



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO

FACULTAD DE MEDICINA DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO

INSTITUTO NACIONAL DE ENFERMEDADES RESPIRATORIAS

“ISMAEL COSÍO VILLEGAS”

**PERFIL DE CITOCINAS URINARIAS EN PACIENTES CON SÍNDROME DE
INSUFICIENCIA RESPIRATORIA AGUDA Y LESIÓN RENAL SECUNDARIO A
COVID-19**

TESIS

QUE PARA OBTENER EL:

GRADO DE ESPECIALISTA

EN:

NEUMOLOGÍA

PRESENTA:

PAOLA PALOMA FERNÁNDEZ CAMPOS

TUTOR-DIRECTOR DE TESIS Y ASESOR PRINCIPAL

DR.GUSTAVO ALEJANDRO CASAS APARICIO

CIUDAD UNIVERSITARIA, CIUDAD DE MÉXICO, 12 DE SEPTIEMBRE 2022



Universidad Nacional
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

Biblioteca Central



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

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

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

DR. JUAN CARLOS VÁZQUEZ GARCÍA

DIRECTOR DE ENSEÑANZA.
PROFESOR TITULAR DE LA ESPECIALIDAD DE
NEUMOLOGÍA.

DRA. MARÍA DEL CARMEN CANO SALAS
SUBDIRECTORA DE ENSEÑANZA.

DRA. DAYANNA LORELLY ÁLVAREZ MONTER
JEFA DEL DEPARTAMENTO DE POSGRADO.

DR. GUSTAVO ALEJANDRO CASAS APARICIO
ASESOR Y TUTOR DE TESIS PARA OBTENER EL TÍTULO
DE ESPECIALISTA EN NEUMOLOGÍA.
ADSCRITO AL SERVICIO DE NEFROLOGIA

AGRADECIMIENTOS

A mis padres, a quienes admiro y son mi modelo a seguir, les agradezco por el apoyo brindado desde el comienzo de mi carrera hasta la culminación de esta nueva etapa, por acompañarme durante este proceso y ser mi pilar para salir adelante.

A mis hermanos, les agradezco el apoyo moral brindado, su compañía, cariño y comprensión a lo largo de mi vida y carrera.

A mi asesor de tesis el Dr. Casas, le agradezco la oportunidad brindada, así como todo el apoyo para la culminación de este proyecto, también su dedicación, paciencia, y excelente docencia.

A Karen, por confiar en mí, acompañarme en los buenos y en los malos momentos, estar conmigo durante este proceso, y ser parte de mi vida.

A Cecilia, gracias por acompañarme desde la carrera, durante el proceso de selección y hasta este momento.

A Karolly, Daniela y Armando por hacer más amena la residencia y estar conmigo en los buenos y malos momentos.

RESUMEN

Antecedentes: Durante la pandemia de COVID-19, la mortalidad aumentó en pacientes que desarrollaron lesión renal aguda. Es ampliamente aceptado que el diagnóstico precoz es fundamental para evitar la evolución de la lesión renal a formas graves. El objetivo del estudio es identificar el papel de las citocinas y los biomarcadores renales estructurales en una cohorte de pacientes con COVID-19 y lesión renal aguda subclínica.

Métodos: estudio de cohorte longitudinal prospectivo que incluyó pacientes con COVID-19 en estado crítico sin lesión renal aguda en el momento en que se inscribieron en el estudio. Se recolectaron muestras de orina al ingreso a las áreas de cuidados intensivos para determinación de NGAL, [TIMP-2][IGFBP7] y concentraciones de citoquinas en dos mediciones una basa y otra 5 días después.

Resultados: De los 51 individuos estudiados, 28 desarrollaron lesión renal aguda durante la hospitalización (54%). Encontramos menor riesgo de lesión renal aguda con niveles de EGF >4600 pg/ml (HR=0,095, IC 95%:0,01-0,81; p=0,031). EGF mostró una buena correlación con [TIMP*IGFBP-7] R -0,73, p=<0,001 y N-Gal R -0,63, p=0,0018. Posteriormente las citocinas en orina fueron analizadas mediante el uso de análisis de componentes principales (PCA) y este permitió identificar un mayor riesgo de LRA en el día 1 con [PC-2: IL-5 e IP-10] (HR = 19,84, IC del 95 % 1,00-399; p =0,050) y [PC-3: N-Gal, RANTES, IL-8] (HR =21,52, IC 95% 1,91-242; p=0,013). En el día 5 se encontró menor riesgo con PC-1: EGF (HR 0,06, IC 95% 0,01-0,64; p=0,019); y mayor con [PC-2: IL-5 e IP-10] (HR=5,38, IC 95% 1,05-27,7; p=0,044).

Conclusiones: El panel de citocinas urinarias analizado en nuestra cohorte con lesión renal aguda subclínica y COVID-19 mostró que los niveles elevados de EGF se asociaron con un menor riesgo de lesión renal aguda y exhibieron una buena correlación con TIMP-2*IGFBP7 y N-Gal en el día 1. Su papel como biomarcador de la salud tubular en pacientes críticos con COVID-19 aún debe explorarse en grandes ensayos clínicos. Las citocinas inflamatorias IL-5, IP-10, RANTES e IL-8 podrían reflejar vías involucradas en la lesión tubular

ABREVIATURAS

ACE2	Enzima convertidora de angiotensina 2
AKI	Acute Kidney Injury
AUC	Área bajo la curva
EGF	Factor de crecimiento epidérmico.
FGF	Factor de crecimiento de fibroblastos
HGF	factor de crecimiento de hepatocitos
IMC	Índice de masa corporal
IGFBP-7	Proteína de unión al factor de crecimiento similar a la insulina 7
IP-10	Proteína-10 Inducida por interferón gamma
KDIGO	kidney disease: Improving Global Outcomes
LRA	Lesión renal aguda
MIG	Monocina inducida por gamma.
MIP	Proteína inflamatoria de macrófagos
N-GAL	Lipocalina asociada a gelatinasa de neutrófilos
PaO₂/FiO₂	Presión arterial parcial de oxígeno/fracción de oxígeno inspirada
TIMP-2	Inhibidor tisular de metaloproteinasas-2
TNF	Factor de necrosis tumoral
RANTES	Regulado por activación, linfocitos T normales expresados y secretados
VEGF	factor de crecimiento endotelial vascular
VPP	Valor predictivo positivo

INDICE

RESUMEN	4
ABREVIATURAS	5
INTRODUCCIÓN	8
MARCO TEORICO	9
PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA	10
JUSTIFICACIÓN	11
PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN	12
HIPÓTESIS NULA	13
HIPÓTESIS ALTERNATIVA	13
OBJETIVO	14
OBJETIVOS SECUNDARIOS	14
MATERIAL Y MÉTODOS	15
Diseño.....	15
Población de estudio.	15
Criterios de inclusión.	15
Criterios de exclusión.....	16
Criterios de eliminación	16
Definiciones operativas.....	16
Definición de lesión renal aguda	16
Determinaciones de Biomarcadores Estructurales de Riñón.....	16
Determinaciones de citocinas	17
ANÁLISIS ESTADÍSTICO	18
Análisis de los componentes principales.....	19
RESULTADOS	20
Tabla 1. Características basales de la población de estudio	21
Tabla 2. Biomarcadores renales y citocinas en orina.....	24
Correlaciones entre EGF y RANTES con biomarcadores renales funcionales y estructurales...	30
Papel de los biomarcadores como predictores de lesión renal aguda.....	31
Los niveles más altos de EGF urinario fueron protectores para lesión renal aguda.	31
Tabla 3. Factores de riesgo de daño renal agudo en pacientes críticos con COVID-19.....	31
Análisis de componentes principales	32
Tabla 4. Análisis univariado y multivariado de los componentes principales de la lesión renal aguda en pacientes críticos con COVID-19.	32

DISCUSIÓN	34
CONCLUSIÓN	37
LIMITACIONES DEL ESTUDIO	37
BIBLIOGRAFÍA.....	38
ANEXOS.....	46
Tabla complementaria A. Valores faltantes de cada citocina.	46
Tabla complementaria B. Análisis de componentes principales de biomarcadores y citoquinas. 	49

INTRODUCCIÓN

La aparición del nuevo síndrome respiratorio agudo severo (SARS-CoV-2) ha planteado grandes amenazas para el mundo en muchos aspectos, así mismo ha provocado efectos en el sistema de salud mundial [1]. El síndrome respiratorio agudo severo 2 (SARS-COV2) es un virus de ARN positivo que surgió a fines del 2019 en Wuhan, China pertenece al género betacoronavirus, y es el séptimo coronavirus capaz de causar infección humana. El SARS-CoV-2 codifica cuatro proteínas estructurales: espiga (S), membrana (M), envoltura (E) y nucleocápside (N). La envoltura viral está conformada por las proteínas S, E y M juntas, mientras que la proteína N se une al ARN viral. (Hernandez, Esquer, Prakhar, 2022)

El contagio ocurre cuando las partículas virales se inhalan e ingresan a las vías respiratorias y se unen a los receptores en la superficie de la célula huésped. La proteína S del SARS-CoV-2 se une de 10 a 20 veces más fuerte a la enzima convertidora de angiotensina 2 (ACE2), una metaloproteinasa que se encuentra en las células epiteliales y endoteliales de las vías respiratorias y que permite la fusión del virus y el huésped. La enzima convertidora de angiotensina 2 se expresa en varios tejidos humanos, incluidos el corazón, los riñones y las células endoteliales arteriales y venosas. Es factible que la presencia de ACE2 en estos tejidos colabore a las manifestaciones extrapulmonares, como diarrea, lesión renal aguda, falla cardíaca y daño del endotelio vascular con falla orgánica multisistémica. (Hernandez, Esquer, Prakhar, 2022). Desde la introducción de la vacunación, las hospitalizaciones, la enfermedad grave y la muerte relacionadas con COVID-19, incluidas las causadas por las nuevas variantes, han disminuido considerablemente [2], sin embargo, la aparición de nuevas variantes de SARS-COV-2 continúa causando brotes en todo el mundo, transformando este virus en un riesgo latente en poblaciones vulnerables [3, 4].

MARCO TEORICO

La pandemia por COVID-19 ha puesto a prueba los sistemas médicos en todo el mundo. La enfermedad es el resultado de la infección por el síndrome respiratorio agudo severo coronavirus(SARS-CoV-2) mismo que genera a través de su fisiopatogenia lesiones en varios órganos, incluidos los riñones. La enfermedad tiene implicaciones únicas para los pacientes que desarrollan lesión renal aguda (AKI), así como para los pacientes con enfermedad renal crónica (ERC) o enfermedad renal en etapa terminal y receptores de trasplante de riñón . Según los estudios realizados durante el primer pico de la pandemia, la LRA se desarrolló en el 6,7 % de los pacientes con una duración media de 20 días después del inicio de la infección viral, y el 30 % requirió terapia de reemplazo renal. (Kant et al, 2020) .

En los casos de infección por SARS-COV-2 que debutan con lesión renal se identificaron tasas de mortalidad de hasta el 70%, por lo que se establecieron en conjunto con la edad como predictores independientes de mortalidad. En este tipo de pacientes, se identificó que la lesión renal aguda se desarrolla durante la hospitalización hasta en un 37-57% de los pacientes en los primeros 4 días posteriores al ingreso. Cabe mencionar que la gravedad de la neumonía se asoció comúnmente con una menor probabilidad de recuperación renal y una menor remisión de proteinuria o hematuria.

En los pacientes con lesión renal aguda se asoció un aumento en la duración de la estancia y la mortalidad. En dos metanálisis se identificó que la LRA se relaciona con la gravedad de la enfermedad, por lo tanto, es un predictor clínico desfavorable por su asociación con altas tasas de mortalidad. Los estudios actuales demuestran que hasta la mitad de los pacientes con AKI no se recuperaron a los niveles de creatinina basales y pueden tener ERC persistente. Dada la falta de seguimiento a largo plazo de los pacientes hospitalizados hasta la fecha, se desconoce la tasa de recuperación de la lesión renal aguda posterior a la recuperación de la infección por SARS-COV-2.

PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

La lesión renal aguda se ha asociado con una mayor mortalidad durante la hospitalización y una progresión desfavorable a largo plazo hacia la enfermedad renal crónica (ERC) [6, 7]. Los criterios funcionales clásicos (creatinina sérica y diuresis) siguen siendo medidas fundamentales para el diagnóstico de lesión renal aguda, aunque sus limitaciones son bien conocidas [11].

Algunos estudios han tratado de identificar la función de los biomarcadores renales estructurales en la lesión renal temprana [9, 12], así como el papel que juegan las citoquinas inflamatorias y reparadoras en lesión renal causado por COVID-19 [9, 10]. Hoy en día, estas pruebas deben interpretarse junto con otros factores clínicos y la consulta de nefrología porque no hay suficiente información para justificar la adición a la definición de lesión renal aguda [8, 19]. El diagnóstico temprano de LRA en pacientes con COVID-19, así como la identificación de los mecanismos involucrados, podría potencialmente prevenir resultados adversos graves [6].

JUSTIFICACIÓN

Hasta un 30-50% de los pacientes que requieren hospitalización e ingreso en áreas de cuidados intensivos desarrollan una lesión renal aguda (LRA) definida por los criterios funcionales establecidos por K-DIGO (kidney disease: Improving Global Outcomes) [5, 6]. Por tal motivo, este protocolo de tesis pretende identificar el papel de las citocinas y los biomarcadores renales estructurales asociados con el síndrome de insuficiencia respiratoria aguda y la lesión renal aguda subclínica secundario a COVID-19.

El objetivo de este protocolo es describir el papel de las citocinas urinarias y biomarcadores en el área de hospitalización del INER, así como su pronóstico. El identificar los factores asociados estos, permitirá tomar acciones encaminadas a mejorar la atención clínica y el pronóstico de los pacientes. La información recabada orienta a la identificación de conductas terapéuticas para la atención de los pacientes y el diseño de futuros protocolos de investigación.

PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN

¿Cuál es el comportamiento de las citocinas urinarias en pacientes con síndrome de insuficiencia respiratoria aguda por SARS-Cov-2 y que desarrollaron lesión renal aguda subclínica?

HIPÓTESIS NULA

No encontraremos diferencias en el comportamiento de los biomarcadores estructurales y citocinas en orina entre los grupos de los pacientes que desarrollaran LRA subclínica y no LRA.

HIPÓTESIS ALTERNATIVA

Encontraremos diferencias entre los biomarcadores y citocinas en orina entre los grupos de pacientes con LRA y No-LRA en una muestra de orina tomada en una fase subclínica.

OBJETIVO

El objetivo del estudio es evaluar el papel de las citocinas y los biomarcadores renales estructurales en una cohorte de pacientes con síndrome de insuficiencia respiratoria aguda y lesión renal aguda subclínica secundario a COVID-19.

OBJETIVOS SECUNDARIOS

- Identificar la mortalidad en una cohorte de pacientes con neumonía por SARS-CoV2 y LRA subclínica.
- Identificar el comportamiento de biomarcadores estructurales y citocinas en orina de en pacientes con LRA subclínica Vs No LRA.

MATERIAL Y MÉTODOS

Diseño.

Estudio de cohorte longitudinal prospectivo que se realizó en el Instituto Nacional de Enfermedades Respiratorias durante el periodo mayo-agosto 2020.

Población de estudio.

Pacientes diagnosticados con síndrome de insuficiencia respiratoria aguda por COVID-19 durante su hospitalización de mayo-agosto 2020.

En este estudio, medimos un panel de 30 citocinas en la orina tomada los días 1 y 5 de nuestra cohorte con LRA subclínica y COVID-19, que se publicó recientemente [12]. La Junta de Revisión Institucional aprobó el estudio (Aprobación No C-2620) y se obtuvo el consentimiento informado por escrito de todos los participantes. Se incluyeron pacientes ingresados con diagnóstico de neumonía grave por SARS-CoV-2, que tuvieran al menos 18 años y no tuvieran antecedentes de enfermedad renal crónica (ERC) en el interrogatorio directo y cuyo filtrado glomerular, calculado con la ecuación CKD-EPI, fue superior a 60 ml/min/1,73 m².

Síndrome de insuficiencia respiratoria aguda por SARS-CoV-2 se definió por datos clínicos de dificultad respiratoria, opacidades bilaterales en 2 o más lóbulos, una relación presión arterial parcial de oxígeno/fracción de oxígeno inspirada (PaO₂/FiO₂) <300 mmHg y resultado positivo para SARS-COV2 -Ensayo de reacción en cadena de la polimerasa con transcripción inversa en tiempo real (rRT-PCR) en un hisopado nasofaríngeo.

Criterios de inclusión.

- Pacientes hospitalizados en el Instituto nacional de enfermedades respiratorias del periodo mayo-agosto de 2020.
- Pacientes mayores de 18 años.
- Pacientes con prueba de reacción en cadena de la polimerasa con transcripción inversa en tiempo real positiva para SARS-COV2 en un hisopado nasofaríngeo.

- Pacientes con síndrome de insuficiencia respiratoria aguda por SARS-COV2.

Criterios de exclusión.

- Pacientes hospitalizados con antecedente de enfermedad renal crónica.
- Pacientes embarazadas.

Criterios de eliminación

- Pacientes sin expediente clínico disponible.
- Pacientes que fueron trasladados a otros hospitales.

Definiciones operativas

Definición de lesión renal aguda

El diagnóstico y la estadificación de lesión renal aguda se basaron en los criterios Kidney Disease Improving Global Outcomes (KDIGO) utilizando los niveles de creatinina sérica y la diuresis. El nivel basal de creatinina se definió como el valor mínimo durante la hospitalización en primeros 7 días de ingreso [13]. La etapa 1 de AKI correspondió a un aumento en la creatinina de $>0,3$ mg/dl dentro de las 48 horas o un aumento en creatinina de 1,5 a 1,9 veces desde los valores iniciales dentro de los 7 días. El estadio 2 de AKI correspondió a un aumento en la creatinina de 2,0-2,9 veces desde los valores basales, y el estadio 3 de AKI correspondió a un aumento en la creatinina > 3 veces al valor inicial o inicio de terapia de reemplazo renal.

Determinaciones de Biomarcadores Estructurales de Riñón

La orina se congeló a -80°C dentro de los primeros 30 minutos después de la recolección de la muestra. Las concentraciones urinarias del inhibidor tisular de metaloproteinasas-2 (TIMP-2) y la proteína de unión al factor de crecimiento similar a la insulina 7 (IGFBP-7) se determinaron usando kits ELISA disponibles

comercialmente (Human TIMP-2 Quantikine ELISA Kit, R and D, Minneapolis , Minnesota; Human IGFBP7 ELISA Kit, Abcam, Cambridge, Reino Unido) siguiendo las instrucciones del manual. Las placas ELISA se leyeron a D.O. de 450 y los cálculos se hicieron de acuerdo con la señal dada por la curva estándar de cada kit. Las determinaciones de lipocalina asociada a gelatinasa de neutrófilos (N-GAL) se realizaron utilizando el kit N-GAL (Abbot, Chicago, Illinois) de acuerdo con las instrucciones del manual y utilizando el analizador Abbott TM ARCHITECT TM.

Determinaciones de citocinas

Las concentraciones de citocinas y quimiocinas en orina se midieron con un instrumento Luminex 200 (Luminex Corporation, Austin, TX) usando tecnología xMAP (Multi-Analyte Profile). Los datos fueron analizados por el software Milliplex Analyst para determinar las concentraciones de citocinas (VigeneTech, Carlisle, MA, EE. UU.). Se usó el kit de reactivos de citocinas humanas Milliplex (Millipore, Billerica, MA) para medir un panel de citocinas que consistía en FGF, factor de crecimiento de fibroblastos; G-CSF, factor estimulante de colonias de granulocitos; Colonia de granulocitos/macrófagos-Stim factor de regulación (G-CSF); RANTES, regulado por activación, linfocitos T normales expresados y secretados; MIP, proteína inflamatoria de macrófagos-; GM-CSF, factor estimulante de colonias de monocitos y granulocitos; MCP-1, proteína quimioatrayente de monocitos-1; EGF, Factor de Crecimiento Epidérmico; HGF, factor de crecimiento de hepatocitos; VEGF, factor de crecimiento endotelial vascular; IFN , Interferón alfa y gamma; IP-10, Proteína-10 Inducida por interferón gamma; MIG, Monocina inducida por gamma; eotaxina; IL (interleucina) 1, IL-10, IL-13, IL-6, IL-12, IL-17, IL-15, IL-5, IL-1 R (receptor), IL-2, IL-7 , IL-2R, IL-4 e IL-8.

ANÁLISIS ESTADÍSTICO

Realizamos estadísticas descriptivas que incluyeron medias y desviaciones estándar para variables continuas distribuidas normalmente, medianas y rangos intercuartílicos para distribuciones no paramétricas y proporciones para variables categóricas. Las comparaciones de individuos que desarrollaron lesión renal aguda durante la hospitalización con aquellos sin lesión renal se realizaron mediante la prueba de chi-cuadrado para variables categóricas y la U de Mann-Whitney para variables continuas.

Un hecho a destacar cuando se utilizan citocinas son los valores que no se pueden detectar por estar por debajo o por encima de los límites establecidos por el fabricante, se trataron como valores perdidos en el conjunto de datos. Después de esto, implementamos la imputación múltiple usando PROC MI en el software SAS, la versión 9.4 del sistema SAS para Windows 10 y el paquete de ratones en R. Los detalles sobre la creación del conjunto de datos se proporcionan en la Tabla complementaria 1. Dadas muchas evaluaciones para cada grupo, utilizamos la estadística de valor "q" de tasa de descubrimiento falso para corregir las pruebas de hipótesis múltiples de citocinas. La significación estadística se fijó en $p < 0,05$ y $q < 0,2$.

Para cada biomarcador y citocina significativos, se calculó el área bajo la curva de características operativas del receptor con intervalos de confianza del 95 %, así como la sensibilidad, la especificidad, el valor predictivo positivo (VPP), el valor predictivo negativo y la precisión en diferentes valores de corte de muestras de orina tomadas el día 1. Se usó la prueba de Spearman usando valores imputados para analizar la correlación entre citocinas urinarias significativas con biomarcadores renales funcionales y estructurales en el día 1. Se usó análisis de regresión logística para identificar la asociación entre covariables relevantes con AKI. Obtuvimos estimaciones estratificadas por edad considerando a los mayores de 60 años como población vulnerable. Las variables se ingresaron en los modelos cuando el nivel alfa del factor de riesgo fue $< 0,20$ en el análisis univariado. La edad y el género se

ingresaron en los modelos independientemente del nivel alfa. Todas las pruebas estadísticas fueron bilaterales, y los valores de $p \leq 0,05$ se consideraron estadísticamente significativos.

Análisis de los componentes principales

Debido al alto nivel de correlación entre las citocinas y los biomarcadores de daño renal, usamos análisis de los principales componentes para combinarlos. El análisis de los principales componentes con rotación ortogonal convierte variables altamente correlacionadas en componentes principales no correlacionados [14]. Conservamos los componentes con valor propio > 2 y una proporción de varianza $> 50\%$ en la muestra de orina del día 1. Se utilizó un análisis de regresión logística para identificar la asociación entre los componentes principales con lesión renal aguda en las muestras de orina de los días 1 y 5. Todas las pruebas estadísticas fueron bilaterales, los valores de $p \leq 0,05$ se consideraron estadísticamente significativos. El análisis se realizó con R Studio 1.4.1717.

RESULTADOS

Características iniciales de los participantes del estudio

Durante el período comprendido entre mayo y agosto de 2020, un total de 420 personas fueron ingresadas en áreas críticas del INER. De ellos, 69 dieron negativo para la infección por SARS-CoV-2; en 44 no se pudo confirmar la infección; 60 permanecieron en urgencias por saturación hospitalaria y 20 fallecieron allí. No se pudo obtener el consentimiento informado de 196 pacientes.

Así, se incluyeron 51 pacientes que dieron su consentimiento informado para participar en el estudio. De ellos, 30 eran hombres (58,8%); la mediana de edad fue de 53 años (RIC, 40-61); 14 tenían hipertensión arterial sistémica (27,5%); 16 tenían diabetes (31,4%); y 21 eran obesos 41,2%. De los 51 individuos estudiados, 28 tenían lesión renal aguda subclínica en el momento de la primera muestra de orina y desarrollaron lesión renal aguda hasta 48 horas después (grupo LRA, 54,9%) y 23 no desarrollaron LRA (grupo no FRA, 45,1%). Los pacientes del grupo AKI tenían más hipertensión 42% vs 8,7% $p < 0,01$; y tenían niveles más altos de puntuación SOFA 4 (IQR, 3-7) vs 3 (IQR, 2-6) $p = 0,01$. Otras características, así como los laboratorios de bioquímica sérica se muestran en la Tabla 1.

Tabla 1. Características basales de la población de estudio

Características	Overall (51)	AKI (28)	No-AKI (23)	p value
Edad*	53 (40-61)	56 (40.5-61.5)	51 (40-55)	0.12
Masculino [n (%)]	30 (58.8)	19 (68)	11 (47)	0.14
IMC, kg/m ² *	29.3 (25.9-31.6)	16 (57)	14 (46.7)	0.71
Obesidad [n (%)]	21 (41.2)	12 (43)	9 (39)	0.78
Diabetes [n (%)]	16 (31.4)	8 (28)	8 (35)	0.63
Hipertensión [n (%)]	14 (27.5)	12 (42)	2 (8.7)	<0.01
Dos o mas comorbilidades [n (%)]	21 (41.2)	14 (50)	7 (30.4)	0.15
IMV [n (%)]	32 (62.7)	20 (71.4)	12 (52.2)	0.15
PaO ₂ /FiO ₂ ratio, mmHg*	141 (108-187)	139 (101-162)	167 (132-220)	0.06
PEEP, cmH ₂ O*	10 (9.5-14)	10 (10-14)	10 (10-12)	0.79
pH*	7.41 (7.33-7.44)	7.39 (7.34-7.44)	7.41 (7.33-7.46)	0.53
pCO ₂ , mmHg*	38.0 (32.3-51.9)	42.1(35-52.5)	37.5 (25-47)	0.15
SOFA score*	4 (2-6)	4 (3-7)	3 (2-6)	0.01
Vasoactivos [n (%)]	16 (31.4)	10 (62.5)	6 (26)	0.46
Inotrópicos [n (%)]	2 (3.9)	1 (50)	1(4.3)	0.88
Esteroides [n (%)]	25 (49)	13 (52)	12 (52)	0.68
Hidroxiclороquina [n (%)]	7 (13.7)	5 (71.4)	2 (8.69)	0.34
Lopinavir/Ritonavir [n (%)]	12 (23.5)	4 (33.3)	8 (34.7)	0.08
Medicamentos Nefrotóxicos [n (%)]	1 (2)	0 (0.0)	1 (4.34)	0.26

Creatinina Sérica Day 1	0.60 (0.50- 0.72)	0.61 (0.51- 0.76)	0.60 (0.49- 0.70)	0.58
CKD-EPI Day 1	112.38 (98.45- 121.40)	113 (96-118)	111 (106-124)	0.73
Creatinina Sérica Day 5	0.69 (0.54- 0.88)	0.79 (0.67- 1.13)	0.60 (0.51- 0.75)	<0.01
CKD-EPI Day 5	104 (90- 117.50)	99 (69.5-109.5)	110 (103-121)	<0.01
Creatinina Sérica Final	0.67 (0.55- 0.97)	0.74 (0.61- 1.09)	0.61 (0.52- 0.76)	0.13
CKD-EPI Final	104 (90-118- 50)	102 (88.5-113)	107 (102-121)	0.07
Laboratorio at Day 1				
Hemoglobina, g/dL *	13.3 (12.6- 14.9)	13.4(12.5-15)	13.3 (12.7- 14.4)	0.99
Leucocitos, 10x ³ mm ³ *	8.9 (6.3-13.4)	9.3 (7.8-12.1)	7.8 (5.1-13.5)	0.22
Linfocitos, 10x ³ mm ³ *	0.8 (0.6-1.0)	0.8 (0.45-1)	0.8 (0.65-1)	0.37
Plaquetas, 10x ³ mm ³ *	272 (219- 329)	272 (216-362)	272 (219-314)	0.75
Deshidrogenasa láctica, U/ml*	387 (299- 557)	386 (314-544)	397 (265-572)	0.37
Bilirrubinas totales, mg/dL*	0.47 (0.37- 0.63)	0.56 (0.40- 0.88)	0.43 (0.34- 0.54)	0.07
Creatinfosfoquinasa, U/L*	140 (39-443)	224.5 (79.5- 739.5)	60 (35.5-291)	0.02
D-dimero, µg/ml*	0.91 (0.42- 2.50)	1.08 (0.55- 4.27)	0.49 (0.34- 1.29)	0.04
Proteína C reactiva, mg/dL*	16.5 (10- 27.6)	18(13-31.9)	13.2 (10-22.4)	0.05

Fibrinógeno, mg/dL*	734 (580-821)	742 (604-805)	685 (565-786)	0.41
Procalcitonina, ng/ml*	0.39 (0.11-0.92)	0.62 (0.35-1.26)	0.14 (0.08-0.34)	<0.01
Troponina, pg/ml*	5.6 (3.3-37)	11.8 (3.8-37)	3.9 (1.5-9)	0.04
Ferritina, ng/ml*	745(358-1883)	710 (304-2491)	756 (457-953)	0.83
Outcomes				
Días en el hospital	16 (12-27)	20.5 (14.5-28)	13 (10.5-22.5)	0.031
Días de ventilación mecánica	13 (10-22.2)	13 (12-22)	10.5(8-26)	0.432
Mortalidad [n (%)]	10 (19.6)	7 (25)	3 (13)	0.285

AKI, lesión renal aguda; IMC, índice de masa corporal; IMV, ventilación mecánica invasiva; PaO₂/FiO₂, presión arterial parcial de oxígeno/fracción de oxígeno inspirada; pCO₂, presión parcial de dióxido de carbono; PEEP, presión positiva al final de la espiración; SOFA, evaluación secuencial de falla orgánica; FGe: filtrado glomerular estimado; Esteroides sistémicos: dexametasona, metilprednisolona; prednisona

* Los datos se expresan como medianas (rango intercuartílico). Las comparaciones del grupo AKI frente al grupo sin AKI se realizaron mediante la prueba de chi-cuadrado para variables categóricas y la U de Mann-Whitney para variables continuas. Los valores en negrita denotan significación estadística en el nivel $p \leq 0,05$.

Los pacientes del grupo AKI expresaron en orina el día 1 valores más altos de [TIMP2]*[IGFBP-7] 0,16 (IQR, 0,05-0,32) vs 0,07 (0,04-0,11) $p=0,045$, $q=0,11$; N-Gal, ng/ml 54,7 (IQR, 36,4-117,4) vs 32,4 (14-40) $p=0,002$, $q=0,06$; RANTES, pg/ml 17,4 (RIC, 13,2-25,4) vs 10,7 (7,9-12,8) $p=0,01$, $q=0,14$ y valores inferiores de EGF, pg/ml 2044 (RIC, 719-4083) vs 5568 (5056-5974) $p=0,014$, $q=0,04$. Otras características de los biomarcadores renales estructurales y las citoquinas en el día 1 y 5 se muestran en la Tabla 2

Tabla 2. Biomarcadores renales y citocinas en orina.

Características	Overall (51)	AKI (28)	No-AKI (23)	p value	q value
TIMP-2 , ng/ml Día 1	5.55 (3.02-9.01)	6.16 (3.49-9.66)	5.04 (2.96-6.87)	0.21	0.33
TIMP-2 , ng/ml Día 5	5.21 (3.31-7.81)	4.16 (3.18-7.36)	5.26 (3.65-12.03)	0.118	0.33
IGFBP7, ng/ml Día 1	13.39 (8.24-24.1)	17.43 (9.35-30.20)	12.2 (6.94-18.83)	0.08	0.15
IGFBP7, ng/ml Día 5	22.75 (12.63-46.20)	28.44 (13.05-77.78)	16.53 (11.93-32.35)	0.222	0.33
(TIMP2)(IGFBP7)/1000 Día 1	0.08 (0.05-0.24)	0.16 (0.05-0.32)	0.07 (0.04-0.11)	0.045	0.11
(TIMP2)(IGFBP7)/1000 Día 5	0.14 (0.05-0.28)	0.13 (0.05-0.32)	0.14 (0.06-0.19)	0.992	0.99
N-Gal Día, ng/ml 1	39.3 (19.2-98.5)	54.7 (36.4-117.4)	32.4 (14-40.0)	0.002	0.06
N-Gal Día, ng/ml 5	33 (14-106.2)	35.2 (17.6-118.9)	20.5 (11.5-52.5)	0.079	0.56
FGF * Día 1	2.60 (1.19-7.95)	2.00 (1.06-6.64)	3.63 (1.63-9.61)	0.27	0.85
FGF *Día 5	1.86 (0.74-4.84)	1.44 (0.74-4.96)	2.27 (0.84-4.48)	0.397	0.92
IL1B * Día 1	9.77 (2.63-18.46)	8.11 (3.03-15.87)	10.66 (4.36-20.66)	0.31	0.85
IL1B *Día 5	7.02 (2.97-12.35)	5.57 (2.22-8.23)	7.90 (4.64-12.59)	0.088	0.56

GCSF * Día 1	86.66 (8.62- 176.49)	31.01 (8.62- 172.19)	121 (8.62- 177.88)	0.63	0.85
GCSF *Día 5	64.60 (8.62- 173.48)	14.16 (8.62- 181.37)	93.41 (8.62- 163.07)	0.656	0.95
IL-10 * Día 1	1.48 (1.48- 1.74)	1.48 (1.48- 1.74)	1.48 (1.48- 1.77)	0.92	0.92
IL-10 *Día 5	1.48 (1.489- 2.056)	1.48 (1.48- 2.47)	1.48 (1.48- 1.48)	0.563	0.92
IL-13 * Día 1	4.72 (1.80- 7.87)	4.72 (1.82- 7.82)	6.30 (1.87- 9.04)	0.47	0.85
IL-13 *Día 5	4.08 (1.61- 7.23)	2.89 (1.61- 6.35)	5.33 (2.31- 7.80)	0.133	0.70
IL-6 * Día 1	7.46 (3.57- 15.43)	6.15 (3.71- 14.00)	10.3 (3.39- 19.61)	0.27	0.85
IL-6 *Día 5	6.39 (2.32- 16.16)	5.92 (2.54- 13.14)	7.55 (2.41- 17.88)	0.703	0.97
IL-12 * Día 1	1.77 (1.06- 2.90)	1.90 (1.12- 2.65)	1.73 (1.06- 2.94)	0.85	0.91
IL-12 *Día 5	1.53 (1.06- 2.60)	1.23 (1.06- 2.03)	2.26(1.12- 5)	0.031	0.49
RANTES * Día 1	13.8 (9.4- 22.7)	17.4 (13.2- 25.4)	10.7 (7.9- 12.8)	0.01	0.14
RANTES * Día 5	16 (12.9- 25.1)	15.6 (11.1- 28.7)	16.1 (12.9- 22.8)	0.212	0.84
EOTAXIN * Día 1	1.11 (0.56- 3.04)	0.95 (0.56- 2.90)	1.14 (0.56- 3.16)	0.66	0.85

EOTAXIN * Día 5	0.984 (0.563- 4.87)	1.41 (0.56- 4.81)	0.63 (0.56- 4.87)	0.496	0.92
IL17A * Día 1	2.87 (2.87- 2.90)	2.87 (2.87- 3.03)	2.87 (2.87- 2.89)	0.63	0.85
IL17A * Día 5	2.87 (2.87- 3.02)	2.87 (2.87- 3.04)	2.87 (2.87- 2.97)	0.991	0.99
MIP1a * Día 1	11.79 (2.40- 29.80)	9.54 (2.40- 24.48)	11.84 (3.87- 29.80)	0.34	0.85
MIP1a Día 5	2.40 (2.40- 9.41)	2.40 (2.40- 8.94)	2.40 (2.40- 10.70)	0.96	0.99
GMCSF * Día 1	0.65 (0.38- 1.27)	0.75 (0.43- 1.27)	0.59 (0.34- 1.22)	0.46	0.85
GMCSF * Día 5	0.68 (0.43- 1.32)	0.53 (0.38- 1.38)	0.74 (0.53.1.26)	0.446	0.92
MIP1b * Día 1	2.94 (1.84- 8.16)	3.05 (1.84- 6.36)	2.14 (1.84- 8.16)	0.84	0.91
MIP1b * Día 5	4.27 (1.69- 6.61)	2.81 (1.37- 6.64)	4.37 (2.13- 6.03)	0.582	0.92
MCP1* Día 1	137.22 (50.57-311)	148.43 (61.49- 323.19)	121.02 (49.55- 237.50)	0.62	0.85
MCP1 * Día 5	124.6 (50.77- 242.04)	116.29 (91.46- 254.88)	143.23 (45.57- 219.43)	0.888	0.99
IL-15* Día 1	87.60 (2.57- 174.07)	86.62 (22.25- 169.44)	100.04 (2.57- 167.14)	0.90	0.92

IL-15 * Día 5	29.23 (2.57- 141.52)	114.33 (2.57- 150.92)	2.57 (2.57- 75.25)	0.027	0.49
EGF * Día 1	4083 (1218- 5768)	2044 (719- 4083)	5568 (5056- 5974)	0.014	0.04
EGF * Día 5	4127 (1723- 5495)	3934 (1552- 5254)	4614 (3537- 5424)	0.254	0.90
IL-5 * Día 1	1.20 (0.59- 1.20)	1.20 (0.70- 2.18)	1.20 (0.53- 1.20)	0.30	0.85
IL-5 * Día 5	1.20 (1.20- 2.38)	1.20 (1.20- 2.38)	1.20 (1.20- 2.30)	0.846	0.99
HGF * Día 1	36.62 (13.30- 80.22)	28.2 (12.52- 71.54)	36.64 (19.97- 71.23)	0.58	0.85
HGF * Día 5	41.39 (6.07- 69.96)	41.98 (18.92- 66.34)	36.62 (1.74- 71.30)	0.392	0.92
VEGF * Día 1	2.32 (0.62- 4.20)	1.97 (0.72- 3.79)	2.82 (0.65- 4.61)	0.74	0.91
VEGF * Día 5	2.74 (0.77- 4.41)	2.88 (0.95- 3.76)	1.36 (0.77- 4.60)	0.609	0.92
IFNg * Día 1	0.57 (0.45- 1.11)	0.51 (0.45- 0.87)	0.73 (0.45- 1.21)	0.46	0.85
IFNg * Día 5	0.51 (0.45- 0.94)	0.45 (0.45- 0.70)	0.73 (0.45- 1.38)	0.066	0.92
IFNa * Día 1	10.90 (1.55- 17.50)	10.34 (1.47- 16.55)	13.64 (2.52- 17.50)	0.17	0.85

IFNa * Día 5	10.90 (1.65- 17.13)	10.01 (1.34- 14.39)	12.51 (1.91- 18.12)	0.429	0.56
IL1RA * Día 1	3421.78 (1269.20- 7850.06)	2738.40 (1238.42- 6753.48)	3802.30 (1471.84- 13012.75)	0.60	0.85
IL1RA * Día 5	1879.33 (1000.58- 4591.50)	1543.39 (1071.18- 3105.42)	2225.61 (1002.67- 4696.67)	0.475	0.92
TNFa * Día 1	2.14 (1.76- 2.32)	2.25 (2.15- 2.4)	1.97 (1.71- 2.15)	0.041	0.31
TNFa * Día 5	1.9 (1.48- 2.31)	0.55 (0.55- 1.39)	0.55 (0.55- 1.95)	0.211	0.92
IL-2 * Día 1	1.61 (1.50- 1.95)	1.61 (1.52- 1.89)	1.61 (1.24- 1.98)	0.63	0.85
IL-2 * Día 5	1.61 (1.57- 1.95)	1.61 (1.61- 1.83)	1.61 (1.46- 1.95)	0.959	0.84
IL-7 * Día 1	9.82 (3.20- 27.48)	15.69 (4.65- 30.05)	7.68 (2.79- 24.47)	0.30	0.85
IL-7 * Día 5	5.74 (2.26- 20.75)	8.34 (1.91- 30.71)	5.73 (3.26- 13.85)	0.944	0.99
IP-10 * Día 1	1.20 (0.38- 2.52)	0.79 (0.38- 2.58)	1.20 (0.38- 2.33)	0.85	0.91
IP-10 * Día 5	0.38 (0.38- 2.86)	0.38 (0.38- 2.93)	0.38 (0.38- 2.48)	0.896	0.99
IL-2R * Día 1	645.26 (148.86- 1595.04)	625.98 (170.42- 1107.43)	786.61 (193.19- 1686.19)	0.53	0.85

IL-2R * Día 5	290.94 (96.41- 818.01)	220.52 (94.62- 684.11)	296.03 (107.33- 818.01)	0.423	0.99
MIG * Día 1	34.67 (7.24-50.58)	22.28 (5.78- 50.53)	39.96 (18.52- 50.58)	0.53	0.85
MIG * Día 5	25.97 (8.49- 57.46)	27.75 (14.46- 60.47)	25.97 (3.87- 53.69)	0.841	0.92
IL-4 * Día 1	6.36 (6.36- 6.36)	6.36 (6.36- 6.36)	6.36 (6.36- 6.36)	0.59	0.85
IL-4 * Día 5	25.97 (8.49- 57.46)	6.36 (6.36- 6.36)	6.36 (6.36- 6.36)	0.563	0.92
IL-8 * Día 1	8.09 (2.37- 28.60)	9.04 (2.48- 31.33)	7.56 (2.92- 24.26)	0.76	0.91
IL-8 *Día 5	15.01 (4.14- 75.59)	10.81 (5.22- 73.64)	15.16 (2.72- 104.69)	0.810	0.99

Los datos se expresan como medianas (rango intercuartílico). Las comparaciones del grupo AKI frente al grupo sin AKI se realizaron utilizando Mann-Whitney U para variables continuas. Los valores en negrita denotan significación estadística al nivel de $p \leq 0,05$ y para p ajustado $\leq 0,2$.

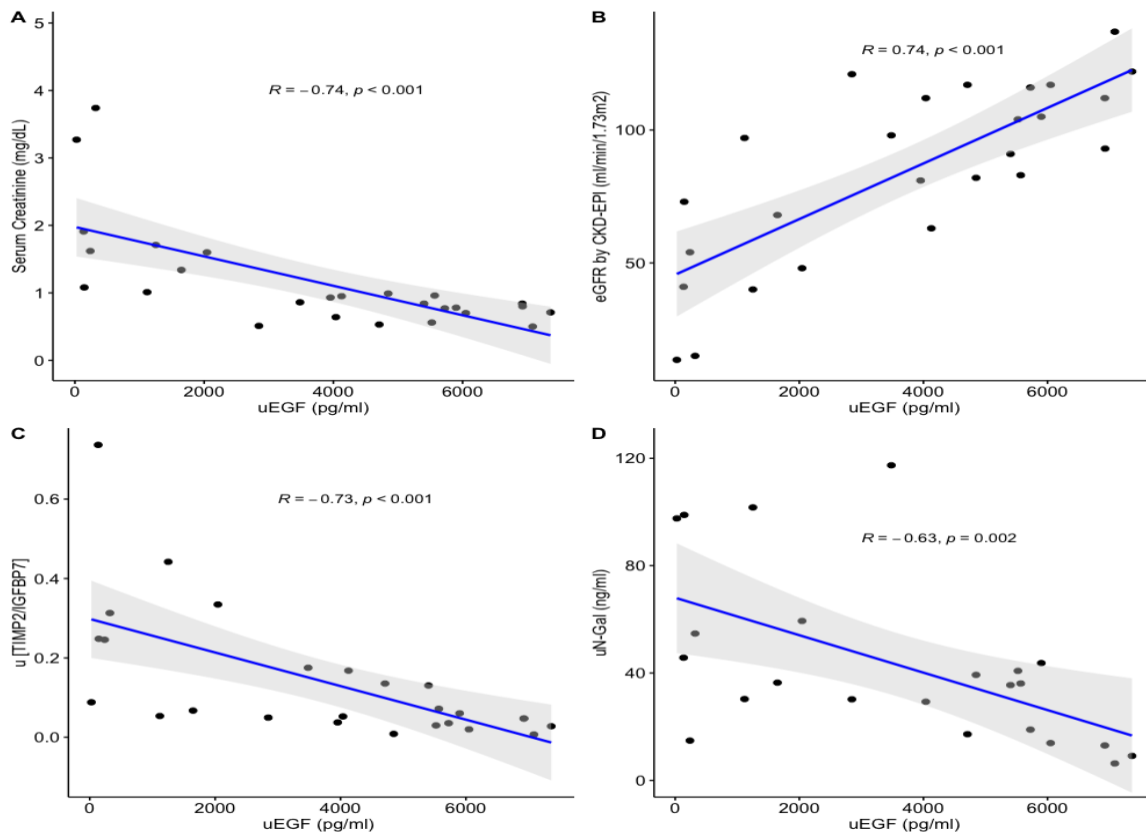
* Los valores de citocinas se expresan en pg/ml

AKI, lesión renal aguda; TIMP-2, inhibidor tisular de metaloproteinasas 2; IGFBP7, proteína de unión al factor de crecimiento similar a la insulina 7; NGAL, Lipocalina asociada a gelatinasa de neutrófilos; FGF, factor de crecimiento de fibroblastos; IL, interleucina; G-CSF, factor estimulante de colonias de granulocitos; factor estimulante de colonias de granulocitos/macrófagos (G-CSF); RANTES, regulado por activación, linfocitos T normales expresados y secretados; MIP, proteína inflamatoria de macrófagos-; GM-CSF, factor estimulante de colonias de

granulocitos y monocitos; MCP-1, proteína quimioatrayente de monocitos-1; EGF, Factor de Crecimiento Epidérmico; HGF, factor de crecimiento de hepatocitos; VEGF, factor de crecimiento endotelial vascular; IFN, interferón; TNF, factor de necrosis tumoral; IP-10, Proteína-10 Inducida por interferón gamma; MIG, Monocina inducida por gamma.

Correlaciones entre EGF y RANTES con biomarcadores renales funcionales y estructurales.

Se evaluaron las correlaciones entre EGF y RANTES con biomarcadores renales funcionales y estructurales. EGF mostró una alta correlación con sCr ($R = -0.74$, $p < 0.001$), eGFR evaluado por CKD-EPI ($R = 0.74$, $p < 0.001$), [TIMP2*IGFBP7] ($R = -0.73$, $p < 0.001$) y N-Gal ($R = -0.63$, $p = 0.002$) Figura 2. RANTES solo mostró correlación moderada con N-Gal ($R = 0.37$, $p = 0.008$).



Papel de los biomarcadores como predictores de lesión renal aguda.

Con base en los valores más altos de AUC, especificidad y precisión, los biomarcadores con mejor rendimiento para AKI fueron EGF en un punto de corte de 4600 pg/ml (AUC 0,788 (IC del 95 % 0,597-0,979); p=0,014) y NGAL en un punto de corte de 40 ng/ml (AUC 0,797 (IC 95% 0,668-0,927).

Los niveles más altos de EGF urinario fueron protectores para lesión renal aguda.

El análisis univariado indicó que los pacientes con lesión renal aguda tenían mayor frecuencia de hipertensión arterial (HR=11,42, IC 95%: 1,15-113; p=0,037); Se encontró que EGF >4600 pg/ml era protector (HR=0,05, IC del 95%: 0,008-0,40; p=0,004). Después de ajustar por posibles variables de confusión, EGF > 4600 pg/ml permaneció significativamente asociado con un menor riesgo de LRA (HR=0,095, IC 95%: 0,01-0,81; p=0,031) Tabla 3.

Tabla 3. Factores de riesgo de daño renal agudo en pacientes críticos con COVID-19.

Variables	Unadjusted HR (CI 95%)	p	Adjusted HR (CI 95%)	p
Edad >60	2.29 (0.44-11.91)	0.324	0.84 (0.06-11.22)	0.901
Masculino	2.25 (0.34-14.61)	0.396	2.75 (0.28-26.68)	0.381
Hipertensión	11.42 (1.15-113)	0.037	5.75 (0.32-103)	0.235
D-Dimero µg/ml	1.35 (0.18-10.0)	0.769	-	-
uN-Gal >40	2.66 (0.46-15.25)	0.270	-	-
uEGF >4600 pg/ml	0.18 (0.04-0.80)	0.024	0.08 (0.008-0.87)	0.039
uEGF >4600 pg/ml*	0.05 (0.008-0.40)	0.004	0.095 (0.01-0.81)	0.031

HR: razón de riesgo; IC: intervalo de confianza; UNGAL; lipocalina asociada a gelatinasa de neutrófilos en orina; uEGF; Factor de crecimiento epidérmico en orina. Las variables se introdujeron en el modelo cuando el nivel alfa del factor de riesgo

era inferior a 0,20. La edad y el sexo se agregaron al modelo independientemente del nivel alfa. *Análisis de uEGF mediante imputación múltiple.

Análisis de componentes principales

Notamos una alta correlación entre 30 citocinas en el panel multiplex. Por lo tanto, realizamos PCA para incluir estos biomarcadores en un solo modelo. Los primeros cinco componentes principales tuvieron autovalores >2 (componente 1: 7.262; componente 2: 4.98; componente 3: 3.47; componente 4: 2.10; componente 5: 2.05) y explicaron > 50% de la varianza acumulada (56.83%). **Tabla B.**

El análisis multivariado para lesión renal aguda muestra un mayor riesgo en el día 1 con PC-2 [IL-5 e IP-10] (HR = 19,84, IC del 95 % 1,00-399; p = 0,050) y PC-3 [N-Gal, RANTES, IL-8] (HR =21,52, IC 95% 1,91-242; p=0,013). En el Día 5 encontramos un riesgo menor con PC-1: EGF (HR = 0,06, IC del 95 % 0,01-0,64; p = 0,019) y mayor con [PC-2: IL-5 e IP-10] (HR = 5,38, IC 95% 1,05-27,7, p=0,044) Tabla 4.

Tabla 4. Análisis univariado y multivariado de los componentes principales de la lesión renal aguda en pacientes críticos con COVID-19.

Variables	Unadjusted HR (95% CI)	p Value	Adjusted HR (95% CI)	p value
Day 1				
PC-1 EGF	0.65 (0.33-1.29)	0.218	0.49 (0.19-1.29)	0.149
PC-2 IL-5, IP 10, IGFBP7	4.12 (0.68-24.88)	0.123	19.84 (1.00-399)	0.050
PC-3	2.61 (0.63-10.74)	0.184	21.52 (1.91-242)	0.013

N-GAL, RANTES, IL 8					
PC-4 IL-4, IL-12, EOTAXINA	1.22 (0.51- 2.89)	0.657	1.22 (0.51- 2.89)	0.894	
PC-5 HGF, MIP 1B, IL-2	0.79 (0.34- 1.82)	0.573	0.54 (0.18- 1.66)	0.283	
Day 5					
PC-1 EGF	0.32 (0.09- 1.13)	0.077	0.06 (0.01- 0.64)	0.019	
PC-2 IL-5, IP 10, IGFBP7	1.84 (0.6- 5.61)	0.286	5.38 (1.05- 27.7)	0.044	
PC-3 N-GAL, RANTES, IL 8	1.38 (0.54- 3.57)	0.502	1.87 (0.4- 8.68)	0.427	
PC-4 IL-4, IL-12, EOTAXINA	0.76 (0.24- 2.42)	0.641	2.38 (0.44- 12.84)	0.313	
PC-5 HGF, MIP 1B, IL-2	0.8 (0.23-2.7)	0.716	0.8 (0.09- 7.24)	0.844	

HR: razón de riesgo; IC: intervalo de confianza; PC (Componente Principal). EGF, Factor de Crecimiento Epidérmico; IL, interleucina; IP-10, Proteína-10 Inducida por interferón gamma; IGFBP7, proteína de unión al factor de crecimiento similar a la insulina 7; NGAL, Lipocalina asociada a gelatinasa de neutrófilos; RANTES, regulado por activación, linfocitos T normales expresados y secretados; HGF, factor de crecimiento de hepatocitos; MIP, proteína inflamatoria de macrófagos. Los valores en negrita denotan significación estadística en el nivel $p \leq 0,05$.

DISCUSIÓN

Se sabe que varias citocinas están involucradas en la lesión renal aguda (16), son mediadores clave durante todas las fases de la lesión renal, es decir, desde el inicio hasta el mantenimiento y la resolución (17); una mejor comprensión de las citocinas involucradas en los mecanismos del desarrollo de AKI y su contribución potencial al diagnóstico sigue sin estar clara.

En este estudio de cohorte prospectivo y longitudinal de pacientes críticos con COVID-19, se describe un panel de citocinas urinarias y biomarcadores de daño renal estructural que se pueden encontrar en la fase subclínica de lesión renal aguda y cinco días después. Se encontró que el nivel de uEGF > 4600 pg/ml en el día 1 se asoció con un menor riesgo de lesión renal y mostró una buena correlación con el daño tubular funcional (sCr y eGFR por CKD-EPI) y estructural (TIMP-2, IGFBP7 y N-Gal) biomarcadores de LRA.

Recientemente, de acuerdo con nuestro trabajo, Menez et al encontraron que los niveles más altos de EGF urinario se asociaron con un menor riesgo de LRA en etapa 3, nuevo inicio de diálisis o muerte dentro de los 60 días posteriores al ingreso hospitalario en una cohorte de pacientes hospitalizados con COVID-19 (HR, 0,61 [IC 95%, 0,47-0,79]) [9]. En la misma línea, se midió el EGF urinario, en muestras de orina postoperatorias después de cirugía cardíaca y se encontró que niveles más altos de EGF se asociaron con menor riesgo de progresión de la ERC, en el mismo estudio a través de un análisis transcriptómico, mostraron una pérdida de expresión de EGF en biopsias renales en pacientes con LRA (18). Pocos estudios han investigado su papel potencial en la LRA [9, 18], pero algunas ventajas potenciales son que es un biofluido accesible, la concentración en orina tiene una buena correlación con la expresión de ARN renal y, además, sus niveles no se modifican por factores extrarrenales como creatinina y proteinuria [24, 38].

En condiciones crónicas el EGF urinario tiene un buen desempeño; mostrando una correlación negativa con el índice de cronicidad histológica en la nefritis lúpica [20],

los niveles más bajos se asocian con una disminución acelerada de la TFG en pacientes con diabetes tipo 2 [21] y es un buen predictor de fibrosis renal en pacientes con nefropatía por IgA [22] . En resumen, estos resultados clínicos respaldan la idea de que un EGF urinario más bajo podría reflejar una disfunción tubular [23].

Las guías de práctica clínica más recientes de K-DIGO para lesión renal aguda volvieron a enfatizar la importancia de la detección temprana y destacan la importancia de usar los biomarcadores para evaluar la salud tubular y la lesión tubular porque la elevación de los niveles de Creatinina sérica se retrasa hasta 48-72 horas después [27]. Nuestra investigación asoció claramente un mayor EGF con un menor riesgo de lesión renal aguda durante la hospitalización. El EGF urinario, una proteína globular no dializable, se genera en el riñón, especialmente en el asa de Henle y el túbulo contorneado distal [23]. Su mayor expresión puede reflejar un metabolismo tubular saludable que protege a las células renales de la apoptosis en un túbulo preservado. [23, 43].

Hasta donde sabemos, este es el primer estudio que evalúa la relación de nuevos biomarcadores en un contexto de lesión renal subclínica. EGF mostró una fuerte correlación negativa con [TIMP2]*[IGFBP7]. Las correlaciones observadas podrían tener un trasfondo fisiológico sólido porque [TIMP-2]*[IGFBP-7] son proteínas expresadas después de una detención del ciclo celular principalmente en las células del túbulo proximal [25, 39], estos son marcadores altamente sensibles de daño renal en pacientes críticamente enfermos. Su expresión temprana después del daño renal se ha utilizado como predictor de resultados adversos en lesión renal aguda, ejemplo muerte, diálisis o progresión grave en pacientes con choque séptico [40]; AKI en pacientes después de una cirugía mayor [41] y AKI en pacientes tratados con platino en la UCI [42]. N-Gal una proteína de 25 kDa, generalmente expresada en bajas concentraciones, pero aumentada en caso de daño epitelial, tiene buena correlación con EGF, N-Gal es un buen biomarcador de lesión renal aguda en varios entornos clínicos, esta correlación podría deberse al hecho N-Gal

también aumenta en la LRA secundaria a un proceso inflamatorio sistémico agudo grave (p. ej., sepsis o traumatismo) [37, 44, 45].

El análisis por componentes principales mejoró la visualización y una mejor comprensión de las proteínas con funciones biológicas [30]. La transformación lineal de nuestros datos permitió confirmar las trayectorias involucradas en AKI [30]. Curiosamente, las citoquinas inflamatorias IL-5, IP-10, RANTES e IL-8 comparten caminos con los biomarcadores de daño renal estructural IGFBP-7 y N-Gal (**Tabla complementaria 2**).

La amplia expresión de citocinas inflamatorias en la orina con lesión renal aguda podría reflejar una infiltración masiva de células inflamatorias en los túbulos lesionados. La mayor expresión de IL-5, IP-10, RANTES e IL-8 en pacientes con lesión renal está relacionada en estudios experimentales con infiltración masiva de macrófagos por células inflamatorias [15, 28, 29]; quimiotaxis de monocitos y neutrófilos [16, 33, 37]. En entornos clínicos, O. Kwon et al monitorearon un conjunto de citocinas en la orina en pacientes con lesión renal aguda isquémica para predecir la recuperación no renal y la mortalidad a los 3 meses; IP-10, VEGF, IL-8, TNF-alfa urinarios más elevados predijeron la ausencia de recuperación de la función renal en diferentes días después de la lesión renal aguda isquémica, mientras que RANTES, MCP-1, IL-8, IP-10, EGF y VEGF predijeron muerte dentro de los 3 meses [31]. En el mismo estudio, el EGF urinario mostró niveles más bajos en el grupo de lesión renal aguda mientras que los niveles urinarios más altos predijeron la recuperación de la función renal; sin embargo, una limitación importante de este estudio es que el grupo de control estaba formado por donantes vivos de trasplante renal, una población con reserva renal comprometida [31,32]. Del mismo modo, en nuestro estudio, el componente 1 en el día 5, compuesto principalmente por EGF, se asoció con la protección renal, reforzando su papel como biomarcador de un epitelio tubular sano.

CONCLUSIÓN

El EGF urinario podría desempeñar un papel en la protección o reparación renal en pacientes con lesión renal aguda y COVID-19, su papel como biomarcador de la salud tubular en pacientes con COVID-19 gravemente enfermos aún debe explorarse en grandes ensayos clínicos. Las citocinas inflamatorias IL-5, IP-10, RANTES e IL-8 podrían reflejar vías involucradas en la lesión renal.

LIMITACIONES DEL ESTUDIO

Una limitación importante de nuestro estudio fue el pequeño tamaño de la muestra. Otra limitación del estudio fue que no se incluyeron en el estudio pacientes con expedientes clínicos incompletos o que fueron trasladados a otros hospitales por saturación local, lo que puede representar un sesgo de selección.

A diferencia de nuestro estudio anterior [12], tuvimos la oportunidad de obtener el volumen urinario por hora exacto de los pacientes de nuestra cohorte, que utilizamos para definir mejor a los pacientes con lesión renal aguda. Analizamos las citocinas con la técnica Luminex, que permite medir múltiples citocinas al mismo tiempo, mientras que ELISA solo permite medir una citocina a la vez. Lamentablemente los resultados emitidos por la técnica luminex nos dieron muchos datos con resultados en los límites inferior y superior, limitando el número de resultados completos y por lo tanto tuvimos que utilizar imputación múltiple. Hubiera sido bueno conocer la evolución a largo plazo de nuestros pacientes, sin embargo, nuestro hospital era un centro de referencia para pacientes críticos que no daban seguimiento a los pacientes una vez que eran dados de alta.

BIBLIOGRAFÍA

1. Hannah Ritchie, Edouard Mathieu, Lucas Rodés-Guirao, Cameron Appel, Charlie Giattino, Esteban Ortiz-Ospina, Joe Hasell, Bobbie Macdonald, Diana Beltekian and Max Roser (2020) - "Coronavirus Pandemic (COVID-19)". *Published online at OurWorldInData.org*. Retrieved from: 'https://ourworldindata.org/coronavirus' [Online Resource]
2. Haas, Eric J et al. "Impact and effectiveness of mRNA BNT162b2 vaccine against SARS-CoV-2 infections and COVID-19 cases, hospitalizations, and deaths following a nationwide vaccination campaign in Israel: an observational study using national surveillance data." *Lancet (London, England)* vol. 397,10287 (2021): 1819-1829. doi:10.1016/S0140-6736(21)00947-8
3. Araf, Yusha et al. "Omicron variant of SARS-CoV-2: Genomics, transmissibility, and responses to current COVID-19 vaccines." *Journal of medical virology* vol. 94,5 (2022): 1825-1832. doi:10.1002/jmv.27588
4. Raman, Renuka et al. "COVID-19: Unmasking Emerging SARS-CoV-2 Variants, Vaccines and Therapeutic Strategies." *Biomolecules* vol. 11,7 993. 6 Jul. 2021, doi:10.3390/biom11070993
5. Chan, Lili et al. "AKI in Hospitalized Patients with COVID-19." *Journal of the American Society of Nephrology: JASN* vol. 32,1 (2021): 151-160. doi:10.1681/ASN.2020050615
6. Hirsch, Jamie S et al. "Acute kidney injury in patients hospitalized with COVID-19." *Kidney international* vol. 98,1 (2020): 209-218. doi:10.1016/j.kint.2020.05.006

7. Ng, Jia H et al. "Outcomes Among Patients Hospitalized With COVID-19 and Acute Kidney Injury." *American journal of kidney diseases : the official journal of the National Kidney Foundation* vol. 77,2 (2021): 204-215.e1. doi:10.1053/j.ajkd.2020.09.002
8. Nadim, Mitra K et al. "COVID-19-associated acute kidney injury: consensus report of the 25th Acute Disease Quality Initiative (ADQI) Workgroup." *Nature reviews. Nephrology* vol. 16,12 (2020): 747-764. doi:10.1038/s41581-020-00356-5
9. Menez, Steven et al. "Prognostic Significance of Urinary Biomarkers in Patients Hospitalized With COVID-19." *American journal of kidney diseases: the official journal of the National Kidney Foundation* vol. 79,2 (2022): 257-267.e1. doi: 10.1053/j.ajkd.2021.09.008
10. Merad, M., Martin, J.C. Pathological inflammation in patients with COVID-19: a key role for monocytes and macrophages. *Nat Rev Immunol* **20**, 355–362 (2020). <https://doi.org/10.1038/s41577-020-0331-4>
11. Kellum, John A et al. "Classifying AKI by Urine Output versus Serum Creatinine Level." *Journal of the American Society of Nephrology : JASN* vol. 26,9 (2015): 2231-8. doi:10.1681/ASN.2014070724
12. Casas-Aparicio, Gustavo et al. "Role of Urinary Kidney Stress Biomarkers for Early Recognition of Subclinical Acute Kidney Injury in Critically Ill COVID-19 Patients." *Biomolecules* vol. 12,2 275. 8 Feb. 2022, doi:10.3390/biom12020275
13. KDIGO Clinical Practice Guideline for Acute Kidney Injury. Published March 2012. Available at: <https://kdigo.org/wp-content/uploads/2016/10/KDIGO-2012-AKI-Guideline-English.pdf>. Accessed: August 12, 2021.

14. Abdi, H., & Williams, L. J. (2010). Principal component analysis. *Wiley interdisciplinary reviews: computational statistics*, 2(4), 433-459
15. Lissoni, P.; Messina, G.; Pelizzoni, F.; Rovelli, F.; Brivio, F.; Monzon, A.; Crivelli, N.; Lissoni, A.; Tassoni, S.; Sassola, A.; et al. The Fascination of Cytokine Immunological Science. *J. Infect.* **2020**, 3, 18–28.
16. Chung AC, Lan HY. Chemokines in renal injury. *J Am Soc Nephrol.* 2011 May;22(5):802-9. doi: 10.1681/ASN.2010050510. Epub 2011 Apr 7. PMID: 21474561.
17. Bonavia A, Singbartl K. A review of the role of immune cells in acute kidney injury. *Pediatr Nephrol.* 2018 Oct;33(10):1629-1639. doi: 10.1007/s00467-017-3774-5. Epub 2017 Aug 11. PMID: 28801723.
18. Menez S, Ju W, Menon R, Moledina DG, Thiessen Philbrook H, McArthur E, Jia Y, Obeid W, Mansour SG, Koyner JL, Shlipak MG, Coca SG, Garg AX, Bomback AS, Kellum JA, Kretzler M, Parikh CR; Translational Research Investigating Biomarker Endpoints in AKI (TRIBE-AKI) Consortium and the Kidney Precision Medicine Project. Urinary EGF and MCP-1 and risk of CKD after cardiac surgery. *JCI Insight.* 2021 Jun 8;6(11):e147464. doi: 10.1172/jci.insight.147464. PMID: 33974569; PMCID: PMC8262289.
19. Kellum JA, van Till JWO, Mulligan G. Targeting acute kidney injury in COVID-19. *Nephrol Dial Transplant.* 2020; 35:1652-1662. doi: 10.1093/ndt/gfaa231.
20. Mejia-Vilet JM, Shapiro JP, Zhang XL, Cruz C, Zimmerman G, Méndez-Pérez RA, Cano-Verduzco ML, Parikh SV, Nagaraja HN, Morales-Buenrostro LE,

Rovin BH. Association Between Urinary Epidermal Growth Factor and Renal Prognosis in Lupus Nephritis. *Arthritis Rheumatol*. 2021 Feb;73(2):244-254. doi: 10.1002/art.41507. Epub 2021 Jan 12. PMID: 32892508.

21. Satirapoj B, Dispan R, Radinahamed P, Kitiyakara C. Urinary epidermal growth factor, monocyte chemoattractant protein-1 or their ratio as predictors for rapid loss of renal function in type 2 diabetic patients with diabetic kidney disease. *BMC Nephrol*. 2018 Sep 21;19(1):246. doi: 10.1186/s12882-018-1043-x. PMID: 30241508; PMCID: PMC6150979.
22. Worawichawong S, Worawichawong S, Radinahamed P, Muntham D, Sathirapongsasuti N, Nongnuch A, Assanatham M, Kitiyakara C. Urine Epidermal Growth Factor, Monocyte Chemoattractant Protein-1 or Their Ratio as Biomarkers for Interstitial Fibrosis and Tubular Atrophy in Primary Glomerulonephritis. *Kidney Blood Press Res*. 2016;41(6):997-1007. doi: 10.1159/000452595. Epub 2016 Dec 19. PMID: 27988512.
23. Cortvrindt C, Speeckaert R, Delanghe JR, Speeckaert MM. Urinary Epidermal Growth Factor: A Promising "Next Generation" Biomarker in Kidney Disease. *Am J Nephrol*. 2022 May 10:1-16. doi: 10.1159/000524586. Epub ahead of print. PMID: 35537382.
24. Norvik JV, Harskamp LR, Nair V, Shedden K, Solbu MD, Eriksen BO, Kretzler M, Gansevoort RT, Ju W, Melsom T. Urinary excretion of epidermal growth factor and rapid loss of kidney function. *Nephrol Dial Transplant*. 2021 Sep 27;36(10):1882-1892. doi: 10.1093/ndt/gfaa208. PMID: 33068410; PMCID: PMC8633454.
25. Emllet DR, Pastor-Soler N, Marciszyn A, Wen X, Gomez H, Humphries WH 4th, Morrisroe S, Volpe JK, Kellum JA. Insulin-like growth factor binding protein 7 and tissue inhibitor of metalloproteinases-2: differential expression

and secretion in human kidney tubule cells. *Am J Physiol Renal Physiol*. 2017 Feb 1;312(2):F284-F296. doi: 10.1152/ajprenal.00271.2016. Epub 2016 Dec 21. PMID: 28003188; PMCID: PMC5336590.

26. Hoste EA, McCullough PA, Kashani K, Chawla LS, Joannidis M, Shaw AD, Feldkamp T, Uettwiller-Geiger DL, McCarthy P, Shi J, Walker MG, Kellum JA; Sapphire Investigators. Derivation and validation of cutoffs for clinical use of cell cycle arrest biomarkers. *Nephrol Dial Transplant*. 2014 Nov;29(11):2054-61. doi: 10.1093/ndt/gfu292. Epub 2014 Sep 18. PMID: 25237065; PMCID: PMC4209880.

27. Ostermann M, Bellomo R, Burdmann EA, Doi K, Endre ZH, Goldstein SL, Kane-Gill SL, Liu KD, Prowle JR, Shaw AD, Srisawat N, Cheung M, Jadoul M, Winkelmayr WC, Kellum JA; Conference Participants. Controversies in acute kidney injury: conclusions from a Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) Conference. *Kidney Int*. 2020 Aug;98(2):294-309. doi: 10.1016/j.kint.2020.04.020. Epub 2020 Apr 26. PMID: 32709292; PMCID: PMC8481001.

28. Kolbe, Karin R et al. "Acute kidney injury in a mouse model of meningococcal disease." *International journal of immunopathology and pharmacology* vol. 35 (2021): 20587384211056507. doi:10.1177/20587384211056507

29. Gauckler, Philipp et al. "Eosinophilia and Kidney Disease: More than Just an Incidental Finding?" *Journal of clinical medicine* vol. 7,12 529. 8 Dec. 2018, doi:10.3390/jcm7120529

30. David CC, Jacobs DJ. Principal component analysis: a method for determining the essential dynamics of proteins. *Methods Mol Biol*. 2014; 1084:193-226. doi: 10.1007/978-1-62703-658-0_11. PMID: 24061923; PMCID: PMC4676806.

31. Kwon, Osun et al. "Simultaneous monitoring of multiple urinary cytokines may predict renal and patient outcome in ischemic AKI." *Renal failure* vol. 32,6 (2010): 699-708. doi:10.3109/0886022X.2010.486496
32. Figurek A, Luyckx VA, Mueller TF. A Systematic Review of Renal Functional Reserve in Adult Living Kidney Donors. *Kidney Int Rep.* 2020 Jan 20;5(4):448-458. doi: 10.1016/j.ekir.2019.12.021. PMID: 32274451; PMCID: PMC7136324.
33. Yu, Tung-Min et al. "RANTES mediates kidney ischemia reperfusion injury through a possible role of HIF-1 α and LncRNA PRINS." *Scientific reports* vol. 6 18424. 4 Jan. 2016, doi:10.1038/srep18424
34. Su H, Yang M, Wan C, Yi LX, Tang F, Zhu HY, Yi F, Yang HC, Fogo AB, Nie X, Zhang C. Renal histopathological analysis of 26 postmortem findings of patients with COVID-19 in China. *Kidney Int.* 2020 Jul;98(1):219-227. doi: 10.1016/j.kint.2020.04.003. Epub 2020 Apr 9. PMID: 32327202; PMCID: PMC7194105.
35. Morales-Buenrostro LE, Salas-Nolasco OI, Barrera-Chimal J, Casas-Aparicio G, Irizar-Santana S, Pérez-Villalva R, Bobadilla NA. Hsp72 is a novel biomarker to predict acute kidney injury in critically ill patients. *PLoS One.* 2014 Oct 14;9(10):e109407. doi: 10.1371/journal.pone.0109407. PMID: 25313566; PMCID: PMC4196900.
36. Herbst RS. Review of epidermal growth factor receptor biology. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2004;59(2 Suppl):21-6. doi: 10.1016/j.ijrobp.2003.11.041. PMID: 15142631.

37. Soni SS, Cruz D, Bobek I, Chionh CY, Nalesso F, Lentini P, de Cal M, Corradi V, Virzi G, Ronco C. NGAL: a biomarker of acute kidney injury and other systemic conditions. *Int Urol Nephrol*. 2010 Mar;42(1):141-50. doi: 10.1007/s11255-009-9608-z. Epub 2009 Jul 7. PMID: 19582588.
38. Lombardi R, Ferreira A, Ponce D, Claire-Del Granado R, Aroca G, Venegas Y, Pereira M, Chavez-Iñiguez J, Rojas N, Villa A, Colombo M, Carlino C, Guimarães C, Younes-Ibrahim M, Rizo LM, Guzmán G, Varela C, Rosa-Diez G, Janiques D, Ayala R, Coronel G, Roessler E, Amor S, Osorio W, Rivas N, Pereira B, de Azevedo C, Flores A, Ubillo J, Raño J, Yu L, Burdmann EA, Rodríguez L, Galagarza-Gutiérrez G, Curitomay-Cruz J. Latin American registry of renal involvement in COVID-19 disease. The relevance of assessing proteinuria throughout the clinical course. *PLoS One*. 2022 Jan 27;17(1):e0261764. doi: 10.1371/journal.pone.0261764. PMID: 35085273; PMCID: PMC8794101.
39. Kashani K, Al-Khafaji A, Ardiles T, Artigas A, Bagshaw SM, Bell M, Bihorac A, Birkhahn R, Cely CM, Chawla LS, Davison DL, Feldkamp T, Forni LG, Gong MN, Gunnerson KJ, Haase M, Hackett J, Honore PM, Hoste EA, Joannes-Boyau O, Joannidis M, Kim P, Koyner JL, Laskowitz DT, Lissauer ME, Marx G, McCullough PA, Mullaney S, Ostermann M, Rimmelé T, Shapiro NI, Shaw AD, Shi J, Sprague AM, Vincent JL, Vinsonneau C, Wagner L, Walker MG, Wilkerson RG, Zacharowski K, Kellum JA. Discovery and validation of cell cycle arrest biomarkers in human acute kidney injury. *Crit Care*. 2013 Feb 6;17(1):R25. doi: 10.1186/cc12503. PMID: 23388612; PMCID: PMC4057242.
40. [TIMP-2]•[IGFBP7] as predictors of adverse outcomes in various clinical conditions, e.g. death, dialysis or progression to severe AKI in patients with septic shock [17]; AKI in patients after major surgery [18]; imminent risk of AKI in critically ill patients [7], and AKI in platinum-treated patients at the ICU

- [19]. Kellum JA, van Till JWO, Mulligan G. Targeting acute kidney injury in COVID-19. *Nephrol Dial Transplant.* 2020; 35:1652-1662. doi: 10.1093/ndt/gfaa231.
41. Borregaard N, Cowland JB. Granules of the human neutrophilic polymorphonuclear leukocyte. *Blood* 1997; 89:3503-21.
42. Xu K, Shang N, Levitman A, Corker A, Kudose S, Yaeh A, Neupane A, et al. Urine test predicts kidney injury and death in COVID-19. medRxiv preprint doi: <https://doi.org/10.1101/2021.06.10.21258638>. The version posted June 14, 2021 is not certified by peer review.
43. Chiarelli F, Gaspari S, Marcovecchio ML. Role of growth factors in diabetic kidney disease. *Horm Metab Res.* 2009 Aug;41(8):585-93. doi: 10.1055/s-0029-1220752. Epub 2009 May 18. PMID: 19452424.
44. He L, Zhang Q, Li Z, Shen L, Zhang J, Wang P, Wu S, et al. Incorporation of Urinary Neutrophil Gelatinase-Associated Lipocalin and Computed Tomography Quantification to Predict Acute Kidney Injury and In-Hospital Death in COVID-19 Patients. *Kidney Dis.* 2021; 7:120-130. doi: 10.1159/000511403.
45. Jo SK, Yang J, Hwang SM, Lee MS, Park SH. Role of biomarkers as predictors of acute kidney injury and mortality in decompensated cirrhosis. *Sci Rep.* 2019; 9:14508. doi: 10.1038/s41598-019-51053-8.
46. Blazek K, van Zwieten A, Saglimbene V, Teixeira-Pinto A. A practical guide to multiple imputation of missing data in nephrology. *Kidney Int.* 2021 Jan;99(1):68-74. doi: 10.1016/j.kint.2020.07.035. Epub 2020 Aug 18. PMID: 32822702.

ANEXOS

Tabla complementaria A. Valores faltantes de cada citocina.

Cytokines	Detectable / Missing values (%)	Reason for missingness	Differences between				
			complete/incomplete data				
			Age Years (p)	Men %/ % (p)	SOFA Points (p)	AKI % / % (p)	Death % / % (p)
FGF	43 / 8 (15.6%)	Reported value <0.74	53 / 55 (0.65)	58/63 (0.81)	4 / 6 (0.20)	53/ 63 (0.63)	23 / 0 (0.12)
IL1B	45 / 6 (11.7%)	Reported value <1.31	53 / 60 (0.23)	60/50 (0.64)	3 / 6 (0.07)	56 / 50 (0.79)	20 /13 (0.84)
GCSF	28 / 23 (45%)	Reported value <8.62	47 / 56 (0.02)	68/ 48 (0.14)	3 / 6 (0.08)	54 / 57 (0.83)	18 /22 (0.72)
IL-10	19 / 32 (62.7%)	Reported value <1.48	53 / 53 (0.64)	74 / 50 (0.09)	4 / 4 (0.64)	63/ 50 (0.36)	26 /16 (0.35)
IL-13	41 / 10 (19.6%)	Reported value <1.61	53 / 54 (0.31)	56 / 70 (0.42)	3 / 5 (0.23)	54 / 60 (0.71)	17/30 (0.35)
IL-6	51 / 0 (0%)	ALL	ALL	ALL	ALL	ALL	ALL
IL-12	37 / 14 (27.4%)	Reported value <1.06	53 / 54 (0.68)	54 / 71 (0.26)	4 / 3 (0.24)	57 / 50 (0.66)	19/ 21 (0.84)
RANTES	29 / 22 (43.1%)	Reported value <2.06	53 / 53 (0.84)	55 / 64 (0.54)	4 / 3.5 (0.19)	66 / 41 (0.08)	21 /18 (0.82)

EOTAXIN	32 / 19 (37.2%)	Reported value <0.56	53 / 53 (0.94)	59/ 58 (0.91)	3.5 / 4 (0.35)	50 / 63 (0.36)	22 / 16 (0.59)
IL17A	22 / 29 (56.8%)	Reported value <2.87	47 / 56 (0.08)	64/ 55 (0.54)	3 / 4 (0.19)	50 / 58 (0.54)	23 / 17 (0.62)
MIP1a	35 / 16 (31.3%)	Reported value <2.40	53 / 54 (0.52)	60 / 56 (0.80)	3 / 4 (0.58)	51 / 62 (0.46)	23 / 13 (0.38)
GMCSF	51 / 0 (0%)	ALL	ALL	ALL	ALL	ALL	ALL
MIP1b	48 / 3 (5.8%)	Reported value <1.84	53 / 53 (0.84)	60 / 33 (0.35)	4 / 2 (0.08)	54 / 67 (0.67)	19 / 33 (0.53)
MCP1	51 / 0 (0%)	ALL	ALL	ALL	ALL	ALL	ALL
IL-15	37 / 14 (27.4%)	Reported value <2.57	54 / 45 (0.14)	62 / 50 (0.43)	4 / 4.5 (0.64)	57 / 50 (0.66)	24 / 7 (0.16)
EGF	26 / 25 (49%)	Reported value >4581	45 / 56 (0.06)	65 / 52 (0.33)	3.5 / 4 (0.81)	58 / 52 (0.68)	23 / 16 (0.52)
IL-5	31 / 20 (39.2%)	Reported value <1.20	51 / 54 (0.25)	55 / 65 (0.47)	4 / 4 (0.36)	55 / 55 (0.99)	16 / 25 (0.43)
HGF	45 / 6 (11.7%)	Reported value <1.74	53 / 53 (0.77)	56 / 83 (0.19)	4 / 2.5 (0.36)	53 / 67 (0.53)	20 / 16 (0.84)
VEGF	48 / 3 (5.8%)	Reported value <0.36	53 / 53 (0.52)	58 / 67 (0.77)	4 / 4 (0.82)	54 / 67 (0.67)	21 / 0 (0.37)

IFNg	34 / 17 (33.3%)	Reported value <0.45	53/ 56 (0.21)	53/ 71 (0.22)	4 / 4 (0.79)	50 / 65 (0.32)	21 / 18 (0.80)
IFNa	49 / 2 (3.9%)	Reported value <1.34	53 / 55 (0.69)	57/ 100 (0.22)	4 / 5 (0.53)	53 / 100 (0.19)	20 / 0 (0.47)
IL1RA	46 / 5 (9.8%)	Reported value >38618.6	53 / 40 (0.47)	63 / 20 (0.06)	4 / 3 (0.07)	59 / 20 (0.09)	20 / 20 (0.98)
TNFa	18 / 33 (64.7%)	Reported value <0.55	42 / 56 (0.02)	61 / 58 (0.80)	3 / 4 (0.27)	44 / 61 (0.26)	22 / 18 (0.72)
IL-2	36 / 15 (29.4%)	Reported value <1.61	52 / 56 (0.10)	50 / 80 (0.04)	4 / 4 (0.53)	53/ 60 (0.63)	22 / 13 (0.46)
IL-7	48 / 3 (5.8%)	Reported value <1.91	53 / 53 (0.65)	54/ 67 (0.77)	4 / 6 (0.52)	28 / 0 (0.04)	21 / 0 (0.37)
IP-10	28 / 23 (45%)	Reported value <0.38	52 / 54 (0.23)	64/ 52 (0.38)	3.5 / 4 (0.99)	54 / 57 (0.83)	11 / 30 (0.07)
IL-2R	49 / 2 (3.9%)	Reported value <3.24	53 / 54 (0.90)	61 / 0 (0.08)	4 / 5 (0.56)	53 / 100 (0.19)	20 / 0 (0.47)
MIG	43 / 8 (15.6%)	Reported value <0.51	53 / 58 (0.69)	61 / 50 (0.58)	4 / 5 (0.79)	54 / 63 (0.63)	21 / 12 (0.58)
IL-4	3 / 48 (94.1%)	Reported value <6.36	42 / 53 (0.47)	33 / 60 (0.35)	3 / 4 (0.58)	100 / 52 (0.10)	0 / 20 (0.37)

IL-8	48 / 3 (5.8%)	Reported value <1.18	53 / 39 (0.07)	60 / 33 (0.35)	4 / 3 (0.58)	54 / 67 (0.67)	20 / 0 (0.37)
------	------------------	-------------------------	----------------------	-------------------	-----------------	-------------------	------------------

Los datos se expresan como medianas. Las comparaciones entre datos completos e incompletos se realizaron utilizando la U de Mann-Whitney para variables continuas. Los valores en negrita denotan significación estadística en el nivel $p \leq 0,05$.

AKI, lesión renal aguda; FGF, factor de crecimiento de fibroblastos; IL, interleucina; G-CSF, factor estimulante de colonias de granulocitos; factor estimulante de colonias de granulocitos/macrófagos (G-CSF); RANTES, regulado por activación, linfocitos T normales expresados y secretados; MIP, proteína inflamatoria de macrófagos-; GM-CSF, factor estimulante de colonias de granulocitos y monocitos; MCP-1, proteína quimioatrayente de monocitos-1; EGF, Factor de Crecimiento Epidérmico; HGF, factor de crecimiento de hepatocitos; VEGF, factor de crecimiento endotelial vascular; IFN, interferón; TNF, factor de necrosis tumoral; IP-10, Proteína-10 Inducida por interferón gamma; MIG, Monocina inducida por gamma.

Tabla complementaria B. Análisis de componentes principales de biomarcadores y citoquinas.

Principal Component	Eigen Value ¹	Variance Explained ²	Variance Accumulated ³	Weight of each component
1	7.262	20.75	20.75	EGF (9.42), MIPa (8.29), IFN α (8.13), GCSF (7.53)
2	4.98	14.28	35.03	IL-5 (13), IP 10 (10.61), IGFBP7 (9.04), MIG (8.48)
3	3.47	9.93	44.96	N-GAL (13), RANTES (12), IL 8 (10.53).

4	2.10	6.00	50.96	IL-4 (5.8), IL-12 (4.83), EOTAXINA(3.30)
5	2.05	5.87	56.83	HGF (6.53), MIP 1B (6.14), IL-2 (5.56)
6	1.79	5.13	61.96	NA
7	1.67	4.77	66.73	NA

Tabla de autovalores (Negrita >2) de cada componente¹, varianza explicada por cada componente principal y varianza acumulada³. Los primeros 5 componentes del análisis de componentes principales se incluyeron en el análisis final porque tenían valores propios >2. Peso de Citoquinas y Biomarcadores en el componente (Negrita >10).

EGF, Factor de Crecimiento Epidérmico; MIP α , proteína alfa inflamatoria de macrófagos; IFN α , Interferón alfa; G-CSF, factor estimulante de colonias de granulocitos; IL, interleucina; IP-10, Proteína-10 Inducida por interferón gamma; IGFBP7, proteína de unión al factor de crecimiento similar a la insulina 7; Monocina inducida por gamma; NGAL, Lipocalina asociada a gelatinasa de neutrófilos; RANTES, regulado por activación, linfocitos T normales expresados y secretados; HFG, factor de crecimiento de hepatocitos.