



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO

---

---

FACULTAD DE MEDICINA

DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO E INVESTIGACIÓN

INSTITUTO NACIONAL DE CIENCIAS MÉDICAS Y NUTRICIÓN  
“SALVADOR ZUBIRÁN”

**IMPACTO DE LA ENFERMEDAD POR CORONAVIRUS 2019 (COVID-19)  
EN PACIENTES HOSPITALIZADOS CON ENFERMEDAD RENAL  
CRÓNICA EN MÉXICO**

TESIS PARA OBTENER EL TÍTULO EN  
NEFROLOGÍA Y METABOLISMO MINERAL

PRESENTA

**DRA. MARÍA FERNANDA ZAVALA MIRANDA**

TUTOR DE TESIS

**DR. JUAN MANUEL MEJÍA VILET**

PROFESOR TITULAR DEL CURSO

**DR. JOSÉ RICARDO CORREA ROTTER**



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.

## ÍNDICE

Autorización de tesis.....	3
Resumen .....	4
Antecedentes .....	5
Planteamiento del problema y justificación.....	16
Objetivos del estudio .....	18
Hipótesis .....	19
Material y métodos .....	20
Análisis estadístico .....	25
Consideraciones bioéticas .....	25
Resultados .....	26
Discusión .....	40
Conclusiones .....	44
Abreviaturas .....	45
Referencias bibliográficas .....	46

**IMPACTO DE LA ENFERMEDAD POR CORONAVIRUS 2019 (COVID-19) EN  
PACIENTES HOSPITALIZADOS CON ENFERMEDAD RENAL CRÓNICA EN  
MÉXICO**

**AUTORIZACIÓN DE TESIS**



**INCMNSZ**  
INSTITUTO NACIONAL  
DE CIENCIAS MÉDICAS Y NUTRICIÓN  
"DR. SALVADOR ZUBIRÁN"  
DIRECCIÓN DE ENSEÑANZA

Dr. Sergio Ponce de León Rosales  
*Director de Enseñanza del Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición  
Salvador Zubirán*

Dr. Ricardo Correa Rotter  
Profesor adscrito al servicio de Nefrología y Metabolismo Mineral del *Instituto  
Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición Salvador Zubirán*  
Profesor Titular del curso de Nefrología

Dr. Juan Manuel Mejía Vilet  
Adscrito al departamento de Nefrología y Metabolismo Mineral del *Instituto  
Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición Salvador Zubirán*  
Tutor de Tesis

Dra. María Fernanda Zavala Miranda  
Residente de tercer año de Nefrología del *Instituto Nacional de Ciencias Médicas y  
Nutrición Salvador Zubirán*

## RESUMEN

**ANTECEDENTES:** La enfermedad renal crónica (ERC) se ha asociado con un mayor riesgo de hospitalización y mayor tasa de mortalidad en la enfermedad por coronavirus 19 (COVID-19), la cual se ha reportado 14 a 16 veces mayor que aquella de la población general. Hasta el momento no se cuenta con estudios que reporten el pronóstico de los pacientes con enfermedad renal crónica en Latinoamérica.

**OBJETIVO GENERAL:** Determinar la mortalidad ajustada a otras comorbilidades de diversos grados de ERC (KDIGO G2-4, KDIGO G5 y trasplante renal) en pacientes hospitalizados con COVID-19 en un centro de referencia en México.

**METODOLOGÍA:** Se trata de un estudio de cohorte retrospectiva, descriptivo, comparativo. Se analizaron a todos los pacientes que padecieron infección por SARS-CoV2 corroborada por PCR-RT, que requirieron hospitalización en áreas críticas o en piso de hospitalización por criterios de gravedad, y fueron atendidos en el Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición Salvador Zubirán entre marzo de 2020 y marzo de 2021. Los pacientes incluidos se dividieron en 4 grupos: sin ERC, con ERC KDIGO G2-4, con ERC KDIGO G5, y pacientes con trasplante renal (ERC-TR).

**RESULTADOS:** Se observaron dos picos de mayor incidencia de casos en los meses de mayo-junio y diciembre-enero. En total se incluyeron un total de 2743 pacientes, de los cuales 2505 (91.3%) pacientes corresponden al grupo sin ERC, 100 (3.6%) pacientes al grupo con ERC KDIGO G2-G4, 102 (3.7%) pacientes del grupo con ERC KDIGO G5, y 36 (1.4%) pacientes con ERC-TR. Tras el análisis multivariado, el incremento en la edad (HR 1.036, IC 1.031-1.041;  $p < 0.001$ ), sexo masculino (HR 1.196, IC 95% 1.029-1.389;  $p = 0.019$ ), padecer hipertensión arterial (HR 1.507, IC 1.306-1.736;  $p < 0.001$ ) y diabetes mellitus (HR 1.385, IC 95% 1.199-1.599;  $p < 0.001$ ) se identificaron como factores de riesgo de mortalidad. Entre los grupos de ERC, el grupo con ERC KDIGO G2-G4 tuvo mayor mortalidad (HR 1.678, IC al 95% 1.245-2.262,  $p < 0.001$ ) que el grupo sin ERC; mientras que la mortalidad no fue superior a este grupo de referencia en pacientes con ERC KDIGO G5 (HR 0.803, IC al 95% 0.543-1.188), ni en pacientes con ERC-TR (HR 0.879, IC 95% 0.438-1.765). La posibilidad de ingreso a la unidad de cuidados intensivos (UCI) tuvo un alto impacto en las tasas de mortalidad, con mortalidades de 92%, 97%, 96% y 100% en aquellos que no fueron ingresados a la UCI y requerirlo, en los grupos sin ERC, ERC KDIGO G2-4, ERC KDIGO G5, y ERC-TR, respectivamente.

**CONCLUSIONES:** La evidencia emergente indica que la ERC tanto en etapas tempranas como avanzadas, y los trasplantados renales con SARS-CoV2 padecen un cuadro de mayor gravedad y altas tasas de mortalidad. Sin embargo, el principal impacto en la mortalidad de estos grupos es la disponibilidad de camas en terapia intensiva.

## **1. ANTECEDENTES**

La presencia de un nuevo coronavirus asociado al síndrome respiratorio agudo (SARS-CoV-2) fue inicialmente reportado en la ciudad de Wuhan, provincia de Hubei, en China y posteriormente se extendió a todas las regiones del mundo<sup>(1)</sup>. Este virus se diseminó rápidamente llegando a infectar al momento actual a más de 32 millones de personas en el mundo <sup>(2)</sup>. El 11 de marzo de 2020, la Organización Mundial de la Salud (OMS) decretó que la enfermedad por coronavirus 2019 era causante de una pandemia mundial (COVID-19)<sup>(3)</sup>.

### **1.1. FACTORES DE RIESGO E ÍNDICES GRAVEDAD**

Diversos estudios han intentado determinar los factores predictores de una infección grave por SARS-CoV-2. Esto con la finalidad de estratificar el riesgo de los pacientes, optimizar el destino de los recursos hospitalarios y generar información útil para la toma de decisiones e intervenciones de salud pública, sobretodo en las épocas de alta incidencia de casos <sup>(4)</sup>. Se puede dividir a los factores predictores de enfermedad grave en aquellos demográficos (e.g. edad, sexo), enfermedades coexistentes o comorbilidades en el paciente (e.g. obesidad, hipertensión arterial, diabetes mellitus, alguna inmunosupresión, otras) , síntomas de presentación clínica, estudios de laboratorio al ingreso hospitalario, y estudios de imagen.

Entre los factores demográficos, la edad avanzada fue uno de los primeros factores descritos <sup>(5-7)</sup>, demostrándose un predominio de casos graves en pacientes de sexo masculino <sup>(8)</sup>. El número de comorbilidades <sup>(9)</sup>, y su expresión dentro del índice de Charlson condicionan un peor pronóstico de la COVID-19. Se ha estimado que del 20 al 51% de pacientes con COVID-19 que requiere hospitalización tienen al menos una comorbilidad. Entre las comorbilidades la diabetes mellitus, la hipertensión arterial, la enfermedad cardiovascular y la obesidad han sido identificadas como factores de riesgo de COVID-19 desde los primeros reportes entre enero-marzo 2020. Sin embargo estos reportes no hacían mención a la enfermedad renal crónica (ERC) y son pocos los estudios que han

evaluado el papel de la ERC como factor predictor de gravedad y de mortalidad en estos pacientes. Nuevos metanálisis han demostrado que este grupo de pacientes tiene una alta vulnerabilidad a desarrollar enfermedad grave por SARS-Cov2 y altas tasas de mortalidad. <sup>(10)</sup>

Entre los factores de presentación, la gravedad clínica de la enfermedad se incluyen importantemente, factores de imagen tomográfica así como factores respiratorios asociados a indicadores de oxigenación del paciente. Es así, que la COVID-19 se ha clasificado como se describe en la **Tabla 1**.

**TABLA 1.** Clasificación clínica de la gravedad de la COVID-19

Clasificación	Definiciones
<b>Enfermedad asintomática</b>	Ausencia de síntomas y signos clínicos de la enfermedad. Radiografía de tórax o Tomografía normales Prueba positiva para SARS-CoV-2
<b>Infección leve</b>	Síntomas de vía respiratoria superior como fiebre, fatiga, mialgia, tos, dolor de garganta, rinorrea o estornudos. Examen clínico pulmonar normal. Sin imágenes clínicas de neumonía.
<b>Infección moderada</b>	Síntomas clínicos de la enfermedad Hallazgo de neumonía pero que no cumple los criterios de infección grave
<b>Infección grave</b>	Síntomas clínicos de la enfermedad + hallazgos de neumonía por imagen Cumple cualquiera de los siguientes Dificultad respiratoria, frecuencia respiratoria >30x' Saturación de oxígeno <93% en reposo Relación PaO <sub>2</sub> /FiO <sub>2</sub> <300mmHg

<b>Infección crítica</b>	Cumple cualquiera de los siguientes: Insuficiencia respiratoria con necesidad de asistencia mecánica ventilatoria Choque Falla orgánica extrapulmonar con requerimiento de terapia intensiva
--------------------------	---

Adicionalmente, se han estudiado diversos marcadores de laboratorio como factores pronósticos de la COVID-19. Entre ellos, se han considerado a aquellos que reflejan un estado inflamatorio agudo, entre los que se cuenta a la proteína C reactiva (PCR), a los niveles de ferritina sérica, a los niveles de lactato deshidrogenasa (LDH), la relación entre el valor absoluto de neutrófilos y linfocitos circulante (relación N/L), y valores circulantes de citocinas proinflamatorias como la interleucina 6 (IL-6)<sup>(11)</sup>. Otros factores estudiados incluyen aquellos que reflejan daño a otros órganos, como la troponina I (daño cardíaco), o la creatinina fosfoquinasa (CPK, daño muscular)<sup>(12)</sup>. Evidentemente, los estudios que reflejan el grado de afectación de la oxigenación, incluyendo los índices de oxigenación (como el índice de Kirby o relación  $PaO_2/FiO_2$ , la relación  $SaO_2/FiO_2$ ), se relacionan con un peor pronóstico de la enfermedad<sup>(13)</sup>.

Finalmente, los hallazgos de los estudios de imagen, en particular estudiados mediante tomografía computada reflejan el grado de afección por COVID-19. Es así, que algunos grupos como el nuestro, clasifican los estudios de tomografía en afectación leve cuando involucra menos del 20% del parénquima pulmonar, afectación moderada cuando involucra del 20 al 50%, y afectación grave cuando la infección involucra >50% del parénquima pulmonar total<sup>(14)</sup>.

Con la intención de evaluar la gravedad de la enfermedad y el riesgo de progresión de la enfermedad con requerimiento de cuidados intensivos, se han creado diversos puntajes que resumen las características clínicas, de laboratorio, y radiográficas de los pacientes. Entre los más utilizados en nuestra Institución se



encuentra el puntaje de riesgo publicado por *Liang y colaboradores* (COVID-GRAM)<sup>(15)</sup> y el puntaje ABC-GOALS, derivado de una población mexicana<sup>(16)</sup>.

## 1.2. MORTALIDAD POR COVID-19

La tasa de letalidad estimada para la COVID-19 es de 2 a 3%, con una tasa de mortalidad para COVID-19 leve estimada es entre el 0.2 al 8%, con números variables de acuerdo a la localización, el manejo hospitalario, entre otros factores<sup>(4)</sup>. En aquellos pacientes con COVID-19 grave que ameritan manejo intrahospitalario, las tasas de mortalidad son variables, reportándose desde 11 hasta en 40%<sup>(5,17)</sup> mientras que las tasas de mortalidad alcanzan 16-78% en pacientes ingresados a unidades de cuidados intensivos<sup>(18-20)</sup>.

En una de las cohortes más grandes de pacientes en China se encontró mayor mortalidad entre los grupos de edad entre 50-59 años el 1.3%, 60-69 años el 3.5% y entre 70-79 años el 8%. Las comorbilidades que brindan mayor riesgo de complicaciones son las enfermedades cardiovasculares (10.5%), diabetes (7.3%), enfermedades respiratorias crónicas (6.3%), hipertensión arterial (6%) y cáncer (5.3%)<sup>(21-22)</sup>.

Un estudio previo realizado en el Instituto Nacional de Nutrición Salvador Zubirán, con una cohorte mexicana de 800 pacientes en un hospital de referencia de tercer nivel informaron que la media de edad fue  $51.9 \pm 13.9$  años, 61% fueron masculinos, 85% con obesidad o sobrepeso, 30% con hipertensión y 26% con diabetes mellitus tipo 2. Dentro de la cohorte se reportó una mortalidad de 30% siendo la principal causa el síndrome de insuficiencia respiratoria aguda (SIRA) en 95%. Entre los sobrevivientes (69.9%), el 18% recibieron acceso a la unidad de cuidados críticos, mientras que el 82% permanecieron en áreas de hospitalización. Es importante notar que el 45.6% fallecieron en espera de cama. Los principales factores de riesgo que se describen para muerte intrahospitalaria fueron el sexo masculino (RR 2.05, IC 95% 1.34–3.12), obesidad (RR 1.62, 95% IC 1.14–2.32),

principalmente obesidad mórbida (RR 3.38, 95%CI 1.63–7.00) y saturación de oxígeno <80% al ingreso (RR 4.8, IC 95% 3.26–7.31)<sup>(23)</sup>.

### **1.3. ESTEROIDES Y COVID-19**

Los ensayos clínicos del uso de esteroides en pacientes COVID-19 han recibido especial atención en todo el mundo por su posible eficacia e impacto en el tratamiento de pacientes con Covid grave que requieren ventilación mecánica o ameritan de oxígeno suplementario. En el ensayo *RECOVERY* <sup>(24)</sup> se demostró que la dexametasona reduce la mortalidad en una tercera parte en los pacientes con asistencia mecánica ventilatoria y en una quinta parte en los pacientes que sólo recibieron oxígeno, basados en estos resultados 1 de cada 8 muertes en pacientes con ventilación sería prevenidas con el tratamiento y 1 de cada 25 muertes en pacientes dependientes de oxígeno. No se demostró beneficio en pacientes que no requirieron soporte respiratorio. Adicionalmente se han publicado metanálisis recientes que describen que los esteroides reducen la mortalidad a 28 días en pacientes críticos por COVID-19 en 8.7% <sup>(25)</sup>.

Actualmente la Organización Mundial de la Salud (OMS) ha emitido la recomendación del uso de corticoesteroides sistémicos en el tratamiento de pacientes graves y críticos dentro de sus directrices, aún quedan por evaluar su asociación con otros medicamentos inmunomoduladores<sup>(26)</sup>.

### **1.4. ENFERMEDAD RENAL CRÓNICA COMO FACTOR DE RIESGO PARA COVID**

La enfermedad renal crónica (ERC) en México es una enfermedad crónica no transmisible altamente prevalente, de origen multifactorial, sin embargo fuertemente asociada o causada por patologías con alta prevalencia en la población mexicana como son la diabetes mellitus tipo 2 y/o la hipertensión arterial sistémica <sup>(27)</sup>. La ERC se encuentra también asociada a otras enfermedades como son las glomerulopatías primarias o secundarias de origen autoinmune, las infecciosas, las hereditarias, antecedentes obstructivos y uso de fármacos que progresivamente favorecen la pérdida de la función renal que conlleva al

requerimiento de terapia de reemplazo renal al momento de ingreso a hospitalización<sup>(28)</sup>. La prevalencia de ERC informada en 2017 fue de 12.2% y 51.4 muertes por cada 100 mil habitantes en México<sup>(29)</sup>. Estos datos son importantes y con alto impacto ante la pandemia actual de SARS-CoV-2. Por otra parte, las etiologías más comunes de ERC en nuestro país son las comorbilidades que se relacionan con mayores tasas de complicaciones en infección por COVID-19<sup>(30-32)</sup>. Esto implica que frecuentemente los pacientes que ingresen a hospitalización tienen daño renal previo que se puede ver agudizado por la propia infección por SARS-CoV2<sup>(33)</sup>.

Clásicamente se ha descrito que los pacientes con ERC que presentan COVID-19 tienen mayor riesgo de presentar neumonía con una tasa de mortalidad de 14-16 veces más alta que en la población general<sup>(30)</sup>. Actualmente la información publicada de infección por SARS CoV-2 en pacientes con ERC KDIGO 3-4 es escasa, mientras que en pacientes en terapia de reemplazo renal (TRR), específicamente en hemodiálisis (HD) se describe que la mortalidad va desde el 2 al 30%<sup>(34)</sup>.

Los Centros para el Control de Enfermedades de los Estados Unidos (CDC, por sus siglas en inglés), consideran a la ERC de cualquier etapa como un factor de riesgo para enfermedad grave por COVID-19<sup>(35)</sup>. Reiteramos que estudios que han descrito desenlaces de pacientes con ERC y COVID-19 siguen siendo escasos, con un mayor foco de atención en aquellos con terapia dialítica o quienes han recibido un trasplante renal. Los estudios publicados a la fecha investigando cohortes o poblaciones hospitalizadas con COVID-19, reportan que entre 3 al 5% de los pacientes hospitalizados padecen ERC<sup>(36)</sup>. Análisis *post-hoc* de estos estudios han reiterado que quienes padecen ERC tienen una mortalidad mayor que aquellos sin ERC, con un gradiente de mortalidad de acuerdo a la etapa de la ERC. Adicionalmente, los pacientes con ERC sin terapia dialítica, son más susceptibles al desarrollo de lesión renal aguda durante su internamiento, en comparación con población general. La suma de ambos factores (ERC y lesión

renal aguda) incrementa la mortalidad en éste tipo de pacientes con COVID-19<sup>(34, 36, 37)</sup>.

Entre los estudios que se han realizado en población con ERC en etapa prediálisis, destaca el estudio reportado por *Flythe y colaboradores*<sup>(38)</sup>. Este estudio, que evaluó a 4264 pacientes ingresados en la unidad de cuidados intensivos en varios centros de los Estados Unidos. Encontraron que la ERC preexistente se asoció con mayor mortalidad intrahospitalaria, con una razón de riesgo de 1.25, IC al 95% 1.08 a 1.44.

La población de pacientes con ERC en etapas avanzadas (KDIGO G4-G5, con tasas de filtrado glomerular estimada  $<30\text{ml}/\text{min}/1.73\text{m}^2$ ) fue evaluada en un estudio Danés que incluyó 4658 pacientes del registro nacional. En este estudio se encontró un aumento de susceptibilidad de infección por SARS-CoV-2 tres veces mayor en pacientes con ERC (definidos por TFGe  $<60\text{ml}/\text{min}/1.73\text{m}^2$ ). Así mismo, se encontró un aumento en el riesgo de hospitalización; informan las tasas de mortalidad en este estudio<sup>(34)</sup>. Estos hallazgos fueron replicados en un estudio que evaluó diversos registros multinacionales, incluyendo 17 millones de adultos. En este estudio se encontró una mayor mortalidad en pacientes con ERC de etapas avanzadas (KDIGO G4 o G5)<sup>(39)</sup>.

#### **1.4.1. TERAPIA DE REEMPLAZO RENAL**

La población de pacientes con ERC y requerimiento de terapia dialítica ha recibido mayor atención en la investigación. En el Registro COVID-19 de la Sociedad Española se encontró que la modalidad de terapia de reemplazo renal (TRR) más afectada fue la población en hemodiálisis (HD) con un 63%, de los cuales el 34% tuvieron un contacto previo positivo; mientras que sólo un 4% de los pacientes en diálisis peritoneal (DP) se infectaron. Además reportaron un periodo de incubación promedio entre de 7-11 días, lo cual no difiere de lo observado en la población general <sup>(40)</sup>. Esta mayor afección en pacientes en HD puede relacionarse a su necesidad de desplazarse al menos 2 a 3 veces por

semana a los hospitales o centros de hemodiálisis, el contacto con otros pacientes en la sala de hemodiálisis e incluso en el uso de transporte público, lo cual los expone más. Ante la pandemia por SARS-CoV-2 se han planteado múltiples estrategias para el control de contagios dentro de las unidades de hemodiálisis<sup>(41)</sup>.

Se realizó un meta-análisis por Henry *et al*; dónde se analizaron 4 artículos, que incluyeron 1,389 pacientes con infección por SARS-CoV-2. Se clasificó con enfermedad grave a 273 pacientes (19.7%); cuando se agruparon los datos de los estudios individuales, se observó una asociación de ERC con infección por SARS-CoV-2 grave (OR 3.03 (IC 95% 1.09–8.47),  $p = 0.84$ ).<sup>(42)</sup>

En cuanto a las manifestaciones clínicas, no se encuentran diferencias comparadas con lo que se observa la población general, siendo los síntomas mas frecuentes la presencia de fiebre, tos y mialgias y hasta una cuarta parte de los pacientes con ERC presentaron inicialmente síntomas gastro-intestinales como diarrea.<sup>(43-44)</sup>

En el estudio del Brescia Task Force por Alberici *et al*; se reportó una media de 2 días desde el inicio de síntomas y una PCR-RT positiva. Los pacientes que requirieron ser hospitalizados tuvieron una mayor intensidad de síntomas respiratorios (46% vs. 14%). En una de las unidades de HD se realizó escrutinio a todos los pacientes y reportó que 18 de 37 pacientes (49%) fueron positivos y asintomáticos cuando se tomó la prueba, mientras que 3 de los 18 pacientes del grupo de asintomáticos (17%) presentaron infiltrados unilaterales o bilaterales en la radiografía de tórax, el resto sin alteraciones. Durante el seguimiento, 7 de 37 pacientes (19%) presentaron deterioro respiratorio por lo que requirieron ser hospitalizados. Dentro de los pacientes que fueron hospitalizados se reportó que un 79% desarrollaron síndrome de insuficiencia respiratoria aguda (SIRA) y 42% de los pacientes fallecieron en promedio al noveno día del inicio de los síntomas. Un 63% de los pacientes fallecieron por falla respiratoria secundaria a SIRA, seguido de sepsis y muerte súbita. En su análisis multivariado describen que los

factores de riesgo para SIRA son falla cardiaca (*odds ratio* (OR) 6.22 IC 95% (1.85–28.6); P =0.007), enfermedad coronaria isquémica (OR 5.61 [(IC 95% 1.65–25.9); P =0.01), fiebre al inicio de los síntomas (OR 18.2 (IC 95% 5.6–82.44); P =0.000013) y disnea (OR 18.17 (IC 95% 4.8–119.5); P =0.0002). Los factores de riesgo que se encontraron para muerte fueron: fiebre al inicio del diagnóstico (OR 18.7 (IC 95% 2.4–146); P =0.02), tos al inicio del diagnóstico (OR 4 (IC 95% 1.02–17.6); P=0.05) y elevación de proteína C reactiva (PCR) al inicio del diagnóstico (OR 5.6 (IC 95% CI, 1.6–23.5); P =0.01).<sup>(45)</sup>

El grupo de Goicochea en su cohorte de 36 pacientes, reportó que aquellos que no sobrevivieron a la infección fueron los que tuvieron mayor duración en diálisis y que presentaron, a la semana del inicio de los síntomas, elevación de la proteína C reactiva (PCR) (18.3 mg/dl vs. 8.1 mg/dl, p=0.021), elevación de deshidrogenasa láctica (DHL) (490 U/l vs. 281 U/l, P=0.008) y linfopenia (0.38 3103/ml vs. 0.76 3103/ml, p=0.04). El grupo propone el uso de algunos marcadores para establecer pronóstico en estos pacientes. Además reportó una mortalidad del 30.5 al 33% en pacientes que requirieron ventilación mecánica invasiva<sup>(46)</sup>.

#### **1.4.2. TRASPLANTE RENAL**

Finalmente, un grupo que ha recibido especial atención son quienes han recibido un trasplante renal. Esta población es particularmente susceptible a infecciones debido a que recibe crónicamente medicamentos inmunosupresores con la finalidad de mantener la tolerancia al injerto renal. Al igual que aquellos con ERC en HD, algunas series han reportado mayores tasas de hospitalización<sup>(47)</sup>, aunque interesantemente, la mortalidad no ha sido mayor que en la población general en algunas de las series<sup>(48)</sup>. En esta población en particular, es posible que exista un mayor efecto de otros factores predictores de gravedad en enfermedad similares a la población general, tales como la edad y las comorbilidades coexistentes.

### 1.4.3. ESTADO DE INMUNOSUPRESIÓN EN ERC ANTE EL CONTEXTO DE COVID

Los pacientes con ERC presentan un perfil inflamatorio importante, además se han descrito niveles incrementados de PCR relacionado al síndrome metabólico, diabetes mellitus e incluso por tabaquismo; las cuales son enfermedades comunes en esta población. Asimismo, la combinación del incremento en el estrés oxidativo, la expresión de moléculas de adhesión endotelial, la toxicidad por la uremia y el incremento de lipoproteínas de baja densidad oxidadas (LDL-O) resultan en disfunción mitocondrial e incremento de citocinas oxidativas reactivas, favoreciendo la activación de una cascada inflamatoria importante. Adicionalmente, aquellos en HD, al exponerse la sangre al dializador, la exposición al agua, anemia y el uso de heparina genera activación de la cascada del complemento y activación de neutrófilos.<sup>(49-50)</sup>

A pesar de este estado pro-inflamatorio, los pacientes con ERC cuentan con un sistema inmune innato incompetente: relacionado a otros factores como: apoptosis de leucocitos, incapacidad de fagocitosis e incremento de la producción de citocinas. A su vez tiene repercusiones en la inmunidad adaptativa con niveles bajos de linfocitos B, disfunción de linfocitos T CD4+, disminución de la relación de CD4+/ CD8+ y depleción de linfocitos CD4+, CD8+ y T reguladores.<sup>(51)</sup> Este estado de inmunosupresión claramente coloca a estos pacientes como un grupo de mayor riesgo de complicaciones por la infección del SARS-CoV-2. Hasta el momento se ha destacado el papel fundamental que juegan los linfocitos T en estos pacientes; se ha encontrado en pacientes en HD positivos para SARS-CoV-2 una disminución del porcentaje y cuenta absoluta de células *natural killer* (NK) con características citotóxicas (CD3-CD16) en comparación del grupo control.<sup>(52)</sup>

Cabe destacar que la tormenta de citocinas asociada a COVID-19 en los casos graves, tienen repercusión en diferentes órganos blancos, siendo el riñón uno de los principales afectados. En una serie de autopsias en las que se tomó

tejido renal de 6 individuos, la microscopía óptica mostró un grupo de diferenciación 68 infiltrados en el tubulointersticial de macrófagos y necrosis tubular aguda grave. Estos túbulos tenían depósito de complemento 5b-9 en los 6 casos, de manera que casi no se observaba este depósito en los glomérulos y los capilares. Hubo presencia de linfocitos T CD8+ y células CD56+ en el tejido renal <sup>(39)</sup>.

Se ha planteado que los pacientes con ERC cursan una viremia prolongada. En la cohorte de 34 pacientes que se estudió en una unidad de HD destinada para pacientes positivos para SARS-CoV-2, se realizaron hisopados a los 7 días del diagnóstico con la finalidad de referir a los pacientes a su unidad una vez que el resultado fuese negativo. Se reportó que 5 pacientes presentaron hisopado negativo a los 11 días; sin embargo, hasta un 41% de los pacientes seguían siendo positivos a los 15 días. No está determinado si la detección de una prueba positiva en estos pacientes implique la transmisión del virus. <sup>(53)</sup>

Hasta donde hemos evaluado, al momento del diseño y planteamiento de este protocolo de estudio, no se cuenta con estudios que reporten el pronóstico de los pacientes con ERC que presentan COVID-19 en Latinoamérica, incluyendo a México. Es de particular interés evaluar a esta población, debido a que reportes previos, han mostrado cómo los sistemas de salud pueden ser rebasados durante la pandemia, con restricciones en la atención de pacientes en algunas Instituciones. <sup>(12)</sup>



## 2. DEFINICIÓN DEL PROBLEMA Y JUSTIFICACIÓN DEL ESTUDIO

La pandemia del coronavirus SARS-CoV-2 ha tenido un gran impacto significativo a nivel mundial y ha significado un gran desafío para los sistemas de atención médica. La tasa de mortalidad en México varía de 30 a 35% en pacientes hospitalizados con neumonía por SARS-CoV-2. Varios estudios han demostrado que los pacientes con mayor edad y comorbilidades como enfermedad cardiovascular, diabetes, enfermedad pulmonar crónica y ERC se asocian a una presentación clínica más grave, mayor riesgo de complicaciones, y gran mortalidad.

La ERC *per se* se ha asociado con un mayor riesgo de hospitalización y una mayor tasa de mortalidad en pacientes con COVID-19, la cual se ha reportado 14 a 16 veces mayor que la de la población general. Se ha reportado una alta prevalencia de ERC en pacientes con infección por COVID-19 al momento de su ingreso, algunos pacientes requiriendo terapia de reemplazo renal.

México ha sido uno de los diez países con casos confirmados de infección por SARS-CoV-2, y el tercer país con mayor tasa de mortalidad en 2020 <sup>(23)</sup>. Esto ha significado un elevado requerimiento de camas en unidades de cuidados intensivos (UCI), salas de emergencia sobrepobladas y camas de hospitalización escasas, lo que conlleva retrasos en la atención y selección de pacientes que podrían haber tenido la posibilidad de ser atendidos en UCI, lo cual tiene un gran impacto en las tasas de mortalidad.

Hasta ahora, existe poca evidencia en la literatura que compare a los pacientes con ERC desde estadios tempranos hasta aquellos que requieren TRR o ya fueron trasplantados y cursan con infección asociada a COVID-19, además lo que implica para los sistemas de atención médica y el destino de los recursos durante los picos de la pandemia. El objetivo de este estudio es describir los factores de riesgo asociados a la mortalidad en pacientes con ERC hospitalizados

por neumonía asociada a COVID-19 en un hospital de referencia para pacientes con esta infección en México. Los resultados obtenidos permitirán generar información útil para la toma de decisiones de Salud.

### **3. OBJETIVOS GENERALES Y ESPECÍFICOS**

#### **Objetivo general:**

Determinar la mortalidad ajustada a otras comorbilidades de diversos grados de ERC KDIGO G2-5, ERC en terapia de reemplazo renal, y en pacientes con trasplante renal) en pacientes hospitalizados con COVID-19 en un centro de referencia en México.

#### **Objetivos específicos:**

- Determinar si existen diferencias en presentación clínica y de laboratorio en los pacientes con ERC en comparación con pacientes de la población general sin ERC.
- Evaluar si los factores de riesgo para mortalidad por COVID-19 previamente reportados mantienen su valor predictivo en la población de pacientes con ERC.
- Determinar la variabilidad de la mortalidad en ERC a través de los diversos picos de mayor incidencia de COVID-19 en el país.
- Determinar la variabilidad de la mortalidad en ERC previo y posterior a la introducción de los esteroides como tratamiento de COVID-19.

#### **4. HIPÓTESIS**

La mortalidad en pacientes hospitalizados con COVID-19 y ERC será un 20% mayor que en pacientes hospitalizados por COVID-19 sin ERC.

## **5. MATERIAL Y MÉTODOS**

Se trata de un estudio de cohorte retrospectiva, descriptivo y comparativo.

### **5.1. POBLACIÓN DE ESTUDIO**

Se incluyó a todos los pacientes que padecieron infección por SARS-CoV-2 corroborada por RT-PCR quienes requirieron hospitalización en áreas críticas o en piso de hospitalización por criterios de gravedad, y fueron atendidos en el Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición, Salvador Zubirán entre marzo de 2020 y marzo de 2021.

Los pacientes incluidos se dividieron en 4 grupos de pacientes: 1) Pacientes sin ERC; 2) Pacientes con ERC en etapas KDIGO 2 a 4; 3) Pacientes con ERC KDIGO 5 con o sin terapia de reemplazo renal (HD, DP o prediálisis; 4) Pacientes con trasplante renal.

Se recabaron del expediente electrónico las variables demográficas, clínicas, parámetros laboratoriales y serológicos al momento del ingreso a hospitalización; el tratamiento al que fueron sometidos durante su estancia hospitalaria, necesidad de atención en UCI y el desenlace de su hospitalización. Se calcularon criterios de gravedad de cada paciente como los puntajes de qSOFA, ABC-GOALS, y COVID-GRAM (Guangzhou Institute Prediction score) para determinar el área de hospitalización idónea para el manejo de cada paciente.

## **5.2. CRITERIOS DE SELECCIÓN DE PACIENTES**

### **5.2.1. Criterios de Inclusión**

- Hombre o mujer mayor de 18 años
- Todos los pacientes con diagnóstico confirmado con prueba de reacción en cadena de la polimerasa (PCR) positiva para SARS-CoV-2 y/o estudio de tomografía computada compatible con neumonía por SARS-CoV-2 que ameritaron atención hospitalaria por neumonía asociada a COVID-19 en el Instituto de Ciencias Médicas y Nutrición Salvador Zubirán (INCMNSZ)

### **5.2.2. Criterios de Exclusión**

- Pacientes hospitalizados con cuadro de neumonía no asociado a COVID-19 por imagen y con PCR negativa para SARS-CoV-2
- Pacientes con neumonía por COVID-19 que fueron referidos a otras Instituciones para su atención
- Pacientes con neumonía por COVID-19 atendidos dentro del periodo de estudio pero que permanecían hospitalizados al 31 de marzo del 2021

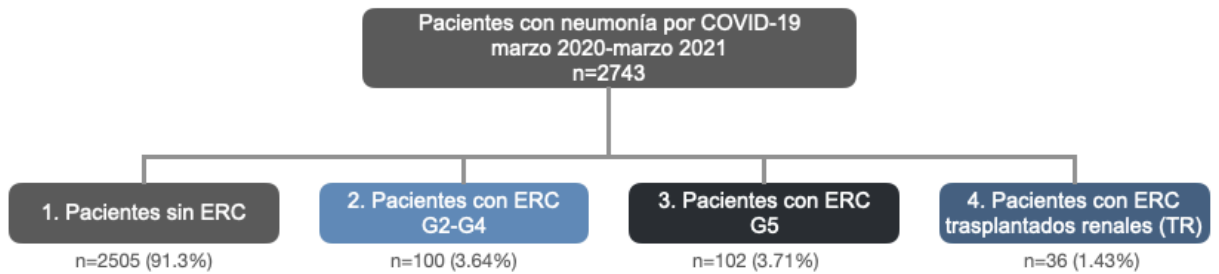
### **5.2.3. Criterios de eliminación:**

- Pacientes en los cuales no se cuente con expediente clínico completo

## **5.3. TAMAÑO MUESTRAL**

Se obtuvo a conveniencia, incluyendo todos los pacientes que reúnen los criterios de selección en el periodo de estudio. De acuerdo a esto se obtuvieron del registro de COVID-19 un total de 2743 pacientes con la distribución en los siguientes grupos (**Ver figura 1**).

**FIGURA 1.** Distribución del total de pacientes en 4 diferentes grupos.



Suponiendo una mortalidad del 20% en el grupo con COVID-19 sin ERC, y de acuerdo al número de pacientes en los grupos con ERC KDIGO 2-4 y ERC en diálisis, se cuenta con un poder estadístico del 80% y un nivel de confianza del 95% para detectar una diferencia de mortalidad del 17% entre los grupos de estudio.

## 5.4. DEFINICIÓN DE VARIABLES Y DESENLACES

### 5.4.1. DEFINICIÓN DE LOS GRUPOS DE ESTUDIO

Para definir los grupos de estudio se utilizaron las definiciones establecidas por las guías de práctica clínica KDIGO 2012 para ERC.

- **Enfermedad renal crónica:** la presencia de alteraciones morfológicas renales o de la función renal con repercusión para la salud durante más de 3 meses. Con marcadores de daño renal (albuminuria, alteraciones en el sedimento urinario, alteraciones electrolíticas u otras debidas a alteraciones de la función tubular, alteraciones histológicas, alteraciones morfológicas detectadas por las pruebas de imagen o ser portador de un trasplante renal y con disminución de la tasa de filtrado glomerular estimada (TFGe) por debajo de 60 ml/min/1.73 m<sup>2</sup>
- **Enfermedad renal crónica G2:** TFGe 60-89 ml/min/1.73m<sup>2</sup>, levemente disminuida
- **Enfermedad renal crónica G3a:** TFGe 45-59 ml/min/1.73m<sup>2</sup>, leve a moderadamente disminuida
- **Enfermedad renal crónica G3b:** TFGe 30-44 ml/min/1.73m<sup>2</sup>, moderada a gravemente disminuida
- **Enfermedad renal crónica G4:** TFGe 15-29 ml/min/1.73m<sup>2</sup>, gravemente disminuida
- **Enfermedad renal crónica G5:** TGF<sub>e</sub> <15 ml/min/1.73m<sup>2</sup>, falla renal
- **Enfermedad renal crónica en prediálisis:** pacientes que cumplen con definición de ERC (ver Tabla 2) en etapas 4 a 5 sin requerimiento de TRR
- **Enfermedad renal crónica en TRR:** pacientes que cumplen con definición de ERC en etapa 5 y en tratamiento dialítico con HD o DP.
- **Enfermedad renal crónica con trasplante renal:** pacientes con ERC y trasplante renal funcional al momento del ingreso hospitalario



- **Grupo control sin enfermedad renal crónica:** pacientes sin evidencia de ERC en su expediente clínico y en sus estudios de laboratorio realizados durante el internamiento.

#### 5.4.2. DEFINICIÓN DE DESENLACES

- **Requerimiento de ingreso a UCI:** solicitud de ingreso a área de cuidados intensivos por parte de sus médicos tratantes
- **Muerte en espera de UCI:** muerte de un paciente en lista de espera para ingreso a la UCI
- **Muerte sin ingreso a UCI:** muerte de un paciente en quien se determinó no ser candidato a ingreso por criterios médicos o con orden de no intubación

#### 5.4.3. DEFINICIÓN DE VARIABLES DE ESTUDIO

- **Variables demográficas:** fecha de nacimiento, sexo, edad.
- **Variables clínicas basales:** comorbilidades previas, tratamiento al momento del ingreso, signos vitales al ingreso del internamiento: presión arterial sistólica, diastólica, presión arterial media (mmHg), días de evolución con síntomas previos internamiento.
- **Variables laboratoriales basales:** obtenidas al ingreso de su hospitalización: leucocitos, hemoglobina, plaquetas, neutrófilos, linfocitos, pruebas de funcionamiento hepáticas completas, química sanguínea, electrolitos séricos, gasometría arterial de ingreso.
- **Variables puntajes pronósticos:** calculados con los datos basales al ingreso: SOFA-PaFi, SOFA-SaFi, ABC GOALS, Guangzhou Institute Prediction.
- **Variables de evolución:** sala de ingreso, requerimiento de UCI, ingreso a UCI, uso de vasopresores, uso de dexametasona, intubación.
- **Variables de desenlace:** defunción, defunción en espera de cuidados intensivos, lugar de muerte, días de hospitalización, lugar de egreso.

## **6. ANÁLISIS Y MÉTODOS ESTADÍSTICOS DE LOS DATOS**

Para la estadística descriptiva se evaluó inicialmente la distribución de las variables continuas mediante la prueba de Kolmogorov-Smirnov. Para la expresión de las características basales de cada uno de los grupos se utilizó estadística descriptiva mediante proporciones para variables categóricas, medias aritméticas (desviación estándar) o medianas (rangos intercuartilares) de acuerdo al tipo de distribución de las variables continuas.

Para la comparación de las características basales entre los 4 principales grupos de estudio se utilizaron pruebas de ANOVA o Kruskal-Wallis para variables continuas y Chi cuadrada para variables categóricas con corrección de Bonferroni para comparaciones múltiples.

Para el análisis de mortalidad ajustada, se determinaron los factores predictores de mortalidad mediante regresión logística. En un primer análisis univariado se evaluó la asociación mediante razón de momios, con IC 95%. Posteriormente se realizó análisis multivariado con regresión logística ajustado donde se incluyeron las variables significativas con valor de  $p < 0.05$  en el análisis univariado. Se empleó el software SPSS versión 24.0. Se consideró un valor de  $p < 0.05$  como estadísticamente significativo.

## **7. CONSIDERACIONES BIOÉTICAS**

Este proyecto cuenta con la autorización de los Comités de Investigación y Ética del Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición Salvador Zubirán bajo el registro CONBIOÉTICA-09-CEI-011-20160627, Ref 3844.

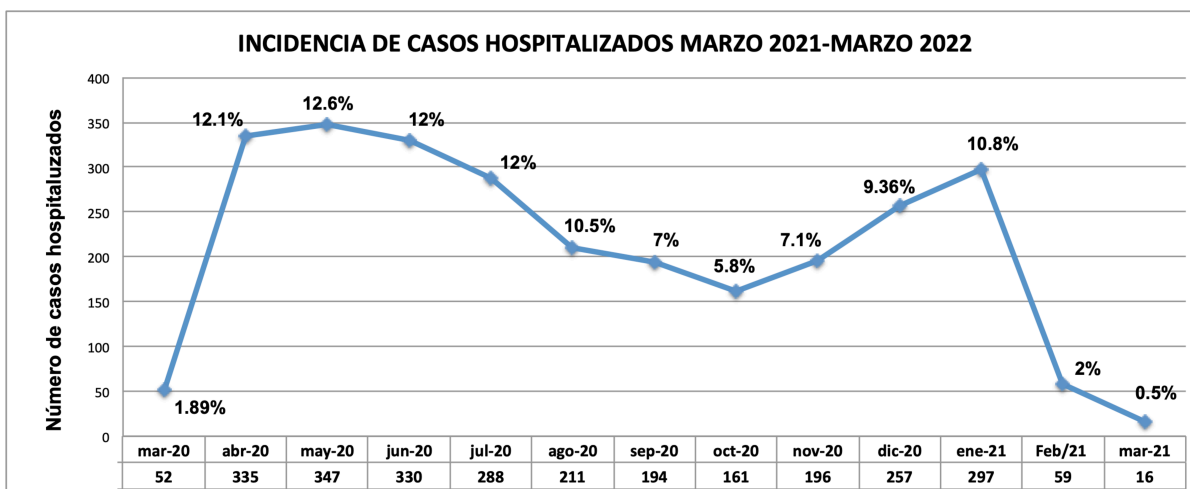
Dada la naturaleza observacional del estudio, los comités obviaron la necesidad de un consentimiento informado específico para el estudio.

## 8. RESULTADOS

### 8.1. INCIDENCIA MENSUAL DE CASOS COVID-19 POSITIVOS

Los meses con mayor incidencia de casos en el Instituto fueron entre abril y junio 2020 con un 36.7% de los casos de ésta serie. El segundo pico se presentó entre diciembre 2020 y enero 2021 con 20.2% de los casos. Posteriormente hubo una disminución del número de casos en febrero 2021 con un 2% (**Figura 2**).

**FIGURA 2.** Incidencia mensual de casos reportados desde Marzo 2020 a Marzo 2021.



### 8.2. CARACTERÍSTICAS BASALES

Se incluyeron un total de 2743 pacientes, de los cuales 2505 (91.3%) pacientes corresponden al grupo sin ERC, 100 (3.6%) pacientes al grupo de pacientes con ERC G2-G4, 102 (3.7%) pacientes del grupo de ERC G5, y 36 (1.4%) pacientes con ERC-TR. La mediana de edad del grupo fue 56 años (rango intercuartilar [RIC] 46-67), destacando que el grupo 2 presentaba la mayor edad de 63 años (RIC 51-74), mientras que los trasplantados eran los más jóvenes, con una media de 50 años (RIC 36-60) [ $p < 0.001$ ]. La mayoría de la población estuvo constituida por hombres (1681 [61%]). De la población total, 2152 pacientes tuvieron una PCR positiva para SARS-CoV-2 (**Tabla 2**).

Dentro de las comorbilidades, la presencia de diabetes mellitus se reportó en el 30% de la población sin ERC, y fue la comorbilidad principal en pacientes con ERC G2-4 con un 60%, 76% en pacientes con ERC G5, y 33 % en pacientes con TR. La historia de hipertensión arterial sistémica se encontró en 35% de la población sin ERC, 64% en el de ERC G2-4, 46% en el grupo de ERC G5, y 33% en el grupo de ERC TR. La prevalencia de obesidad en nuestra población total fue del 40%, 41% en pacientes sin ERC, 28% en el ERC G2-4, 24% en el grupo ERC G5, y 11% en el grupo ERC TR. Para el manejo de la hipertensión antes del internamiento en la población en general 8% recibían un IECA y 18% un ARA2 (Tabla 2).

**TABLA 2:** Características basales de los pacientes.

	Total n=2743	No enfermos renales crónicos n=2505	Enfermos renales crónicos KDIGO 2-4 n=100	Enfermos renales crónicos KDIGO 5 n=102	Trasplantados n=36	P
<b>Edad (años)</b>	56 (46-67)	56 (46-67)	63 (51-74)	53 (45-67)	50 (38-60)	<b>&lt;0.001</b>
<b>Hombre (%)</b>	1681 (61)	1536 (61)	67 (67)	54 (53)	24 (67)	0.186
<b>PCR Covid Positiva</b>	2152 (79)	1978 (79)	81 (81)	65 (64)	28 (78)	<b>&lt;0.001</b>
<b>IMC</b>	28.8 (25.9-32.3)	29.1 (26.0-32.5)	26.7 (24.1-30.5)	26.6 (23.5-29.3)	25.3 (22.7-30.5)	<b>&lt;0.001</b>
<b>Índice de Charlson</b>	1 (0-2)	1 (0-2)	3 (1-4)	3 (2-4)	2 (2-4)	<b>&lt;0.001</b>
<b>Diabetes Mellitus (%)</b>	831 (30)	711 (28)	61 (61)	47 (46)	12 (33)	<b>&lt;0.001</b>
<b>Hipertensión arterial (%)</b>	945 (35)	787 (31)	64 (64)	77 (76)	17 (47)	<b>&lt;0.001</b>
<b>ERC (%)</b>	248 (9)	0 (0)	100 (100)	102 (100)	36 (100)	<b>&lt;0.001</b>
<b>Obesidad (%)</b>	1101 (40)	1038 (41)	28 (28)	24 (24)	11 (31)	<b>&lt;0.001</b>
<b>Tabaquismo (%)</b>	461 (17)	426 (17)	16 (16)	17 (17)	2 (6)	0.337
<b>Ninguna comorbilidad (%)</b>	628 (23)	628 (25)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	<b>&lt;0.001</b>
<b>Uso de SRAA (%)</b>	719 (26)	610 (24)	50 (50)	44 (43)	15 (42)	<b>&lt;0.001</b>
<b>IECA (%)</b>	224 (8)	181 (7)	19 (19)	16 (16)	8 (22)	<b>&lt;0.001</b>
<b>ARA 2 (%)</b>	503 (18)	436 (17)	31 (31)	29 (28)	7 (19)	<b>&lt;0.001</b>

### 8.2.1. CARACTERÍSTICAS DE LA POBLACIÓN CON ERC Y TRR

Se recabaron los datos de 102 pacientes clasificados del grupo ERC G5, de los cuales como se mencionó previamente que el 53% eran hombres, con una mediana de edad de 53 años (RIC 47-67). Las causas principales de la ERC fueron diabetes mellitus en 46 pacientes (45.1%), seguido de etiología desconocida en 25 pacientes (24.5%) y las glomerulopatías destacaron en 13 pacientes (12.7%). La población del grupo ERC G5 en su mayoría (48%) había iniciado terapia de reemplazo renal en los 12 meses previo al ingreso, mientras 29% lo había hecho entre 1 y 5 años antes del mismo, y únicamente 9% había iniciado la terapia dialítica más de 5 años antes de su ingreso. El tipo de terapia de reemplazo renal que presentaron los pacientes previo al ingreso fue HD en 43 pacientes (42.2%), DP 15 pacientes (14.7%), trasplante renal en 6 pacientes (5.9%) y se encontraban sin TRR 38 pacientes (37.3%). Durante el internamiento 71 pacientes (69.6%) se manejaron con HD, 11 pacientes (10.8%) con DP, y 20 pacientes (19.6%) continuaron en prediálisis (**Tabla 3**).

**TABLA 3:** Características población con enfermedad renal crónica KDIGO 5.

<b>Etiología ERC</b>	<b>n=102</b>
Desconocida (%)	25 (24.5)
Diabetes Mellitus (%)	46 (45.1)
Glomerulopatías (%)	13 (12.7)
Otras causas	18 (17.6)
<b>Años de inicio de TRR (años)*</b>	
Prediálisis (%)	1 (1)
0 años (%)	49 (48)
1-5 años (%)	30 (29.4)
6-10 años (%)	13 (12.7)
11-15 años (%)	6 (5.9)
16-20 años (%)	2 (2)
>20 años (%)	1 (1)
<b>Tipo de TRR previo internamiento</b>	
Hemodiálisis (%)	43 (42.2)
Diálisis Peritoneal (%)	15 (14.7)
Trasplante renal (%)	6 (5.9)
Ninguna (%)	38 (37.3)
<b>Terapia de reemplazo renal durante internamiento</b>	
Hemodiálisis (%)	71 (69.6)
Diálisis peritoneal (%)	11 (10.8)
Ninguna (%)	20 (19.6)

### 8.3. CUADRO CLÍNICO AL INGRESO HOSPITALIZACIÓN

En cuanto a la presentación de la enfermedad por SARS-Cov2, se observaron diferencias significativas entre los grupos en manifestaciones clínicas como la presencia de fiebre, disnea, cefalea y mialgias. Los pacientes con menor frecuencia de fiebre fueron los del grupo ERC G2-4 (59%) y ERC G5 (60%) [p=0.003]. Los pacientes del grupo ERC TR presentaron menor frecuencia de disnea (61%) [p=0.009], cefalea (31%) [p=0.025]. Finalmente la presencia de mialgias tuvo menor frecuencia en la población con ERC G2-4 (18%) y G5 (18%) [p= 0.005]. Otros síntomas como tos, malestar general, diarrea o anosmia no tuvieron una diferencia estadísticamente significativa entre los grupos (**Tabla 4**).

**TABLA 4.** Síntomas al ingreso a hospitalización.

	Total n=2743	No enfermos renales crónicos n=2505	Enfermos renales crónicos KDIGO 2-4 n=100	Enfermos renales crónicos KDIGO 5 n=102	Trasplantados n=31	p
<b>Fiebre (%)</b>	1932 (70)	1789 (71)	59 (59)	60 (59)	24 (67)	<b>0.003</b>
<b>Tos (%)</b>	1994 (73)	1836 (73)	67 (67)	68 (67)	23 (64)	0.147
<b>Malestar general (%)</b>	1680 (61)	1533 (61)	62 (62)	59 (58)	26 (72)	0.503
<b>Mialgias (%)</b>	780 (28)	736 (29)	18 (18)	18 (18)	8 (22)	<b>0.005</b>
<b>Molestias faringéas (%)</b>	749 (27)	695 (28)	29 (29)	17 (17)	8 (22)	0.083
<b>Rinorrea (%)</b>	419 (15)	384 (15)	17 (17)	13 (13)	5 (14)	0.851
<b>Cefalea (%)</b>	1174 (43)	1091 (44)	41 (41)	31 (30)	11 (31)	<b>0.025</b>
<b>Disnea (%)</b>	2184 (80)	2010 (80)	78 (78)	74 (73)	22 (61)	<b>0.009</b>
<b>Diarrea (%)</b>	547 (20)	495 (20)	21 (21)	19 (19)	12 (33)	0.233
<b>Anosmia (%)</b>	382 (14)	358 (14)	11 (11)	7 (7)	6 (17)	0.141

A su ingreso al servicio de urgencias, la población total del estudio presentó una presión arterial media con una mediana de 92mmHg (RIC 83-100), sin diferencias en este parámetro entre los grupos (p= 0.490). La frecuencia respiratoria de presentación en la población incluida tuvo una mediana de 28 rpm (RIC 24-32) [p=0.013], y la mediana de saturación arterial de oxígeno fue de 83% (RIC 70-88) [p=0.006] (**Tabla 5**).

**TABLA 5.** Signos vitales al ingreso de hospitalización.

	Total n=2743	No enfermos renales crónicos n=2505	Enfermos renales crónicos KDIGO 2-4 n=100	Enfermos renales crónicos KDIGO 5 n=102	Trasplantados n=36	P
<b>TAS ingreso (mmHg)</b>	125 (111-139)	124 (111-138)	126 (110-139)	132 (110-150)	127 (112-139)	0.103
<b>TAD (mmHg)</b>	74 (68-82)	75 (68-82)	72 (60-81)	73 (65-82)	78 (70-86)	0.111
<b>TAM (mmHg)</b>	92 ( 83-100)	92 (83-100)	90 (82-100)	94 (80.3-104.1)	92 (85-101)	0.490
<b>FR (rpm)</b>	28 (24-32)	28 (24-33)	28 (23-32)	26 (22-30.7)	28 (24-32)	<b>0.013</b>
<b>SaO2 (%)</b>	83 (70-88)	83 (70-88)	81 (72-87)	81 (70-88)	87 (80-90)	<b>0.008</b>

#### 8.4. ESTUDIOS DE LABORATORIO Y GABINETE AL INGRESO

Dentro de los estudios de laboratorio al ingreso hospitalario, se observaron diferencias entre cada uno de los grupos, principalmente en los grupos con ERC. En cuanto a la biometría hemática, como era esperable el grupo de ERC G5 presentó niveles más bajos de hemoglobina (9.9g/dl, [RIC 8.3-11.5],  $p < 0.001$ ), mientras que las medianas del resto de los grupos se observaron por arriba de 13 g/dl. Los grupos ERC G5, ERC-TR se presentaron con niveles menores de linfocitos con una mediana de 525 cels/ $\mu$ l (RIC 363-769) y 505 cels/ $\mu$ l (RIC 329-670), respectivamente. No se observaron diferencias significativas en la cuenta total de leucocitos, neutrófilos o monocitos.

Según lo previsto, por las definiciones de los grupos, los niveles de creatinina sérica fueron distintos entre los mismos. La mediana de creatinina sérica en la población total fue de 0.95 mg/dL, en el grupo de ERC G2-4 fue de 2.28mg/dL (RIC 1.54-3.43), mientras que en el grupo ERC G5 fue de 9.91mg/dL (RIC 6.15-13.98). Igualmente, los valores de electrolitos séricos, así como calcio, fósforo, y marcadores de acidosis metabólica fueron distintos en los grupos estudiados (**Tabla 6**).

#### 8.4.1. MARCADORES DE INFLAMACIÓN

En cuanto a los marcadores de inflamación, no se observaron diferencias significativas en los niveles de proteína C reactiva o ferritina a la presentación. Sin embargo, los niveles de fibrinógeno fueron distintos entre grupos, con valores menores en todos los grupos con ERC en comparación con el grupo sin ERC. Por el contrario, los niveles de creatinina kinasa (CPK) fueron mayores en los grupos ERC G5 y ERC-TR. El nivel de troponina I al ingreso fue mayor en el grupo con ERC G5 (30.2ng/dL [RIC 21.0-78.4]), seguido de los grupos con ERC G2-4 (15.9 [7.2-41.8]), y el grupo ERC-TR (11.8 [7.0-21.3]). En el grupo con ERC G5, 78 (77%) de los pacientes tuvieron niveles de troponina I por encima del límite superior de referencia (**Tabla 6**).



**TABLA 6.** Estudios de laboratorios de ingreso a hospitalización.

	Total n=2743	No enfermos renales crónicos n=2505	Enfermos renales crónicos KDIGO 2-4 n=100	Enfermos renales crónicos KDIGO 5 n=102	Trasplantados n=36	P
Leucocitos (cels/μl)	8.6 (6.3-12.3)	8.6 (6.3-12.3)	8.9 (5.9-12.3)	8.6 (6.0-11.9)	6.8 (5.2-12.3)	0.157
Hemoglobina (g/dL)	15.2 (13.8-16.3)	15.3 (14.1-16.4)	13.6 (11.6-15.5)	9.9 (8.3-11.5)	14.2 (11.9-15.1)	<0.001
Plaquetas (k/μl)	231 (181-299)	232 (184-302)	216 (162-281)	215 (157-292)	221 (180-271)	0.013
Linfocitos (cels/μl)	722 (499-1,027)	742 (513-1046)	628 (403-918)	524 (363-769)	505 (329-670)	<0.001
Monocitos (cels/μl)	431 (299-614)	436 (303-618)	382 (254-596)	356 (219-511)	362 (298-512)	0.001
Neutrófilos (cels/μl)	7,265 (4,795-10898)	7,265 (4,811-10,945)	7482 (4602-10281)	7,453 (4,878-10,834)	6,141 (4136-11266)	0.572
Relación Neu/Linf	10.1 (5.7-18.2)	9.9 (5.5-17.5)	10.1 (6.2-22.9)	14.6 (7.4-23.9)	17.6 (6.6-24.1)	<0.001
Glucosa (mg/dL)	129 (107-187)	129 (108-183)	163 (102-289)	119 (99-169)	124 (100-235)	0.010
BUN (mg/dL)	18.3 (12.8-27.9)	17.2 (12.4-24.6)	46.3 (28.6-67.9)	82.4 (55.7-109.9)	38.6 (22.4-51.9)	<0.001
Creatinina (mg/dL)	0.95 (0.77-1.23)	0.91 (0.75-1.15)	2.28 (1.54-3.43)	9.91 (6.15-13.98)	1.98 (1.29-3.11)	<0.001
Sodio (mmol/L)	136 (133-138)	136 (133-138)	135 (131-138)	134 (131-138)	134 (128-136)	<0.001
Potasio (mmol/L)	4.2 (3.9-4.6)	4.1 (3.8-4.5)	4.6 (4.2-5.2)	5.0 (4.4-5.7)	4.7 (4.2-5.2)	<0.001
Cloro (mmol/L)	101 (98-104)	101 (98-104)	102 (98-106)	98 (94-102)	100 (97-107)	<0.001
CO2 (mmol/L)	22.6 (20.3-24.6)	22.8 (20.8-24.7)	18.7 (15.6-22.4)	18.1 (11.6-22.7)	18.3 (15.3-19.9)	<0.001
Calcio (mg/dL)	8.5 (8.2-8.9)	8.60 (8.2-8.9)	8.4 (7.9-8.8)	7.9 (7.4-8.6)	8.7 (8.2-9.0)	<0.001
Fósforo (mg/dL)	3.2 (2.8-3.8)	3.2 (2.8-3.7)	3.9 (3.2-4.7)	6.0 (4.3-7.9)	2.87 (2.60-3.64)	<0.001
Magnesio (mg/dL)	2.2 (1.9-2.4)	2.2 (2.0-2.4)	2.2 (2.0-2.4)	2.2 (1.8-2.6)	1.84 (1.62-1.97)	<0.001
Bilis totales (mg/dL)	0.62 (0.47-0.84)	0.63 (0.48-0.86)	0.53 (0.37-0.77)	0.44 (0.35-0.52)	0.55 (0.44-0.74)	<0.001
Bilis dir (mg/dL)	0.18 (0.12-0.26)	0.18 (0.13-0.26)	0.15 (0.10-0.28)	0.11 (0.07-0.16)	0.17 (0.11-0.20)	<0.001
ALT (U/L)	34 (22-53)	35 (23-54)	22 (15-35)	18 (11-30)	22 (16-47)	<0.001
AST (U/L)	39 (27-59)	40 (28-60)	36 (24-52)	28 (19-46)	31 (20-53)	<0.001
FA (U/L)	89 (70-117)	88 (70-116)	96 (67-130)	97 (74-144)	88 (66-111)	0.065
Albúmina (g/dL)	3.6 (3.3-3.9)	3.6 (3.3-4.0)	3.3 (2.8-3.6)	3.4 (3.0-3.7)	3.7 (3.4-4.0)	<0.001
Globulinas (g/dL)	3.2 (2.9-3.5)	3.2 (2.9-3.5)	3.2 (2.8-3.6)	3.0 (2.7-3.4)	2.9 (2.7-3.2)	<0.001
CPK (U/L)	90 (52-195)	90 (51-188)	90 (57-205)	124 (67-298)	107 (47-214)	0.003
DHL (U/L)	358 (274-485)	360 (276-486)	347 (251-484)	361 (259-498)	277 (220-374)	0.007
PCR (mg/dL)	14.7 (7.9-21.7)	14.6 (7.9-21.7)	14.9 (10.6-23.6)	15.7 (7.6-20.9)	12.9 (4.4-21.2)	0.621
Ferritina (ng/dL)	564 (295-1008)	565 (297-1003)	517 (248-1255)	607 (302-1,324)	475 (233-721)	0.259
Troponinas (pg/mL)	6.4 (3.8-17.9)	6.10 (3.6-14.1)	15.9 (7.2-41.8)	30.2 (21.0-78.4)	11.8 (7.0-21.3)	<0.001
TnI>20	636 (23)	504 (20)	44 (44)	78 (77)	10 (28)	<0.001
Fibrinógeno (mg/dL)	655 (483-785)	657 (485-788)	632 (453-752)	620 (448-780)	594 (441-715)	0.024
Dímero D (ng/dL)	875 (527-1549)	845 (515-1484)	1256 (646-2064)	1,341 (914-2,871)	899 (518-1185)	<0.001
pH	7.45 (7.42-7.48)	7.46 (7.43-7.48)	7.40 (7.36-7.44)	7.37 (7.29-7.44)	7.41 (7.35-7.43)	<0.001
PO2 (mmHg)	67.5 (55.9-83.4)	67 (55.9-82.7)	74.8 (57.0-94.0)	71.6 (53.5-94.4)	68.5 (58.3-81.7)	0.065
PCO2 (mmHg)	30.4 (27.4-33.5)	30.5 (27.7-33.6)	28.0 (24.6-30.5)	28.60 (21.1-32.6)	27.5 (22.5-30.5)	<0.001
HCO3 (mmol/L)	21.5 (19.4-23.4)	21.7 (19.7-23.6)	17.1 (15.2-21.2)	16.1 (10.6-21.8)	16.4 (13.9-19.9)	<0.001
Lactato (mmol/L)	1.3 (1.0-1.9)	1.3 (1.0-1.9)	1.3 (0.9-2.1)	1.1 (0.8-1.9)	1.0 (0.8-1.3)	<0.001
SO2 (%)	94 (90-97)	94 (90-97)	94 (89-97)	94 (85-97)	94 (91-97)	0.700
FiO2 (%)	36 (28-60)	36 (28-60)	40 (28-60)	40 (28-60)	33 (30-60)	0.790
PaFi	196 (114-269)	196 (114-268)	190 (126-308)	193 (108-303)	226 (125-276)	0.767
SaFi	259 (158-341)	261 (158-344)	238 (157-336)	242 (156-323)	283 (162-326)	0.389

#### 8.4.2. ESTUDIOS DE IMAGEN AL INGRESO

En la gran mayoría de los pacientes, la tomografía de tórax mostró imágenes de neumonía que involucraron más de un lóbulo e involucro bilateral. En cuanto al porcentaje de afectación, se observaron diferencias significativas entre los grupos de estudio. Menos pacientes con ERC G5 y ERC-TR tuvieron un grado de afección mayor del 50% del parénquima pulmonar, en comparación con el grupo de pacientes sin ERC y ERC G2-4 (**Tabla 7**).

**TABLA 7.** Hallazgos tomográficos en pacientes internados por neumonía asociada a COVID-19.

	Total n=2742	No enfermos renales crónicos n=2505	Enfermos renales crónicos KDIGO 2-4 n=100	Enfermos renales crónicos KDIGO 5 n=102	Trasplantados n=36	P
<b>Lóbulos dañados</b> 1 2	7 (0.3) 2735 (99.7)	6 (0.2) 2499 (99.8)	1 (1) 99 (99)	0 (0) 102 (100)	0 (0) 36 (100)	<b>0.0001</b>
<b>Afección uni o bilateral pulmones</b> Unilateral Bilateral	7 (0.3) 2735 (99.7)	6 (0.2) 2498 (99.8)	0 (0) 36 (100)	0 (0) 102 (100)	0 (0) 36 (100)	<b>0.0001</b>
<b>Porcentaje afectado</b> <25% 26-50% >50%	190 (7) 791 (29) 1762 (64)	172 (7) 711 (28) 1622 (65)	9 (9) 26 (26) 65 (65)	7 (7) 38 (37) 57 (56)	2 (6) 16 (44) 18 (50)	<b>0.0001</b>

#### 8.5. PUNTAJES DE GRAVEDAD AL INGRESO HOSPITALIZACIÓN

Se calcularon las diferentes escalas de gravedad a los pacientes a su ingreso al servicio de urgencias. Se encontraron diferencias significativas entre los grupos estudiados en el puntaje ABC-GOALS y el puntaje COVID-GRAM, con puntajes superiores en los grupos con ERC G2-G4 y ERC G5, en comparación con la población sin ERC. Igualmente, el puntaje COVID-GRAM fue mayor en los grupos con ERC G2-4 (**Tabla 8**).

**TABLA 8.** Puntajes de gravedad y pronóstico al momento del ingreso a hospitalización.

	Total n=2743	No enfermos renales crónicos n=2505	Enfermos renales crónicos KDIGO 2-4 n=100	Enfermos renales crónicos KDIGO 5 n=102	Trasplantados n=36	P
SCORE NEWS (puntos)	7 (6-8)	7 (6-8)	8 (6-9)	7 (6-8)	7 (7-9)	0.339
SCORE SOFA (puntos)	1 (1-1)	1 (1-1)	1 (1-1)	1 (1-1)	1 (1-1)	0.988
Abc SCORE (puntos)	8 (5-10)	8 (5-10)	9 (6-11)	9 (6-11)	7 (4-10)	<b>0.002</b>
Guangzhou Institute Prediction score (puntos)	132 (111-154)	130 (110-153)	151 (132-181)	147 (129-169)	128 (114-160)	<b>&lt;0.001</b>

## 8.6. SALA REQUERIDA DE ACUERDO A GRAVEDAD CONTRA SALA REAL DE INTERNAMIENTO DE LOS PACIENTES

La población total del estudio estuvo hospitalizada por una mediana de 7 días (RIC 4-13). No se observaron diferencias significativas en los días de hospitalización entre los grupos de estudio. Así mismo, tampoco se observaron diferencias entre los grupos en los días transcurridos entre el ingreso hospitalario y el ingreso a UCI, ni en los días transcurridos entre el inicio de síntomas al momento de ingreso a la misma (**Tabla 9**).

**TABLA 9.** Duración de la hospitalización y lugar de internamiento.

	Total n=2743	No enfermos renales crónicos n=2505	Enfermos renales crónicos KDIGO 2-4 n=100	Enfermos renales crónicos KDIGO 5 n=102	Trasplantados n=36	P
Días hospitalizados	7 (4-13)	7 (4-13)	7 (4-11)	9 (6-15)	9 (5-14)	0.107
Días desde síntomas a ingreso UCI	10 (7-14)	11 (7-14)	9 (6-13)	9 (5-13)	11 (5-18)	0.145
Días ingreso hospitalario a UCI	1 (0-3)	1 (0-3)	1 (0-4)	1 (0-4)	3 (0-6)	0.578
Sala ameritada						0.371
Hospitalización	1604 (59)	1461 (58)	54 (54)	67 (66)	22 (61)	
UCI	1139 (42)	1044 (42)	46 (46)	35 (34)	14 (39)	
Sala en que se internó paciente						<b>0.001</b>
Hospitalización	1829 (67)	1665 (67)	70 (70)	71 (70)	23 (64)	
UCI	603 (22)	572 (23)	15 (15)	10 (9.8)	6 (17)	
Urgencias	311 (11)	268 (11)	15 (15)	21 (21)	7 (19)	

Con base a los resultados de los puntajes de gravedad se estratificó a los pacientes en el área de hospitalización que en condiciones óptimas hubiesen requerido y aquella donde fueron internados, dependiendo de la decisión de sus médicos a cargo. Las salas consideradas fueron las camas del área de UCI, urgencias y de hospitalización.

En total, el número de pacientes que ameritaron UCI fueron 1139 (42%). De ellos, 1044 pacientes (42%) en el grupo sin ERC, 46 pacientes (46%) en el grupo con ERC G2-4, 35 pacientes (34%) del grupo ERC G5, y 14 pacientes (39%) en el grupo ERC-TR. En el análisis multivariado, el grupo con ERC G5 se comportó como un predictor para no ser seleccionado para ingresar a UCI con una razón de riesgo (HR) de 0.25, 95%CI 0.14-0.49,  $p < 0.001$ , en comparación con el grupo sin ERC (**Tabla 10**).

**TABLA 10.** Análisis de regresión de Cox para requerimiento de UCI. Análisis multivariado

	HR	95% CI	P-value
Edad	1.017	1.010-1.025	<0.001
Sexo	1.295	1.055-1.590	0.014
Diabetes	1.326	1.072-1.639	0.009
ERC no	1.000	referencia	Referencia
ERC KDIGO 3-4	0.703	0.413-1.198	0.196
<b>ERC KDIGO 5</b>	<b>0.257</b>	<b>0.136-0.486</b>	<b>&lt;0.001</b>
ERC - trasplante	1.509	0.656-3.471	0.333
Disnea	1.444	1.114-1.873	0.006
IMC, por kg/m <sup>2</sup>	1.037	1.019-1.056	<0.001
DHL, por cada 100U/dL	1.354	1.265-1.448	<0.001
PCR, por cada mg/dL	1.038	1.026-1.050	<0.001
Tnl anormal, vs no	1.691	1.305-2.191	<0.001
Dimero D, por 1000	0.994	0.989-1.000	0.058
S/F ratio, por cada 100	0.535	0.468-0.613	<0.001
Razón N/L	1.022	1.015-1.030	<0.001
SOFA	1.120	1.016-1.235	0.023
Dexametasona	0.791	0.649-0.965	0.021

Las salas de internamiento para la población total fueron la UCI en 603 (22%) pacientes, hospitalización general en 1829 (67%), y urgencias en 311 (11%) pacientes. Se observaron diferencias estadísticamente significativas entre los grupos estudiados, con un mayor porcentaje de pacientes de la población sin ERC internados en la UCI (**Tabla 9**). Dado el menor porcentaje de pacientes de todos los grupos con ERC ingresados en UCI, el uso de vasopresores en estos grupos fue también menor en comparación con el grupo sin ERC (**Tabla 11**).

El uso de dexametasona como tratamiento protocolizado de COVID-19 se inició a partir del mes de julio de 2020. En total, 1494 (55%) pacientes recibieron este tratamiento. De ellos, 1346 (54%) correspondieron al grupo sin ERC, 64 pacientes (64%) al grupo ERC G2-4, 59 pacientes (57%) al grupo ERC G5, y 25 pacientes (69%) al grupo ERC con trasplante renal ( $p=0.047$  entre grupos). (**Tabla 11**)

**Tabla 11.** Requerimiento de medicamentos e intubación orotraqueal.

	Total n=2743	No enfermos renales crónicos n=2505	Enfermos renales crónicos KDIGO 2-4 n=100	Enfermos renales crónicos KDIGO 5 n=102	Trasplantados n=36	P
<b>Intubación</b>	603 (22)	572 (23)	15 (15)	10 (9.8)	6 (17)	<b>0.002</b>
<b>Vasopresores (n=2705)</b>	507 (19)	480 (19)	14 (14)	8 (8)	5 (14)	<b>0.016</b>
<b>Dexametasona</b>	1494 (55)	1346 (54)	64 (64)	59 (57)	25 (69)	<b>0.047</b>

## 8.7. MORTALIDAD

La tasa de mortalidad cruda en el total de la población fue de 789 pacientes (29%). El mayor porcentaje de mortalidad se observó en el grupo de ERC G2-G4 (42%), seguida del grupo ERC-TR (33%), sin ERC (28%), y la menor mortalidad se observó en el grupo ERC G5 con o sin TRR ( $p=0.025$  entre grupos) (**Figura 3A**).

En total, 395 (14%) pacientes fallecieron recibiendo tratamiento en áreas de hospitalización y técnicamente en espera de ingreso a UCI, correspondiendo al 50% del total de muertes registradas. Se observaron diferencias significativas en el porcentaje de pacientes que fallecieron en espera de UCI entre los diversos grupos de estudio. Del grupo ERC G5, 21 de las 28 muertes totales (75%) ocurrieron en espera de UCI. Lo mismo ocurrió en 8 de los 12 pacientes (66%) con ERC-TR, 18 de 42 (43%) de los pacientes con ERC G2-G4, y 348 de 707 (49%) de los pacientes del grupo sin ERC (**Tabla 12**).

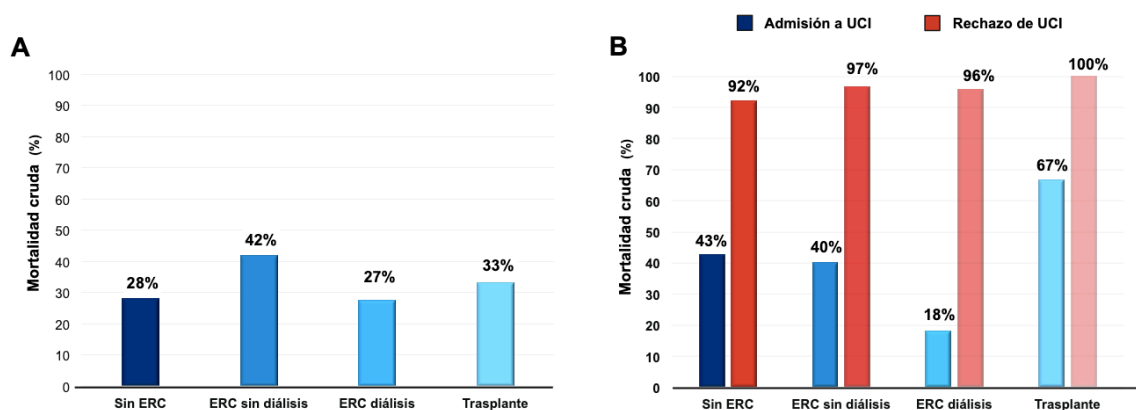
**Tabla 12.** Mortalidad por grupo de pacientes y lugar de defunción

	Total n=2743	No enfermos renales crónicos n=2505	Enfermos renales crónicos KDIGO 2-4 n=100	Enfermos renales crónicos KDIGO 5 n=102	Trasplantados n=36	P
<b>Defunción (%)</b>	789 (29)	707 (28)	42 (42)	28 (27)	12 (33)	<b>0.025</b>
<b>Lugar ocurrencia</b>						<b>&lt;0.001</b>
<b>No murió</b>	1954 (71)	1798 (72)	58 (58)	74 (73)	24 (67)	
<b>UCI</b>	257 (9)	244 (10)	6 (6)	1 (0.98)	4 (11)	
<b>Espera UCI</b>	395 (14)	348 (14)	18 (18)	21 (20.5)	8 (22)	
<b>DNI</b>	95 (4)	81 (3)	11 (11)	3 (3)	0 (0)	
<b>Muerte Súbita</b>	42 (2)	32 (1)	7 (7)	3 (3)	0 (0)	

Como es esperable, la mortalidad de los pacientes en espera de ingreso a UCI fue mayor en comparación con aquellos finalmente ingresados a esta sala. Como puede observarse en la **Figura 3B**, las tasas de mortalidad fueron mayores al 90% en todos los grupos de estudio para aquellos pacientes en lista de espera

de ingreso a UCI, mientras que las tasas de mortalidad variaron entre 18 a 67% en aquellos finalmente ingresados.

**FIGURA 3.** A) Mortalidad cruda por grupos estudiados (frecuencias %). B) Mortalidad cruda por grupos estudiados que tuvieron acceso a UCI contra pacientes que ameritaban UCI y se mantuvieron en lista de espera.



Se realizó un análisis de regresión de Cox para analizar los factores de riesgo asociados a muerte y se identificaron los siguientes: mayor edad (HR 1.036, IC 1.031-1.041,  $p < 0.001$ ), sexo masculino (HR 1.196, IC 95% 1.029-1.389,  $p = 0.019$ ), hipertensión arterial (HR 1.507, IC 1.306-1.736,  $p < 0.001$ ), y diabetes mellitus (HR 1.385, IC 95% 1.199-1.599,  $p < 0.001$ ).

El análisis ajustado de mortalidad para los subgrupos de estudio tomando como referencia al grupo sin ERC mostró una mayor mortalidad en el grupo con ERC G2-G4 (HR 1.678, IC95% 1.245-2.262,  $p < 0.001$ ). Por otra parte, no se encontraron diferencias en mortalidad ajustada en los grupos con ERC G5 (HR 0.803, IC95% 0.543-1.188,  $p = 0.273$ ), y pacientes con ERC con trasplante renal (HR 0.879, IC 95% 0.438-1.765,  $p = 0.717$ ) (**Tabla 12**).

**TABLA 13. Análisis de regresión de Cox para mortalidad.**

	<b>HR</b>	<b>95% CI</b>	<b>Valor P</b>
Edad, por años	1.036	1.031-1.041	<b>&lt;0.001</b>
Masculino, vs femenino	1.196	1.029-1.389	<b>0.019</b>
Antecedente tabaquismo	0.959	0.792-1.161	0.667
Índice Charlson, puntaje	1.183	1.143-1.225	<b>&lt;0.001</b>
Diabetes, vs no	1.385	1.199-1.599	<b>&lt;0.001</b>
Hipertensión, vs no	1.507	1.308-1.736	<b>&lt;0.001</b>
Obesidad, vs no	0.875	0.758-1.010	0.069
ERC	1.175	0.938-1.472	0.161
Sin ERC	1.000	Referencia	Referencia
ERC KDIGO G2-4	1.678	1.245-2.262	<b>0.001</b>
ERC KDIGO-G5	0.803	0.543-1.188	0.273
Trasplante renal	0.879	0.438-1.765	0.717
Uso previo IECA, vs no	1.352	1.074-1.701	<b>0.010</b>
Uso previo ARA-2, vs no	1.276	1.077-1.513	<b>0.005</b>
Días síntomas a hosp	1.012	1.000-1.024	<b>0.041</b>
Fiebre, vs no	0.847	0.730-0.984	<b>0.029</b>
Tos, vs no	0.841	0.723-0.979	<b>0.026</b>
Malestar general, vs no	1.083	0.939-1.251	0.274
Mialgias, vs no	0.812	0.691-0.954	<b>0.012</b>
Molestias faríngeas, vs no	0.764	0.648-0.901	<b>0.001</b>
Rinorrea, vs no	1.009	0.830-1.228	0.926
Cefalea, vs no	0.674	0.581-0.781	<b>&lt;0.001</b>
Disnea, vs no	1.326	1.084-1.623	<b>0.006</b>
Diarrea, vs no	0.733	0.603-0.891	<b>0.002</b>
Anosmia, vs no	0.573	0.443-0.741	<b>&lt;0.001</b>
IMC, por kg	0.995	0.983-1.007	0.389
TAS, por mmHg	0.998	0.994-1.001	0.170
TAD, por mmHg	0.990	0.985-0.996	<b>0.001</b>
TAM, per mmHg	0.992	0.987-0.997	<b>0.002</b>
Frec. Respiratoria, por rpm	1.028	1.021-1.035	<b>&lt;0.001</b>
SaO2, por 1%	0.971	0.967-0.975	<b>&lt;0.001</b>
NEWS, per puntaje	1.170	1.128-1.214	<b>&lt;0.001</b>



## 9. DISCUSIÓN

Estudios previos han documentado que los pacientes con ERC son más susceptibles de padecer complicaciones graves y un mayor riesgo de mortalidad secundario a la infección por SARS-CoV2 <sup>(34,35)</sup>. Sin embargo, hasta el momento los estudios de ERC y COVID-19 son escasos en población latina y se enfocan más en desenlaces de la población en TRR, específicamente HD. Este es el primer estudio en población mexicana, que incluyó durante un año pacientes con requerimientos de hospitalización por neumonía asociada a COVID-19, logrando una cohorte grande y heterogénea de enfermos renales crónicos desde KDIGO G2-4, G5 y hasta pacientes con trasplante renal.

En nuestra cohorte encontramos como factores de riesgo para mortalidad tener una edad avanzada, sexo masculino, diabetes e hipertensión arterial sistémica, sin embargo el tener ERC no implicó un mayor riesgo. Dentro de las subpoblaciones de ERC, se demostró que tener un KDIGO G2-4 presentan un mayor mortalidad en comparación con aquellos pacientes KDIGO G5 y con trasplante renal. Esta diferencia pudiera ser condicionada al hecho de que la población con mayor edad fueron los del grupo KDIGO G2-4. Además cabe destacar que la mayor parte de la población de ERC KDIGO G5 habían iniciado TRR menos de 12 meses a su ingreso. Un punto importante es que casi la mitad de la población total ameritaron atención en UCI, sin embargo un porcentaje bajo pudieron acceder a ella por la saturación hospitalaria, que coincidió con los picos de la pandemia a nivel nacional. Por lo anterior, el acceso o no a una cama en UCI tuvo un gran impacto en la mortalidad. Se observó que padecer ERC se comportó como un predictor para no ingresar a UCI. No se encontraron cambios en la mortalidad de nuestra población de ERC al introducirse el uso de dexametasona.

En cuanto a la presentación clínica, en general las manifestaciones fueron similares en todos los grupos y únicamente la fiebre se presentó con mayor frecuencia en los pacientes con ERC KDIGO G2-4 y G5. Tras evaluar los diferentes estudios de laboratorio no hubo diferencias entre los grupos, salvo las esperadas por las definiciones de los pacientes con ERC. En cuanto a los

marcadores de inflamación únicamente se observaron niveles más altos de CPK y troponina I en el grupo de ERC KDIGO G5.

Hasta la fecha los estudios publicados de cohortes o poblaciones hospitalizadas con COVID-19, reportan que entre 3 al 5% de los pacientes hospitalizados padecen ERC <sup>(36)</sup>. En estas poblaciones, los factores de riesgo para neumonía grave por COVID-19 son: edad avanzada, sexo masculino, las comorbilidades comunes como diabetes e hipertensión arterial <sup>(54)</sup>.

La ERC se ha descrito como un factor de riesgo para mortalidad por COVID-19. Uno de los estudios más grandes con una población de 10926 pacientes, multicéntrico, realizado en Inglaterra con la plataforma electrónica de pacientes con COVID-19: *OpenSAFELY*, encontró que tener ERC con TFG 30-60 ml/min/1.73m<sup>2</sup> presenta un HR 1.56 (IC 95%1.49–1.63), TFG <30ml/min/1.73m<sup>2</sup> presenta HR 3.48 (IC 95% 3.23–3.75) y antecedente de TRR tiene HR 3.69 (IC 95% 3.09–4.39), estos riesgos son mayores que los asociados a diabetes mellitus por si sola<sup>(55)</sup>.

Otro estudio similar al nuestro, realizado en Turquía informo que la tasa de mortalidad de los pacientes con ERC, incluyendo los admitidos en UCI y los hospitalizados, fue de 39.4% (IC 95% 33.9–45.2). En el grupo de pacientes en HD, la mortalidad fue de 25.4% (IC 95% 23.9-34.5, p<0.001), trasplantados renales de 21% (IC 95% 13.2-30.8, p<0.002) en comparación de los controles sin ERC con mortalidad del 8% (IC 95% 5.8-10.8, p<0.001)<sup>(56)</sup>. En contraste en el meta-análisis de Henry *et al.* no se encontró a la ERC como un predictor significativo para gravedad, cuando analizaron individualmente los estudios, sin embargo al analizar los datos agrupados, hubo una asociación a neumonía por COVID-19 grave, sin alcanzar una significancia estadística [OR 3.03 (IC 95%1.09–8.47),  $I^2 = 0.0\%$ ,  $p = 0.84$ ]<sup>(42)</sup>.

Flythe *et al.* reportaron que los pacientes con ERC son más susceptibles a enfermedad grave por SARS-CoV-2, con una importante respuesta inflamatoria sistémica, trombosis y falla multiorgánica<sup>(38)</sup>. Si bien la población con ERC llega a presentar niveles más elevados de biomarcadores de inflamación al momento de ingreso, hasta el momento no se han llevado a cabo estudios que den seguimiento durante la hospitalización con dichos marcadores en pacientes con ERC, que pudiesen predecir un peor cuadro clínico o desenlace. En cuanto al relativo estado de inmunosupresión de estos pacientes, se ha informado que no hay diferencias en cuanto a la activación de linfocitos NK y linfocitos T CD3 + al comparar a los pacientes en TRR y de aquellos sin TRR<sup>(52)</sup>.

Finalmente este estudio realza la importancia de la elevada prevalencia de ERC en la población general, ya que tuvimos una prevalencia considerable de pacientes que desconocían padecerla en etapas tempranas, lo cual se clasificó con base a los criterios establecidos por las guías KDIGO 2012. De los pacientes con ERC avanzada, KDIGO G5, poco más de un tercio no contaban con algún tipo de TRR, sin embargo durante su hospitalización tuvieron requerimientos dialíticos con HD, la principal modalidad en nuestra población a nivel intrahospitalario. Un estudio realizado por Cheng *et al.*, reportaron alteraciones renales en 710 pacientes hospitalizados por neumonía asociada a COVID-19, presentaron un 27% albuminuria macroscópica, 44% con proteinuria y 27% con elevación de azoados, además que estos pacientes presentaron cambios crónicos por imagen de tomografía computarizada sin que los pacientes se conocieran como enfermos renales crónicos <sup>(57)</sup>.

Una de las limitantes más importantes del estudio es que se trata de una cohorte retrospectiva, con la consecuente falta o pérdida de datos de algunos pacientes. Además, como parte de la pandemia y emergencia nacional, un porcentaje considerable de casos fueron excluidos del estudio, al ser trasladado a otros hospitales, por la limitada disponibilidad de camas de UCI, debido a la saturación hospitalaria del Instituto. Por lo anterior, muchos pacientes no contaron con 24 horas de atención dentro del Instituto y se desconocen los desenlaces de

los mismos. Adicionalmente, el tamaño de la muestra no fue homogénea para los cuatro grupos, con una menor cantidad de pacientes con trasplante renal. Otra limitante es que nuestro estudio es unicéntrico, un centro de tercer nivel restringido al área Metropolitana de la Ciudad de México, lo cual puede no ser extrapolada a otras áreas con menor densidad poblacional e incluso a otros centros que cuenten con menor disponibilidad de recursos o con poblaciones diferentes.

Se requerirán más estudios prospectivos para valorar el desenlace de los pacientes con ERC y que padecieron neumonía por COVID-19. Otro aspecto importante que deberá valorarse es la calidad de vida, la potencial progresión de la enfermedad renal y los requerimientos de TRR, ya que esto tendrá un gran impacto en la salud pública nacional. Otro aspecto interesante a explorar, ante el actual contexto de vacunación será la persistencia o no de anticuerpos neutralizantes en esta población y la incidencia de casos posteriores.

## **10. CONCLUSIONES**

La evidencia emergente indica que la ERC tanto en etapas tempranas como avanzadas y los pacientes con trasplante renal que padecen infección por SARS-CoV2, presentan un cuadro de mayor gravedad y una mayor tasa de mortalidad, sin embargo el principal impacto en la mortalidad de nuestra población fue sin duda la sobresaturación en el pico de la pandemia en nuestro centro y otros de nuestra ciudad y la limitada disponibilidad de camas con un ventilador en terapia intensiva.

## **12. ABREVIACIONES**

**SARS-CoV-2:** coronavirus 2

**PCR-RT:** reacción en cadena de la polimerasa tiempo real

**ERC:** Enfermedad renal crónica

**TRR:** Terapia de reemplazo renal

**HD:** hemodiálisis

**DP:** diálisis peritoneal

**TR:** trasplante renal

**OR:** odds ratio

**HR:** hazzard ratio

**PCR:** proteína C reactiva

**DHL:** deshidrogenasa láctica

**PK:** creatin fosfoquinasa

**SIRA:** síndrome de insuficiencia respiratoria del adulto

**NK:** natural killer

**UCI:** unidad de cuidados críticos

**RIQ:** rango intercuartilar

## REFERENCIAS

1. Emanuel EJ, Persad G, Upshur R, et al. Fair Allocation of Scarce Medical Resources in the Time of Covid-19. *N Engl J Med*. March 2020. doi:10.1056/NEJMs2005114
2. Johns Hopkins University coronavirus resource center. <https://coronavirus.jhu.edu/map.html>. Accessed May 8, 2020.
3. Portolés J, Marques M, López-Sánchez P, et al. Chronic kidney disease and acute kidney injury in the COVID-19 Spanish outbreak. *Nephrol Dial Transplant*. 2020;35(8):1353-1361. doi:10.1093/ndt/gfaa189
4. Gok M, Cetinkaya H, Kandemir T, et al. Chronic kidney disease predicts poor outcomes of COVID-19 patients. *Int Urol Nephrol*. 2021:1-8. doi:10.1007/s11255-020-02758-7
5. Chen R, Liang W, Jiang M, et al. Risk factors of fatal outcome in hospitalized subjects with coronavirus disease 2019 from a nationwide analysis in China. *Chest*. April 2020. doi:10.1016/j.chest.2020.04.010
6. Richardson S, Hirsch JS, Narasimhan M, et al. Presenting Characteristics, Comorbidities, and Outcomes Among 5700 Patients Hospitalized With COVID-19 in the New York City Area. *JAMA*. April 2020. doi:10.1001/jama.2020.6775
7. Bhatraju PK, Ghassemieh BJ, Nichols M, et al. Covid-19 in Critically Ill Patients in the Seattle Region — Case Series. *N Engl J Med*. March 2020. doi:10.1056/nejmoa2004500
8. Grasselli G, Pesenti A, Cecconi M. Critical Care Utilization for the COVID-19 Outbreak in Lombardy, Italy: Early Experience and Forecast during an Emergency Response. *JAMA - J Am Med Assoc*. 2020. doi:10.1001/jama.2020.4031
9. Quah P, Li A, Phua Mortality rates of patients with COVID-19 in the intensive care unit: a systematic review of the emerging literature. *Crit Care*. 2020; 24(1):285. <https://doi.org/10.1186/s13054-020-03006-1> PMID: 32498689
10. Jager KJ, Kramer A, Chesnaye NC, et al. Results from the ERA-EDTA Registry indicate a high mortality due to Covid-19 in dialysis patients and kidney transplant recipients across Europe. *Kidney Int* 2020; doi:10.1016/j.kint.2020.09.006.
11. Huang C, Wang Y, Li X, et al. Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China. *Lancet*. 2020;395:497–506.
12. Olivas-Martínez A, Cárdenas-Fragoso JL, Jiménez JV, et al. In-hospital mortality from severe COVID-19 in a tertiary care center in Mexico City; causes of

death, risk factors and the impact of hospital saturation. *PLoS One*. 2021;16(2 February). doi:10.1371/journal.pone.0245772

13. Chen N, Zhou M, Dong X, et al. Epidemiological and clinical characteristics of 99 cases of 2019 novel coronavirus pneumonia in Wuhan, China: a descriptive study. *Lancet*. 2020;395(10223):507-513. doi:10.1016/S0140-6736(20)30211-7

14. Wu C, Chen X, Cai Y, et al. Risk Factors Associated with Acute Respiratory Distress Syndrome and Death in Patients with Coronavirus Disease 2019 Pneumonia in Wuhan, China. *JAMA Intern Med*. 2020. doi:10.1001/jamainternmed.2020.0994

15. Chen R, Liang W, Jiang M, et al. Risk Factors of Fatal Outcome in Hospitalized Subjects With Coronavirus Disease 2019 From a Nationwide Analysis in China. *Chest*. 2020;158(1):97-105. doi:10.1016/j.chest.2020.04.010

16. Guan WJ, Liang WH, He JX, Zhong NS. Cardiovascular comorbidity and its impact on patients with COVID-19. *Eur Respir J*. 2020;55(6). doi:10.1183/13993003.01227-2020

17. Guan W, Liang W, Zhao Y, et al. Comorbidity and its impact on 1590 patients with COVID-19 in China: a nationwide analysis. *Eur Respir J*. 2020;55(5):2000547. doi:10.1183/13993003.00547-2020

18. Yang L, Liu J, Zhang R, et al. Epidemiological and clinical features of 200 hospitalized patients with corona virus disease 2019 outside Wuhan, China: A descriptive study. *J Clin Virol*. 2020;129. doi:10.1016/j.jcv.2020.104475

19. Qiang Z, Wang B, Garrett BC, Rainey RP, Superko HR. Coronavirus disease 2019: a comprehensive review and meta-analysis on cardiovascular biomarkers. *Curr Opin Cardiol*. 2021;36(3):367-373. doi:10.1097/hco.0000000000000851

20. Thomson RJ, Hunter J, Dutton J, et al. Clinical characteristics and outcomes of critically ill patients with COVID-19 admitted to an intensive care unit in London: A prospective observational cohort study. *PLoS One*. 2020;15(12 December). doi:10.1371/journal.pone.0243710

21. Peng S, Chen J, Zhang W, et al. The role of chest CT quantitative pulmonary inflammatory index in the evaluation of the course and treatment outcome of COVID-19 pneumonia. *Sci Rep*. 2021;11(1). doi:10.1038/s41598-021-87430-5

22. Liang W, Liang H, Ou L, et al. Development and Validation of a Clinical Risk Score to Predict the Occurrence of Critical Illness in Hospitalized Patients with COVID-19. *JAMA Intern Med*. 2020;180(8). doi:10.1001/jamainternmed.2020.2033



23. Mejía-Vilet JM, Córdova-Sánchez BM, Fernández-Camargo DA, Méndez-Pérez RA, Morales-Buenrostro LE, Hernández-Gilsoul T. A risk score to predict admission to the intensive care unit in patients with Covid-19: the ABC-GOALS score. *Salud Publica Mex.* 2020;63(1):1-11. doi:10.21149/11684
24. Horby P, Lim WS, Emberson JR, Mafham M, Bell JL, Linsell L, et al . Dexamethasone in hospitalized patients with COVID-19: Preliminary Report. The RECOVERY Collaboratives Group *N Engl J Med* 2020;.DOI: 10,1056.
25. Horby P, Lim WS, Emberson JR, Mafham M, Bell JL, Linsell L, et al. Dexamethasone in hospitalized patients with Covid-19.The RECOVERY Collaboratives Group *N Engl J Med* 2021; 384:693-704.
26. OMS. Panel de información de la OMS sobre la enfermedad por coronavirus (COVID-19) Ginebra, Organización Mundial de la Salud 2020 septiembre.
27. Luyckx VA, Tonelli M, Stanifer JW. The global burden of kidney disease and the sustainable development goals. *Bull World Health Organ* 2018;96:414–422C.
28. Tamayo-y Orozco JA, Lastiri-Quirós HS. La enfermedad renal crónica en México. Hacia una política nacional para enfrentarla. México: Academia Nacional de Medicina de México; 2016.
29. GBD 2017 Incidence 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.
30. The Novel Coronavirus Pneumonia Emergency Response Epidemiology Team. Vital Surveillances: The Epidemiological Characteristics of an Outbreak of 2019 Novel Coronavirus Disease (COVID-19)—Chinese, 2020.
31. Huang C, Wang Y, Li X, et al. Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China. *Lancet.* 2020;395:497–506.
32. Alberici F, Delbarba E, Manenti C, et al. Management of patients on dialysis and with kidney transplantation during the SARS-CoV-2 (COVID-19) pandemic in Brescia, Italy. *Kidney Int Rep.* 2020;5:580–585.
33. Martínez-Rueda AJ, et al. Community- and Hospital-Acquired Acute Kidney Injury in COVID-19: Different Phenotypes and Dismal Prognosis. *Blood Purif.* 2021 Mar 19:1-11. doi: 10.1159/000513948.

34. Adapa S, Chenna A, Balla M, et al. COVID-19 Pandemic Causing Acute Kidney Injury and Impact on Patients With Chronic Kidney Disease and Renal Transplantation. *J Clin Med Res*. 2020;12(6):352-361. doi:10.14740/jocmr4200
35. Centers for Disease Control and Prevention. <https://www.cdc.gov/coronavirus/2019-ncov/need-extra-precautions/people-with-medical-conditions.html>.
36. Richardson S, Hirsch JS, Narasimhan M, et al. Presenting Characteristics, Comorbidities, and Outcomes Among 5700 Patients Hospitalized With COVID-19 in the New York City Area. *JAMA*. April 2020. doi:10.1001/jama.2020.6775
36. Akchurin O, Meza K, Biswas S, et al. COVID-19 in Patients with CKD in New York City. *Kidney360*. 2021;2(1):63-70. doi:10.34067/kid.0004142020
37. Portolés J, Marques M, López-Sánchez P, et al. Chronic kidney disease and acute kidney injury in the COVID-19 Spanish outbreak. *Nephrol Dial Transplant*. 2020;35(8):1353-1361. doi:10.1093/ndt/gfaa189
38. Flythe JE, Assimon MM, Tugman MJ, et al. Characteristics and Outcomes of Individuals With Pre-existing Kidney Disease and COVID-19 Admitted to Intensive Care Units in the United States. *Am J Kidney Dis*. 2021;77(2):190-203.e1. doi:10.1053/j.ajkd.2020.09.003
39. Williamson EJ, Walker AJ, Bhaskaran K, et al. Factors associated with COVID-19-related death using OpenSAFELY. *Nature*. 2020;584(7821):430-436. doi:10.1038/s41586-020-2521-4
40. Sánchez JE, Pérez M, et al. Situación de la infección por SARS-CoV-2 en pacientes en tratamiento renal sustitutivo. Informe del Registro COVID-19 de la Sociedad Española de Nefrología (SEN). *Nefrología*. 2020 May-June; 40(3): 272–278.
41. Esposito P, Russo R, Conti N, et al. Management of COVID-19 in hemodialysis patients: The Genoa experience. *Hemodial Int*. 2020.
42. Henry BM, Lippi G. Chronic kidney disease is associated with severe coronavirus disease 2019 (COVID-19) infection [e-pub ahead of print]. *Int Urol Nephrol*.
43. Guan WJ, Ni ZY, Hu Y, Liang WH, Ou CQ, He JX, et al. Clinical characteristics of coronavirus disease 2019 in China. *N Engl J Med*. 2020.
44. Ferrey AJ, Choi G, Hanna RM, Chang Y, Tantisattamo E, Ivaturi K, et al. A case of novel coronavirus disease 19 in a chronic hemodialysis patient presenting

with gastroenteritis and developing severe pulmonary disease. *Am J Nephrol*. 2020;1–6.

45. Alberici F, Delbarba E, Manenti C, et al. 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.

46. Goicoechea M, Sánchez Cámara LA, Macías N, et al. COVID-19: clinical course and outcomes of 36 maintenance hemodialysis patients from a single center in Spain. *Kidney Int*. 2020;98:27–34.

47. de Meester J, de Bacquer D, Naesens M, Meijers B, Couttenye MM, de Vriese AS. Incidence, characteristics, and outcome of COVID-19 in adults on kidney replacement therapy: A regionwide registry study. *J Am Soc Nephrol*. 2021;32(2):385-396. doi:10.1681/ASN.2020060875

48. Carlson N, Nelveg-Kristensen KE, Freese Ballegaard E, et al. Increased vulnerability to COVID-19 in chronic kidney disease. *J Intern Med*. 2021;2:1-13. doi:10.1111/joim.13239

49. Baragettia I, Essawyc B, Fiorina P: Targeting Immunity in End-Stage Renal Disease. *Am J Nephrol* 2017;45:310–319.

50. Vaziri ND, Pahl MV, Crum A, Norris K. Effect of uremia on structure and function of immune system. *J Ren Nutr*. 2012;22:149–56.

51. Afzali B, Edozie FC, Fazekasova H, Scotta C, Mitchell PJ, Canavan JB, Kordasti SY, Chana PS, Ellis R, Lord GM, John S, Hilton R, Lechler RI, Lombardi G: Comparison of regulatory T cells in hemodialysis patients and healthy controls: implications for cell therapy in transplantation. *Clin J Am Soc Nephrol* 2013; 8:1396–1405.

52. Arslan H, Musabak U, Ayvazoglu Soy EH, et al. Incidence and Immunologic Analysis of Coronavirus Disease (COVID-19) in Hemodialysis Patients:A Single-Center Experience. *Exp Clin Transplant*. 2020;18(3):275-283.

53. Dudreuilh C, Kumar N, Moxham V, et al. De-isolation of COVID-19–positive hemodialysis patients in the outpatient setting: a single-center experience. *Kidney Int*. 2020;98:236–237.

54. Gao, Y. D., et al. (2021). Risk factors for severe and critically ill COVID-19 patients: A review. *Allergy*, 76(2), 428–455.

55. Williamson, E.J., Walker, A.J., Bhaskaran, K. *et al*. Factors associated with COVID-19-related death using OpenSAFELY. *Nature* **584**, 430–436 (2020). <https://doi.org/10.1038/s41586-020-2521-4>

56. Ozturk S, et al. Mortality analysis of COVID-19 infection in chronic kidney disease, haemodialysis and renal transplant patients compared with patients without kidney disease: a nationwide analysis from Turkey. *Nephrol Dial Transplant*. 2020 Dec 4;35(12):2083-2095. doi: 10.1093/ndt/gfaa271.

57. Cheng Y, Luo R, Wang K, et al.: Kidney disease is associated with in-hospital death of patients with COVID- 19. *Kidney Int*. 2020, 97:829-838. 10.1016/j.kint.2020.03.005