



GOBIERNO DE LA  
CIUDAD DE MÉXICO



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

SECRETARÍA DE SALUD DE LA CIUDAD DE MÉXICO  
DIRECCIÓN DE FORMACIÓN, ACTUALIZACIÓN MÉDICA E  
INVESTIGACIÓN  
HOSPITAL DE ESPECIALIDADES "DR. BELISARIO DOMÍNGUEZ"

CURSO UNIVERSITARIO DE ESPECIALIZACIÓN EN  
**MEDICINA INTERNA**

**"PRUEBAS SEROLÓGICAS DE FUNCIÓN RENAL BASAL COMO  
BIOMARCADORES PRONÓSTICOS EN PACIENTES  
HOSPITALIZADOS POR COVID-19 EN EL HOSPITAL DE  
ESPECIALIDADES DR. BELISARIO DOMÍNGUEZ"**

TRABAJO DE INVESTIGACIÓN  
CLÍNICA

PRESENTADO POR  
**MARTÍNEZ HERNÁNDEZ MARÍA FERNANDA**

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

DIRECTOR DE TESIS:  
**DR. ALEJANDRO HERNÁNDEZ MARTÍNEZ**

CIUDAD DE MÉXICO, 2021.



Universidad Nacional  
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

**Biblioteca Central**



**UNAM – Dirección General de Bibliotecas**  
**Tesis Digitales**  
**Restricciones de uso**

**DERECHOS RESERVADOS ©**  
**PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL**

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

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



GOBIERNO DE LA  
CIUDAD DE MÉXICO



**“Pruebas Serológicas De Función Renal Basal Como Biomarcadores  
Pronósticos En Pacientes Hospitalizados Por COVID-19 En El  
Hospital De Especialidades Dr. Belisario Domínguez”**

Autor: Martínez Hernández María Fernanda

Vo.Bo.

**Dra. Gabriela Olguín Contreras**

Profesor Titular del Curso de Especialización en Medicina Interna

Vo.Bo.

**Dra. Lilia Elena Monroy Ramírez de Arellano**

Directora de Formación, Actualización Médica e Investigación.

Secretaría de Salud de la Ciudad de México



SECRETARÍA DE SALUD DE LA  
CIUDAD DE MÉXICO

DIRECCIÓN DE FORMACIÓN,  
ACTUALIZACIÓN MÉDICA E  
INVESTIGACIÓN



GOBIERNO DE LA  
CIUDAD DE MÉXICO



**Vo.Bo.**

**Dr. Alejandro Hernández Martínez**

Director de Tesis

Jefe del Servicio de Medicina Interna, Hospital de Especialidades Dr.  
Belisario Domínguez

Índice	
Resumen	2
I. Introducción	3
II. Marco Teórico y Antecedentes	3
2.1 Epidemiología	3
2.2 Fisiopatología	4
2.3 Transmisión	5
2.4 Presentación Clínica	6
2.5 Laboratorio y Gabinete	7
2.6 COVID-19 y el riñón	9
2.7 Pruebas de función renal y COVID-19	11
III. Planteamiento del Problema	13
IV. Justificación	14
V. Hipótesis	14
VI. Objetivo General	14
VII. Objetivos Específicos	14
VIII. Metodología	14
8.1 Tipo de estudio	15
8.2 Población de estudio	15
8.3 Muestra	15
8.4 Tipo de muestreo y estrategia de reclutamiento	15
8.5 Variables	16
8.6 Mediciones e Instrumentos de Medición	19
8.7 Análisis Estadístico de los datos	20
IX. Implicaciones éticas	20
X. Resultados	22
XI. Análisis de Resultados	27
XII. Discusión	28
XIII. Conclusiones	29
XIV. Bibliografía	30
Índice de Tablas	
Tabla 1. Características generales y mortalidad	22
Tabla 2. Variables ordinales de riesgo y mortalidad	23
Índice de Figuras	
Figura 1. Variables ordinales de riesgo y mortalidad	24
Figura 2. Curvas de sobrevivencia de Kaplan Meier	25
Anexo	
Anexo I. Solicitud de exención de Consentimiento informado	35

## Resumen

La COVID-19, es la enfermedad responsable de la pandemia iniciada en marzo del 2020, ocasionada por el Coronavirus 2 del Síndrome Respiratorio Agudo Severo (SARS-CoV-2), identificado por primera vez en diciembre del 2019 como causante de neumonía atípica en China. Este virus posee una proteína distintiva, conocida como *Spike* o *S* que le otorga la capacidad de unirse a un receptor expresado en sitios específicos del sistema respiratorio y digestivo, así como en los riñones, donde puede producir daño que puede ser evidenciado clínicamente.

En el caso específico de los riñones, existen distintas hipótesis en torno a la patogénesis asociada a la COVID-19, sin embargo, el desenlace común luego de su daño, suele ser adverso. Es por esto que, el objetivo de este estudio fue identificar la frecuencia de presentación de alteraciones basales en las pruebas serológicas de función renal en los pacientes hospitalizados por COVID-19 en el Hospital de Especialidades Dr. Belisario Domínguez y la relación que guardan con la presentación de desenlaces adversos en el curso de la enfermedad, buscando información que pueda ser traspalada al resto de la población mexicana.

Se trata de un estudio clínico, observacional, de cohorte retrospectivo, de carácter descriptivo, analítico, conducido en un solo centro. Se incluyeron 182 pacientes hospitalizados en el servicio de Medicina Interna del Hospital de Especialidades Dr. Belisario Domínguez, con prueba confirmatoria de infección por SARS-CoV-2, en el período comprendido entre 01 de abril del 2020 y el 31 de marzo del 2021. 123 de los incluidos fueron hombres, con una edad promedio de 57 años, mostrando una edad mayor en aquellos fallecidos, con significancia estadística comprobada. El 31.3% tenía diagnóstico de Diabetes Mellitus tipo 2 y 34.6% de Hipertensión Arterial Sistémica, ambos de menos de 15 años de evolución. El síntoma más frecuente fue tos, seguido por fiebre, cefalea y diarrea, mostrando un tiempo promedio transcurrido desde el inicio de síntomas hasta la solicitud de atención médica de 8 días y, una vez hospitalizados, un promedio de estancia de 10 días, sin diferencia entre grupos, ni asociación de ésta con mortalidad o requerimiento de apoyo mecánico ventilatorio.

Respecto a las pruebas bioquímicas, se observó una tendencia a la elevación en los valores séricos de ácido úrico, creatinina, urea, nitrógeno uréico y/o relación BUN/creatinina entre el grupo de pacientes fallecidos, sin encontrar asociaciones estadísticamente significativas con un desenlace fatal, requerimiento de apoyo mecánico ventilatorio o estancia intrahospitalaria prolongada. Sin embargo, destaca el hallazgo de los valores cuantitativos de albúmina como factor protector para requerimiento de apoyo mecánico ventilatorio y valores séricos basales disminuidos de ácido úrico asociados con un incremento en los días de estancia intrahospitalaria, cuyo mecanismo de acción constituye un área de oportunidad para la investigación en el contexto de COVID-19.

## INTRODUCCIÓN

La enfermedad por Coronavirus 2019 o COVID-19, por sus siglas en inglés, es responsable de la pandemia iniciada en marzo del 2020 [25] ocasionada por el Coronavirus 2 del Síndrome Respiratorio Agudo Severo (SARS-CoV-2), identificado por primera vez en diciembre del 2019 como causante de neumonía atípica en el municipio de Wuhan, provincia de Hubei, China. Paulatinamente logró esparcirse por el mundo y su desarrollo, manifestaciones y complicaciones han sido objeto de estudio.

El SARS-CoV-2, es un virus ácido ribonucleico (ARN) monocatenario positivo, tiene un diámetro de 60 nm a 140 nm y posee una proteína distintiva en su pared, llamada proteína *Spike* o proteína *S*, misma que le confiere al virus la apariencia de corona [23]. Adicionalmente, esta proteína, posee la capacidad de unirse al receptor de la enzima convertidora de angiotensina 2 (ACE-2), promovida por la serina proteasa transmembrana tipo 2 (TMPRSS2, por sus siglas en inglés), mismas que se expresan en los neumocitos tipo II, condicionando la afectación pulmonar característica de la enfermedad [49]. Sin embargo, la expresión de la Enzima Convertidora de Angiotensina 2 (ACE-2) también se ha observado en el hígado, estómago, íleon, colon, esófago y particularmente en los riñones [49].

En el caso específico de los riñones, existen distintas hipótesis en torno a la patogénesis asociada a la COVID-19, entre las que se incluye el daño citopático directo, daño inmunomediado, iatrogenia, rhabdomiólisis, alteraciones en la microcirculación renal, coagulación intravascular diseminada y/o la combinación de varias [11]. Derivado de ésta, se ha identificado la presencia de manifestaciones clínicas y/o bioquímicas, observadas como alteraciones en las pruebas de función renal, desarrollo de lesión renal aguda y/o requerimiento de terapia sustitutiva de la función renal, asociándose todas ellas, en mayor o menor medida, a eventos adversos y/o mortalidad [2,13,24].

En México no existe información suficiente en torno a la presentación de disfunción renal y su asociación con el pronóstico de los pacientes, en ausencia de criterios diagnósticos de lesión renal aguda, en el contexto de COVID-19. Sin embargo, en el resto del mundo se ha resaltado de manera significativa su relevancia y asociación con desenlaces adversos, por lo que generar conocimiento respecto a su frecuencia, impacto y manejo, resulta de vital importancia para mejorar el pronóstico de nuestra población.

### I. MARCO TEÓRICO Y ANTECEDENTES

#### 2.1 Epidemiología

El Coronavirus 2 del Síndrome Respiratorio Agudo Severo (SARS-CoV-2), causante de la enfermedad COVID-19, fue declarado así por la Organización Mundial de la Salud (OMS) el 11 de febrero del 2020. Dicho evento fue precipitado por la identificación de una serie de casos de neumonía de etiología desconocida en diciembre del 2019, en el municipio de Wuhan, provincia de Hubei, China, cuyo agente etiológico, según lo reportado por el Centro Chino para el Control y Prevención de Enfermedad, correspondía

a un nuevo coronavirus [48]. Fue entonces, que el 30 de enero del 2020, la OMS declaró dicho brote, objeto de una Emergencia de Salud Pública de Importancia Internacional (ESPII) mismo que, para el 11 de marzo del 2020, se convirtió en el responsable de la *pandemia* que presenciamos el año 2020 [25].

Desde la actualización de la Organización Panamericana de la Salud y la Organización Mundial de la Salud sobre COVID-19 publicada el 15 de octubre del 2020, entre el 18 de septiembre del 2020 y el 13 de octubre del 2020 se notificaron un total de 37, 704, 153 casos acumulados confirmados de COVID-19, incluyendo 1, 079, 029 defunciones. Mismos que se atribuyen, de acuerdo con su ubicación geográfica, en un 48% (10, 004, 044 casos) de los casos confirmados y 55% (592, 561 muertes) del total de las defunciones a la región de las Américas [26].

Los primeros casos de infección por SARS-CoV-2 en México, fueron reportados a finales de febrero del 2020, el primero en la Ciudad de México, el 28 de febrero del 2020 y, horas más tarde un nuevo caso en Sinaloa, compartiendo como único vínculo, un viaje reciente a Italia. Sin embargo, tras 10 meses de exposición al patógeno, en México se reportan 1, 168, 395 casos confirmados y 109, 456 defunciones, con un porcentaje de hombres positivos para infección por SARS CoV-2 del 49.26% y con 22.22% de pacientes totales con requerimiento de atención intrahospitalaria [8].

## 2.2 Fisiopatología

Los coronavirus son una familia de virus grades, de una única cadena de ARN, que infectan a seres humanos y otros mamíferos, tales como perros, gatos, aves de corral, cerdos, entre otros y cuando lo hacen, causan afecciones respiratorias, gastrointestinales y/o neurológicas [41]. Los coronavirus más comunes en la práctica clínica son: 229E, OC43, NL63 y KHU1, mismos que son responsables de causar resfriado común en pacientes inmunocompetentes. SARS-CoV-2 es el tercer coronavirus que ha causado enfermedad severa en humanos en las últimas 2 décadas [48]. El primer coronavirus que causó enfermedad severa fue el Síndrome respiratorio agudo severo o SARS, por sus siglas en inglés, mismo que se piensa tuvo origen en Foshan, China y fue el causante de la pandemia de SARS-CoV en los años 2002-2003 [47]. El segundo, fue el coronavirus causante del Síndrome Respiratorio del Medio Oriente o MERS por sus siglas en inglés, que surgió en la península arábiga en el año 2012 [46].

El SARS-CoV-2 tiene un diámetro de 60nm a 140nm y posee unas proteínas distintivas en forma de espículas (proteína *Spike*), que miden de 9 a 12 nm, dándole al virus la apariencia de corona. Comparte el 79% de su genoma con el SARS- CoV y 50% con MERS-CoV y su organización genómica es similar a la de otros virus del género betacoronavirus [23]. A través de recombinaciones y variaciones genéticas, los coronavirus se adaptan e infectan nuevos organismos. Se cree que los murciélagos constituyen en reservorio natural del SARS-CoV-2, pero se sugiere que la infección es adquirida por humanos vía un huésped intermedio, tal como el pangolín [38].



En las etapas tempranas de la infección, SARS-CoV-2 ataca a las células del epitelio nasal y bronquial así como a los neumocitos, a través de su proteína estructural *Spike* o S que se une al receptor de la enzima convertidora de angiotensina 2 (ACE2) [16]. La serina proteasa transmembrana tipo 2 (TMPRSS2, por sus siglas en inglés) presente en la célula del huésped, promueve la adhesión al receptor de la ACE2, activando la proteína S del SARS- CoV-2, lo que permite la entrada del coronavirus a las células objetivo. La ACE2 y el TMPRSS2 se expresan particularmente en las células epiteliales alveolares tipo II [49], lo que confiere al SARS- CoV-2 la capacidad de ocasionar alteraciones a nivel del aparato respiratorio. Similar a lo que ocurre en otras infecciones respiratorias como influenza, la linfopenia severa puede presentarse en pacientes con COVID19 cuando el SARS- CoV-2 infecta y mata linfocitos T. Por otro lado, la respuesta inflamatoria sistémica desencadenada por la invasión viral, que involucra tanto a la respuesta inmune innata como adaptativa, altera la linfopoyesis y aumenta la apoptosis linfocitaria.

En etapas posteriores de la infección, al acelerarse la replicación viral, se compromete la integridad de la barrera epitelial- endotelial. Además de las células epiteliales, el SARS COV2 afecta a las células endoteliales de los capilares pulmonares, acentuando la respuesta inflamatoria y promoviendo la llegada de monocitos y neutrófilos a este tejido. Estudios de reportes de autopsias han mostrado engrosamiento difuso de la pared alveolar con infiltración de células mononucleares y macrófagos en el espacio aéreo, en adición a endotelitis [44]. Al desarrollarse, la infiltración por células mononucleares y el edema intersticial dan la apariencia de opacidades en vidrio despolido que caracterizan en patrón tomográfico de la infección por SARS- CoV-2. El edema pulmonar que ocurre en los espacios alveolares con la consiguiente formación de membranas hialinas da como resultado la fase temprana del síndrome de distrés respiratorio. En conjunto, la disrupción de la barrera endotelial, la transmisión de oxígeno alvéolo-capilar disfuncional y la alteraciones en la difusión de oxígeno, constituyen las características centrales de la COVID-19 [44].

### 2.3 Transmisión

La principal ruta de transmisión del virus ha sido de humano a humano, sin embargo, en algunas series, se reporta una transmisión inferior al 2% consecuencia del contacto directo de con animales salvajes infectados [12]. El medio vital de transmisión son las gotas de flügge, provenientes de las secreciones respiratorias y el contacto directo con las mismas, durante el habla, la tos o el estornudo. La convivencia prolongada con una persona infectada (encontrarse a <2 metros de distancia por al menos 15 minutos) o exposiciones más breves a individuos sintomáticos (aquellos que tosen o estornudan) se asocian con un mayor riesgo de contraer el patógeno, mientras que la interacción breve con pacientes asintomáticos implica una menor probabilidad de contagio [6]. La adquisición del virus a partir del contacto con superficies contaminadas se ha postulado como otra vía de contagio, sin embargo, su comprobación permanece pendiente. La transmisión puede ocurrir vía aerosoles diseminados en el aire, sin embargo, ésta

constituye una fuente de infección cuestionable, fuera de estudios de laboratorio, puesto que la existencia de aerosoles desprendidos de actividades biológicas (tos, estornudo o habla) o la detección de ácido nucléico en el aire, no significa que las pequeñas partículas diseminadas sean infecciosas [41]. La transmisión vertical ha sido confirmada, mientras que la transmisión fecal-oral hasta el momento carece de evidencia concisa para su comprobación [45].

La transmisión del SARS-CoV-2 a través del contacto con objetos inertes, es difícil de interpretar puesto que aún se desconoce la dosis mínima del virus que puede iniciar la infección. La carga viral parece ser capaz de permanecer en superficies impermeables, tales como acero o plástico, en comparación con aquellas permeables como el cartón o el papel, sin embargo, se cree que el porcentaje de virus detectado en todas las superficies decrece rápidamente pasadas 48 a 72 horas [39].

La capacidad de contagio de la COVID-19, surge principalmente después del inicio de la enfermedad, presentando un pico tras la acentuación en su severidad [17]. La carga viral dentro de las vías respiratorias superiores parece tener un pico al momento de la aparición de los síntomas y la diseminación del virus ocurre alrededor del segundo y tercer día previos al inicio de la sintomatología, es por esto que se considera que los portadores asintomáticos y presintomáticos son capaces de transmitir el virus [14]. Se ha postulado que las infecciones no documentadas pueden constituir hasta el 79% de los casos notificados, debido a la elevada transmisibilidad del virus durante la enfermedad leve o el período asintomático [20].

## 2.4 Presentación Clínica

El período de incubación, es decir el tiempo que transcurre desde la exposición al SARS-CoV-2 hasta el inicio de la sintomatología, tiene una media de aproximadamente 5 días, con un rango que va desde los 2 a los 7 días, dependiendo de la serie [12,19]. Aproximadamente el 97% de los individuos que desarrollarán síntomas, lo harán dentro de los primeros 11.5 días de la infección [19].

La infección por SARS COV2, desde su descripción inicial, se ha caracterizado por dar pie a distintos patrones de enfermedad [12]. Muchos pacientes con COVID-19 han presentado compromiso del sistema respiratorio, cuyos síntomas más frecuentes incluyen la presencia de fiebre y tos. Algunos otros síntomas comunes incluyen alteraciones olfativas y/o gustativas, disnea, fatiga y/o producción de esputo, odinofagia y cefalea [43]. Si bien es cierto que la mayoría de los pacientes presentan enfermedad leve a moderada, 5-10% de ellos pueden progresar a enfermedad severa o crítica, cursando con neumonía, sepsis e insuficiencia respiratoria aguda [18,41]. Los casos de enfermedad severa pueden ocurrir desde las etapas iniciales de infección, sin embargo, las observaciones clínicas, señalan que existe un modelo de progresión de 2 pasos, en los que inicia con una enfermedad leve a moderada, seguida de un empeoramiento del patrón respiratorio alrededor de los 9-12 días del inicio de la sintomatología [18]. La fiebre ha sido descrita como el síntoma predominante en todos los pacientes, con series que

lo reportan en casi el 50% de los pacientes de manera inicial, elevando su presentación hasta >85% en pacientes que requirieron hospitalización. El rango de temperatura, dentro del 42-47.1% de estos pacientes, fue de 38.1-39.0°C. Los grados más elevados de temperatura (>39.0°C) así como la presencia de disnea y anorexia, fueron condiciones más comunes dentro de los pacientes en condición crítica [12].

Un estudio de 331 298 pacientes positivos para COVID-19 en México, desarrollado a partir de información del Sistema de Vigilancia Epidemiológica de Enfermedades Respiratorias Virales, constituido por datos de 475 unidades de monitoreo a lo largo del territorio mexicano, tanto del sector público como privado; mostró un requerimiento de atención médica intrahospitalaria en el 29% [29], así como presencia de comorbilidades importantes como hipertensión (20.0%), obesidad (19.20%) y diabetes mellitus (16.2%), cuyas muertes asociadas a las mismas, fueron de 42.9%, 24.8% y 37.3% respectivamente. 23% de los casos exhibidos presentaron neumonía y 74.8% de éstos, no sobrevivieron. Alrededor del 8% y 10% de todos los pacientes hospitalizados requirieron atención en una Unidad de Cuidados Intensivos y apoyo mecánico ventilatorio, respectivamente, lo que condicionó una elevada mortalidad, con 50.7% y 70.9%, respectivamente.

En otra cohorte mexicana de un centro hospitalario del tercer nivel de atención, se incluyeron 309 pacientes, de los cuales 169 no requirieron atención intrahospitalaria. La mediana de edad fue de 43 años, con un rango que iba desde los 11 hasta los 92 años, el 59.2% eran hombres, 39.6% tenían sobrepeso y la misma proporción padecía obesidad. La mediana del tiempo desde el inicio de los síntomas hasta la búsqueda de atención hospitalaria fue de 5 días, con un rango de 0-24 días. Los síntomas reportados fueron tos, cefalea, fiebre, malestar general y mialgias, en ese orden de frecuencia. En comparación con los pacientes que no requirieron atención intrahospitalaria, aquellos que lo hicieron, fueron mayores (mediana de edad de 49 vs. 39 años) y tenían más comorbilidades: diabetes mellitus 22.9% vs. 5.3% e hipertensión arterial sistémica 32.1% vs. 9.5%. Respecto a la exploración física, los pacientes hospitalizados tuvieron valores menores de oximetría capilar (mediana de SpO<sub>2</sub>: 89% vs. 94%), elevación en la frecuencia cardíaca (media de frecuencia cardíaca de 101.39 vs. 91.38 latidos por minuto) y elevación en la frecuencia respiratoria (mediana de frecuencia respiratoria de 22 vs. 19 respiraciones por minuto [27]).

Las complicaciones más frecuentemente documentadas de COVID-19 incluyen al síndrome de distrés respiratorio agudo, arritmias, choque séptico, lesión cardíaca aguda, miocarditis, síndrome coronario agudo, miocardiopatía, lesión respiratoria aguda y lesión renal aguda, entre otras [43].

## 2.5 Laboratorio y Gabinete

Al momento de la admisión hospitalaria, la biometría hemática ha reportado linfocitopenia (recuento total de linfocitos <1.0 x 10<sup>9</sup>/L ) en más del 80% de los pacientes, trombocitopenia (cifras menores a 150 000 plaq/dL) en más del 30% y leucopenia

(recuento menor a 4.5 K/ $\mu$ L) en más del 30%, asociado a elevaciones significativas de los reactantes de fase aguda [12], con incremento en los valores de proteína C reactiva (definido como > 10 mg/L), reportado hasta en el 100% de los pacientes de algunas series [31], así como valores de Dímero D superiores a la normalidad (> 0.50  $\mu$ g/mL) en más del 97% de los mismos. Otros hallazgos descritos comúnmente incluyen descenso en las cifras de albúmina (valores inferiores a 3.5 g/dL) en más del 75% de los pacientes, así como elevación en los valores de deshidrogenasa láctica (> 170 UI/L) reportada en alrededor del 57% de los pacientes e incremento en la velocidad de sedimentación globular en más del 40% de la población reportada [33]. En lo que respecta a coagulopatía, se ha reportado una modesta prolongación en los tiempos de protrombina en hasta el 5% de los pacientes [36]. Sin embargo, cualquiera de los parámetros ya mencionados es inespecífico y puede presentarse en diversas enfermedades severas que incluyan o no neumonía [50].

Respecto a los estudios de gabinete, la radiografías de tórax, suelen mostrar compromiso por neumonía con un patrón de afectación bilateral e imagen de vidrio esmerilado, en aproximadamente el 72% de los pacientes [33], mientras que la tomografía computada simple de tórax, cuando se realiza, ha mostrado alteraciones en más del 80% de los enfermos, siendo la opacidad en vidrio despulido y las consolidaciones parchadas, los hallazgos más frecuentes, considerando que éstas son más posibles de encontrar cuánto más severa es la enfermedad, e incluso así, se han reportado casos de neumonía severa sin alteraciones radiológicas en menos del 3% de este grupo [12]. Las opacidades halladas en las imágenes tomográficas suelen tener bordes pobremente definidos y broncograma aéreo, así como engrosamiento interlobular, septal y/o de la pleura adyacente [3]. En las etapas tempranas de la enfermedad, se aprecian alteraciones en un pequeño porcentaje de los individuos con COVID-19. Una evolución rápida en la presencia de anormalidades en la tomografía computada puede ocurrir en las primeras 2 semanas tras el inicio de la sintomatología, decreciendo paulatinamente conforme avanza el tiempo [41]. El curso clínico de la enfermedad puede dividirse en 4 etapas, de acuerdo a los hallazgos encontrados en la tomografía computada simple [34]. En la primera etapa, previo al inicio de los síntomas, se observan opacidades en vidrio despulido con una conformación habitualmente unilateral y multifocal. En la segunda etapa (<1 semana del inicio de los síntomas), las lesiones prontamente se presentan de manera bilateral y difusa, considerando esta etapa como un período de transición a la consolidación. En la tercera etapa (1-2 semanas tras el inicio de los síntomas) el patrón en vidrio despulido permanece, con una definición más clara de las consolidaciones. Adicionalmente, pueden empezar a observarse cambios intersticiales que se consideran como el desarrollo inicial de fibrosis. En la cuarta y última etapa (2-3 semanas tras el inicio de los síntomas) los patrones de consolidación y mixto son los más habituales y las opacidades en vidrio despulido comienzan a reducirse, mientras que la consolidación se absorbió gradualmente en los pacientes que evolucionaron hacia la recuperación [34].

## 2.6 COVID-19 y el riñón

La expresión de la Enzima Convertidora de Angiotensina 2 (ACE-2) se ha observado en los pulmones, pero también en el hígado, estómago, íleon, colon, esófago y los riñones [49]. Esta información, asociada a la evidencia de aparición de lesión renal aguda, disfunción miocárdica y/o alteraciones gastrointestinales durante el desarrollo y progresión de COVID-19, han llevado a la teoría de que el SARS-CoV-2, es capaz de infectar estos órganos. Sin embargo, la posibilidad de que el virus sea capaz de replicarse en estos órganos, causar daño y condicionar la diseminación sistémica del mismo, no ha sido confirmada.

Zou y colaboradores, han estratificado el riesgo de distintos órganos de acuerdo a su expresión de ACE2, considerando a los riñones como órganos de vulnerabilidad elevada para la infección por SARS-CoV-2 [49].

Qi y colaboradores, a través de estudios de secuenciación de ARN celular, han demostrado que la ACE2 se expresa en el riñón, particularmente en las células tubulares proximales (~82%) y en menor proporción en las células del túbulo colector, las células tubulares distales y el epitelio glomerular parietal (8%) [32].

En otro estudio, Pan y colaboradores, identificaron la co-expresión genética, a niveles particularmente elevados, de la ACE-2 y la serina proteasa transmembrana tipo 2 (TMPRSS2, por sus siglas en inglés), en podocitos y células rectangulares tubulares proximales [28].

Otros hallazgos importantes incluyen la presencia, observada mediante microscopía electrónica, de la proteína de nucleocápside de SARS-CoV-2 en estructuras tubulares renales, así como partículas similares al virus en podocitos y células tubulares epiteliales [9].

En conjunto, esta información sugiere que el virus es capaz de causar lesión renal aguda (LRA) a través de un efecto citopático directo en las células renales. En particular, es posible que el virus que el virus entre al riñón a partir de la invasión inicial de los podocitos, logrando así, acceso a la luz tubular y, por consiguiente, a las células del túbulo proximal, donde puede unirse a la ACE-2 [1]. Sin embargo, el origen de la disfunción renal sea condicionada por daño directo o secundario a procesos sistémicos desencadenados por el virus, permanece pendiente de ser definido.

Diao y colaboradores [9], han observado que el daño renal asociado a COVID-19, se trata de una necrosis tubular aguda inducida directamente por la replicación del SARS-CoV-2, pero también influenciada por los mecanismos de inmunidad que se provocan a partir del daño celular que éste causa. Existen estudios histopatológicos de muestras obtenidas por autopsia de pacientes que padecieron COVID-19 y alteraciones de la función renal, en las que se muestran antígenos virales en el citoplasma de las células tubulares, así como una presencia importante de macrófagos CD68<sup>+</sup> en la zona túbulo-intersticial y depósitos de C5B-9, un complejo formado por partículas del complemento,

en el borde apical en cepillo de las células tubulares epiteliales. Esto sugiere que las citocinas proinflamatorias derivadas de macrófagos en el túbulo-intersticio y los mecanismos mediados por complemento, que surgen del daño celular, son partícipes del daño a nivel túbulo-intersticial. Por otro lado, pese a la infiltración del tejido infectado por células de la respuesta inmune que buscan contener la replicación viral, la hiperactivación de estas células de respuesta inmune puede conducir a fibrosis, apoptosis de células epiteliales y causar daño de la microvasculatura [11].

Otros estudios sugieren que la Lesión Renal Aguda en pacientes con síndrome agudo respiratorio severo (SARS) resulta de condiciones patogénicas específicas, tales como el síndrome de liberación de citocinas, y no de la replicación viral activa en el riñón [37]. La tormenta de citocinas está asociada a un proceso inflamatorio originado en un sitio local que se esparce a través de la circulación sistémica. Este proceso inflamatorio puede causar disfunción orgánica, particularmente cuando el edema tisular condiciona un aumento en la presión extravascular y, por tanto, un decremento en la perfusión tisular. Prontamente, se inician procesos compensatorios reparadores, tras el comienzo de la inflamación, mismos que en ocasiones son suficientes para reestablecer la funcionalidad del órgano o tejido en cuestión. Sin embargo, cuando el proceso inflamatorio daña estructuras tisulares locales, la reparación de éstas conlleva fibrosis, ocasionando una disfunción permanente del órgano. De hecho, se sabe que cuando ocurre la tormenta de citocinas, el sistema inmune puede no ser capaz de eliminar al SARS-CoV-2, pero puede matar células normales y así causar daño a los órganos [28].

En adición a la manifestación de la tormenta de citocinas, en las infecciones pulmonares severas, frecuentemente se requiere apoyo mecánico ventilatorio. Esto predispone a la aparición de sepsis o choque séptico y, por tanto, al uso de fármacos inotrópicos. Es por esto que, en pacientes con COVID-19 o síndrome de distrés respiratorio agudo, es posible que la hipotensión persistente y la vasoconstricción inducida por inotrópicos, participen en el decremento de la tasa de filtración glomerular seguida de necrosis tubular aguda [7].

Los estudios más recientes apoyan las teorías de un origen multifactorial para el daño renal en COVID-19. Por su parte, Su y colaboradores [35], en su estudio de muestras renales obtenidas por autopsia, identificaron la presencia de cilindros pigmentados en los túbulos renales, así como niveles elevados de creatinin-fosfoquinasa, probablemente atribuibles a rabdomiólisis. Durante la rabdomiólisis, la gran descarga de mioglobina, secundaria al daño muscular puede causar lesión renal. La mioglobina conduce a toxicidad renal a través de distintos mecanismos: vasoconstricción asociada a la hiperactivación del sistema renina- angiotensina- aldosterona secundaria a hipoperfusión y a la reducción de niveles de óxido nítrico; formación intratubular de cilindros; y toxicidad directa en las células renales tubulares. Estos procesos resultan en necrosis tubular aguda. La rabdomiólisis en pacientes con COVID-19 es hipotéticamente multifactorial, podría ser secundaria al efecto citotóxico directo del SARS-CoV-2 en el músculo, hipoxia celular secundaria a hiperventilación o incluso daño inducido por

fármacos. Aparentemente, en aquellos pacientes con COVID-19 que desarrollan rabdomiólisis, ésta participa en la patogénesis de la lesión renal aguda.

Adicionalmente, el estudio de Su y colaboradores [35], demostró la presencia de agregados eritrocitarios, sin fragmentos plaquetarios o fibrinoides, obstruyendo la luz de los capilares glomerulares y peritubulares. Esta oclusión vascular ha sido asociada a una variedad de lesiones endoteliales. Por su parte, en el estudio de Varga y colaboradores [40], concluyeron que la infección por SARS-CoV-2 induce de manera directa o indirecta, endotelitis en distintos órganos, lo que podría explicar las alteraciones sistémicas de la microcirculación.

Recientemente, la elevada incidencia de eventos tromboembólicos en los pacientes con COVID-19, sugiere que el SARS-CoV-2, puede jugar un papel importante en el desarrollo de coagulopatía. Analizando el perfil hematológico de los pacientes infectado, ha emergido un estado de hipercoagulabilidad. De hecho, los niveles elevados de Proteína C reactiva, fibrinógeno, dímero D y ferritina, asociados a trombocitopenia, son parte de los hallazgos más comunes en estos pacientes [18]. En conjunto, la activación de macrófagos asociada a COVID-19, la tormenta de citocinas y las proteínas moleculares asociadas a ésta, pueden contribuir a la generación de factores tisulares y a la activación de factores de coagulación, favoreciendo un estado de hipercoagulabilidad. Este estado hipercoagulante, favorecería la evolución de necrosis tubular aguda en necrosis cortical, y por tanto, el desarrollo de daño renal irreversible. Estas observaciones sugieren que el dolor lumbar y la microhematuria observada en pacientes positivos para COVID-19 podría en realidad ser una manifestación de infarto renal.

En conclusión, el daño renal observado en pacientes con COVID-19 es resultado de mecanismos complejos inducidos de manera directa o indirecta por el SARS-CoV-2, que predisponen al desarrollo de disfunción renal y cuyo estudio requiere ser ampliado para extender el entendimiento de dichos mecanismos fisiopatológicos, impulsar el desarrollo de conductas terapéuticas útiles y oportunas y desarrollar estrategias que permitan limitar y/o prevenir la lesión renal y así mejorar el pronóstico de los pacientes con COVID-19.

## 2.7 Pruebas de función renal y COVID-19

Li y colaboradores [21], analizaron la función renal de 193 pacientes con COVID-19 vs. 28 pacientes con neumonía de otra etiología y encontraron que, de los infectados por SARS-CoV2, el 14% tenía elevación en los valores séricos de nitrógeno uréico (BUN, por sus siglas en inglés) y 10% tenía elevación de creatinina sérica, mientras que solo el 4% de los infectados por otro agente mostró alteraciones en los valores de BUN. Adicionalmente, encontraron que, de 129 pacientes en quienes se realizó examen general de orina, el 59% presentó proteinuria y 44% hematuria. En otro estudio retrospectivo, que incluyó 333 pacientes infectados por SARS-CoV-2, se encontró que alrededor del 75% de ellos, presentaban anomalías en el examen general de orina o datos francos de lesión renal aguda [30].

En los primeros estudios conducidos al inicio de esta pandemia, la incidencia de Lesión Renal Aguda (LRA) se reportó en aproximadamente 3 a 9% de los pacientes, sin embargo, estudios más recientes han reportado una incidencia de hasta el 15% [42]. En un estudio observacional de 5,449 pacientes hospitalizados, la incidencia de LRA fue del 36.6% con 14.3% requiriendo diálisis y con un porcentaje aún mayor de pacientes que ameritaron manejo en una Unidad de Cuidados Intensivos (UCI). Adicionalmente, los pacientes con LRA y COVID-19 tuvieron tasas de mortalidad mayores en contraste con aquellos sin LRA (35% vs. 16.3%, respectivamente) [15].

La LRA es más común en pacientes con enfermedad más severa, particularmente en aquellos pacientes con requerimiento de cuidados intensivos y se considera un factor de más pronóstico para la supervivencia del paciente [10]. De igual manera, Pei y colaboradores, mostraron que los pacientes con COVID-19 que presentaron disfunción renal tuvieron porcentajes de mortalidad mayores que aquellos pacientes sin involucro renal (11.2% vs. 1.2%, respectivamente) [30].

En un estudio observacional, retrospectivo, con un único centro, conducido en China, se incluyeron 287 pacientes con COVID-19 de los cuales, 55 (19.16%) presentaron LRA, de acuerdo a lo definido por el grupo Kidney Disease Improving Global Outcomes (KDIGO) [42]. Estos pacientes eran considerablemente mayores, predominantemente hombres y presentaban otras comorbilidades, incluyendo Enfermedad Renal Crónica, Hipertensión Arterial Sistémica y/o Enfermedad Cerebrovascular, teniendo una tendencia mayor a presentar neumonía severa. De estos pacientes, 14.3% presentaron LRA estadio I, mientras que 4.9% se encontraron en estadio 3 o 4 de LRA [42]. Un comparativo de desenlaces de acuerdo al estado de LRA, encontró que, en contraste con aquellos pacientes que no tuvieron daño renal, los que sí lo hicieron, tuvieron tasas de mortalidad más elevadas cuan más severa fuese esta lesión renal (mortalidad: 3.0% para pacientes sin LRA, 7.3% en LRA estadio 1 y 64.3% para aquellos en estadio 3 o 4) [42].

Cheng y colaboradores, realizaron un estudio con 701 pacientes de los cuales, el 11.9% que se presentó con elevación de los valores séricos basales de creatinina desarrollo LRA, en contraste con el 4.0% que mostró valores basales normales. Adicionalmente, encontraron que la mortalidad intrahospitalaria fue significativamente mayor en pacientes con proteinuria, hematuria, valores basales elevados de creatinina y/o urea séricos, así como LRA estadio 2 o 3 [5].

Por su parte, una de las cohortes más grandes estudiadas en China, que incluyó a 12 413 pacientes con COVID-19, encontró alteraciones en los estudios del laboratorio al momento del ingreso hospitalario de los pacientes infectados, manifestados como elevación en los vales séricos de nitrógeno uréico (BUN) (6.29%) y creatinina (5.22%), así como una disminución en los valores séricos de ácido úrico (25.49%). Dichos porcentajes, se tornaron particularmente importantes en los pacientes fallecidos (777 sujetos), puesto que destacaron aún más dichas alteraciones basales: elevación de BUN



(37.86%) y creatinina (18.64%) y descenso en los niveles de ácido úrico (25.49%), presentándose únicamente fluctuaciones modestas en los niveles de estos marcadores renales en los sobrevivientes. Asimismo, encontraron que los niveles basales elevados de BUN y creatinina séricos, así como un nivel bajo de ácido úrico, se asociaron con un incremento en el riesgo de presentar eventos adversos. Sin embargo, de estos 3 indicadores, un valor basal elevado de BUN fue el que tuvo una asociación más significativa con el riesgo de un desenlace negativo [22].

En tanto, un estudio realizado en Europa enroló a 139 pacientes hospitalizados con COVID-19 clasificados con enfermedad severa y no severa, encontrando que aquellos que presentaron signos de gravedad (enfermedad severa) mostraron alteraciones en los valores iniciales de laboratorio expresados como elevación de BUN, relación BUN/creatinina, proteína C reactiva y recuento leucocitario, así como decremento en el recuento linfocitario. Sin embargo, destaca que de éstos valores, las relaciones BUN/creatinina y neutrófilo/linfocito demostraron ser predictores independientes de severidad y supervivencia[24].

Existe un estudio retrospectivo llevado a cabo en un centro de referencia de tercer nivel de atención en México, que evaluó la prevalencia de Lesión Renal Aguda en pacientes con neumonía severa por SARS-CoV-2. Consideraron 99 pacientes, de los cuales el 58.6% desarrolló LRA. En ellos, se observó un requerimiento mayor de ventilación mecánica invasiva y fármacos vasoactivos, así como valores basales superiores de creatinina y dímero D séricos, con un valor menor del recuento leucocitario que su contraparte sin alteración renal. Adicionalmente, en congruencia con la literatura internacional, concluyeron con que aquellos pacientes que manifestaron LRA presentaron una mortalidad intrahospitalaria más elevada (65.5% vs. 14.6%) [4].

## **II. Planteamiento del Problema**

Los recursos disponibles en México para el estudio y atención de pacientes infectados por SARS-CoV-2 resultan insuficientes y/o limitados en muchos escenarios, es por esto que la identificación de pruebas de laboratorio asequibles, que permitan optimizar y predecir la evolución de los pacientes y guiar el actuar médico, resulta de crucial importancia.

Pregunta de Investigación: ¿La presencia de alteraciones basales en los valores séricos de las pruebas de función renal expresadas como urea, creatinina, nitrógeno uréico y relación nitrógeno uréico/ creatinina, constituye un factor de riesgo de mayor mortalidad en pacientes hospitalizados por COVID-19 en el Hospital de Especialidades Dr. Belisario Domínguez?

## **III. Justificación**

El registro de datos de pacientes con COVID-19 en nuestro hospital, servirá como base para describir la frecuencia de presentación de alteraciones basales en las pruebas de función renal y su asociación con desenlaces precisos en el curso de la enfermedad,

ajustado a las características demográficas, clínicas y epidemiológicas propias de la población mexicana. Adicionalmente, presentará un punto de referencia para identificar factores de riesgo susceptibles de ser hallados en los pacientes recién admitidos para vigilancia intrahospitalaria en nuestro país.

#### **IV. Hipótesis**

Existe una relación directamente proporcional entre la presencia de alteraciones basales en las pruebas serológicas de función renal, expresadas como valores séricos de urea, creatinina, nitrógeno uréico y relación nitrógeno uréico/ creatinina y el riesgo de mortalidad en los pacientes hospitalizados con COVID-19 en el Hospital de Especialidades Dr. Belisario Domínguez.

Hipótesis de Trabajo ( $H_1$ ): La presencia de alteraciones basales en las pruebas serológicas de función renal confiere un mayor riesgo de mortalidad en los pacientes hospitalizados con COVID-19 en el Hospital de Especialidades Dr. Belisario Domínguez

Hipótesis Nula ( $H_0$ ): La presencia de alteraciones basales en las pruebas serológicas de función renal no confiere un mayor riesgo de mortalidad en los pacientes hospitalizados con COVID-19 en el Hospital de Especialidades Dr. Belisario Domínguez

#### **V. Objetivo General**

Identificar la frecuencia de presentación de alteraciones basales en las pruebas serológicas de función renal, expresadas como valores séricos de urea, creatinina, nitrógeno uréico, y relación nitrógeno uréico/ creatinina, en los pacientes hospitalizados por COVID-19 en el Hospital de Especialidades Dr. Belisario Domínguez y el riesgo de mortalidad que confieren.

#### **VI. Objetivos Específicos**

- 1) Describir las características demográficas y clínicas de los pacientes hospitalizados por COVID-19.
- 2) Identificar la presentación de alteraciones basales en las pruebas serológicas de función renal y su asociación con el requerimiento de apoyo mecánico ventilatorio.
- 3) Identificar la presentación de alteraciones basales en las pruebas serológicas de función renal y su asociación con el tiempo total de estancia intrahospitalaria.

#### **VII. Metodología**

##### **8.1 Tipo de estudio**

Estudio clínico observacional de cohorte, retrospectivo, de carácter descriptivo, analítico, conducido en un solo centro.

##### **8.2 Población de estudio**

Pacientes hospitalizados en el servicio de Medicina Interna del Hospital de Especialidades Dr. Belisario Domínguez, con prueba confirmatoria de infección por

SARS-CoV-2, en el período comprendido entre 01 de abril del 2020 y el 31 de marzo del 2021.

### 8.3 Muestra

Cálculo del tamaño de muestra: Se realizó a partir de los datos obtenidos de la serie publicada por Liu y colaboradores [22], con los siguientes parámetros:

#### Datos:

Riesgo en expuestos:	18,600%
Riesgo en no expuestos:	5,220%
Riesgo relativo a detectar:	3,563
Razón no expuestos/expuestos:	1,00
Nivel de confianza:	95,0%

#### Resultados:

Potencia (%)	Tamaño de la muestra*		
	Expuestos	No expuestos	Total
80,0	91	91	182

\*Tamaños de muestra para aplicar el test  $\chi^2$  sin corrección por continuidad.

Con lo que se obtuvo un tamaño de muestra de 91 pacientes expuestos y 91 no expuestos, con total acumulado de 182 pacientes.

### 8.4 Tipo de muestreo

Intencional, no probabilístico.

#### Criterios de Inclusión:

- Mayores de 18 años.
- Género masculino o femenino.
- Prueba PCR confirmatoria para SARS-CoV-2 tomada en el Hospital de Especialidades Dr. Belisario Domínguez.

#### Criterios de Exclusión:

- Pacientes con antecedente de Enfermedad Renal Crónica.
- Pacientes con antecedente de Diabetes Mellitus y/o Hipertensión Arterial sistémica de más de 15 años de diagnóstico.
- Paciente con antecedente de consumo crónico de antiinflamatorios no esteroideos, diagnóstico de cáncer y/o inmunosupresión.

Crterios de Eliminación:

- Pacientes con pruebas basales de laboratorio incompletas.

### 8.5 Variables

<b>Variable</b>	<b>Tipo de variable</b>	<b>Definición operativa</b>	<b>Unidad de medida</b>	<b>Instrumento de Medición</b>
Sexo	Cualitativa dicotómica	Características genotípicas del individuo	Hombre Mujer	Revisión de expediente digital integrado en el Sistema de Administración Médica e Información Hospitalaria (SAMIH) del Hospital de Especialidades Dr. Belisario Domínguez.
Edad	Cuantitativa discreta	Tiempo transcurrido desde el nacimiento hasta la inclusión al estudio	Años	
Diabetes Mellitus tipo 2 (DM2)	Cualitativa dicotómica	Presencia o ausencia del diagnóstico de DM2 de menos de 15 años de evolución	No Sí	
Hipertensión arterial sistémica (HAS)	Cualitativa dicotómica	Presencia o ausencia del diagnóstico de HAS de menos de 15 años de evolución	No Sí	
Fecha de inicio de síntomas	Cuantitativa discreta	Día en el que el paciente inicia síntomas característicos de COVID-19	DD/MM/AAAA	
Fecha de atención médica Hospitalaria	Cuantitativa discreta	Día en el que el paciente solicita atención médica hospitalaria	DD/MM/AAAA	

Días de síntomas transcurridos	Cuantitativa discreta	Número de días que han transcurrido desde el inicio de síntomas hasta la solicitud de atención médica hospitalaria	Días	
Tos	Cualitativa dicotómica	Reflejo de las vías respiratorias, que condiciona expulsión de aire y cierre de la glotis, documentado al ingreso como síntoma característico de COVID-19	No Sí	
Cefalea	Cualitativa dicotómica	Cualquier tipo de dolor localizado en la cabeza, documentado al ingreso como síntoma característico de COVID-19	No Sí	
Fiebre	Cualitativa dicotómica	Temperatura > 37.5°C medida a nivel axilar, documentado al ingreso como síntoma característico de COVID-19	No Sí	
Diarrea	Cualitativa dicotómica	Expulsión de 3 o más evacuaciones	No Sí	

		líquidas, en 24 horas, que adopten la forma del recipiente que las contiene, documentado al ingreso como síntoma característico de COVID-19		
Albúmina	Cuantitativa continua	Valor sérico de albúmina, proteína que indica la integridad hepática y es un reactante negativo de fase aguda; al ingreso	Gramos sobre decilitro (g/dL)	
Ácido úrico	Cuantitativa continua	Valor sérico de urato al ingreso	Miligramos sobre decilitro (mg/dL)	
Creatinina	Cuantitativa continua	Valor sérico de creatinina, que constituye una prueba indirecta de función renal; al ingreso	Miligramos sobre decilitro (mg/dL)	
Urea	Cuantitativa continua	Valor sérico de Urea, que constituye una prueba indirecta de función renal; al ingreso	Miligramos sobre decilitro (mg/dL)	
Nitrógeno uréico (BUN)	Cuantitativa continua	Valor sérico de nitrógeno uréico, que constituye una	Miligramos sobre decilitro (mg/dL)	

		prueba indirecta de función renal; al ingreso		
Relación BUN/Creatinina	Cuantitativa continua	Cociente del BUN entre creatinina séricos; al ingreso	Miligramos sobre decilitro (mg/dL)	
Fecha de ingreso a hospitalización	Cuantitativa discreta	Día en el que el paciente ingresa a hospitalización	DD/MM/AAAA	
Fecha de egreso de hospitalización	Cuantitativa discreta	Día en el que el paciente se egresa de hospitalización	DD/MM/AAAA	
Días de estancia intrahospitalaria	Cuantitativa discreta	Número de días que el paciente permaneció hospitalizado	Días	
Ventilación mecánica invasiva	Cualitativa dicotómica	Paciente con requerimiento de apoyo mecánico ventilatorio durante la hospitalización	No Sí	
Muerte	Cualitativa dicotómica	Término permanente de las funciones vitales del cuerpo	No Sí	

### 8.7 Mediciones e instrumentos de medición

- La obtención de la información clínica del paciente, así como los estudios de laboratorio se realizó a partir del expediente digital integrado en el Sistema de Administración Médica e Información Hospitalaria (SAMIH) del Hospital de Especialidades Dr. Belisario Domínguez.
- La tabulación de las variables se realizó en el programa Excel.

## 8.8 Análisis estadístico

El análisis estadístico se realizó utilizando SPSS versión 20.0 (IBM Corporation, Amonk, NY.) Dividido en 3 etapas:

- I. I.I Descripción de variables: aquellas categóricas se expresaron como frecuencias y proporciones, mientras que las variables continuas se describieron como la media con desviación estándar (DE) o la mediana con rango intercuartílico (IQR).  
I.II Análisis de variables: se utilizaron las pruebas *t de Student* y *U de Mann-Whitney* para identificar diferencias en los valores de urea, creatinina, nitrógeno uréico y relación nitrógeno uréico / creatinina entre los sobrevivientes y los fallecidos.
- II. Se realizó una estimación de sobrevida por el método de *Kaplan-Meier*, con la construcción de curvas que ilustran la sobrevida a través del tiempo de aquellos pacientes que mostraron alteraciones en los valores basales de urea, creatinina, nitrógeno uréico y relación nitrógeno uréico / creatinina, probando su significancia estadística y diferencia a través de la prueba de *Logrank*.
- III. Se construyeron modelos multivariados a través de análisis de regresión de *Cox*, controlando variables confusoras, tales como edad, género, comorbilidades y presencia de síntomas como fiebre y/o diarrea. Los resultados de la regresión se informan como razones de posibilidades con intervalos de confianza del 95%.

## VIII. Implicaciones éticas y de Bioseguridad

### Normatividad

- En sesión online y reunido el Comité de Investigación en sesión 005 del año 2021 se expuso y revisó el Protocolo de Investigación No. 510-010-09-21 con el autor e investigador principal Dra. María Fernanda Martínez Hernández. El Protocolo de Investigación titulado: “Pruebas serológicas de función renal basal como biomarcadores pronósticos en pacientes hospitalizados por COVID-19 en el Hospital de Especialidades Dr. Belisario Domínguez” recibió dictamen aprobatorio.
- El protocolo con número registro CEI-9-2021 fue revisado por el Comité de Ética del Hospital de Especialidades Dr. Belisario Domínguez, siendo aprobado el día 8 de marzo del 2021.
- El proyecto se condujo de acuerdo con los principios establecidos en el Reporte Belmont y en la Resolución 008430 de Octubre 4 de 1993; y debido a que esta investigación se consideró como sin riesgo, a partir de lo establecido por el artículo 10 de la Resolución 008430/93 y en cumplimiento con los aspectos mencionados en el Artículo 6 de dicha resolución, este estudio se desarrolló conforme a los siguientes criterios:



- Se ponderó el respeto al paciente, considerando su autonomía y protección que en este estudio se limita al uso adecuado de la información personal; la beneficencia que dicta que no se hará daño a ningún sujeto y que el conducir esta investigación otorgará beneficios científicos, sin procurar daño a ningún participante y la justicia que establece que existe equidad en la distribución, puesto que el uso de la información de los sujetos, al ser interpretada, proporcionará beneficios en la aplicación médica por igual.
- Este tipo de estudio se ha conducido de manera satisfactoria en China [21,22], arrojando resultados prometedores para la determinación de valores pronósticos, pero que no son extrapolables a la población mexicana por sus características intrínsecas.
- No resulta posible obtener la información que arrojó este protocolo por otros métodos, puesto que el análisis directo de la información de la población de estudio posee características epidemiológicas, clínicas y socioculturales particulares.
- Al tratarse de un estudio descriptivo, retrospectivo, no se consideró la existencia de riesgo para los participantes de este estudio.
- Se consideró una exención de consentimiento informado (Anexo I.), al tratarse de un estudio retrospectivo, sin riesgo, declarando de antemano el conocimiento y cumplimiento del Reglamento de la Ley Federal de Protección de Datos Personales en Posesión de Particulares.
- El estudio fue conducido por un médico con conocimientos básicos sobre la obtención de información en el Sistema de Administración Médica e Información Hospitalaria (SAMIH) del Hospital de Especialidades Dr. Belisario Domínguez, así como la integración de bases de datos y procesamiento de los mismos, quien funge como médico en formación, bajo la supervisión de la Secretaría de Salud de la Ciudad de México con sede en el Hospital de Especialidades Dr. Belisario Domínguez y la Universidad Nacional Autónoma de México.
- Este estudio se inició una vez que fue aprobado por el Comité de Investigación y revisado por el Comité de Ética en Investigación de la institución, otorgando la exención del consentimiento informado.

#### Bioseguridad

Se aplicaron todas las medidas de bioseguridad establecidas para pacientes hospitalizados dentro del servicio de Medicina Interna del Hospital de Especialidades Dr. Belisario Domínguez. El personal que participó en el estudio mantuvo todas las medidas de bioseguridad establecidas por el servicio previamente mencionado.

#### **IX. Resultados**

El análisis final incluyó un total de 182 pacientes, cuyas características generales se muestran en la Tabla 1. Del total de participantes, 123 fueron hombres y 59 mujeres, con

una edad promedio de 57 años, mostrando una edad mayor el grupo de los fallecidos, con significancia estadísticamente significativa. El 31.3% tenía diagnóstico de Diabetes Mellitus tipo 2 y 34.6% de Hipertensión Arterial Sistémica, ambos de menos de 15 años de evolución. El síntoma más frecuente fue tos, seguido por fiebre, cefalea y diarrea, mostrando un tiempo promedio transcurrido desde el inicio de síntomas hasta la solicitud de atención médica hospitalaria de 8 días y, una vez hospitalizados, un promedio de estancia de 10 días, sin diferencia entre grupos.

Respecto a las pruebas bioquímicas, no se observaron diferencias en los valores de ácido úrico, creatinina, urea, nitrógeno uréico y/o relación BUN/ creatinina entre el grupo de pacientes vivos y fallecidos, encontrando únicamente diferencias en los valores séricos de albúmina, siendo menores en los pacientes con desenlace fatal.

Por su parte, el uso de apoyo mecánico ventilatorio se vio incrementado en los pacientes que murieron.

Tabla 1. Características generales y mortalidad				
	Muerte			P
	Negativo (n=74)	Positivo (n=108)	Total (n=182)	
<i>Características demográficas</i>				
Hombre (%)	46 (62.2)	77 (71.33)	123 (67.6)	0.062
Mujer (%)	28 (37.8)	31 (28.7)	59 (32.4)	0.100
Edad (IQR)	53 (25-58)*	59 (47-89)*	57 (25-89)	0.022
<i>Comorbilidades</i>				
DM2 (n,%)	23 (31.1)	34 (31.5)	57 (31.3)	0.078
HAS (n,%)	20 (27.0)	43 (39.8)	63 (34.6)	0.069
<i>Síntomas</i>				
Tos (n,%)	38 (51.4)	65 (60.2)	103 (56.6)	0.079
Cefalea (n,%)	31 (41.9)	53 (49.1)	84 (46.2)	0.135
Fiebre (n,%)	41 (55.4)	55 (50.9)	96 (52.7)	0.168
Diarrea (n,%)	12 (16.2)	17 (15.7)	29 (15.9)	0.089
Días de síntomas a atención	8 (6-12)	9 (6-14)	8 (6-14)	0.589
<i>Pruebas bioquímicas (IQR)</i>				
Albúmina (g/dL)	3.3 (3.0-3.5)*	3.1 (2.8-3.4)*	3.1 (2.9-3.5)	0.013

Continúa

	Muerte					
	Negativo (n=74)		Positivo (n=108)		Total (n=182)	P
Ácido úrico (mg/dL)	5.05	(3.70-6.70)	4.90	(4.00-6.80)	5.00 (3.90-6.80)	0.066
Creatinina (mg/dL)	0.87	(0.73-1.22)	0.99	(0.81-1.26)	0.95 (0.77-1.23)	0.111
Urea (mg/dL)	48.80	(33.17-65.06)	55.75	(41.20-68.48)	52.32 (38.09-67.41)	0.070
BUN (mg/dL)	22.80	(33.17-65.06)	26.05	(19.25-32.00)	24.85 (17.80-31.50)	0.101
Relación BUN/Cr (mg/dL)	23.73	(17.26-30.93)	24.20	(19.72-31.80)	24.04 (18.23-31.21)	0.100
Días de estancia intrahospitalaria (IQR)	10	(5-17)	10	(5-15)	10 (5-16)	0.265
VMI (n,%)	9	(12)*	83	(76.9)*	92 (50.5)	0.005

DM2: Diabetes Mellitus Tipo 2, HAS: Hipertensión Arterial Sistémica, BUN: Nitrógeno Ureico en Sangre, VMI: Ventilación Mecánica Invasiva,

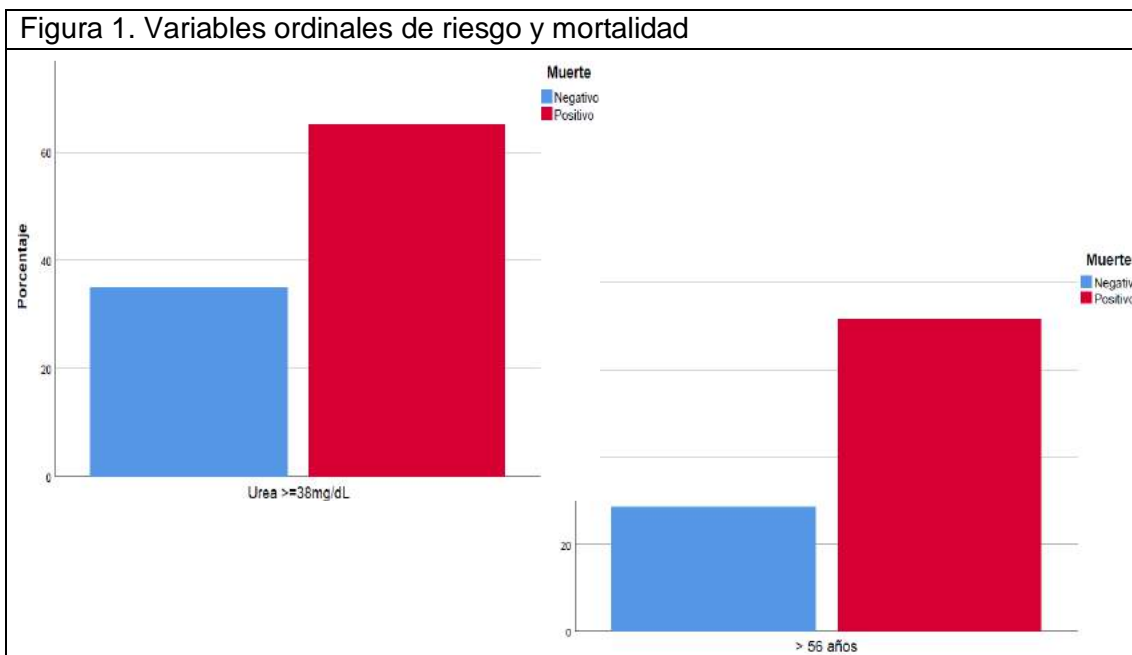
Al categorizar las variables ordinales consideradas de riesgo para mortalidad: estancia mayor a 7 días, edad mayor a 56 años, días transcurridos desde el inicio de síntomas hasta la solicitud de atención médica >5, valores séricos de albúmina menores a 3.5 g/dL, ácido úrico <2.6 mg/dL, creatinina  $\geq$  1.4 mg/dL, urea  $\geq$  38 mg/dL, BUN  $\geq$  25 mg/dL y relación BUN/Creatinina  $\geq$ 10 mg/dL, se observó una diferencia estadísticamente significativa en aquellos sujetos con edad mayor a 56 años y los que presentaron valores séricos de urea mayor o igual a 38mg/dL y la ocurrencia de muerte. (Tabla 2) (Figura 1).

	Muerte						P
	Negativo		Positivo		Total		
	Recuento	%	Recuento	%	Recuento	%	
Estancia >7 días	45	60.8%	66	61.1%	111	61.0%	0.090
> 56 años	25*	33.8%*	63*	58.3%*	88	48.4%	0.002
Días transcurridos >5	61	82.4%	85	78.7%	146	80.2%	0.093

*Continúa*

	Muerte						P
	Negativo		Positivo		Total		
	Recuento	%	Recuento	%	Recuento	%	
Albúmina <3.5	57	77.0%	93	86.1%	150	82.4%	0.075
Ácido Úrico <2.6	7	9.5%	5	4.6%	12	6.6%	0.089
Creatinina ≥ 1.4	14	18.9%	20	18.5%	34	18.7%	0.067
Urea ≥38	49*	66.2%*	91*	84.3%*	140	76.9%	0.012
BUN ≥25	34	45.9%	57	52.8%	91	50.0%	0.088
Relación BUN/Cr ≥ 10	71	95.9%	107	99.1%	178	97.8%	0.120

BUN: Nitrógeno Ureico en Sangre, \* diferencia significativa entre grupos (p<0.05)



Al conducir un análisis de supervivencia de Kaplan Meier no se observó diferencia significativa en las variables introducidas. (Figura 2)

Figura 2. Curvas de supervivencia de Kaplan Meier

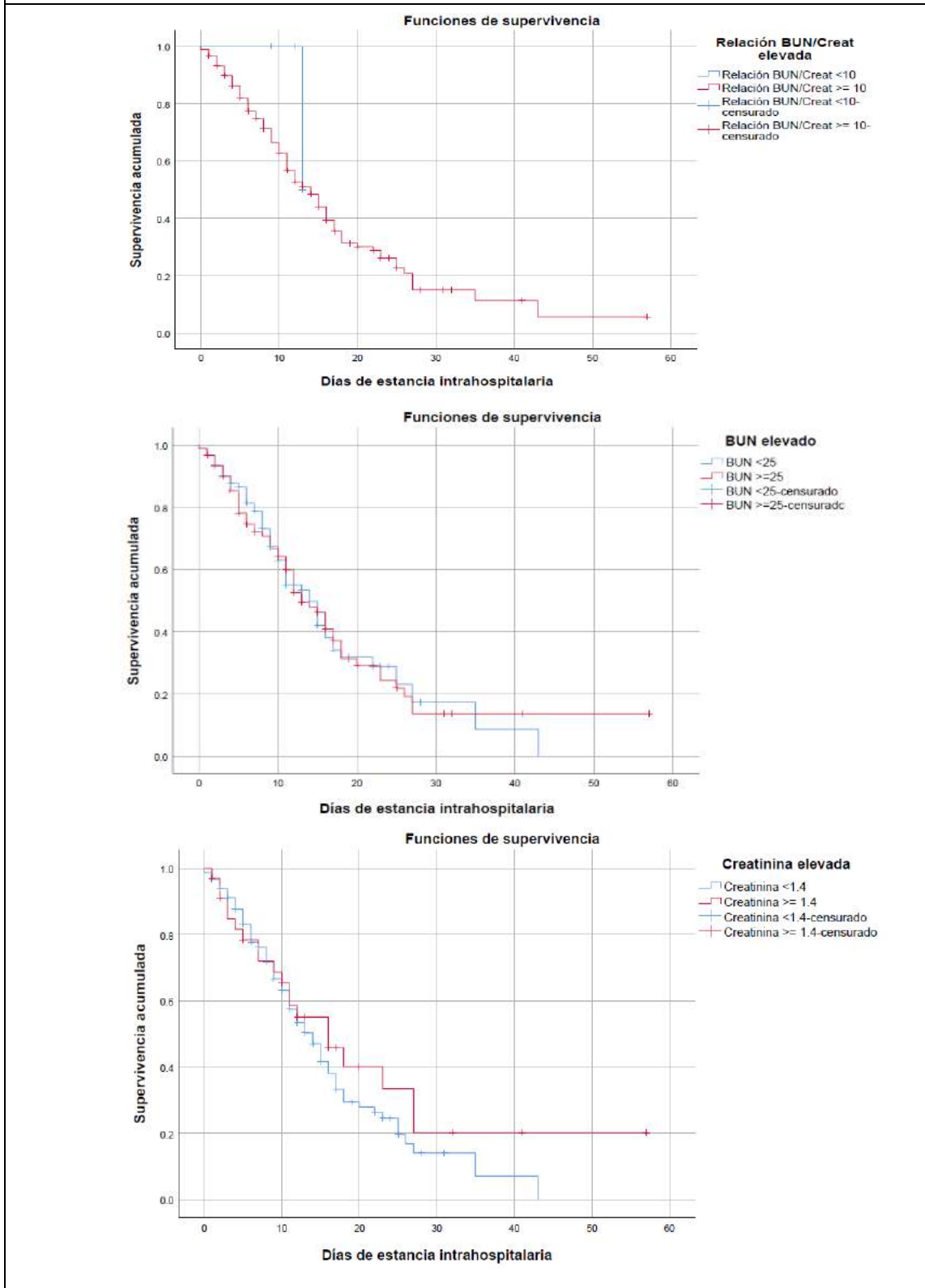
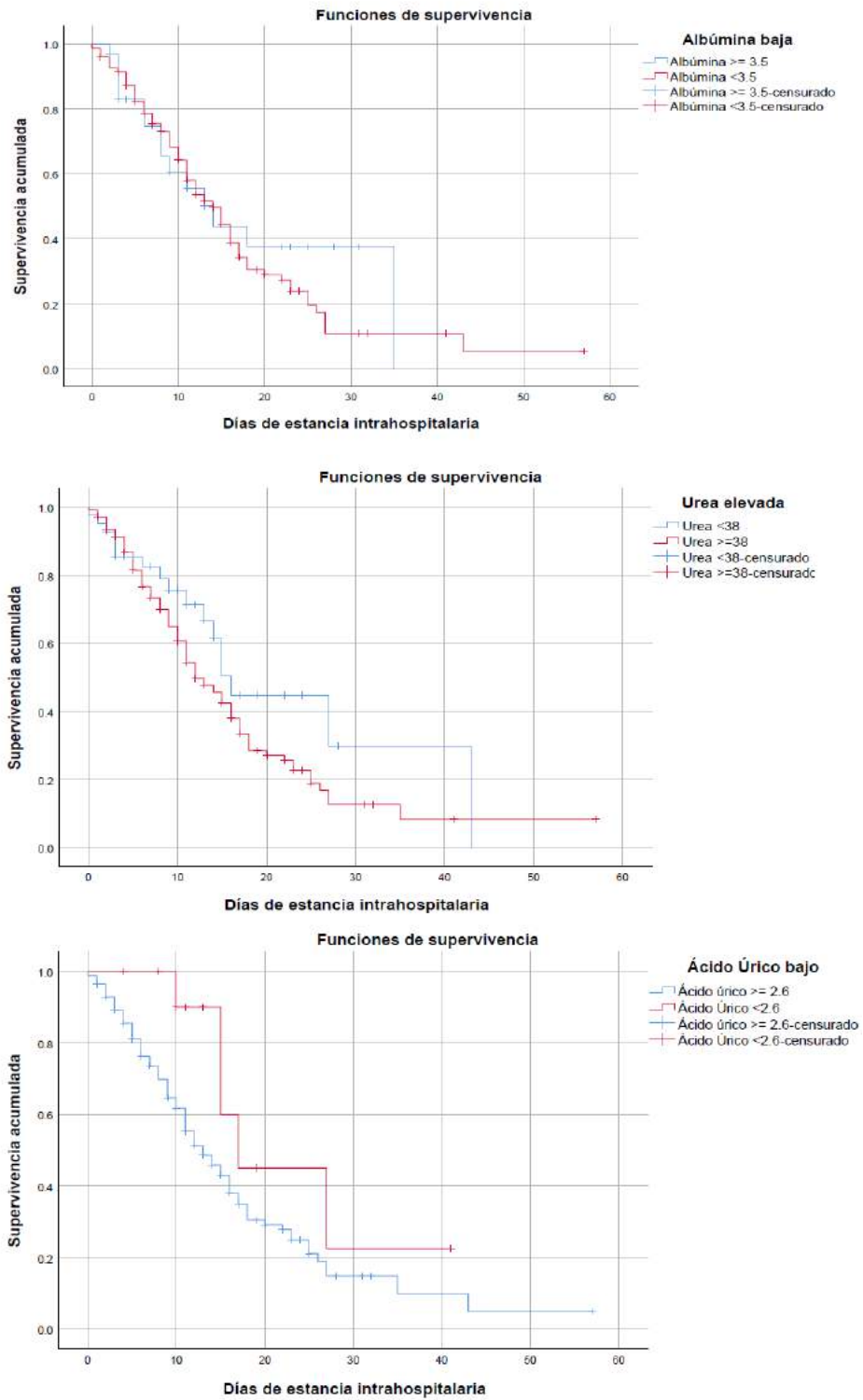


Figura 2. Continúa



BUN: Nitrógeno Uréico, sin diferencia significativa entre grupos Prueba Log Rank  $< 0.05$

Al ajustar las variables que resultaron diferentes entre grupos en el análisis inicial, la edad en años (HR: 1.02, IC 95% 1.0 -1.04, P= 0.01) y la necesidad de ventilación mecánica invasiva (HR: 2.24, IC 95% 1.42-3.54, P= <0.01) se mostraron como variables independientes de riesgo a mortalidad intrahospitalaria, no resultando así para los valores séricos elevados de urea (HR: 1.15, IC 95% 0.67-1.96, P= 0.61).

Para riesgo de estancia hospitalaria prolongada se realizó una regresión logística binaria incluyendo aquellas variables con diferencia significativa entre grupos, encontrando que, los valores séricos disminuidos de ácido úrico (HR: 8.33 IC95% 1.032 -67.362, P= 0.047) y la necesidad de ventilación mecánica invasiva (HR: 1.40, IC95% 1.402-4.881, P= 0.003) constituyeron factores de riesgo independientes.

Finalmente, al analizar la necesidad de ventilación mecánica invasiva no se encontraron factores de riesgo independientes, sin embargo, el valor sérico cuantitativo de albúmina se mostró como factor protector independiente (P= 0.006, IC95% 0.181-0.748) para el requerimiento de ventilación mecánica invasiva.

## **X. Análisis de Resultados**

La población estudiada estuvo compuesta principalmente por hombres, con un promedio de edad de 57 años. Excluyendo el diagnóstico de más de 15 años de evolución, menos del 40% de los pacientes padecían Diabetes Mellitus tipo 2 o Hipertensión Arterial Sistémica y ninguno de éstos se vinculó con un mayor riesgo de presentar algún desenlace adverso.

Los síntomas de enfermedad por COVID-19 considerados para el desarrollo de este proyecto, tuvieron una frecuencia similar con lo descrito en otras series, sin asociarse con algún grado particular de gravedad que sugiriera el requerimiento de ventilación mecánica invasiva y/o los condujese a la muerte o a permanecer más tiempo hospitalizados. Asimismo, el promedio del tiempo de espera para la solicitud de atención médica hospitalaria fue de 8 días, sin embargo, no contamos con información que precise si los pacientes recibieron atención y/o tratamiento en otros espacios.

Este estudio encontró una tendencia a la elevación en los valores séricos basales de las pruebas de función renal basal y ácido úrico en los pacientes fallecidos. Siendo la Urea sérica, el único parámetro asociado con mortalidad, que no permaneció así tras el ajuste de variables. Por otro lado, llama la atención que los valores séricos de albúmina fungieron como un factor protector para el requerimiento de apoyo mecánico ventilatorio.

Por otro lado, respecto al incremento en días de hospitalización, se observó que la presencia de valores séricos bajos de ácido úrico y el uso de apoyo mecánico ventilatorio, fungieron como factores de riesgo independiente para dicho efecto.

Finalmente, de acuerdo a lo observado en este trabajo, no existe información suficiente para aceptar la hipótesis de este trabajo, estimando que la presencia de alteraciones basales en las pruebas serológicas de función renal no confiere un mayor riesgo de mortalidad en los pacientes hospitalizados con COVID-19 en el Hospital de Especialidades Dr. Belisario Domínguez.

## **XI. Discusión**

Este estudio, en correspondencia con lo observado en otras partes del mundo, estuvo integrado predominantemente por hombres, siendo éstos, adultos de edad media. Asimismo, considerando que nuestra población pudiese ser un estimado de lo que se observa en el resto de la ciudad, al recibir atención en un hospital de segundo nivel de atención, ubicado en una zona urbana de la Ciudad de México, llama la atención que la prevalencia de diagnóstico de Diabetes Mellitus tipo 2 e Hipertensión Arterial Sistémica, supera lo reportado en la última Encuesta Nacional de Salud y Nutrición de Medio Camino 2016, que fue 20.6% y 25.5% respectivamente, vs. 31.3% y 34.6% observado en esta serie, incluso cuando se excluyó a todos los pacientes que padecieran estas enfermedades por más de 15 años. Sin embargo, resulta de particular interés el hallazgo de que ninguna de estas enfermedades se asoció de manera independiente con algún desenlace adverso durante la evolución de la COVID-19.

Por otro lado, la frecuencia de síntomas fue similar a lo reportado en series nacionales e internacionales, debiendo especificar que, para efectos de este estudio, solo fueron considerados aquellos que pudieran representar un factor confusor para la alteración de las pruebas bioquímicas (pruebas basales de función renal), sin tomar en cuenta otros como dolor torácico y/o disnea, cuya asociación con requerimiento de ventilación mecánica, muerte y/o estancia hospitalaria prolongada, pudiera ser diferente a la relación no encontrada en este estudio. Llama la atención que, el promedio general de días transcurridos desde el inicio de los síntomas hasta la solicitud de atención médica hospitalaria fue de 8 días, sin mostrar cambios significativos a lo largo de los 12 meses de pandemia que incluyó este estudio y sin mantener relación con algún desenlace específico. Sin embargo, la solicitud de otro tipo de atención médica, homeopática, alternativa, tradicional, etc., así como la recepción de cualquier especie de tratamiento no fue documentada, constituyendo un espacio de interés para la identificación de potenciales factores protectores o de riesgo.

Respecto a lo observado en las alteraciones basales de las pruebas de función renal, en contraste con lo descrito por Liu y colaboradores, si bien se identificó una tendencia al alza en los valores de creatinina, BUN, ácido úrico y urea en los pacientes fallecidos, no identificamos diferencias significativas contra los sobrevivientes. De igual forma, las pruebas basales de función renal no tuvieron ningún vínculo directo con la presentación de algún desenlace particular en esta cohorte. A partir de esto podríamos pensar que, como muchas cohortes lo han ejemplificado, la presencia de alteraciones de las pruebas de función renal constituye un factor de riesgo de mortalidad una vez que se cumplen



criterios de lesión renal aguda y que requieren incluso terapia sustitutiva de la función renal. Destaca entonces, la importancia de estos marcadores en un contexto dinámico, considerando incluso el valor basal individual previo a la enfermedad, así como los cambios durante el transcurso de la misma hasta la curación o el fallecimiento.

En relación a los valores de ácido úrico, sabemos que valores séricos bajos se han vinculado con riesgo de mortalidad en algunas series, sin embargo, nuestros resultados arrojaron una asociación independiente únicamente con riesgo de estancia intrahospitalaria prolongada, que, como se detalló previamente, se presentó en un promedio similar para los pacientes vivos y fallecidos.

Por otro lado, destaca el hallazgo de que los valores cuantitativos de albúmina constituyeron un factor protector para el requerimiento de apoyo mecánico ventilatorio, lo que indirectamente podría conducir a menor mortalidad, dado que, de los pacientes manejados con ventilación mecánica invasiva, fallecieron 9 de cada 10. Si bien éste no fue un hallazgo observado en ninguna de las series reportadas para el sustento de este trabajo, representa un descubrimiento interesante que pudiese explicarse por una mejor función hepática basal o un óptimo nivel nutricional y cuya fisiopatología constituye una interesante fuente de estudio en relación con la COVID-19.

En términos de las limitaciones de este estudio, consideramos que, al tratarse de una recolección retrospectiva de datos, un obstáculo fue la solicitud incompleta de estudios de laboratorio al ingreso o recolección incompleta de datos personales de cada paciente, debiendo excluir a un gran número de sujetos, que hubiesen permitido ampliar nuestra muestra.

## **XII. Conclusiones**

De acuerdo con los resultados de este trabajo, no existe información que permita establecer una asociación entre la presencia de alteraciones basales en las pruebas serológicas de función renal y la ocurrencia de muerte y/o el requerimiento de ventilación mecánica invasiva o de estancia intrahospitalaria prolongada. Sin embargo, encontramos que la albúmina, en valores que alcancen límites superiores de normalidad, puede constituir un factor protector para requerimiento de apoyo mecánico ventilatorio; de igual manera, los valores séricos basales de ácido úrico que alcancen valores inferiores a la normalidad pueden condicionar una estancia intrahospitalaria, cuyo mecanismo de efecto constituye en área de potencial investigación.

### XIII. Bibliografía

1. Battle, D., Soler, M. J., Sparks, M. A., Hiremath, S., South, A. M., Welling, P. A., & Swaminathan, S. (2020). Acute Kidney Injury in COVID-19-Emerging Evidence of a Distinct Pathophysiology. *Journal of the American Society of Nephrology*, 1380-1383. doi:10.1681/ASN.2020040419
2. Benedetti, C., Waldman, M., Zaza, G., Riella, L. V., & Cravedi, P. (2020). COVID-19 and the Kidneys: An Update. *Frontiers in Medicine*, 1-13. doi:10.3389/dmed.2020.00423
3. Bernheim, A., Mei, X., Huang, M., Yang, Y., Fayad, Z. A., Zhang, N., . . . Chung, M. (2020). Chest CT Findings in Coronavirus Disease-19 (COVID-19): Relationship to Duration of Infection. *Radiology*, 685-691. doi:10.1148/radiol.2020200463
4. Casas-Aparicio, G. A., León-Rodríguez, I., González-Navarro, M., Alvarado-de la Barrera, C., Ávila-Ríos, S., Peralta-Prado, A., . . . Calderón-Dávila, N. (1 de Septiembre de 2021). *Acute kidney injury in patients with severe COVID-19*. Obtenido de medRxiv: <https://doi.org/10.1101/2020.08.28.20167379>
5. Cheng, Y., Luo, R., Wang, K., Zhang, M., Wang, Z., Dong, L., . . . Xu, G. (2020). Kidney disease is associated with in-hospital death of patients with COVID-19. *Kidney International*, 829-838. doi:10.1016/j.kint.2020.03.005
6. Chu, D. K., Akl, E. A., Duda, S., Solo, K., Yaacoub, S., & Schünemann, H. J. (2020). Physical distancing, face masks, and eye protection to prevent person-to-person transmission of SARS-CoV-2 and COVID-19: a systematic review and meta-analysis. *The Lancet*, 1973- 1987. doi:10.1016/S0140-6736(20)31142-9
7. Chu, K. H., Tsang, W. K., Tang, C. S., Lam, M. F., Lai, F. M., To, K. F., . . . Lai, K. N. (2005). Acute renal impairment in coronavirus-associated severe acute respiratory syndrome. *Kidney International*, 698-705. doi:10.1111/j.1523-1755.2005.67130.x.
8. CONACYT, CentroGeo, GeolInt, & DataLab. (05 de Diciembre de 2020). *COVID-19 Tablero México*. Recuperado el 06 de Diciembre de 2020, de <https://datos.covid-19.conacyt.mx/>
9. Diao, B., Wang, C., Wang, R., Feng, Z., Tan, Y., Wnag, H., . . . Chen, Y. (10 de April de 2020). *Human Kidney is a Target for Novel Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2 (SARS-CoV-2) Infection*. Obtenido de medRxiv.org: <https://doi.org/10.1101/2020.03.04.20031120>
10. Duvarsula, R., Wellington, T., McNamara, E., & Watnick, S. (2020). COVID-19 and kidney failure in the Acute Care Setting: Our Experience From Seattle. *Americal Journal of Kidney Diseases*, 4-6. doi:10.1053/j.akd.2020.04.001

11. Gagliardi, I., Patella, G., Michael, A., Serra, R., Provenzano, M., & Andreucci, M. (2020). COVID-19 and the Kidney: From Epidemiology to Clinical Practice. *Journal of Clinical Medicine*, 2506. doi:10.3390/jcm9082506
12. Guan, W., Ni, Z., Hu, Y., Liang, W., Ou, C., He, J., . . . Zhong, N. (2020). Clinical Characteristics of Coronavirus Disease 2019 in China. *The New England Journal of Medicine*, 1-13. doi:10.1056/NEJMoa2002032
13. Hassanein, M., Radhakrishnan, Y., Sedor, J., Vachharajani, T., Augustine, J., Demirjian, S., & Thomas, G. (2020). COVID-19 and the kidney. *Cleveland Clinic Journal of Medicine*, 619-631. doi:10.3949/ccjm.87a.20072
14. He, X., Lau, E. H., Wu, P., Deng, X., Wang, J., Hao, X., . . . Leung, G. M. (2020). Temporal dynamics in viral shedding and transmissibility of COVID-19. *Nature Medicine*, 672-675. doi:10.1038/s41591-020-0869-5
15. Hirsch, J. S., Ng, J. H., Ross, D. W., Sharma, P., Shah, H. H., Barnett, R. L., . . . Jhaveri, K. D. (2020). Acute Kidney Injury in patients hospitalized with COVID-19. *Kidney International*, 209-218. doi:10.1016/j.kint.2020.05.006
16. Hoffmann, M., Kleine-Weber, H., Schroeder, S., Krüger, N., Herrler, T., Erichsen, S., . . . Pöhlmann, S. (2020). SARS-CoV-2 Cell Entry Depends on ACE2 and TMPRSS2 and Is Blocked By a Clinically Proven Protease Inhibitor. *Cell*, 271-280. doi:10.1016/j.cell.2020.02.052
17. Hu, B., Guo, H., Zhou, P., & Shi, Z.-L. (2020). Characteristics of SARS-CoV-2 and COVID-19. *Nature Reviews: Microbiology*, 1-14. doi:10.1038/s41579-020-00459-7
18. Huang, C., Wang, Y., Li, X., Zhao, J., Hu, Y., Zhang, L., . . . Cao, B. (2020). Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China. *The Lancet*, 1-9. doi:10.1016/S0140-6736(20)30183-5
19. Lauer, S. A., Grantz, K. H., Bi, Q., Jones, F. K., Zheng, Q., Meredith, H. R., . . . Lessler, J. (2020). The Incubation Period of Coronavirus Disease 2019 (COVID19) From Publicly Reported Confirmed Cases: Estimation and Application. *Annals of Internal Medicine*, M20-0504. doi:10.7326/M20-0504
20. Li, R., Pei, S., Chen, B., Song, Y., Zhang, T., Yang, W., & Shaman, J. (2020). Substantial undocumented infection facilitates the rapid dissemination of novel coronavirus (SARS-CoV-2). *Science*, 489-493. doi:10.1126/science.abb3221
21. Li, Z., Wu, M., Yao, J., Guo, J., Liao, X., Song, S., . . . Yan, J. (27 de March de 2020). *Caution on Kidney Dysfunctions of COVID-19 patients*. Obtenido de medrx.org: <https://doi.org/10.1101/2020.02.08.20021212>

22. Liu, Y.-M., Xie, J., Chen, M.-M., Zhang, X., Cheng, X., Li, H., . . . Li, H. (2020). Kidney Function Indicators Predict Adverse Outcomes of COVID-19. *Med*, 1-11. doi:10.1016/j.medj.2020.09.001
23. Lu, R., Zhao, X., Li, J., Niu, P., Yang, B., Wu, H., . . . Tan, W. (2020). Genomic characterisation and epidemiology of 2019 novel coronavirus: implications for virus origin and receptor binding. *The Lancet*, 566-574. doi:10.1016/S140-6736(20)30251-8
24. Ok, F., Ergdogan, O., Durmus, E., Carkci, S., & Canik, A. (2020). Predictive values of blood urea nitrogen/ creatinine ratio and other routine blood parameters on disease severity and survival of COVID-19 patients. *Journal of Medical Virology*, 1-8. doi:10.1002/jmv.26300
25. Organización Mundial de la Salud. (9 de Septiembre de 2020). Recuperado el 6 de Diciembre de 2020, de <http://www.who.int/es/news/item/29-06-2020-covidtimeline>
26. Organización Panamericana de la Salud / Organización Mundial de la Salud. (18 de Septiembre de 2020). *who.int*. Obtenido de <https://bit.ly/27MuafJ>
27. Ortiz-Brizuela, E., Villanueva-Reza, M., González-Lara, M. F., Tamez-Torres, K. M., Román-Montes, C. M., Díaz-Mejía, B. A., . . . Ponce-de-León, A. (2020). Clinical and Epidemiological characteristics of Patients Diagnosed with COVID-19 in a Tertiary Care Center in Mexico City: A Prospective Cohort Study. *Revista de Investigación Clínica*, 165-177. doi:10.24875/RIC.20000211
28. Pan, X.-W., Xu, D., Zhang, H., Zhou, W., Wang, L.-H., & Cui, X.-G. (2020). Identification of a potential mechanism of acute kidney injury during the COVID-19 outbreak: a study based on single-cell transcriptome analysis. *Intensive Care Medicine*, 1114-1116. doi:10.1007/s00134-020-06026-1
29. Parra-Bracamonte, G. M., Lopez- Villalobos, N., & Parra-Bracamonte, F. (2020). Clinical characteristics and risk factors of mortality of patients with COVID-19 in a large data set from Mexico. *Annals of Epidemiology*, 1-8. doi:10.1016/j.annepidem.2020.08.005
30. Pei, G., Zhang, Z., Peng, J., Liu, L., Zhang, C., Yu, C., . . . Xu, G. (2020). Renal Involvement and Early Prognosis in Patients with COVID-19 Pneumonia. *Journal of the American Society of Nephrology*, 1157-1165. doi:10.1681/ASN.2020030276
31. Polak, S. B., Van Gool, I., Cohen, D., von der Thüsen, J. H., & van Passen, J. (2020). A systematic review of pathological findings in COVID-19: a pathophysiological timeline and possible mechanisms of disease progression. *Nature: Modern Pathology*, 1-11. doi:10.1038/s41379-020-0603-3

32. Qi, F., Qian, S., Zhang, S., & Zhang, Z. (2020). Single cell RNA sequencing of 13 human tissues identify cell types and receptors of human coronaviruses. *Biochemical and Biophysical Research Communications*, 135-140. doi:10.1016/j.bbrc.2020.03.044
33. Rodríguez-Morales, A. J., Cardona-Ospina, J. A., Gutiérrez-Ocampo, E., Villamizar-Peña, R., Holguin-Rivera, Y., Escalera-Antezana, J. P., . . . Sah, R. (2020). Clinical, laboratory and imaging features of COVID-19: A systematic review and meta-analysis. *Travel Medicine and Infectious Disease*, 1-13. doi:10.1016/j.tmaid.2020.101623
34. Shi, H., Han, X., Jiang, N., Cao, Y., Alwalid, O., Gu, J., . . . Zheng, C. (2020). Radiological findings from 81 patients with COVID-19 pneumonia in Wuhan, China: a descriptive study. *The Lancet: Infectious Diseases*, 425-434. doi:10.1016/S1473-3099(20)30086-4
35. Su, H., Yang, M., Wan, C., Yi, L.-X., Tang, F., Zhu, H.-Y., . . . Zhang, C. (2020). Renal histopathological analysis of 26 postmortem findings of patients with COVID-19 in China. *Kidney International*, 219-227. doi:10.1016/j.kint.2020.04.003
36. Tang, N., Li, D., Wang, X., & Sun, Z. (2020). Abnormal coagulation parameters are associated with poor prognosis in patients with novel coronavirus pneumonia. *Journal of Thrombosis and Haemostasis*, 844-847. doi:10.1111/jth.14768
37. Tisoncik, J. R., Korth, M. J., Simmons, C. P., Farrar, J., Martin, T. R., & Katze, M. G. (2012). Into the Eye of the Cytokine Storm. *Microbiology and Molecular Biology Reviews*, 16-32. doi:10.1128/MMBR.05015-11
38. Tsan-Yuk Lam, T., Jia, N., Zhang, Y.-W., Ho-Hin Shum, M., Jiang, J.-F., Zhu, H.-C., . . . Cao, W.-C. (2020). Identifying SARS-CoV-2 related coronaviruses in Malayan pangolins. *Nature*, 282-285. doi:10.1038/s41586-020-2169-0
39. van Doremalen, N., Bushmaker, T., Morris, D. H., Holbrook, M. G., Gamble, A., Williamson, B. N., . . . Munster, V. J. (2020). Aerosol and Surface Stability of SARS- CoV-2 as Compared with SARS-CoV-1. *The New England Journal of Medicine*, 1564-1567. doi:10.1056/NEJMc2004973
40. Varga, Z., Flammer, A. J., Steiger, P., Haberecker, M., Andermatt, R., Zinkernagel, A. S., . . . Moch, H. (2020). Endothelial cell infection and endothelitis in COVID-19. *The Lancet*, 1417-1418. doi:10.1016/S0140-6736(20)30937-5
41. Wiersinga, J., Rhodes, A., Cheng, A. C., Peacock, S. J., & Prescott, H. C. (2020). Pathophysiology, Transmission, Diagnosis, and Treatment of Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) A Review. (JAMA, Ed.) *Journal of the American Medical Association*, E1-E13. doi:10.1001/jama.2020.12839

42. Xiao, G., Hu, H., Wu, F., Sha, T., Huang, Q., Li, H., . . . Zeng, Z. (21 de Marzo de 2020). *Acute kidney injury in patients hospitalized with COVID-19 in Wuhan, China: A single-center retrospective observational study*. Obtenido de medRxiv.org: <https://doi.org/10.1101/2020.04.0620055194>
43. Xie, Y., Wang, Z., Liao, H., Marley, G., Wu, D., & Tang, W. (2020). Epidemiologic, clinical, and laboratory findings of the COVID-19 in the current pandemic: systematic review and metanalysis. *BMC Infectious Diseases*, 640-652. doi:10.1186/s12879-020-05371-2
44. Xu, Xu, Z., Shi, L., Wang, Y., Zhang, J., Huang, L., . . . Wang, P.-S. (2020). Pathological findings of COVID-19 associated with acute respiratory distress syndrome. *The Lancet: Respiratory Medicine*, 420-422. doi:10.1016/S2213-2600(20)30076-X
45. Yeo, C., Kaushai, S., & Yeo, D. (2020). Enteric involvement of coronaviruses: is faecal-oral transmission of SARS-CoV-2 possible? *The Lancet: Gastroenterology & Hepatology*, 335 - 337. doi:10.1016/S2468-1253(20)30048-0
46. Zaki, A., van Boheemen, S., Bestebroer, T. M., Osterhaus, A. D., & Fouchier, R. A. (2013). Isolation of a Novel Coronavirus from a Man with Pneumonia in Saudi Arabia. *The New England Journal of Medicine*, 369-394. doi:10.1056/NEJMx130029
47. Zhong, N. S., Zheng, B. J., Li, Y. M., Poon, Xie, Z. H., Chan, K. H., . . . Guan, Y. (2003). Epidemiology and cause of severe acute respiratory syndrome (SARS) in Guangdong, People's Republic of China , in February, 2003. *Lancet*, 1353-1358. doi:10.1016/s0140-6736(03)14630-2
48. Zhu, N., Zhang, D., Wang, W., Li, X., Yang, B., Song, J., . . . Tan, W. (2020). A Novel Coronavirus from Patients with Pneumonia in China, 2019. *The New England Journal of Medicine*, 727-723. doi:10.1056/NEJMoa2001017
49. Zou, X., Chen, K., Zou, J., Han, P., Jie, H., & Han, Z. (2020). Single-cell RNA-seq data analysis on the receptor ACE2 expression reveals the potential risk of different human organs vulnerable to 2019-nCoV infection. *Frontiers of Medicine*, 185-192. doi:10.1007/S11684-020-0754-0
50. Zu-Li, Z., Yu-Lei, H., De-Tao, L., & Feng-Zeng, L. (2020). Laboratory findings of COVID-19: a systematic review and meta-analysis. *Scandinavian Journal of Clinical and Laboratory Investigation*, 1-8. doi:10.1080/00365513.2020.1768587

**SOLICITUD DE EXENCIÓN DE CONSENTIMIENTO INFORMADO**

Comité de Ética en Investigación

PRESENTE

Por medio de la presente, solicito de la manera más atenta se considere la exención del proceso de consentimiento informado para la realización del protocolo de investigación “Pruebas serológicas de función renal basal como biomarcadores pronósticos en Pacientes Hospitalizados por COVID-19 en el Hospital de Especialidades Dr. Belisario Domínguez” con número de registro 510-010-09-21 Considerando que la propuesta de investigación:

<input checked="" type="checkbox"/>	La investigación es sin riesgo.
<input checked="" type="checkbox"/>	El diseño de estudio es retrospectivo.
<input checked="" type="checkbox"/>	El investigador declara el conocimiento y cumplimiento del Reglamento de la Ley Federal de Protección de Datos Personales en Posesión de Particulares.

Atentamente



Martínez Hernández María Fernanda

Investigador principal