sistemas (CSSE por sus siglas en inglés) de la Universidad Johns Hopkins ha informado que solo en nuestro país se registraron 2,390,000 contagios y 221,000 defunciones [22]. La Secretaría de Salud en México ha informado que se tiene registro de 2,392,744 casos confirmados de COVID-19 y desafortunadamente 238,399 defunciones estimadas [23].

Considerando estas situaciones, este trabajo de tesis propone encontrar la relación del nivel de ácido úrico en pacientes con mayor morbi-mortalidad con COVID-19, basándose en el principio de que el AU soluble induce las proteínas quimioatrayentes de monocitos en las células del músculo liso vascular, la producción de citocinas proinflamatorias en células mononucleares humanas son estimuladas por el AU, ya que el AU tiene una capacidad potente como molécula proinflamatoria, esta evidencia sugiere la posibilidad de que el AU pueda contribuir a condiciones inflamatorias sistémicas, como la respuesta inflamatoria que produce el COVID-19 [8].

COVID-19 es una alteración que tiene lugar a nivel de los pulmones, se produce por la presencia de coronavirus a nivel del epitelio respiratorio. Cuando el coronavirus entra en contacto con el inflamasoma presente en los alvéolos, activa una respuesta inflamatoria que acaba con su destrucción; ocasionando un distrés o insuficiencia respiratoria.

HIPÓTESIS

Hipótesis nula

La hipouricemia se asocia a mayor riesgo de mortalidad en el Síndrome de Insuficiencia Respiratoria en pacientes con COVID-19.

Hipótesis alterna

La hipouricemia se asocia a menor riesgo de mortalidad en el Síndrome de Insuficiencia Respiratoria en pacientes con COVID-19.

OBJETIVOS

General:

Identificar la asociación de hipouricemia como factor de mal pronóstico en pacientes con COVID-19.

Específicos

- Identificar niveles de ácido úrico en pacientes con SIRA en paciente con COVID-19
- Comparar la relación del nivel de ácido úrico en pacientes con mayor morbi-mortalidad con COVID-19.

MATERIAL Y MÉTODOS

Tipo y diseño del estudio

- Tipo de investigación: Clínica
- Por tipo de maniobra: Observacional
- Búsqueda de causalidad: Analítico/Descriptivo
- Diseño: Cohorte
- Direccionalidad: Retrospectivo
- Tiempo del estudio: Transversal

Ámbito geográfico

Instituto Mexicano del Seguro Social

Unidad Médica De Alta Especialidad Centro Médico Nacional Siglo XXI

Hospital De Especialidades “Dr. Bernardo Sepúlveda

Nivel de atención: 3er nivel

Dirección: Av. Cuauhtémoc 330, Doctores, Cuauhtémoc, 06720 Ciudad de México, CDMX.

Teléfono: 55-56276900 EXT. 21909.

Universo de estudio

Pacientes admitidos en la unidad de COVID del Hospital de Especialidades “Dr. Bernardo Sepúlveda”

Tiempo: Período del 1° de Marzo 2020 al 30 de Septiembre 2020

Tamaño de la muestra

Considerando que la hipótesis de esta investigación se baso en una variable cualitativa, identificando una proporción, el tamaño de muestra mínimo se calculo mediante la siguiente fórmula:

$$n = \frac{NZ^2pq}{d^2(N - 1) + Z^2pq}$$

Donde:

N = Total de la población

Z= 1.96 al cuadrado (si el intervalo de confianza es del 95%)

p= proporción esperada (en este caso 5% = 0.05)

q= 1 –p (en este caso 1-0.05 = 0.95)

d= precisión (la aceptada es del 3%)

La población se obtuvo de la base de datos del 2020 de pacientes hospitalizados por COVID-19. Siendo una población total de 200 pacientes edades de 18 a 80 años. Desafortunadamente la población de hospitalizados por COVID-19 ascendía a miles de pacientes, debido a los criterios de selección se analizó una población pequeña.

$$n = \frac{200 * 1.96^2 * 0.05 * 0.95}{0.03^2(240 - 1) + Z^2pq}$$

$$n = \frac{200 * 0.182476}{0.03^2 * (199) + 0.1824}$$

$$n = \frac{36.4952}{0.03^2 * 199 + 0.1824}$$

$$n = \frac{36.4952}{0.1791 + 0.1824}$$

$$n = \frac{36.4952}{0.3615}$$

$$n = 100.93$$

$$n \approx 101$$

Por tanto, se estimó que se requerían 101 pacientes a estudiar como mínimo, y considerando el 10% de pérdidas, se determinó que la muestra mínima a recolectar debía ser de 111 pacientes.

Tipo de muestreo

Muestreo no probabilístico por casos consecutivos.

Criterios de selección

Criterios de inclusión

Se incluyeron los registros clínicos de los pacientes que cumplieran todas las siguientes condiciones:

- Expedientes de pacientes mayores de 18 años de edad, ingresados al área COVID del Hospital de Especialidades de Centro Médico Siglo XXI durante los meses del 01 de marzo al 30 septiembre de 2020.
- Pacientes con PCR-RT para SARS COV2 positiva
- Pacientes con al menos 2 determinaciones de ácido úrico (inicial y la segunda determinación tomada entre los 3,5,7 días posteriores al ingreso)

Criterios De Exclusión

Se excluyeron los registros clínicos de los pacientes que cumplieran alguna de las siguientes condiciones:

- Pacientes cuyo expediente indicara diagnóstico confirmado de hipouricemia previo a su internamiento o estuvieran tomando medicamento para hiperuricemia.
- Pacientes cuyo expediente mencione alguna alteración genética que ocasione hipouricemia.
- Pacientes con PCR-RT para SARS COV2 negativa, o sin la realización de la misma.
- Pacientes que no tuvieran medición de niveles de ácido úrico al momento del ingreso

Criterios de eliminación

Se eliminaron los registros clínicos de los pacientes que cumplieran alguna de las siguientes condiciones:

- Registros clínicos incompletos

Descripción de variables en estudio

Variables independientes

Variable	Definición conceptual	Definición operacional	Tipo de variable	Escala de medición	Indicador
Edad	Tiempo que ha vivido una persona desde su nacimiento hasta la fecha actual	Se obtuvo de la diferencia en meses y años de la fecha de la entrevista y la fecha de nacimiento reportado	Cuantitativa	Razón continua	Número de años
Sexo	Carácter que se le inserta a las especificaciones de un espécimen	Género reportado por el paciente	Cualitativa	Nominal	Femenino, Masculino
Peso corporal	Indicador de la masa corporal	Se obtuvo al registrar el valor indicado por la báscula cuando se colocó al paciente	Cuantitativa	Razón continua	Kg
Estatura	Es la altura de un individuo en posición vertical desde el punto más alto de la cabeza hasta los talones en posición de firmes	Se obtuvo al registrar el valor indicado por el estadímetro cuando se colocó al paciente de espaldas a la pared	Cuantitativa	Razón continua	Cm
IMC	Es la relación que existe entre el peso corporal y la talla	Se calculó dividiendo los kilogramos del peso por el cuadrado de la estatura en metros	Cuantitativa	Razón continua	kg/m ²
Antecedentes no patológicos	Presencia de antecedentes no patológicos	Se obtuvo de los registros médicos del paciente	Cualitativa	Nominal	Alcoholismo o Tabaquismo o Toxicomanías

Comorbilidades	Presencia de patologías de forma crónica o concomitante a la infección por SARS COV2	Se obtuvo de los registros médicos del paciente	Cualitativa	Nominal	DM2 HAS EPOC Cardiopatía isquémica Trasplante renal Cáncer Hipotiroidismo Otra
Glucosa	Determinación sérica de glucosa al ingreso	Se obtuvo de las pruebas de laboratorio tomadas al ingreso hospitalario y el valor más alto durante toda la estancia hospitalaria	Cuantitativa	continua	0 – 1000 mg/dL
DHL	Determinación sérica de deshidrogenasa láctica al ingreso	Se obtuvo de las pruebas de laboratorio tomadas al ingreso hospitalario y el valor más alto durante toda la estancia hospitalaria	Cuantitativa	continua	0 – 1000 U/L
Leucocitos	Determinación de leucocitos en sangre total al ingreso	Se obtuvo de las pruebas de laboratorio tomadas al ingreso hospitalario y el valor más alto durante toda la estancia hospitalaria	Cuantitativa	continua	0 – 1000 /mm ³
Linfocitos	Determinación de linfocitos en sangre total al ingreso	Se obtuvo de las pruebas de laboratorio tomadas al ingreso hospitalario y el valor más bajo durante toda la estancia hospitalaria	Cuantitativa	continua	0 – 1000 /mm ³

Neutrófilos	Determinación de neutrófilos en sangre total al ingreso	Se obtuvo de las pruebas de laboratorio tomadas al ingreso hospitalario y el valor más alto durante toda la estancia hospitalaria	Cuantitativa	continua	0 – 1000 /mm ³
Índice N/L	Relación neutrófilos / linfocitos	Se obtuvo de las pruebas de laboratorio tomadas al ingreso hospitalario y el valor más bajo de linfocitos durante toda la estancia hospitalaria	Cuantitativa	continua	0 – 100
Plaquetas	Determinación de plaquetas en sangre total al ingreso	Se obtuvo de las pruebas de laboratorio tomadas al ingreso hospitalario y el valor más bajo durante toda la estancia hospitalaria	Cuantitativa	continua	0 – 1000 /mm ³
Hemoglobina	Determinación de hemoglobina en sangre total al ingreso	Se obtuvo de las pruebas de laboratorio tomadas al ingreso hospitalario y el valor más bajo durante toda la estancia hospitalaria	Cuantitativa	continua	0 – 1000 g/dL
PCR	Determinación sérica de proteína C reactiva	Se obtuvo de las pruebas de laboratorio tomadas al ingreso hospitalario y el valor más alto durante toda la estancia hospitalaria	Cuantitativa	continua	0 – 1000 g/dL

Ferritina	Determinación sérica de ferritina	Se obtuvo de las pruebas de laboratorio tomadas al ingreso hospitalario y el valor más alto durante toda la estancia hospitalaria	Cuantitativa	continua	0 – 1000 ng/mL
Fibrinógeno	Determinación sérica de fibrinógeno	Se obtuvo de las pruebas de laboratorio tomadas al ingreso hospitalario y el valor más alto durante toda la estancia hospitalaria	Cuantitativa	continua	0 – 1000 mg/dL
Dímero D	Determinación sérica de dímero D	Se obtuvo de las pruebas de laboratorio tomadas al ingreso hospitalario y el valor más alto durante toda la estancia hospitalaria	Cuantitativa	continua	0 – 1000 ng/mL
INR	Determinación del INR en sangre total	Se obtuvo de las pruebas de laboratorio tomadas al ingreso hospitalario y el valor más alto durante toda la estancia hospitalaria	Cuantitativa	continua	0 – 1000
CK	Determinación sérica de creatinquinasa	Se obtuvo de las pruebas de laboratorio, siendo el valor más alto durante toda la estancia hospitalaria	Cuantitativa	continua	0 – 1000 U/L

Ácido úrico	Compuesto orgánico formado por carbono, nitrógeno, oxígeno e hidrógeno que se forma cuando el metabolismo desintegra las purinas	Se obtuvo de las pruebas de laboratorio	Cuantitativa	Razón continúa	En sangre Hombre 3.4-7mg/dL Mujer 2.4-6mg/dL En orina Hombre 0.75g/día Mujer 0.24g/día
Creatinina	Sustancia generada por el metabolismo de los músculos, es filtrada por los riñones y eliminada a través de la uresis.	Se obtuvo de las pruebas de laboratorio al ingreso hospitalario, el valor más alto durante la estancia y el valor al egreso	Cuantitativa	Razón continúa	En sangre Hombre 0.7 a 1.2 mg/dL Mujeres 0.6 a 1.1 mg/Dl

Variables dependientes

Variable	Definición conceptual	Definición operacional	Tipo de variable	Escala de medición	Indicador
Rabdomiólisis	Diagnóstico clínico y sustentado mediante laboratorios de rabdomiólisis	Se obtuvo con respecto a las pruebas de laboratorio	Cualitativa	0.- No 1.- Si	CK más de 5 veces el límite superior de lo normal.
Lesión renal aguda	La disminución en la capacidad que tienen los riñones para eliminar productos nitrogenados de desecho, instaurada en horas a días	Se obtuvo con respecto a las pruebas de laboratorio	Cualitativa	0.- No 1.- Si	Estadio 1. Creatinina > 0.3 mg/dl o > 1.5-2 veces el valor basal Estadio 2. > 2-3 veces el valor basal Estadio 3. > 3 veces el valor basal o creatinina >4 mg/dl

Ventilación mecánica invasiva	Todo procedimiento de respiración artificial que emplea un aparato para suplir o colaborar con la función respiratoria de una persona, que no puede o no se desea que lo haga por sí misma, de forma que mejore la oxigenación e influya así mismo en la mecánica pulmonar.	Se obtendrá el dato a partir de la revisión del expediente clínico.	Cualitativa	0.- No 1.- Si	
Muerte	Ausencia completa y permanente de consciencia; ausencia permanente de respiración espontánea; ausencia de toda reacción a los estímulos exteriores y a todo tipo de reflejos;	Se obtendrá a partir de la revisión del expediente clínico y de la nota de defunción.	Cualitativa	0.- No 1.- Si	

Descripción general del estudio

El protocolo del cual emana esta investigación fue aprobado por el Comité de ética e investigación en salud local, y en la plataforma SIRELSIS, posterior a lo cual se acudió a la Dirección del Hospital de Especialidades CMN Siglo XXI y al jefe de Servicio de Medicina Interna, con el objetivo de acceder a los registros y expedientes clínicos de la población objetivo de esta investigación.

Obtenidas las aprobaciones mencionadas, se solicitó el acceso a los registros clínicos de los pacientes atendidos en el Hospital de Especialidades de Centro Médico Siglo XXI con diagnóstico definitivo de infección por SARS COV2 en el periodo del 01 de marzo al 30 de septiembre de 2020.

El investigador revisaba a detalle los registros clínicos y aplicaba los criterios de selección para determinar si podía ser incluido en la investigación, en cuyo caso transcribía la información directamente a una base de datos electrónica, recolectando información de las siguientes variables: género, edad, HAS (Hipertensión Arterial Sistémica), DM2 (Diabetes Mellitus Tipo 2), IMC (Índice de Masa Corporal), si considero si el paciente requirió ventilación mecánica invasiva, así como los niveles de ácido úrico y creatinina. También se consideró como evento final, si el paciente presentó lesión renal aguda o falleció durante el ingreso hospitalario por COVID-19.

Una vez completada la recolección de datos, los análisis estadísticos fueron efectuados mediante el software IBM SPSS versión 25 para Windows.

Análisis estadístico

Se utilizará estadística descriptiva con determinación de proporciones para las variables cualitativas, así como medidas de tendencia central cuando se agrupen y resuman variables cuantitativas continuas; la distribución normal de los datos será evaluada mediante la prueba de Kolmogorov-Smirnov (K-S).

Cuando los datos cumplan una distribución normal y homogeneidad de varianzas se empleará la prueba T de student para la comparación de medias intergrupos, en caso contrario se optará por la prueba de U de Mann-Whitney.

Para el contraste de hipótesis se usará la prueba de chi-cuadrada, o prueba exacta de Fisher cuando más del 20% de las casillas posean recuentos menores a los esperados. Los contrastes de hipótesis serán considerados significativos cuando el valor de p sea igual o menor a 0.05.

Adicionalmente se realizó una curva ROC para la obtención del mejor punto de corte de las determinaciones de AU y creatinina al ingreso para predecir la mortalidad intrahospitalaria.

Aspectos éticos y de bioseguridad

- El investigador principal garantiza que este estudio estuvo apegado a la legislación y reglamento de la Ley General de salud en materia de Investigación para la salud, lo que brinda mayor protección a los sujetos del estudio.
- De acuerdo con el artículo 17 del Reglamento de la ley General de Salud en Materia de Investigación para la Salud, este proyecto fue considerado como **investigación sin riesgo**, ya que implicó la revisión retrospectiva de registros clínicos.
- Los procedimientos de este estudio se apegaron a las normas éticas, al Reglamento de la Ley General de Salud en Materia de Investigación en Salud y se llevarán a cabo en plena conformidad con los siguientes principios de la “Declaración de Helsinki” (y sus enmiendas en Tokio, Venecia, Hong Kong y Sudáfrica) donde el investigador garantiza que:
 - Se realizó una búsqueda minuciosa de la literatura científica sobre el tema a realizar.
 - Este protocolo fue sometido a evaluación y aprobado por los Comités de Investigación y el de Ética (R-2021-3601-156)
 - Este protocolo fue realizado por personas científicas calificadas y bajo la supervisión de un equipo de médicos clínicamente competentes y certificados en su especialidad.
- Se respetaron cabalmente los principios contenidos en el Código de Nuremberg y el Informe Belmont.
- No existe conflicto de interés ya que no existe ninguna participación por empresas de laboratorios de ninguna otra índole.
- Debido a la naturaleza retrospectiva de esta investigación, y del hecho que no se recolectó información considerada como sensible y no se tuvo contacto directo con el paciente y/o familiar o representante legal, fue solicitada y autorizada la dispensa de consentimiento informado por parte del Comité de ética.

Recursos

Recursos humanos

Asesores Clínicos:

- Dr. Miguel Guillermo Flores Padilla
- Dra. Maura Estela Noyola García

Recursos financieros

Los recursos materiales fueron financiados por el médico investigador (residente de Medicina Interna).

Recursos físicos

Área de Hospitalización de Medicina Interna y Archivo Clínico

Recursos materiales

Material de papelería:

- Hojas de papel tamaño carta
- Plumas
- Lápiz y sacapuntas

Equipo de cómputo marca HP

Impresora,

Registros clínicos

Software:

- Suite ofimática Microsoft Office 2019
- IBM SPSS versión 25

RESULTADOS

Características generales de los pacientes

Para el análisis final fueron incluidos 208 pacientes, de los cuales el 62% (n=129) eran del sexo masculino. La media de edad fue de 53.9 ± 15.7 años (rango: 18 a 88 años, prueba K-S: $p=0.200$). En antecedentes no patológicos, el 18.8% (n=39) presentó tabaquismo y el 15.9% (n=33) alcoholismo, las proporciones por sexos fue similar (Tabla 4). En la Tabla 5 se resumen las principales comorbilidades halladas en los pacientes incluidos.

El 44.7% (n=93) de los pacientes se encontraban en peso normal, 20.7% (n=43) con obesidad grado I, 19.7% (n=41) con sobrepeso, 9.6% (n=20) obesidad grado II, 4.8% (n=10) obesidad grado III, y un único caso con desnutrición (0.5%), no se identificó diferencias de las proporciones del estado nutricional por sexo (prueba de chi-cuadrada: $p=0.273$, Figura 1).

Tabla 4. Antecedentes no patológicos de los pacientes COVID-19 atendidos en el CMN SXXI durante 2020.

Antecedente	Masculino		Femenino		Valor de p*
	n=	Porcentaje	n=	Porcentaje	
Tabaquismo	25	19.4%	14	17.7%	0.766
Alcoholismo	23	17.8%	10	12.7%	0.322
Toxicomanías	0	0.0%	0	0.0%	N/A

*Prueba de chi-cuadrada

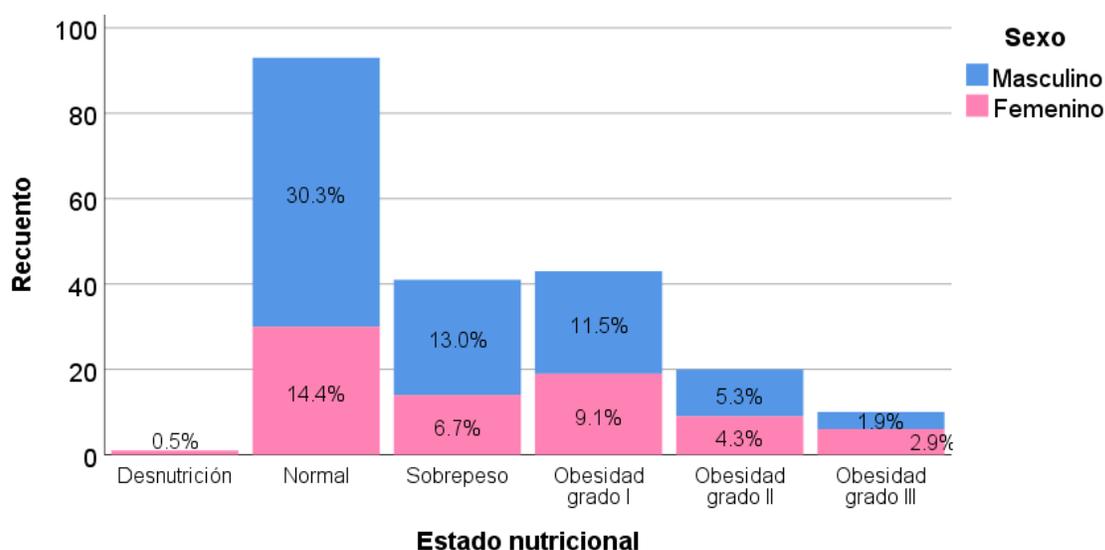
Tabla 5. Comorbilidades de los pacientes COVID-19 atendidos en el CMN SXXI durante 2020.

Patología	Global		Sexo		Valor de p*
	n=	%	Masculino n= (%)	Femenino n= (%)	
Diabetes Mellitus 2	70	33.70%	38 (29.5%)	32 (40.5%)	0.102
HAS	90	43.30%	49 (38%)	41 (51.9%)	0.049
<i>Tratamientos HAS</i>					
IECA	22	24.2%	16 (32%)	6 (14.63%)	0.054
ARA II	48	52.2%	22 (43.14%)	26 (63.41%)	0.053
Beta-bloqueadores	17	18.7%	6 (12%)	11 (26.83%)	0.071
Calcio antagonistas	26	28.9%	12 (24.49%)	14 (34.15%)	0.314

Alfa-bloqueadores	4	4.4%	1 (2.04%)	3 (7.32%)	0.226
Otros tratamientos	2	2.2%	1 (2.04%)	1 (2.44%)	0.898
EPOC	2	1.00%	1 (0.8%)	1 (1.3%)	0.725
Cáncer	13	6.30%	8 (6.2%)	5 (6.3%)	0.971
ERC	27	13.00%	17 (13.2%)	10 (12.7%)	0.914
<i>Clasificación KDIGO</i>					
II	1	0.5%	0 (0%)	1 (1.27%)	0.692
III	4	1.9%	2 (1.55%)	2 (2.53%)	
IV	3	1.4%	2 (1.55%)	1 (1.27%)	
V	19	9.1%	13 (10.08%)	6 (7.59%)	
Trasplante renal	7	3.4%	5 (3.88%)	2 (2.53%)	0.602
Cardiopatía isquémica	9	4.3%	7 (5.43%)	2 (2.53%)	0.319
Hipotiroidismo	8	3.8%	2 (1.55%)	6 (7.59%)	0.028

Abreviaturas: HAS: hipertensión arterial, IECA: inhibidores de la enzima angiotensina convertasa, ARAII: antagonistas de los receptores de la angiotensina II, EPOC: enfermedad pulmonar obstructiva, ERC: enfermedad renal crónica, *: Prueba de chi-cuadrada

Figura 1. Distribución de casos acorde al estado nutricional de los pacientes COVID-19 atendidos en el CMN SXXI durante 2020.



Pruebas de laboratorio

Las determinaciones de la química sanguínea y marcadores séricos de la inflamación al ingreso y valores extremos (altos o bajos) durante la hospitalización se resumen en la Tabla 6.

La media de AU al ingreso y la más registrada durante la estancia hospitalaria no tuvieron diferencias al compararse por sexos (prueba U de Mann-Whitney:

p=0.165, p=0.203 respectivamente, Figura 2), ni por las demás variables relacionadas (Tabla 7).

Las medias de todas las determinaciones de creatinina fueron inferiores en el sexo femenino (prueba U de Mann-Whitney: basal: p=0.000, más alta: p=0.005, egreso: p=0.005, Figura 6). El cociente AU/creatinina no mostró diferencias entre sexos (media: masculino: 5.8 vs femenino: 6.05, prueba U de Mann-Whitney, p=0.343, Figura 4).

La Tabla 8 condensa las determinaciones de la biometría hemática e INR al ingreso y valores extremos (altos o bajos) durante la hospitalización.

La alteración de los laboratorios más frecuente fue la linfopenia (83.2%), seguida de proteinuria (71.4%), y anemia (49.5%); la trombocitopenia fue significativamente más frecuente en masculinos (p=0.022, Tabla 9). El 22.6% (n=47) de los pacientes se encontraba con hiperuricemia bajo el punto de corte de 6.8 mg/dL, elevándose la proporción hasta el 65.9% (n=137) al reducir el punto de corte hasta 3.75 mg/dL. Únicamente 29 casos (13.9%) presentaron cifras elevadas de creatinina (>2 mg/dL) al ingreso.

Tabla 6. Química sanguínea y marcadores séricos de inflamación de los pacientes COVID-19 atendidos en el CMN SXXI durante 2020.

Analito	Media	DS	Mediana	Mínimo	Máximo	n=	Valor de p*
Glucosa (mg/dL)	150	135	113	18	1250	208	0.000
Glucosa [+alta] (mg/dL)	205	151	149	67	1250	208	0.000
AU (mg/L)	5.62	2.49	5.2	0.76	13.3	180	0.000
AU [+bajo](mg/dL)	2.89	1.24	2.9	0.9	9.5	134	0.000
Diferencial AU (AU – AU [+bajo])	3.11	2.33	2.55	0	10.10	134	0.000
Creatinina basal (mg/dL)	1.76	2.92	0.8	0.39	19	208	0.000
Creatinina [+alta] (mg/dL)	3.68	4.96	1.29	0.42	30.2	208	0.000
Creatinina egreso (mg/dL)	2.88	4.02	0.91	0.43	22	206	0.000

Relación AU/Creatinina	5.90	3.13	5.82	0.39	16.17	180	0.020
CK [+alta](U/L)	2766	29459	243	8	400000	184	0.000
DHL (U/L)	564	1846	380	102	26867	208	0.000
DHL [+alta] (U/L)	770	1961	540	154	26867	208	0.000
PCR (mg/L)	14.94	10.5	13.75	0.3	52.7	200	0.000
PCR [+alta](mg/L)	17.56	11.65	17.75	0.3	52.7	198	0.002
Ferritina (ng/mL)	1227	995.1	1020.5	19	6078	200	0.000
Ferritina [+alta](ng/mL)	2173.9	5791.7	1284	35.6	77532	200	0.000
Fibrinógeno (mg/dL)	679	181	681	196	1200	201	0.077
Fibrinógeno [+alta](mg/dL)	747	178	746	172	1340	200	0.200
Dímero-D (ng/mL)	2.76	4.06	1.3	0.03	20	201	0.000
Dímero-D [+alta](ng/mL)	22.11	247.43	2.68	0.4	3503	200	0.000

Abreviaturas: DS: Desviación estándar, AU: ácido úrico, CK: creatin-quinasa, DHL: deshidrogenasa láctica, *: Prueba K-S.

Figura 2. Comparativa de los niveles de AU por sexo de los pacientes COVID-19 atendidos en el CMN SXXI durante 2020.

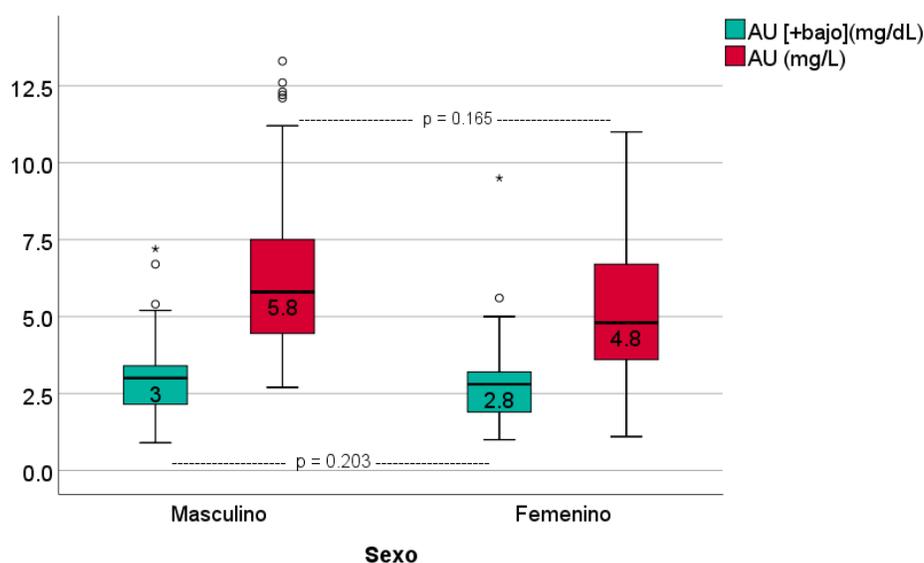


Tabla 7. Diferencia de medias de ácido úrico acorde al historial médico de los pacientes COVID-19 atendidos en el CMN SXXI durante 2020.

Variable	Sí (Media)	No (Media)	Valor de p ^a
Diabetes Mellitus 2	5.75	5.54	0.972
HAS	6.12	5.20	0.057
IECA	6.81	5.93	0.204
ARA II	5.96	6.46	0.423
ERC	7.76	5.30	0.000 *
Cáncer	5.92	5.59	0.589

Abreviaturas: HAS: hipertensión arterial, IECA: inhibidores de la enzima angiotensina convertasa, ARAII: antagonistas de los receptores de la angiotensina II, ERC: enfermedad renal crónica, ^a: Prueba U de Mann-Whitney, *: estadísticamente significativo

Figura 3. Comparativa de los niveles de creatinina tomada en distintos momentos de la estancia por sexo de los pacientes COVID-19 atendidos en el CMN SXXI durante 2020.

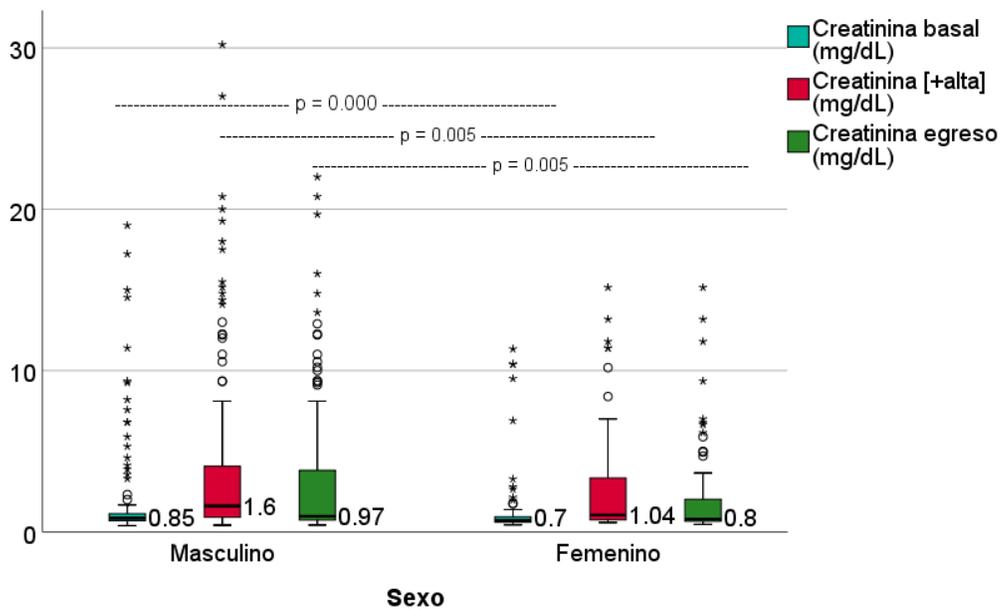


Figura 4. Comparativa de los cocientes AU/creatinina al ingreso por sexo de los pacientes COVID-19 atendidos en el CMN SXXI durante 2020.

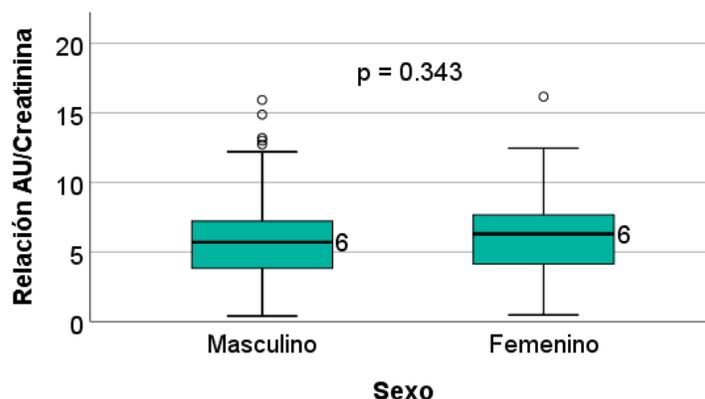


Tabla 8. Biometría hemática e INR de los pacientes COVID-19 atendidos en el CMN SXXI durante 2020.

Analito	Media	DS	Mediana	Mínimo	Máximo	n=	Valor de p*
Glucosa (mg/dL)	150	135	113	18	1250	208	0.000
Hemoglobina (g/dL)	13.8	2.8	14.4	6.4	22	208	0.000
Hemoglobina [+baja](g/dL)	11.87	2.97	12.1	5.2	18.8	208	0.002
Leucocitos (/mm3)	9.26	4.77	8.31	0.67	34.15	208	0.000
Leucocitos [+alta](/mm3)	14.12	7.91	12.7	3.06	53.7	208	0.000
Neutrófilos (/mm3)	7.67	4.5	6.68	0.09	30.33	206	0.000
Neutrófilos [+alta](/mm3)	12.01	7.67	11.2	1.3	55.37	204	0.000
Linfocitos (/mm3)	0.9	0.59	0.78	0.13	5.86	208	0.000
Linfocitos [+baja](/mm3)	0.65	0.44	0.55	0	2.75	208	0.000
Plaquetas (/mm3)	296	159	258	31	864	202	0.000
Plaquetas [+baja](/mm3)	248	126	230	12	707	201	0.000
Índice neutrófilo/linfocito	12.9	13.91	8.5	0.24	97.65	206	0.000
Índice neutrófilo/linfocito [+baja]	32.49	40.56	19	1.4	307.61	203	0.000
INR	1.14	0.19	1.1	0.88	2.6	200	0.000
INR [+alta]	1.24	0.33	1.17	0.9	3.7	199	0.000

Abreviaturas: DS: Desviación estándar, *: Prueba K-S.

Tabla 9. Frecuencia de las alteraciones de las determinaciones de laboratorio de los pacientes COVID-19 atendidos en el CMN SXXI durante 2020.

Alteración de laboratorio	Global		Sexo		Valor de p*
	n=	%	Masculino n= (%)	Femenino n= (%)	
Anemia	103	49.5%	60 (46.51%)	43 (54.43%)	0.268
Linfopenia	173	83.2%	110 (85.27%)	63 (79.75%)	0.301
Trombocitopenia	40	19.9%	31 (25%)	9 (11.69%)	0.022
Proteinuria	55	71.4%	36 (76.6%)	19 (63.33%)	0.209

INL > 13	66	31.7%	45 (34.9%)	21 (26.6%)	0.212
Hiperuricemia (>6.8 mg/dL)	47	22.6%	89 (68.99%)	48 (60.76%)	0.255
Hiperuricemia (>3.75 mg/dL)	151	83.9%	97 (85.1%)	54 (81.8%)	0.565
Hipouricemia (<2 mg/dL)	4	2.2%	1 (0.9%)	3 (4.5%)	0.108
Hipouricemia [+baja] (<2 mg/dL)	34	25.4%	17 (20.5%)	17 (33.3%)	0.097
Creatinina elevada (>2 mg/dL)	29	13.9%	20 (15.5%)	9 (11.39%)	0.406
Creatinina elevada (>0.9 mg/dL)	81	38.9%	59 (45.74%)	22 (27.85%)	0.010
Diferencial AU > 1.8 mg/dL	85	63.4%	54 (65.1%)	31 (60.8%)	0.618

Abreviaturas: INL: Índice neutrófilo/linfocito, *: Prueba de chi-cuadrada.

Seguimiento y desenlace

La frecuencia de los eventos clínicos relevantes (ventilación mecánica, LRA y su clasificación, TSFR, exposición a otros nefrotóxicos [Figura 5], y rabdomiólisis) se detalla en la Tabla 10, destacando que la rabdomiólisis aislada y acompañada de LRA fueron más frecuentes en el sexo masculino ($p=0.001$, $p=0.003$ respectivamente).

El 61.1% ($n=127$) de los pacientes fue egresado a domicilio, y el restante 38.9% ($n=81$) falleció durante la estancia hospitalaria, sin diferencia de proporción entre sexos (prueba de chi-cuadrada: $p=0.605$, Figura 6).

Tabla 10. Frecuencia de los eventos clínicos relevantes durante la estancia hospitalaria de los pacientes COVID-19 atendidos en el CMN SXXI durante 2020.

Evento clínico	Global		Sexo		Valor de p^*
	n=	%	Masculino n= (%)	Femenino n= (%)	
Ventilación mecánica	80	38.5%	52 (40.31%)	28 (35.44%)	0.268
LRA	121	58.2%	76 (58.91%)	45 (56.96%)	0.301
<i>Clasificación KDIGO</i>					
I	44	35.5%	24 (30%)	20 (45.45%)	0.187
II	17	13.7%	13 (16.25%)	4 (9.09%)	
III	63	50.8%	43 (53.75%)	20 (45.45%)	
TSFR	42	20.2%	28 (21.71%)	14 (17.72%)	0.487
Otros nefrotóxicos	22	10.6%	12 (9.3%)	10 (12.66%)	0.445
Rabdomiólisis	34	18.5%	30 (25.86%)	4 (5.88%)	0.001
LRA y Rabdomiólisis	30	14.4%	26 (20.16%)	4 (5.06%)	0.003

Abreviaturas: LRA: lesión renal aguda, TSFR: terapia sustitutiva de la función renal, *: Prueba de chi-cuadrada

Figura 5. Detalle de los nefrotóxicos a los que se expuso de los pacientes COVID-19 atendidos en el CMN SXXI durante 2020.

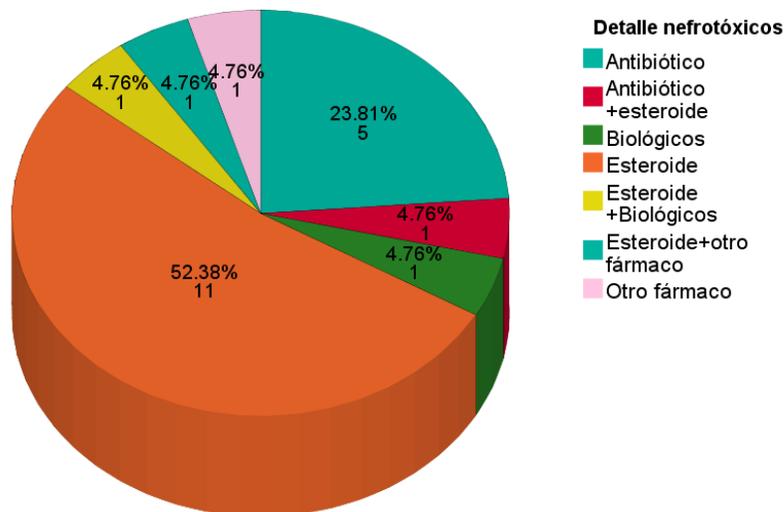
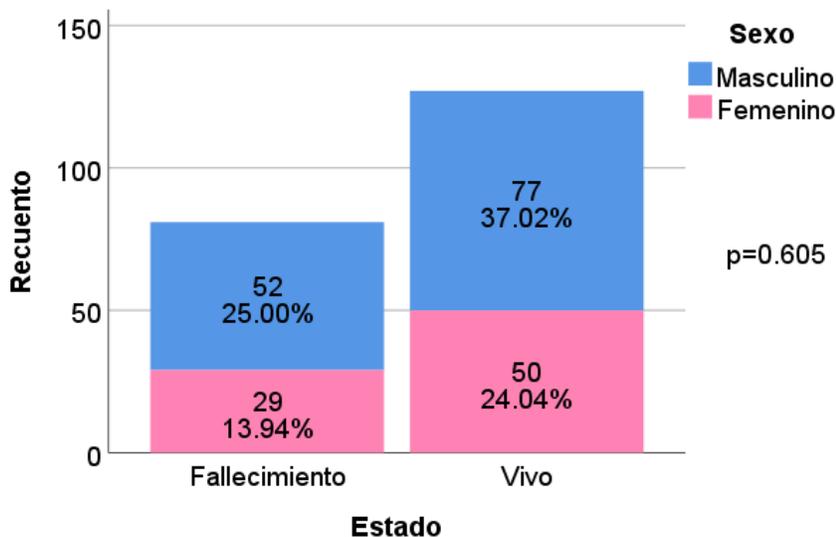


Figura 6. Desenlace por sexo de los pacientes COVID-19 atendidos en el CMN SXXI durante 2020.



Análisis de riesgos

Las curvas ROC del AU basal, creatinina al momento del ingreso, AU más baja durante la hospitalización y diferencial de AU con fines pronósticos de mortalidad

intrahospitalaria se ilustra en la Figura 7 y Tabla 11. El perfil predictivo de los puntos de corte habituales y los que ofrecieron la mejor razón sensibilidad/especificidad se resume en la Tabla 12.

Tabla 11. Áreas bajo la curva de las determinaciones con fines pronósticos de mortalidad intrahospitalaria de los pacientes COVID-19 atendidos en el CMN SXXI durante 2020.

Variable	Área bajo la curva	Valor de p*
AU (mg/L)	0.585	0.092
AU [+bajo](mg/dL)	0.378	0.016
Diferencia AU (mg/dL)	0.650	0.003
Creatinina basal (mg/dL)	0.641	0.005
Relación AU/Creatinina	0.428	0.154

*Prueba de chi-cuadrada

Figura 7. Curvas ROC de las determinaciones de AU y creatinina al ingreso con fines pronósticos de mortalidad intrahospitalaria de los pacientes COVID-19 atendidos en el CMN SXXI durante 2020.

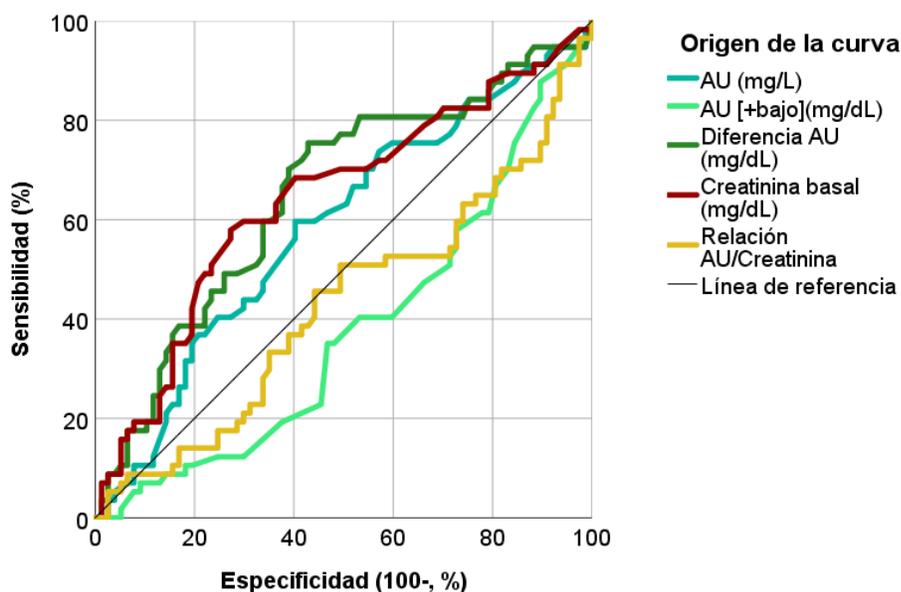


Tabla 12. Perfil de eficacia pronóstica de las cifras de AU y creatinina sobre la mortalidad intrahospitalaria de los pacientes COVID-19 atendidos en el CMN SXXI durante 2020.

Elemento	Hiper / Hipouricemia				Diferencial AU > 1.8 mg/dL	Elevación de creatinina	
	AU > 6.8 mg/dL	AU > 3.75 mg/dL	AU < 2 mg/dL	AU* < 2 mg/dL		Creatinina > 2 mg/dL	Creatinina > 0.9 mg/dL
Sensibilidad (%)	28	68	3	33	79	20	59
Especificidad (%)	81	35	98	81	48	90	72
Valor predictivo positivo (%)	49	40	50	56	53	55	59
Valor predictivo negativo (%)	64	63	63	62	76	64	72
Likelihood ratio positivo	1.50	1.05	1.69	1.71	1.52	1.93	2.1
Likelihood ratio negativo	1.13	1.10	1.01	1.21	2.28	1.12	1.76

*AU más baja durante la estancia hospitalaria

El grupo de pacientes que fallecieron tuvieron una media de diferencial de AU (AU basal menos AU más baja en hospitalización) superior a los que fueron egresados vivos (3.7 vs 2.6 mg/dL, prueba U de Mann-Whitney: $p=0.000$, Figura 9); la proporción de casos que fallecieron fue mayor en los pacientes cuyo diferencial de AU fue > 1.8 mg/dL (52.9% vs 24.2%, prueba de chi cuadrada: $p=0.001$, Figura 9).

Figura 8. Proporción de casos que fallecieron acorde al diferencial de AU de los pacientes COVID-19 atendidos en el CMN SXXI durante 2020.

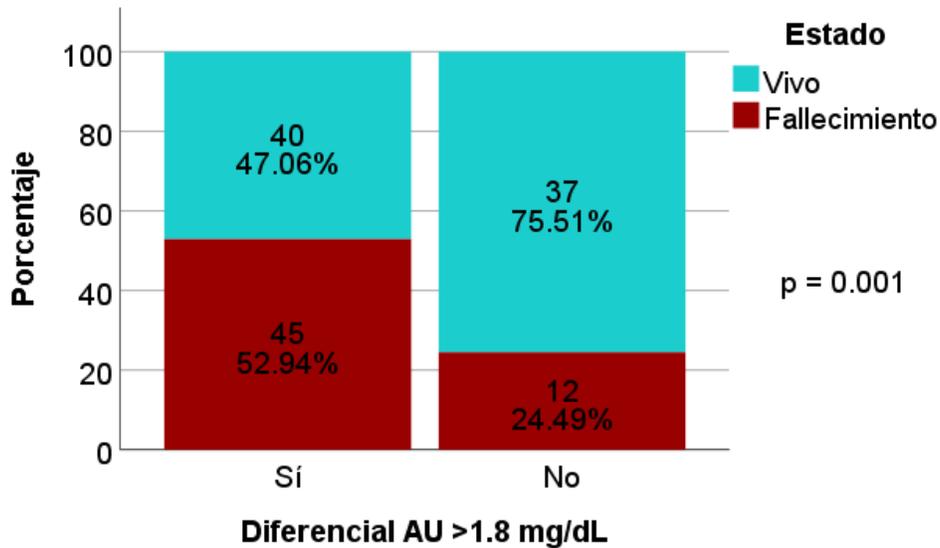
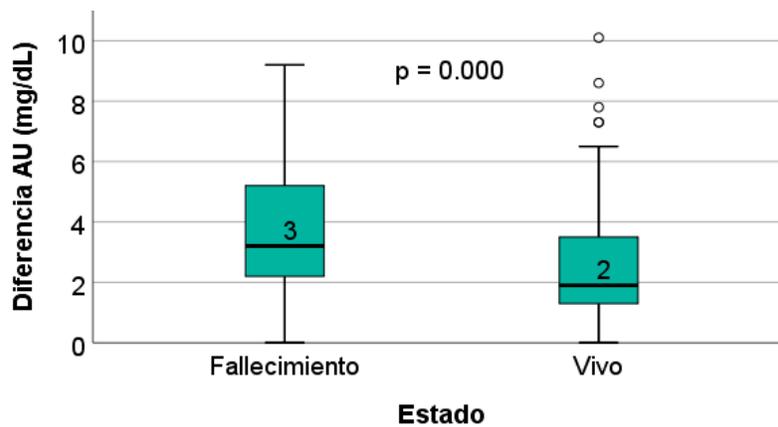


Figura 9. Diferencial de AU por desenlace de los pacientes COVID-19 atendidos en el CMN SXXI durante 2020.



El análisis univariado de riesgos de las variables analizadas sobre la mortalidad se muestra en la Tabla 13, destacando que de las alteraciones en laboratorio, la linfopenia incrementó el riesgo de muerte 8.75 veces (IC95%: 2.584 – 29.687, $p=0.000$), mientras que de los eventos clínicos ocurridos durante la hospitalización, todos elevaron significativamente el riesgo de muerte, siendo los 3 principales: VMI (OR: 74.455, IC95%: 30.086 – 184.256, $p=0.000$), LRA (OR: 22.011, IC95%: 8.888 – 54.511, $p=0.000$), y TSFR (OR: 7.641, IC95%: 3.487 – 16.743, $p=0.000$).

Tabla 13. Análisis univariado de riesgo para mortalidad de los pacientes COVID-19 atendidos en el CMN SXXI durante 2020.

Variable	Odds ratio	IC 95%	Valor de p ^a
Sexo masculino	1.164	0.654 – 2.074	0.605
Tabaquismo	0.853	0.414 – 1.757	0.665
Alcoholismo	0.367	0.151 – 0.892	0.027 *
Diabetes	0.977	0.541 – 1.763	0.938
Hipertensión	1.772	1.008 – 3.117	0.046 *
EPOC	1.575	0.097 – 25.539	1.000 ^b
Cáncer	1.371	0.444 – 4.237	0.582
ERC	1.543	0.685 – 3.478	0.293
Linfopenia	8.758	2.584 – 29.687	0.000 ^{b*}
Anemia	4.595	2.510 – 8.411	0.000 ^{b*}
Trombocitopenia	3.212	1.566 – 6.587	0.001 *
Proteinuria	3.444	1.171 – 10.133	0.021 *
INL > 13	2.356	1.296 – 4.283	0.005 *
Hiperuricemia (>6.8 mg/dL)	1.938	0.986 – 3.813	0.053
Hiperuricemia (>3.75 mg/dL)	1.152	0.501 – 2.651	0.739
Hipouricemia (<3.75 mg/dL)	0.868	0.377 – 1.997	0.739
Hipouricemia (<2 mg/dL)	1.708	0.235 – 12.415	0.629 ^b
Hipouricemia [+baja] (<2 mg/dL)	2.067	0.940 – 4.546	0.068
Creatinina elevada (>2 mg/dL)	2.159	0.977 – 4.769	0.053
Creatinina elevada (>0.9 mg/dL)	4.143	2.286 – 7.510	0.000 *
Diferencial AU > 1.8 mg/dL	3.469	1.593 – 7.552	0.001 *
LRA	22.011	8.888 – 54.511	0.000 *
TSFR	7.641	3.487 – 16.743	0.000 *
VMI	74.455	30.086 – 184.256	0.000 *
Rabdomiólisis	4.443	2.004 – 9.851	0.000 *
LRA y Rabdomiólisis	6.798	2.758 – 16.758	0.000 *

Abreviaturas: EPOC: enfermedad pulmonar obstructiva, ERC: enfermedad renal crónica, INL: Índice neutrófilo/linfocito, LRA: lesión renal aguda, TSFR: terapia sustitutiva de la función renal, ^a: Prueba de chi-cuadrada, salvo que se indique otra prueba, ^b: Prueba exacta de Fisher, *: estadísticamente significativo.

Correlaciones

Las correlaciones entre las determinaciones de AU, creatinina, y relación AU/creatinina con los marcadores de la inflamación analizados se muestran en las Figura 10, Figura 11, Figura 12 y Tabla 14.

Figura 10. Correlación entre AU, AU baja, diferencial AU y relación AU/creatinina de los pacientes COVID-19 atendidos en el CMN SXXI durante 2020.

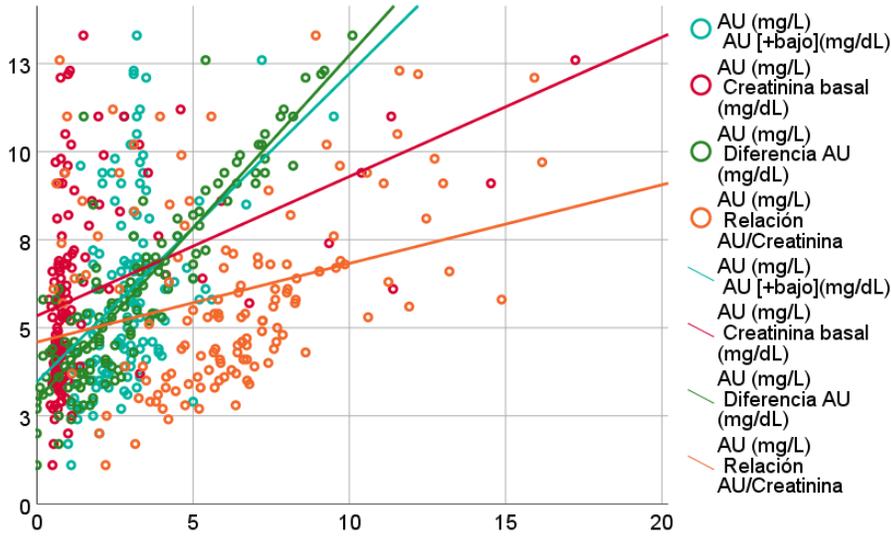


Figura 11. Correlación entre AU y parámetros de biometría hemática de los pacientes COVID-19 atendidos en el CMN SXXI durante 2020.

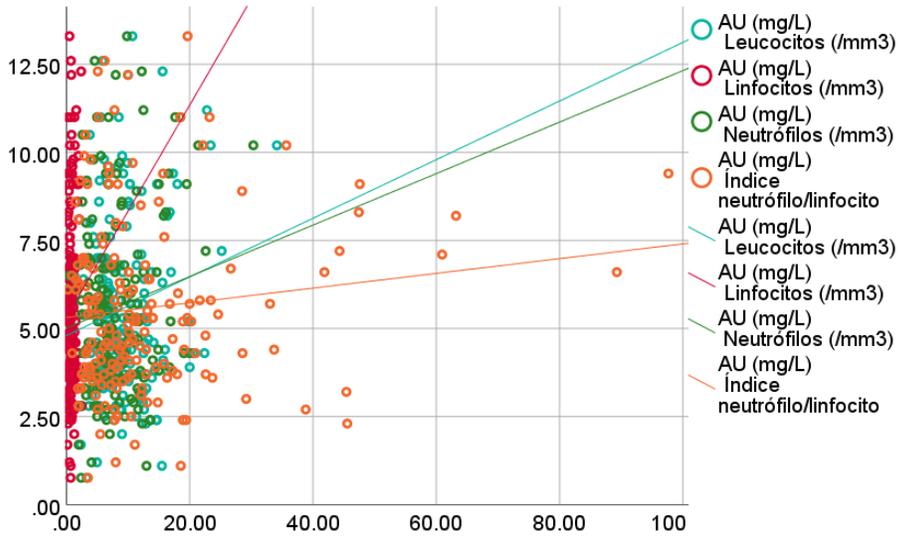


Figura 12. Correlación entre AU y marcadores de la inflamación de los pacientes COVID-19 atendidos en el CMN SXXI durante 2020.

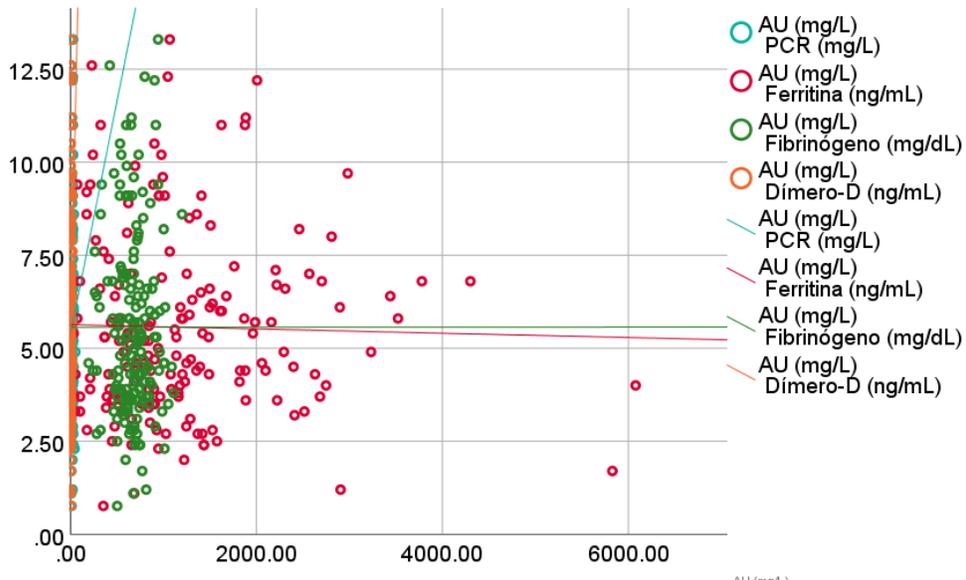


Tabla 14. Correlaciones entre las determinaciones de los pacientes COVID-19 atendidos en el CMN SXXI durante 2020.

Co-relación*	AU (mg/L)	AU [+bajo] (mg/dL)	Dif AU (mg/dL)	Cr basal (mg/dL)	Rel AU/ Cr	DHL (U/L)	Leu (/mm3)	Linf (/mm3)	Neu (/mm3)	INL	PCR (mg/L)	Ferritina (ng/mL)	Fibri-nógeno (mg/dL)	Dímero-D (ng/mL)
AU (mg/L)	--	.455** (0.000)	.834** (0.000)	.492** (0.000)	.342** (0.000)	0.086 (0.249)	0.027 (0.715)	-0.003 (0.967)	0.004 (0.958)	0 (0.998)	0.034 (0.654)	0.057 (0.454)	-0.024 (0.749)	0.098 (0.198)
AU [+bajo] (mg/dL)	.455** (0.000)	--	-0.038 (0.66)	.296** (0.001)	0.067 (0.441)	-0.128 (0.142)	-0.158 (0.068)	0.041 (0.64)	-.180** (0.039)	-0.113 (0.199)	-0.155 (0.079)	-0.002 (0.981)	-.206** (0.02)	-0.079 (0.374)
Dif AU (mg/dL)	.834** (0.000)	-0.038 (0.66)	--	.425** (0.000)	.290** (0.001)	.233** (0.007)	.207** (0.017)	0.035 (0.69)	.177** (0.042)	0.061 (0.489)	.206** (0.019)	0.091 (0.301)	0.119 (0.18)	0.116 (0.193)
Cr basal (mg/dL)	.492** (0.000)	.296** (0.001)	.425** (0.000)	--	-.522** (0.000)	0.048 (0.492)	0.029 (0.68)	-0.116 (0.095)	0.059 (0.403)	0.094 (0.18)	0.091 (0.202)	0.092 (0.195)	0.012 (0.869)	.182** (0.01)
Rel AU/ Cr	.342** (0.000)	0.067 (0.441)	.290** (0.001)	-.522** (0.000)	--	0.103 (0.168)	0.074 (0.323)	0.121 (0.105)	0.031 (0.685)	-0.046 (0.54)	-0.077 (0.314)	-0.014 (0.854)	0.016 (0.837)	-0.145 (0.056)
DHL (U/L)	0.086 (0.249)	-0.128 (0.142)	.233** (0.007)	0.048 (0.492)	0.103 (0.168)	--	.235** (0.001)	-.248** (0.000)	.276** (0.000)	.361** (0.000)	.274** (0.000)	.260** (0.000)	.167* (0.018)	.262** (0.000)
Leu (/mm3)	0.027 (0.715)	-0.158 (0.068)	.207** (0.017)	0.029 (0.68)	0.074 (0.323)	.235** (0.001)	--	0.046 (0.506)	.953** (0.000)	.583** (0.000)	.333** (0.000)	.219** (0.002)	.412** (0.000)	.367** (0.000)
Linf (/mm3)	-0.003 (0.967)	0.041 (0.64)	0.035 (0.69)	-0.116 (0.095)	0.121 (0.105)	-.248** (0.000)	0.046 (0.506)	--	-0.137 (0.05)	-.720** (0.000)	-.319** (0.000)	-.191** (0.007)	0.015 (0.834)	-.187** (0.008)
Neu (/mm3)	0.004 (0.958)	-.180* (0.039)	.177* (0.042)	0.059 (0.403)	0.031 (0.685)	.276** (0.000)	.953** (0.000)	-0.137 (0.05)	--	.737** (0.000)	.397** (0.000)	.242** (0.001)	.399** (0.000)	.388** (0.000)
INL	0 (0.998)	-0.113 (0.199)	0.061 (0.489)	0.094 (0.18)	-0.046 (0.54)	.361** (0.000)	.583** (0.000)	-.720** (0.000)	.737** (0.000)	--	.428** (0.000)	.264** (0.000)	.240** (0.001)	.354** (0.000)
PCR (mg/L)	0.034 (0.654)	-0.155 (0.079)	.206** (0.019)	0.091 (0.202)	-0.077 (0.314)	.274** (0.000)	.333** (0.000)	-.319** (0.000)	.397** (0.000)	.428** (0.000)	--	.245** (0.000)	.509** (0.000)	.339** (0.000)
Ferritina (ng/mL)	0.057 (0.454)	-0.002 (0.981)	0.091 (0.301)	0.092 (0.195)	-0.014 (0.854)	.260** (0.000)	.219** (0.002)	-.191** (0.007)	.242** (0.001)	.264** (0.000)	.245** (0.000)	--	.216** (0.002)	0.09 (0.208)
Fibri-nógeno (mg/dL)	-0.024 (0.749)	-.206** (0.02)	0.119 (0.18)	0.012 (0.869)	0.016 (0.837)	.167** (0.018)	.412** (0.000)	0.015 (0.834)	.399** (0.000)	.240** (0.001)	.509** (0.000)	.216** (0.002)	--	.147** (0.038)
Dímero-D (ng/mL)	0.098 (0.198)	-0.079 (0.374)	0.116 (0.193)	.182** (0.01)	-0.145 (0.056)	.262** (0.000)	.367** (0.000)	-.187** (0.008)	.388** (0.000)	.354** (0.000)	.339** (0.000)	0.09 (0.208)	.147** (0.038)	--

Abreviaturas: AU: ácido úrico, Cr: creatinina, Dif: diferencia, Rel: relación, DHL: deshidrogenasa láctica, INL: índice neutrófilo/linfocito, PCR: proteína C reactiva, Leu: leucocitos, Linf: linfocitos, Neu: neutrófilos, *: Correlación de Spearman, **: estadísticamente significativo

DISCUSIÓN

Contrario a nuestra hipótesis inicial, la hipouricemia no fungió como un factor de riesgo para la mortalidad intrahospitalaria en pacientes COVID-19 (OR: 1.708, IC95%: 0.235 – 12.415, $p=0.629$), de hecho, observamos una escasa proporción (2.2%, $n=2$) de pacientes presentaron hipouricemia al ingreso hospitalario, la mayoría se situó dentro de rangos normales, e incluso un 22.6% ($n=47$) presentaban hiperuricemia; por lo cual decidimos explorar la progresión de las cifras séricas de AU durante la estancia hospitalaria, recabando la cifra más baja y calculando el diferencial de esta determinación con la del momento del ingreso, con ello identificamos que los pacientes tuvieron una reducción media de 3.11 ± 2.33 mg/dL durante su hospitalización, con lo cual el 25.4% ($n=34$) lograron situarse dentro del rango de la hipouricemia, pero el que los pacientes registraran un evento de hipouricemia tampoco se asoció a mayor mortalidad (OR: 2.067, IC95%: 0.940 – 4.546, $p=0.068$). Sin embargo, identificamos que aquellos pacientes que tuvieron un diferencial de AU >1.8 mg/dL tuvieron 3.46 veces más riesgo de muerte (IC95%: 1.593 – 7.552, $p=0.001$) respecto a aquellos con menor diferencial (Figura 8).

Nuestros resultados son muy similares a lo reportado por Zheng T et al [24], quien tras analizar retrospectivamente las pruebas de laboratorio de 1,149 pacientes COVID-19, identificó que la hiperuricemia incrementó el riesgo de muerte 3.17 veces (IC 95%: 2.13-4.70, $p<0.001$), elevando la proporción de muertes en los pacientes con hiperuricemia (23.6% vs 8.9%); ambas proporciones las observamos incrementadas en nuestra población analizada (52.9% vs 24.49% respectivamente); además, reportaron que los niveles de AU al ingreso hospitalario se correlacionaban positivamente con marcadores de la inflamación como ferritina, IL-6 y TNF-alfa; sin embargo, nosotros no identificamos correlación de AU basal con ningún marcador sérico de la inflamación o elementos celulares de la biometría hemática (Figura 11, Figura 12), aunque el diferencial de AU si mostró una débil asociación positiva con DHL, leucocitos, neutrófilos y PCR, lo cual sería concordante con la hipótesis que señala al AU como un inductor del

inflamatosoma, estimulando la producción de citoquinas inflamatorias, justo como ya se encuentra descrito en la fisiopatología de la gota [24-26].

La capacidad predictiva del AU como marcador de inflamación y deterioro en enfermedades respiratorias se conoce desde 2014, cuando Bartziokas et al identificó que los pacientes con EPOC en quienes se detectaba hiperuricemia poseían 1.317 veces más riesgo (IC95%: 1.011-1.736; $p=0.044$) de muerte a los 30 días, además de estancias hospitalarias más prolongadas necesidad de ventilación mecánica [27]; la evidencia sobre la impacto negativo del AU en infecciones respiratorias y asma es tal, que incluso se han llegado a ejecutar modelos murinos de inhibidores de la xantino-oxidasa como propuesta de nuevo blanco terapéutico el asma inducida por alérgenos y virus respiratorios [28].

Retomando la población COVID-19, a pesar del poco tiempo que tenemos enfrentarnos a esta enfermedad, la suma de esfuerzos colaborativos internacionales han permitido su rápida y óptima caracterización, y ahora sabemos que uno de los principales mecanismos fisiopatológicos del SARS COV2 es el daño endotelial, ocurriendo una consecuyente y desmedida tormenta de citoquinas proinflamatorias, derivando en algunas de las alteraciones bioquímicas, de los elementos celulares de la sangre y de la coagulación [29, 30]. Corroboramos tal hipótesis en nuestros datos, identificando elevación de los clásicos marcadores de inflamación, así como de los índices calculados con la biometría hemática, como el INL, el cual, al hallarse elevado por encima de 1.3 en nuestra población incrementó 2.356 veces el riesgo de muerte (IC 95%: 1.296 – 4.283, $p=0.005$), concordante con lo previamente descrito en un estudio mexicano que también identificó que un $INL > 1.3$ implicaba 2.75 veces más riesgo de muerte ($p=0.001$) [31]. Además, nuestros datos identifican que el INL mantuvo correlaciones positivas débiles a moderadas significativas con el resto de los marcadores de inflamación analizados.

Contrario a nuestros resultados, Hu F et al que también realizaron una cohorte retrospectiva de 93 pacientes COVID-19 vs 273 controles sanos, en quienes se analizó el impacto de los niveles séricos de AU sobre la muerte o eventos clínicos

adversos, relatan que las cifras basales de AU fueron 2.5% menores en los pacientes COVID-19, y el presentar hipouricemia se asoció a casos más severos de COVID-19, y al comparar los niveles de AU al ingreso vs egreso, no identificaron diferencias significativas, salvo para masculinos con pacientes severos, en quienes se distinguió un diferencial de AU significativo [32], lo cual para nuestros pacientes ocurrió para ambos sexos. Los autores señalan que 2 estudios previos también habían encontrado resultados similares de peor pronóstico para pacientes con hipouricemia al ingreso; el primero de ellos se trata de una serie de pacientes con diabetes mellitus tipo 2 que sufrieron de COVID-19 [30], y el segundo un estudio cuyo objetivo fue demostrar que el COVID-19 ocasiona disfunción de los túbulos proximales en el riñón [32], en ambos casos la hipótesis planteada fue la original de nuestro trabajo, en donde se planeó al AU como un antioxidante primario, y por ende, debería verse disminuido por consumo ante el ambiente proinflamatorio del COVID-19, situación que se vería acrecentada por la incapacidad renal de reabsorción de los metabolitos del AU [33-34]; por ello, Hu F en sus análisis hace mucho énfasis en aclarar que la función renal debe ser considerada, por lo cual calculó la relación AU/creatinina, y tanto el AU basal por sí solo como la relación AU/creatinina mostraron el mismo impacto negativo sobre los pacientes [32]; en efecto, nuestros datos exploratorios señalaron diferencias de función renal entre sexos, revelada por diferencias en las determinaciones de creatinina (Figura 3), sin embargo al hacer el cálculo de la relación AU/creatinina, mediante las curvas ROC esta relación y la AU más baja demostraron ser las herramientas pronósticas menos efectivas (Figura 7).

Por último, es indispensable mencionar la obra de Chen Bo et al, quien ejecutó una cohorte retrospectiva de 1854 pacientes COVID con nuestro mismo objetivo, reportando que el análisis de riesgos de AU al ingreso sobre muerte, ingreso a UCI y ventilación mecánica muestra un patrón parabólico, es decir, tanto valores elevados como valores muy inferiores representan riesgos: $AU \geq 423 \mu\text{mol} / \text{L}$ se asociaron con un mayor riesgo ventilación mecánica (OR, 3,01; IC 95%: 1,06-8,51), y $AU \leq 278 \mu\text{mol} / \text{L}$ se asoció con un mayor riesgo de ingreso en la UCI (OR, 2,18; IC 5%, 1,17- 4,05) y ventilación mecánica (OR, 2,13; IC 95%, 1,06-

4,28) [35]. Ante esa evidencia y la nula existencia de un punto de corte específico para determinar hiper o hipouricemia en pacientes COVID-19, es que se ejecutaron las curvas ROC, identificando que en ambos casos el mejor punto de corte fue 3.75 mg/dL, sin embargo, el análisis de riesgos no corroboró la asociación.

CONCLUSIONES

La evidencia de la asociación entre los niveles séricos de AU al ingreso a hospital de pacientes COVID-19 es controvertida debido a que existen resultados contrarios, y en nuestra población analizada, ni la hiperuricemia o hipouricemia mostraron un impacto sobre la mortalidad intrahospitalaria.

Sin embargo, la diferencia entre el AU basal y el momento de mayor hipouricemia durante toda la estancia hospitalaria sí mostró tener efectos pronósticos sobre la mortalidad, cuando tal diferencial es > 1.8 mg/dL, los pacientes tuvieron 3.46 veces más riesgo de muerte intrahospitalaria.

REFERENCIAS

- 1.- López Gómez Luis, Sosa Luis. Capítulo 1: Metabolismos y fisiopatología de las purinas. En: Antepara Norka. Consenso Venezolano sobre Ácido Úrico como factor de riesgo cardiovascular.2016. Venezuela: TIPS Imagen y Comunicación 1967, C.A ;2016. pp.11-30
- 2.- Choi Hyon K, Mount D. Pathogenesis of gout. *Ann Internal Medicine*. 2005;143: 499-516
- 3.-Tuhina N. Gout. *New Eng J Medicine* 2011; 364:443-52
- 4.-Rider Tom G, Jordan Kelsey M. The modern management of gout. *Rheumatology*. 2010; 49:5-14
- 5.-Cannella A. *Am J Manag Care*. 2005;11(15S):S451-8-S465-8
- 6.- Khanna D, Fitzgerald JD, Khanna P, Bae S, Singh MK, Neogi T, Pillinger MH, Merrill J, Lee S, Prakash S, Kaldas M, Gogia M, Perez Ruiz F, Taylor W, Liote F, Choi H, Singh JA, Dalbeth N, Kaplan S, Niyyar V, Jones D, Yarows SA, Roesler B, Kerr G, King C, Levy G, Furst DE, Edwards NL, Mandell B, Schumacher HR, Robbin M, Wenger N, Terkeltaub R. 2012 American College of Rheumatology. Guidelines for Management of Gout, Part II: Systematic nonpharmacologic and pharmacologic therapeutic approaches to hyperuricemia. *Arthritis Care Res*.2012;64(10):1447-1461
- 7.- N. Esparza Martín, V. García Nieto. Hipouricemia y manejo renal del ácido úrico. *Nefrología*.2011;31(1):44-50
- 8.- Ayala Vargas, German. Ácido úrico y síndrome metabólico: “causa o efecto”; *Archivos en Medicina Familiar*.2017;19(4):155-169
- 9.- Schwartz J, Winters JL, Padmanabhan A, Balogun RA, Delaney M, Linenberger ML et al. Guidelines on the use of therapeutic apheresis in clinical practice-evidence-based approach from the Writing Committee of the American Society for Apheresis: the sixth special issue. *J Clin Apher*.2013; 28:145-284

- 10.- Turgut F, Balogun RA, Abdel-Rahman EM. Renin-angiotensin-aldosterone system blockade effects on the kidney in the elderly: benefits and limitations. *Clin J Am Soc Nephrol.*2010; 5:1330-9
- 11.- Preitner F, Bonny O, Laverriere A, Rotman S, Firsov D, Da Costa A, et al. Glut9 is a major regulator of urate homeostasis and its genetic inactivation induces hyperuricosuria and urate nephropathy. *Proc Natl Acad Sci.*2009;106:15501-6.
- 12.- M.J. Broch Porcar, B. Rodríguez Cubillo, J.M. Domínguez-Roldán, L. Álvarez Rocha, M.Á. Ballesteros Sanze, M. Cervera Montes, M. Chico Fernández, J.H. de Gea García, P. Enríquez Giraudó, A. García de Lorenzo y Mateos, R. Gómez López, R. Guerrero Pavón, F. López Sánchez, J.A. Llupart-Pou, S. Lubillo Montenegro, Z. Molina Collado, P. Ramírez Galleymore, M. Riveiro Vilaboa, A. Sánchez Corral y M.E. Herrera-Gutiérrez. Documento práctico del manejo de la hiponatremia en pacientes críticos. *Med Intensiva.* 2019;43(5):302-316
- 13.- Sanchez Camara, L.A., Tejedor A., Barraca D., Rodriguez Benitez P., Melero R., Goicoechea M. Síndrome pierde sal cerebral. *NefroPlus* 2020;12(1):99-103
- 14.- Hoffmann GF, Zschocke J, Nyhan WL. *Inherited Metabolic Diseases. A Clinical Approach.* Berlin: Springer; 2010
- 15.- Hernández López G.D. Síndrome de insuficiencia respiratoria aguda. *Rev Hosp Jua Mex* 2015; 82(1): 31-42
- 16.- Bernard G.R, Artigas A., Brigham K.L., The American- European Consensus Conference on ARDS. Definitions, mechanisms, relevant outcomes, and clinical trial coordination. *Am J Respir Crit Care Med.* 1994;149(3 Pt 1):818-824.
- 17.-Gattinoni L, Chiumello D, Rossi S. COVID-19 pneumonia: ARDS or not? *Crit Care.* 2020;24(1):154
- 18.- Guan WJ, Ni ZY, Hu Y, et al. Clinical characteristics of coronavirus disease 2019 in China. *N Engl J Med.* 2020;382(18):1708-1720

- 19.- Sharfstein JM, Becker SJ, Mello MM. Diagnostic testing for the novel coronavirus [published online ahead of print. *JAMA*. 2020; 323(15):1437-1438
- 20.- Centro para el Control y la Prevención de Enfermedades [Internet]. [Consultado 21 Mayo 2021]. Disponible en: <https://espanol.cdc.gov/coronavirus/2019-ncov/need-extra-precautions/people-with-medical-conditions.html>
- 21.- Organización Mundial de la Salud [Internet]. [Consultado 21 mayo 2021]. Disponible en: <https://www.who.int/es>
- 22.- Our World in Data [Internet]. [Consultado 21 mayo 2021]. Disponible en: <https://ourworldindata.org/coronavirus-data>
- 23.- CONACYT - CentroGeo - Geolnt – DataLab [Internet]. [Consultado 21 mayo 2021]. Disponible en: <https://datos.covid-19.conacyt.mx/#DOView>
- 24.- Zheng T, Liu X, Wei Y, Li X, Zheng B, Gong Q, et al. Laboratory Predictors of COVID-19 Mortality: A Retrospective Analysis from Tongji Hospital in Wuhan. *Mediators Inflamm*. 2021;2021:6687412.
- 25.- Dalbeth N, Choi HK, Joosten LAB, Khanna PP, Matsuo H, Perez-Ruiz F, et al. Gout. *Nat Rev Dis Prim*. 2019;5(1):69.
- 26.- Crişan TO, Cleophas MCP, Oosting M, Lemmers H, Toenhake-Dijkstra H, Netea MG, et al. Soluble uric acid primes TLR-induced proinflammatory cytokine production by human primary cells via inhibition of IL-1Ra. *Ann Rheum Dis*. 2016;75(4):755–62.
- 27.- Bartziokas K, Papaioannou AI, Loukides S, Papadopoulos A, Haniotou A, Papiris S, et al. Serum uric acid as a predictor of mortality and future exacerbations of COPD. *Eur Respir J*. 2014;43(1):43–53.
- 28.- Schuler CF, IV, Malinczak C-A, Best SKK, Morris SB, Rasky AJ, et al. Inhibition of uric acid or IL-1 β ameliorates respiratory syncytial virus immunopathology and development of asthma. *Allergy*. 2020;75(9):2279.

- 29.- Dong X, Cao Y, Lu X, Zhang J, Du H, Yan Y, et al. Eleven faces of coronavirus disease 2019. *Allergy*. el 6 de julio de 2020;75(7):1699–709.
- 30.- Colling ME, Kanthi Y. COVID-19-associated coagulopathy: An exploration of mechanisms. *Vasc Med (United Kingdom)*. 2020;
- 31.- Ramos-Peñafiel CO, Santos-González B, Flores-López EN, Galván-Flores F, Hernández-Vázquez L, Santoyo-Sánchez A, et al. Utilidad de los índices neutrófilo/linfocito, monocito/linfocito y linfocito/plaqueta para el pronóstico de complicaciones asociadas a COVID-19. *Gac Med Mex*. 2020;156(5):405–11.
- 32.- Hu F, Guo Y, Lin J, Zeng Y, Wang J, Li M, et al. Association of serum uric acid levels with COVID-19 severity. *BMC Endocr Disord* 2021 211. el 8 de mayo de 2021;21(1):1–12.
- 33.- Jing Liang J, Liu J, Chen Y, Ye B, Li N, Wang X, et al. Characteristics of laboratory findings of COVID-19 patients with comorbid diabetes mellitus. *Diabetes Res Clin Pract*. 2020;167:108351.
- 34.- Werion A, Belkhir L, Perrot M, Schmit G, Aydin S, Chen Z, et al. SARS-CoV-2 causes a specific dysfunction of the kidney proximal tubule. *Kidney Int*. 2020;98(5):1296–307.
- 35.- Chen B, Lu C, Gu H-Q, Li Y, Zhang G, Lio J, et al. Serum Uric Acid Concentrations and Risk of Adverse Outcomes in Patients With COVID-19. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2021;12:439.

ANEXOS

HOJA DE RECOLECCIÓN DE DATOS: HIPOURICEMIA COMO FACTOR DE MAL PRONÓSTICO EN PACIENTES CON SÍNDROME DE INSUFICIENCIA RESPIRATORIA AGUDA (COVID-19)

DATOS DEL PACIENTE					
NOMBRE	Sexo	Edad	Peso	Talla	IMC

ANTECEDENTES PATOLÓGICOS							
Alcoholismo	Si () No ()		Cardiopatía isquémica	Si () No ()			
Tabaquismo	Si () No ()		Trasplante renal	Si () No ()			
Toxicomanías	Si () No ()		Cáncer	Si () No ()			
Diabetes mellitus	Si () No ()		Hipotiroidismo	Si () No ()			
Hipertensión	Si () No ()		Obesidad/Sobrepeso	Si () No ()			
EPOC	Si () No ()		Otras	Si () No ()			
MARCADORES BIOQUÍMICOS							
Glucosa		Neutrófilos		PCR		INR	
DHL		Índice N/L		Ferritina		CK	
Leucocitos		Plaquetas		Fibrinógeno		Ac Úrico	Inicial Mínimo
Linfocitos		Hemoglobina		Dímero D		Creatinina	Inicial Máxima
COMPLICACIONES							
Rabdomiólisis	Si () No ()		VMI	Si () No ()			
Lesión renal aguda	Si () No ()		Muerte	Si () No ()			