



**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA
DE MÉXICO
FACULTAD DE MEDICINA
DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO**

**Instituto Mexicano del Seguro Social
Hospital General de Zona Núm. 48 "San
Pedro Xalpa"**

**FACTORES DE RIESGO DETERMINANTES
PARA LESIÓN RENAL AGUDA, EN PACIENTES
CON COVID19 GRAVE.**

TESIS

QUE PARA OBTENER EL:
TÍTULO DE ESPECIALISTA
EN:
MEDICINA INTERNA

PRESENTA:
ALAN VALENZO PINEDA

Facultad de Medicina



TUTOR DE TESIS Y/O
ASESOR PRINCIPAL:
DR. JOSÉ ROBERTO PIÑA GORRAEZ.

CIUDAD UNIVERSITARIA, CD. MX, 2022.



Universidad Nacional
Autónoma de México



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

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

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

Dr. Eduardo Espino López

Director del Hospital General de Zona #48 San Pedro Xalpa, IMSS.

Dra. Wendolyn Sánchez Cruz

Coordinación de Educación e Investigación en Salud

Dr. José Nazario López Taboada

Profesor Titular del Curso de Medicina Interna

Dr. Roberto Piña Gorraez

Asesor de tesis

Dr. Alan Valenzo Pineda

Residente de 4º Año Medicina Interna

ÍNDICE

<i>Resumen</i>	4
<i>Marco Teórico.</i>	5
<i>Justificación</i>	20
<i>Planteamiento del problema.</i>	22
<i>Pregunta de investigación</i>	24
<i>Objetivos</i>	25
<i>Hipótesis de trabajo</i>	26
<i>Material y métodos</i>	27
<i>Criterios de selección</i>	29
<i>Muestra</i>	30
<i>Variables de estudio</i>	32
<i>Aspectos éticos</i>	35
<i>Recursos Financiamiento y Factibilidad</i>	45
<i>Cronograma de actividades del protocolo</i>	46
<i>Resultados</i>	47
<i>Resultados análisis bivariado</i>	49
<i>Discusión</i>	54
<i>Conclusiones</i>	57
<i>Referencias bibliográficas</i>	58
<i>Anexos</i>	66

RESUMEN

Título. FACTORES DE RIESGO DETERMINANTES PARA LESIÓN RENAL AGUDA, EN PACIENTES CON COVID19 GRAVE. **Introducción.** Los coronavirus son virus ARN encapsulados que causan enfermedades respiratorias, enterales, hepáticas y neurológicas. La enfermedad pandémica por coronavirus-2019 (COVID-19), provocó un aumento súbito y significativo de hospitalizaciones por neumonía con compromiso multiorgánico, entre ellos lesión renal aguda. **Objetivo.** Analizar los principales factores de riesgo determinantes de incidencia para lesión renal aguda, en los pacientes de 20 a 90 años, con infección grave por SARS-CoV2, en el Hospital General de Zona Núm. 48 “Bicentenario San Pedro Xalpa”, en el periodo entre el 1º de julio de 2020 al 31º de enero de 2021. **Material y métodos.** Se incluirán pacientes con infección por SARS-CoV2 grave, con expediente completo y determinación de niveles de séricos de proteína C reactiva, deshidrogenasa láctica y creatinina, al ingreso y durante el internamiento hospitalario de los pacientes. El diseño de investigación consta en un estudio transversal, comparativo, retrospectivo, retrolectivo. Se utilizará estadística descriptiva y diferencial, cálculo de Razón de momios (OR) para determinar los factores de riesgo. Se utilizará el programa estadístico EXCEL 2010 e IBM-SSP versión 25.0, para el análisis de los datos considerando significancia cuando $p \leq 0.05$. El universo de trabajo está integrado por el área de hospitalización COVID19 del Zona Núm. 48 “Bicentenario San Pedro Xalpa”, del Instituto Mexicano del Seguro Social. **Recursos e infraestructura.** El servicio de hospitalización de medicina interna, cuenta con un número de pacientes suficientes con infección grave por SARS-CoV2 para realizar el siguiente protocolo. **Experiencia del grupo.** Los investigadores del siguiente trabajo cuentan con la experiencia necesaria respecto al manejo de los casos de infección grave por SARS-CoV2 y su relación con lesión renal aguda. **Tiempo a desarrollarse:** 2 meses.

MARCO TEÓRICO.

Introducción

Los coronavirus son virus ARN encapsulados que se encuentran distribuidos ampliamente entre humanos, otros mamíferos y aves, causando enfermedades respiratorias, enterales, hepáticas y neurológicas. Se conocen 6 especies de coronavirus que causan enfermedades en humanos. Cuatro virus (229E, OC43, NL63 y HKU1), son prevalentes y típicamente ocasionan síntomas de resfriado común en individuos inmunocompetentes. Las otras dos cepas, por sus siglas en inglés, SARS-CoV (*severe acute syndrome coronavirus*) y MERS-CoV (*Middle East respiratory syndrome coronavirus*), son de origen zoonótico, y se han vinculado, en ocasiones con enfermedad fatal (1).

A finales del año 2019, múltiples instalaciones locales de salud reportaron un brote de pacientes con neumonía de causa desconocida, epidemiológicamente vinculadas a un mercado de mariscos y animales en Wuhan, provincia de Hubei, China. Un betacoronavirus previamente desconocido, fue aislado de muestras de pacientes con neumonía, llamado en ese entonces 2019-nCoV, dentro del subgénero *sarbecovirus*, subfamilia *orthocoronavirinae*. Diferente de MERS-CoV y SARS-CoV, el 2019-nCoV es el séptimo miembro de la familia que infecta a humanos(2), el cual posteriormente sería nombrado SARS-CoV2.

Epidemiología

La enfermedad pandémica por coronavirus-2019 (COVID-19), ha causado un aumento súbito y significativo de hospitalizaciones por neumonía con compromiso multiorgánico. A raíz de este brote, tras más de 1 año de su descubrimiento, se reportan a nivel mundial 152'474'036 casos confirmados de infección por SARS-CoV2, con un total de muertes globales reportadas de 3'198'313 (3). Estadísticas de México, reportan, al 2 de mayo del 2021, un total de 2'535'559 casos estimados, 2'348'873 casos confirmados, y 217'233 defunciones (4).

Las observaciones epidemiológicas concluyeron de primera instancia, que la transmisión de SARS-CoV2 surge de gotas expulsadas durante conversaciones frente a frente, toser, o estornudos, como modos de transmisión más comunes. Otros medios de transmisión se han descrito, son la transmisión vertical transplacentaria, aunque su ocurrencia es poco común; los gatos y hurones pueden infectarse y contagiarse entre si, sin embargo, no hay casos reportados de transmisión hacia humanos, los visones pueden contagiarse entre si mismos, así como a humanos(5).

Presentación clínica y complicaciones asociadas a COVID-19.

El periodo de incubación promedio del COVID-19, es de aproximadamente 5 días (rango 2-7 días). La infección por SARS-CoV2 puede cursar asintomática o causar una amplia gama de síntomas, tales como síntomas leves de la vía respiratoria alta hasta sepsis que amenaza la vida. Aproximadamente 97.5% de los pacientes que presentan sintomatología, la desarrollarán dentro de los primeros 11.5 días de la infección(6).

De las primeras publicaciones, alrededor del surgimiento del COVID-19, se documentaron los primeros síntomas de la infección, en distintas cohortes y series de casos, los síntomas más reportados fueron tos (68.9-74.9%), fiebre (68.0-71.6%) y disnea (60.9-71.2%), seguidos en menor proporción de fatiga, confusión, cefalea, anorexia, náusea, dolor abdominal y diarrea, en menor proporción, tanto en pacientes que ameritaron internamiento hospitalario, como los manejados de forma ambulatoria, únicamente 4.5% de los pacientes se reportaron asintomáticos(7,8).

Experiencia en mexicanos

En la primera serie de casos mexicana, los principales síntomas fueron malestar general (84.8%), fiebre (75.8%), tos (63.6%), cefalea (42.4%) y diarrea (24.2%)(9). Este espectro de síntomas iniciales o, en ocasiones, pacientes asintomáticos diagnosticados por exposición previa al SARS-CoV2, pueden clasificarse en enfermedad leve o moderada(10).

Factores de riesgo asociados a complicaciones.

No obstante, existen ciertos factores de riesgo que predisponen al desarrollo de una enfermedad grave o crítica, como edad >65 años, obesidad, enfermedad cardiovascular previa, principalmente enfermedad arterial coronaria, neumopatía crónica, diabetes, así como algunos marcadores séricos como lactato deshidrogenasa elevada, dímero-D elevado, neutrofilia, linfopenia al momento de ser hospitalizados(11,12).

Sin embargo, cualquier persona previamente sana, puede progresar a un cuadro grave. En la mayor serie de casos reportado por el centro de control y prevención de enfermedades chino, el total de los casos se dividió en leve/moderado (81%), grave (14%) y crítico (5%), con una tasa de mortalidad de 2.3%, siendo de estos, 49% del grupo de COVID-19 crítico(13).

COVID19 grave

La enfermedad grave en adultos se define por la presencia de disnea, frecuencia respiratoria ≥ 30 respiraciones por minuto, saturación periférica de oxígeno $< 93\%$, un ratio de presión parcial de oxígeno arterial a la fracción de oxígeno inspirado ($P_{aO_2}:F_{iO_2}$) < 300 mmHg, o infiltrados en más del 50% de los campos pulmonares en una radiografía de tórax, dentro de las primeras 24-48 h del inicio de los síntomas(14).

Complicaciones asociadas a COVID19 grave

Tanto en las presentaciones graves como las leves se encontraron diversas complicaciones, principalmente síndrome de distrés respiratorio agudo, lesiones cardíacas aguda como miocarditis, lesión renal aguda, choque séptico, falla hepática aguda, diátesis hemorrágica y alteraciones de la coagulación, infección secundaria, con mayor presencia en pacientes manejados en unidades de cuidados intensivos, con repercusión en la mortalidad(15–17).

En un metaanálisis de Fliozziig et al, se encontraron factores predictores de desenlaces adversos, como edad >50 años (OR 33.75, IC 95% 16.17-70.46), sexo

masculino (OR 1.71, IC 95% 1.39-2.091); antecedente de cardiopatía (OR 3.15, IC 95% 2.26-4.41), enfermedad pulmonar obstructiva crónica (OR 2.65, IC 95% 1.665-4.21), diabetes (OR 2.34, IC 95% 1.64-3.328), hipertensión arterial sistémica (OR 2.25, IC 95% 1.796-2.816), y tabaquismo (OR 2.24, IC 95% 1.399-3.58); elevación de proteína C reactiva (OR 3.15, IC 95% 2.26-4.41), elevación de dímero D (OR 3.7, IC 95% 1.736-7.894), y linfopenia (OR 3.62, IC 95% 2.010-6.51) (18).

Sobre las complicaciones, las más asociadas son lesión cardiaca aguda (OR 10.58, IC 95% 4.996-22.4), lesión hepática aguda (OR 3.79, IC 95% 2.124-6.77), y lesión renal aguda (OR 5.13, IC 95% 1.78-14.83)(18).

A pesar de que el virus del SARS-CoV2, se consideraba en un inicio de tropismo respiratorio, la lesión renal aguda es una complicación frecuente en pacientes graves o críticamente enfermos hospitalizados, con una prevalencia reportada entre 3-43%(19,20), o en algunas series hasta de 54%(20).

Los principales factores de riesgo asociados en una serie de casos retrospectiva en un hospital del área metropolitana de Nueva York fueron la edad (OR 1.03 por cada año de aumento, IC 95% 1.01-1.05, $P=0.007$), etnia afroamericana (OR 2.1, IC 95% 1.1-3.6, $P=0.02$), así como enfermedad renal crónica previa (OR 3.3, IC 95% 1.4-7.9, $P=0.008$) (21).

Alteraciones renales mediadas por SARS-CoV2.

Fisiopatología

Aunque el daño alveolar difuso representa la principal característica fisiopatológica del COVID-19, se han evidenciado compromiso de otros órganos y sistemas, teniendo en cuenta la asociación entre la lesión renal aguda y la infección por SARS-CoV2, presenta fuerte relación con aumento de la morbi-mortalidad. De origen multifactorial, múltiples mecanismos se han propuesto y descrito, incluyendo la invasión directa del virus hacia el parénquima renal, un desbalance del sistema renina-angiotensina-aldosterona (SRAA), microtrombosis y efectos indirectos secundarios a la respuesta inflamatoria sistémica(22).

Alteraciones tubulares

Por otra parte, también se han evidenciado distintas alteraciones en el uroanálisis, en el destacan en primer lugar la proteinuria, reportada desde el 7 hasta 63% de casos en algunas series, encontrándose alteraciones urinarias hasta en 71%, con proteinuria reportada en 58.2%, hematuria 17.3%, piuria 8.2%, y hematuria-proteinuria concomitantes en 13.6% de los pacientes, identificándose dos fenotipos de proteinuria, de baja cantidad probablemente reflejando daño tubular, así como proteinuria abundante relacionada principalmente con albuminuria, reflejando alteración glomerular(23).

Este fenómeno, ha sido atribuido a algunos mecanismos propuestos como lesión viral dirigida los podocitos, pero también al SRAA, con acumulación de angiotensina II, responsable de la endocitosis de nefrina con subsecuente aumento de la permeabilidad del glomérulo. A su vez el aumento de la excreción renal de potasio y la hematuria se han relacionado con compromiso renal, sobretodo en los pacientes graves y críticamente enfermos, ésta última en conjunto con la proteinuria se han considerado marcadores de mortalidad intrahospitalaria(24).

Existen otros mecanismos asociados de forma indirecta con el compromiso renal, como lo son las de origen prerrenal, entre las más destacadas se encuentran el aumento de pérdidas insensibles por hiperpirexia y por los síntomas gastrointestinales del COVID-19, así como en algunos casos por síndrome cardiorrenal tipo 1 y 5(24).

La mayoría de los casos de lesión renal aguda en pacientes con COVID-19, son relacionados con lesión tubular aguda, reportado hasta en 60%, demostrándose como el principal hallazgo patológico, principalmente mediado por el receptor de la enzima convertidora de angiotensina 2 (ECA2), con particular expresión en podocitos y células. Puede ocurrir en estados hemodinámicos que reducen la perfusión a nivel renal, de origen multifactorial, como la lesión renal aguda inducida por sepsis, siendo la lesión por isquemia-reperusión, inflamación directa, disfunción endotelial y de coagulación, apoptosis(25).

Sepsis y daño glomerular.

La sepsis, en su cualidad de ser una afección sistémica, de inflamación descontrolada en la cual múltiples patrones moleculares asociados a daño, así como asociados a patógenos, son liberados a la circulación sistémica y son filtrados por el glomérulo. Otro de los mecanismos que pueden generar daño tubular directo es mediante rhabdomiólisis, secundario a vasoconstricción intrarrenal, daño tubular directo e isquémico, y obstrucción tubular(25,26).

La hiper-inflamación durante la infección viral por SARS-CoV2, puede generar un perfil de citocinas parecido al de la linfocitosis hemofagocítica secundaria (LSH), caracterizada por un incremento de interleucina 2, 6, 7, factor de crecimiento estimulante de colonias de granulocitos, interferón- γ , proteína inducible 10, proteína quimioatrayente de monocitos 1, factor de necrosis tumoral- α , y proteína inflamatoria de macrófagos 1- α (26,27).

En la LSH, la lesión tubular aguda representa la principal causa de lesión renal aguda, ésta hiper-inflamación similar puede llevar al compromiso tubular renal vista en COVID-19, además existen otros componentes de esta respuesta inflamatoria descontrolada, debido a la capacidad del SARS-CoV2 de poder reclutar y activar monocitos, macrófagos, células dendríticas para la generación de inflamación; la respuesta inmune sobreactivada puede provocar producción excesiva y persistente de citocinas, conduciendo a una tormenta de citocinas que resulte en disfunción multiorgánica(27,28).

Los principales mediadores clave dentro de esta sobreproducción de citocinas se encuentra, en primer lugar la interleucina 6 (IL-6), considerada uno de los principales mediadores del COVID-19, así como se ha confirmado la relación entre niveles elevados de la misma, con la gravedad de la enfermedad. IL-6 además es un predictor de lesión renal aguda en varios escenarios clínicos independientes del COVID-19, incluyendo enfermedad cardiovascular, nefropatías y trasplante hepático. Específicamente en COVID-19, se han encontrado niveles séricos elevados de IL-6 en aquellos con lesión renal aguda concomitante(28).

Como se describió previamente, los niveles séricos incrementados de proteína C reactiva también se han relacionado con desarrollo de lesión renal aguda en pacientes con COVID-19, gravedad de la infección y mortalidad, así como es un indicador de terapia de reemplazo renal y necesidad de inicio de ventilación mecánica, los principales mecanismos involucrados son estimulación de activación de macrófagos, incluyendo apoptosis, autofagia y promoviendo inflamación, por otra parte la activación de las vías de señalización NF- κ B/p65 y TFG- β /Smad3, generando inflamación y arresto del ciclo celular, respectivamente(28–30).

Dentro de los componentes previamente enunciados, existe un papel importante en TFG- β (factor de crecimiento transformante β) y la activación de las vías del complemento, dentro de la respuesta inflamatoria asociada a COVID-19, en primer lugar el TFG- β se encarta principalmente de la regulación de diversas vías de inflamación y fibrosis renal, con evidencia reportada de un aumento de sus niveles plasmáticos en pacientes con COVID-19, así como la asociación de con mayor gravedad de la enfermedad y desenlaces clínicos adversos, postulándose un papel del mismo dentro de la generación de lesión renal aguda asociada a COVID-19(29,30).

Además se ha observado en la infección por SARS-CoV2, la activación de las vías clásica, de lectina y alternativa del complemento, a nivel pulmonar, no obstante, aunque se ha evidenciado la activación de la vía alternativa del complemento en la patogénesis de lesión renal aguda por otras causas, la presencia de C5b-9 en riñones de pacientes con COVID-19, y activación de la vía clásica del complemento en niños con COVID-19 crítico y lesión renal aguda, no se esclarecido el papel del complemento en la lesión renal aguda asociada a COVID-19(30).

En infección por SARS-CoV2, la glomerulopatía colapsante es la forma más común de enfermedad glomerular, específicamente afecta a los individuos de ascendencia africana, que cuenten con genotipos de APOL1 de alto riesgo(31).

En este tipo de glomerulopatía, todos los tipos de casos se presentaron con lesión renal aguda o síndrome nefrótico, esta entidad histopatológica se ha asociado con

otras infecciones virales, como nefropatía asociada a VIH, infecciones por virus de Epstein-Barr, citomegalovirus y parvovirus B19. En las anteriores infecciones virales se ha asociado que la fisiopatología puede estar relacionada con la respuesta sistémica a la infección e hiperinflamación, estos mismos mecanismos han sido demostrados en COVID-19, al no haberse encontrado evidencia del virus SARS-CoV2 en tejido renal por hibridación in situ(30-31).

Se han reportado otras enfermedades glomerulares en pacientes con SARS-CoV2 como glomerulonefritis por vasculitis ANCA, enfermedad anti-membrana basal glomerular, nefropatía membranosa, enfermedad por cambios mínimos, microangiopatía trombótica y endotelialitis. La disfunción endotelial y la coagulación intravascular diseminada han sido entidades asociadas con incremento en la mortalidad en pacientes con SARS-CoV2, y pueden ser detonantes de la microangiopatía trombótica, uno de los eventos que podrían favorecer el establecimiento del compromiso renal agudo en COVID-19 grave(31).

Desenlaces clínicos en COVID-19 y lesión renal aguda

Existen diversos reportes epidemiológicos respecto al COVID-19, que describen la incidencia de la enfermedad, así como sus diferentes desenlaces clínicos. Sobre la incidencia de lesión renal aguda en COVID-19, se han registrado distintas cifras, dependiendo de la población estudiada y la gravedad de la infección, en un reporte de población italiana, la incidencia de lesión renal aguda en 3325 pacientes con COVID-19 fue del 46%, requiriendo terapia sustitutiva de la función renal en un 20%(32).

En la serie de Hirsch, la proporción de pacientes reportada con lesión renal aguda en cualquier estadio, fue de 31.3%(33), mientras que el porcentaje de requerimiento de terapia de reemplazo renal en estos pacientes, se ha encontrado entre 0-23.2%(34).

En un estudio retrospectivo de un centro médico de tercer nivel, que incluyó a todos los pacientes >18 años con diagnóstico de COVID-19 confirmado por reacción en cadena de la polimerasa (PCR, por sus siglas en inglés), obteniendo una muestra

final de 223 pacientes, de los cuales 68% fueron afroamericanos, con una incidencia total de 49% con lesión renal aguda documentada, de éstos pacientes(35).

Hubo más casos de lesión renal aguda en los >60 años de edad, mientras que tuvieron mayor incidencia de falla cardiaca e hipertensión como comorbilidades, 8% requirió terapia de reemplazo renal continua o hemodiálisis intermitente, mientras de que éstos pacientes 89% precisó intubación orotraqueal y el 78% falleció, demostrando que el desarrollo de lesión renal aguda en esta población de pacientes, se asoció con desenlaces clínicos adversos, como muerte, necesidad de intubación orotraqueal y uso de vasopresores(35).

Diferentes datos fueron obtenidos del meta-análisis de Hansrivijit et al., donde de un total de 26 estudios observaciones retrospectivos, con un total de 5497 casos confirmados de infección por SARS-CoV2, reportándose una incidencia de lesión renal aguda concomitante en 8.4% y una mortalidad general por COVID-19 de 18.7%, mientras que de un total de 3364 pacientes, la incidencia de uso terapia de reemplazo renal fue de 3.6%, con una razón de momios para mortalidad en pacientes con lesión renal aguda de 13.33 (IC 95%, 4.05-43.91, $p < 0.000$)(36).

En referencia al pronóstico de la función renal y la experiencia clínica en China, reportada por Zheng et al., la tasa de mortalidad agrupada fue de 77.2% en pacientes con lesión renal aguda, contra 9.0% de los pacientes admitidos en hospitales con COVID-19 sin compromiso renal agudo, con la tasa correlacionada con la gravedad de la lesión renal aguda, con 75.0% para estadio 1, 85.7% para estadio 2 y 90.9% para estadio 3(37).

Otras de las estadísticas en concordancia entre lesión renal aguda y COVID-19, se observó una tasa de mortalidad entre los que requirieron terapia de reemplazo renal, con mortalidad de 8 de cada 9 sujetos. A la par se reportó que 18% de los pacientes con lesión renal aguda alcanzaban remisión completa de la función renal 3 semanas posteriores al establecimiento de la infección, y en especial el COVID-19 crítico poseía una asociación independiente con la no recuperación de la función renal(38).

Así mismo en el estudio prospectivo de cohorte en China de Cheng et al., con un total de 701 pacientes incluidos, se encontró que durante la hospitalización de pacientes con infección por SARS-CoV2, existió una incidencia de 5.1% de lesión renal aguda, la cual fue mayor en pacientes con creatinina sérica basal elevada (11.9%), respecto a los que tenían niveles séricos normales de creatinina (4.0%), con una tasa de muerte intrahospitalaria de 16.1%(39).

Finalmente, en una revisión sistemática y meta-análisis de 40 estudios con un total de 24527 pacientes, en referencia a la asociación entre lesión renal aguda y fatalidad en infección grave por SARS-CoV2, se mostró una incidencia de lesión renal aguda del 15% y 9%, a nivel mundial y en China, respectivamente. La tasa de fatalidad general fue de 20.3%, encontrándose que la lesión renal aguda estaba fuertemente asociada con aumento en la fatalidad en COVID-19 (OR 14.63, IC 95%: 9.94-21.51, $p < 0.00001$), así como una mayor tasa de gravedad en comparación con pacientes sin lesión renal aguda (55.6% vs. 17.7%, $p < 0.01$)(40).

Relación de proteína C reactiva con lesión renal aguda en COVID-19.

La proteína C reactiva (PCR), es una proteína de fase aguda utilizada como un biomarcador de inflamación, a la par se considera también un importante mediador de esta, producida por el hígado tanto en situaciones de inflamación aguda o crónica, así como en padecimientos infecciosos y no infecciosos; la evidencia disponible en la actualidad, demuestra que los niveles séricos de PCR actúan como un factor de riesgo para lesión renal aguda e incrementan durante ésta, relacionándose de forma positiva con la gravedad del padecimiento(40).

Se han expuesto diversos mecanismos por los cuales la PCR genera daño a nivel renal, entre los que se encuentran activación de algunas vías estrechamente relacionadas con inflamación, como MAPK, sobrerregulación de activación y expresión de células T normales, y expresión de RANTES, la cual juega un papel crucial en el reclutamiento de leucocitos a sitios de inflamación. En el caso particular de la lesión renal aguda, se ha demostrado que la PCR la propicia a través de

múltiples mecanismos, entre los que destacan inflamación, inmunorregulación, autofagia, disfunción mitocondrial y del ciclo celular(41).

El papel de la proteína C reactiva en la lesión renal aguda, ha sido ampliamente reconocido en la literatura médica, sobretodo en relación con enfermedad cardiovascular.

En un estudio de cohorte sueco se estudió la relación de los niveles de proteína C reactiva para el desarrollo de lesión renal aguda o enfermedad renal crónica en pacientes que sufrieron un infarto agudo al miocardio, durante un seguimiento medio de 3.2 años, 1481 pacientes tuvieron eventos de lesión renal aguda (tasa de incidencia de 3.95%). Los niveles de proteína C reactiva >2 mg/L se asociaron a un riesgo de lesión renal aguda 2 veces mayor que un nivel de <2 mg/L, y comparado con niveles <1 mg/L(42).

En referencia al rol específico de los niveles de proteína C reactiva y la lesión renal aguda en COVID-19, se realizó en Nueva York un estudio de cohorte en adultos ≥ 18 años de edad, con prueba de reacción en cadena de polimerasa positiva para SARS-CoV-2 entre el 1 de Marzo de 2020 al 8 de Abril de 2020, con una población total seleccionada de 2601 pacientes, con una concentración media inicial de proteína C reactiva de 108 mg/L, solo 58 pacientes (2.2%) se encontraron con una concentración normal <5 mg/L(42,43).

Las concentraciones de proteína C reactiva medidas al inicio, que se encontraban por encima de la mediana, se asociaron con tromboembolismo venoso (8.3% vs. 3.4%, OR ajustado de 2.33 {1.61-3.36, IC 95%}), lesión renal aguda (43.0% vs. 28.4%, OR ajustado de 2.11 {1.76-2.52, IC 95%}), enfermedad crítica (47.6% vs. 25.9%, OR ajustado de 2.83 {2.37-3.37, IC 95%}), y mortalidad (32.2% vs. 17.8%; OR ajustado de 2.59 {2.11-3.18, IC 95%}), comparados con pacientes con un nivel sérico de proteína C reactiva inicial por debajo de la mediana(43).

Los pacientes con los mayores niveles de proteína C reactiva medidos, tuvieron la mayor probabilidad de tromboembolismo venoso, lesión renal aguda, enfermedad crítica y mortalidad, así como en los pacientes que tuvieron mediciones seriadas,

los niveles elevados sostenidos de proteína C reactiva fueron mayores en pacientes que desarrollaron lesión renal aguda, enfermedad crítica o que murieron durante el internamiento(43).

Relación de Obesidad, Hipertensión Arterial Sistémica, Diabetes Mellitus, Anemia y Tabaquismo con lesión renal aguda y COVID-19.

Existen otras comorbilidades que se han asociado a un desenlace adverso en los pacientes con infección grave por SARS-CoV2, y algunas de éstas incluso se han asociado al desarrollo de lesión renal aguda. Referente a la obesidad, existen múltiples estudios que la han asociado a desenlaces adversos, como necesidad de ventilación mecánica, neumonía grave, e incremento de la tasa de hospitalización. Entre algunos de los mecanismos involucrados se encuentran neumopatía restrictiva, lipo-toxicidad, estado pro-inflamatorio (44).

En un estudio retrospectivo de cohorte realizado en Nueva York, de un total de 504 paciente con prueba RT-PCR positiva para COVID-19, de los cuales 215 tenían IMC >30; en dichos pacientes se encontró un incremento significativo de la mortalidad (RR 1.3, IC 95% 1.1-1.9, p=0.003), existió a la par un incremento del riesgo relativo de intubación (RR 2.4, IC 95% 1.5-4.0, p=0.001), comparado con los grupos de sobrepeso y peso normal, sin embargo no se demostró una asociación con lesión renal aguda o SDRA(45).

En el pasado estudio, no se distinguieron grados de obesidad para el análisis multivariado, no obstante, existen resultados contrastantes en cuanto a la relación de ésta con lesión renal aguda, en un estudio de cohorte retrospectivo mexicano, de 773 pacientes con COVID19 hospitalizados, con una prevalencia de 47% de obesidad, se encontró que la obesidad mórbida ($\geq 40\text{kg/m}^2$), se asoció a un incremento del riesgo de lesión renal aguda (OR 2.70, 1.01-7.26, p=0.05), terapia de reemplazo renal (OR 14.4, 1.46-42, p=0.02) y mortalidad (OR 3.54, 1.46-8.55,, p=0.005)(46).

Las dos comorbilidades más encontradas con COVID-19 grave, debido a su alta prevalencia en la población general, son diabetes e hipertensión arterial sistémica.

En una revisión sistemática y meta-análisis se encontró que la hipertensión arterial es un factor de riesgo para lesión renal aguda (OR 1.85, IC 95% 1.7-2.02, $p < 0.00001$), al igual que diabetes mellitus (OR 1.71, IC 95% 1.59-1.84, $p < 0.00001$)(47). En un estudio retrospectivo de Hong-Kong, las principales asociaciones con lesión renal aguda y COVID19 fueron diabetes (OR 2.23, IC 95% 1.11-4.48, $p = 0.03$) e hipertensión arterial (OR 3.03, IC 95% 1.63-5.62, $p < 0.001$)(48).

Se ha relacionado fuertemente a la hipertensión arterial con la gravedad del COVID-19, desde su relación con desenlaces adversos como por el rol que juega en su fisiopatología, con la entrada mediada por el receptor ACE-2. En un estudio italiano, prospectivo observacional, de un total de 392 pacientes, con una prevalencia de 58% de hipertensión, se encontró que la incidencia hospitalaria de lesión renal aguda fue significativamente mayor en adultos > 65 años y pacientes hipertensos (43.7% vs 20.8%, X^2 21.33, $p < 0.001$), así como se demostró una tasa mayor de mortalidad en estos pacientes(49).

En una cohorte retrospectiva que incluyó 127 pacientes con diabetes tipo 2 y 127 no diabéticos con neumonía por SARS-CoV2, los pacientes diabéticos tuvieron mayor compromiso respiratorio, mayores comorbilidades (hipertensión arterial, obesidad), y mayor incidencia de lesión renal aguda (36 de 58 pacientes), así como se reportó mayor tasa de mortalidad en los pacientes que desarrollaron lesión renal aguda, siendo los porcentajes de HbA1c el principal determinante de lesión renal aguda en este grupo de estudio(50). Resaltando la importancia de la misma como factor de riesgo para la asociación lesión renal aguda – COVID-19.

Las asociaciones de factores de riesgo para lesión renal aguda en COVID19 son muy heterogéneas, en un estudio unicéntrico en Sao Paulo, Brasil, de un total de 278 pacientes, se encontraron como principales factores de riesgo fueron edad > 62 años, hipertensión arterial, proteína C reactiva elevada, uso previo de azitromicina o hidroxiclороquina, ventilación mecánica invasiva o uso de vasopresores; sin encontrarse asociación con diabetes, tabaquismo, anemia, lesión renal aguda previa, antecedente de enfermedad hepática crónica o neumopatía crónica(51). Siendo los resultados contrastantes respecto a otras publicaciones internacionales.

El tabaquismo ha sido asociado a múltiples patologías, desde malignidad, hasta enfermedad cardiopulmonar, así mismo se ha intentado establecer un rol en el COVID-19. Mientras que algunos estudios de las etapas tempranas de la pandemia, mostraban una probable relación protectora, una ausencia de asociación y un aumento de las complicaciones, como la revisión sistemática de Vardavas(52), o bien el meta-análisis de Lippi el cual no muestra mayor riesgo de enfermedad grave por COVID-19 (OR 1.69, IC 95%: 0.41-6.92)(53).

Sin embargo, en una más reciente revisión sistemática y meta-análisis, de un total de 47 estudios, con 32'849 pacientes hospitalizados con COVID-19, con 1501 fumadores en activo, y 5676 con antecedente. Se asoció el tabaquismo en activo con incremento del riesgo de enfermedad grave y crítica, con resultados equivalentes para los pacientes con antecedente de tabaquismo tuvieron, además de contar un riesgo significativamente incrementado de mortalidad intrahospitalaria, progresión de la enfermedad y necesidad de ventilación mecánica(54).

Otra de las alteraciones clínicas y de laboratorio que han sido tomadas en cuenta como factores de riesgo es la anemia, la cual ya ha demostrado agravar otras infecciones respiratorias, como la neumonía adquirida en la comunidad. En un estudio unicéntrico, retrospectivo y observacional en Wuhan, China, se analizaron las características clínicas de 222 pacientes, 79 con diagnóstico de anemia, encontrándose mayor gravedad de COVID-19 respecto a la población sin anemia (17.7% vs 8.1%, $p=0.001$), así como presencia de marcadores inflamatorios elevados como proteína C reactiva y deshidrogenasa láctica(55).

En el anterior estudio, debe destacarse también el riesgo de desarrollar enfermedad grave con la elevación otros biomarcadores, reportándose proteína C reactiva $>10\text{mg/L}$ (OR 12.38, IC 95% 4.46-34.36), DHL $\geq 250\text{U/L}$ (OR 13.05, IC 95% 3.68-46.21) y creatinina (OR 11.71, IC 95% 2.19-62.51) sin significancia estadística en referencia a la dímero D (OR 4.79, IC 95% 0.98-23.42)(55). Sin embargo, no se especifica si existió alguna relación con falla renal aguda o alguna otra complicación relativa a COVID-19 grave, con la elevación de estos marcadores inflamatorios.

Finalmente respecto a la relación de cifras bajas de hemoglobina y COVID-19, en un meta-análisis que incluyó 5 estudios, con un total de 9623 pacientes con COVID-19, con una prevalencia variable de anemia entre 8-59.8%, se demostró una tasa de mortalidad significativamente mayor a corto plazo (OR 1.69, IC 95% 1.28-2.24, $p=0.001$), concluyendo que con una prevalencia promedio del 25%, la anemia está asociada con un incremento en el riesgo de muerte a corto plazo, en pacientes con infección por SARS-CoV2 (56).

JUSTIFICACIÓN

La mortalidad asociada a la lesión renal aguda excede en muchas series la del cáncer de mama, la falla cardíaca y la diabetes, manteniéndose estas cifras altas y sin modificaciones en los últimos 50 años, dividiéndose entre etiologías adquiridas en la comunidad e intrahospitalarias, siendo las principales sepsis, depleción de volumen, toxinas (mordeduras de animales venenosos, herbolaria), infecciones y embarazo, o bien posquirúrgicas, relacionadas a procedimientos diagnósticos o iatrogénicas, respectivamente, por mencionar las más comunes (57). A nivel mundial se tiene reportada una incidencia de lesión renal aguda de 8.3% en pacientes ambulatorios, y de 20-31.7% en varios niveles de atención hospitalaria, con una mortalidad promedio de 23%, alcanzando hasta 49.4% en pacientes que requirieron inicio de algún tipo de terapia de reemplazo renal (58).

En cuanto a América Latina, se han reportado a la enfermedad crítica, las infecciones debidas a agentes infecciosos identificados y las cardiopatías (sin especificar tipo) como las 3 principales causas de lesión renal aguda, representando hasta el 72% de los reportes, con una mortalidad asociada que va desde el 40.4% al 52.94%, de los casos (59).

La infección por el virus SARS-CoV2, continúa siendo una de las pandemias con más morbimortalidad en la actualidad, sin lograr establecerse hasta el momento, una terapéutica eficaz contra la enfermedad. La lesión renal aguda, representa una de las principales fallas orgánicas relacionadas con desenlace adverso en los pacientes con COVID19 grave, su presencia genera un incremento en la morbilidad y en la tasa de mortalidad hasta 4 veces mayor en comparación de los pacientes que no la presentan. Aunque se ha reportado el incremento de los niveles séricos de proteína C reactiva y deshidrogenasa láctica, comorbilidades como obesidad, diabetes mellitus, anemia, tabaquismo e hipertensión como factores de riesgo para lesión renal aguda en pacientes con COVID19, su comportamiento y evolución clínica no han sido bien establecida en población mexicana.

En el único estudio mexicano a la fecha, que aborda la presentación de lesión renal aguda en pacientes con COVID-19 grave, se reportó en un análisis multivariado que los pacientes con lesión renal aguda contaban con índices de masa corporal mayores, mayor frecuencia de obesidad en cualquiera de sus grados, mayor requerimiento de ventilación mecánica invasiva y fármacos vasoactivos, índices plaquetas/linfocitos más altos, mayor prevalencia de linfopenia, cifras incrementadas de proteína C reactiva y niveles bajos de albúmina. Al ajustarse estos resultados, el análisis multivariado indicó que los factores de riesgo para lesión renal aguda fueron edad avanzada, obesidad y en requerimiento de ventilación mecánica invasiva, reportándose sin asociación estadísticamente significativa a algunas comorbilidades comunes como hipertensión y diabetes, así como los biomarcadores procalcitonina, dímero D y troponinas(60).

Los pacientes con COVID19 grave desarrollan una respuesta inflamatoria importante, dentro de esta se expresan algunos marcadores biológicos que se relacionan con presencia de complicaciones, como los niveles de proteína C reactiva y la deshidrogenasa láctica, así como existe una amplia prevalencia de comorbilidades en nuestra población mexicana, sobretodo de repercusión metabólica (diabetes, hipertensión arterial sistémica, obesidad, tabaquismo) relacionadas a desenlaces adversos en estudios internacionales, por lo que es importante identificar si se encuentran relacionados a un peor pronóstico en COVID-19 grave, para realizar intervenciones terapéuticas de forma oportuna.

PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA.

El pronóstico de los pacientes con infección grave por SARS-CoV2, también es dependiente de las complicaciones asociadas al proceso inflamatorio propio de la infección viral, la cual ha mostrado diferentes tropismos orgánicos, mismo que ha generado alteraciones sistémicas de gran importancia clínica, entre los principales se encuentran la afección pulmonar mediante el síndrome de distrés respiratorio agudo, afección cardiovascular en relación a lesión miocárdica viral directa, el proceso multisistémico que conforma a la sepsis per se, coagulopatía con tendencia a los eventos trombóticos y aparición de lesión renal aguda, encontrándose a ésta última en estrecha relación con un incremento de la morbimortalidad en pacientes con COVID-19 grave y crítico, otorgándole el carácter de complicación crucial, que debe ser atendida con prioridad.

Algunos de los múltiples estudios séricos de laboratorio, que pueden ser de utilidad, con buena disponibilidad en diversos medios hospitalarios, es la medición de los niveles de proteína C reactiva, lactato deshidrogenasa y ferritina, aunque se han correlacionado con la presentación de lesión renal aguda en otros trastornos, principalmente de origen cardiovascular en relación a la proteína C reactiva, existen hasta el momento, pocos estudios respecto a su comportamiento clínico con COVID-19 y su relación con la aparición de lesión renal aguda. Además, existen múltiples comorbilidades que se han descrito como factores de riesgo para el desarrollo de etapas graves del COVID-19, sobretodo de repercusión metabólica, las cuales son de alta prevalencia en la población de nuestro país.

De los pocos estudios específicos en torno a la aparición de lesión renal aguda en COVID-19 grave, han encontrado asociación de la elevación de estos biomarcadores de respuesta inflamatoria sistémica y la generación de complicaciones renales, así como la presencia concomitante de ciertas patologías como diabetes mellitus, hipertensión arterial sistémica, obesidad, tabaquismo, etc., sin embargo, estos estudios de asociación se han realizado principalmente en poblaciones de China, Europa, y Estados Unidos de América. Por lo tanto, es importante describir la relación de riesgo entre la elevación de los niveles

sanguíneos de dichos marcadores, la presencia de comorbilidades y el riesgo de desarrollar de lesión renal aguda en pacientes adultos mexicanos, con infección grave por SARS-CoV2.

PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN

¿Cuáles son los principales factores de riesgo determinantes para lesión renal aguda en pacientes con COVID-19 grave?

OBJETIVOS

Objetivo Principal

Analizar los principales factores de riesgo determinantes para presentar lesión renal aguda, en los pacientes de 20 a 90 años, con infección grave por SARS-CoV2, en el Hospital General de Zona Núm. 48 “Bicentenario San Pedro Xalpa”, en el periodo entre el 1º de julio de 2020 al 31º de enero de 2021.

Objetivos Secundarios

1. Describir los factores de riesgo asociados más frecuentes en los pacientes con lesión renal aguda y COVID19 grave en el Hospital General de Zona Núm. 48 “Bicentenario San Pedro Xalpa”.
2. Determinar la mortalidad en pacientes con lesión renal aguda y COVID19 grave.
3. Analizar la elevación de proteína C reactiva y deshidrogenasa láctica como marcadores de gravedad en pacientes con lesión renal aguda y COVID 19 grave.

HIPÓTESIS DE TRABAJO

Hipótesis alterna

Los principales factores de riesgo determinantes para lesión renal aguda en COVID19 grave en adultos de 20-90 años en el Hospital General de Zona Núm. 48 “Bicentenario San Pedro Xalpa” son Diabetes mellitus, Hipertensión arterial sistémica, tabaquismo, Obesidad, anemia, y la elevación de los valores séricos de proteína C reactiva y de lactato deshidrogenasa.

Hipótesis nula

Los principales factores de riesgo determinantes para lesión renal aguda en COVID19 grave en adultos de 20-90 años en el Hospital General de Zona Núm. 48 “Bicentenario San Pedro Xalpa” no son Diabetes mellitus, Hipertensión arterial sistémica, tabaquismo, Obesidad, insuficiencia cardiaca, y la elevación de los valores séricos de proteína C reactiva y de lactato deshidrogenasa.

MATERIAL Y MÉTODOS

Se incluyen pacientes con COVID19 grave hospitalizados, a los que se determinaron niveles de séricos de proteína C reactiva, por método de inmunoensayo mediante inmunoturbidimetría con equipo ARCHITECT i1000 de Abbott Core Laboratory. Se midieron niveles de creatinina sérica y lactato deshidrogenasa mediante método enzimático de colorimetría con equipo ARCHITECT C8000 de Abbott Core Laboratory, al ingreso y durante el internamiento hospitalario de los pacientes.

Diseño de investigación

Diseño: Causa Efecto

Ejes de Estudio:

- De acuerdo a la imposición de la maniobra en este estudio es de tipo Observacional
- De acuerdo a la variable de estudio es de tipo Comparativo.
- De acuerdo al seguimiento de paciente en este estudio es de tipo Transversal
- De acuerdo a la Direccionalidad en la obtención de la información este estudio es de tipo Retrolectivo

Pruebas estadísticas

Se realizará estadística de tipo descriptivo, reportando frecuencias y porcentajes para las variables nominales y categóricas.

Las variables cualitativas se resumirán con frecuencias y porcentajes y se graficarán con histograma de frecuencias. Para conocer la homogeneidad o diferencia de variables cualitativas entre grupos se usará X^2 de Pearson (para diferencia de proporciones) o prueba exacta de Fisher en caso necesario.

Las variables cuantitativas se presentarán con medias y desviación estándar (o mediana y cuartiles en caso de distribución libre de los datos). Para conocer el tipo de distribución se utilizará la prueba de bondad de ajuste de Kolmogorov-Smirnov (prueba para poblaciones mayores de 50 participantes). Para diferencia de medias entre grupos se usará *t* de Student para grupos independientes (o *U* de Mann-Whitney en caso de LD). Para el análisis estratificado entre grupos se utilizará Kruskal Wallis (para más de 2 grupos). Se graficarán los resultados con gráficas box plot o gráficas de barras con desviación estándar.

Se determinará riesgo de presentar el desenlace (riesgo de presentar lesión renal aguda) con cada variable independiente como edad, género, incremento de los niveles séricos de proteína C reactiva y lactato deshidrogenasa, Diabetes tipo 2, Hipertensión arterial sistémica, Obesidad, Tabaquismo, Anemia, Defunción, mediante el cálculo de la razón de momios (OR) y su intervalo de confianza al 95%. Y finalmente se utilizarán modelos multivariados; regresión logística para determinar $\exp\beta$ y medidas de asociación. En todos los casos se determinará una $p \leq$ de 0.05 como estadísticamente significativo.

Los gráficos se realizarán en el software Excel 365 y las pruebas estadísticas en software SPSS 25.0.

Universo y muestra

Universo de trabajo: Área de hospitalización COVID19 del Hospital General de Zona Núm. 48 “Bicentenario San Pedro Xalpa”, del Instituto Mexicano del Seguro Social del 1º de julio del 2020 al 31 de enero del 2021.

Población objetivo: Pacientes adultos, derechohabientes con adscripción al Hospital General de Zona Núm. 48 “Bicentenario San Pedro Xalpa”, del Instituto Mexicano del Seguro Social, entre 20-90 años, con infección grave por SARS-CoV2.

Población de estudio: Pacientes hospitalizados en área COVID19, del Hospital General Zona Núm. 48 “Bicentenario San Pedro Xalpa”.

CRITERIOS DE SELECCIÓN

Criterios de inclusión

- Expedientes completos de pacientes de entre 20-90 años, con infección por SARS-CoV2, hospitalizados en el área COVID19 del Hospital General de Zona Núm. 48 “Bicentenario San Pedro Xalpa, del 1º de julio del 2020 al 31 de enero del 2021”.

Criterios de exclusión

- Pacientes con diagnóstico de enfermedad renal crónica, de acuerdo a los criterios KDIGO.
- Pacientes menores de 20 años y mayores de 90 años.
- Pacientes embarazadas.
- Pacientes con expediente incompleto.

Criterios de eliminación

- Pacientes que fueron trasladados a otra unidad antes del egreso por enfermedad por SARS-CoV2.

MUESTRA

Tipo de muestreo: Aleatorio simple de casos que cumplan con los criterios de inclusión, después de haber elaborado la una lista nominal y numerado en orden ascendente, se realizará la selección del tamaño mínimo de la muestra calculada, mediante una tómbola.

Se utilizará la fórmula siguiente para estimar la proporción de prevalencias, de acuerdo a la revisión de J Talavera et al. (61):

$$n = \frac{Z_{\alpha} \times p_0 \times q_0}{d^2}$$

n = es el tamaño de la muestra poblacional a obtener.

p_0 = representa la proporción que se pretende estimar, en este caso el rango mayor encontrado en la bibliografía fue de 28%(30).

d^2 = Corresponde a la proporción esperada y la precisión de la misma. Equivale a la mitad de la amplitud del intervalo de confianza. En este caso se confiere un error del 6%.

Z_{α} = es el valor obtenido mediante niveles de confianza. Corresponde a (1- α) del 95% ($\alpha = 0.05$).

$$q_0 = (1 - p_0)$$

Nivel de confianza %: 95%.

Prevalencia esperada %: 28.00%.

Tamaño de la población: 444'584 derechohabientes, entre 20-90 años, con adscripción al Hospital General de Zona Núm. 48 "Bicentenario San Pedro Xalpa", del Instituto Mexicano del Seguro Social.

Error aceptado %: 6.00%

Tamaño de muestra: 110 pacientes.

VARIABLES DE ESTUDIO

Variables demográficas:

Edad, género.

Variable dependiente:

Lesión renal aguda en pacientes con infección por SARS-CoV2 grave.

Variable independiente:

Incremento de los niveles séricos de proteína C reactiva y lactato deshidrogenasa. Diabetes tipo 2. Hipertensión arterial sistémica. Obesidad. Tabaquismo. Anemia. Defunción.

La operacionalización de las variables se describe en la siguiente tabla:

Tabla 1. Variables de estudio.

Variable	Definición conceptual	Definición operacional	Tipo de Variable / Escala de medición
Lesión renal aguda	Aumento de creatinina sérica ≥ 0.3 mg/dL en 48 h, o aumento de creatinina sérica ≥ 1.5 veces el nivel basal, el cual se conoce o presume que ocurrió en los primeros 7 días.	1 – Presente 2 – Ausente	Cualitativa, dicotómica
Proteína C reactiva	Niveles séricos de proteína C reactiva > 0.5 mg/dl, medida por ensayo de inmunoturbidimetría.	1 – Presente 2 – Ausente	Cualitativa, dicotómica.

Lactato deshidrogenasa	Niveles séricos de lactato deshidrogenasa, >220UI/L, medida por ensayo de colorimetría.	1 – Presente 2 – Ausente	Cualitativa, dicotómica.
Edad	Tiempo de vida de una persona.	20-39, 40-59, 60-79, 80-99.	Cuantitativa, rango.
Género	Grupo al que pertenecen los seres humanos de cada sexo, entendido este desde un punto de vista sociocultural en lugar de exclusivamente biológico.	1 – Femenino 2 – Masculino	Cualitativa, nominal.
Hipertensión arterial sistémica	Enfermedad de origen factorial caracterizada por cifras tensionales elevadas de acuerdo con ISH 2020.	1 – Presente. 2 – Ausente	Cualitativa, dicotómica
Diabetes tipo 2	Enfermedad metabólica caracterizada por hiperglicemia y resistencia a la insulina pero también con alteración relativa de la secreción de la insulina.	1 – Presente. 2 – Ausente	Cualitativa, dicotómica

Obesidad	Índice de masa corporal >30kg/m ² .	1 – Presente. 2 – Ausente	Cualitativa, dicotómica
Tabaquismo	Adicción al consumo de tabaco.	1 – Presente. 2 – Ausente	Cualitativa, dicotómica
Anemia	Nivel de hemoglobina sérica <12g/dl en mujeres y <13g/dl en hombres.	1 – Presente. 2 – Ausente	Cualitativa, dicotómica
Defunción	Muerte	1 – Presente. 2 – Ausente	Cualitativa, dicotómica

ASPECTOS ÉTICOS

Declaración de etica y bioseguridad

Valor científico: El comprender de mejor manera la elevación de biomarcadores con presencia de complicaciones renales en COVID-19 proporcionará nuevos elementos para brindar un mejor tratamiento y cuidado de estos pacientes antes, durante y después de la infección, además de saber el impacto pronóstico de un marcador inflamatorio en los pacientes a su ingreso para poder implementar estrategias para disminuir mortalidad.

Este estudio aumentará el conocimiento sobre los marcadores de Inflamación y su proporción respecto a la infección por SARS-CoV-2 y lesión renal aguda al mostrar si estos pacientes presentan mayor respuesta inflamatoria sistémica, más riesgo de complicaciones sistémicas, mayor gravedad y mortalidad.

Pertinencia científica en el diseño y conducción del estudio

- A. En el presente estudio nos apegamos al código de Nüremberg En 1997, el Código de Nüremberg fue publicado el 20 de agosto de 1947, como producto del Juicio de Nüremberg (agosto 1945 a octubre 1946), en el que, junto con la jerarquía nazi, resultaron condenados varios médicos por gravísimos atropellos a los derechos humanos. Dicho texto tiene el mérito de ser el primer documento que planteó explícitamente la obligación de solicitar el Consentimiento Informado.
- B. Este estudio considera los aspectos éticos en la declaración de Helsinki, en su última modificación por la 64^a Asamblea General, Fortaleza, Brasil, octubre 2013. Apegándose a lo señalado en: los principios generales; los riesgos, costos y beneficios; los requisitos científicos y protocolos de investigación; los comités de investigación; la privacidad y confidencialidad; así como en el consentimiento informado. Lo cual constata que:

- a. La investigación biomédica que implica a personas debe concordar con los principios científicos aceptados universalmente y en un conocimiento minucioso de la literatura científica.
- b. El diseño y la realización de cualquier procedimiento experimental que implique a personas debe formularse claramente en un protocolo experimental que debe presentarse a la consideración, comentario y guía de un comité de ética.
- c. La investigación biomédica que implica a seres humanos debe ser realizada clínicamente por personas científicamente calificadas y bajo la supervisión de un facultativo clínicamente competente.
- d. La investigación biomédica que implica a personas no puede llevarse a cabo lícitamente a menos que la importancia del objetivo guarde proporción con el riesgo inherente para las personas.
- e. Todo proyecto de investigación que implique a personas debe basarse en una evaluación minuciosa de los riesgos y beneficios previsibles tanto para las personas como para terceros. La salvaguardia de los intereses de las personas deberá prevalecer siempre sobre los intereses de la ciencia y la sociedad.
- f. Debe respetarse siempre el derecho de las personas a salvaguardar su integridad. Deben adoptarse todas las precauciones necesarias para respetar la intimidad de las personas y reducir al mínima el impacto del estudio sobre su integridad física y mental y su personalidad.
- g. En la publicación de los resultados de su investigación, el médico está obligado a preservar la exactitud de los resultados obtenidos. Los informes sobre experimentos que no estén en consonancia con los principios expuestos en esta Declaración no deben ser aceptados para su publicación.
- h. En toda investigación en personas, cada posible participante debe ser informado suficientemente de los objetivos, métodos, beneficios y posibles riesgos previstos y las molestias que el estudio podría

acarrear. Las personas deben ser informadas de que son libres de no participar en el estudio y de revocar en todo momento su consentimiento a la participación. Seguidamente, el médico debe obtener el consentimiento informado otorgado libremente por las personas, preferiblemente por escrito.

- i. En el caso de incompetencia legal, el consentimiento informado debe ser otorgado por el tutor legal en conformidad con la legislación nacional. Si una incapacidad física o mental imposibilita obtener el consentimiento informado, o si la persona es menor de edad, en conformidad con la legislación nacional la autorización del pariente responsable sustituye a la de la persona. Siempre y cuando el niño menor de edad pueda de hecho otorgar un consentimiento, debe obtenerse el consentimiento del menor además del consentimiento de su tutor legal.
- j. El protocolo experimental debe incluir siempre una declaración de las consideraciones éticas implicadas y debe indicar que se cumplen los principios enunciados en la presente Declaración.

C. Este estudio considera también los principios éticos básicos señalados en el Informe Belmont (1979) que sustentan toda la investigación con sujetos humanos: Respeto, Beneficencia, Justicia, No maleficencia, Autonomía:

- El **principio de respeto** testifica dos convicciones éticas; “1º que toda persona debe de ser tratada como agente autónomo y el 2º que todas las personas con autonomía disminuida deben ser protegidas”. En el presente protocolo de investigación el personal de salud (investigador principal y tesista) fomentará el respeto en la revisión de expediente del paciente, se reconocerá la autonomía, intimidad y protegerá la confidencialidad de sus datos personales a través de su resguardo, cegando la identificación personal de cada paciente; 1º NO se anotará el nombre, domicilio particular y teléfono en la hoja de captura de datos y 2º de los resultados que se deriven de esta investigación y se presenten en la publicación final tampoco se mencionarán o darán a conocer.

- Referente al **principio de beneficencia**, hace la notación “-que las personas, pacientes, o participantes en la investigación deben de recibir un trato digno donde se respeten sus decisiones y protegiéndolas del daño, sino también de asegurarse de su bienestar-”: el presente protocolo tiene como objetivo describir la correlación de los marcadores de inflamación, el índice neutrófilos linfocitos y los días de estancia hospitalarias. En consecuencia, no se causará daño físico, orgánico o metabólico o inmunológico.
 - El **principio de justicia** “en investigación en seres humanos, hace alusión a que los participantes deben de ser tratados con equidad en la distribución o en igualdad”, derivado de este principio ético, durante la fase de recolección de información de datos, todos los expedientes de pacientes que cumplan con los criterios de selección al mismo, no se hará distinción por su sexo, preferencias sexuales, estado socioeconómico, nivel cultural, coeficiente intelectual, creencia religiosa o distinción por algún partido político.
 - El **principio de Autonomía** alude al derecho del paciente de decidir por sí mismo sobre los actos que se practicarán en su propio cuerpo y que afectarán de manera directa o indirecta su salud, su integridad y su vida. Por lo tanto, en el presente protocolo para proteger la máxima autonomía del paciente es el consentimiento informado, sin embargo, al ser un estudio retrospectivo se realizará carta de dispensa al comité de ética. La información obtenida de expedientes de pacientes será de manera confidencial y dicha información no será revelada.
 - El **principio de no maleficencia** es considerado el más importante, y significa que cualquier acto médico debe pretender en primer lugar no hacer daño alguno, de manera directa o indirecta. En el presente protocolo al ser retrospectivo se protegerán la confidencialidad, autonomía, intimidad a través de su resguardo.
- D. En este estudio se considera además el Reglamento de la Ley General de Salud en materia de investigación para la salud (6 de enero de 1987, última reforma DOF 02-04-2014):

- Título segundo, de los aspectos éticos de investigación en seres humanos:
- Capítulo I (Disposiciones comunes).
- Del respeto a la dignidad y la protección de los derechos y bienestar de los seres humanos sujetos de estudio (Artículo 13); y de la protección de la privacidad del individuo en las investigaciones en seres humanos (artículo 16).
- En lo que respecta al riesgo de la investigación (artículo 17), **el presente estudio se clasifica en la siguiente categoría:**
- **Investigación sin riesgo:** Son estudios que emplean técnicas y métodos de investigación documental retrospectivos y aquellos en los que no se realiza ninguna intervención o modificación intencionada en variables fisiológicas, psicológicas y sociales de los individuos que participan en el estudio, entre los que se consideran: cuestionarios, entrevistas, revisión de expedientes clínicos y otros, en los que no se le identifiquen ni se traten aspectos sensitivos de conducta.
- Respecto a los artículos 20, 21 y 22, el consentimiento informado se omitirá, mediante una **carta de excepción de consentimiento informado**, al tratarse de una investigación retrospectiva, observacional, tomándose los datos necesarios de los expedientes clínicos.
- Título sexto. De la Ejecución de la Investigación en las Instituciones de atención a la salud.
- Capítulo único
- La conducción de la investigación estará a cargo de un investigador principal (artículo 113), que desarrollará la investigación de conformidad con un protocolo (artículo 115), estando encargado de la dirección técnica del estudio y con las atribuciones señaladas (artículo 116), siendo el quién seleccione a los investigadores asociados (artículo 117), así como al personal técnico y de apoyo (artículo 118), teniendo la responsabilidad, al término de la ejecución de la

investigación, de presentar al comité de investigación de la institución de atención a la salud un Informe técnico (artículo 119), pudiendo publicar informes parciales y finales del estudio (artículo 120).

E. Nos apegamos a la NORMA Oficial Mexicana NOM-004-SSA3-2012, Del expediente clínico

- El expediente clínico es un instrumento de gran relevancia para la materialización del derecho a la protección de la salud. Se trata del conjunto único de información y datos personales de un paciente mediante los cuales se hace constar en diferentes momentos del proceso de la atención médica, las diversas intervenciones del personal del área de la salud, así como describir el estado de salud del paciente; además de incluir en su caso, datos acerca del bienestar físico, mental y social del mismo.
- Apartado 6.-De la presentación y autorización de los proyectos o protocolos de investigación. Ésta investigación cuenta con dictamen favorable de los Comités de Investigación y Ética en la Investigación de la institución o establecimiento en que se Llevará a cabo la investigación. Contar con un modelo de carta de consentimiento informado en materia de investigación. En éste último punto, se obvia la misma por el tipo de investigación.
- Apartado 7. Del seguimiento de la investigación y de los informes técnico-descriptivos. Se realizarán labores de seguimiento, definidos como: la elaboración y entrega a la Secretaria de un informe técnico-descriptivo de carácter parcial, respecto del avance de la investigación de que se trate y al término de esta, uno de carácter final, que describa los resultados obtenidos.

- Apartado 8. De las instituciones o establecimientos donde se realiza una investigación.
 - Toda investigación en seres humanos deberá realizarse en una institución o establecimiento, cumpliéndose en nuestro protocolo con la infraestructura y capacidad resolutive suficiente, para proporcionar la atención médica adecuada o en su caso, a través de terceros, ante la presencia de cualquier efecto adverso de la maniobra experimental expresada en el proyecto o protocolo de investigación autorizado.

- Apartado 10. Del investigador principal.
 - El investigador principal planéo y elaboró el proyecto o protocolo de investigación y se encargó de dirigir el mismo en apego a los aspectos metodológicos, éticos y de seguridad del sujeto de investigación.

- Apartado 11. De la seguridad física y jurídica del sujeto de investigación.
 - La carta de consentimiento informado es requisito indispensable para solicitar la autorización de un proyecto o protocolo de investigación, por lo que deberá cumplir con las especificaciones que se establecen en los artículos 20, 21 y 22 del Reglamento. Al ser un estudio retrospectivo solo se tomarán expedientes de pacientes, **no amerita carta de consentimiento informado**, en su lugar se realizará un carta de dispensa al comité de ética.

F. Nos apegamos a la ley federal de protección de datos personales en posesión de los particulares última reforma (DOF 05-07-2010)

Artículo 7.- en el presente protocolo se recabarán los expedientes de pacientes, previa autorización de del director de la unidad por la carta de no inconveniente, realizándose de manera lícita **Artículo 8.-** al ser un estudio retrospectivo no requiere carta de consentimiento informado, se realizará carta de dispensa al comité de ética. **Artículo 9.-** Los datos obtenidos de los expediente de pacientes se protegerá en todo momento la confidencialidad de los datos, no se obtendrán nombres de los expediente, se llevará a cabo mediante un folio. **Artículo 11.-** los datos obtenidos de los expedientes de paciente se procurará que sean correctos y actualizados, para el presente protocolo, Cuando los datos de carácter personal hayan dejado de ser necesarios para el cumplimiento de las finalidades previstas por el aviso de privacidad y las disposiciones legales aplicables, deberán ser cancelados. El responsable de la base de datos estará obligado a eliminar la información relativa al incumplimiento de obligaciones contractuales, una vez que transcurra un plazo de setenta y dos meses, contado a partir de la fecha calendario en que se presente el mencionado incumplimiento. **Artículo 12.-** los datos obtenidos en el expediente del paciente serán para uso exclusivo para el presente protocolo. **Artículo 13.-** El tratamiento de datos personales será el que resulte necesario, adecuado y relevante en relación con las finalidades previstas en el aviso de privacidad. **Artículo 14.-** en el presente protocolo se velará por el cumplimiento de los principios de protección de datos personales establecidos por esta ley. Teniendo acceso solo el investigador principal, y el tesista.

Consentimiento informado: En el presente protocolo al ser un estudio retrospectivo solo se tomarán expedientes de pacientes, **no amerita carta de consentimiento informado**, en su lugar se realizará un carta de dispensa al comité de ética.

G. Procedimiento para la Evaluación, Registro, Seguimiento, Enmienda y Cancelación De Protocolos De Investigación Presentados Ante El Comité Local de Investigación En Salud y el Comité Local de Ética en Investigación 2810-003-002

- **Selección de los participantes:** Fundamentado en el principio de justicia se incluirán expedientes de pacientes, el método de selección de los expedientes de pacientes será aleatorizado simple.
- **PROPORCIONALIDAD EN LOS RIESGOS Y BENEFICIOS**
En el presente estudio implica un mayor beneficio que riesgo, los datos obtenidos del expediente del paciente se protegerán la confidencialidad mediante folios, y por ningún motivo se divulgará la información de dichos expedientes, teniendo solo acceso a dicha información el investigador principal y el tesista. El mayor beneficio se obtendrá al obtener mayor conocimiento de la enfermedad, para realizar intervenciones oportunas en un futuro.
- **Consentimiento informado:**
En el presente protocolo al ser un estudio retrospectivo solo se tomarán expedientes de pacientes, **no amerita carta de consentimiento informado**, en su lugar se realizará un carta de dispensa al comité de ética.
- **EVALUACION INDEPENDIENTE**
- Los autores de este protocolo declaramos que no presentamos ningún conflicto de interés.

H. **Consentimiento informado.**

En el presente protocolo al ser un estudio retrospectivo solo se tomarán expedientes de pacientes, **no amerita carta de consentimiento informado**, en su lugar se realizará un carta de dispensa al comité de ética.

I. **Información:**

Al concluir el protocolo se divulgará los resultados en una sesión clínica del hospital, además de realizar una presentación del protocolo al presentar el

examen de grado en el hospital general de zona N° 48, a su vez a la universidad nacional autónoma de México.

J. Balance riesgo beneficio:

En el presente estudio implica un mayor beneficio que riesgo, los datos obtenidos del expediente del paciente se protegerán la confidencialidad mediante folios, y por ningún motivo se divulgará la información de dichos expedientes, teniendo solo acceso a dicha información el investigador principal y el tesista. El mayor beneficio se obtendrá al obtener mayor conocimiento de la enfermedad, para realizar intervenciones oportunas en un futuro.

K. carta no inconveniente

Se realiza la misma, de acuerdo al Manual de Integración y Funcionamiento de los Comités Locales de Investigación en Salud y Comités de Ética en Investigación del Instituto Mexicano del Seguro Social. Clave: 2000-021-002. Autorizado y actualizado el 6 de septiembre de 2021.

RECURSOS FINANCIAMIENTO Y FACTIBILIDAD

Recursos humanos

Nombre	Capacitación	Participación específica
Alan Valenzo Pineda	Médico Residente de Medicina Interna	Selección y registro de los pacientes, análisis de resultados

Recursos físicos

Hospital General de Zona No. 48 “San Pedro Xalpa”, Instituto Mexicano del Seguro Social.

Computadora MacBook Pro, con programas de informática Excel y SPSS statistics, para la realización de base de datos, análisis estadístico y el presente protocolo.

Financiamiento

Estudio no financiado por un patrocinador externo.

Factibilidad

El estudio es factible ya que se recolectarán expedientes de paciente.

CRONOGRAMA DE ACTIVIDADES DEL PROTOCOLO

FACTORES DE RIESGO DETERMINANTES PARA LESIÓN RENAL AGUDA, EN
PACIENTES CON COVID19 GRAVE.

Año	2022										2023				
Mes	4	5	6	7	8	9	10	11	12	1	2	3	4	5	
Elaboración del protocolo	R	R	R	R	R	R	R	R	R	R	R	R			
Registro del Proyecto por comité de ética y al sistema de registro electrónico de la coordinación de investigación en salud													R	R	
Recolección de datos , Revisan de Expedientes Electrónicos														R	
Elaboración de base de datos														R	
Captura de información														R	
Análisis estadístico														R	
Elaboración de manuscrito tesis.														R	
Presentación de resultados														R	

P: Pendiente

R: Realizado

RESULTADOS

Se realizó un análisis estadístico de 110 pacientes, de acuerdo a nuestros criterios de inclusión y exclusión previamente enunciados, de los cuales 50 fueron mujeres y 60 hombres, 45.5% y 54.5% respectivamente. En relación con el análisis univariado, los resultados para las variables cualitativas fueron los siguientes: Respecto a las de sintomatología, la más comúnmente encontrada en nuestros pacientes con COVID-19 grave fue **disnea** con 107 pacientes, representando el 97.3%, en segundo lugar de frecuencia se encuentra **tos**, con 101 pacientes (91.8%), y en tercer lugar **fiebre** con 88 pacientes en total (80%). Los siguientes síntomas se presentaron en menor medida con el siguiente orden descendente: **mialgias** con 87 pacientes (79.1%), **cefalea** referida por 73 pacientes (66.4%), **fatiga** con 57 pacientes (51.8%), **anorexia** con 41 pacientes en total (37.3%), **anosmia** con 36 pacientes (32.7%), **odinofagia** referida por 35 pacientes (31.8%), **dolor torácico** en 23 pacientes (20.9%), **disgeusia** reportada por 16 pacientes (14.5%), **diarrea** reportada por 11 pacientes (10%), **náuseas** con 8 pacientes en total (7.3%), **vómito** en 7 pacientes (6.4%), y finalmente el menos común fue **dolor abdominal**, presente en solo 3 pacientes (2.7%).

Tabla 1. Sintomatología según frecuencia y porcentaje.

Síntoma	Porcentaje
Disnea	97.3%
Tos	91.8%
Fiebre	80%
Mialgias	79.1%
Cefalea	66.4%
Fatiga	51.8%
Anorexia	37.3%
Anosmia	32.7%
Odinofagia	31.8%
Dolor torácico	20.9%
Disgeusia	14.5%
Diarrea	10%
Náuseas	7.3%
Vómito	6.4%
Dolor abdominal	2.7%

En relación a los factores de riesgo determinantes para presentar lesión renal aguda en COVID-19 grave, se observaron las siguientes prevalencias: **Diabetes mellitus tipo 2** en 33.6% (37 pacientes), **Hipertensión arterial sistémica** en 50.9% (56 pacientes), **Tabaquismo** en 5.5% (6 pacientes), **Obesidad** en 21.8% (24 pacientes), **Anemia** en 17.3% (19 pacientes), **Deshidrogenasa láctica elevada** 90.9% (100 pacientes), **Proteína C reactiva elevada** 87.3% (96 pacientes).

Tabla 2. Factores de riesgo determinantes para padecer lesión renal aguda en COVID-19 grave, según porcentaje.

Factores de riesgo	Porcentaje
Diabetes tipo 2	33.6%
Hipertensión arterial sistémica	50.9%
Tabaquismo	5.5%
Obesidad	21.8%
Anemia	17.3%
Deshidrogenasa láctica elevada	90.9%
Proteína C reactiva elevada	87.3%

Del total de pacientes estudiados, 62 se presentaron en algún momento de la hospitalización con **lesión renal aguda** (56.4%). Mientras que para la variable de **defunción**, hubo un total de 42 fallecimientos (38.1%), con un total de 68 pacientes que sobrevivieron el periodo de hospitalización (61.8%).

En relación al análisis univariado, los resultados para las variables cuantitativas fueron los descritos a continuación: Se aplicó prueba de normalidad a la variable edad con resultado de Kolmogorov Smirnov sin superar el nivel de significación establecido, razón por la cual se reporta como medida de tendencia central una mediana de 61.00 años, así como Rango Inter Cuartil de 15 años.

RESULTADOS ANÁLISIS BIVARIADO

Se realizó análisis estadístico de 150 pacientes, debido a que 40 no cumplían los criterios de inclusión, se eliminaron de la muestra final. Para la asociación de **lesión renal aguda (LRA) y COVID-19 grave con diabetes tipo 2**, se obtuvieron los siguientes datos: En el grupo de pacientes con lesión renal aguda (total 62), 23 presentaron diabetes, mientras que 39 no la presentaron. En el grupo de pacientes sin lesión renal aguda (total 48), 14 tenían diagnóstico de diabetes, mientras que 34 no lo presentaban. Se realizó cálculo de razón de momios con resultado de un OR de 1.43 (IC 95% 0.638-3.213, $p=0.38$), para presentar COVID-19 grave y lesión renal aguda en presencia de diabetes.

Tabla 3. Tabla cruzada de lesión renal aguda en COVID-19 grave y diabetes tipo 2.

		LRA		Total	
		Presente	Ausente		
DT2	Presente	Recuento	23	14	37
		% dentro de LRA	37.1%	29.2%	33.6%
	Ausente	Recuento	39	34	73
		% dentro de LRA	62.9%	70.8%	66.4%
Total		62	48	110	

En cuanto a la asociación de **lesión renal aguda (LRA) y COVID-19 grave con hipertensión arterial sistémica (HAS)**, se obtuvieron los siguientes datos: En el grupo de pacientes con lesión renal aguda (total 62), 33 presentaron hipertensión arterial, mientras que 29 no la presentaron. En el grupo de pacientes sin lesión renal aguda (total 48), 23 tenían diagnóstico de hipertensión arterial, mientras que 25 no lo presentaban.

Se realizó cálculo de razón de momios con resultado de un OR de 1.23 (IC 95% 0.581-2.630, p=0.58) para COVID-19 grave y lesión renal aguda en presencia de hipertensión arterial sistémica.

Tabla 4. Tabla cruzada de lesión renal aguda en COVID-19 grave e hipertensión arterial sistémica.

			LRA		Total
			Presente	Ausente	
HAS	Presente	Recuento	33	23	56
		% dentro de LRA	53.2%	47.9%	50.9%
	Ausente	Recuento	29	25	54
		% dentro de LRA	46.8%	52.1%	49.1%
Total			62	48	110

Sobre la asociación de **lesión renal aguda (LRA) y COVID-19 grave con tabaquismo**, se obtuvieron los siguientes datos: En el grupo de pacientes con lesión renal aguda (total 62), 3 presentaron antecedente de tabaquismo, mientras que 59 no la presentaron. En el grupo de pacientes sin lesión renal aguda (total 48), 3 tenían antecedente de tabaquismo, mientras que 45 no lo presentaban. Se realizó cálculo de razón de momios con resultado de un OR de 0.76 (IC 95% 0.146-3.958, p=0.74) para COVID-19 grave y lesión renal aguda en presencia de tabaquismo.

Tabla 5. Tabla cruzada de lesión renal aguda en COVID-19 grave e hipertensión arterial sistémica.

			LRA		Total
			Presente	Ausente	
Tabaquismo	Presente	Recuento	3	3	6
		% dentro de LRA	4.8%	6.3%	5.5%
	Ausente	Recuento	59	45	104
		% dentro de LRA	95.2%	93.8%	94.5%
Total			62	48	110

De acuerdo a la asociación de **lesión renal aguda (LRA) y COVID-19 grave con obesidad**, se obtuvieron los siguientes datos: En el grupo de pacientes con lesión renal aguda (total 62), 17 presentaron obesidad, mientras que 45 no la presentaron. En el grupo de pacientes sin lesión renal aguda (total 48), 7 tenían obesidad, mientras que 41 no. Se realizó cálculo de razón de momios con resultado de un OR de 2.21 (IC 95% 0.833-5.875, $p=0.11$) para COVID-19 grave y lesión renal aguda en presencia de obesidad.

Tabla 6. Tabla cruzada de lesión renal aguda en COVID-19 grave y obesidad.

			LRA		Total
			Presente	Ausente	
Obesidad	Presente	Recuento	17	7	24
		% dentro de LRA	27.5%	14.5%	21.9%
	Ausente	Recuento	45	41	86
		% dentro de LRA	72.5%	85.5%	78.1%
Total			62	48	110

Referente la asociación de **lesión renal aguda (LRA) y COVID-19 grave con anemia**, se obtuvieron los siguientes datos: En el grupo de pacientes con lesión renal aguda (total 62), 13 se encontraban con anemia, mientras que 49 no la presentaron. En el grupo de pacientes sin lesión renal aguda (total 48), 6 tenían anemia, mientras que 42 no la presentaron. Se realizó cálculo de razón de momios con resultado de un OR de 1.85 (IC 95% 0.648-5.314, $p=0.24$) para COVID-19 grave y lesión renal aguda en presencia de anemia.

Tabla 7. Tabla cruzada de lesión renal aguda en COVID-19 grave y anemia.

		LRA		Total	
		Presente	Ausente		
Anemia	Presente	Recuento	13	6	19
		% dentro de LRA	20.9%	12.5%	17.3%
	Ausente	Recuento	49	42	91
		% dentro de LRA	79.1%	87.5%	82.7%
Total		62	48	110	

También se analizó la asociación de **lesión renal aguda (LRA) y COVID-19 grave con elevación de proteína C reactiva y deshidrogenasa láctica**, se obtuvieron los siguientes datos: En el grupo de pacientes con lesión renal aguda (total 62), 59 se encontraban con elevación de PCR y 55 con elevación de LDH, mientras que 4 y 7 pacientes no presentaron dichas elevaciones, respectivamente. En el grupo de pacientes sin lesión renal aguda (total 48), 37 tenían elevación de PCR y 45 elevación de LDH, mientras que 11 y 3 no las tuvieron, respectivamente. Se realizó cálculo de razón de momios con resultado de un OR de 5.84 (IC 95% 1.529-22.354, $p=0.01$) para COVID-19 grave y lesión renal aguda en presencia de proteína C reactiva elevada; así como se calculó razón de momios con resultado de un OR de

0.52 (IC 95% 0.128-2.142, p=0.36) para COVID-19 grave y lesión renal aguda en presencia de deshidrogenasa láctica elevada.

Tabla 8. Tabla cruzada de lesión renal aguda en COVID-19 grave y PCR elevada.

			LRA		Total
			Presente	Ausente	
PCR elevada	Presente	Recuento	59	37	96
		% dentro de LRA	95.2%	77.1%	87.3%
	Ausente	Recuento	4	11	14
		% dentro de LRA	4.8%	22.9%	12.7%
Total			62	48	110

Tabla 9. Tabla cruzada de lesión renal aguda en COVID-19 grave y LDH elevada.

			LRA		Total
			Presente	Ausente	
LDH elevada	Presente	Recuento	55	45	100
		% dentro de LRA	88.7%	93.75%	90.9%
	Ausente	Recuento	7	3	10
		% dentro de LRA	11.2%	6.25%	9.1%
Total			62	48	110

DISCUSIÓN

Los resultados en nuestro estudio retrospectivo observacional y comparativo, se encontró una incidencia de 56.4% de lesión renal aguda en pacientes hospitalizados con COVID-19 grave, en el Hospital General de Zona #48 del Instituto Mexicano del Seguro Social, a ser considerado una cifra alta, respecto a otras muestras de estudios internacionales, por ejemplo en población italiana de un total de 3325 pacientes se reportó 46%(32), en la serie de Hirsch et al la proporción de pacientes reportada con lesión renal aguda en cualquier estadio, fue de 31.3%(33), mientras que en otro estudio estadounidense retrospectivo se reportó una incidencia de lesión renal aguda en 49% de un total de 223 pacientes, de los cuales 68% eran afroamericanos. Aunque estos estudios engloban muestras de pacientes hasta 30 veces el tamaño de la nuestra, nuestro estudio refleja una alta prevalencia en población mexicana, en concordancia con lo reportado en el Instituto Nacional de Enfermedades Respiratorias, por Casas-Aparicio y colaboradores, con una incidencia de 58.6% en una población de 99 pacientes (60), una muestra similar a la nuestra.

En referencia a los marcadores de inflamación, nuestro estudio demuestra que la elevación de la proteína C reactiva sérica, se relaciona con un incremento del riesgo de presentar lesión renal aguda en pacientes con COVID-19 grave, encontrándose una razón de momios de 5.84 (IC 95%, 1.529-22.354), con una $p=0.01$, estadísticamente significativa, esto similar a algunos estudios previamente citados, como en el meta-análisis de Fliozziig y colaboradores, quienes reportaron que una proteína C reactiva elevada se relacionaba con eventos adversos en general como mayor mortalidad o complicaciones relacionadas como lesión cardíaca aguda, lesión hepática aguda y lesión renal aguda, con una razón de momios de 3.15 (IC 95%, 2.26-4.41) (18), hallazgos similares reportados en una cohorte de Nueva York, donde el desarrollo de lesión renal aguda en COVID-19 y la elevación de PCR presentaba una razón de momios de 2.11 (IC 95%, 1.76-2.52) (43). Cabe destacar que en éstos estudios, se asocia a la presencia de elevación de proteína C reactiva y de lesión renal aguda con un incremento en la mortalidad, con una incidencia en

nuestro estudio de 38.1% en los pacientes con lesión renal aguda, sin embargo en nuestro estudio no demostró un mayor riesgo de mortalidad, calculándose una razón de momios de 0.65 (IC 95% 0.303-1.430), con $p=0.29$.

No obstante nuestros resultados contrastan con el hallado por el estudio mexicano de Casas-Aparicio y colaboradores, donde ellos no encontraron un incremento del riesgo con elevación de proteína C reactiva, con una razón de momios de 0.9984 (IC 95%, 0.9366–1.0642), $p=0.96$ (60).

En cuanto al resto de las variables, no encontramos un incremento del riesgo de presentar lesión renal aguda en los pacientes con COVID-19 grave y diabetes tipo 2, con OR de 1.43 (IC 95% 0.638-3.213, $p=0.38$), hipertensión arterial sistémica con OR de 1.23 (IC 95% 0.581-2.630, $p=0.58$), con valores de p estadísticamente no significativos. Esto en contraste con algunos estudios, como en una revisión sistemática y meta-análisis donde se catalogaron a la hipertensión arterial (OR 1.85, IC 95% 1.7-2.02, $p<0.00001$), y a la diabetes mellitus (OR 1.71, IC 95% 1.59-1.84, $p<0.00001$) como factores de riesgo para desarrollar lesión renal aguda en COVID-19 grave (47), a la par del realizado por Teoh y colaboradores en una población de China, donde las principales comorbilidades que se asociaron con lesión renal aguda y COVID19 fueron diabetes (OR 2.23, IC 95% 1.11-4.48, $p=0.03$) e hipertensión arterial (OR 3.03, IC 95% 1.63-5.62, $p<0.001$)(48). Es importante mencionar que en el estudio mexicano de Casas-Aparicio, las comorbilidades como hipertensión arterial (OR 0.25, IC 95% 0.05–1.15, $p=0.750$) y diabetes (OR 1.91, IC 95% 0.05–7.3, $p=0.342$), no fueron factores de riesgo estadísticamente significativos, siendo estos hallazgos compatibles a los nuestros, a diferencia de la obesidad (OR 6.58, IC 95% 1.8–24.05, $p=0.04$), la cual si alcanzó un valor estadísticamente significativo(60). Referente a la obesidad, estuvo presente en un 21.8% de nuestra muestra estudiada, sin alcanzar la significancia estadística para ser considerada un factor de riesgo, con un OR de 2.21 (IC 95% 0.833-5.875, $p=0.11$), similar a lo descrito por Nakeshbandi y colaboradores en su estudio del impacto de la obesidad en COVID-19, donde no se encontró una asociación con lesión renal aguda, a pesar de ello, encontraron una relación con un incremento en

la mortalidad (RR 1.3, IC 95% 1.1-1.9, $p=0.003$) (45). Sin embargo en un estudio mexicano de cohorte retrospectivo, realizado en el Centro Médico de Occidente, un hospital de tercer nivel de atención en Jalisco, de 773 pacientes con COVID19 hospitalizados, con una prevalencia de 47% de obesidad, ésta se asoció con mayor riesgo de lesión renal aguda (OR 2.70, 1.01-7.26, $p=0.05$), y mortalidad (OR 3.54, 1.46-8.55,, $p=0.005$)(46).

Referente al tabaquismo se obtuvo como resultado un OR de 0.76 (IC 95% 0.146-3.958, $p=0.74$), el cual no es suficientemente significativo para ser considerado un factor de riesgo en nuestro estudio, aunque no existen estudios que reporten de forma directa el aumento del riesgo de lesión renal aguda y tabaquismo en COVID-19, nuestros resultados respaldan los enunciados en el meta-análisis de Lippi, donde no se muestra mayor riesgo de enfermedad grave por COVID-19 en presencia de tabaquismo (OR 1.69, IC 95%: 0.41-6.92)(53).

Finalmente no encontramos aumento del riesgo de lesión renal aguda en COVID-19 con la presencia de anemia con cálculo de OR de 1.85 (IC 95% 0.648-5.314, $p=0.24$), ni con la elevación de deshidrogenasa láctica con OR de 0.52 (IC 95% 0.128-2.142, $p=0.36$), aunque en la cohorte retrospectiva china de Tao y colaboradores, se encontró mayor riesgo de COVID-19 grave en presencia de anemia y deshidrogenasa láctica elevada, no se especifica si existe mayor riesgo de incidencia de lesión renal aguda en ese escenario clínico (55).

Con base en los resultados obtenidos, cabe destacar algunas debilidades del presente estudio, como la muestra pequeña en comparación con las grandes cohortes chinas y norteamericanas, la falta de otras comorbilidades no interrogadas y de la determinación de otros biomarcadores de inflamación como dímero D y ferritina en los expedientes electrónicos, así como el carácter unicéntrico de nuestro estudio, no obstante se obtuvo una población heterogénea, con un número similar de pacientes hombres y mujeres, así como un amplio rango de edad en pacientes adultos (23-89 años).

CONCLUSIONES

De acuerdo a los hallazgos en nuestro estudio, existe un aumento del riesgo de presentar lesión renal aguda en pacientes adultos con COVID-19 grave en el Hospital General de Zona Núm. 48 “Bicentenario San Pedro Xalpa”, en presencia de un incremento de proteína C reactiva, con un valor de p estadísticamente significativo, pudiendo ser considerado un marcador de gravedad de la enfermedad. Pese a ello, los resultados en nuestra población estudiada no demuestran un incremento del riesgo de lesión renal aguda en presencia de comorbilidades como diabetes tipo 2, hipertensión arterial sistémica, anemia, obesidad, tabaquismo, al igual que el incremento de los niveles séricos de deshidrogenasa láctica. De igual forma no se demostró un incremento de la mortalidad en COVID-19 grave, estadísticamente significativo, en presencia de lesión renal aguda. La utilidad de estos resultados deben centrarse en crear nuevos estudios que permitan determinar el valor pronóstico específico de biomarcadores de proteína C reactiva para presentar otras complicaciones o desenlaces adversos, a fin de crear estrategias efectivas para limitar este tipo de eventos adversos en pacientes con COVID-19 grave.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Zhu N, Zhang D, Wang W, Li X, Yang B, Song J, et al. A Novel Coronavirus from Patients with Pneumonia in China, 2019. *N Engl J Med.* 2020;382(8):727–33.
2. Wiersinga WJ, Rhodes A, Cheng AC, Peacock SJ, Prescott HC. Pathophysiology, Transmission, Diagnosis, and Treatment of Coronavirus Disease 2019 (COVID-19): A Review. *JAMA - J Am Med Assoc.* 2020;324(8):782–93.
3. Información del Centro de Investigación COVID19, del Hospital John Hopkins. {Consultado el 02/05/2021, en: <https://coronavirus.jhu.edu/map.html>}.
4. Información de la Dirección General de Epidemiología. {Consultado el 02/05/2021, en: <https://datos.covid-19.conacyt.mx>}.
5. Meyerowitz EA, Richterman A, Gandhi RT, Sax PE. Transmission of SARS-CoV-2: A Review of Viral, Host, and Environmental Factors. *Ann Intern Med.* 2021;174(1):69–79.
6. Lauer SA, Grantz KH, Bi Q, Jones FK, Zheng Q, Meredith HR, et al. The incubation period of coronavirus disease 2019 (CoVID-19) from publicly reported confirmed cases: Estimation and application. *Ann Intern Med.* 2020;172(9):577–82.
7. Docherty AB, Harrison EM, Green CA, Hardwick HE, Pius R, Norman L, et al. Features of 20 133 UK patients in hospital with covid-19 using the ISARIC WHO Clinical Characterisation Protocol: Prospective observational cohort study. *BMJ.* 2020;369(March):1–12.
8. Suleyman G, Fadel RA, Malette KM, Hammond C, Abdulla H, Entz A, et al. Clinical Characteristics and Morbidity Associated With Coronavirus Disease 2019 in a Series of Patients in Metropolitan Detroit. *JAMA Netw open.*

2020;3(6):e2012270.

9. Valente-Acosta B, Hoyo-Ulloa I, Espinosa-Aguilar L, Mendoza-Aguilar R, Garcia-Guerrero J, Ontañon-Zurita D, et al. COVID-19 severe pneumonia in Mexico City – First experience in a Mexican hospital. medRxiv [Internet]. 2020 Jan 1;2020.04.26.20080796. Available from: <http://medrxiv.org/content/early/2020/05/01/2020.04.26.20080796.abstract>
10. Gandhi RT, Lynch JB, del Rio C. Mild or Moderate Covid-19. *N Engl J Med*. 2020;383(18):1757–66.
11. Zhou F, Yu T, Du R, Fan G, Liu Y, Liu Z, et al. Clinical course and risk factors for mortality of adult inpatients with COVID-19 in Wuhan, China: a retrospective cohort study. *Lancet* [Internet]. 2020;395(10229):1054–62. Available from: [http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)30566-3](http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(20)30566-3)
12. Wu C, Chen X, Cai Y, Xia J, Zhou X, Xu S, et al. Risk Factors Associated with Acute Respiratory Distress Syndrome and Death in Patients with Coronavirus Disease 2019 Pneumonia in Wuhan, China. *JAMA Intern Med*. 2020;180(7):934–43.
13. Wu Z, McGoogan JM. Characteristics of and Important Lessons from the Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) Outbreak in China: Summary of a Report of 72314 Cases from the Chinese Center for Disease Control and Prevention. *JAMA - J Am Med Assoc*. 2020;323(13):1239–42.
14. Berlin DA, Gulick RM, Martinez FJ. Severe Covid-19. *N Engl J Med*. 2020;383(25):2451–60.
15. Huang C, Wang Y, Li X, Ren L, Zhao J, Hu Y, et al. Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China. *Lancet*. 2020;395(10223):497–506.
16. Yang X, Yu Y, Xu J, Shu H, Xia J, Liu H, et al. Clinical course and outcomes of critically ill patients with SARS-CoV-2 pneumonia in Wuhan, China: a single-

centered, retrospective, observational study. *Lancet Respir Med* [Internet]. 2020;8(5):475–81. Available from: [http://dx.doi.org/10.1016/S2213-2600\(20\)30079-5](http://dx.doi.org/10.1016/S2213-2600(20)30079-5)

17. Grasselli G, Zangrillo A, Zanella A, Antonelli M, Cabrini L, Castelli A, et al. Baseline Characteristics and Outcomes of 1591 Patients Infected with SARS-CoV-2 Admitted to ICUs of the Lombardy Region, Italy. *JAMA - J Am Med Assoc*. 2020;323(16):1574–81.
18. Fliozziig S, Masci PG, Ahmadi N, Tondi L, Koutli E, Aimo A, et al. Predictors of adverse prognosis in COVID-19: A systematic review and meta-analysis. *Eur J Clin Invest*. 2020;50(10):1–15.
19. Chen YT, Shao SC, Hsu CK, Wu IW, Hung MJ, Chen YC. Incidence of acute kidney injury in COVID-19 infection: a systematic review and meta-analysis. *Crit Care*. 2020;24(1):1–4.
20. Hirsch JS, Ng JH, Ross DW, Sharma P, Shah HH, Barnett RL, et al. Acute kidney injury in patients hospitalized with COVID-19. *Kidney Int*. 2020;98(1):209–18.
21. Nimkar A, Naaraayan A, Hasan A, Pant S, Durdevic M, Suarez CN, et al. Incidence and Risk Factors for Acute Kidney Injury and Its Effect on Mortality in Patients Hospitalized From COVID-19. *Mayo Clin Proc Innov Qual Outcomes* [Internet]. 2020;4(6):687–95. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.mayocpiqo.2020.07.003>
22. Gabarre P, Dumas G, Dupont T, Darmon M, Azoulay E, Zafrani L. Acute kidney injury in critically ill patients with COVID-19. *Intensive Care Med* [Internet]. 2020;46(7):1339–48. Available from: <https://doi.org/10.1007/s00134-020-06153-9>
23. Sundaram S, Soni M, Annigeri R. Urine abnormalities predict acute kidney injury in COVID-19 patients: An analysis of 110 cases in Chennai, South India. *Diabetes Metab Syndr Clin Res Rev* [Internet]. 2021;15(1):187–91. Available

from: <https://doi.org/10.1016/j.dsx.2020.12.021>

24. Martinez-Rojas MA, Vega-Vega O, Bobadilla XNA. Is the kidney a target of SARS-CoV-2? *Am J Physiol - Ren Physiol*. 2020;318(6):F1454–62.
25. Ng JH, Bijol V, Sparks MA, Sise ME, Izzedine H, Jhaveri KD. Pathophysiology and Pathology of Acute Kidney Injury in Patients With COVID-19. *Adv Chronic Kidney Dis*. 2020;27(5):365–76.
26. Nadim MK, Forni LG, Mehta RL, Connor MJ, Liu KD, Ostermann M, et al. COVID-19-associated acute kidney injury: consensus report of the 25th Acute Disease Quality Initiative (ADQI) Workgroup. *Nat Rev Nephrol* [Internet]. 2020;16(12):747–64. Available from: <http://dx.doi.org/10.1038/s41581-020-00356-5>
27. Kellum JA, Olivier van Till JW, Mulligan G. Targeting acute kidney injury in COVID-19. *Nephrol Dial Transplant*. 2020;35(10):1652–62.
28. Pan X wu, Xu D, Zhang H, Zhou W, Wang L hui, Cui X gang. Identification of a potential mechanism of acute kidney injury during the COVID-19 outbreak: a study based on single-cell transcriptome analysis. *Intensive Care Med*. 2020;46(6):1114–6.
29. Diao B, Wang C, Wang R, Feng Z, Zhang J, Yang H, et al. Human kidney is a target for novel severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 infection. *Nat Commun* [Internet]. 2021;12(1):1–9. Available from: <http://dx.doi.org/10.1038/s41467-021-22781-1>
30. Redant S, De Bels D, Honoré PM. Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus-2-Associated Acute Kidney Injury. *Crit Care Med*. 2021;Publish Ah:533–40.
31. Chen J, Wang W, Tang Y, Huang X, Yu X, Lan H-Y. Inflammatory stress in SARS-COV-2 associated Acute Kidney Injury. *Int J Biol Sci*. 2021;17(6):1497–506.

32. Joseph A, Zafrani L, Mabrouki A, Azoulay E, Darmon M. Acute kidney injury in patients with SARS-CoV-2 infection. *Ann Intensive Care* [Internet]. 2020;10(1). Available from: <https://doi.org/10.1186/s13613-020-00734-z>
33. Peleg Y, Kudose S, D'Agati V, Siddall E, Ahmad S, Nickolas T, et al. Acute Kidney Injury Due to Collapsing Glomerulopathy Following COVID-19 Infection. *Kidney Int Reports* [Internet]. 2020;5(6):940–5. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.ekir.2020.04.017>
34. Farouk SS, Fiaccadori E, Cravedi P, Campbell KN. COVID-19 and the kidney: what we think we know so far and what we don't. *J Nephrol* [Internet]. 2020;33(6):1213–8. Available from: <https://doi.org/10.1007/s40620-020-00789-y>
35. Pelayo J, Lo KB, Bhargav R, Gul F, Peterson E, Dejoy R, et al. Clinical Characteristics and Outcomes of Community- And Hospital-Acquired Acute Kidney Injury with COVID-19 in a US Inner City Hospital System. *CardioRenal Med*. 2020;10(4):223–31.
36. Hansrivijit P, Qian C, Boonpheng B, Thongprayoon C, Vallabhajosyula S, Cheungpasitporn W, et al. Incidence of acute kidney injury and its association with mortality in patients with COVID-19: A meta-analysis. *J Investig Med*. 2020;68(7):1261–70.
37. Zheng X, Zhao Y, Yang L. Acute Kidney Injury in COVID-19: The Chinese Experience. *Semin Nephrol* [Internet]. 2020;40(5):430–42. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.semnephrol.2020.09.001>
38. Cheng Y, Luo R, Wang K, Zhang M, Wang Z, Dong L, et al. Kidney disease is associated with in-hospital death of patients with COVID-19. *Kidney Int* [Internet]. 2020;97(5):829–38. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.kint.2020.03.005>
39. Shao M, Li XM, Liu F, Tian T, Luo J, Yang Y. Acute kidney injury is associated with severe infection and fatality in patients with COVID-19: A systematic

review and meta-analysis of 40 studies and 24,527 patients. *Pharmacol Res* [Internet]. 2020;161(May):105107. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.phrs.2020.105107>

40. Tang Y, Mak SK, Xu AP, Lan HY. Role of C-reactive protein in the pathogenesis of acute kidney injury. *Nephrology*. 2018;23:50–2.
41. Lai W, Tang Y, Huang XR, Ming-Kuen Tang P, Xu A, Szalai AJ, et al. C-reactive protein promotes acute kidney injury via Smad3-dependent inhibition of CDK2/cyclin E. *Kidney Int* [Internet]. 2016;90(3):610–26. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.kint.2016.06.010>
42. Fu EL, Franko MA, Oberfell A, Dekker FW, Gabrielsen A, Jernberg T, et al. High-sensitivity C-reactive protein and the risk of chronic kidney disease progression or acute kidney injury in post–myocardial infarction patients. *Am Heart J* [Internet]. 2019;216:20–9. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.ahj.2019.06.019>
43. Smilowitz NR, Kunichoff D, Garshick M, Shah B, Pillinger M, Hochman JS, et al. C-reactive protein and clinical outcomes in patients with COVID-19. *Eur Heart J*. 2021;1–10.
44. Simonnet A, Chetboun M, Poissy J, Raverdy V, Noulette J, Duhamel A, et al. High Prevalence of Obesity in Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus-2 (SARS-CoV-2) Requiring Invasive Mechanical Ventilation. *Obesity*. 2020 Jul 1;28(7):1195–9.
45. Nakeshbandi M, Maini R, Daniel P, Rosengarten S, Parmar P, Wilson C, et al. The impact of obesity on COVID-19 complications: a retrospective cohort study. *Int J Obes*. 2020 Sep 1;44(9):1832–7.
46. Martín-del-Campo F, Ruvalcaba-Contreras N, Velázquez-Vidaurre AL, Cueto-Manzano AM, Rojas-Campos E, Cortés-Sanabria L, et al. Morbid obesity is associated with mortality and acute kidney injury in hospitalized patients with COVID-19. *Clin Nutr ESPEN*. 2021 Oct 1;45:200–5.

47. Cai X, Wu G, Zhang J, Yang L. Risk Factors for Acute Kidney Injury in Adult Patients With COVID-19: A Systematic Review and Meta-Analysis. Vol. 8, *Frontiers in Medicine*. Frontiers Media S.A.; 2021.
48. Teoh JYC, Yip TCF, Lui GCY, Wong VWS, Chow VCY, Ho THY, et al. Risks of AKI and major adverse clinical outcomes in patients with severe acute respiratory syndrome or Coronavirus disease 2019. *Journal of the American Society of Nephrology*. 2021 Apr 1;32(4):961–71.
49. Lanzani C, Simonini M, Arcidiacono T, Messaggio E, Bucci R, Betti P, et al. Role of blood pressure dysregulation on kidney and mortality outcomes in COVID-19. *Kidney, blood pressure and mortality in SARS-CoV-2 infection*. *J Nephrol*. 2021 Apr 1;34(2):305–14.
50. Khalili S, Sabaghian T, Sedaghat M, Soroureddin Z, Askari E, Khalili N. Prevalence, Risk Factors and Outcomes Associated with Acute Kidney Injury in Patients Hospitalized for COVID-19: A Comparative Study between Diabetic and Nondiabetic Patients. *J Diabetes Res*. 2021;2021.
51. Almeida DC De, Franco MDCP, Santos DRP Dos, Santos MC, Maltoni IS, Mascotte F, et al. Acute kidney injury: Incidence, risk factors, and outcomes in severe COVID-19 patients. *PLoS One*. 2021 May 1;16(5 May).
52. Vardavas CI, Nikitara K. COVID-19 and smoking: A systematic review of the evidence. Vol. 18, *Tobacco Induced Diseases*. International Society for the Prevention of Tobacco Induced Diseases; 2020.
53. Lippi G, Henry BM. Active smoking is not associated with severity of coronavirus disease 2019 (COVID-19). Vol. 75, *European Journal of Internal Medicine*. Elsevier B.V.; 2020. p. 107–8.
54. Reddy RK, Charles WN, Sklavounos A, Dutt A, Seed PT, Khajuria A. The effect of smoking on COVID-19 severity: A systematic review and meta-analysis. *J Med Virol*. 2021 Feb 1;93(2):1045–56.

55. Tao Z, Xu J, Chen W, Yang Z, Xu X, Liu L, et al. Anemia is associated with severe illness in COVID-19: A retrospective cohort study. *J Med Virol*. 2021 Mar 1;93(3):1478–88.
56. Zuin M, Rigatelli G, Quadretti L, Fogato L, Zuliani G, Roncon L. Prognostic role of anemia in COVID-19 patients: A Meta-analysis. *Infect Dis Rep*. 2021;13(4):930–7.
57. Kellum, J.A., Romagnani, P., Ashuntantang, G. et al. Acute kidney injury. *Nat Rev Dis Primers*. 2021;52(7)1-17.
58. Susantitaphong P, Cruz DN, Cerda J, Abulfaraj M, Alqahtani F, Koulouridis I, Jaber BL; Acute Kidney Injury Advisory Group of the American Society of Nephrology. World incidence of AKI: a meta-analysis. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2013;8(9):1482-93. doi: 10.2215/CJN.00710113.
59. Chávez-Iñiguez JS, García-García G, Lombardi R. Epidemiología y desenlaces de la lesión renal aguda en Latinoamérica. *Gac Med Mex*. 2018;Supp 1:6-14.
60. Casas-Aparicio GA, León-Rodríguez I, La Barrera CA De, González-Navarro M, Peralta-Prado AB, Luna-Villalobos Y, et al. Acute kidney injury in patients with severe COVID-19 in Mexico. *PLoS One*. 2021 Feb 1;16(2 February).
61. Talavera JO, Rivas-Ruiz R, Bernal-Rosales LP. Investigación clínica V. Tamaño de muestra. *Rev Med Inst Mex Seguro Soc* 2011; 49 (5): 517-522.

ANEXOS



INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL
Hospital General de Zona N° 48 San Pedro Xalpa

HOJA DE RECOLECCIÓN DE DATOS

FOLIO: _____

Desenlace: sobreviviente () fallecido ()

Fecha de ingreso: _____

Fecha de egreso: _____

Días de estancia: _____

Edad: _____ **Sexo:** M () F () **IMC:** _____

1. COMORBILIDADES (marcar con una x si o no)

0: Ninguna si no

1: Hipertensión Arterial si no

2: diabetes tipo 2 si no

3: Enfermedad renal crónica si no

4: Anemia si no

5: Obesidad: si no

6: Tabaquismo si no

7: Otras si no

EVALUACION AL INGRESO:

1. Uso de oxígeno no invasivo si no

LABORATORIOS INICIALES

Creatinina _____ mg/dl

Proteína C reactiva _____ mg/dl

Lactato deshidrogenasa_____ UI/L

LABORATORIOS SEGUNDA DETERMINACIÓN

Creatinina _____ mg/dl

Proteína C reactiva_____ mg/dl

Lactato deshidrogenasa_____ UI/L

LABORATORIOS TERCERA DETERMINACIÓN

Creatinina _____ mg/dl

Proteína C reactiva_____ mg/dl

Lactato deshidrogenasa_____ UI/L



Fecha: 10 de Marzo del 2023

SOLICITUD DE EXCEPCION DE LA CARTA DE CONSENTIMIENTO INFORMADO

Para dar cumplimiento a las disposiciones legales nacionales en materia de investigación en salud, solicito al Comité de Ética en Investigación del **Hospital General de Zona No. 48 "Bicentenario San Pedro Xalpa"** que apruebe la excepción de la carta de consentimiento informado debido a que el protocolo de investigación "**FACTORES DE RIESGO DETERMINANTES PARA LESIÓN RENAL AGUDA, EN COVID19 GRAVE**", es una propuesta de investigación sin riesgo que implica la recolección de los siguientes datos ya contenidos en los expedientes clínicos:

- a) Variables de estudio: Incremento de los niveles séricos de proteína C reactiva y lactato deshidrogenasa. Diabetes tipo 2. Hipertensión arterial sistémica. Obesidad. Tabaquismo. Defunción.
- b) Variables demográficas: Edad, género.
- c) Variable dependiente: Lesión renal aguda en pacientes con infección grave por SARS-CoV2, de acuerdo a los criterios KDIGO.

MANIFIESTO DE CONFIDENCIALIDAD Y PROTECCION DE DATOS

En apego a las disposiciones legales de protección de datos personales, me comprometo a recopilar solo la información que sea necesaria para la investigación y esté contenida en el expediente clínico y/o base de datos disponible, así como codificarla para imposibilitar la identificación del paciente, resguardarla, mantener la confidencialidad de esta y no hacer mal uso o compartirla con personas ajenas a este protocolo.

La información recabada será utilizada exclusivamente para la realización del protocolo "**FACTORES DE RIESGO DETERMINANTES PARA LESIÓN RENAL AGUDA, EN COVID19 GRAVE**", cuyo propósito es la realización de una tesis de grado de especialidad, así como la difusión de los resultados en Foros, Congresos, Reuniones, etc. y, en alguna revista médica indexada.

Estando en conocimiento de que en caso de no dar cumplimiento se procederá acorde a las sanciones que procedan de conformidad con lo dispuesto en las disposiciones legales en materia de investigación en salud, vigentes y aplicables.

Atentamente Investigador(a) Responsable:

Dr. José Roberto Piña Gorraez

Categoría contractual: Médico adscrito al servicio de Medicina interna.





GOBIERNO DE
MÉXICO



ÓRGANO DE OPERACIÓN ADMINISTRATIVA
DESCONCENTRADA EN EL DISTRITO FEDERAL NORTE
Hospital General de Zona No. 48 "San Pedro Xalpa"

Ciudad de México, a 10 de Marzo de 2023

Asunto: Carta de no inconveniente

Dr. Miguel Alfredo Zurita Muñoz,
Presidente Del Comité Local De Investigación 3404
Del instituto Mexicano del Seguro Social
PRESENTE.

En mi carácter de Director del Hospital General de Zona No. 48 San Pedro Xalpa, declaro que no tengo inconveniente en que se efectuó en esta institución el protocolo de investigación en salud con el título "**FACTORES DE RIESGO DETERMINANTES PARA LESIÓN RENAL AGUDA, EN COVID19 GRAVE**". El protocolo esta realizado bajo la dirección del Dr. José Roberto Piña Gorráez como investigador responsable, en caso de que sea aprobado por el comité de ética en investigación en salud y el comité nacional de investigación científica.

A su vez hago mención de que esta unidad cuenta con la infraestructura necesaria, así como los recursos humanos capacitados para atender cualquier evento que se presente durante la realización del estudio citado

Sin otro particular, reciba un cordial saludo.

ATENTAMENTE

Dr. Eduardo Espino López
Director Del Hospital General De
Zona No. 48 "San Pedro Xalpa"

Dr. José Roberto Piña Gorráez
Investigador Responsable

