



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO

FACULTAD DE MEDICINA

DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO E INVESTIGACIÓN

CURSO UNIVERSITARIO DE ESPECIALIZACIÓN EN NEFROLOGÍA  
HOSPITAL JUÁREZ DE MÉXICO

“ANÁLISIS RETROSPECTIVO DE UNA COHORTE DE PACIENTES CON AKI  
POR SARS-COV-2 CON REQUERIMIENTOS DE TERAPIA DE REEMPLAZO  
RENAL Y ASISTENCIA VENTILATORIA EN EL SERVICIO DE NEFROLOGÍA  
DEL HOSPITAL JUÁREZ DE MÉXICO SSA.”

TESIS DE POSGRADO PARA OBTENER EL DIPLOMA DE: ESPECIALISTA EN  
NEFROLOGÍA

PRESENTA: DR. JONATHAN JESUS MIRELES CERVANTES

ASESOR DE TESIS:

DR. EN C. FERNANDO ARTURO REYES MARIN

PROFESOR TITULAR DE CURSO DRA. SOCORRO VITAL FLORES

NÚMERO DE REGISTRO: HJM 009/21-R

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.



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO

FACULTAD DE MEDICINA DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO E  
INVESTIGACIÓN

CURSO UNIVERSITARIO DE ESPECIALIZACIÓN EN NEFROLOGÍA  
HOSPITAL JUÁREZ DE MÉXICO

“ANÁLISIS RETROSPECTIVO DE UNA COHORTE DE PACIENTES CON AKI  
POR SARS-COV-2 CON REQUERIMIENTOS DE TERAPIA DE REEMPLAZO  
RENAL Y ASISTENCIA VENTILATORIA EN EL SERVICIO DE NEFROLOGÍA  
DEL HOSPITAL JUÁREZ DE MÉXICO SSA.”

TESIS DE POSGRADO PARA OBTENER EL DIPLOMA DE: ESPECIALISTA EN  
NEFROLOGÍA

PRESENTA: DR. JONATHAN JESUS MIRELES CERVANTES

PROFESOR TITULAR DE CURSO DRA. SOCORRO VITAL FLORES

ASESOR DE TESIS:

DR. EN C. FERNANDO ARTURO REYES MARIN

CIUDAD DE MÉXICO, 2021

“ANÁLISIS RETROSPECTIVO DE UNA COHORTE DE PACIENTES CON AKI  
POR SARS-COV-2 CON REQUERIMIENTOS DE TERAPIA DE REEMPLAZO  
RENAL Y ASISTENCIA VENTILATORIA EN EL SERVICIO DE NEFROLOGÍA  
DEL HOSPITAL JUÁREZ DE MÉXICO SSA.”

NÚMERO DE REGISTRO: HJM 009/21-R

AUTOR: Dr. JONATHAN MIRELES CERVANTES.

DRA. ERIKA GÓMEZ ZAMORA

---

**SUBDIRECTORA DE ENSEÑANZA**

DR. ERIK EFRAIN SOSA DURAN

---

**JEFE DE POSGRADO HOSPITAL JUAREZ DE MEXICO**

DRA. SOCORRO VITAL FLORES

---

**PROFESOR TITULAR DEL CURSO DE ESPECIALIZACIÓN EN NEFROLOGÍA**

DR. EN C. FERNANDO ARTURO REYES MARIN

---

**DIRECTOR DE TESIS**

## ÍNDICE:

### Tabla de contenido

RESUMEN .....	5
DEDICATORIA.....	6
MARCO TEÓRICO.....	7
PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA .....	18
JUSTIFICACIÓN DE LA INVESTIGACIÓN.....	19
PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN.....	20
OBJETIVOS DE LA INVESTIGACIÓN.....	21
MATERIAL Y METODOS.....	22
ANÁLISIS ESTADÍSTICO.....	36
CRONOGRAMA DE ACTIVIDADES .....	40
RESULTADOS .....	41
DISCUSIÓN.....	51
CONCLUSIONES .....	56
BIBLIOGRAFÍA .....	57

## RESUMEN

**ANTECEDENTES:** la COVID-19 grave conlleva gran mortalidad, desde un 30% hasta un 75% para aquellos por apoyo ventilatorio mecánico invasivo (AVMI) y falla orgánica múltiple entre la que destaca la lesión renal aguda (AKI). Hasta la fecha los estudios internacionales no especifican los desenlaces de pacientes con COVID-19, AVM y AKI grave con reemplazo renal. Hemos observado en nuestro medio que dicha población tendría una mortalidad mayor al 90%, por lo que es crucial conocer esos datos para sustentar el inicio o no de la terapia de reemplazo renal. **TIPO DE ESTUDIO Y MÉTODOS:** realizamos un análisis retrospectivo, unicéntrico de una cohorte de 37 pacientes, con diagnósticos de COVID-19 +AVMI + AKI 3 con terapia de reemplazo renal en el periodo de Enero 2020 a Mayo 2021 en Hospital Juárez de México. El objetivo primario fue estimar la mortalidad y las variables que influyeron en esta cohorte. **RESULTADOS:** de 37 pacientes sobrevivieron el 10.8% y 89.15% murieron. El 78.3% fueron hombres y el 21.6% mujeres, sin diferencia estadísticamente significativa entre sobrevivientes y no sobrevivientes en relación con el sexo, edad, diabetes mellitus 2, hipertensión arterial, obesidad o tabaquismo. El 59.4% de las AKI grave fue adquirida en el Hospital, la mediana de estancia intrahospitalaria fue de 20 días con el mayor riesgo de muerte dentro de los primeros 10 días. **CONCLUSIONES:** no se logró alcanzar el número de muestra calculado en el periodo de tiempo contemplado. Los resultados de nuestros estudios muestran una mayor mortalidad en comparación a otros estudios, discordando en el impacto que tienen las comorbilidades en el riesgo de morir. Lo anterior lo atribuimos a la cantidad de pacientes y ausencia de grupo control.

## DEDICATORIA

*Dedico esta tesis a mi esposa y familia por el apoyo brindado en esta etapa de mi carrera. De igual manera dedico esta tesis a mis adscritos el Dr. Arturo Reyes Marín, el Dr. Pedro López Vázquez y la Dra. Socorro Vital Flores por la orientación y enseñanzas a lo largo de estos 3 años.*



## MARCO TEÓRICO

La enfermedad COVID-19 es causada por el virus SARS COV-2 el cual logra su ingreso a las células diana a través del receptor de enzima convertidora de angiotensina 2 (ACE2R) [1] Según las cifras oficiales de la OMS a inicios de Febrero del 2021 se han reportado 103 millones de infectados por este virus, con un total de 2.24 millones de muertes a nivel mundial. Por su parte en México se han reportado 1.87 millones de infectados con un total de 159 mil muertes. La enfermedad suele presentarse con casos leves en un 80% de los casos con síntomas gripales generales, y tornarse moderada a severa en el 20% restante de los infectados, ameritando hospitalización un 12%, atribuyendo la gran mayoría del volumen de pacientes ingresados a UCI aquellos con edad mayor a 60 años. Está claro que la edad es probablemente el principal factor pronóstico en COVID-19 ya que, del total de muertes reportadas, el 80% corresponde a adultos mayores de 60 años según lo reportado en series americanas y chinas. [2] El impacto que genera esta infección en aquellos que sufren la enfermedad COVID-19 no solo se debe a la gran morbimortalidad que genera, sino también por sus secuelas a largo plazo, reportándose fatiga crónica como la principal secuela en 72.8% de los casos, fibrosis pulmonar en 4.9%, diabetes mellitus 2 en 4.2% y falla renal en 1.4%. [3]

## COMPROMISO RENAL EN COVID 19

Concerniente al compromiso renal en COVID 19, en un estudio prospectivo observacional publicado por Cheng Y. en el que se analiza la mortalidad asociada en el compromiso renal e infección por SARS COV 2 en una población de 701 pacientes en China, se reportó que 14.4% presentan elevación de creatinina, 13.1% elevación de Nitrógeno Ureico (BUN). 13.1% de los pacientes presentaron tasa de filtración glomerular menor a 60ml/min, 43.9% tuvieron proteinuria y 26.7% tuvieron

hematuria. Se detectó lesión renal aguda en 5.1% de los pacientes al momento de la hospitalización de los cuales la lesión renal fue más común (11.9%) en aquellos que ya presentaban elevación de creatinina al momento del ingreso vs aquellos que no (4%). Se reportó muerte intrahospitalaria en 16.1% de los pacientes con una media de 6 días, de los cuales 33.7% ocurrió en aquellos que ya presentaban elevación de creatinina al momento del ingreso Vs 13.2% de los que no presentaban dicha elevación. [7].

Por su parte en el estudio presentado por Richardson et al, donde analiza las características, comorbilidades y desenlaces de una cohorte multicéntrica de 5700 pacientes hospitalizados por COVID 19 en el área de New York, queda manifiesto que las principales comorbilidades que influyen para desarrollar enfermedad grave, además de la edad, son hipertensión en un 56.6%, obesidad en un 41.7% y diabetes en un 33.8%. De la población incluida 20% ameritaron apoyo ventilatorio mecánico, 22.2% (523 pacientes) desarrollaron lesión renal aguda, de los cuales 81(3.2%) pacientes ameritaron terapia de reemplazo renal. Llama la atención que en análisis por subgrupos de edad de pacientes que desarrollan lesión renal aguda, en el grupo 18 a 65 años, de un total de 134 pacientes, murieron 98 correspondiente a un 83.8% de los cuales 35% ameritaron terapia de reemplazo renal (TRR); en el subgrupo de >65 años, de un total de 419 pacientes, murieron 68.4% de los cuales 8.8% recibieron TRR. Lo anterior evidencia que la lesión renal aguda per una mortalidad >90% independientemente que ameriten terapia de reemplazo renal o no. [8]

## FISIOPATOLOGÍA DE LA INFECCIÓN POR VIRUS SARS COV-2

El virus SARS COV 2 es un ARN-virus monocatenario, el cual tiene un diámetro de 60nm a 140nm y múltiples espinas que miden de 9nm a 12nm, que les confieren a los viriones la apariencia de una corona. Infecta al humano siendo transmitido por

un huésped intermedio el cual hasta la fecha no se tiene certeza cual podría ser, sospechándose de los murciélagos y los pangolines. [4] al establecer contacto con las células diana, entre las actualmente se identifican: neumocitos tipo II y células de la mucosa de la vía respiratoria, ingresa vía unión de la proteína “S” (spike) con el receptor ACE2R y el marcado intracelular por parte de la serin-proteasa TMPRSS2[4,6]. Tras la replicación acelerada del virus, se pierde la integridad de las mucosas y alveolos, produciéndose infección directa de las células endoteliales generando el proceso de “endotelitis” promoviendo aún más la respuesta inflamatoria, quimiotaxis, infiltración de macrófagos, neutrófilos y linfocitos, desbalance entre vasodilatadores y vasoconstrictores, así como generar un estado procoagulante.[5] Actualmente se propone que la respuesta de hiper inflamación en COVID 19 es consecuencia a la inhibición de la señalización vía interferón por parte del virus, así como depleción linfocitaria, y producción aumentada de citocinas proinflamatorias como IL-6 e TNF $\alpha$  [6].

## ROL DEL RIÑÓN EN LA RESPUESTA INFLAMATORIA Y DAÑO ORGÁNICO MÚLTIPLE

El riñón juega un rol primordial como modulador de respuesta inmune, ya que per se es un depurador de citocinas, y de igual manera es un productor activo de citocinas en situaciones que cursan con lesión renal aguda. La interrelación entre un agente lesivo inflamatorio que genera lesión renal aguda (LRA) y la perpetuación de dicha respuesta inflamatoria por parte de del riñón cursando con LRA a generado que se identifique al riñón con LRA como uno de los principales contribuyentes a la falla orgánica múltiple. [9,10]

La lesión renal aguda secundaria a un proceso séptico es consecuencia de antígenos externos uniéndose a receptores del sistema innato, subsecuentemente

activando componentes del inflamosoma, y finalmente llevando a la liberación de citocinas proinflamatorias tanto de manera local como sistémica. Los patrones moleculares asociados a daño (DAMPs) representan componentes intracelulares de células necróticas; por su parte los patrones moleculares asociados a patógenos (PAMPs) son patrones expresados por parte de los microorganismos invasores. Ambos DAMPs y PAMPs se unen a los receptores tipo TOLL desencadenando una respuesta temprana por parte del sistema inmune innato, llevando a la producción de pro-IL 18 y por-IL 1 $\beta$  los cuales representan la primera señal del inflamosoma. [9,10]

Eventualmente la activación de la respuesta inflamatoria genera el reclutamiento renal de prácticamente todas las células del sistema inmune e interleucinas:

Los neutrófilos son atraídos mediante la interacción con quimiocinas y moléculas de adhesión endoteliales como la E-selectina, L-selectina, P selectina e integrinas; eventualmente los neutrófilos se marginalizan en el endotelio la medula renal causando congestión vascular e impidiendo el flujo sanguíneo medular renal. El máximo pico migración de neutrófilos sucede en las primeras 24 horas. Secuencialmente se produce un infiltrado de neutrófilos en los capilares peritubulares corticales y peritubulares. [9,10,11]

Los macrófagos y monocitos después del reclutamiento se diferencian en subtipos M1 y 2, los M1 liberan quimiocinas, citocinas proinflamatorias y sintasa de óxido nítrico formando peroxinitritos citotóxicos. Los macrófagos M2 por su parte liberan mediadores antiinflamatorios como la IL 10 y factor transformante de crecimiento- $\beta$ , siendo este último subtipo de macrófagos uno de los principales generadores de matriz extracelular en el proceso de reparación. [9,10,11]

Las células dendríticas se sitúan en el intersticio renal entre el epitelio tubular y el capilar peritubular actuando como celular presentadoras de antígenos y liberadoras de FNT- $\alpha$ . [9,10,11]

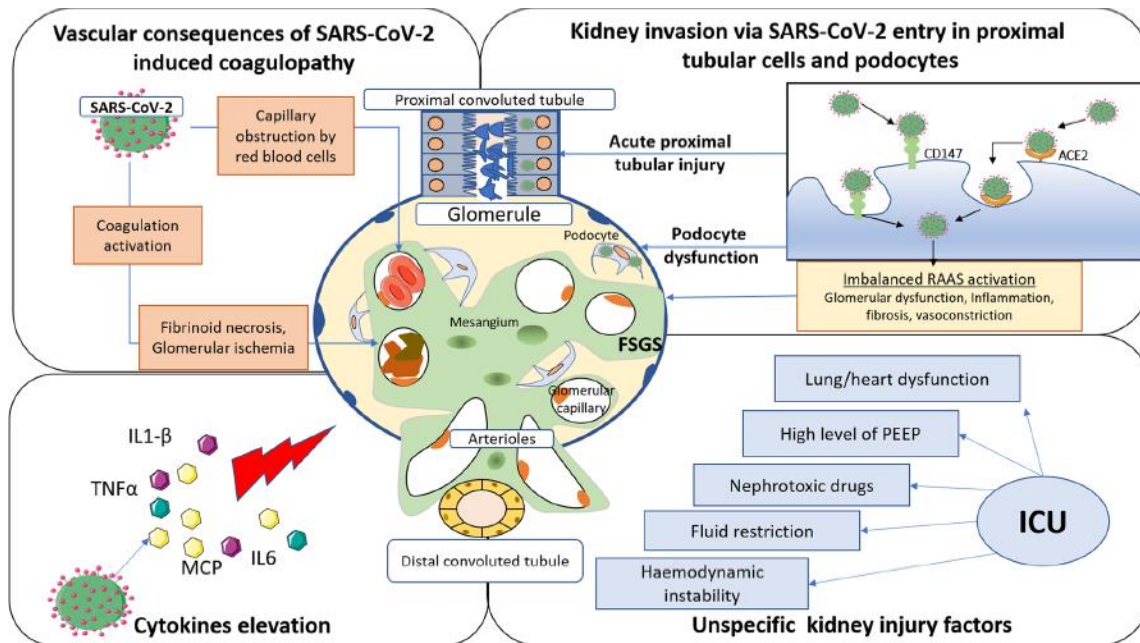
Linfocitos: las células T son antígeno-específicas, pertenecientes al sistema inmune adaptativo, su activación depende de moléculas coestimuladoras como CD28. Su activación en el riñón persiste incluso cuando el agente lesivo se ha detenido, siendo uno de los principales generadores de la progresión a enfermedad renal crónica. El subtipo de células T, CD4+, media la respuesta inflamatoria en LRA liberando IL 17 la cual estimula la migración de neutrófilos; encontrándose que niveles elevados de IL17 en pacientes con sepsis se asocian a mal pronóstico. En varios estudios experimentales de LRA se observa la predominancia de linfocitos T CD4+ con una menor medida de Linfocitos T CD8+. Por su parte los linfocitos B juegan un rol central tras su activación mediante la liberación de anticuerpos. Un subtipo interesante de linfocitos T son los linfocitos T reguladores los cuales expresan CD25+, teniendo como principal función la regulación a la baja de la respuesta inflamatoria, encontrándose una menor población de estos linfocitos en los casos más severos de LRA. [9,10,11]

Citocinas: varias citocinas se encuentran elevadas en el plasma de pacientes con lesión renal aguda: TNF-alfa, IL-6 e IL8. IL-6 lleva a la activación y disfunción de células endoteliales, desencadenando la producción de IL-8, reclutamiento de neutrófilos y aumento de la permeabilidad de las células endoteliales. [9,11]

La Resistina, es una proteína 12-kDa es una toxina urémica, la cual se acumula en falla renal y se ha demostrado en estudios que su aumento persistente más allá de 24 horas, en asociación con NGAL e IL-8 se relaciona directamente con la mortalidad en pacientes sépticos con LRA.[12]

Basados en la información anterior se puede concluir que el mecanismo básico de la interacción LRA-Sepsis-Síndrome de distrés respiratorio agudo severo (SIRA) se basa en 5 procesos secuenciales: [9,13]

1. DAMS y PAMS son reconocidos por receptores tipo Toll,
2. Activación del inflamosoma,
3. Migración inicial y activación de neutrófilos en las células endoteliales y tejidos,
4. Liberación de IL-6 que promueve la liberación a nivel pulmonar y renal de IL-8,
5. La IL-8 promueve mayor activación y migración leucocitaria, con consecuente producción de radicales libre de Oxígeno, promoción de la endotelialitis, congestión vascular y alteración en la microcirculación,
6. Desarrollo de LRA con mayor producción tubular proximal de IL-8, IL-1 y 6, así como menor depuración de estas,
7. Desbalance entre el efecto de las células T *reguladoras* y *Macrófagos H2 vs células inflamatorias*.
8. Daño orgánico sistémico



Tomado de: Gabarre, P., Dumas, G., Dupont, T., Darmon, M., Azoulay, E., & Zafrani, L. (2020). **Acute kidney injury in critically ill patients with COVID-19.** *Intensive Care Medicine.* 46, pp:1339–1348

## HALLAZGOS HISTOPATOLÓGICOS EN AFECTACIÓN RENAL POR COVID-19.

En estudios de autopsias se ha encontrado predominantemente daño alveolar difuso con infiltrados de linfocitos CD4+ y CD8+ y macrófagos en los diferentes focos neumónicos, edema exudativo principalmente de los neumocitos tipo II, hemorragias alveolares focales, así como presencias micro trombos de fibrina en los capilares pulmonares mediante inmunohistoquímica. [14,15]

La afectación extrapulmonar en COVID 19 es muy común encontrándose nódulos mediastinales aumentados con intensa infiltración linfocitaria T CD4+/CD8+, el bazo común mente se encuentra con disminución en la población de linfocitos y áreas de

necrosis, a nivel del corazón se encuentran datos de miocarditis con predominante infiltración linfocitaria, el hígado frecuentemente se ha encontrado en necropsias aumentado de tamaño con congestión y palidez centrolobulillar, así como a nivel renal se aprecia esclerosis global glomerular y esclerosis mesangial principalmente. De igual manera fue frecuente encontrar trombos en grandes vasos pulmonares. [14]

Mediante microscopía electrónica es posible identificar los viriones en cerebro predominantemente a nivel frontal y endotelio capilar cerebral, riñón a nivel de podocitos, pulmones a nivel de neumocitos tipo II y en hígado en hepatocitos y área centrolobulillar. [14].

Con respecto a los hallazgos a nivel renal tanto en estudios de biopsias en vivos como post mortem, en el estudio publicado de por *Santoriello et al*, sobre análisis post mortem de 42 pacientes de los cuales 33 se contó con la información suficiente para el análisis enfocado en aquellos que cursaron con afectación renal y COVID 19, en el cual si no se contaba con los niveles basales de creatinina, se asumía que si ante la biopsia el paciente presentaba un score de fibrosis intersticial/atrofia tubular < 25% el paciente tenía niveles de creatinina y función renal normales previos a la enfermedad, de igual manera la severidad del compromiso renal en base a los hallazgos se clasifico en “afectación leve si la afectación tubular era menor al 50% de la población de túbulos” y se catalogó como “afectación moderada a severa si hay compromiso de más del 50% de la población de túbulos de la muestra”. El análisis de cada muestra se hizo con microscopía de luz, microscopia electrónica e hibridación *in situ* para SARS-COV2. En los resultados pudo encontrarse que de hecho los especímenes mostraron presencia de micro trombos focales predominantemente en glomérulo y en menor medida combinación de arteriolas + glomérulo, de igual manera el daño tubular agudo macroscópicamente mostró datos de daño “leve” en el 71% de los pacientes que clínicamente



presentaron AKIN 2 y 3; llamó la atención que no hubo hallazgos de nefritis intersticial que suele encontrarse en pacientes con infecciones virales graves que cursan con LRA; por otra parte en la hibridación *in situ* no se encontraron partículas virales en las células tubulares o en otras partes del parénquima renal [17]; situación que ha llegado a contrastar con aparentes visualizaciones de partículas virales vistas en células tubulares y podocitos mediante microscopia electrónica, sin embargo es importante destacar que parte de estas supuestas partículas pueden ser errores en la interpretación de la imagen ante la mala interpretación de “otras estructuras celulares” [18]

Por otra parte en el estudio presentado por Kudose S et al, en el análisis histopatológico, hibridación *in situ*, y microscopia electrónica de 17 pacientes con COVID 19 sometidos a biopsia renal (14 riñones nativos y 3 injertos renales), tampoco pudo identificarse la presencia de partículas virales de SARS COV2 mediante hibridación *in situ*; los hallazgos más frecuentes se encontraron en relación a las comorbilidades encontradas en 16 de los 17 pacientes, entre las que destacan: hipertensión arterial, diabetes mellitus 2 y obesidad en . 15 pacientes (88%) presentaron LRA, 9 tuvieron proteinuria en rangos nefróticos con una media de proteinuria/creatinuria de 7.8 g/g; en el subgrupo de riñones nativos, 5 pacientes presentaron glomerulopatía colapsante, 1 presentó enfermedad de cambios mínimos, 2 presentaron nefropatía membranosa, 1 presentó transformación a variante crescéntica de nefritis lúpica, 1 fue diagnosticado con nefritis por anticuerpos anti membrana basal glomerular, y 4 mostraron datos aislados de daño tubular leve a moderado. Con respecto a los injertos biopsiados, todos mostraron rechazo agudo celular grado 2<sup>a</sup>, infarto cortical y daño tubular agudo. [17] Hasta la fecha.

Hasta el momento la información previamente presentada refleja múltiples estudios con bajo poder debido a una población pequeña, sin embargo, en el 2020 *Braun F.*

*et al* presentaron el análisis post mortem de una cohorte los cuales mostraron evidencia del RNA de SARS CoV 2 en 63 pacientes (hasta la fecha la mayor muestra presentada) en el 60% de los pacientes se encontró trofismo en tejido renal, relacionándose la presencia de dicho RNA con la severidad de la LRA, y asociando a una mayor tendencia al trofismo renal en adultos mayores. [18]

Si bien la mayoría de los estudios presenta una muestra pequeña, como para tomar una conclusión contundente, es posible estimar que la lesión renal aguda manifiesta en la mayoría de los casos va más en relación a la presencia de comorbilidades en asociación a daños multifactoriales que pueden llevar hasta clínicamente un AKIN 2 a 3 sin que esto guarde relación histopatológica de severidad y de igual manera un aparente trofismo del Virus en alrededor del 60% de los pacientes relacionándose con la severidad del AKI.[18]

## CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS, SEVERIDAD Y DESENLACES DE LA LESIÓN RENAL EN COVID-19

Como se había mencionado antes, el compromiso renal en pacientes en SARS COV2 es frecuente (del 75% hasta el 90%) principalmente manifiesto por hematuria microscópica y proteinuria de rangos sub nefróticos hasta rangos nefróticos (40% de la misma siendo proteinuria de origen tubular demostrado por electroforesis), sin embargo, la prevalencia total de lesión renal aguda relativamente baja. En el estudio de *Pei G. et al* en el que analizaron de manera retrospectiva 333 pacientes con COVID 19 y seguimiento por 12 días, encontraron que la LRA se desarrolló en un periodo de 6 a 11 días, encontrándose más prevalente la proteinuria y hematuria en los casos más graves de COVID-19, así como mayores niveles de D (1.25mg/dl), neutrófilos  $5.79 \times 10^9 /L$ , FNT-alfa (9.3 pg/ml), IL-10 (8pg/ml), IL-6 (32.8pg/ml) y menor cuenta de linfocitos ( $0.55 \times 10^9/L$ ) y eosinófilos ( $00.00 \times 10^9/L$ ).

Los fenotipos etiológicos de AKI que se encontraron fueron: hasta 5.7% AKI-Pre renal, AKI por rabdomiólisis hasta 18.2% y AKI intrínseca hasta 82.9%. [19]

De los pacientes que desarrollaron AKI el tiempo promedio de recuperación fueron 6 días; 45.7% de los pacientes recuperaron función renal, mostrándose en los subgrupos los siguientes porcentajes de recuperación: 100% de recuperación en las AKI prerrenal, 25% de recuperación en AKI por rabdomiólisis y 44.8% de recuperación en AKI intrínseca. La mortalidad fue del 90.9% en los pacientes que desarrollaron AKI 3. [19]

De igual manera llama la atención que de los pacientes que no se recuperaron de la lesión renal durante el periodo de seguimiento o hicieron múltiples eventos de AKI (17 de 19 pacientes/ 89.5%) murieron demostrando que el grado de lesión renal aguda, la recuperación o no de la misma, y los múltiples eventos de AKI impactan directamente en la mortalidad en un porcentaje bastante alto.[19]

## **PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA**

Actualmente la pandemia de COVID 19 a generado gran cantidad de muertes a lo largo del mundo en relación con factores de riesgo y mal pronóstico conocidos hasta la fecha, principalmente enfermedades crónico-degenerativas. De igual manera se ha visto en la literatura actual que la presencia de lesión renal aguda se asocia a mayor riesgo de muerte, así como aumentar tiempo de estancia intrahospitalaria, mayor requerimiento de terapia intensiva, y mayor impacto económico para las instituciones. Esto último no sólo es en relación a la infección por SARS COV2, si no a la propia naturaleza de la lesión renal aguda en la cual la disminución en el aclaramiento de citocinas, la sobreproducción de las mismas, y la generación de múltiples daños a órganos además del riñón; con respecto a la lesión renal generada por SARS COV2, se sospecha de una potenciación entre la misma naturaleza del daño renal y la hiper activación endotelial e inmune inflamatoria que genera dicho virus. Traducido en el aspecto clínico y epidemiológico se ha visto que los pacientes que presentan lesión renal aguda en el contexto de COVID-19, presentan aún más riesgo de morir, superando el 70% en algunas series, y aún más en aquellos que requieren terapia de reemplazo renal, al grado que algunos expertos plantean la duda sobre si dicha mortalidad se pueda ver empeorada por criterios aún no esclarecidos de indicación de terapia de reemplazo renal versus manejo conservador en este tipo de pacientes, sustentando dicha duda en el hecho de que

la circulación extracorpórea en la interacción con las membranas de los filtros de las máquinas de hemodiálisis pudieran potenciar aún más la hipercoagulabilidad y tormenta de citosinas presente en COVID-19.

Por ende, el problema radica en que aún no hay suficiente evidencia para verdaderamente asociar un aumento (o en su defecto una disminución) de la mortalidad en pacientes con AKI que reciben terapia de reemplazo renal, como para poder dar parte a nuevos estudios en los que se comparen tratamiento conservador contra terapia de reemplazo renal.

## **JUSTIFICACIÓN DE LA INVESTIGACIÓN**

Conocer la mortalidad en pacientes con neumonía grave por COVID-19 que presentan síndrome de distrés respiratorio agudo grave que ameritan apoyo ventilatorio mecánico invasivo, concomitante con lesión renal aguda que amerita terapia de reemplazo renal, podría ayudar al médico clínico a tomar decisiones más certeras sobre cuando iniciar terapia de reemplazo renal en pacientes con SIRA grave por COVID-19, ya que el iniciar una terapia de reemplazo renal con circulación extracorpórea, no sólo en muchas ocasiones no logrará ningún impacto en la mortalidad, sino que incluso puede exponer al paciente a complicaciones

innecesarias, de igual manera aumentando los costos a nivel general para las instituciones.

Para ello es necesaria la realización de este estudio, cuya intención es proporcionar información sobre la mortalidad y factores asociados en este grupo específico de pacientes, para así hacer más eficiente la labor del servicio de Nefrología del HJM en esta pandemia.

## **PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN**

¿Cuál es la mortalidad y cuáles son los factores de mayor impacto en una cohorte de pacientes con apoyo ventilatorio mecánico invasivo y lesión renal aguda que requieren terapia de reemplazo renal por infección por SARS-COV-2 en el hospital Juárez de México?

## **OBJETIVOS DE LA INVESTIGACIÓN**

### OBJETIVO GENERAL

Evaluar de manera retrospectiva la mortalidad en una cohorte de pacientes con soporte ventilatorio mecánico invasivo y AKI secundaria a infección por SARS-COV-2 que requiere terapia de sustitución renal en el Hospital Juárez de México.

### OBJETIVOS ESPECIFICOS

Analizar la mortalidad de manera retrospectiva en una cohorte de pacientes con soporte ventilatorio mecánico invasivo y AKI secundario a infección por SARS-COV-2.

## **MATERIAL Y METODOS**

### DISEÑO DE LA INVESTIGACIÓN

Se presenta estudio longitudinal, retrospectivo, descriptivo, monocéntrico en el cual se obtuvo información de los expedientes de pacientes hospitalizados en el Hospital Juárez de México en el periodo de Enero 2020 a Mayo 2021, con diagnóstico de neumonía grave por COVID 19 que requieren apoyo ventilatorio mecánico invasivo y terapia de reemplazo renal por lesión renal aguda. Una vez recabada la información se presentaron los datos en dos grupos: sobrevivientes y no sobrevivientes calculando la significancia estadística para variables cualitativas y cuantitativas.

### TIPO DE ESTUDIO.

Estudio descriptivo, observacional y retrospectivo.

### UNIVERSO O POBLACIÓN

Pacientes con prueba confirmatoria positiva para SARS COV 2 en el periodo de Enero 2020 a Marzo 2021.



### CRITERIOS DE INCLUSIÓN

-todo paciente mayor de 18 años edad, con diagnostico confirmado de neumonía grave por COVID 19 que amerite apoyo ventilatorio mecánico invasivo y terapia de sustitución renal por lesión renal aguda AKIN 3.

### CRITERIOS DE EXCLUSIÓN

Pacientes con diagnóstico previo de enfermedad renal crónica, pacientes con terapia de reemplazo renal al momento del ingreso, pacientes con neumonía por COVID 19 que no amerite apoyo ventilatorio mecánico invasivo.

### CRITERIOS DE ELIMINACIÓN

Pacientes cuya prueba confirmatoria sea negativa para SARS COV2.

## VARIABLES

### VARIABLES CUALITATIVAS

1. Sexo
2. Tipo de terapia de reemplazo renal
3. Comorbilidades asociadas
4. Uso y tipo de vasopresor
5. Uso y tipo de tromboprolifaxis
6. Uso de Hidroxicloroquina/cloroquina
7. Uso de Macrólido.

### VARIABLES CUANTITATIVAS

1. Edad
2. Signos vitales: tensión arterial, Frecuencia cardíaca, frecuencia respiratoria, temperatura, Uresis.
3. Programación del ventilador: Niveles de Presión al final de la espiración (PEEP), Fracción inspirada de O<sub>2</sub> (FiO<sub>2</sub>)
4. Número de sesiones de Hemodiálisis
5. Número de sesiones y horas de Hemodiafiltración (PRISMAFLEX)
6. Días de estancia intrahospitalaria.
7. Horas/días de apoyo ventilatorio mecánico.
8. Horas de necesidad de apoyo vasopresor.
9. Niveles de electrolitos séricos (K<sup>+</sup>, Na<sup>+</sup>, Cl<sup>-</sup>, Ca<sup>++</sup>, Mg<sup>++</sup>)
10. Severidad de acidosis metabólica y niveles de Bicarbonato.
11. Niveles séricos de Azoados (Creatinina, Nitrógeno ureico, Urea, Ácido Úrico).
12. Tasa de filtrado glomerular calculada (CKD-EPI)
13. Niveles de glucosa sérica.
14. Parámetros de biometría hemática
15. Niveles de dímero D, ferritina, fibrinógeno, procalcitonina.
16. Uresis cuantificada en ml/en 24 horas al momento del egreso o deceso.

Variable	Definición	Operacional	Tipo	Valores/Unidad de medida
Edad	Tiempo que ha vivido una persona al momento del diagnóstico	Tiempo que ha vivido una persona al momento del diagnóstico	Cuantitativa	Años
Sexo	Tipo de género de una persona	Asignado al momento de nacimiento	Cualitativa	Mujer Hombre
Índice de masa corporal (IMC)	Relación numérica resultante de dividir peso entre la talla al cuadrado, clasificando los resultados en bajo peso, peso ideal, sobrepeso, obesidad grado I, II y III	Peso/ talla al cuadrado	Cuantitativa	Kg/m <sup>2</sup>
Diabetes mellitus 2	Trastorno del metabolismo de la glucosa cuyo sustrato etiopatogénico es el hiperinsulinismo, resistencia a la insulina e hiperglucemia.	Criterios diagnósticos ADA 20201  Antecedentes de diagnóstico ya establecido y uso de medicación para el tratamiento.	Cualitativa	Si tiene antecedentes No tiene antecedentes
Hipertensión arterial sistémica	Trastorno de la regulación de cifras tensionales definido por niveles de Tensión arterial mayores = o > 140/90mmHg en dos o mas tomas	Se recabará en el expediente la información de antecedentes de la misma, o si el paciente es debutante al inicio de la hospitalización	Cualitativa	Si tiene antecedentes No tiene antecedentes

	consecutivas y que amerite medicación para su control.	definido como TA= ó > 140/90mmHg en dos o mas tomas.		
Presión arterial media (PAM)	Nivel de presión arterial que refleja el flujo y presión sanguíneo real y contribuye directamente a la perfusión de órganos. Puede medirse a través de métodos invasivos o calcularse a través de la fórmula: $PAM = \frac{TA_{sistólica} + (2 \times TA_{diastólica})}{3}$	$PAM = \frac{TA_{sistólica} + (2 \times TA_{diastólica})}{3}$	Cuantitativa numérica continua	Expresada en mmHg
Peso ideal	Peso recomendado para el tipo de población, sexo, talla y edad. Se calcula a través del índice de masas corporal.	IMC = 18-24.9	Cualitativa ordinal	Si No
Sobrepeso	Peso que excede recomendado para el tipo de población, sexo, talla y edad, el cual aumenta riesgo de enfermedad cardiovascular. Se calcula a través del índice de masas corporal.	IMC = 25-29.5	Cualitativa ordinal	Si No

Obesidad	Peso que excede recomendado para el tipo de población, sexo, talla y edad, el cual aumenta riesgo de enfermedad cardiovascular. Se calcula a través del índice de masas corporal.	IMC >30 La evidencia actual sobre COVID 19 menciona como factor de mal pronóstico el sobrepeso/obesidad independientemente del grado de obesidad por lo que para esta tesis solo se registra si se tiene obesidad o no,	Cualitativa ordinal	Si No
Uresis en 24horas	Cantidad de orina producida en un periodo de 24 horas.	Se mide de manera estricta que para fines de esta tesis la medición es fiable ya que el paciente al estar intubado tiene sonda vesical.	Cuantitativa numérica	Mililitros en 24 hr.
Uso de fármacos vasoactivos	Fármacos que a través de la estimulación de receptores de vasopresina V1(vasopresina), Alfa-1, Beta 1 y 2 estimulan la vasoconstricción y aumentan la PAM, resistencias vasculares y algunos el gasto cardiaco.	Para fines de esta tesis de enfoca específicamente en Norepinefrina y vasopresina ya que en múltiples estudios como los del grupo de SEPSIS-PAM, el riesgo de LRA se puede ver influenciado directamente con el aumento de la	Cualitativa nominal	Vasopresina Norepinefrina  Vasopresina +norepinefrina  Ninguno

		dosis más allá de la recomendada. Norepinefrina dosis recomendada: 0.01-0.3mcg x kg x min Vasopresina: 0.01-0.04UI/min		
Dosis de norepinefrina	Dosis constante en infusión recomendada según guías internacionales para la estimulación del efecto vasopresor dentro del perfil de seguridad.	Norepinefrina dosis recomendada: 0.01-0.3mcg x kg x min	Cuantitativa continua	Norepinefrina= mcg/kg/minuto
Dosis de vasopresina	Dosis constante en infusión recomendada según guías internacionales para la estimulación del efecto vasopresor dentro del perfil de seguridad.	Vasopresina: 0.01-0.04UI/min	Cuantitativa continua	Vasopresina: Unidades/minuto.
Sodio sérico (Na+)	Electrolito de distribución universal en el cuerpo, categorizado como catión	Na+ sérico	Cuantitativa numérica continua	meq/dL
Potasio sérico (K+)	Electrolito de distribución universal en el cuerpo, categorizado como catión	K+ sérico	Cuantitativa numérica continua	meq/dL

Cloro sérico (Cl <sup>-</sup> )	Electrolito de distribución universal en el cuerpo, categorizado como anión	Cl <sup>-</sup> sérico	Cuantitativa numérica continua	meq/dL
Calcio sérico (Ca <sup>++</sup> )	Electrolito de distribución universal en el cuerpo, categorizado como catión, se expresa tanto en su forma ionizada como unida a proteínas	Ca <sup>++</sup> sérico	Cuantitativa numérica continua	meq/dl o mmol/L
Magnesio sérico (Mg <sup>++</sup> )	Electrolito de distribución universal en el cuerpo, categorizado como catión	Mg <sup>++</sup> sérico	Cuantitativa numérica continua	meq/dL
Bicarbonato sérico (HCO <sub>3</sub> <sup>-</sup> )	Electrolito de distribución universal en el cuerpo, categorizado como anión	HCO <sub>3</sub> <sup>-</sup> sérico	Cuantitativa numérica continua	mmol/L
Creatinina sérica (Crs)	Metabolito resultante del metabolismo de la creatina muscular, cuya eliminación mediante filtrado glomerular llega a ser del 80 al 85% y su aumento en sangre suele asociarse al	Se mide por cromatografía en una muestra de sangre, y se expresa en mg/dl; sus niveles normales se ven influenciados por la masa muscular, sin embargo, de manera general se toma como	Cuantitativa numérica continua	mg/dL

	grado de daño renal.	definición de LRA agua un cambio mayor a 0.3mg/dl con respecto al nivel basal o una Crs > 1,6mg/dl		
Nitrógeno Ureico sérico	Metabolito resultante del metabolismo de bases nitrogenadas como proteínas, el cual se detecta en sangre. Su excreción es por filtrado y secreción tubular, no es un buen indicador de la función renal sin embargo su elevación se asocia a un deterioro en dicha función,	Son muy dependientes del estado catabólico proteico sin embargo para fines de esta tesis se tomaran como anormales niveles arriba de 40mg/dl en asociación a otros parámetros de disfunción renal (Crs, uresis, trastornos hidroelectrolíticos )	Cuantitativa numérica continua	mg/dl
Lactato sérico	Metabolito resultante del metabolismo de la glucosa por vía anaeróbica	Lactato sérico	Cuantitativa numérica continua	mmol/L
Acidosis	Alteración en la excreción de hidrogeniones o pérdida renal o intestinal de bicarbonato.	Ph Sanguíneo menor a 7.35	Cuantitativa numérica continua	Rangos de PH sin unidad de medida
Anión Gap	Diferencia entre restar los principales cationes medidos (Na <sup>+</sup> y K <sup>+</sup> ) los	Anión Gap normal= 8-12	Cuantitativa numérica continua	Numérica sin unidad de medida.



	principales aniones medidos (Cl <sup>-</sup> y HCO <sub>3</sub> ) para así de manera indirecta estimar el relativo exceso de cationes no medidos (ácidos) en sangre en una acidosis. n= 8 a 12.	Anión Gap elevado: > 12  Calculo:  AG= [(Na <sup>+</sup> ) + (K <sup>+</sup> )]- [Cl <sup>-</sup> + HCO <sub>3</sub> <sup>-</sup> ]		
Presión arterial/venosa de CO <sub>2</sub>	Es la presión parcial en sangre resultante de la concentración de dicho gas. Refleja principalmente la capacidad de ventilación alveolar.	PCO <sub>2</sub> venosa ó arterial	Cuantitativa continua numérica	mmHg
Presión arterial/venosa de O <sub>2</sub>	Es la presión parcial en sangre resultante de la concentración de dicho gas. Refleja principalmente la capacidad de intercambio gaseoso	PO <sub>2</sub> venosa ó arterial	Cuantitativa continua numérica	mmHg
PaO <sub>2</sub> /FiO <sub>2</sub>	Índice resultante de dividir la presión parcial de O <sub>2</sub> entre la fracción inspirada de O <sub>2</sub> ; su utilidad radica en estimar el grado de Shunt Ventilación/perfusión en la interfaz alveolo/capilar	ParterialO <sub>2</sub> (en mmHg)/FiO <sub>2</sub> (decimal de 1)  FIO <sub>2</sub> normal al aire ambiente= 0.21  FiO <sub>2</sub> del 100% = 1	Cuantitativa continua numérica	Sin unidad de medida.

Síndrome de Distrés Respiratorio Agudo (SIRA) clasificación de Berlín.	Síndrome de múltiples etiologías manifiesto por una hipoxemia variable en asociación a un edema pulmonar no cardiogénico.	SIRA LEVE: PaO <sub>2</sub> /FiO <sub>2</sub> ≥ 200 SIRA MODERADO: PaO <sub>2</sub> /FiO <sub>2</sub> = 150 a 200  SIRA SEVERO: PaO <sub>2</sub> /FiO <sub>2</sub> <150	Cuantitativa numérica continua	Sin unidad de medida.
Tasa de Filtrado glomerular estimada (TFGe)	Medición indirecta de la filtración glomerular (estimada) a través de fórmulas basadas en nivel de Creatinina sérica, edad, sexo y raza. Para fines de esta tesis se utilizará la fórmula CKD-EPI	Calculo con fórmula CKD-EPI a través de aplicación MediCalc® 9	Cuantitativa numérica continua	Mililitros/minuto (ml/min)
PCR para SARS COV 2	Reacción en cadena de polimerasa para la detección cualitativa de ARN de SARS COV 2 en muestra de hisopado nasal.	Toma de hisopado nasal.	Cualitativa ordinal	PCR positivo para SARS COV2  PCR negativo para SARS COV2
Ventilación mecánica invasiva (VMI)	Método de soporte ventilatorio invasivo.	Registro en el expediente. Para fines de esta tesis todos los pacientes tendrán VMI al inicio del registro.	Cualitativa ordinal	Si tiene VMI  No tiene VMI
Días en ventilación	Días transcurridos desde la	Registro en el expediente.	Cuantitativa	Número de días.

mecánica invasiva	intubación hasta la muerte o hasta que se logre extubar y retiro de la VMI.		numérica continua	
Nivel de Presión positiva al final de la espiración (PEEP)	Presión al final de la espiración la cual se fija en un numero específico (dependiendo del protocolo que se utilice) como medida de reclutamiento alveolar; hasta el momento no hay un número fijo que comprometa perfusión renal, sin embargo, se sabe que niveles mayores a 8cmH2O impactan directamente en la hemodinámica renal.	Registro en el expediente.	Cuantitativa a numérica continua	cmH2O.
Lesión renal aguda	Deterioro de la función renal de manera aguda (duración menor a 3 meses) secundario a un agente lesivo el cual si se retira hay recuperación de dicha función.	Se medirá en base a uresis, nivel de creatinina o necesidad de terapia de reemplazo renal según las definiciones de ACUTE KIDNEY INJURY NETWORK (AKIN)	Cualitativa ordinal	AKIN 1: Uresis menor a 0.5ml x kg x hr x 6 horas O aumento de Crs $\geq$ con respecto a la basal, o mas de 1.5 a 2 veces el valora Crs basal.

				<p>AKIN 2: disminución de uresis menor a 0.5mlxkgxhr por mas de 12 horas, o un aumento en Crs 2 a 3 veces el valor basal.</p> <p>AKIN 3: disminución de uresis a menos de 0.3mlxkgxhr por mas de 24 horas o anuria por 12 horas, o Crs<sub>≥</sub> a 4mg/dl_o necesidad de TRR.</p>
Tiempo desde el ingreso hasta la muerte	Tiempo transcurrido desde el ingreso hospitalario hasta la muerte.	Registro en el expediente.	Cuantitativa continua	Días
Terapia de reemplazo renal (TRR)	Terapia de eliminación de solutos y liquido utilizada con fin de reemplazar la perdida transitoria de la función renal por LRA. Para fines de esta tesis se analizan: Hemodiálisis y terapia lenta	Uso de hemodiálisis intermitente o terapia lenta continua, registrado en el expediente.	Cualitativa nominal	Hemodiálisis  Terapia lenta continua (PRISMAFL EX).

	continua (PRISMAFLEX) por disposición en el Hospital.			
Número de horas en terapia de reemplazo renal continua	Cantidad de horas las cuales el paciente estuvo sometido a terapia lenta continua (PRISMAFLEX) hasta el retiro de la misma para transición a hemodiálisis, por recuperación de la función renal o por muerte,	Registro en el expediente. Cuantificación de las horas que estuvo sometido el paciente a terapia lenta continua.	Cuantitativa numérica continua	Horas.
Numero de sesiones de hemodiálisis	Numero de sesiones otorgadas hasta la recuperación de función renal, egreso hospitalario o muerte.	Registro en el expediente. Cuantificación de las sesiones que se otorgaron al paciente.	Cuantitativa numérica continua	Numero de sesiones.
Escala secuencial de falla orgánica (SOFA)	Escala utilizada para valorar la mortalidad evaluando 6 sistemas: sistema nervioso central, renal, hepático, cardiovascular y respiratorio. A mayor puntaje mayor es la mortalidad.	Se calculará utilizando la aplicación MediCalc® 9, los resultados se expresan en puntaje obtenido y la mortalidad que se asocia a dicho puntaje.	Cuantitativa numérica continua	Sin unidad de medida para el puntaje/ porcentaje para la mortalidad asociada.

## **ANÁLISIS ESTADÍSTICO.**

### CÁLCULO DE LA MUESTRA.

Se asumió un valor de alfa del 5%, potencia del 80%, una diferencia de mortalidad por estudios previos del 20%, al aplicar la fórmula de dos proporciones obtuvimos 50 pacientes en por grupo de cohorte.

$$N = \frac{[Z\alpha\sqrt{2 \cdot P \cdot (1-P)} + Z\beta\sqrt{P1 \cdot (1-P1) + P2 \cdot (1-P2)}]^2}{(P1 - P2)^2}$$

### DETERMINACIÓN DE LA DIFERENCIA ESTADÍSTICA:

La determinación de la diferencia estadística para variables cualitativas se realizó en base a prueba de Chi cuadrada ( $X^2$ ), utilizando un valor de  $p=0.05$  para determinar diferencia estadística, definiendo el valor crítico de  $X^2$  para el valor de  $p$  asignado en: 3.84 (basado en tablas de distribución de Chi cuadrada).

Infiriendo por lo tanto que:

Si  $X^2 > 3.84$  entonces  $p < 0.05$

Si  $X^2 < 3.84$  entonces  $p > 0.05$

Las tablas de contingencia se hicieron para cada variable dividiendo en dos grupos:

Grupo 1: sobrevivientes con COVID-19+VMI+ AKI-3 con reemplazo renal

Grupo 2: No sobrevivientes con COVID-19+VMI+ AKI-3 con reemplazo renal

	VARIABLE PRESENTE	VARIABLE AUSENTE	
<b>SOBREVIVIENTES COVID-19+VMI+AKI- 3D</b>			<b>TOTAL FILA</b>
<b>NO SOBREVIVIENTES COVID-19+VMI+AKI- 3D</b>			<b>TOTAL FILA</b>
	<b>TOTAL COLUMNA</b>	<b>TOTAL COLUMNA</b>	<b>GRAN TOTAL</b>

### VARIABLES NUMERICAS

Debido a que parte de los datos presento valores extremos (por ejemplo, edad, resultados de laboratorios bioquímicos como niveles de urea, creatinina etc.) se decidió presentar los datos en medianas.

Se realizó una regresión logística para calcular el posible impacto en la mortalidad que tuvo cada variable tanto cuantitativa como cualitativa.

La sobrevida se graficó en graficas de Kaplan-Meier.

### RECOLECCIÓN DE LA INFORMACIÓN

Se revisarán expedientes clínicos de los pacientes a quienes se le haya realizado el diagnóstico de neumonía grave por SARS-COV-2 y lesión renal aguda que hayan requerido apoyo ventilatorio mecánico invasivo y terapia de reemplazo renal.

## RECURSOS

Humanos: Pacientes con diagnóstico de neumonía grave por SARS-COV-2 y lesión renal aguda que hayan requerido apoyo ventilatorio mecánico invasivo y terapia de reemplazo renal.

Físicos y materiales: En el Hospital Juárez de México en el servicio de Nefrología se encuentran en el área de Hemodiálisis registros sobre los pacientes infectados por SARS-COV-2 a quienes se han brindado sesiones de Hemodiálisis, número de sesiones otorgadas, fechas en las que se brindaron las sesiones, medicamentos administrados y uso de vasopresores, si se encontraban con apoyo ventilatorio mecánico y datos con respecto al expediente médico. De igual manera se tuvo acceso a los censos de los pacientes hospitalizados en la unidad de terapia intensiva con COVID-19 que hayan requerido terapia lenta continua.

1. Financieros: No se genera ningún gasto a la institución, ya que la información se obtendrá de los expedientes médicos.



## ASPECTOS ETICOS Y BIOSEGURIDAD

El estudio se apegó a los principios éticos de investigación médica en seres humanos establecidos por la Asamblea médica mundial en la declaración de Helsinki, así como al marco jurídico de la Ley General de Salud en materia de investigación en el artículo 17, apartado I, que considera esta investigación sin riesgo.

La información contenida en el expediente clínico fue manejada con discreción y confidencialidad, atendiendo a los principios científicos y éticos que orientan la práctica médica, así como, las disposiciones establecidas en la Norma Oficial Mexicana.

## CRONOGRAMA DE ACTIVIDADES

ACTIVIDAD	Mayo 2020	Junio 2020	Julio 2020	Agosto 2020	Septiembre 2020	Octubre 2020	Noviembre 2020	Mayo 2020	Septiembre 2021
Revisión bibliográfica y presentación de protocolo	X								
Selección y delimitación del problema	X								
Recolección de Información	X	X	X	X	X	X	X	X	X
Análisis de los datos	X	X	X	X	X	X	X	X	X
Resultados y conclusiones								X	X
Entrega de informe final									X

## RESULTADOS

De un total de 66 pacientes de los cuales se excluyeron 29 por no cumplir con los criterios de inclusión, quedaron un total de 37 pacientes.

El 100% de los pacientes incluidos fueron mexicanos, tuvieron PCR positiva para SARS COV-2, apoyo ventilatorio mecánico invasivo y lesión renal aguda que cursó con terapia de sustitución renal. 33 (89.1%) pacientes murieron y 4 (10.8%) sobrevivieron.

De los 37 pacientes el 78.3% (29 pacientes) fueron hombres y 21.6% (8 pacientes) fueron mujeres ( $X^2 = 7.5$ , CI: 95%  $p < 0.05$ ) con una diferencia estadísticamente significativa. La mediana de edad fue de 56 años para la población total, de los cuales la mediana edad en los sobrevivientes fue de 57 años y 51.5 años en los no sobrevivientes. Dividiendo la población dos grupos:  $< 60$  años (24 pacientes) y  $\geq 60$  años (13 pacientes), se observó que el 100% de los pacientes mayores de 60 años murieron sin embargo no hubo diferencia estadísticamente significativa ( $X^2 = 2.4$ , CI: 95%  $p > 0.05$ ).

Las comorbilidades más comunes fueron sobrepeso/obesidad (72.9%), hipertensión arterial (35.1%), tabaquismo (21.6%) y diabetes mellitus 2 (18.9%). 2 pacientes presentaron síndrome de apnea hipopnea obstructiva del sueño y 1 presentó fibrilación auricular de reciente diagnóstico sin insuficiencia cardíaca documentada.

De las comorbilidades mencionadas, la obesidad (IMC > 30) es la que más se presentó en el grupo de defunciones con un 35.1%, y 0% en los sobrevivientes.

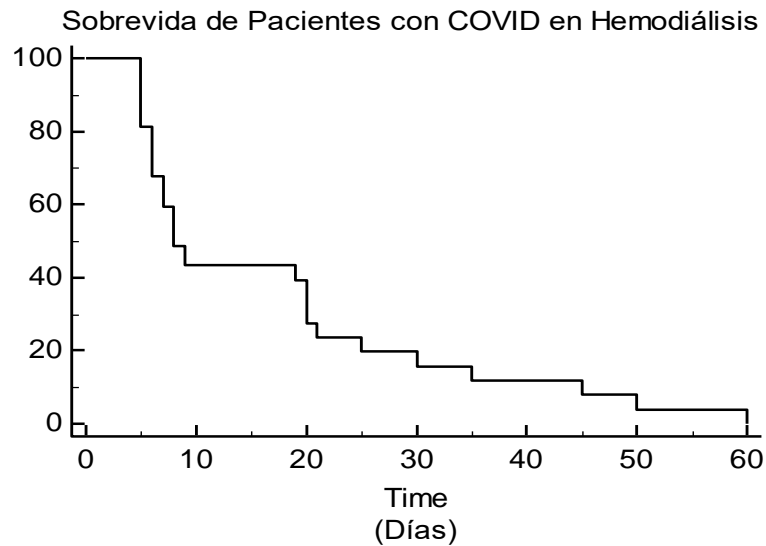
Se hizo una regresión logística para las variables de edad (OR: 0.9 95%CI: 0.76-1.06), diabetes mellitus 2 (OR: 0.1 95%CI: 0.002-4.6), hipertensión arterial (OR: 0.06 95%CI: 0.002-1.48), índice de masa corporal (OR: 5.9 95%CI: 0.20-174.7) y numero de sesiones de hemodiálisis (OR: 0.7 95%CI: 0.26-1.93), con  $\chi^2 = 5.9$   $p = 0.65$  no hubo significancia estadística para concluir que alguna de estas variables impactó en la mortalidad.

<b>TABLA 1.0 VARIABLES DEMOGRAFICAS (MEDIANAS)</b>			
	<b>TOTAL(n=37)</b>	<b>SOBREVIVIENTES n=4(10.8%)</b>	<b>NO SOBREVIVIENTES n=33(89.1%)</b>
<b>MEDIANA DE EDAD(AÑOS)</b>	<b>56</b>	<b>57</b>	<b>51.5</b>
>60	13(35.1)	0(0)	13(35.1)
40-60	21(56.7)	3(8.1)	18(48.6)
<40	3(8.1)	1(2.7)	2(5.4)
<b>SEXO</b>			
HOMBRES	29(78.3)	1(2.7)	28(75.6)
MUJERES	8(21.6)	3(8.1)	5(13.5)

<b>TABLA 2.0 COMORBILIDADES (No. DE PACIENTES (%))</b>			
DIABETES MELLITUS 2	7(18.9)	1(2.7)	6(16.2)
HIPERTENSIÓN ARTERIAL	13(35.1)	2(5.4)	11(29.7)
TABAQUISMO	8(21.6)	0	8(21.6)
<b>INDICE DE MASA CORPORAL</b>			
MEDIANA TALLA (metros)	1.67	1.64	1.68
MEDIANA PESO (kg)	80	72.5	81.3
MEDIANA <b>IMC(Kg/m<sup>2</sup>)</b>	28.3	26.95	28.3
NORMAL (<24.9)	10(27)	1(2.7)	9(24.3)
SOBREPESO (25-29.9)	14(37.8)	3(8.1)	11(29.7)
OBESIDAD (≥30)	13(35.1)	0(0)	13(35.1)

La mediana de estancia intrahospitalaria fue de 20 días, el mayor número de días de estancia intrahospitalaria se presentó en el grupo de sobrevivientes con una mediana de 49 días vs 20 días en los no sobrevivientes. Aquellos pacientes ingresados a UCI (15 pacientes) la mediana de días de estancia intrahospitalaria fue de 17 días.

Se identificó que la supervivencia cayó drásticamente a menos del 50% durante de los primeros 10 días como se expresa en la gráfica de Kaplan-Meier:



En 83.7% (31 pacientes) se usaron vasopresores de los cuales fue más común el uso en los no sobrevivientes 72.9% (27 pacientes) vs 10.8% (4 pacientes) en los sobrevivientes; la terapia dual (Norepinefrina + vasopresina) fue lo más utilizado representando un 67.5%.

La mediana de días de apoyo ventilatorio mecánico invasivo fue de 18 días, de los cuales la mediana para los sobrevivientes fue de 32 días vs 18 días en los no sobrevivientes.

La mediana de sesiones de hemodiálisis fue de 2 sesiones por paciente. Con respecto a terapia lenta continua solo se brindó a 3 pacientes con una mediana de 48 horas (33 -72 horas).

Se registró la mediana de uresis al momento del egreso (ya sea por mejoría o muerte): 1555ml/día (1685ml/día en sobrevivientes vs 1545ml/día en no sobrevivientes).

<b>TABLA 3.0 DIAS DE ESTANCIA INTRAHOSPITALARIA, ESTANCIA EN UCI ADULTOS, VENTILACIÓN MECANICA Y NO. DE SEIONES DE HEMODIALSISI /TERAPIA LENTA CONTINUA</b>			
	<b>TOTAL, n=37 (%)</b>	<b>SOBREVIVIENTES n=4(10.8%)</b>	<b>NO SOBREVIVIENTES n=33(89.1%)</b>
<b>ESTANCIA INTRAHOSPITALARIA</b>			
No. DE PACIENTES INGRESADOS A UCI	15(40.5)	2(5.4)	13(35.1)
MEDIANA DE DIAS DE ESTANCIA EN UCI	17	11	17
MEDIANA DE DIAS DE ESTANCIA INTRAHOSPITALARIA	20	49	20
MEDIANA DE DIAS DE VENTILACIÓN MECANICA INVASIVA	18	32	18
PACIENTES EN CRRT(No./%)	3(8.1)	1(2.7)	2(5.4)
MEDIANA DE HORAS EN CRRT	48	72	33
MEDIANA DE SESIONES DE HEMODIALISIS (No.)	2	3	2
MEDIANA URESIS AL EGRESO (ml/día)	1555	1685	1545

Con respecto a la medicación utilizada se encontró el uso de vasopresor en 83.7% de los pacientes: 72.9% vs 10.8% en no sobrevivientes vs sobrevivientes, en la mayoría utilizando doble terapia vasopresora (norepinefrina + vasopresina) en 67.5%, de los cuales fue más común la necesidad de utilizar doble terapia vasopresora en el grupo de no sobrevivientes (22 pacientes /59.4%). En aquellos que no se utilizó vasopresor (6 pacientes), todos pertenecían al grupo de los no sobrevivientes. La tromboprolifaxis farmacológica se utilizó en 100% de los pacientes. Con respecto a otros medicamentos se registró el uso de macrólidos y cloroquina: los macrólidos (Claritromicina en su totalidad) se utilizaron en 11 pacientes (29.7%: 27% de los no sobrevivientes vs 2.7% de los sobrevivientes); por otra parte, la cloroquina se utilizó en 8 pacientes (21.6%: 18.9% en los no sobrevivientes y 2.7% en los sobrevivientes).

<b>TABLA 4.0 MEDICACIÓN UTILIZADA DURANTE LA HOSPITALIZACIÓN</b>			
	<b>TOTAL (n=37)</b>	<b>SOBREVIVIENTES n=4(10.8%)</b>	<b>NO SOBREVIVIENTES n=33(89.1%)</b>
<b>MEDICAMENTOS</b>			
EXPUESTOS A TROMBOPROFILAXIS (%/No.)	37(100)	4(10.8)	33(89.1)
EXPUESTOS A MACROLIDO (No./%)	11(29.7)	1(2.7)	10(27)
EXPUESTOS A CLOROQUINA/HIDROXICLOROQUINA (No./%)	8(21.6)	1(2.7)	7(18.9)
<b>TERAPIA VASOPRESORA</b>			
USO VASOPRESOR (No./%)	31(83.7)	4(10.8)	27(72.9)
NO USO VASOPRESOR (No./%)	6(16.2)	0	6(16.2)
USO DE NOREPINEFRINA MONOTERAPIA(No./%)	6(16.2)	1(2.7)	5(13.5)



<b>CONTINUACION DE TABLA 4.0 MEDICACIÓN UTILIZADA DURANTE LA HOSPITALIZACIÓN</b>			
USO DE VASOPRESINA MONOTERAPIA (No./%)	0	0	0
USO DE VASOPRESINA+VASOPRESINA (No./%)	25(67.5)	3(8.1)	22(59.4)

Con respecto al tipo de lesión renal aguda, 15 pacientes (40.5%) tuvieron lesión renal aguda adquirida en la comunidad (35.5% vs 5.4% en no sobrevivientes vs sobrevivientes respectivamente), de los cuales 4 pacientes (10.8%) tuvieron AKIN-1, 7 pacientes (18.9%) tuvieron AKIN-2 y 7 pacientes (18.9%) tuvieron AKIN-3; 22 pacientes (59.4%) desarrollaron AKI-3 durante la hospitalización de los cuales el 54% estuvieron en el grupo de no sobrevivientes vs 5.4% en los sobrevivientes.

De los pacientes que tuvieron lesión renal aguda (adquirida en la comunidad e intrahospitalaria), un total de 9 pacientes (24.3%) revirtieron el AKI: 5 pacientes en el grupo de los no sobrevivientes y los 4 pacientes del grupo de sobrevivientes con una diferencia estadísticamente significativa entre los dos grupos ( $\chi^2 = 13.9$ , CI: 95%  $p < 0.05$ ).

<b>TABLA 5.0 GRADOS LESIÓN RENAL AGUDA ADQUIRIDA EN LA COMUNIDAD E INTRAHOSPITALARIA</b>			
	<b>TOTAL(n=37)</b>	<b>SOBREVIVIENTES n=4(10.8%)</b>	<b>NO SOBREVIVIENTES n=33(89.1%)</b>
<b>AKI HOSPITALARIA VS ADQUIRIDA EN LA COMUNIDAD</b>			
pacientes con AKI adquirida en la comunidad (No. /%)	15(40.5)	2(5.4)	13(35.5)
AKI 1	4	0	4
AKI 2	7	0	7
AKI 3	7	1	6
pacientes con AKI-3 adquirida en Hospital (No. /%)	22(59.4)	2(5.4)	20(54)
Pacientes que revirtieron AKI (No. /%)	9(24.3)	4(10.8)	5(13.5)

Con respecto al perfil bioquímico, la mediana de Creatinina sérica al ingreso fue de 1.24 mg/DI (1.24mg/dL en no sobrevivientes vs 1.75mg/dL en sobrevivientes). La mediana de creatinina al egreso fue de 3.72 mg/dL (4 mg/dL en no sobrevivientes vs 0.74 mg/dL en sobrevivientes). La mediana de nitrógeno ureico al egreso fue de 144 mg/dL (144 mg/dL en no sobrevivientes vs 25 mg/dL en los sobrevivientes). La mediana de niveles de albumina sérica en sobrevivientes fue de 3.1 g/L vs 2.4 g/L en no sobrevivientes. La mediana de procalcitonina fue de 1.65 ng/mL en sobrevivientes vs 3.7 ng/mL en no sobrevivientes. La mediana de ferritina fue de 1353.5ng/mL (898 ng/mL en los sobrevivientes vs 1402 ng/dL en los no

sobrevivientes). Con respecto al Dímero D se calculó una mediana de 4.02 ng/mL (3.67 ng/mL en sobrevivientes vs 4.37 ng/mL en no sobrevivientes).

Del resto de los bioquímicos se reportaron los siguientes resultados (medianas): fibrinógeno 629 mg/dL, Na<sup>+</sup>: 138 meq/dL, K<sup>+</sup>: 5.8 meq/dL, Cl<sup>-</sup> 102 meq/dL, HCO<sub>3</sub><sup>-</sup> 13mMol/L, Transaminasa Oxalacetica: 63 u/L, Transaminasa Glutámico Pirúvica: 43 u/L, Bilirrubina total: 0.6 mg/dL, Lactato deshidrogenasa 477 u/L, leucocitos: 13800 células/UL, linfocitos 530 células/UL, neutrófilos: 12170 células/UL, Hemoglobina: 11 g/L, Hematocrito: 33.6%, Plaquetas: 245000 células/UL.

Con respecto al examen general de orina, 32 pacientes (86.4%) tuvieron alteraciones urinarias caracterizadas por proteinuria (51.3%), leucocituria (62.1%) y Hematuria (70.2%), sin embargo, no hubo diferencia con significancia estadística entre ambos grupos ( $\chi^2 = 0.25$ , CI: 95% p>0.05).

<b>TABLA 5.0 BIOQUIMICOS SERICOS Y URINARIOS (MEDIANAS)</b>			
	<b>TOTAL</b>	<b>SOBREVIVIENTES</b>	<b>NO SOBREVIVIENTES</b>
BUN(mg/dl)	144	25	144
Creatinina sérica al ingreso (mg/dl)	1.24	1.75	1.24
Creatinina sérica al egreso (mg/dl)	3.72	0.74	4
ACIDO URICO (mg/dL)	8	8.4	8
Na+(meq/dL)	138	137.5	138
K+(meq/dL)	5.8	4.95	5.8
Cl-(meq/dL)	102	99.5	103
HCO <sub>3</sub> <sup>-</sup> (mmOl/L)	13	12.7	13
TGO(u/L)	63	29	67
TGP(u/L)	43	25.5	45

<b>CONTINUACIÓN DE LA TABLA 5.0 BIOQUIMICOS SERICOS Y URINARIOS (MEDIANAS)</b>			
BILIRRUBINA TOTAL (mg/dl)	0.6	0.4	0.6
ALBUMINA SERICA(g/L)	2.4	3.1	2.4
DESHIDROGENASA LACTICA(u/L)	477	332.5	504
CREATININ FOSFOKINASA (u/L)	384	88.5	568
PROCALCITONINA (ng/ml)	2.72	1.65	3.7
FERRITINA (ng/ml)	1353.5	898	1402
FIBRINOGENO (mg/dl)	629	392.5	698.99
DÍMERO-D (ng/ml)	4.02	3.67	4.37
<b>BIOMETRIA HEMATICA</b>			
LEUCOCITOS (cels/UI)	13800	10300	14010
LINFOCITOS (cels/UI)	530	490	530
NEUTROFILOS (cels/UI)	12170	9310	12320
HEMOGLOBINA g/L	11	11.45	11
HEMATOCRITO (%)	33.6	36	33.6
PLAQUETAS (cels/UI)	245000	235000	254000

<b>EXAMEN GENERAL DE ORINA (MEDIANAS)</b>			
	<b>TOTAL</b>	<b>SOBREVIVIENTES</b>	<b>NO SOBREVIVIENTES</b>
PACIENTES CON PROTEINURIA (No./%)	19(51.3)	2(5.4)	17(45.9)
PACIENTES CON LEUCOCITURIA (No./%)	23(62.1)	3(8.1)	20(54)
PACIENTES CON HEMATURIA (No./%)	26(70.2)	3(8.1)	23(62.1)
TOTAL DE PACIENTES CON ALTERACIONES URINARIAS (No./%)	32(86.4)	3(8.1)	28(75.6)

## DISCUSIÓN

La infección grave causada por el virus SARS-COV-2 (COVID-19), conlleva gran morbilidad y mortalidad expuestas de la falla multiorgánica con la que se presenta. En nuestro estudio, la cantidad de pacientes con COVID grave que ameritaron apoyo ventilatorio mecánico invasivo y terapia de reemplazo renal por AKI representó un grupo muy pequeño, menor al 5% de la cantidad de pacientes atendidos por COVID-19 en el hospital Juárez de México, proporción que fue similar en el análisis retrospectivo de la cohorte multicéntrica de Nueva York llevado a cabo por Jia H. et al.[24] En él se analizó el impacto de la lesión renal aguda (AKI) en pacientes hospitalizados por COVID-19 durante el periodo de Marzo 2020 a junio 2021. En los resultados, se encontró que el 6.6% (638 pacientes) desarrolló AKI-3 que ameritó terapia dialítica (AKI-3D), de los cuales el 91% requirieron ventilación mecánica invasiva. De aquellos con apoyo ventilatorio mecánico invasivo, el 74.7% desarrollaron el AKI después del inicio de la ventilación mecánica, y el 70% después del inicio del vasopresor. Si bien en este estudio no se especifica directamente cuanto de los pacientes que ya tenían ventilación mecánica desarrollaron AKI-3D murieron, se puede inferir que debido a que el 91% de los pacientes con AKI que ameritaron terapia dialítica (AKI-3D) tenían apoyo ventilatorio mecánico (como se mencionó previamente), el porcentaje de las muertes reportadas en este subgrupo podría compararse con el porcentaje obtenido en nuestro estudio (AKI-3D +

Ventilación mecánica invasiva). Basado en lo anterior, el porcentaje de muertes en nuestro estudio fue mayor comparada con el estudio de Jia H. et al.: 89.1% vs 79.3%. Otro dato para destacar de la cohorte de Nueva York es que al usar un grupo de pacientes hospitalizados con COVID-19 sin AKI como grupo control, se identificó que la presencia de AKI 3D confirió un HR de 11.3 (95% CI, 9.6-13.1) de riesgo para muerte intrahospitalaria.

En nuestro estudio utilizando la edad de 60 años como punto de corte, 35.1% de la cohorte pertenecieron al grupo de  $\geq 60$  años, de los cuales murieron el 100% vs 64.8% pertenecientes al grupo de menores de 60 años, de los cuales 10.8% sobrevivieron vs 54% los cuales murieron. Con lo cual se evidenció que la edad fue determinante en la probabilidad de morir en población con estas características (COVID-19 + VMI+ AKI-3D). En la búsqueda de estudios intencionada a comparar esta proporción, no fue posible identificar alguno que expusiera el porcentaje de muertes en mayores y menores de 60 años con Ventilación Mecánica Invasiva (VMI) con AKI-3D, sin embargo, extrapolarlo la información presente en el metaanálisis realizado por Lin L. et al. el cual incluyó 79 estudios con una población total de 49 692 pacientes de etnia asiática como no asiática [25] se identificó que la edad  $>60$  años es un factor de riesgo independiente para el desarrollo de AKI OR= 3.53 (95% CI (2.92–4.25),  $p<0.001$ ), con una relación proporcional entre el aumento de edad y riesgo de AKI, de igual manera se identificó que la proporción de COVID-19 grave fue mayor en pacientes mayores de 60 años y que el riesgo de AKI grave en

COVID-19 grave fue de OR= 6.07 (95% CI (2.53–14.58),  $p<0.001$ ), así como la necesidad de uso de terapia de reemplazo renal comparado con pacientes con COVID-19 no grave: OR= 6.60 (95% CI (2.83–15.39),  $p<0.001$ ). Basado en lo anterior es esperable que si la población a estudiar es COVID-19 grave + AKI-3D, gran porcentaje de la población sean mayores de 60 años, así como los peores desenlaces. Sin embargo, es alarmante que la totalidad de la población mayor a 60 años con las características estudiadas haya muerto, lo cual solo se explica por la situación de recursos de nuestro hospital, así como los criterios de ingreso a terapia intensiva (para los cuales la gran mayoría de estos pacientes no fueron candidatos al ingreso).

En relación con la posible influencia del sexo en los desenlaces, fue más evidente encontrar una diferencia en el grupo de sobrevivientes vs no sobrevivientes en el sexo masculino 2.7% vs 75.6% respectivamente, comparado con el grupo del sexo femenino sobrevivientes vs no sobrevivientes: 8.1% vs 13.5% respectivamente. La tendencia a encontrar un mayor número de muertes en el grupo de hombres fue similar en el estudio de Rapp J. L. et al. [26] en el cual en un análisis multivariado de las variables que impactan en el riesgo de morir en COVID-19 el sexo masculino tuvo un OR ajustado= 1.37 (95% CI, 1.15-1.64 vs sexo femenino). De igual manera en el metaanálisis dirigido por Tian W. et al. [27] el riesgo de muerte para el sexo masculino fue OR=1.78 (95% CI, 1.30-2.42).

Las comorbilidades más comunes nuestra población estudiada fueron: obesidad (35.1%), hipertensión arterial (35.1%), diabetes mellitus 2 (18.9%) y tabaquismo (21.6%), porcentaje que parece ser menor a lo reportado en algunos metaanálisis de factores asociados a riesgo de muerte en COVID-19 severo: hipertensión 56.8%, diabetes mellitus 2 31.2%, tabaquismo 6.1% [27] sin embargo destaca en la mayoría de estudios la obesidad, hipertensión, edad y diabetes mellitus 2 tuvieron impacto en la mortalidad con significancia estadística, situación que no sucedió en nuestro estudio. La mediana de días de días intrahospitalaria fue mayor en nuestro estudio (20 días) a lo reportado en estudios internacionales como en el estudio de Kolhe et al: 9.3 días con un intervalo superior de hasta 10.2 días. [28].

Con respecto a los parámetros bioquímicos, se ha evidenciado en diversos estudios una correlación positiva fuerte entre el riesgo de morir y niveles séricos de lactato deshidrogenada (diferencia media: 290; 256-325  $p < 0.00001$ ), procalcitonina (diferencia media: 290; 256-325  $p < 0.00001$ ), leucocitos: (diferencia media: 3.8, 3.1-4.5  $p < 0.00001$ ) y dímero-D: (diferencia media: 4.6, 2.8-6.4  $p < 0.00001$ ), así como correlación negativa entre los niveles de linfocitos y el riesgo de morir: (diferencia media: -0.34, -0.41 a -0.27  $< 0.00001$ ) [27], y llama la atención que el performance de la ferritina en predecir riesgo de muerte en COVID-19 no ha mostrado un adecuado desempeño con un área bajo la curva AUC= 0.67 en los estudios con mayor número de pacientes [29], comparados estos datos no lo encontrado en nuestra población nuevamente ninguno de estos parámetros fue suficiente para



encontrar una diferencia estadística entre los sobrevivientes y no sobrevivientes, probablemente en relación a la “n” total, sin embargo las alteraciones bioquímicas reportadas en los estudios internacionales estuvieron presentes en nuestra cohorte por lo que existe la posibilidad que aumentando el número de pacientes sea posible encontrar una diferencia estadísticamente significativa entre ambos grupos.

## CONCLUSIONES

La COVID-19 grave conlleva una gran morbimortalidad cuya mortalidad en estudios de centros hospitalarios y terapias intensivas ronda del 50 al 60% para aquellos con ventilación mecánica invasiva, y hasta el 70% en centros no especializados, el hecho de desarrollar lesión renal aguda grave (AKIN-3 y AKIN-3D) en realidad no es común en esta población (5-14%) sin embargo aumenta de 4 a 6 veces más el riesgo de morir vs aquellos sin lesión renal aguda grave, cuyos factores para desarrollarla son la edad, uso de vasopresor y apoyo ventilatorio mecánico. En nuestro estudio la mortalidad fue mayor que en la literatura internacional, sin embargo, hasta la fecha no encontramos un estudio que estudie específicamente poblaciones solo con los criterios que utilizamos (AVM+AKI-3D+COVID 19), por lo cual es probable que la mortalidad sea menor en tales pacientes debido a que en el grupo de AKI-3D se incluían algunos sin VMI. De igual manera aquellas variables que han demostrado impactar en el riesgo de muerte en esta población, no fueron concluyentes en nuestro estudio debido a la cantidad de pacientes de la cohorte. Es necesario un estudio con grupo control, así como un mayor número de población VMI+COVID-19+ Sin AKI 3D vs VMI+COVID-19+ con AKI 3D para esclarecer el impacto en la mortalidad que confiere la necesidad de uso de terapia dialítica.

## BIBLIOGRAFÍA

1. Hassanein M., Radhakrishnan Y., Sedor J. et al. COVID-19 And The Kidney. *Cleveland Clinic Journal Of Medicine*, 2020, October, 87: 619-631.
2. Pilishvili T., Razzaghi H., Reed N., et al Severe Outcomes Among Patients with Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) —United States, February 12–March 16, 2020. US Department of Health and Human Services/Centers for Disease Control and Prevention, 2020 March; 69: 343-346
3. Kamal M., M Omirah., Hussein A. et al. Assessment and characterisation of post-COVID-19 manifestations. *International Journal of Clinical Practice*, 2020 September, 00: e13746
4. Wiersinga J., Rhodes A., Cheng A., MD et al. Pathophysiology, Transmission, Diagnosis, and Treatment of Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) A Review. *JAMA*, 2020 July, 00:E1-E13
5. Libby P. & Scher T. COVID-19 IS, IN THE END, AN ENDOTHELIAL DISEASE. *EUROPEAN HEART JOURNAL*, 2020 July, 41: 3038–3044
6. Gupta A., Madhavan M., Sehgal K., et al. Extrapulmonary manifestations of COVID-19. *NATURE MEDICINE*, 2020 July, 26: 1017–1032
7. Cheng, Y., Luo, R., Wang, K., et al. Kidney disease is associated with in-hospital death of patients with COVID-19. *Kidney International*. 2020 March 97: 829–838.
8. Richardson S., Hirsch J., Narasimhan M., et al. Presenting Characteristics, Comorbidities, and Outcomes Among 5700 Patients Hospitalized With COVID-19 in the NewYork City Area. *JAMA*, 2020, April, 23: 2052-2059
9. Singbartl K., Formeck C. & Kellum J. et al. Kidney-immune System Crosstalk in AKI. *Seminars in Nephrology*, 2019 January, 39: 96-106.
10. Teixeira J., Ambruso S., Griffin B. et al. Pulmonary Consequences of Acute Kidney Injury. *Seminars in Nephrology*, 2019 January, 39: 3-16.

11. Ronco C., Reis T. & Husain-Syed F. et al. Management of acute kidney injury in patients with COVID-19. *LANCET RESPIRATORY MEDICINE*, 2020 May, 8: 738-742.
12. Macdonald J., Stone F., Neil L. et al. *Sustained Elevation of Resistin, NGAL and IL-8 Are Associated with Severe Sepsis/Septic Shock in the Emergency Department. PLoS ONE*, 2014, 9(10): e110678.
13. Varga Z., Flammer A., Steiger P. et al. Endothelial Cell Infection and Endotheliitis in COVID-19. *LANCET* 2020 April, 395: 1418-1417.
14. Maiese A., Manetti A., La Russa R. et al. Autopsy findings in COVID-19-related deaths: a literature review. *FORENSIC SCIENCE, MEDICINE AND PATHOLOGY*, 2020 October, 16: 1-8.
15. Schaller T, Hirschtbühl K, Burkhardt K. et al. Postmortem examination of patients with COVID-19. *JAMA*, 2020 May, 323: 2518–20.
16. Santoriello D, Khairallah P, Bomback AS, et al. Postmortem Kidney Pathology Findings in Patients with COVID-19. *JOURNAL OF THE AMERICAN SOCIETY OF NEPHROLOGY*, 2020, September, 31: 2158-2167.
17. Kudose, S., Batal, I., Santoriello, D. et al. Kidney Biopsy Findings in Patients with COVID-19. *JOURNAL OF THE AMERICAN SOCIETY OF NEPHROLOGY*, 2020, September, 31:1959-1968.
18. Braun, F., Lütgehetmann, M., Pfefferle, S. et al. SARS-Cov-2 Renal Tropism Associates With Acute Kidney Injury. *The Lancet*, 2020, Agosto, 396: 597-5998.
19. Pei, G., Zhang, Z., Peng, J. et al. Renal Involvement and Early Prognosis in Patients with COVID-19 Pneumonia. *Journal of the American Society of Nephrology*, 2020, 31: 1-9.
20. Gabarre, P., Dumas, G., Dupont, T. et al. Acute kidney injury in critically ill patients with COVID-19. *Intensive Care Medicine*. 2020, 46:1339–1348.

21. Zarbock, A., Kellum, J. A., Schmidt, C. et al. Effect of Early vs Delayed Initiation of Renal Replacement Therapy on Mortality in Critically Ill Patients With Acute Kidney Injury. *JAMA*, 2016 May, 315(20): 2190-2199
22. Gaudry, S., Hajage, D., Schortgen, F. et al. Initiation Strategies for Renal- Replacement Therapy in the Intensive Care Unit. *New England Journal of Medicine*, 2016 May, 375:122–133.
23. Ron Wald B., Adhikari K.J., Bellomo R. et al. Timing of Initiation of Renal- Replacement Therapy in Acute Kidney Injury. *New England Journal of Medicine* 2020 July. 383, 240–251.
24. Jia H. Ng, Jamie S. H., Azzour H. et al. Outcomes Among Patients Hospitalized With COVID-19 and Acute Kidney Injury. *American Journal of Kidney Diseases*, 2021 February, 77: 204-215.
25. Lin L, Wang X, Ren J, et al. Risk factors and prognosis for COVID-19-induced acute kidney injury: a meta-analysis. *BMJ Open*, 2020;10:e042573
26. Rapp J., Lieberman-Cribbin W., Tuminello S., et al. *Male Sex, Severe Obesity, Older Age, and Chronic Kidney Disease Are Associated With COVID-19 Severity and Mortality in New York City CHEST* 2021 January, 00:112-115.
27. Tian W., Jiang W., Yao J. et al. Predictors of mortality in hospitalized COVID- 19 patients: A systematic review and meta-analysis. *Journal of Medical Virology*, 2020 Mayo, 92, pp:1875–1883.
28. Kolhe N., Fluck R., Selby NM, et al. *Acute kidney injury associated with COVID-19: A retrospective cohort study*. *PLoS Med*, 2020,10: e1003406.
29. Feld J., Tremblay D., Thibaud S. et al. Ferritin levels in patients with COVID-19: A poor predictor of mortality and hemophagocytic lymphohistiocytosis *International Journal Of Laboratory Hematology*, 2020 June, 42:773–779.