



**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO
FACULTAD DE MEDICINA**

**DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSTGRADO E INVESTIGACIÓN
CURSO UNIVERSITARIO DE ESPECIALIZACIÓN EN NEFROLOGÍA
HOSPITAL JUÁREZ DE MÉXICO**

TÍTULO:

“Análisis retrospectivo de una cohorte de pacientes con enfermedad renal crónica, en terapia de reemplazo renal e infección por SARS-CoV-2, en el Servicio de Nefrología del Hospital Juárez de México SSA”.

Tesis de posgrado para obtener el diploma en la Subespecialidad de Nefrología.

**Presenta:
Barrientos Llanes Moises.**

**Profesor titular del curso
Dra. María del Socorro Vital Flores.**

**Asesor:
Dr. En C. Fernando Arturo Reyes Marín.**

Ciudad de México.

2021.



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.

DRA ERIKA GÓMEZ ZAMORA.
SUBDIRECTORA DE ENSEÑANZA DEL HOSPITAL JUÁREZ DE MÉXICO

DR. ERIK EFRAÍN SOSA DURAN
JEFE DE POSGRADO HOSPITAL JUÁREZ DE MÉXICO

DRA. SOCORRO VITAL FLORES
PROFESOR TITULAR DEL CURSO DE ESPECIALIZACIÓN EN NEFROLOGÍA

DR. EN C. FERNANDO ARTURO REYES MARÍN
ASESOR DE TESIS

DEDICATORIA

A mis padres y hermanos que siempre estuvieron presentes con su apoyo desde mis inicios; a mi abuela y a sus consejos y correcciones que me dio en vida; a mi novia por compartir noches de desvelo y soportar la distancia y a todo aquel que me dio un voto de confianza durante mi formación.

AGRADECIMIENTOS

A mis maestros; Dr. Fernando Arturo Reyes Marín por la disciplina que nos impartió y a disipar nuestras dudas; Dr. Pedro López Vázquez por dedicarnos tiempo y comprensión durante nuestra estancia formativa; Dra. Socorro Vital Flores por facilitarnos la comunicación y apoyo profesional.

A mis amigos y compañeros de generación por la forma de ver la vida y al ambiente armonioso que se suscitó incluso durante la pandemia.

Contenido

ABREVIATURAS.....	5
RESUMEN.....	6
MARCO TEÓRICO.....	7
PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA.	22
JUSTIFICACIÓN.	23
PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN.....	24
OBJETIVOS.	25
MATERIAL Y MÉTODOS	26
ANÁLISIS ESTADÍSTICO.....	38
CRONOGRAMA DE ACTIVIDADES.	39
RESULTADOS.....	40
DISCUSIÓN.....	48
CONCLUSIONES.....	53
ANEXOS.....	54
REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS.....	56

ABREVIATURAS

ERC: enfermedad renal crónica.

KDIGO: Kidney Disease Improving Global Outcomes.

TRR: terapia de reemplazo renal.

HD: hemodialisis.

HDI: hemodialisis intermitente.

TRRLC: terapia de reemplazo renal lenta continua.

VMI: ventilación mecánica invasiva.

dL; decilitro.

Gr: gramos.

K: potasio.

Na: sodio.

Cl: Cloro.

TFG: tasa de filtrado glomerular.

Nm: nanómetros.

IL-6: interleucina 6

PCR: proteína C reactiva.

OMS: Organización Mundial de la Salud.

OPS: Organización Panamericana de la Salud.

SSA: Secretaria de Salud.

HTA: hipertensión arterial sistémica.

DM2: diabetes mellitus tipo 2.

VMI: ventilación mecánica invasiva.

RESUMEN

Antecedentes: los principales factores de riesgo para COVID-19 severo son diabetes mellitus, hipertensión arterial, enfermedad cardiovascular previa, enfermedad renal crónica, tabaquismo. Se realizó el siguiente estudio para conocer los factores de riesgo y determinar la mortalidad en un sector de población con enfermedad renal crónica en el hospital Juárez de México.

Métodos: se hizo un estudio retrospectivo, observacional, descriptivo, transversal de adultos hospitalizados con COVID-19 confirmado con RT-PCR, enfermedad renal crónica y que necesitaron terapia de reemplazo renal en el periodo comprendido del 1 de abril del 2020 al 31 de enero del 2021.

Resultados: un total de 69 pacientes con enfermedad renal crónica y COVID-19 confirmado por RT PCR se incluyeron en este estudio. 72.4% (50 pacientes) fueron del sexo masculino, 27.6% del sexo femenino. El 18.9% sobrevivieron y se dieron de alta hospitalaria vs 81.1% que fallecieron hasta el 31 De enero del 2021. El 40.6% padecían diabetes mellitus, el 56.5% padecían hipertensión arterial, el 88.4% padecían sobrepeso-obesidad de igual manera el 88.4% fueron mayores de 40%. El 100% de los pacientes recibió hemodialisis intermitente con una mediana de 2 sesiones durante su estancia hospitalaria.

Conclusiones: los pacientes con enfermedad renal crónica que ameritan terapia de reemplazo renal cuenta con la mayor probabilidad de desenlace fatal principalmente en aquellos que reciben ventilación mecánica invasiva.

MARCO TEÓRICO

Los coronavirus son virus de ARN monocatenario con envoltura que cuentan con un diámetro de aproximadamente 80-220 nm; pueden infectar mamíferos tanto domésticos como salvajes, aves e incluso humanos. Cuentan con una gran capacidad para mutar rápidamente, alterar el tropismo de los tejidos, cruzar barreras entre especies y adaptarse a diferentes situaciones epidemiológicas. Los coronavirus son miembros de la familia *Coronaviridae*, subfamilia *Coronavirinae* en la orden de los *Nidovirales*. Esta subfamilia consiste en cuatro géneros: *Alphacoronavirus*, *Betacoronavirus*, *Gammacoronavirus* y *Deltacoronavirus*. Los dos primeros infectan únicamente mamíferos, mientras que los últimos infectan predominantemente aves y ocasionalmente pueden infectar mamíferos (1,17,29).

Los Alfa y Betacoronavirus causan enfermedad respiratoria en humanos y gastroenteritis en animales; sin embargo también se ha logrado documentar enfermedad neurológica. Los coronavirus más comunes en la práctica clínica son 229E, OC43, NL63y HKU1, los cuales generalmente causan síntomas gripales leves en individuos inmunocompetentes (1,17,29).

Wertheim y colaboradores al realizar estudios de sitio de ramificación de filogenia, situaron la separación de los cuatro géneros de coronavirus hace unos 300 millones de años que es consistente con el tiempo de separación entre mamíferos y aves, lo que sugiere una relación co-evolutiva entre coronavirus y su hospedador. En particular, la aparición de HCoV-NL63 y HCoV-229E se ha estimado aproximadamente hace unos 800 y 200 años respectivamente. Se cree que el HCoV-OC43 compartió un ancestro en común con el

BCoV hace unos 120 años. En 1931 se descubre formalmente el primer coronavirus: virus de la bronquitis infecciosa aviar o IBV y en 1966-1967 los primeros coronavirus humanos, HCoV-229-E y HCoV-OC43 (ver figura 1). Ahora bien, en cuanto al SARS-CoV y MERS-CoV, los estudios de datación molecular estimaron que divergieron de los coronavirus de los murciélagos en las últimas 3 décadas. En 2002-2003, SARS-CoV causó un brote de la enfermedad con muertes en 29 países, la mayoría de los casos en China y Hong Kong. 10 años más tarde, MERS-CoV surgió en países de Medio Oriente donde el virus se transmitió de los dromedarios a los humanos el cual hasta enero del 2020 se han confirmado 2519 casos confirmados y 866 muertes (80% de los casos en Arabia Saudita) (1,17,29).

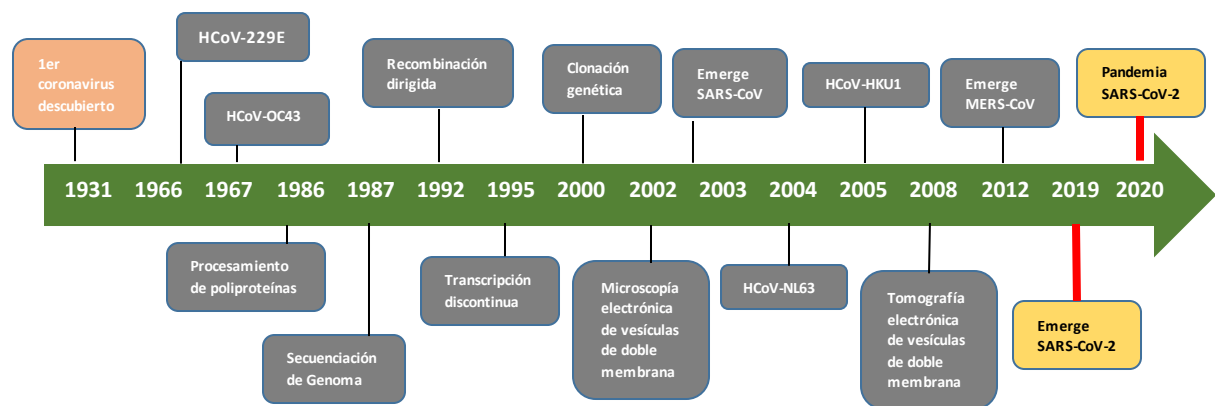


Figura 1. Línea del tiempo de la aparición de SARS CoV.

En lo referente a SARS CoV-2, es un coronavirus del género *Betacoronavirus*, con un diámetro de 60 nm a 140 nm con espículas distintivas de 9 nm a 12 nm, otorgándole a los viriones la apariencia de una corona solar. Se ha aceptado que los murciélagos pueden ser el reservorio natural de SARS CoV-2; sin embargo se ha sugerido que para infectar a los humanos se necesita un hospedador intermediario y se ha propuesto como principal candidato al mamífero pangolín. De acuerdo a los datos epidemiológicos, el modo de

transmisión e infección de SARS CoV-2 es a través de las gotitas de flügge que se expelen durante la exposición cara a cara al momento de hablar, toser o estornudar. Cabe señalar que en 1897, Carl Flügge demostró que en las gotas respiratorias estaban presentes patógenos, dichas gotas eran lo suficientemente grandes como para asentarse alrededor de un individuo infectado. Posteriormente en 1930, William F. Wells, se centró en el modo de transmisión de la tuberculosis y dividió las emisiones de gotas respiratorias en “gotas grandes y pequeñas “. En este modelo, las gotas pequeñas a medida que circulan por un ambiente más frío y seco, se evaporan y forman partículas residuales denominadas aerosoles, las cuales quedan suspendidas en el aire y al momento de su inhalación llegan a depositarse incluso a nivel de los alveolos pulmonares (18).

Al momento de la exposición e inhalación de las gotitas de flügge que emite un paciente infectado, el SARS CoV-2 se dirige hacia las células epiteliales nasales, bronquiales y neumocitos tipo 2 y mediante la proteína estructural “spike” (S) se une al receptor de la enzima convertidora de angiotensina 2 (ACE2, ver figura 2). La serin proteasa transmembrana de tipo 2 (TMPRSS2) que se co-localiza con el receptor de ACE2, promueve la captación viral al escindir ACE2 y activando la proteína S del SARS CoV-2, lo cual facilita la entrada del coronavirus a las células (18). Una vez dentro de la célula, se lleva a cabo la síntesis de varias proteínas estructurales que codifican el complejo replicasa-transcriptasa para posteriormente sintetizar ARN a través de su ARN polimerasa dependiente de ARN. Tales proteínas sintetizadas conducen a ensamblaje y liberación de partículas virales (18,19).

Varios mecanismos juegan un papel importante en la fisiopatología del daño multi orgánico secundario a la infección por SARS CoV-2 incluyendo toxicidad viral directa, daño a las células endoteliales y tromboinflamación, alteración de la respuesta inmune y compromiso de sistema renina-angiotensina-aldosterona. Estudios de histopatología han reportado tropismo de SARS CoV-2 más allá del sistema respiratorio, estos incluyen tropismo a nivel de tejido renal, miocárdico, neurológico, faríngeo y gastrointestinal (20).

En el hospedador sin daño previo a nivel renal (ausencia de compromiso anatómico y funcional), las presentaciones clínicas más comunes que se ha reportado son las siguientes: insuficiencia renal aguda (0.5% hasta 29%), anormalidades electrolíticas, proteinuria (87% de los pacientes críticos), hematuria (50%), acidosis metabólica. Por el contrario, en quienes cuentan con diagnóstico previo de enfermedad renal crónica y que se encuentran bajo terapia de reemplazo renal, se ha documentado como parte de la presentación clínica datos como coagulación del circuito extracorpóreo de las máquinas de hemodialisis, diarrea, dolor abdominal y malestar general. (20).

Los hallazgos realizados en autopsias de pacientes que han fallecido por complicaciones de COVID-19 se incluyen lesión tubular aguda, borramiento del borde en cepillo de las células epiteliales de túbulo contorneado proximal, agregación eritrocitaria, obstrucción peritubular y de las asas capilares glomerulares. Ahora bien, recientemente se ha llegado a documentar daño glomerular mediado por la formación de inmunocomplejos de antígenos virales o incluso del propio virus e incluso de pacientes que desarrollan

glomérulo esclerosis focal y segmentaria variedad colapsante, principalmente en quienes tienen alelos de alto riesgo del gen APOL1(20).

La enfermedad renal crónica es un problema de salud pública a nivel mundial. Tiene múltiples factores de riesgo: edad, sexo femenino, bajo peso al nacer, obesidad, hipertensión, diabetes mellitus, reflujos vesicoureteral, anomalías anatómicas y vasculares, litiasis renal, malignidades, enfermedades genéticas, glomerulonefritis, uso inadecuado de medicamentos, infecciones, factores climáticos, contaminación, etcétera. La definición de enfermedad renal crónica recae en la presencia de anormalidades estructurales o funcionales que persisten por más de 3 meses e incluyen las siguientes: tasa de filtrado glomerular <60 ml/min/1.73 m²; albuminuria ≥ 30 mg por 24 horas o un cociente de albumina urinaria/creatinina urinaria ≥ 30 mg/g; anormalidades en el sedimento urinario, histológicas o incluso de estudios de imagen como las derivadas de ultrasonografía y tomografía ; por último, como parte de un diagnóstico de enfermedad renal crónica también se aceptan que los pacientes puedan tener desordenes tubulares renales (ejemplo más común: acidosis tubular renal) e historia de trasplante renal (21).

Una vez que un paciente se le diagnosticado con enfermedad renal crónica, se procede a estadificar su enfermedad de acuerdo a la tasa de filtración glomerular y albuminuria: G1(TFG ≥ 90 ml/min/1.73 m²), G2 (TFG 60-89 ml/min/1.73 m²), G3a (45-59 ml/min/1.73 m²) , G3b (30-44 ml/min/1.73 m²), G4 (15-29 ml/min/1.73 m²), G5 (<15 ml/min/1.73 m²). Dicha estadificación se ha estandarizado con el uso de ecuaciones de estimación de TFG como lo es MDRD y CKD-EPI que reemplazan la medición directa mediante el aclaramiento de agentes como Iohexol o Iotalamato (ver tabla 1). La estadificación por el grado de

albuminuria mediante ACR es la siguiente: A1 (ACR <30 mg/g), A2 (30-300 mg/g) y A3 (>300 mg/g) (21,22).

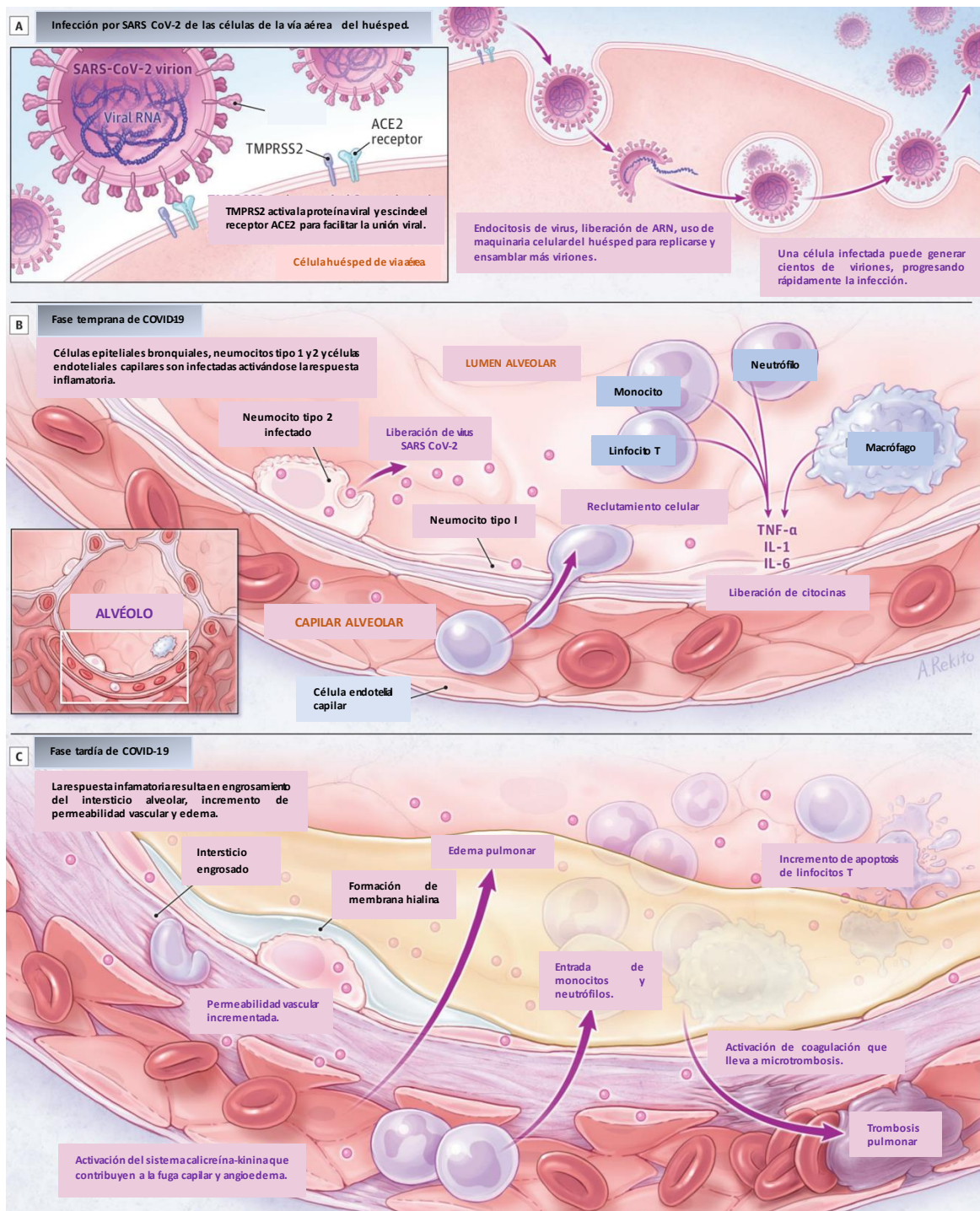


FIGURA 2. Fisiopatología de la enfermedad ocasionada por SARS CoV-2, COVI-19 (adaptado de JAMA: 2020 Aug 25; 324(8):782-793).

En México, durante el año 2017, se reportó una prevalencia de enfermedad renal crónica del 12.2% y 51.4 muertes por cada 100 mil habitantes además de tener un gran impacto en el costo de atención en las principales instituciones de salud, como lo es la Secretaría de Salud y el Instituto Mexicano del Seguro Social que van desde los 8 966 dólares a 9 091 dólares respectivamente(22,23).

			ALBUMINURIA			
			A1	A2	A3	
			Normal a levemente incrementada	Moderadamente incrementada	Severamente incrementada	
			<30 mg/g	30-300 mg	>300 mg	
CATEGORIA DE TASA DE FILTRADO GLOMERULAR	G1	Normal o alta	≥90			
	G2	Levemente disminuida	60-89			
	G3a	Leve a moderadamente disminuida	45-59			
	G3b	Moderada a severamente disminuida	30-44			
	G4	Severamente disminuida	15-29			
	G5	Falla renal	<15			

Tabla 1. Estadificación de enfermedad renal crónica de acuerdo a tasa de filtrado glomerular (TFG) y al grado de albuminuria.

En diciembre de 2019, en la ciudad de Wuhan, China, se documentaron casos inusualmente altos de síndrome respiratorio agudo severo (neumonías atípicas) de agente etiológico

incierto. Se procedió a realizar estudios epidemiológicos y de secuenciación molecular lográndose así la confirmación de un nuevo virus: SARS CoV-2 (1). El espectro de la enfermedad ocasionada por SARS CoV-2 , denominada COVID-19, abarca desde los individuos infectados cursando de forma asintomática hasta la falla multiorgánica y finalmente muerte. Existe una amplia publicación de revisiones de cohortes de pacientes con COVID-19 en donde describen las principales características clínicas de estos pacientes, donde las comorbilidades más relevantes que condicionan mayor probabilidad de hospitalización son: diabetes mellitus, hipertensión, obesidad, enfermedad pulmonar obstructiva crónica, falla cardíaca y enfermedad arterial coronaria (2).

Las repercusiones de COVID-19 en pacientes con enfermedad renal crónica se postuló al principio de la pandemia en 1 aspecto: mayor probabilidad de complicaciones y desenlaces fatales por contar con un sistema inmune deteriorado además del daño ocasionado por hipoxia a nivel pulmonar. Se ha estipulado que la hipoxia es el principal mediador de esta asociación; además, la propia enfermedad pulmonar hipóxica puede causar liberación de citocinas inflamatorias y estrés oxidativo, lo que puede desencadenar un aumento en la albuminuria y progresión del deterioro de la función renal. Los efectos de la enfermedad renal crónica sobre el riesgo de procesos infecciosos pulmonares han recibido escasa atención ya que la mayoría de las revisiones de procesos sépticos se centra en otros órganos diana. En pacientes con enfermedad renal crónica KDIGO 5 existe un estado inflamatorio crónico con determinado aumento en citocinas inflamatorias; de estas últimas mencionadas, IL-6 y PCR son los principales predictores de riesgo de muerte en este tipo de pacientes(3). Por otro lado, los pacientes que se encuentra bajo terapia de reemplazo renal (ya sea hemodialisis o diálisis peritoneal) tienen alto riesgo de hospitalización por

emergencias hipertensivas que conlleva a edema pulmonar y en efecto, la acumulación de líquido en el intersticio del parénquima pulmonar está asociado con inflamación sistémica que se ve reflejado por el incremento en los niveles séricos de PCR(3,28).

Se sabe que las células dendríticas y macrófagos constituyen el principal componente del sistema inmune intrarrenal. Las células dendríticas son centinelas que constantemente vigilan el microambiente renal para la detección oportuna de lesión o infección; además se encargan del reclutamiento y regulación de macrófagos, células T y de neutrófilos con el fin de mantener la homeostasis y funcionamiento adecuado del órgano. En lesión renal aguda, estas células dendríticas son, de forma temprana, mediadores antiinflamatorios y limitan el daño inducido por la propia inmunidad. Cuando el daño se vuelve crónico, dichas células sufren cambios funcionales y promueven la progresión de enfermedad renal desencadenando formación progresiva de fibrosis (4).

El impacto de la uremia en el sistema inmune durante la enfermedad renal crónica se ha estudiado principalmente en el último estadio: KDIGO 5 (TFG <15ml/min). De estas investigaciones se ha llegado a documentar menor “gasto tímico”, linfopenia de células T CD4 con una relación CD4:CD8 invertida, una expansión clonal de células T CD28-CD57 y desgaste de los telómeros (principalmente en pacientes jóvenes y en terapia de reemplazo renal). Lo anteriormente descrito se ha denominado “Senescencia Inmune”, la cual tiene mayor impacto en el paciente joven puesto que aún conservan función tímica, a diferencia de los pacientes seniles que ya cuentan con involución tímica pre existente (5, 6,28< ver figura 3>).

La senescencia inmune tiene una fuerte asociación con episodios de infecciones severas de lo cual deriva la atención para la prevención activa mediante vacunación y mayor preocupación en el caso de aparición de fiebre (5,28). Más allá de la supresión inmune crónica durante el curso de enfermedad renal crónica, ya sea en terapia de reemplazo de la función renal o no, también se cuenta con una activación inmune crónica (descrito anteriormente como un estado inflamatorio crónico) lo cual resulta en una pobre respuesta a la vacunación, ocasionando que las infecciones se conviertan en una de las causas líderes de aumento de morbilidad en este grupo de pacientes (5, 6, 25).

El sistema renina-angiotensina-aldosterona se encuentra activado de forma local y periférica en la enfermedad renal crónica. Dicha activación, promueve que la enzima convertidora de angiotensina 2 a nivel renal se encuentre aumentada lo cual puede facilitar la infección de células tubulares por SARS CoV-2 (26). La expresión de ECA2 también se encuentra incrementado en paciente con diabetes y en quienes se encuentran bajo tratamiento con inhibidores de la enzima convertidora de la angiotensina y bloqueadores del receptor de angiotensina II; al inicio de la pandemia por SARS CoV-2 llevó a la comunidad médica a sospechar que al bloquear el SRA puede facilitar la infección por SARS CoV-2 e incluso se llegó a recomendar la suspensión de medicamentos que interfirieran con dicho sistema(27).

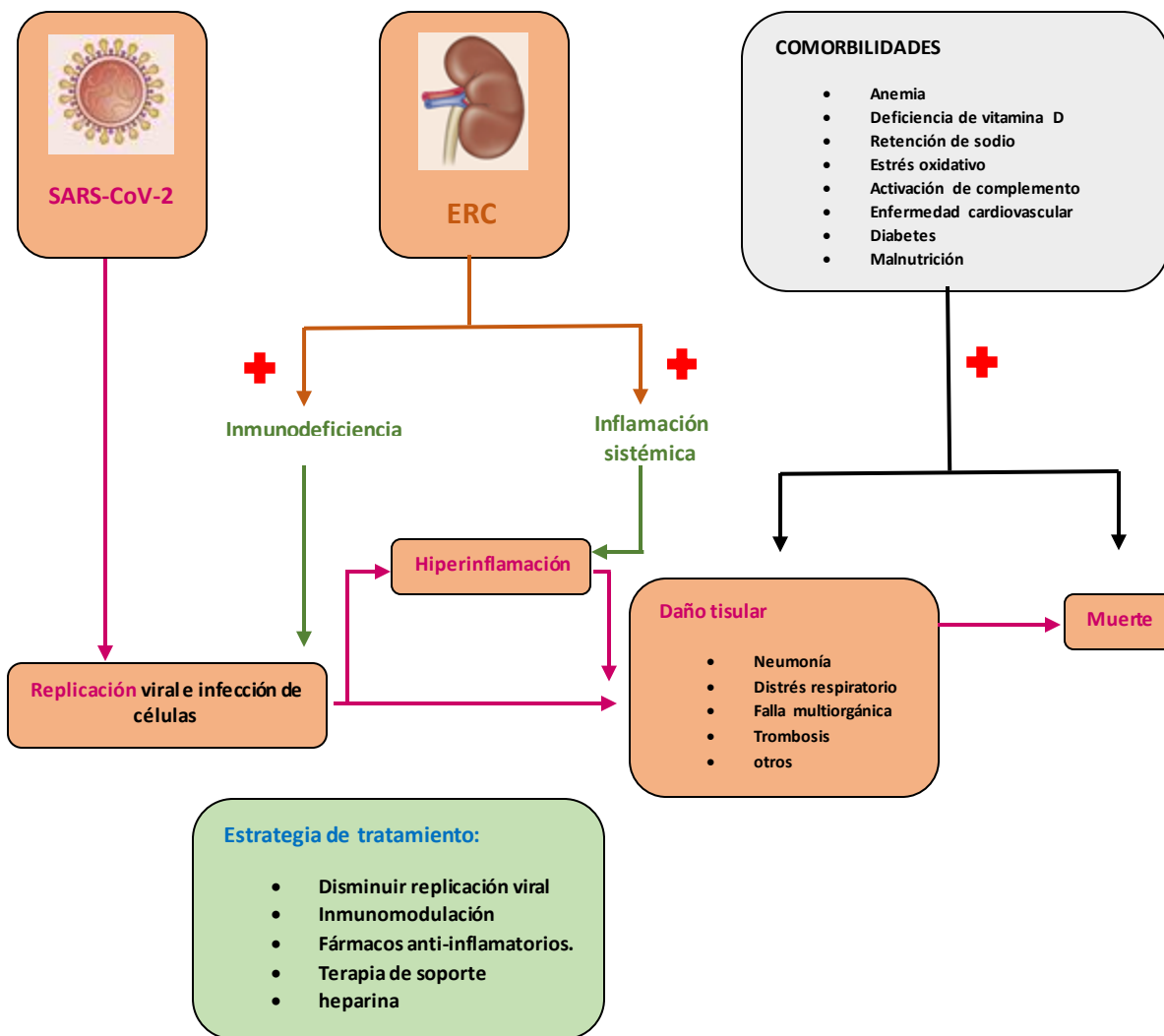


Figura . Interacción entre la infección por SARS CoV-2 y enfermedad renal crónica (adaptado de Clinical Kidney Journal, Volume 13, 3, June 2020, 297–306).

En nuestro país, el primer caso detectado y confirmado fue el 27 de febrero del 2020 en el Instituto Nacional de Enfermedades Respiratorias Ismael Cosío Villegas de la ciudad de México, en un paciente quien refirió haber viajado recientemente a Italia, y el 18 de marzo del 2020 se documentó el primer fallecimiento a causa de COVID-19. Seis días más tarde,

se decretó la fase 2 de “contingencia sanitaria” al confirmarse 475 casos de la enfermedad ocasionada por SARS CoV-2(24).

Ahora bien, al inicio de la pandemia ocasionada por SARS CoV-2 se conocía muy poco sobre el comportamiento de este nuevo virus aunado a que no se contaba con una terapia eficaz y se especulaba mucho sobre que fármacos eran realmente efectivos. Un sin fin de artículos se empezaron a publicar al inicio del brote en Wuhan, China; sin embargo la mayoría describían las experiencias de un solo centro hospitalario y con poco número de pacientes. Conforme se fue expandiendo la pandemia, siguieron publicaciones con mayor número de pacientes de diferentes países que se fueron convirtiendo en las zonas cero. De forma general, estas reportes coincidían en que la edad avanzada, sexo masculino, obesidad, hipertensión, diabetes, enfermedad cardiovascular pre existente y enfermedad pulmonar crónica son los principales factores de riesgo de mortalidad para la COVID-19 y se empleaba tratamientos principalmente bajo ensayos clínicos aleatorizados(7).

Como se ha de haber notado, de estos primeros reportes , pocos mencionaban la posible importancia de enfermedad renal crónica y su impacto en la mortalidad en quienes cursaban con infección por SARS CoV-2. Las discrepancias entre los diferentes estudios publicados recaen en el tipo de población estudiada, los criterios de inclusión-exclusión y la forma de considerar COVID-19, ya que algunos solo se basaban en el cuadro clínico característico, otros agregaban las características tomográficas compatibles, unos con RT-PCR de muestras de hisopado nasal, además de si los pacientes ameritaban hospitalización o no (7,8).

A principios de marzo del 2020 se empezaron a publicar reportes de casos de infección por SARS CoV-2 en pacientes con enfermedad renal crónica bajo hemodialisis, algunos incluso con reporte de 1 solo caso y posteriormente series de casos. Como se ha mencionado previamente, los estudios previos sugerían que los pacientes con comorbilidades crónicas pueden cursar más fácilmente con una enfermedad crítica o incluso causar la muerte del paciente. Como se ha explicado anteriormente, la senescencia inmune en los pacientes con enfermedad renal crónica les confiere un alto riesgo para infecciones y en el escenario de la pandemia por el nuevo coronavirus, mayor facilidad para adquirir la infección por SARS CoV-2 y los síntomas floridos de COVID-19 y que además pudieran tener peores desenlaces (9).

En dichas publicaciones, se mencionaba que aproximadamente 15% de los pacientes que se encontraban bajo terapia de reemplazo renal desarrollaban formas asintomáticas de COVID-19. Se observó que alrededor del 50% de los pacientes ingresados a nivel hospitalario requerían oxígeno suplementario; sin embargo, un número significativo de estos pacientes empeoraban repentinamente hacia el final de la primer semana de hospitalización (14,15,16).

Las publicaciones donde reportaban series de casos de pacientes bajo terapia de reemplazo renal y COVID-19, generalmente tenían un curso más noble y pocos síntomas respiratorios de acuerdo a la definición de caso sospechoso emitido por la OMS, OPS y SSA (9). Posteriormente se comunicaban series de casos reportados de una unidad de hemodialisis para pacientes ambulatorios, de los cuales la mayoría cursaba con síntomas leves pero hallazgos en tomografía computarizada compatibles con neumonía por

COVID-19. Es de llamar la atención que la mayoría de los pacientes tuvieron síntomas alejados de los comunes, es decir, predominó la presentación con cuadros diarreicos y alzas térmicas menores a 38.3°C mientras que tos seca, disnea, cefalea, odinofagia y anosmia generalmente no estuvieron presentes (10).

Más tarde, en una revisión retrospectiva en la ciudad de Nueva York, se obtuvo los datos de 3391 pacientes con RT-PCR positiva para COVID-19 de los cuales 210 (6.2%) tenían enfermedad renal crónica. Además, la mayoría de este grupo de 210 pacientes tenían edad avanzada (>60 años). Dentro del análisis se pudo corroborar que dichos pacientes tenían mayor riesgo de deterioro respiratorio, uso de ventilación mecánica invasiva e incluso de muerte, principalmente en el grupo de edad de 60 a 79 años pero no en el grupo de mayores de 80 años (11).

Durante el periodo de más actividad de la pandemia por COVID-19 en Madrid, España, 58 487 pacientes fueron diagnosticados con COVID-19 y cerca de 31 911 pacientes fueron admitidos en un centro hospitalario. De igual manera que lo sucedido en Wuhan, China, insuficiencia renal aguda y enfermedad renal crónica fueron significativamente asociadas a desenlaces fatales (12).

Durante la pandemia de SARS CoV-2, se publicaron resultados de una cohorte de pacientes con terapia de reemplazo renal que fueron admitidos a nivel hospitalario y que cursaban con un cuadro menos severo donde se demostró que, al compararlas con la población general, las células T, células Th, células T Killer así como células Natural Killer estaban marcadamente disminuidas en células mononucleares de sangre periférica en

pacientes con hemodialisis. Adicionalmente, los niveles séricos de citocinas inflamatorias realizados de forma seriada como IL-4, IL-6, TNF- α permanecían relativamente en menor cantidad; esto se puede interpretar que a consecuencia de un sistema inmune deteriorado (senescencia inmune), donde no se puede mantener la gran producción de estas citocinas y por ende evitan el desarrollo de la ya conocida tormenta de citocinas y finalmente sin producir daño severo a órganos diana (12,13).

PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA.

Los pacientes con enfermedad renal crónica en alguna de sus etapas (1 a 4) y los que se encuentran con terapia de reemplazo renal (etapa 5) ya sea hemodiálisis y/o diálisis peritoneal son considerados como población vulnerable para el COVID-19, por varios factores: Sistema inmunológico muy disminuido: tanto la Inmunidad celular como la Humoral, susceptibilidad a procesos infecciosos, función cardiovascular disminuida y una serie de alteraciones sistémicas que incrementa la morbimortalidad. Ante la infección por SARS-CoV-2, las posibilidades de presentar infección pulmonar grave y respuesta sistémica inflamatoria grave son muy altas con complicaciones severas: requerimiento de hospitalización, uso de asistencia ventilatoria mecánica e infecciones por organismos en pacientes inmunodeprimidos; lo anterior hace que estos pacientes sean una población muy frágil, por lo que los cuidados y seguimiento son muy importantes y trascendentes para poder disminuir la morbimortalidad.

JUSTIFICACIÓN.

La población de pacientes con Enfermedad renal crónica en algunas de sus etapas (1 a 4) o en terapia dialítica (etapa 5) en hemodiálisis o diálisis peritoneal, son considerados población vulnerable para adquirir la infección por COVID-19 y presentar complicaciones y mayor morbimortalidad. Es importante conocer cuál es la evolución y las características clínicas y el desenlace por la infección por SARS-Cov-2, así como la morbimortalidad; esto con la intención de poder implementar medidas que tiendan a tener menor contagio en esta población, así como conocer que factores tienen un papel preponderante en la mortalidad y poder contenerlos.

PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN

¿Cuál es la evolución y las características clínicas de una cohorte de pacientes con enfermedad renal crónica, en terapia de reemplazo renal: hemodiálisis o diálisis peritoneal con infección por SARS CoV-2 y su prevalencia en el Servicio de Nefrología en el Hospital Juárez de México?

OBJETIVOS.

OBJETIVO GENERAL:

Conocer las características clínicas y evolución de una cohorte de pacientes con enfermedad renal crónica con infección por SARS CoV-2, con terapia de reemplazo renal en el Hospital Juárez de México.

OBJETIVOS ESPECÍFICOS:

- 1.- Saber las complicaciones en pacientes con infección por SARS CoV-2 y enfermedad renal crónica en hemodiálisis.
- 2.- Evaluar la mortalidad (prevalencia) en pacientes con ERC en hemodiálisis infectados por SARS-Cov-2.
- 3.- Determinar qué tipo de tratamiento médico reciben los pacientes con ERC en hemodiálisis infectados con SARS-Cov-2.
- 4.- Calcular el tiempo necesario que requieren de terapia dialítica, con hemodiálisis para disminuir la catabolia.

MATERIAL Y MÉTODOS

Tipo de estudio

Observacional

Descriptivo

Transversal

Retrospectivo

UNIVERSO O POBLACIÓN

Pacientes hospitalizados en el Hospital Juárez de México con enfermedad renal y hemodiálisis con prueba RT PCR positiva para SARS CoV-2, en el periodo comprendido del 1 de abril del 2020 al 31 de enero del 2021.

Criterios de inclusión

Mayores de 18 años.

Ambos sexos.

Infección por SARS CoV-2 confirmada por RT-PCR.

Saturación de oxígeno < 94% a aire ambiente.

Uso de oxígeno suplementario: puntas nasales, mascarilla reservorio de no re inhalación, Torre de alto flujo.

Uso de ventilación mecánica invasiva.

Enfermedad renal crónica en terapia de reemplazo renal o que durante estancia hospitalaria requiera de inicio de la misma.

Estudio de radiología e imagen: tomografía de tórax y clasificación radiológica de acuerdo a CO-RADS.

Criterios de exclusión:

Menores de 18 años.

Pacientes con infección por SARS-CoV2 confirmada por RT-PCR que no amerite hospitalización.

Lesión renal aguda

Criterios de eliminación:

Pacientes que soliciten alta voluntaria.

Infección por SARS CoV-2 descartada mediante RT-PCR.

PROCEDIMIENTO Y RECOLECCIÓN DE INFORMACIÓN.

Se revisarán expedientes clínicos de pacientes que ameritaron hospitalización en el Hospital Juárez de México con COVID-19 confirmado por RT PCR y que presenten enfermedad renal crónica que requiera terapia de reemplazo renal durante dicho internamiento.

Se registrarán las diferentes variables en un formato de llenado de datos y posteriormente elaborar base de datos de hoja Excel.

Los expedientes serán solicitados a área de archivo médico de donde se recabará la información necesaria para realizar la base de datos pertinente.

CÁLCULO DEL TAMAÑO DE MUESTRA

Se estimó el valor de alfa del 5%, una potencia del 80 % y se asumió una prevalencia de mortalidad del 70% en pacientes con ERC y COVID-19. Se Utilizó la fórmula de una proporción y se obtuvieron 69 pacientes.

FÓRMULA DE 1 PROPORCIÓN

$$n = \frac{Z_{\alpha/2}^2 * p(1-p)}{\delta^2} \left(1 - \frac{n}{N}\right)$$

Donde:

$$\delta = Z_{\alpha/2} * \sqrt{\frac{p(1-p)}{n}}, \text{ se conoce como precisión del muestreo o error de la estimación.}$$

$$\left(1 - \frac{n}{N}\right), \text{ factor de corrección por finitud de la población.}$$

P, proporción estimada del parámetro poblacional.

$Z_{\alpha/2}$, valor del eje de las abscisas de la función normal estándar.

VARIABLES CUALITATIVAS

1. Sexo
2. Terapia de reemplazo renal
3. Diabetes mellitus
4. Hipertensión arterial
5. Enfermedad renal crónica
6. Insuficiencia respiratoria
7. Ventilación mecánica invasiva

VARIABLES CUANTITATIVAS

1. Edad
2. Presión arterial media
3. Ventilación mecánica no invasiva
4. Creatinina sérica al ingreso
5. Creatinina sérica al momento de inicio de terapia de reemplazo renal.
6. Potasio sérico al ingreso.
7. Potasio sérico al momento de inicio de terapia de reemplazo renal.
8. BUN sérico al ingreso.
9. BUN sérico al momento de inicio de terapia de reemplazo renal.
10. Anticoagulación profiláctica

Nombre de variable	Nominal	Definición operacional	Codificación
Sexo	Cualitativa dicotómica	Fenotipo al que pertenecen los seres humanos de acuerdo a características sexuales secundarias	Mujer/hombre
Edad	Cuantitativa continua	Tiempo transcurrido desde nacimiento hasta el momento actual	Años
Diabetes mellitus	Cualitativa dicotómica	Enfermedad con niveles de glucosa mayor o igual a 126 mg/dL resultado de defectos en la capacidad del cuerpo para producir o utilizar insulina	Si/No
Hipertensión arterial Sistémica	Cualitativa dicotómica	Elevación de TA \geq 130/85 referida por paciente, documentada por médico o en el expediente clínico o uso de fármacos antihipertensivos	Si/No
Enfermedad renal crónica	Cualitativa dicotómica	Tasa de filtrado glomerular $<$ 60 ml/min \geq 3 meses o alteraciones anatómicas o anomalías en sedimento urinario \geq 3 meses documentadas en expediente clínico, o referidas por paciente	Si/No
Terapia de reemplazo renal	Cualitativa dicotómica	Uso de riñón artificial (máquina de hemodialisis) para reemplazar la función de depuración de azoados	Si/No
RT PCR para SARS CoV-2	Cualitativa dicotómica	Reacción en cadena de polimerasa para la	Si/No

		detección cualitativa de ARN de SARS COV 2 en muestra de hisopado nasal	
Ventilación mecánica invasiva	Cualitativa dicotómica	Soporte ventilatorio mediante tuboendotraqueal o por traqueostomía	Si/No
Ventilación no invasiva	Cuantitativa	Soporte ventilatorio sin requerimiento de recursos invasivos como tubo endotraqueal o traqueostomía (puntas nasales, mascarilla reservorio, puntas de alto flujo)	1, 2, 3.
Presión arterial media	Cuantitativa continua	Nivel de presión arterial que refleja el flujo y presión sanguíneo real y contribuye directamente a la perfusión de órganos. Puede medirse a través de métodos invasivos o calcularse a través de la fórmula: $TA \text{ sistólica} / (TA \text{ diastólica} \times 2)$.	Milímetros de mercurio (mmHg)
Creatinina de ingreso	Cuantitativa continua	Nivel de creatinina sérica al ingreso hospitalario	Miligramo por decilitro (mg/dL)
Creatinina al momento de terapia de reemplazo renal	Cuantitativa continua	Nivel de creatinina sérica al momento de terapia de reemplazo renal	Miligramo por decilitro (mg/dL)
Potasio al ingreso	Cuantitativa continua	Nivel de potasio sérico al ingreso hospitalario	Miliequivalentes por litro (mEq/L)
Potasio al momento de terapia de reemplazo renal	Cuantitativa continua	Nivel de potasio sérico al momento de terapia de reemplazo renal	Miliequivalentes por litro (mEq/L)
Sodio sérico al ingreso	Cuantitativa continua	Nivel de sodio sérico al ingreso hospitalario	Miliequivalentes por litro (mEq/L)

Sodio al momento de terapia de reemplazo renal	Cuantitativa continua	Nivel sodio sérico al momento terapia de reemplazo renal	Miliequivalentes por litro (mEq/L)
Cloro sérico al ingreso	Cuantitativa continua	Nivel de cloro sérico al ingreso hospitalario	Miliequivalentes por litro (mEq/L)
Cloro sérico al momento de terapia de reemplazo renal	Cuantitativa continua	Nivel de cloro sérico al momento de terapia de reemplazo renal	Miliequivalentes por litro (mEq/L)
Niveles de BUN al ingreso	Cuantitativa continua	Nivel de BUN sérico al ingreso hospitalario	Miligramo por decilitro (mg/dL)
Niveles de BUN al momento de terapia de reemplazo renal	Cuantitativa continua	Nivel de BUN sérico al momento de terapia de reemplazo renal	Miligramo por decilitro (mg/dL)
Anticoagulación profiláctica	Cuantitativa discreta	Fármacos que actúan inhibiendo la propagación de la cascada de la coagulación (heparina no fraccionada, enoxaparina, anticoagulante oral)	1, 2, 3.
Síndrome de Distrés Respiratorio Agudo (SIRA) por clasificación de Berlín	Cuantitativa continua	Síndrome de múltiples etiologías manifiesto por una hipoxemia variable en asociación a un edema pulmonar no cardiogénico. SIRA LEVE: PaO ₂ /FiO ₂ ≥ 200 SIRA MODERADO: PaO ₂ /FiO ₂ = 150 a 200 SIRA SEVERO: PaO ₂ /FiO ₂ <150	Sin unidad de medida
Numero de sesiones de hemodiálisis	Cuantitativa continua	Numero de sesiones otorgadas hasta la recuperación de función renal, egreso hospitalario o muerte	Numero de sesiones: 1,2,3...

Días de estancia hospitalaria	Cuantitativa continua	Número de días desde ingreso hospitalario hasta egreso por mejoría, o muerte	Número de días: 1...
Tromboprofilaxis	Cualitativa dicotómica	Administración de heparina de bajo peso molecular o heparina no fraccionada a dosis de profilaxis de acuerdo a guías	Sí/no

RECOLECCIÓN DE INFORMACIÓN

RECURSOS HUMANOS

Moisés Barrientos Llanes

Médico residente de 3 er año en Nefrología

Dr. Fernando Arturo Reyes Marín

Asesor principal. Dr. En C Fernando Arturo Reyes Marín.

MATERIALES

Uso de expedientes clínicos propiedad del Hospital Juárez de México, previa solicitud para acceso a la información con instancias correspondientes.

Equipo de cómputo propiedad de los responsables del presente estudio, equipo de impresión.

Hoja de recolección de datos

FINANCIEROS

No se requiere recursos financieros especiales para el estudio

INFORMACIÓN

Uso de expedientes clínicos propiedad del Hospital Juárez de México, previa solicitud para acceso a la información con instancias correspondientes.

Plataforma electrónica (Base de datos)

Publicaciones médicas de interés (impreso/electrónica)

FACILIDADES LOCALES PARA CONSEGUIR DICHOS RECURSOS

Se solicitará por escrito a las instancias correspondientes

DIFUSIÓN

Sesión intrahospitalaria al término del estudio

Publicación en revistas locales y regionales

Presentación en congreso nacional de la especialidad

DECLARACIÓN DE ETICA Y BIOSEGURIDAD

NORMA Oficial Mexicana NOM-004-SSA3-2012

Del expediente clínico

El expediente clínico es un instrumento de gran relevancia para la materialización del derecho a la protección de la salud. Se trata del conjunto único de información y datos personales de un paciente mediante los cuales se hace constar en diferentes momentos del proceso de la atención médica, las diversas intervenciones del personal del área de la salud, así como describir el estado de salud del paciente; además de incluir en su caso, datos acerca del bienestar físico, mental y social del mismo.

Los expedientes clínicos son propiedad de la institución o del prestador de servicios médicos que los genera, cuando éste, no dependa de una institución. En caso de instituciones del sector público, además de lo establecido en esta norma, deberán observar las disposiciones que en la materia estén vigentes. Sin perjuicio de lo anterior, el paciente en tanto aportante de la información y beneficiario de la atención médica tiene derechos de titularidad sobre la información para la protección de su salud, así como para la protección de la confidencialidad de sus datos, en los términos de esta norma y demás disposiciones jurídicas que resulten aplicables. Para efectos de manejo de información, bajo los principios señalados en el

numeral anterior, dentro del expediente clínico se deberá tomar en cuenta lo siguiente: Los datos personales contenidos en el expediente clínico, que posibiliten la identificación del paciente, en términos de los principios científicos y éticos que orientan la práctica médica, no deberán ser divulgados o dados a conocer. Cuando se trate de la publicación o divulgación de datos personales contenidos en el expediente clínico, para efectos de literatura médica, docencia, investigación o fotografías, que posibiliten la identificación del paciente, se requerirá la autorización escrita del mismo, en cuyo caso, se adoptarán las medidas necesarias para que éste no pueda ser identificado.

Datos proporcionados al personal de salud, por el paciente o por terceros, mismos que, debido a que son datos personales son motivo de confidencialidad, en términos del secreto médico profesional y demás disposiciones jurídicas que resulten aplicables. Únicamente podrán ser proporcionados a terceros cuando medie la solicitud escrita del paciente, el tutor, representante legal o de un médico debidamente autorizado por el paciente, el tutor o representante legal.

En los establecimientos para la atención médica, la información contenida en el expediente clínico será manejada con discreción y confidencialidad, por todo el personal del establecimiento, atendiendo a los principios científicos y éticos que orientan la práctica médica, así como, las disposiciones establecidas en la Norma Oficial Mexicana, referida en el numeral 3.14 de esta norma y demás disposiciones jurídicas aplicables.

Riesgo menor al mínimo.

RECOLECCIÓN DE DATOS

La información se recabará de los expedientes clínicos del Hospital Juárez de México y colectada en una tabla de base de datos .

INTERVENCIÓN.

Estudio descriptivo y retrospectivo donde no se realizarán intervenciones.

CONSENTIMIENTO INFORMADO.

Al ser un estudio retrospectivo y no haber intervención alguna que implique riesgo al paciente, no fue utilizado el consentimiento informado. Sin embargo, toda información será manejada con apego a las leyes de confidencialidad.

ANÁLISIS ESTADÍSTICO

Las variables cuantitativas se expresarán como promedio y desviación estándar, las variables cualitativas se expresarán como porcentaje. Para evaluar la prevalencia de mortalidad se utilizará la fórmula de prevalencia: donde en el numerador estarán los pacientes con ERC en hemodiálisis y mortalidad por SARS-Cov-2 y en el denominador el total de pacientes con ERC en el Servicio de Nefrología. Para expresar gráficamente la mortalidad se usarán las curvas de Kaplan-Meier, valores de $P < 0.05$ serán considerados como estadísticamente significativos. Se utilizará el Software MedCalc versión 20.

CRONOGRAMA DE ACTIVIDADES.

ACTIVIDAD	Abril 2020	Mayo 2020	Junio 2020	Julio 2020	Agost 2020	Sep. 2020	Octu 2020	Nov 2020	Dic 2020	Enero 2021	Mayo 2021
Revisión de bibliográfica y aprobación del proyecto		X									
Selección y delimitación del problema		X									
Recolección de información	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X
Análisis de los datos		X	X	X	X	X	X	X	X	X	X
Redacción de resultados y conclusiones										X	X
Entrega de informe final											X

RESULTADOS

Tabla 2. Características demográficas y clínicas de los pacientes.			
	TOTAL= 69 (100%)	Sobrevivientes: 13 (18.9%)	No sobrevivientes: 56 (81.1%)
Sexo			
• Masculino (No/%)	50 (72.4%)	8 (61.5%)	42 (75%)
• Femenino (No/%)	19 (27.6%)	5 (38.5%)	14 (25%)
Edad (mediana)	57	54	57.5
• <40 años (No/%)	8 (11.6%)	4 (30.75%)	4 (7.14%)
• 40-59 (No/%)	32 (46.4%)	4 (30.75%)	28 (50%)
• ≥60 años (No/%)	29 (42%)	5 (38.5%)	24 (42.86%)
IMC mediana	28.4	28.6	28.3
• NORMAL <24.9 (No/%)	8 (11.6%) 38 (55%)	1 (7.75%) 8 (61.5%)	7 (12.5%) 30 (53.6%)
• SOBREPESO 25-29.9 (No/%)	23 (33.4%)	4 (30.75%)	19 (33.9%)
• OBESIDAD ≥30 (No/%)			
Comorbilidades			
• Diabetes mellitus 2 (No/%)	28 (40.6%)	4 (30.75%)	24 (42.8%)
• Hipertensión arterial sistémica (No/%)	39 (56.5%)	8 (61.5%)	31 (55.3%)
• Enfermedad renal crónica (No/%)	69 (100%)	13 (100%)	56 (100%)
Tomografía de tórax (CORADS)			
• 2 (No/%)	3 (4.3%)	1 (7.75%)	2 (3.57%)
• 3 (No/%)	6 (8.7%)	3 (23%)	3 (5.36%)
• 4 (No/%)	6 (8.7%)	2 (15.4%)	4 (7.14%)
• 5 (No/%)	54 (78.3%)	7 (53.85%)	47 (83.93%)
PCR SARS CoV-2 protocolo de Berlín (No/%)	69 (100%)	13 (100%)	56 (100%)
Leucocitos	10020	8480	11430
Neutrófilos	8620	7300	9000
Linfocitos	540	410	570
Hemoglobina	12.9	9.7	13.3
Plaquetas	232	189	244.5
Ferritina	980	1080	974
Procalcitonina	1.11	1.5	1
Deshidrogenasa láctica	533	512	536
Albumina sérica	3.1	3.3	3.1

Tabla 2. Características demográficas y clínicas de los pacientes (continuación).			
	TOTAL= 69 (100%)	Sobrevivientes: 13 (18.9%)	No sobrevivientes: 56 (81.1%)
Ácido úrico	7.1	7.7	6.8
Glucosa sérica	125	113	128.5
Creatinina sérica	4.26	10.6	3.05
BUN	88	101	78
Potasio	5.1	5.1	5.15
Sodio	137	137	137
Cloro	104	104	104
Tipo de ventilación			
• Mecánica Invasiva* (No/%)	51 (73.9%)	3 (23%)	48 (85.7%)
• No invasiva " (No/%)	48 (69.5%)	13 (100%)	35 (62.5%)
• Vasopresores (No/%)	53 (76.8%)	7 (53.8%)	46 (82.1%)
• Hidroxicloroquina (No/%)	21 (30.4%)	0 (0%)	21 (37.5%)
Tromboprolifaxis (No/%)	69 (100%)	13 (100%)	56 (100%)

Tabla 3. Características de los pacientes y resultados durante hospitalización.			
	Total=69	Sobrevivientes:13	No sobrevivientes:56
Estancia hospitalaria en días	12	9	13
Creatinina al inicio de TRR	7.19	9.59	6.65
BUN al inicio de TRR	138	128	147.5
Potasio al inicio de TRR	6	6	6
pH al inicio de TRR	7.12	7.13	7.1
pH al inicio de TRR	11	11	11
HCO3 al inicio de TRR	300	220	317
Uresis al inicio de TRR (ml)			
Modalidad de TRR			
• TRRC (No/%)	4 (5.8%)	0 (0%)	4 (7.1%)
• HDi (No/%)	69 (100%)	13 (100%)	56 (100%)
Días desde ingreso hasta inicio de TRR	4	1	5.5
Numero de sesiones de HDi	2	3	2

Tabla 3. Características de los pacientes y resultados durante hospitalización.			
	Total=69	Sobrevivientes:13	No sobrevivientes:56
Días de ventilación mecánica invasiva (promedio)	8 (11.9)	0 (5.6)	10 (13.4)
Días de ventilación no invasiva	1(3.3)	8 (9.5)	1 (1.8)
Días desde toma de hisopado nasal hasta reporte.	2	2	2

Tabla 4. Odds Ratio para las principales variables asociadas a mayor mortalidad.		
Variable	Odds Ratio	95% IC
Edad	1.0029	0.9539-1.0544
DM2	0.4558	0.1093-1.8998
HTA	0.4340	0.0921-2.0453

Sobrevida del grupo de pacientes con Covid-19 Enfermedad Renal Crónica y Hemodiálisis.

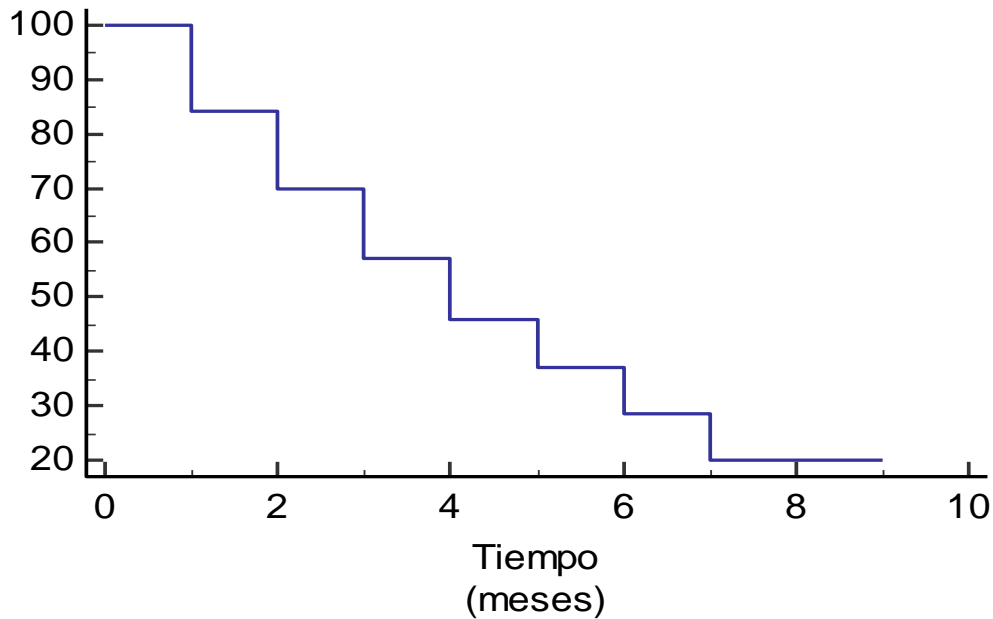


Gráfico 1. Sobrevida de pacientes.

De un total de 74 pacientes al inicio de la revisión de datos, se excluyeron 5 pacientes por no cumplir con criterios de inclusión; 2 pacientes de este último grupo se excluyeron debido a duplicación del expediente clínico. Finalmente se incluyeron un total de 69 pacientes en el periodo comprendido de 1 de abril 2020 al 31 de enero 2021.

De los 69 pacientes incluidos, el 72.4% fueron del sexo masculino (n=50 pacientes) y 27.6% fueron de sexo femenino (n=19 pacientes); la mediana de edad fue de 57 años siendo en el subgrupo de sobrevivientes de 54 años y en no sobrevivientes de 57.5 años. Los 69 pacientes incluidos fueron mexicanos, con resultado de PCR para SARS CoV-2 positiva y que cursaban con antecedente de enfermedad renal crónica o se diagnosticó la misma durante su ingreso hospitalario (tabla 2). Además, el 100 % de los pacientes (n=69 pacientes) ameritaron terapia de sustitución renal durante su estancia hospitalaria (hemodiálisis intermitente o terapia de reemplazo renal lenta continua). La mediana de IMC fue de 28.4 en los 69 pacientes, de 28.6 en los 13 pacientes que sobrevivieron y de 28.3 en el grupo de no sobrevivientes (56 pacientes).

El 81.1% de los pacientes (n=56) tuvieron desenlace fatal documentado como muerte de cualquier causa. El 18.9% de los pacientes (n= 13) sobrevivieron y se egresaron a domicilio. De los 56 pacientes fallecidos, 42 fueron hombres (75%) y 14 pacientes fueron mujeres (25%). 61.5% de los pacientes que sobrevivieron (8 pacientes) fueron hombres y el 38.5% fueron mujeres (5 pacientes). En los subgrupos de edad, la mayor cantidad de defunciones ocurrió en el grupo de 40-59 años con 28 pacientes fallecidos (50%), seguido del grupo comprendido de 60 años o mayores con 24 pacientes que perdieron la vida (42.86%). En el grupo de menos de 40 años se documentaron 4 decesos (7.14%).

Las comorbilidades que presentaron los pacientes de esta cohorte fueron sobrepeso con 38 pacientes (55%), 23 pacientes con obesidad (33.4%); diabetes mellitus con 28 pacientes (40.6%), 39 pacientes padecían de hipertensión arterial sistémica (56.5%) y el 100 % de los pacientes cursaban con diagnóstico de enfermedad renal crónica. En el grupo de no sobrevivientes (56 pacientes) la hipertensión , sobrepeso, diabetes mellitus y obesidad fueron las comorbilidades que mayormente impactaron en los desenlaces con el 55.3%(31 pacientes),53.6% (30 pacientes),42.8% (24 pacientes) y 33.9% (19 pacientes) de los pacientes respectivamente (tabla 2).

Al momento de ingreso hospitalario el 100% de los pacientes de esta cohorte ameritó aporte de oxígeno ya sea de forma no invasiva o ventilación mecánica invasiva (tabla 3). De los 69 pacientes, 48% (51 pacientes) ameritaron uso de aporte de oxígeno ya sea con puntas nasales, mascarilla Venturi o torre de alto flujo. El 51% (73.9%) requirió uso de ventilación mecánica invasiva con sedación y bloqueo neuromuscular de acuerdo a las recomendaciones para ventilación mecánica y SDRA. De los 13 pacientes que sobrevivieron , en 3 pacientes (23%) se utilizó ventilación mecánica invasiva y en el 100% requirieron apoyo de oxígeno suplementario con alguna de las modalidades anteriormente descritas. En el grupo de pacientes que no sobrevivieron se procedió a ventilación mecánica invasiva en el 85.7% de los pacientes (48 pacientes) y en el 62.5% (35 pacientes

) se llegó a utilizar oxígeno suplementario con cualquiera de los 3 dispositivos arriba comentados.

Durante la estancia hospitalaria se indicó tromboprolifaxis en el 100 % de los pacientes (69 pacientes). En 30.4% de pacientes (21 pacientes) se prescribió hidroxicloroquina; en el grupo de sobrevivientes no recibieron hidroxicloroquina (0 pacientes, 0 %). El 37.5% de los 56 pacientes que fallecieron (21 pacientes) recibieron hidroxicloroquina. 53 pacientes ameritó iniciar vasopresores durante la hospitalización (76.8%), 7 pacientes en el grupo de sobrevivientes (53.8%) y 46 pacientes (82.1%) en el grupo de no sobrevivientes. En cuanto al protocolo que se ejecutó de toma de tomografía de alta resolución y de acuerdo a la clasificación de CO-RADS (desde muy bajo CO-RADS 1 hasta muy alto CO-RADS 5) el 78.3% (54 pacientes) de la cohorte total contó con una clasificación de CO-RADS 5; 6 pacientes con CO-RADS 4 (8.7%); 6 pacientes con CO-RADS 3 (8.7%) y finalmente 3 pacientes con CO-RADS 2 (4.3%). De los 13 pacientes que sobrevivieron, 7 pacientes (53.85%) contaron con una clasificación CO-RADS 5, 2 pacientes (15.4%) CO-RADS 4, 3 pacientes (23%) CO-RADS 3 y 1 paciente (7.75%) CO-RADS 1. Del grupo de no sobrevivientes se documentó que en 47 pacientes (83.93%) contaban con una clasificación CO-RADS 5, 4 pacientes (7.14%) con CO-RADS 4, 3 pacientes (5.36%) CO-RADS 3 y 2 pacientes (3.57%) CO-RADS 2 (tabla 3).

De acuerdo a los resultados bioquímicos obtenidos al ingreso de los pacientes se observó lo siguiente: mediana de creatinina sérica fue de 4.26mg/dL (10.6 mg/dL en sobrevivientes y 3.05 en no sobrevivientes), BUN sérico de 88 mg/dL (101 mg/dL en sobrevivientes y 78 en no sobrevivientes), potasio sérico de 5.1 mEq/dL (5.1 mEq/dL en sobrevivientes y 5.15 en no sobrevivientes), sodio sérico 137 mEq/dL (137 mEq/dL en sobrevivientes y 137 mEq/dL en no sobrevivientes) , cloro sérico 104 mEq/dL (104 mEq/dL en sobrevivientes y 104 mEq/dL en no sobrevivientes, glucosa sérica de 125 mg/dL (113 mg/dL en sobrevivientes y 128.5 mg/dL en no sobrevivientes) , ácido úrico de 7.1 mg/dL (7.7 mg/dL en sobrevivientes y 6.8 mg/dL en no sobrevivientes).

El resto de resultados de laboratorios pertinentes se observó lo siguiente (medianas) : leucocitos 10,020 células/ μL (8480 células/ μL en sobrevivientes y 11430 células/ μL en no sobrevivientes) , neutrófilos 8620 células/ μL (7300 células/ μL en sobrevivientes y 9000 células/ μL en no sobrevivientes), linfocitos 540 células/ μL (410 células/ μL en sobrevivientes y 570 células/ μL en no sobrevivientes) , hemoglobina 12.9 mg/dL (9.7 mg/dL en sobrevivientes y 13.3 en no sobrevivientes), plaquetas 232 000 células / μL (189 000 células/ μL en sobrevivientes y 244.5 en no sobrevivientes). En cuanto a ferritina sérica la mediana fue de 980 mg/dL (1080 mg/dL en sobrevivientes y 974 en no sobrevivientes); la mediana de Procalcitonina fue de 1.11 ng/dL (1.5 ng/dL en sobrevivientes y 1 ng/dL en no sobrevivientes); la deshidrogenasa láctica tuvo una mediana de 533 mg/dL (512 mg/dL en sobrevivientes y 536 mg/dL en no sobrevivientes); la mediana de albúmina sérica fue de 3.1 mg/dL (3.3 mg/dL en sobrevivientes y 3.1 mg /dL en no sobrevivientes) .

En cuanto al tiempo que transcurrió desde ingreso hasta la primer sesión de terapia de reemplazo renal se obtuvo una mediana de 4 días (1 día en sobrevivientes y 5.5 días en no sobrevivientes). En cuanto al perfil bioquímico al momento de indicar terapia de reemplazo renal se reportaron las siguientes medianas: creatinina sérica 7.19 mg/dL (9.59 mg/dL en sobrevivientes y 6.65 en no sobrevivientes); BUN sérico 138 mg/dL (128 mg/dL en sobrevivientes y 147.5 en no sobrevivientes); potasio sérico 6 mEq/dL (potasio sérico 6 mEq/dL tanto en sobrevivientes como no sobrevivientes); pH 7.12 (7.13 en sobrevivientes y 7.1 en no sobrevivientes); bicarbonato sérico 11 mEq/dL (11 mEq/dL tanto en sobrevivientes como no sobrevivientes) ; mediana de uresis fue de 300 ml en 24 hr (220 ml en sobrevivientes y 317 ml en no sobrevivientes).

La modalidad que más se empleó en la terapia de reemplazo renal fue la hemodialisis intermitente que se otorgó a los 69 pacientes de la cohorte, en 4 de estos pacientes (5.8%) hubo necesidad de utilizar terapia de reemplazo renal continua (PRISMA). Dentro del grupo de sobrevivientes en el 100% (13 pacientes) de ellos se empleó hemodialisis

intermitente; de los no sobrevivientes, en 4 pacientes (7.1 %) se utilizó PRISMA y en el 100% (56 pacientes) se accedió a hemodialisis intermitente (tabla 3). La mediana de sesiones otorgadas por paciente fue de 2 sesiones de conexión a riñón artificial (3 sesiones en sobrevivientes y 2 sesiones en no sobrevivientes). El promedio de días de ventilación no invasiva fue de 3.3 días (9.5 días en sobrevivientes y 1.8 días en no sobrevivientes); el promedio de días de ventilación mecánica invasiva fue de 11.9 días (5.6 en el grupo de sobrevivientes y 13.4 días en no sobrevivientes).

DISCUSIÓN

La enfermedad por SARS CoV-2, COVID-19, implica un sin número de presentaciones clínicas así como desenlaces. En la población con factores de riesgo, ya plenamente demostrados desde el inicio de la pandemia, como lo es diabetes mellitus, hipertensión arterial sistémica, obesidad, enfermedad cardiovascular conlleva mayor riesgo de complicaciones y de mortalidad. Delimitando a la población con enfermedad renal crónica y la inmunosenescencia acelerada con la que cuentan, implica una alteración en la respuesta inmune ante procesos infecciosos. Sin embargo, es un arma de doble filo, ya que se ha visto que en la enfermedad de COVID-19 se desencadena una importante liberación de mediadores inflamatorios a la cual se ha denominado “tormenta de citocinas” y que finalmente, este evento es el responsable final de los efectos a nivel endotelial y de las manifestaciones clínicas pertinentes. Ahora bien, en los pacientes que se encuentran en estadios 3 y mayores de la enfermedad renal crónica pudiera delimitarse esta respuesta inflamatoria y tener menor mortalidad en este subgrupo de población. Los primeros reportes en la literatura publicada a nivel mundial posterior al inicio de la pandemia por SARS CoV-2, la mayoría reportes de casos o series de casos, se reportada que la principal presentación clínica era con síntomas gastrointestinales y la evolución favorable en aquellos que se mantenían con terapia de reemplazo renal modalidad hemodialisis intermitente (10,13).

Conforme se fueron afectando más países, se publicaban cohortes de pacientes con enfermedad renal crónica o que ya contaban con terapia de reemplazo renal (hemodialisis) en donde se concluía que en estos pacientes contaban con mayor probabilidad de complicaciones con desenlaces fatales, principalmente en aquellos que ameritaban apoyo mecánico ventilatorio (15,16).

En un reporte publicado en septiembre 2020 con una cohorte de 4264 pacientes, 664 pacientes contaba con ERC reportándose una mortalidad a los 28 días de hasta 51% con

un HR ajustado de hasta 1.41(IC 1.09-1.81). Existieron múltiples publicaciones con resultados similares haciendo hincapié en que los pacientes con enfermedad renal crónica y ventilación mecánica tenían las más altas tasas de complicaciones y de desenlaces documentados como muerte de cualquier causa. Aun en las diferentes cohortes se han encontrado inconsistencia en los valores de los marcadores inflamatorios, en unos más altos y en otros más bajos pero manteniendo la misma mortalidad (30). En la cohorte de pacientes del Hospital Juárez de México, se encontró que el 81.1% de los pacientes con enfermedad renal crónica y que requirieron terapia de reemplazo renal fallecieron; además se encontró que los factores de riesgo asociados fue: sobrepeso, HTA, uso de ventilación mecánica invasiva.

Se ha documentado que las partículas virales pueden pasar la barrera de filtración a nivel glomerular y se depositan en las células ricas en ECA-2 localizadas en los túbulos renales. Sin embargo, las manifestaciones sistémicas se desencadenan por la masiva liberación de citocinas inflamatorias que interactúan con el endotelio y favorecen la formación de patrones moleculares de daño e incluso los cuadros de microtrombosis ya ampliamente documentados. De lo anterior, solo se llegó a documentar un paciente con coagulación del circuito de hemodialisis en 3 ocasiones consecutivas durante la misma sesión de terapia de reemplazo renal (aún con uso de heparina no fraccionada en el circuito) asociándolo principalmente a este daño endotelial que favorece la activación de la cascada de la coagulación (31).

En esta cohorte de 69 pacientes con enfermedad renal crónica el 81.1% de los pacientes fallecieron por complicaciones sistémicas de COVID-19. De los 56 pacientes que perdieron la vida, 31 pacientes contaba con hipertensión arterial y 24 pacientes con diabetes mellitus, 30 pacientes padecían de sobrepeso y 19 pacientes obesidad; las comorbilidades antes mencionadas se ha reportado en estudios previos con mayor número de pacientes denotando el impacto que tienen las mismas sobre desenlaces finales, sin embargo no se documentó significancia estadística en este estudio (tabla 4). De igual manera, en los pacientes que murieron, se documentó mayor hipoalbuminemia, leucocitosis y de glucosa al ingreso hospitalario. Estos hallazgos se han correlacionado en otros estudios (incluso

en pacientes sin COVID-19 pero críticamente enfermos) con mayores posibilidades de complicaciones durante estancia hospitalaria además de mayor respuesta inflamatoria mediada por citocinas(30).

El perfil de ferritina en los pacientes que no sobrevivieron fue más bajo que los pacientes del grupo que sobrevivieron así como los niveles de Procalcitonina. De forma similar a otros estudios al inicio de pandemia, se llegó a hacer uso de hidroxiclороquina en 21 pacientes de los 56 que fallecieron así como de vasopresores en 46 pacientes. Dentro de los que no sobrevivieron, en el 85.7% de los pacientes ameritaron ventilación mecánica invasiva (48 pacientes) que aunado a enfermedad renal crónica se podría esperar hasta 90% de mortalidad de acuerdo a publicaciones previas (32).

En cuanto a la decisión para el inicio de terapia de reemplazo renal, los pacientes que no sobrevivieron contaban con valores de BUN mucho mayor (mediana de 147.5) y niveles de creatinina menor comparados con quienes sobrevivieron (mediana de 6.65). En cuanto al estado acido-base y de niveles de potasio no se encontró mayores diferencias en los valores al momento de inicio de la terapia de reemplazo renal (pH de 7.1-7.13, K+ sérico de mEq/dL 6); sin embargo los pacientes que no sobrevivieron contaban con una mediana de uresis de 317 ml/24 h vs 220 ml/24 h de uresis de los 13 pacientes sobrevivientes. Estos hallazgos contrastan con algunos estudios en donde las indicaciones absolutas para inicio de terapia de reemplazo renal se iniciaba antes de contar con estos valores tan extremos; la decisión para esta indicación “tardía” recaía en las condiciones clínicas del paciente, estado hemodinámico y el traslado del mismo a la unidad de hemodialisis que conllevaba retraso en otorgar sesión de hemodialisis hasta contar con seguridad del paciente y evitar eventos centinelas, además de no contar con la disponibilidad de una unidad portátil de osmosis inversa para poder ofrecer dicho tratamiento a la cama del paciente(32, 33).

La mayoría de los pacientes en esta cohorte de 69 pacientes recibió la modalidad de hemodialisis intermitente, en 4 pacientes de los 56 pacientes que fallecieron se tuvo

acceso a terapia de reemplazo renal continua (PRISMAFLEX) debido a sus condiciones hemodinámicas además de posición prono por la severidad del SDRA. En estos 4 pacientes se realizó el switch a hemodialisis intermitente una vez que sus condiciones hemodinámicas y respiratorias mejoraran para facilitar el traslado de los pacientes hacia la sala de hemodialisis (30,32,34).

La mediana de días desde el ingreso hospitalario hasta la primer sesión de hemodialisis en el grupo de no sobrevivientes fue de 5.5 días vs 1 día en el grupo de sobrevivientes. Esto fue debido principalmente a las complicaciones hemodinámicas de los pacientes así como a la severidad del SDRA que dificultaba el traslado y la conexión al circuito de la máquina de hemodialisis. Además, la mediana de sesiones de hemodialisis fue de 2 sesiones en no sobrevivientes vs 3 sesiones en sobrevivientes. El menor número de sesiones en quienes no sobrevivieron se debió a mayores complicaciones sistémicas y falla orgánica múltiple y en algunos de estos pacientes aún después de sesión de hemodialisis se desarrolló mayor deterioro a nivel respiratorio y hemodinámico y finalmente muerte. Dicha situación en cuanto a las dificultades de traslado para otorgar las sesiones de hemodialisis contrasta con los hallazgos documentados en otros estudios, principalmente por las diferencias en recursos hospitalarios (34).

En cuanto al apoyo ventilatorio que se indicó a los pacientes, la ventilación mecánica invasiva se administró al 85.7% de quienes no sobrevivieron (48 pacientes) vs 23% de quienes sobrevivieron. Sin embargo en ambos grupos hubo transición de apoyo suplementario de oxígeno (puntas nasales, mascarilla venturi, torre de alto flujo) hacia ventilación mecánica invasiva o viceversa (30,34). Cabe hacer notar que existió pacientes quienes rechazaron el apoyo ventilatorio invasivo durante su estancia hospitalaria y que se prolongó el uso de otras formas de administración de oxígeno (puntas nasales, mascarilla venturi, cánula nasal de alto flujo).

Se realizó la administración de hidroxycloroquina en el 37.5% de los pacientes que no sobrevivieron y en ninguno del grupo sobreviviente; lo anterior fue principalmente por

la temporalidad de la evidencia respecto a las sugerencias en el tratamiento, es decir, se indicó durante los primeros meses del inicio de la pandemia en México. Conforme se publicó evidencia de los efectos adversos de dicho tratamiento, se evitó continuar con dicha medicación, lo cual se reflejó en que a ninguno de los pacientes que sobrevivieron se les indicó el mencionado fármaco (30). Además, se evidenció que el mayor número de muertes fue durante los primeros 4 meses de iniciada la pandemia, atribuidas principalmente por la escasez de tratamiento con suficiente evidencia que mejoraran la supervivencia de los mismos además de la escasez de medicamentos para sedación y de tromboprolifaxis (gráfico 1).

CONCLUSIONES

La mayor mortalidad se presentó en pacientes con enfermedad renal crónica que ameritan terapia de reemplazo renal y los principales factores de riesgo documentados hasta la fecha sobrepeso-obesidad, diabetes mellitus, hipertensión y la necesidad de ventilación mecánica invasiva, no se obtuvo significancia estadística (por el número de pacientes calculado). La mayor mortalidad ocurrió en los primeros cuatro meses de declarada la pandemia en México.

Dadas las condiciones donde se efectuó el anterior estudio se favorecería de implementar una ósmosis portátil para la facilidad del traslado de pacientes además de evitar el retrasar en demasía el inicio de terapia de reemplazo renal; además de implementar mejoría en los recursos otorgados a esta unidad para facilitar el uso de las terapias lentas continuas que de igual manera se pueden administrar a la cabecera del paciente.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1.- Helmy YA, Fawzy M, Elaswad A, Sobieh A, Kenney SP, Shehata AA. The COVID-19 Pandemic: A Comprehensive Review of Taxonomy, Genetics, Epidemiology, Diagnosis, Treatment, and Control. *J Clin Med.* 2020;24:1225.

2.-Valeri AM, Robbins-Juarez SY, Stevens JS, Ahn W, Rao MK, Radhakrishnan J, Gharavi AG, Mohan S, Husain SA. Presentation and Outcomes of Patients with ESKD and COVID-19. *J Am Soc Nephrol.* 2020;31:1409-1415.

3.- Zoccali, C., Vanholder, R., Massy, Z. et al. The systemic nature of CKD. *Nat Rev Nephrol* 2017;13: 344–358.

4.- Kurts, C., Ginhoux, F. & Panzer, U. Kidney dendritic cells: fundamental biology and functional roles in health and disease. *Nat Rev Nephrol* 2020;6: 391–407.

5.-Crépin T, Legendre M, Carron C, Vachey C, Courivaud C, Rebibou JM, Ferrand C, Laheurte C, Vauchy C, Gaiffé E, Saas P, Ducloux D, Bamoulid J. Uraemia-induced immune senescence and clinical outcomes in chronic kidney disease patients. *Nephrol Dial Transplant* 2020;35:624-632.

6.-Syed-Ahmed M, Narayanan M. Immune Dysfunction and Risk of Infection in Chronic Kidney Disease. *Adv Chronic Kidney Dis* 2019 Jan;26:8-15.

- 7.-Gansevoort, R.T., Hilbrands, L.B. CKD is a key risk factor for COVID-19 mortality. *Nat Rev Nephrol* 2020; 16:705–706.
- 8.-Williamson, E.J., Walker, A.J., Bhaskaran, K. et al. Factors associated with COVID-19-related death using OpenSAFELY. *Nature* 2020; 584: 430–436.
- 9.-Fu D, Yang B, Xu J, Mao Z, Zhou C, Xue C. COVID-19 Infection in a Patient with End-Stage Kidney Disease. *Nephron* 2020;144:245-247.
- 10.-Wang R, Liao C, He H, Hu C, Wei Z, Hong Z, Zhang C, Liao M, Shui H. COVID-19 in Hemodialysis Patients: A Report of 5 Cases. *Am J Kidney Dis* 2020;76:141-143.
- 11.-Yamada T, Mikami T, Chopra N, Miyashita H, Chernyavsky S, Miyashita S. Patients with chronic kidney disease have a poorer prognosis of coronavirus disease 2019 (COVID-19): an experience in New York City. *Int Urol Nephrol* 2020;52:1405-1406.
- 12.- Jose Portolés, María Marques, Paula López-Sánchez, María de Valdenebro, Elena Muñoz, María Luisa Serrano, Rosa Malo, Estefanya García, Valentín Cuervas, Chronic kidney disease and acute kidney injury in the COVID-19 Spanish outbreak, *Nephrology Dialysis Transplantation* 2020;35:353–1361.
- 13.-Ma Y, Diao B, Lv X, et al. COVID-19 in hemodialysis (HD) patients: Report from one HD center in Wuhan, China. *medRxiv* 2020.1-11.

14.- Tortonese S, Scriabine I, Anjou L, Loens C, Michon A, Benabdelhak M, Ouali S, Morin G, Laifi M, Dobosziewicz H, Guillet M, Dekeyser M, Luong Nguyen LB, Grünenwald A, Dang J, Desbuissons G, Becquemont L, Snanoudj R, Legendre C, Hebibi H, Lefèvre E, Beaudreuil S, Zaidan M; AP-HP/Universities/Inserm COVID-19 research collaboration. COVID-19 in Patients on Maintenance Dialysis in the Paris Region. *Kidney Int Rep* 2020;5:1535-1544.

15.- Alberici F, Delbarba E, Manenti C, Econimo L, Valerio F, Pola A, Maffei C, Possenti S, Lucca B, Cortinovis R, Terlizzi V, Zappa M, Saccà C, Pezzini E, Calcaterra E, Piarulli P, Guerini A, Boni F, Gallico A, Mucchetti A, Affatato S, Bove S, Bracchi M, Costantino EM, Zubani R, Camerini C, Gaggia P, Movilli E, Bossini N, Gaggiotti M, Scolari F. A report from the Brescia Renal COVID Task Force on the clinical characteristics and short-term outcome of hemodialysis patients with SARS-CoV-2 infection. *Kidney Int* 2020;98:20-26.

16.- Goicoechea M, Sánchez Cámara LA, Macías N, Muñoz de Morales A, Rojas ÁG, Bascuñana A, Arroyo D, Vega A, Abad S, Verde E, García Prieto AM, Verdalles Ú, Barbieri D, Delgado AF, Carbayo J, Mijaylova A, Acosta A, Melero R, Tejedor A, Benitez PR, Pérez de José A, Rodriguez Ferrero ML, Anaya F, Rengel M, Barraca D, Luño J, Aragoncillo I. COVID-19: clinical course and outcomes of 36 hemodialysis patients in Spain. *Kidney Int* 2020;98:27-34.

17.- Forni D, Cagliani R, Clerici M, Sironi M. Molecular Evolution of Human Coronavirus Genomes. *Trends Microbiol* 2017;25:35-48.

18.- Wiersinga WJ, Rhodes A, Cheng AC, Peacock SJ, Prescott HC. Pathophysiology, Transmission, Diagnosis, and Treatment of Coronavirus Disease 2019 (COVID-19): A Review. JAMA 2020; 324:782-793.

19.- Sanders JM, Monogue ML, Jodlowski TZ, Cutrell JB. Pharmacologic Treatments for Coronavirus Disease 2019 (COVID-19): A Review. JAMA 2020;323:1824-1836.

20.- Gupta, A., Madhavan, M.V., Sehgal, K. et al. Extrapulmonary manifestations of COVID-19. Nat Med 2020;26:1017–1032.

21.- Chen TK, Knicely DH, Grams ME. Chronic Kidney Disease Diagnosis and Management: A Review. JAMA 2019;322:1294-1304.

22.- GBD 2017 Disease and Injury Incidence and Prevalence Collaborators. Global, regional, and national incidence, prevalence, and years lived with disability for 354 diseases and injuries for 195 countries and territories, 1990-2017: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2017. Lancet 2018;392:1789-1858.

23.- Figueroa-Lara A, Gonzalez-Block MA, Alarcon-Irigoyen J. Medical Expenditure for Chronic Diseases in Mexico: The Case of Selected Diagnoses Treated by the Largest Care Providers. PLoS One 2016 ;11:1-19.

24.- Escudero X, Guarner J, Galindo-Fraga A, et al. La pandemia de coronavirus SARS-CoV-2 (COVID-19): situación actual e implicaciones para México. *Cardiovasc Metab Sci* 2020;31:170-177.

25.- Betjes MG. Immune cell dysfunction and inflammation in end-stage renal disease. *Nat Rev Nephrol* 2013;9:255-65.

26.- Anguiano L, Riera M, Pascual J, Valdivielso JM, Barrios C, Betriu A, Mojal S, Fernández E, Soler MJ; NEFRONA study. Circulating angiotensin-converting enzyme 2 activity in patients with chronic kidney disease without previous history of cardiovascular disease. *Nephrol Dial Transplant* 2015;30:1176-85.

27.- Fang L, Karakiulakis G, Roth M. Are patients with hypertension and diabetes mellitus at increased risk for COVID-19 infection?. *Lancet Respir Med* 2020;8:e21.

28.- Luis D'Marco, María Jesús Puchades, María Romero-Parra, Elena Gimenez-Civera, María José Soler, Alberto Ortiz, José Luis Gorritz, Coronavirus disease 2019 in chronic kidney disease, *Clinical Kidney Journal* 2020;13:297–306.

29.- V'kovski, P., Kratzel, A., Steiner, S. et al. Coronavirus biology and replication: implications for SARS-CoV-2. *Nat Rev Microbiol* 2020; 19:155-170.

30.- Jennifer E. Flythe, Magdalene M. Assimon et al. Characteristics and Outcomes of Individuals With Preexisting Kidney Disease and COVID-19 Admitted to Intensive Care Units in the United States. *Am J Kidney Dis.* 2021; 77(2): 190–203.e1.

31.- Meghan E. Sise et al. Case 17-2020: A 68-Year-Old Man with Covid-19 and Acute Kidney Injury. *N Engl J Med* 2020;28;382(22):2147-2156.

32.- Jia H. Ng, Jamie S. Hirsch et al. Outcomes of patients with end-stage kidney disease hospitalized with COVID-19. *Kidney International* 2020; 98, 1530–1539.

33.- Sean M. Bagshaw, Ron Wald, Neill K J Adhikari, Rinaldo Bellomo et al. Timing of Initiation of Renal-Replacement Therapy in Acute Kidney Injury. *N Engl J Med*. 2020;16;383(3):240-251.

34.- Molly Fisher et al. Chronic Hemodialysis Patients Hospitalized with COVID-19: Short-term Outcomes in the Bronx, New York. *KIDNEY* 2020; 1: 755–762.