



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO
DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO
PETRÓLEOS MEXICANOS
SUBDIRECCIÓN DE SERVICIOS DE SALUD
GERENCIA DE SERVICIOS MÉDICOS
HOSPITAL CENTRAL SUR DE ALTA ESPECIALIDAD
PROGRAMA DE NEFROLOGÍA

FACTORES DE RIESGO PARA EL DESARROLLO DE LESIÓN RENAL AGUDA EN
PACIENTES COVID-19 CRÍTICAMENTE ENFERMOS DEL HOSPITAL CENTRAL SUR
ALTA ESPECIALIDAD, PEMEX

PRESENTA
DR EMMANUEL BEJARANO RAFAEL

TUTOR
DR. MARIO ALBERTO SEBASTIÁN DÍAZ
PROFESOR TITULAR DE LA ESPECIALIDAD DE NEFROLOGÍA

CIUDAD DE MÉXICO JUNIO 2023



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.



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO

FACULTAD DE MEDICINA

DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO
PETRÓLEOS MEXICANOS
SUBDIRECCIÓN DE SERVICIOS DE SALUD
GERENCIA DE SERVICIOS MÉDICOS
HOSPITAL CENTRAL SUR DE ALTA ESPECIALIDAD

FACTORES DE RIESGO PARA EL DESARROLLO DE LESIÓN RENAL
AGUDA EN PACIENTES COVID-19 CRÍTICAMENTE ENFERMOS DEL
HOSPITAL CENTRAL SUR ALTA ESPECIALIDAD, PEMEX

TESIS DE POSGRADO

PARA OBTENER EL TÍTULO DE

MÉDICO ESPECIALISTA EN NEFROLOGÍA

PRESENTA:

DR. EMMANUEL BEJARANO RAFAEL

TUTOR DE TESIS:

DR. MARIO ALBERTO SEBASTIÁN DÍAZ



CIUDAD DE MÉXICO JUNIO 2023

DR. PORFIRIO VISOSO PALACIOS

Director

DR. HUMBERTO COTA GÓMEZ

Jefe del Departamento de Enseñanza e Investigación

DR. MARIO ALBERTO SEBASTIÁN DÍAZ

Profesor Titular del Curso de Nefrología y Asesor de Tesis

DR. EMMANUEL BEJARANO RAFAEL

Residente

RESUMEN

Introducción. El brote de la enfermedad relacionada con el síndrome respiratorio agudo severo (SARS-CoV2) se ha extendido ampliamente durante casi dos años, la lesión renal aguda (LRA) es frecuente en pacientes con enfermedad por coronavirus 19 (COVID-19) puede observarse en hasta el 40% de los casos, la patogenia de la lesión renal aguda es multifactorial, sin embargo la patogénesis de la IRA durante COVID-19 sigue siendo poco conocida, por lo que el reconocimiento de factores de riesgo para su desarrollo, es de vital importancia.

Objetivo. Determinar si el Índice de Kirby se asocia al desarrollo de lesión renal aguda en pacientes con Covid-19 crítico del Hospital Central Sur de Alta Especialidad de Petróleos Mexicanos. **Metodología.** Estudio correlacional, analítico, observacional, de cohortes retrospectivo. **Análisis estadístico.** Se realizará una análisis de promedio y desviación estándar en caso de distribución normal y en caso de no tenerlo mediana y rango para índice de Kirby, para LRA Se realizarán medidas de frecuencia con número absoluto y porcentaje se realizará una categorización del índice de Kirby en normal, afección leve, Moderado y severo, para la medida de asociación se utilizara la prueba de chi cuadrada para LRA e índice de Kirby estratificado, para las variables cualitativas se realizaran medidas de frecuencia con números absolutos y porcentaje, para conocer si existen diferencias se realizara una prueba Chi Cuadrada, para conocer el riesgo del desenlace final se calcularan los OR a través de una regresión logística binaria.

Resultados. El desarrollo de hipoxemia moderada se asoció a un incremento del riesgo de desarrollar de lesión renal aguda de 1.273 veces, con una p de 0.015 y un IC 95% (1.001-1.618). con un incremento del riesgo relativo de 27%, la hipoxemia severa se asoció a un incremento del riesgo de desarrollar de lesión renal aguda de 1.684 veces, con una p de 0.022 y un IC 95% (1.075-2.636), con un incremento de riesgo relativo del 68%. **Conclusión.** El desarrollo de hipoxemia moderada o severa se asocia al desarrollo de lesión renal aguda en pacientes COVID-19 crítico.

INDICE GENERAL.

Portada.....	1
Contraportada.....	2
Hoja de firmas	3
Resumen general.....	4
Índice	
a. Índice general	5-6
b. Índice de tablas y graficas	7-8
Título	9
Definición de problema.....	10-11
Problemática abordada y justificaciones.....	12
Finalidades del trabajo.....	13
Marco teórico	13-34
Justificación	35-37
Planteamiento del problema	38
Pregunta de investigación	38
Hipótesis	38
Objetivo general	38
Objetivo específico	38
Diseño	
a. Tipo de investigación	39
b. Tipo de estudio	39
c. Universo de estudio	39
d. Criterios de inclusión	39
e. Criterios de exclusión	39
f. Criterios de eliminación	40
g. Variables.....	40
h. Variable independiente	40
i. Variable dependiente.....	40
j. Definición de las variables.....	40-43
k. operacionalización de las variables	43
Materiales y métodos	44-46
Consideraciones éticas	46

Resultados	47-56
Discusión	57-64
Conclusiones	65-69
Limitaciones del estudio	70
Estudios posteriores	71
Bibliografía	72-76

INDICE DE FIGURAS Y TABLAS

Figura 1. Línea de tiempo del coronavirus que se descubrió por primera vez en la historia humana	13
Figura 2. Clasificación de coronavirus humanos.	14
Figura 3 Genomas of SARS-CoV, MERS-CoV and SARS-CoV-2	15
Figura 4. Historia natural de la infección por SARS-COV-2	17
Figura 5 fisiopatología compartida entre lesión pulmonar y renal en COVID-19..	22
Figura. 6 la localización de ECA2 por SARS-CoV-2	24
Figura 7. Diferentes etapas de la lesión renal aguda en pacientes con COVID-19	25
Figura 8 Lesión tubular aguda en biopsias renales de pacientes con COVID-19.	26
Figura 9. Unidad de lesión inicial de la infección por covid-19.	30
Figura 10. Esperanza de vida de los mexicanos posterior a la infección por COVID-19.	34

INDICE DE TABLAS

Tabla 1. Factores de riesgo y protectores para COVID-19 severo	18
Tabla 2. Definiciones propuestas por las guías KDIGO de lesión renal aguda	19
Tabla 3. Definición de las variables	40-43
Tabla 4. operacionalización de las variables.	43
Tabla 5. Datos demográficos de la población.....	47
Tabla 7. Parámetros de gasométricos de ingreso a unidad de cuidados intensivos de pacientes con diagnóstico de COVID-19 crítico	48
Tabla 8. Parámetros de bioquímicos de ingreso a unidad de cuidados intensivos de pacientes con diagnóstico de COVID-19 crítico	49-50
Tabla 9. Análisis bivariado de factores de riesgo para lesión renal aguda	52
Tabla 10. Desenlaces renales de pacientes que desarrollaron lesión renal aguda con diagnóstico de COVID-19 crítico.	55

INDICE DE GRAFICAS

Grafica 1. distribución de los pacientes de acuerdo con el grado de hipoxemia de ingreso a unidad de cuidados intensivos.	49
Grafica 2. Prevalencia de lesión renal aguda de los pacientes ingresado a unidad de cuidados intensivos secundario a COVID-19 crítico.	50
Grafica 3. Distribución de la lesión renal aguda según criterios AKIN	51
Grafica 4. Distribución de comorbilidades presentadas al momento del ingreso a unidad de cuidados intensivos de los pacientes con COVID-19 crítico.	54
Grafica 5. Desenlaces renales de los pacientes ingresados a unidad de cuidados intensivos con diagnóstico de COVID-19 crítico.	56

FACTORES DE RIESGO PARA EL DESARROLLO DE LESIÓN RENAL AGUDA EN
PACIENTES COVID-19 CRÍTICAMENTE ENFERMOS DEL HOSPITAL CENTRAL SUR
ALTA ESPECIALIDAD, PEMEX

DEFINICION DEL PROBLEMA

INTRODUCCION.

El brote de la enfermedad relacionada con el síndrome respiratorio agudo severo (SARS-CoV2) se ha extendido ampliamente durante casi dos años ⁽¹⁾. La presentación clínica es principalmente respiratoria, lo que puede conducir a insuficiencia respiratoria grave ⁽²⁾. Tal insuficiencia respiratoria es compleja y está relacionada con al menos varios factores, incluida la lesión pulmonar directa viral, así como la microtrombosis múltiple ⁽³⁾

La pandemia de la enfermedad del nuevo coronavirus 2019 (COVID-19) alcanzó más de 45 millones de infecciones confirmadas y se cobró la vida de más de 1,2 millones de personas en todo el mundo. ⁽⁴⁾

Las características clínicas de COVID-19 son diversas y van desde asintomáticas hasta enfermedades críticas y muerte. ²

Los casos graves y críticos representaron el 14% y el 5% de los pacientes con COVID-19 confirmados por laboratorio, ² respectivamente. ⁽⁵⁾

Los pacientes graves presentan signos de disnea, frecuencia respiratoria $\geq 30/\text{min}$, saturación de oxígeno en sangre $\leq 93\%$, presión parcial de oxígeno arterial a fracción de la proporción de oxígeno inspirado $< 300 \text{ mmHg}$, y/o infiltrados pulmonares $> 50\%$ en 24 a 48 horas. ⁽⁶⁾

Los casos de enfermedades críticas pueden experimentar insuficiencia respiratoria que requiere ventilación mecánica, shock, coagulopatía diseminada y otra falla de otros órganos que requieren ingreso en la unidad de cuidados intensivos (UCI). ⁽⁷⁾

Aunque el síndrome de dificultad respiratoria aguda debido a daño alveolar difuso se asoció con la mayor mortalidad, los pulmones no fueron el único órgano afectado ^(8,9). Se informó que el SARS-CoV-2 interactúa con la molécula de la enzima convertidora de angiotensina II humana, que está altamente expresada en los tejidos pulmonares y en los riñones humanos ⁽¹⁰⁾. Además, la inmunotinción mostró que el anticuerpo nucleoproteína del SARS-CoV-2 era positivo en los túbulos, y el examen con microscopio electrónico mostró grupos de partículas similares al coronavirus, con picos distintivos en el epitelio tubular y los podocitos ⁽¹¹⁾ lo que indica que el riñón humano es un potencial objetivo del SARS-CoV-2.

La lesión renal aguda (LRA) es frecuente en pacientes con enfermedad por coronavirus 19 (COVID-19). La patogenia es multifactorial, incluida la posible invasión viral, hipovolemia, inflamación sistémica, exposición a nefrotoxinas, disfunción endotelial, coagulopatía y diafonía de órganos.⁽¹²⁾

La afectación renal en pacientes con COVID-19 puede observarse en hasta el 40% de los casos⁽⁴⁾. Se han reportado diferentes fenotipos histológicos desde necrosis tubular aguda hasta afectación glomerular específica como glomerulopatía colapsante⁽¹³⁾. La patogénesis de la IRA durante COVID-19 sigue siendo poco conocida. Además de la tormenta de citoquinas, la congestión renal relacionada con la insuficiencia ventricular derecha o las interacciones con la ventilación mecánica, la endotelitis puede ser la piedra angular de la afectación de los órganos, y especialmente del riñón, en la neumonía relacionada con el SARS-CoV2.⁽¹⁴⁾

Un estudio anterior también informó la alta prevalencia de proteinuria, hematuria y creatinina sérica elevada en pacientes que padecen COVID-19⁽¹²⁾

Sin embargo, todavía hay pocos datos disponibles sobre los factores de riesgo asociados con la aparición de IRA y la relación entre los biomarcadores inflamatorios y la insuficiencia renal.⁽¹⁵⁾

La incidencia de IRA varía entre regiones geográficas y entornos clínicos, oscilando entre el 7% y el 57% en pacientes hospitalizados y entre el 19% y el 80% en pacientes en la unidad de cuidados intensivos (UCI)⁽¹⁶⁾.

El presente estudio tiene como finalidad determinar que factores de riesgo presentan los pacientes del Hospital Central Sur De Alta Especialidad, PEMEX que fueron admitidos a la unidad de cuidados intensivos con diagnóstico de COVID-19 crítico para el desarrollo de lesión renal aguda, así como relacionar la presencia de hipoxemia mediante el cálculo del índice de Kirby en el desarrollo de dicha patología.

PROBLEMÁTICA ABORDADA Y JUSTIFICACIONES:

Todavía hay pocos datos disponibles sobre los factores de riesgo asociados con la aparición de IRA y la relación entre los biomarcadores inflamatorios y la insuficiencia renal. Los factores de riesgo para el desarrollo de LRA incluyen mayor edad, comorbilidades y antecedentes raciales. Sin embargo, sólo unos pocos estudios han examinado el impacto de las terapias relacionadas con COVID sobre el riesgo de progresión de la LRA o los resultados renales a largo plazo más allá del alta hospitalaria en pacientes críticamente enfermos con COVID-19.

¿Cuáles son los factores clínicos y bioquímicos que se asocian al desarrollo de lesión renal aguda en pacientes críticamente enfermos?

¿Cuáles son los desenlaces a 90 días de los pacientes que desarrolla lesión renal aguda asociada a COVID-19?

FINALIDADES GENERALES DEL TRABAJO

Determinar si existe relación entre el grado de hipoxemia y el desarrollo de lesión renal aguda en pacientes con diagnóstico de COVID-19 crítico de pacientes admitidos en la unidad de cuidados intensivos del Hospital Central Sur De Alta Especialidad, PEMEX

MARCO TEÓRICO

¿QUÉ SON LOS CORONAVIRUS?

En 1966 se descubrió el virus respiratorio humano 229E. En 2007, se descubrió una secuencia homóloga de 229E en una especie de alpaca en California. Se llamó Alpaca Coronavirus (ACoV). El ACoV era genéticamente más similar al coronavirus humano común (HCoV) 229E con una identidad de nucleótidos del 92,2% en todo el genoma ⁽¹⁾

El SARS-CoV causa el síndrome respiratorio agudo grave. Este tipo de enfermedad fue nombrada SARS por la Organización Mundial de la Salud en 2003. La investigación encontró que la pandemia fue causada por un coronavirus que fue el primer coronavirus en provocar eventos graves de salud pública, y su origen natural podría ser la civeta porque la secuencia de virus aislados de ellos es una similitud con el virus del SARS humano tan alta como 99.8%. Por lo tanto, el SARS-CoV humano parece ser un virus animal que cruza la barrera del huésped intermediario para infectar a los seres humanos. ⁽¹⁾

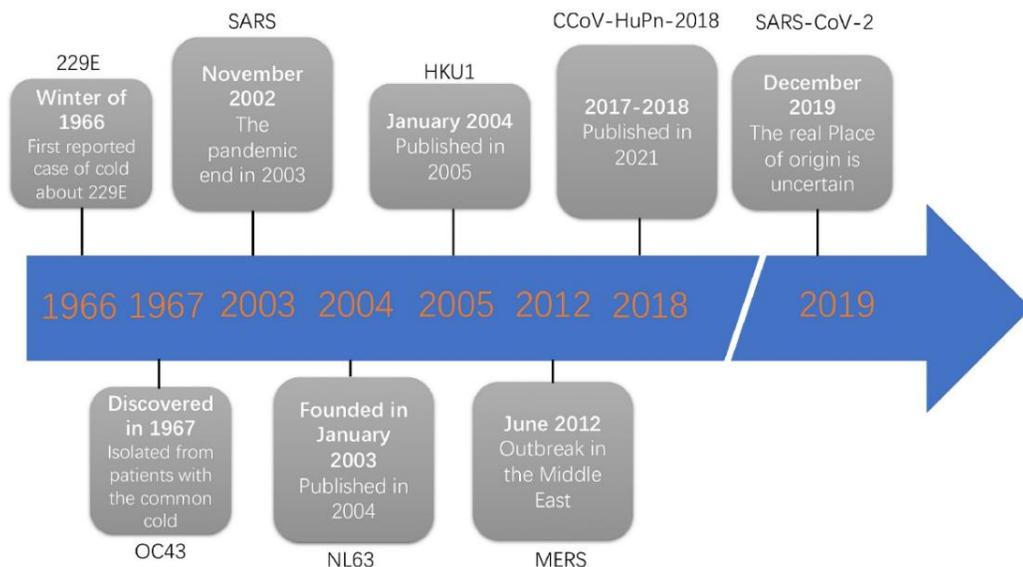


Figura 1. Línea de tiempo del coronavirus que se descubrió por primera vez en la historia humana. ⁽¹⁾

ESTRUCTURA DE LOS CORONAVIRUS

Los coronavirus (CoV) son esféricos y miden aproximadamente 125 nm de diámetro, con puntas en forma de picos que se proyectan desde la superficie del

virus dando la apariencia de una corona solar, lo que provocó el nombre de coronavirus. Dentro de la envoltura se encuentran las nucleocápsidas helicoidalmente simétricas, lo que en realidad es poco común entre los virus de ARN de sentido positivo. Los CoV se clasifican en el orden Nidovirales, la familia Coronaviridae y la subfamilia Orthocoronavirinae (Fig. 2). Con tamaños de genoma que oscilan entre 26 y 32 kilobases (kb) de longitud, los CoV tienen el genoma más grande para los virus de ARN. En base a criterios genéticos y antigénicos, los CoV se han organizado en cuatro grupos: alfacoronavirus (α -CoV), betacoronavirus (β -CoV), gammacoronavirus (γ -CoV) y deltacoronavirus (δ -CoV) ⁽²⁾

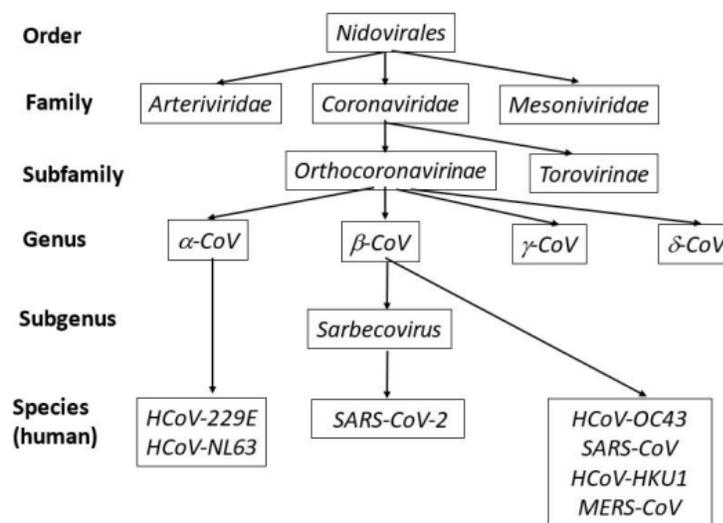


Figura 2. Clasificación de coronavirus humanos. ⁽²⁾

La mayoría de los CoV requieren cuatro proteínas estructurales para producir una partícula viral estructuralmente completa: La proteína S (~150 kDa) media la unión del virus a los receptores de la superficie de la célula huésped, lo que resulta en la fusión y posterior entrada viral, también media en la fusión célula-célula entre células infectadas y adyacentes no infectadas, resultando en la formación de células gigantes multinucleadas, una estrategia que permite la transmisión viral directa se propaga entre las células mientras evita los anticuerpos neutralizantes del virus, la proteína M (~25–30 kDa) con tres dominios transmembrana es la proteína estructural más abundante y define la forma de la envoltura viral, la proteína E (~8–12 kDa) es la más pequeña de las principales proteínas estructurales, durante el ciclo de replicación, E se expresa abundantemente

dentro de la célula infectada, la proteína N es la única que se une al genoma de ARN. ⁽³⁾

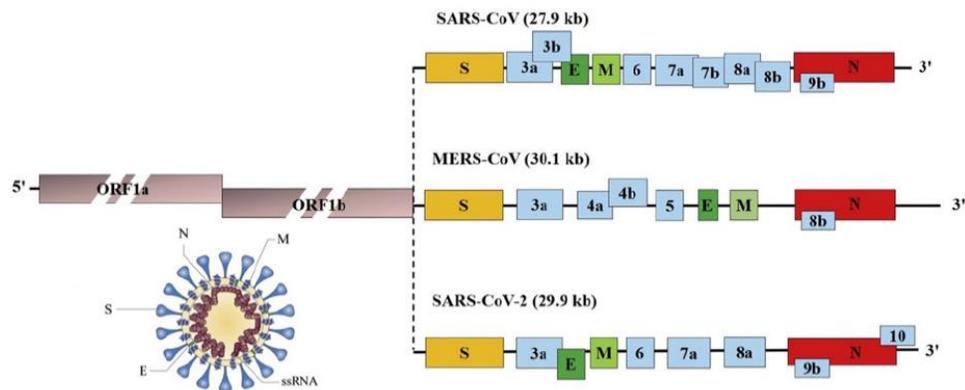


Figura 3 Genomas of SARS-CoV, MERS-CoV and SARS-CoV-2 ⁽²⁾

NUEVA PANDEMIA

Desde diciembre de 2019, se ha identificado un número creciente de casos de neumonía ocasionada por el nuevo coronavirus (2019-nCoV) (NCIP) en Wuhan, una gran ciudad de 11 millones de personas en el centro de China, el 29 de diciembre de 2019, los primeros 4 casos reportados, todos vinculados al mercado mayorista de mariscos de Huanan (sur de China), fueron identificados por hospitales locales utilizando un mecanismo de vigilancia para "neumonía de etiología desconocida" que se estableció a raíz del brote del síndrome respiratorio agudo severo (SARS) de 2003 con el objetivo de permitir la identificación oportuna de nuevos patógenos como 2019-nCoV. ⁽⁴⁾

La neumonía de etiología desconocida se define como una enfermedad sin un patógeno causal identificado que cumple con los siguientes criterios: fiebre ($\geq 38^{\circ}$ C), evidencia radiográfica de neumonía, recuento bajo o normal de glóbulos blancos o recuento bajo de linfocitos, y ninguna mejoría sintomática después del tratamiento antimicrobiano durante 3 a 5 días siguiendo las pautas clínicas estándar. ⁽⁵⁾

El brote de la enfermedad relacionada con el síndrome respiratorio agudo severo (SARS-CoV2) se ha extendido ampliamente durante casi cuatro años ⁽⁶⁾.

HISTORIA NATURAL DE COVID-19

La presentación clínica es principalmente respiratoria, lo que puede conducir a insuficiencia respiratoria grave ⁽⁷⁾. Tal insuficiencia respiratoria es compleja y está relacionada con al menos varios factores, incluida la lesión pulmonar directa viral, así como la microtrombosis múltiple ⁽⁸⁾

De las características distintivas de COVID-19 se encuentran los cambios vasculares asociados con la enfermedad, la formación de trombos de fibrina se ha observado en la infección por SARS-CoV y SARS-CoV2, clínicamente la elevación de dimero D, así como cambios cutáneos sugestivos de microangiopatía trombotica, la coagulación intravascular difusa y la trombosis de vasos grandes se han relacionado con la insuficiencia orgánica multisistémica. ⁽⁸⁾

La vasculopatía en las redes de intercambio de gases, dependiendo de su defecto sobre la adaptación de la ventilación y la perfusión que resulta, podría contribuir potencialmente a la hipoxemia y los efectos de la postura (por ejemplo, posición prona) sobre la oxigenación. ⁽⁸⁾

La pandemia de la enfermedad del nuevo coronavirus 2019 (COVID-19) alcanzó más de 45 millones de infecciones confirmadas y se cobró la vida de más de 1,2 millones de personas en todo el mundo. ⁽⁹⁾

Las características clínicas de COVID-19 son diversas y van desde asintomáticas hasta enfermedades críticas y muerte. ⁽¹⁰⁾

Los casos graves y críticos representaron el 14% y el 5% de los pacientes con COVID-19 confirmados por laboratorio respectivamente. ⁽¹¹⁾

En una serie de casos realizada en el estado Washington, se reportó que los pacientes que eran ingresados a unidad de cuidados intensivos el 86% presentaba comorbilidades siendo la enfermedad renal crónica y la insuficiencia cardiaca congestivas fueron las más frecuentes, los síntomas iniciales incluyeron dificultad para respirar (76%), fiebre (52%) y tos (48%), el inicio de los síntomas antes del ingreso hospitalario fue de 3 a 5 días, y el 81% de pacientes ingresados a hospitalización ingresaron a la unidad de cuidados intensivos en las primeras 24 horas posteriores al ingreso hospitalario. ⁽¹²⁾

En las radiografías de tórax se observó alteración en el 95% de los pacientes, siendo las opacidades nodulares reticulares bilaterales en el 52% y en el 48% opacidades

en vidrio esmerilado, el recuento leucocitario fue normal en 67% y 70% presentaban linfopenia ⁽¹²⁾

Se inicio ventilación mecánica en el 71%, se observó síndrome de dificultad respiratoria aguda (SDRA) en el 100% de las pacientes, el 53% grave, el cual fue desarrollado a las 72 horas del inicio de los síntomas, en el 67% se utilizaron vasopresores a pesar de no tener evidencia de choque ⁽¹²⁾

Los casos críticamente enfermos pueden experimentar insuficiencia respiratoria que requieren ventilación mecánica, shock, coagulopatía diseminada y falla multiorganica ⁽¹³⁾

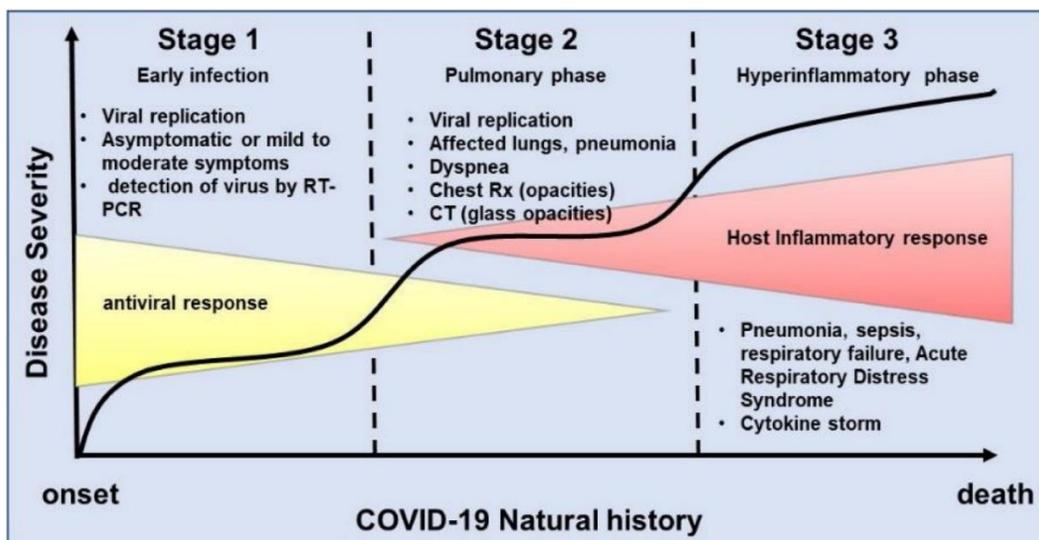


Figura 4. Historia natural de la infección por SARS-COV-2 ⁽¹¹⁾

Muchos estudios han reportado modelos predictivos que utilizan diversos factores de riesgo para identificar pacientes de alto riesgo que puedan desarrollar enfermedades graves y críticas, algunos de estos modelos abordan los factores de riesgo para el desarrollo de la enfermedad, mientras que otros se enfocan en aquellos que pueden progresar hacia una enfermedad mas grave o critica. ⁽¹⁴⁾

Los factores de riesgo van desde demográficos, como la edad, el sexo y etnia, dieta y hábitos de estilo de vida, enfermedades subyacentes y complicaciones, así como parámetros de laboratorio e imagen. ⁽¹⁴⁾

Risk and protective factors for severe COVID-19			
Strong and consistent associations	Weak or limited associations	Preliminary and/or conflicting evidence for associations	More research needed to assess associations
Severe disease in old age	Severe disease in those with preexisting hypertension	Severe disease with asthma	Protective effect of vitamin C
Severe disease in male gender	Severe disease in those with CKD	Severe disease and high viral load during exposure	Protective effect of vitamin D
Severe disease in obesity	Severe disease in those with active cancers	Severe disease with coagulation disorders during hospitalization	Less severe disease with intermittent fasting
Severe disease with fever at admission	Protective effect of allergic rhinitis	Less severe disease with anticoagulant usage	Less severe disease with Mediterranean diet
Severe disease with dyspnea/shortness of breath at admission	Severe disease in heavy smokers	Severe disease with elevated D-dimer levels	Less severe disease with ketogenic diet
Severe disease with gastrointestinal symptoms at admission	Less severe disease in those with HIV	Severe disease with high serum levels of AST and ALT	Severe disease with mineral deficiency (zinc)
Severe disease with diabetes	Severe disease in those with deficiency in type I IFNs	Severe disease with high serum levels of IL-1 β	Protective effect of short-chain fatty acids
Severe with COPD	Severe disease in healthcare workers	Severe disease with high levels of serum ferritin	Protective effect of omega-3 fatty acids
Severe disease with preexisting ILD	Severe disease in those with IELs	Protective effect of fermented vegetables	Protective effect of high-fiber diet
Severe disease in CLD		Immune suppressive receiving patients	
Severe disease in pregnant women			
Severe disease in patients who developed AKI during hospitalization			

Tabla 1. Factores de riesgo y protectores para COVID-19 severo ⁽⁴⁾

DEFINICION DE LESION RENAL AGUDA

No existe una definición universalmente aceptada de la LRA, por lo que se debe hacer diferencia en dos aspectos importantes: 1) La heterogeneidad de las definiciones y 2) La heterogeneidad de los criterios diagnósticos para LRA; en cuanto a esto último generalmente serán alteraciones en las concentraciones séricas de marcadores indirectos de la filtración glomerular (FG), que caracterizan a los enfermos con LRA ⁽¹⁵⁾

Son muchas las definiciones, algunas de las cuales se recogen a continuación:

1. Deterioro brusco de las funciones renales basales tras una causa desencadenante. ⁽¹⁶⁾
2. Síndrome caracterizado por un descenso brusco de la FG y consecuentemente incremento de los productos nitrogenados en sangre. Se asocia con oliguria en dos tercios de los casos y dependiendo de la localización o naturaleza de la causa del daño se clasifica como prerenal, parenquimatosa u obstructiva. ⁽¹⁶⁾

3. En investigación clínica es el descenso abrupto y sostenido del FG, la diuresis o ambos. ⁽¹⁵⁾

4. Síndrome clínico, secundario a múltiples etiologías, que se caracteriza por un deterioro brusco de las funciones renales, que altera la homeostasis del organismo, se asocia con frecuencia con un descenso de la diuresis y tiene como expresión común un aumento de la concentración de los productos nitrogenados en sangre. ⁽¹⁶⁾

En general, todas las definiciones subrayan el carácter súbito del deterioro de la función renal, también concuerdan en que la elevación de los productos nitrogenados es tomada como un marcador universal, independientemente de la causa de la LRA. ⁽¹⁵⁾

Class/Stage	SCr/GFR			UO		
	RIFLE	AKIN	KDIGO	RIFLE	AKIN	KDIGO
Risk/1*	↑ SCr X 1.5 or ↓ GFR > 25%	↑ SCr ≥ 26.5 μmol/L (≥0.3 mg/dL) or ↑ SCr ≥ 150 to 200% (1.5 to 2X)	↑ SCr ≥ 26.5 μmol/L (≥0.3 mg/dL) or ↑ SCr ≥ 150 to 200% (1.5 to 2X)	<0.5 mL/kg/h (>6 h)	<0.5 mL/kg/h (>6 h)	<0.5 mL/kg/h (>6 h)
Injury/2*	↑ SCr X 2 or ↓ GFR > 50%	↑ SCr > 200 to 300% (>2 to 3X)	↑ SCr > 200 to 300% (>2 to 3X)	<0.5 mL/kg/h (>12 h)	<0.5 mL/kg/h (>12 h)	<0.5 mL/kg/h (>12 h)
Failure/3*	↑ SCr X 3 or ↓ GFR >75% or if baseline SCr ≥ 353.6 μmol/L (≥4 mg/dL) ↑ SCr > 44.2 μmol/L (>0.5 mg/dL)	↑ SCr >300% (>3X) or if baseline SCr ≥ 353.6 μmol/L (≥4 mg/dL) ↑ SCr ≥ 44.2 μmol/L (≥0.5 mg/dL) or initiation of renal replacement therapy	↑ SCr > 300% (>3X) or ↑ SCr to ≥353.6 μmol/L (≥4 mg/dL) or initiation of renal replacement therapy	<0.3 mL/kg/h (>24 h) or anuria (>12 h)	<0.3 mL/kg/h (24 h) or anuria (12 h)	<0.3 mL/kg/h (24 h) or anuria (12 h) or GFR < 35 mL/min/1.73 m ² in patients younger than 18 years

SCr: serum creatinine; GFR: glomerular filtration rate; UO: urine output; RIFLE: Risk, Injury, Failure, Loss of kidney function (dialysis dependence for at least 4 weeks), End-stage kidney disease (dialysis dependence for at least 3 months); AKIN: Acute Kidney Injury Network; KDIGO: Kidney Disease Improving Global Outcomes. * Risk class (RIFLE) corresponds to stage 1 (AKIN and KDIGO), Injury class (RIFLE) corresponds to stage 2 (AKIN and KDIGO), and Failure class (RIFLE) corresponds to stage 3 (AKIN and KDIGO), ↑ increase, ↓ decrease.

Tabla 2. Definiciones propuestas por las guías KDIGO de lesión renal aguda ⁽¹⁶⁾

LESIÓN RENAL AGUDA Y COVID-19

La incidencia de lesión renal aguda en pacientes con COVID-19 es muy variable, dependiendo de la población estudiada, en las publicaciones iniciales se reportó una incidencia entre el 3-19%. ⁽¹⁷⁾

En pacientes críticamente enfermos con COVID-19, la incidencia es entre un 20-40% de los pacientes ingresados en unidad de cuidados intensivos, y se el desarrollo de lesión renal aguda es considerado como un marcador de gravedad de la enfermedad y un factor pronóstico negativo para la supervivencia. ⁽¹⁷⁾

En un estudio retrospectivo de Cheng y colaboradores donde evaluaron a 1392 pacientes y utilizaron el valor de creatinina para definir lesión renal aguda, encontraron que el 7% de los pacientes desarrollaron lesión renal aguda en un 3%, 2% y 3% en etapas, 1, 2 y 3 respectivamente, la mayoría estaban críticamente enfermos y el 15% requirió terapia de reemplazo renal. ⁽¹⁸⁾

En un estudio realizado por Hirsh y colaboradores, en donde se incluyeron a 5499 pacientes ingresados por COVID-19, se desarrolló lesión renal aguda en un 1993 pacientes (36.6%), los grados de lesión renal aguda fueron: para el grado 1 en 46.5%, para el grado 2 22.4% y para el grado 3 el 31.1%, de todos ellos el 14.3 % requirió inicio de terapia de reemplazo renal, la lesión renal aguda se observó en aquellos pacientes que desarrollaron insuficiencia respiratoria, de tal manera que 89.7% de los pacientes con apoyo mecánico ventilatorio desarrollaron lesión renal aguda comparado con el 21.7% de los pacientes sin apoyo mecánico ventilatorio, de los pacientes que requirieron ventilación mecánica y desarrollaron lesión renal aguda, el 52.4% la desarrollo dentro de las 24 horas posteriores a la intubación, los factores de riesgo para el desarrollo de lesión renal aguda incluyeron: edad avanzada, diabetes mellitus, enfermedad cardiovascular, raza negra, hipertensión, necesidad de ventilación mecánica y medicamentos vasopresores. Entre los pacientes con lesión renal aguda, 694 fallecieron (35%), el desarrollo de esta en pacientes hospitalizados por COVID-19 confirió un mal pronóstico. ⁽¹⁹⁾

En un estudio prospectivo realizado por la Sociedad Española de Nefrología que incluyó 300 pacientes se encontró que la mayoría de los pacientes que desarrollo lesión renal aguda el 69.9% eran varones, con una media de 69 años, las comorbilidades que más se asociaron fueron hipertensión arterial (71%), diabetes mellitus (36%) enfermedad cardiovascular (31%) y enfermedad renal crónica (31%). El 56% de los pacientes que desarrollaron lesión renal aguda requirieron terapia de reemplazo renal, más del 80% de los pacientes que desarrollaron lesión renal aguda en UCI tenían una función renal normal y el 84.9% requirió soporte mecánico ventilatorio, los marcadores inflamatorios estaban más elevados y la linfopenia era más marcada, sugiriendo mayor gravedad de la enfermedad. ⁽¹⁷⁾

La mortalidad fue cercana al 50%, con una recuperación de la función renal del 50% en aquellos que sobrevivieron, el 50% de pacientes continuo con necesidad de terapia de reemplazo renal posterior al egreso de UCI. ⁽¹⁷⁾

Se han observado 2 patrones de lesión renal aguda en pacientes con COVID-19: el primero acontece en pacientes jóvenes y con menos comorbilidad, en el contexto de COVID-19 más severo, esta evoluciona de manera más tórpida que previsiblemente aparece en el tiempo relacionado con la necesidad de ingreso a UCI. El tiempo medio de recuperación es largo, promedio de 3 semanas, y a pesar de partir de una función renal normal al ingreso, tienen una menor tasa de recuperación, permaneciendo en terapia de reemplazo renal un 22%. ⁽¹⁷⁾

El segundo grupo es el de los pacientes mayores, que tienen una mayor carga de comorbilidad cardiovascular, en este grupo el cuadro clínico de Covid-19 es menos grave (menor necesidad de apoyo mecánico ventilatorio no ingresa a UCI, parámetros inflamatorios menos elevados), con aparición de la lesión renal aguda en promedio 6 días posteriores al desarrollo de los síntomas, en este grupo la tasa de recuperación de la función renal basal es mayor. ⁽¹⁷⁾

FISIOPATOLOGIA DE LA LESION RENAL AGUDA ASOCIADA A COVID-19

La fisiopatología de la lesión renal aguda en el contexto de covid es multivariada, los informes clínicos y de autopsias de pacientes con covid-19 confirmaron un aumento de la coagulación y la coagulación intravascular diseminada con trombosis de vasos pequeños e infarto pulmonar. ⁽²⁰⁾

Se observaron niveles elevados de dimero D y niveles bajos de plaquetas, lo cual correlaciono con peores resultados, este estado de hipercoagulabilidad puede fomentar la evolución de una necrosis tubular aguda a necrosis cortical y por ende a una lesión renal irreversible. ⁽²¹⁾

La inmunidad innata y las vías de la coagulación están estrechamente vinculadas, la activación de macrófagos asociada a COVID-19, la hiperferritinemia, la tormenta de citocinas y la liberación de patrones moleculares asociados a patógenos y proteínas moleculares asociadas al daño pueden provocar la liberación de factor

tisular y la activación de factores de coagulación que crean una predisposición a la hipercoagulabilidad. ⁽²²⁾

El riñón humano es un blanco principal de la infección por SARS-COV-2 se ha observado una fuerte deposición del complemento C5b-9 (complejo de ataque a la membrana) en los túbulos renales, lo que sugiere la activación de la vía del complemento, una interacción entre la hiperactividad de la angiotensina II, las vías inmunes y del complemento innatas/adaptativas y el sistema de coagulación podría influir en la gravedad y los resultados de la lesión renal aguda. ⁽²³⁾

La agregación de eritrocitos inducida por inflamación (determinada por la elevación de la velocidad de sedimentación globular) y la patología mediada por la liberación del grupo hemo, pueden empeorar el estrés oxidativo, la inflamación y la activación del complemento, agravando la lesión microvascular. ⁽²²⁾

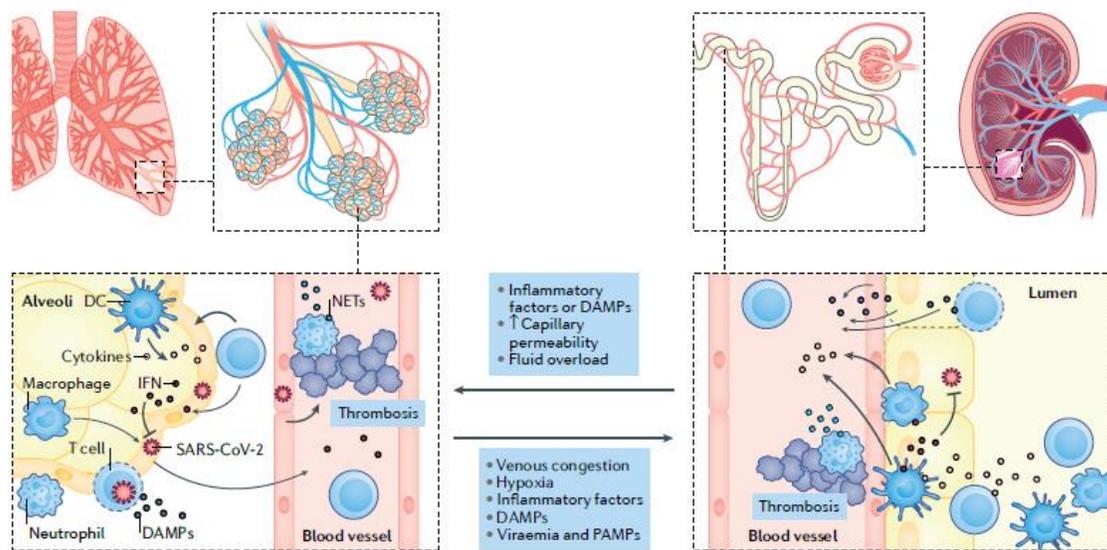


Figura 5 fisiopatología compartida entre lesión pulmonar y renal en COVID-19 ⁽²²⁾

Se ha observado la proteínas nucleocápside del SARS-COV-2 en estructuras tubulares de los riñones examinados, así como cuerpos de inclusión positivos para proteínas nucleocápsides en el citoplasma, también se ha observado la presencia de partículas similares en podocitos y células epiteliales tubulares renales mediante microscopia electrónica, esta evidencia sugiere que el SARS-COV-2 infecta de manera directa las células renales, por lo tanto, aunque la lesión renal aguda puede ser atribuible a hipotensión y la disminución de la perfusión renal

secundaria a factores hemodinámicos o hemostáticos o sepsis asociada, es necesario considerar que la infección directa con replicación viral directamente en el parénquima renal también juega un papel importante. ⁽²³⁾

El sitio principal de unión para el SARS-COV-2 es la enzima convertidora de angiotensina 2, que se expresa más en el riñón que en los pulmones, la ECA2 es expresada en la membrana apical del borde en cepillo del túbulo proximal. ⁽²⁴⁾

Actualmente se desconoce cualquier efecto de la proteinuria, la hiperinflamación o la lesión tubular sobre la expresión tubular proximal de la ECA2 o la entrada viral del SARS-CoV-2. La replicación viral en podocitos y el daño resultante podrían, en teoría, explicar la proteinuria que se ha reportado en pacientes con COVID-19. Además, la activación de macrófagos hemofagocíticos asociados a COVID-19 y la microangiopatía también podrían causar LRA y daño de podocitos. De interés, se han descrito casos de glomerulopatía colapsante asociada a COVID-19. ⁽²⁵⁾

Independientemente de la infección viral directa del riñón, es probable que angiotensina II aumente en el contexto de una lesión pulmonar aguda y hay evidencia de que ECA2 está regulado a la baja en lesión renal aguda. ⁽²⁶⁾

A pesar de la información muy limitada sobre la afectación renal en COVID-19, la lesión renal aguda parece implicar un proceso complejo impulsado por una lesión mediada por el virus, la tormenta de citoquinas, la activación de la vía angiotensina II, la desregulación del complemento, la hipercoagulación y la microangiopatía que interactúan con factores de riesgo comunes y conocidos para la lesión renal aguda. ⁽²⁴⁾

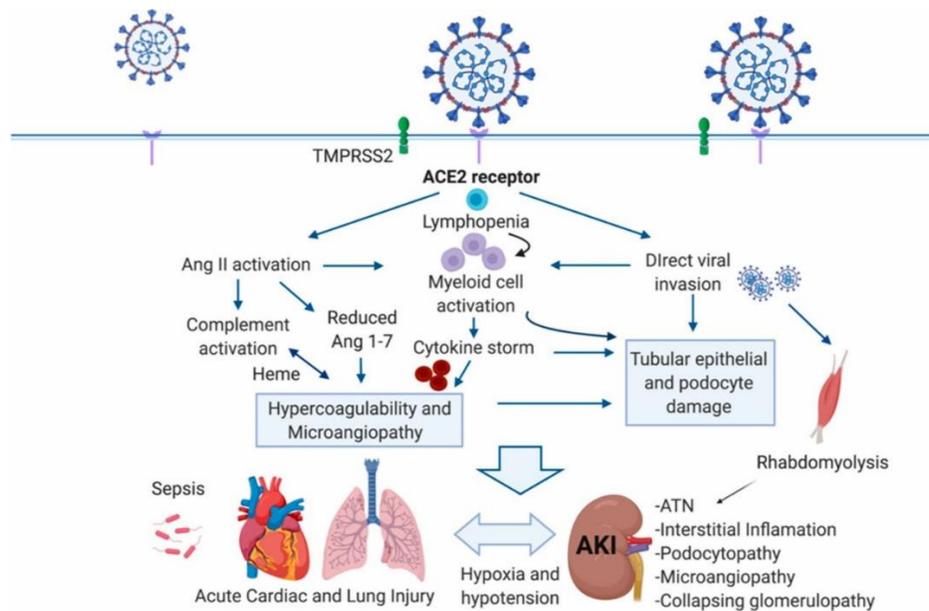


Figura. 6 la localización de ECA2 por SARS-CoV-2 da como resultado una desregulación de la angiotensina, activación de la vía inmune innata y adaptativa, e hipercoagulación para provocar lesiones orgánicas y LRA asociadas con COVID-19. ⁽²⁷⁾

CUADRO CLINICO DE LA LESION RENAL AGUDA ASOCIADA A COVID-19

Los primeros informes de COVID-19 y lesión renal aguda se observó hematuria y/o proteinuria, en un estudio de cohorte de 701 pacientes con COVID-19 el 44% presentaron proteinuria y 26% hematuria, la gravedad de la hematuria o proteinuria se asoció con el riesgo de mortalidad hospitalaria de manera gradual. ⁽²⁷⁾

La presencia de anomalías en el uroanálisis en aquellos pacientes que no cumplían la definición de lesión renal aguda de acuerdo con la definición KDIGO, sugiere la existencia de lesión renal sin cambios notables en la función renal. ⁽²⁷⁾

Se ha informado que el síndrome de Fanconi (definido por proteinuria, pérdida renal de fosfato, hiperuricosuria, glucosuria normogluccémica) precede los episodios de lesión renal aguda, esta presentación está en relación con la etapa 1 de las nuevas recomendaciones para la estadificación de la lesión renal aguda, cuando existe evidencia de disfunción renal que no se detecta con criterios de uremis o de creatinina. ⁽²⁸⁾

La proteinuria que se presenta en los pacientes con COVID-19 es de bajo peso molecular en lugar de albuminuria, lo que sugiere un origen tubular en lugar de lesión glomerular y se puede utilizar para identificar a pacientes con lesión renal aguda en estadios tempranos. ⁽²⁷⁾

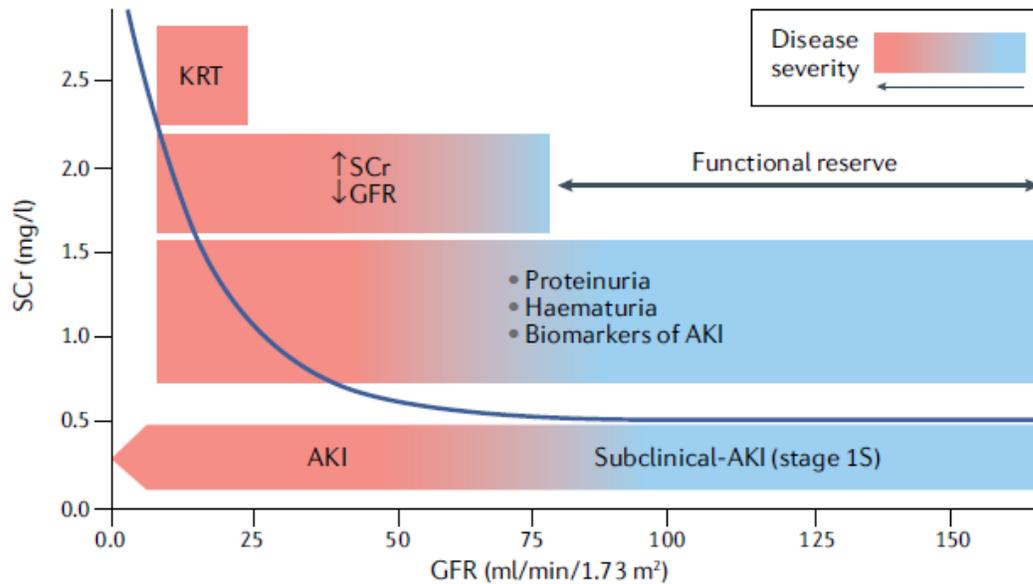


Figura 7. Diferentes etapas de la lesión renal aguda en pacientes con COVID-19 ⁽²⁵⁾

HALLAZGOS HISTOPATOLOGICOS DE LOS PACIENTES CON LESIÓN RENAL AGUDA Y COVID-19

Se han identificado varias anomalías en el tejido renal de pacientes que fallecieron con lesión renal aguda y COVID-19, principalmente lesión tubular difusa con vacuolas citoplasmáticas, en microscopia electrónica las partículas similares a virus se identificaron en el citoplasma del epitelio tubular proximal y de los podocitos, con borramiento del procedo podocitario y desprendimiento de podocitos. ⁽²⁹⁾

los reportes histopatologicos de los pacientes con COVID-19 que desarrollaron lesión renal aguda demostraron que la lesión tubular aguda es, por mucho, el hallazgo más común, cabe destacar que la autolisis tubular es un factor de confusión en los análisis histológicos post-mortem de la lesión tubular aguda. ⁽²⁷⁾

La necrosis tubular observada en las biopsias renales de pacientes con COVID-19 ilustran un desacoplamiento entre la extensión histológica y la disminución de la función renal, un hallazgo en pacientes con lesión renal aguda asociada a sepsis.

(27)

En un estudio realizado en México, en el Instituto Nacional de Cardiología Ignacio Chávez, en donde se incluyeron a 85 pacientes, con una mediana de edad de 57 años (49-66), el 69% eran hombres, el 51% tenían el antecedente de diabetes. 46% tenían el antecedente de hipertensión arterial, 98 % recibió anticoagulación, 66% recibió esteroide y 35% recibió al menos un medicamento asociado a nefrotoxicidad, la lesión renal aguda grave, definida por criterios AKI estuvo presente en el 54% de los pacientes, los hallazgos de la biopsia incluyeron: glomeruloesclerosis focal y segmentaria en 29%, nefropatía diabética en el 27%, arterioesclerosis 81%, se observó diferente grado de lesión tubular aguda 2-3 en el 49%, la presencia de cilindros de pigmento en la biopsia se asoció con una probabilidad significativamente menor de recuperación de la función renal (Odds ratio 0.7, intervalo de confianza del 95%, 0.01-0.77). (30)

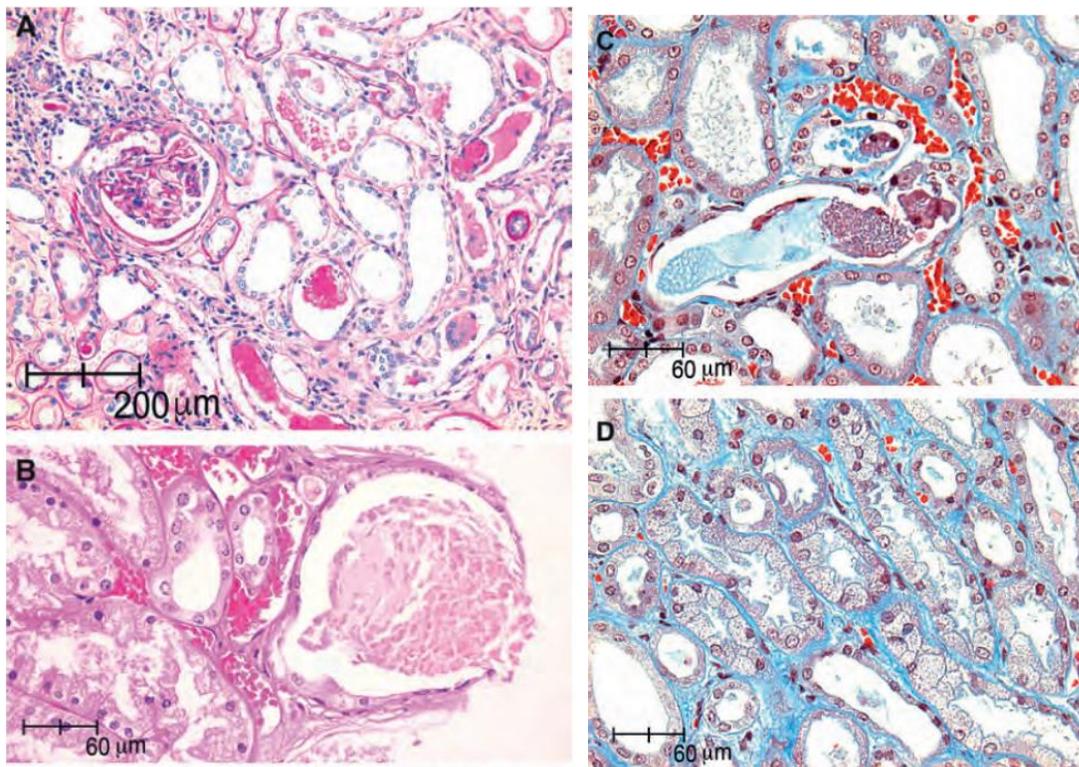


Figura 8 Lesión tubular aguda en biopsias renales de pacientes con COVID-19. (A) Lesión tubular aguda con retracción de capilares glomerulares, luz tubular con cilindros proteicos y cambios regenerativos en el epitelio tubular y las células sincitiales (ácido periódico-Schiff, ×10). (B y C) Lumen tubular con moldes pigmentados y pérdida de bordes de cepillo (hematoxilina y eosina, ×40 y tricrómico de Masson, ×40). D) Vacuolización isométrica tubular con desechos en la luz tubular (tricrómico de Masson, ×40).⁽³⁰⁾

Se ha reportado el colapso de los glomérulos en varios pacientes con COVID-19, esta entidad ha descrito como nefropatía asociada a COVID-19 (COVAN) y parece ocurrir principalmente en pacientes con síntomas respiratorios no graves de COVID-19 y lesión renal aguda aislada o en aquellos pacientes que desarrollan proteinuria glomerular.⁽³¹⁾

La glomerulopatía colapsante también se ha observado en otras patologías de etiología viral tal es el caso de la infección por VIH, parvovirus B19, citomegalovirus y las infecciones por virus de Epstein-Barr.⁽³¹⁾

LESION RENAL AGUDA NO ASOCIADA A COVID-19

La lesión renal aguda asociada a sepsis y la asociada a COVID-19 comparten varias similitudes en su fisiopatología, la lesión renal aguda asociada a sepsis se caracteriza por una disminución de la tasa de filtrado glomerular, mientras que el flujo sanguíneo renal puede ser más o bajo o más alto, los factores que contribuyen al desarrollo de la lesión renal aguda asociada a sepsis incluyen inflamación regional, alteraciones microvasculares y alteraciones hemodinámicas que incluyen: shunt glomerular, la activación del reflejo túbulo glomerular, el aumento de la presión intersticial y por ende de la presión intratubular.⁽³²⁾

Los patrones moleculares asociados al daño y los patrones moleculares asociados a patógenos se consideran desencadenantes de la inflamación intersticial a través de la activación de TLR2 y TLR4 en el borde en cepillo de las células epiteliales del túbulo proximal, por otra parte la infiltración leucocitaria al glomérulo, así como la formación de microtrombos intraglomerulares son indicativos de daño endotelial

y en modelos experimentales se ha asociado a una mayor permeabilidad de la barrera de filtración y albuminuria. ⁽²⁷⁾

Las citocinas inflamatorias también promueven la liberación de multímeros de factor de Von Willebrand ultra grandes de las células endoteliales e inhiben la escisión y eliminación de estos agentes protrombóticos por la metaloproteinasa ADAMTS-13, este mecanismo combinado con la lesión endotelial y el desprendimiento del glucocálix por mediadores inflamatorios pueden aumentar la susceptibilidad de los capilares glomerulares y peritubulares a la formación y oclusión de microtrombos y prolongar la exposición de las células epiteliales del túbulo a la inflamación y la hipoxia. ⁽²⁷⁾

La disociación relativa entre el daño tisular y la función renal ampliamente alterada es consistente con los hallazgos en lesión renal aguda asociada a COVID-19. Por lo tanto, la principal diferencia entre la lesión renal aguda inducida por COVID-19 y otros tipos de sepsis, incluida la sepsis viral, parece ser el hallazgo inconsistente de partículas de virus en las células epiteliales combinadas con alteraciones vasculares más prominentes en la lesión renal aguda inducida por COVID-19. Sin embargo, la contribución potencial de la infección viral y las alteraciones vasculares a la disfunción renal aún no se comprende completamente. ⁽²⁷⁾

HIPOXEMIA Y LESION RENAL.

Se define hipoxemia a la inadecuada captación de oxígeno en el pulmón que se manifiesta como presión arterial de oxígeno (PaO_2) por debajo de 60 mm de Hg o una saturación arterial de oxígeno por debajo de 90%, ambos valores relacionados estrechamente a través de la curva de disociación de la hemoglobina y representados también en la fórmula de contenido arterial de oxígeno. ⁽³³⁾

$$\text{Contenido arterial de oxígeno} = 1.34 \times \text{Hb} \times \text{SaO}_2 + (0.003 \times \text{PaO}_2)$$

Es posible observar de esta fórmula que la hipoxemia está relacionada directamente con el contenido arterial de oxígeno cuando la hemoglobina se encuentra en rangos normales.⁽³³⁾

Causas de hipoxemia: podemos enumerar cinco mecanismos fisiopatológicos que producen hipoxemia:⁽³³⁾

1. Hipoventilación
2. Alteración en el equilibrio ventilación-perfusión
3. Shunt cardíaco
4. Alteración de la difusión
5. Disminución de la presión inspirada de oxígeno

En la lesión pulmonar inducida por COVID-19 existe una liberación masiva de citocinas inflamatorias, al ocurrir el fenómeno conocido como piroptosis, una forma de apoptosis mediada por caspasa 1 altamente inflamatoria, que expone sustancias intracelulares al endotelio vascular (ATP, ácidos nucleicos y oligómeros de proteínas de reclutamiento de caspasas, o ASC).⁽³⁴⁾

Estas son reconocidas por las células epiteliales vecinas, las células endoteliales y los macrófagos alveolares, desencadenando la tormenta de citoquinas y quimiocinas proinflamatorias (incluidas IL-6, IL-10, proteína inflamatoria de macrófagos)⁽³⁴⁾

Estas proteínas atraen monocitos, macrófagos y células T al sitio de la infección, promoviendo una mayor inflamación (con la adición de IFN γ producido por las células T) y estableciendo un circuito de retroalimentación proinflamatoria que deriva en la imagen de vidrio esmerilado observada en la tomografía, líneas B y haz de luz en la ecografía pulmonar, con el desarrollo de la hipoxemia.⁽³⁵⁾

Dado que la vasculatura en los alveolos terminales tienen una gran cantidad de colaterales formando un ovillo vascular, la hipoxemia no se manifiesta funcionalmente por el V/Q de cero local, al menos inicialmente esta es la primera

unidad de lesión, por un lado, el intersticio pulmonar inflamado y por otro la trombosis local con hipoxia en una pequeña área del alveolo. ⁽³⁶⁾

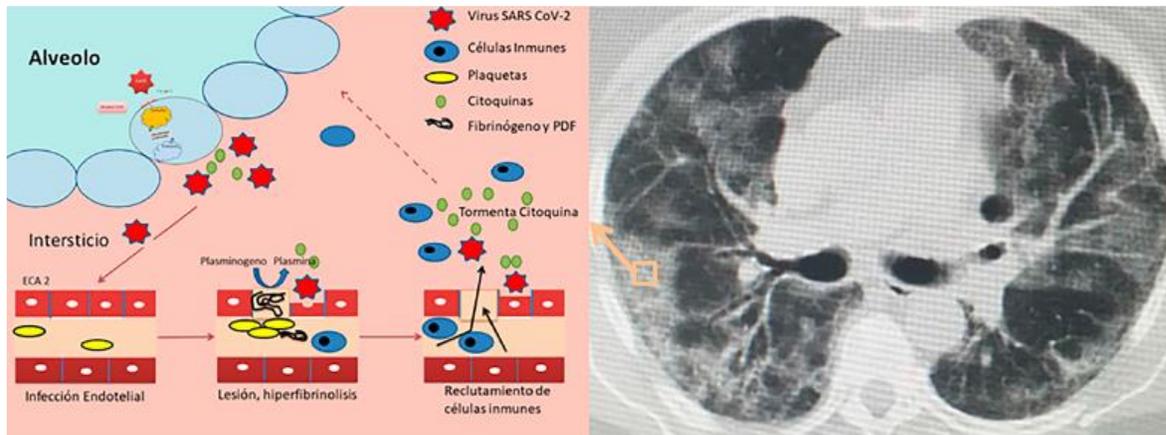


Figura 9. Unidad de lesión inicial de la infección por covid-19. La llegada del virus a los alveolos comienza el ciclo celular luego de la unión a los receptores ECA2. Para alcanzar los ECA2 del endotelio vascular por su paso en el intersticio genera inflamación que aumenta luego de la lesión vascular con formación de trombo local y mayor inflamación intersticial. La tomografía muestra el patrón en vidrio esmerilado. ⁽³⁶⁾

La hipoxemia resistente al uso de oxígeno suplementario invariablemente conducirá a la hipoxia tisular y daño mitocondrial irreversible, por lo que la identificación de la hipoxemia y la aplicación temprana del tratamiento con oxígeno suplementario podría ser una estrategia para reducir el efecto en la incidencia de la lesión renal aguda en pacientes con COVID-19. ⁽³⁷⁾

El riñón es particularmente susceptible a la isquemia y toxinas, dando como resultado vasoconstricción, daño endotelial y activación de procesos inflamatorios; esta susceptibilidad surge de la relación vascular-tubular en la médula renal donde la presión parcial de oxígeno es baja, incluso en un estado basal, haciéndolos más vulnerables a la disminución del flujo sanguíneo renal; el estado proinflamatorio que condiciona la infección por SARS-CoV-2 es el escenario perfecto para condicionar lesión renal aguda y a esta situación se adicionaría el factor de hipoxemia e hipoxia tisular condicionada por la insuficiencia respiratoria

aguda.⁽³⁸⁾

TRATAMIENTO DE LA LESION RENAL AGUDA. IMPACTO DE LA TERAPIA DE REEMPLAZO RENAL

La terapia de reemplazo renal generalmente se inicia para compensar las complicaciones de la lesión renal aguda esto incluye la sobrecarga de líquidos en pacientes con resistencia a los diuréticos, descrita repetidamente como un factor de riesgo importante para el resultado adverso. La corrección temprana de la acumulación de líquido puede ser importante para reducir el daño adicional al pulmón lesionado, sin embargo, no se ha demostrado que el inicio temprano de la terapia de reemplazo renal en pacientes con lesión renal aguda y SDRA graves mejore el resultado.⁽³⁹⁾

La terapia de reemplazo renal generalmente se inicia en la 2da semana de infección en los pacientes críticamente enfermos que ameritaron ingreso a unidad de cuidados intensivos, la indicaciones vigentes sobre el uso de terapia de reemplazo renal en pacientes con lesión renal aguda indican el uso de terapia de reemplazo renal lenta continua sobre la intermitente en pacientes hemodinámicamente inestables, esto debido a la mayor evidencia en el control de la volemia, corrección constante del estado acido-base y electrolitos, así como el lograr mayor estabilidad hemodinámica.⁽⁴⁰⁾

En el caso de pacientes con infección por SARS-CoV-2 y lesión renal aguda, la evidencia del uso de terapia de reemplazo renal continua vs. intermitente es aún insuficiente. Un estudio retrospectivo de 36 pacientes con COVID-19 y lesión renal aguda admitidos a unidad de cuidados intensivos, evidenció menor mortalidad con terapia de reemplazo renal continúa comparado con hemodiálisis intermitente del 54,4% vs. 78% respectivamente.⁽⁴¹⁾

Los criterios a tener en cuenta para el inicio de la terapia de reemplazo renal continua y terapias de purificación sanguínea en paciente con COVID-19

críticamente enfermo son: alteración de marcadores inflamatorios (IL-6/proteína C reactiva/lactato/albumina), escala SOFA alta, biomarcadores de lesión renal aguda tempranos, necesidad de vasopresores, inestabilidad hemodinámica, lesión renal aguda progresiva y nivel de sobrecarga hídrica, en terapia de reemplazo renal continua la dosis aportada definitiva recomendada por las guías KDIGO de entrega mínima es de 20-25 mL/kg/h. ⁽⁴⁰⁾

Partiendo de la teoría del síndrome de liberación de citocinas presentada por los pacientes con COVID-19, se ha propuesto el uso de terapia extracorpórea (hemoperfusión, hemoadsorción y hemofiltración de alto volumen) con el fin de promover la eliminación de las citocinas inflamatorias circulantes y así pasar de un sistema inmune no controlado a uno con mejor capacidad de respuesta e inmunohomeostasis. ⁽⁴²⁾

El objetivo de las terapias extracorpóreas es intervenir en algunos pasos de la desregulación del sistema inmune. La mayoría se enfoca en un solo objetivo, como la remoción de endotoxinas o citocinas. ⁽⁴⁰⁾

Uno de los métodos utilizados para la remoción de citocinas es la hemofiltración de alto volumen, con dosis de ultrafiltración mayor de 50 ml/kg/h, la cual permite eliminación de moléculas hidrofílicas de peso molecular medio, no obstante, no se ha logrado disminuir la mortalidad con el uso de esta terapia, el estudio IVOIRE no logró encontrar una diferencia significativa en la mortalidad entre el grupo de alto volumen (70 ml/kg/h) y el grupo de volumen estándar (35 ml/kg/h). Por lo anterior, aún no hay evidencia para recomendar o contraindicar el uso de esta modalidad de terapia. ⁽⁴³⁾

Otras técnicas de purificación sanguínea son el uso de membranas especializadas de adsorción o de alto corte de remoción para citocinas diseñadas para absorber mediadores inflamatorios que pueden estar relacionados con el síndrome de liberación de citocinas, en el momento se han visto sus beneficios secundarios como disminución de marcadores proinflamatorios, reducción de soporte

vasopresor y tiempos de ventilación mecánica en las series de casos. ⁽⁴⁰⁾

PRONOSTICO

Se conoce previamente la asociación entre lesión renal aguda y el aumento en la mortalidad en paciente hospitalizado y en estado crítico la cual oscila entre una 30-45% de acuerdo con diferentes estudios poblacionales. ⁽⁴⁴⁾

En el 2005, en los pacientes con infección por SARS-CoV, se estableció aumento en la mortalidad en aquellos pacientes que presentaron lesión renal aguda asociada, en el caso de los pacientes con la COVID-19, el estudio publicado por Li et al. sugiere aumento de riesgo de mortalidad de 5.3 veces, mientras en la cohorte de Cheng et al. se estimó una razón de riesgo (HR) de 2.21 comparado con aquellos sin lesión renal aguda. ⁽⁴⁰⁾

Adicionalmente se evidenció aumento de mortalidad en los pacientes con elevación del BUN, creatinina sérica, proteinuria y hematuria, con un HR hasta de 2.51, 3.61, 5 y 8.51 respectivamente. ⁽⁴⁰⁾

La pandemia de COVID-19 provocó aumentos mundiales de la mortalidad y disminuciones en el período de esperanza de vida que no tienen precedentes en los últimos 70 años, tal como se vio en un análisis multivariado de 28 países en donde se analizó la mortalidad estimada y la esperanza de vida, observado una reducción de +/- 7 años en pacientes con COVID-19 ⁽⁴⁵⁾

En un análisis sobre la mortalidad de 81 pacientes se observó que se han perdido más de 20.5 millones de años de vida por COVID-19 en todo el mundo, a partir del 6 de enero del 2021, los años de vida perdidos en los países muy afectados son de 2 a 9 veces la influenza estacional promedio; tres cuartas partes de los años vida perdidos se deben a muertes en edades menores de 75 años y casi un tercio a muertes menores de 55 años; y los hombres han perdido un 45% más de años de vida que las mujeres. ⁽⁴⁶⁾

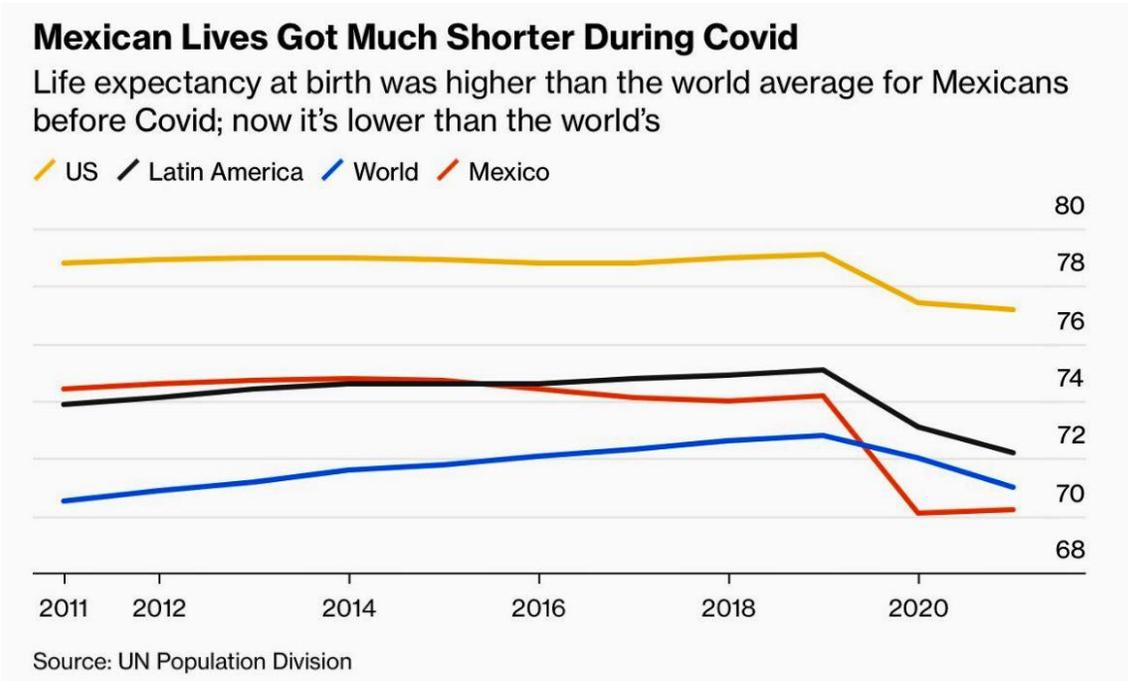


Figura 10. Esperanza de vida de los mexicanos posterior a la infección por COVID-19. ⁽⁴⁶⁾

JUSTIFICACION.

La lesión renal aguda es un síndrome complejo caracterizado por una disminución en la función renal, asociada a múltiples etiologías y mecanismos fisiopatológicos, esta ha sufrido un cambio considerable en los últimos 40 años, pasando de ser una enfermedad de un solo órgano a un enfermedad multisistémica, que se presenta en pacientes críticamente enfermos, impactando de manera directa en el pronóstico de estos, en el contexto de COVID-19 los pacientes que ameritaron ingreso a las Unidades de Cuidados Intensivos, por COVID-Critico, se reporta el desarrollo de hasta en un 40% de lesión renal aguda, impactando de manera negativa en el pronóstico de los mismos, a pesar de que se conocen mecanismos de desarrollo de lesión renal en pacientes con sepsis y choque séptico, en el contexto de covid, aun no se ha determinado que factores de riesgo podrían impactar para el desarrollo de la lesión, se sabe que el propio virus puede ocasionar diversas alteraciones tanto glomerulares como tubulares,

Se informó que el SARS-CoV-2 interactúa con la molécula de la enzima convertidora de angiotensina II humana, que está altamente expresada en los tejidos pulmonares y en los riñones humanos. Además, la inmunotinción mostró que el anticuerpo nucleoproteína del SARS-CoV-2 era positivo en los túbulos, y el examen con microscopio electrónico mostró grupos de partículas similares al coronavirus, con picos distintivos en el epitelio tubular y los podocitos lo que indica que el riñón humano es un potencial objetivo del SARS-CoV-2. Se han reportado diferentes fenotipos histológicos desde necrosis tubular aguda hasta afectación glomerular específica como glomerulopatía colapsante la patogénesis de la IRA durante COVID-19 sigue siendo poco conocida.

Además de la tormenta de citoquinas, la congestión renal relacionada con la insuficiencia ventricular derecha o las interacciones con la ventilación mecánica, la endotelitis puede ser la piedra angular de la afectación de los órganos, y especialmente del riñón, en la neumonía relacionada con el SARS-CoV2.

Hay factores relacionados con el desarrollo de lesión renal aguda en pacientes con sepsis y choque séptico, algunos de ellos son el uso de vasopresores, uso de nefrotóxicos como antibióticos o aines, foco primario de la sepsis o el valor de albumina sérica, sin embargo, en el contexto de covid, aun no se caracterizan cual de estos factores pudieran representar un factor de riesgo para el desarrollo de lesión renal aguda.

El reconocimiento de estos factores podrá poner en alerta a los médicos responsables de estos pacientes, estableciendo maniobras con el fin de anticiparnos al desarrollo de la lesión y tratando de prevenir su presentación, con este estudio se intentará conocer que factores son los que se relacionan con mas frecuencia en el desarrollo de lesión renal aguda en pacientes con Covid-19, críticamente enfermos.

PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA.

El brote de la enfermedad relacionada con el síndrome respiratorio agudo severo (SARS-CoV2) se ha extendido ampliamente durante casi dos años, la pandemia de la enfermedad del nuevo coronavirus 2019 (COVID-19) alcanzó los 248,618,294 millones de infecciones confirmadas y se cobró la vida de más de 5. millones de personas en todo el mundo, actualmente en México se han confirmado cerca de 3, 825 404 casos, con un número de decesos de 289 674 personas, lesión renal aguda (LRA) es frecuente en pacientes con enfermedad por coronavirus 19 (COVID-19) puede observarse en hasta el 40% de los casos (4). La incidencia de IRA varía entre regiones geográficas y entornos clínicos, oscilando entre el 7% y el 57% en pacientes hospitalizados y entre el 19% y el 80% en pacientes en la unidad de cuidados intensivos (UCI). La patogenia de la lesión renal aguda es multifactorial, incluida la posible invasión viral, hipovolemia, inflamación sistémica, exposición a nefrotóxicas, disfunción endotelial, coagulopatía y diafonía de órganos, se han reportado diferentes fenotipos histológicos desde necrosis tubular aguda hasta afectación glomerular específica como glomerulopatía colapsante. La patogénesis de la IRA durante COVID-19 sigue siendo poco conocida. Además de la tormenta de citoquinas, la congestión renal relacionada con la insuficiencia ventricular derecha o las interacciones con la ventilación mecánica, la endotelitis puede ser la piedra angular de la afectación de los órganos, y especialmente del riñón, en la neumonía relacionada con el SARS-CoV2. Todavía hay pocos datos disponibles sobre los factores de riesgo asociados con la aparición de IRA y la relación entre los biomarcadores inflamatorios y la insuficiencia renal. Los factores de riesgo para el desarrollo de LRA incluyen mayor edad, comorbilidades y antecedentes raciales. Sin embargo, sólo unos pocos estudios han examinado el impacto de las terapias relacionadas con COVID sobre el riesgo de progresión de la LRA o los resultados renales a largo plazo más allá del alta hospitalaria en pacientes críticamente enfermos con COVID-19.

Antes esta situación es imperativo responder a dos cuestionamientos:

¿Cuáles son los factores clínicos y bioquímicos que se asocian al desarrollo de lesión renal aguda en pacientes críticamente enfermos?

¿Cuáles son los desenlaces a 90 días de los pacientes que desarrolla lesión renal aguda asociada a COVID-19?

PREGUNTA DE INVESTIGACION.

¿El índice de Kirby se asocia al desarrollo de lesión renal aguda en pacientes Covid-19 crítico?

HIPOTESIS.

El índice de Kirby se asocia al desarrollo de lesión renal aguda en pacientes con Covid-19 crítico

OBJETIVO GENERAL.

Determinar si el Índice de Kirby se asocia al desarrollo de lesión renal aguda en pacientes con Covid-19 crítico del Hospital Central Sur de Alta Especialidad de Petróleos Mexicanos.

OBJETIVOS ESPECIFICOS.

1. Correlacionar las alteraciones bioquímicas (leucocitosis, hipoalbuminemia, linfopenia, valor de RDW, concentración de NGAL.) con el desarrollo de lesión renal aguda en pacientes con diagnóstico de COVID-19 crítico
2. Analizar si guardan relación la presencia de comorbilidades (obesidad, DM2, HTA, neumopatía crónica) con el desarrollo de lesión renal aguda en pacientes con diagnóstico de COVID-19 crítico.
3. Relacionar las características clínicas del paciente (días de ventilación mecánica, uso de vasopresores, uso de antibióticos nefrotóxicos, uso de AINES, días de iniciado los síntomas) con el desarrollo de lesión renal aguda en pacientes con COVID-19 crítico.
4. Estimar la prevalencia de lesión renal aguda en pacientes con COVID-19 crítico en el Hospital Central Sur de Alta Especialidad de Petróleos Mexicanos.
5. Describir los desenlaces clínicos a 90 días de seguimiento de los pacientes que desarrollaron lesión renal aguda asociada a COVID-19 crítico ingresados en la Unidad de Cuidados Intensivos del Hospital Central Sur de Alta Especialidad de Petróleos Mexicanos.

DISEÑO.

TIPO DE INVESTIGACION. Clínica

TIPO DE ESTUDIO. Observacional

CARACTERÍSTICAS DEL ESTUDIO.

- a) Por temporalidad del estudio: Transversal
- b) Por la participación del investigador: Observacional
- c) Por la lectura de los datos: Retrospectivo
- d) Por el análisis de datos: Descriptivo

UNIVERSO DE ESTUDIO

UNIVERSO

Pacientes hospitalizados en el Hospital Central Sur de Alta Especialidad de Petróleos Mexicanos en la Unidad de Cuidados Intensivos en el periodo comprendido entre 01 marzo del 2020- al 01 de enero del 2022 que cuenten con expediente clínico.

UNIDADES DE OBSERVACIÓN

TIPO DE MUESTREO: muestra no probabilística por conveniencia.

TAMAÑO DE MUESTRA. No aplica, se considerarán a todos los pacientes que cumplan con los criterios de inclusión al estudio.

CRITERIOS DE INCLUSIÓN, NO INCLUSIÓN Y ELIMINACIÓN.

CRITERIOS DE INCLUSIÓN

1. Pacientes hospitalizados en el Unidad de Cuidados Intensivos del Hospital Central Sur de Alta Especialidad de Petróleos Mexicanos (HCSAE) con diagnóstico de COVID-19 Critico.
2. Pacientes con reporte de gasometría al ingreso en la Unidad de Cuidados Intensivos del HCSAE
3. Pacientes con diagnóstico de COVID-19 Critico con y sin desarrollo de lesión renal aguda durante la hospitalización en Unidad de Cuidados Intensivos

CRITERIOS DE EXCLUSIÓN

1. Paciente con diagnóstico de COVID-19 critico ingresados a Unidad de Cuidados Intensivos del HCSAE que desarrollaron lesión renal aguda previa a la hospitalización
2. Pacientes que no cuenten con reporte de gasometría al ingreso en la Unidad de Cuidados Intensivos

CRITERIOS DE ELIMINACIÓN

- | |
|---|
| <ol style="list-style-type: none"> 1. Pacientes que no cuenten con expediente clínico electrónico o físico 2. Pacientes con datos clínicos o bioquímicos incompletos. |
|---|

VARIABLES DE ESTUDIO

VARIABLE(S) INDEPENDIENTE(S)

1. Índice de Kirbi al ingreso
2. Presencia de diabetes mellitus
3. Presencia de hipertensión
4. Presencia de neumopatía crónica
5. Presencia de obesidad
6. Uso de aminos presoras
7. Concentración de albumina al ingreso
8. Presencia de leucocitosis al ingreso
9. Presencia de linfopenia al ingreso
10. Presencia de elevación de NGAL al ingreso

VARIABLE(S) DEPENDIENTE(S)

Desarrollo de lesión renal aguda

DEFINICION DE VARIABLES.

Tabla 3. Definición de las variables

<i>Variable</i>	<i>Tipo de Variable y escala de medición</i>	<i>Definición conceptual</i>	<i>Definición operacional</i>	<i>Indicador</i>	<i>Valores</i>
Edad	Cuantitativa continua	Tiempo que devió una persona ciertos animales vegetales (RAE)	Realizar la diferencia entre fecha de nacimiento y fecha de captura de datos	la	Número 0-100 años cumplido al momento de la captura de datos
Sexo	Cualitativa discreta nominal	m. orgánica, masculina o femenina, de animales y plantas. (RAE)	Realizar la diferencia entre hombre y mujer	la	Masculino 0 y 1 femenino

Índice Kirby	de Cuantitativa continua razón	El índice de Kirby o La de PaO ₂ / FiO ₂ se trata de un cociente que mide indirectamente la lesión pulmonar. ⁽²¹⁾	La presión arterial de oxígeno inspirado (PaO ₂ /FiO ₂) ⁽²¹⁾	Leve < 300 mmHg ⁽²¹⁾ Moderado = 200-300 mmHg ⁽²¹⁾ Severo < 100 mmHg ⁽²¹⁾	Leve = 1 Moderado = 2 Severo = 3
Días de ventilación mecánica	de Cuantitativa discreta razón	Periodo comprendido la necesidad de ventilación mecánica y el retiro del ventilador mecánico. ⁽²³⁾	Numero de días comprendido entre el inicio de la ventilación mecánica y el retiro de la misma por cualquier causa. ⁽²³⁾	Numero de días desde el inicio de la ventilación mecánica y el retiro de la misma	0-100
Diabetes	Cualitativa discreta nominal	Grupo de trastornos metabólicos caracterizados por hiperglucemia resultante de los defectos de la secreción o la acción de la insulina, o ambas. ⁽²⁴⁾	Diagnostico previo de diabetes mellitus	Si o No de	0 y 1
Hipertensión	Cualitativa discreta nominal	Presión arterial sistólica (PAS) una persona en consultorio o la clínica es ≥140 mm Hg y/o su presión arterial diastólica (PAD) es ≥90 mm Hg después de exámenes repetidos. ⁽²⁵⁾	Diagnóstico previo de hipertensión	Si o No de	0 y 1
Neumopatía	Cualitativa discreta nominal	f. med. Afcción del pulmón RAE.	Diagnostico previo de neumopatía (asma, EPOC, fibrosis quística,	Si o No de	0 y 1

			neumopatía intestinal)		
Obesidad	Cualitativa discreta nominal	Estado patológico que se caracteriza por un exceso o acumulación excesiva y general de grasa en el cuerpo. OPS.	Diagnostico previo de obesidad	Si o No	0 y 1
Uso de aminas presoras	Cualitativa discreta nominal	Uso de fármacos inotrópicos vasopresores tienen como principal meta mejorar la hemodinamia, decir, la perfusión llenado capilar, gasto urinario y en general el patrón hemodinámico en ese momento. (27)	Uso de aminas opresoras durante su estancia en la Unidad de Cuidados Intensivos	Si o No	0 y 1
Leucocitosis	Cualitativa discreta nominal	Aumento número leucocitos en sangre. RAE	del mayor a 10 000 leucocitos en sangre al ingreso a la Unidad de Cuidados Intensivos	Si o No	0 y 1
Albumina	Cuantitativa continua nominal	f. ... Biol. y Quím. Proteína soluble en agua , característica de la clara de huevos y presente en animales. RAE	Determinación de la concentración de albumina	Normal la hipalbuminemia de	> 4.5mg/dl < 4.5 mg/dl
NGAL	Cuantitativa continua nominal	lipocalina asociada a gelatinasa neutrófilos RAE	Determinación de la concentración serica de NGAL al ingreso o durante su estancia en unidad de cuidados intensivos	Igual o mayor a 20ng/ml	> 20 ang/ml

Linfopenia	Cualitativa discreta nominal	La linfocitopenia es un recuento total de linfocitos < 1.000/mcL (< 109/L) en adultos o < 3.000/mcL (< 309/L) en niños < 2 años. ⁽³⁰⁾	Presencia o ausencia de linfopenia al ingreso a unidad de cuidados intensivos	0 y 1
------------	------------------------------	--	---	-------

OPERACIONALIZACION DE LAS VARIABLES.

Tabla 4. operacionalización de las variables.

Variable	Según naturaleza	Según los valores (continuidad)	Según escala de medición
Sexo	Cualitativa	Discreta	Nominal
Edad	Cuantitativa	Continua	De razón
Índice de Kirbi al ingreso	Cuantitativa	Continua	De razón
Días de ventilación mecánica	Cuantitativa	Discreta	De razón
Presencia de DM2	Cualitativa	Discreta	Nominal
Presencia de HTA	Cualitativa	Discreta	Nominal
Presencia de neumopatía	Cualitativa	Discreta	Nominal
Presencia de obesidad	Cualitativa	Discreta	Nominal
Uso de aminas presoras	Cualitativa	Discreta	Nominal
Concentración de albumina al ingreso	Cuantitativa	Continua	De razón
Presencia de linfopenia	Cualitativa	Continua	Nominal
Presencia de leucocitosis	Cualitativa	Continua	Nominal
Elevación de NGAL al ingreso	Cuantitativa	Continua	Nominal

DM2: Diabetes Mellitus, HTA: hipertensión arterial sistémica, NGAL: Lipolicaina asociada a gelatinasa de neutrofilos.

MATERIALES Y METODOS.

RECOLECCIÓN DE DATOS.

Se realizará la revisión de los expedientes electrónicos y físicos de los pacientes ingresados a cargo de la Unidad de Cuidados Intensivos del Hospital Central Sur de Alta Especialidad con diagnóstico de Covid crítico.

Se realizarán 2 grupos de pacientes: pacientes con diagnóstico de Covid crítico con desarrollo de lesión renal aguda y pacientes con diagnóstico de covid critico sin desarrollo de lesión renal aguda

Mediante una base de datos en programa Excel se vaciarán las variables que se considerarán dentro del análisis estadístico.

Para el manejo de los datos de personales se usaran las iniciales de los pacientes, así como la ficha asignada por el sistema de salud PEMEX, los variables serán capturadas en una base de datos con códigos alfanuméricos, mismos que solo tendrán acceso el investigador principal y el residente encargado de la tesis, se resguardara en memoria portátil exclusiva para el protocolo de investigación y en la computadora personal del residente encargado, una vez analizada la información y redactada para el informe final, esta será borrada de ambos dispositivos para evitar su uso indebido.

RECURSOS Y LOGISTICA.

Mes	Abril				Mayo				Junio				Julio				Agosto				Sept.				Octubre				Nov.				Dic.	
	Semana				Semana				Semana				Semana				Semana				Semana				Semana				Sem					
	1	2	3	4	1	2	3	4	1	2	3	4	1	2	3	4	1	2	3	4	1	2	3	4	1	2	3	4	1	2	3	4	1	2
Pre sen taci on a co mit é de inv esti gac ion																																		

<i>Expediente electrónico</i>	<i>clínico</i>	<i>De acuerdo al número de muestra</i>	0	0
<i>Programa informático Excel</i>			1	0

Recursos Humanos				
Médico residente de imagenología	1	Salario establecido por la impre		
Asesor de tesis: Dr. Mario Alberto Sebastián Díaz	1	Salario establecido por la impre		
		TOTAL		

CONCIDERACIONES ETICAS.

En apego a las normas éticas de la declaración de Helsinki y al artículo 17 del Reglamento de la Ley General de Salud en Materia de Investigación para la Salud, la participación de los pacientes en este estudio conlleva un tipo de riesgo: sin riesgo

Para el manejo de los datos de personales se usarán las iniciales de los pacientes, así como la ficha asignada por el sistema de salud PEMEX, los variables serán capturadas en una base de datos con códigos alfanuméricos, mismos que solo tendrán acceso el investigador principal (Dr. Mario Alberto Sebastián Díaz) y el residente encargado de la tesis (Emmanuel Bejarano Rafael), se resguardara en memoria portátil exclusiva para el protocolo de investigación y en la computadora personal del residente encargado (Emmanuel Bejarano Rafael), una vez analizada la información y redactada para el informe final, esta será borrada de ambos dispositivos para evitar su uso indebido.

RESULTADOS.

Se analizaron un total de 252 pacientes ingresados a la unidad de cuidados intensivos del Hospital Central Sur Alta Especialidad PEMEX en el periodo comprendido entre 01 de enero 2020 y 31 diciembre 2022, las características demográficas de la población se muestran en la tabla 2

Tabla 5. Datos demográficos de la población.

	Total de la población (n= 252)	Desarrollo de lesión renal aguda (n= 194)	Sin desarrollo de lesión renal aguda (n= 58)	p
Masculino ^a	127 (50.4)	104 (81.9)	23 (18.1)	0.062 ¹
Femenino ^a	125 (49.6)	90 (72)	35 (28)	0.062 ¹
Obesidad ^a	162 (64.3)	127 (78.4)	35 (21.6)	0.475 ¹
DM ^a	151 (59.9)	115 (76.2)	36 (23.8)	0.704 ¹
HTA ^a	118 (46.8)	90 (76.3)	28 (23.7)	0.801 ¹
Neumopatía crónica ^a	52 (20.6)	42 (80.8)	10 (19.2)	0.467 ¹
Días de ventilación mecánica < 7 días ^a	205 (81.3)	155 (75.6)	50 (24.4)	0.279 ¹
Días de ventilación mecánica > 7 días ^a	41 (16.3)	35 (85)	6 (14.6)	0.164 ¹
Uso de vasopresores ^a	240 (95.2)	186 (77.5)	54 (22.5)	0.480 ²

Nota. Población dividida de acuerdo con el desarrollo de lesión renal aguda y sin desarrollo de lesión renal aguda, basada en la definición AKIN,. DM diabetes mellitus, HTA hipertensión arterial sistémica. ^a

Se expresa en número y porcentaje dentro de la columna, ¹Chi-cuadrado de

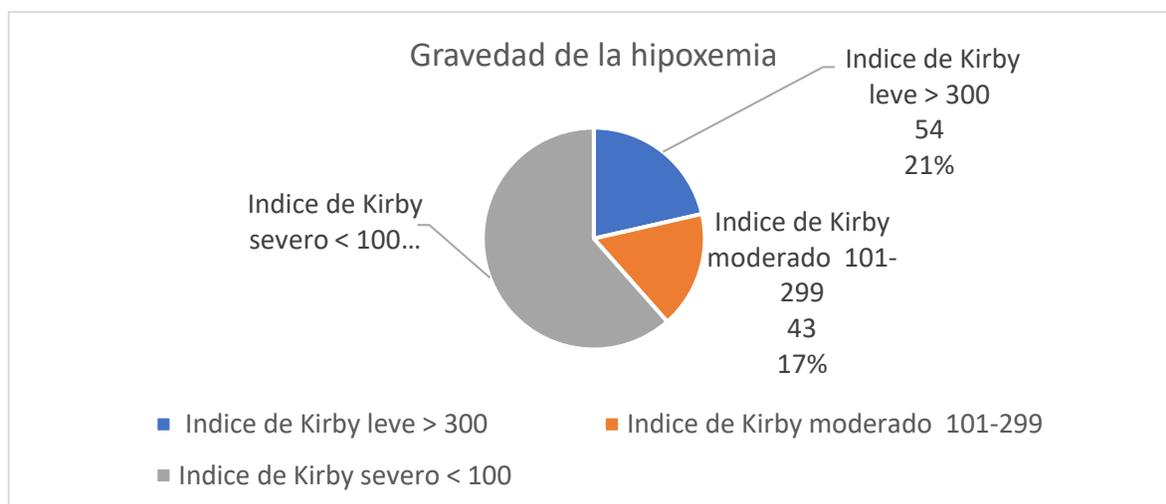
La edad promedio de la población fue de 62 años (28-95), del total de la población 127 eran del sexo masculino que correspondió al 50.4% de la población estudiada y 125 eran del sexo femenino correspondiendo el 49.6% de la población estudiada. Se tomaron en cuenta parámetros gasométricos al ingreso a la unidad de cuidados intensivos siendo la presión parcial de oxígeno (pO₂) promedio de 60mmHg con una fracción inspirada de oxígeno (FiO₂) promedio de 38.5%, aplicando la fórmula de Kirby para estadificar la gravedad de la hipoxemia el promedio fue de 186 correspondiente a una hipoxemia moderada, de los 252 pacientes que ingresaron a unidad de cuidados intensivos: 54 pacientes que correspondieron al 21.4% del total de la población presentaban un índice de Kirby mayor a 300 clasificándose como hipoxemia leve, 43 pacientes que correspondieron al 17.1% de la población, presentaban un índice de Kirby entre 101 y 299, clasificándose como hipoxemia moderada y 155 pacientes, que correspondieron al 61.5% de la población, presentaban un índice de Kirby menor a 100, clasificándose como hipoxemia severa, como se muestra en la gráfica 1. En la tabla 3 se resumen los parámetros gasométricos de ingreso de los pacientes con diagnóstico de COVID-19 crítico que ameritaron terapia de reemplazo renal

Tabla 7. Parámetros de gasométricos de ingreso a unidad de cuidados intensivos de pacientes con diagnóstico de COVID-19 crítico

	Total de la población (n= 252)	Desarrollo de lesión aguda renal (n= 194)	Sin desarrollo de lesión renal aguda (n= 58)	p
Kirby leve (> 300) ^a	54 (21.4)	40 (74.1)	14 (25.9)	0.567 ¹
Kirby moderado (<299-101) ^a	43 (17.1)	27 (68.2)	16 (37.2)	0.015 ¹
Kirby severo (<100)	155 (61.5)	126 (81.8)	29 (18.2)	0.022 ¹

^a

^a Se expresa en número y porcentaje dentro de la columna, ¹ Chi-cuadrado de Pearson



Grafica 1. distribución de los pacientes de acuerdo con el grado de hipoxemia de ingreso a unidad de cuidados intensivos.

La creatinina promedio a momento del ingreso a la unida de cuidados intensivos fue de 0.9 mg/dl, correspondiendo a una tasa de filtrado glomerular calculada por formula de CKD-EPI promedio para el sexo masculino de 96.6ml/min/1.73 y para el sexo femenino de 72.3ml/min/1.73.

En la tabla 4 se resumen los parámetros bioquímicos de ingreso y NGAL urinario de los pacientes ingresados a unidad de cuidados intensivos con diagnóstico de COVID-19 crítico.

Tabla 8.. Parámetros de bioquímicos de ingreso a unidad de cuidados intensivos de pacientes con diagnóstico de COVID-19 critico

	Total de la población (n= 252)	Desarrollo de lesión renal aguda (n= 194)	Sin desarrollo de lesión renal aguda (n= 58)	p
Leucocitosis ^a	119 (47.2)	96 (80.7)	23 (19.3)	0.188 ¹
Hipoalbuminemia	106 (42.1)	85 (80.2)	21 (19.8)	0.303 ¹

a

Linfopenia ^a	237 (94)	186 (78.5)	51 (21.5)	0.050 ²
NGAL < 75 ^a	28 (11.1)	21 (75)	7 (25)	0.791 ¹
NGAL > 75 ^a	223 (88.5)	194 (77)	58 (23)	0.879 ¹
Proteína reactiva < 10 mg/dl	C 22 (8.7)	15 (68.2)	7 (31.8)	0.305 ¹

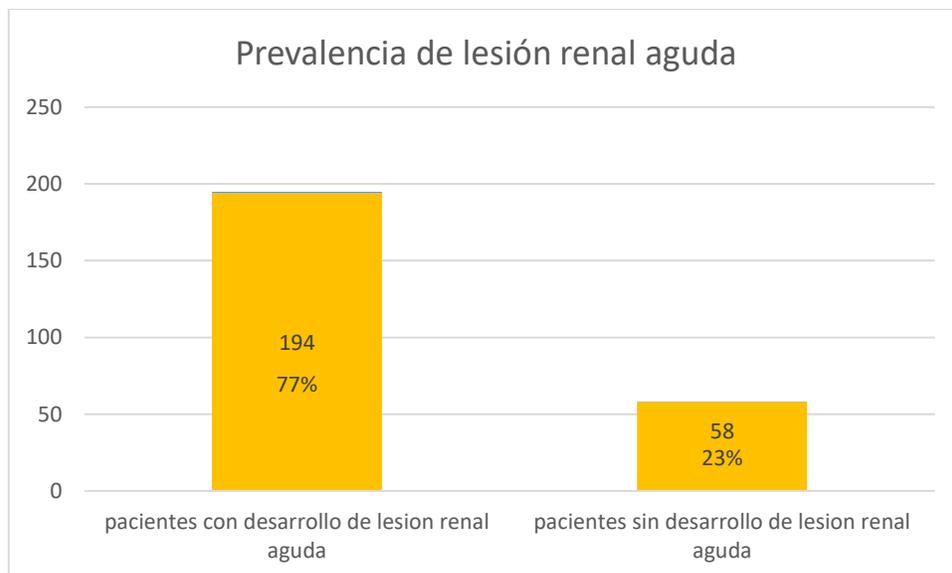
a

Proteína reactiva > 10 mg/dl	C 230 (91.3)	179 (77.8)	51 (23)	0.305 ¹
------------------------------	--------------	------------	---------	--------------------

a

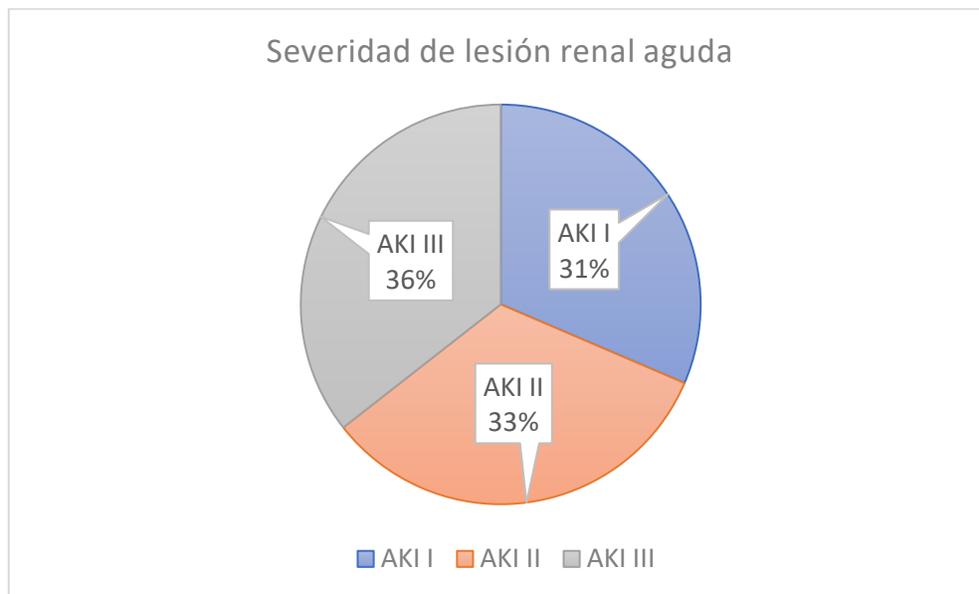
NGAL: Lipocalina asociada a la Gelatinasa de neutrofilos,^a Se expresa en número y porcentaje dentro de la columna,¹ Chi-cuadrado de Pearson, ² Prueba exacta de Fisher.

Del total de pacientes que se ingresaron a la unidad de cuidados intensivos 194 pacientes desarrollaron algún grado de lesión renal aguda durante su hospitalización en la unidad de cuidados intensivos, esto corresponde a una prevalencia de lesión renal aguda del 77% del total de la población estudiada.



Grafica 2. Prevalencia de lesión renal aguda de los pacientes ingresado a unidad de cuidados intensivos secundario a COVID-19 crítico.

De los pacientes que desarrollaron lesión renal aguda se clasificaron de acuerdo a la clasificación AKIN en tipo I, tipo II y tipo III con respecto a la elevación de creatinina o disminución de los volúmenes urinarios encontrando lo siguiente: de los 194 pacientes que desarrollaron algún grado de lesión, 61 pacientes desarrollaron lesión renal aguda AKIN I que corresponde al 31.4% de la población, 64 pacientes desarrollaron lesión renal aguda AKIN II que corresponde al 33% de la población y 69 pacientes desarrollaron lesión renal aguda AKIN III que corresponde al 35.6% de la población estudiada.



Grafica 3. Distribución de la lesión renal aguda según criterios AKIN

De los pacientes que desarrollaron lesión renal aguda a 61 pacientes se les inicio terapia de reemplazo renal, siendo la hemodiálisis intermitente la modalidad de terapia de reemplazo utilizada en el 100% de pacientes en esta unidad hospitalaria. En el análisis bivariado que se muestra en la tabla 2 se analizaron los factores de riesgo que se asociaron al desarrollo de lesión renal aguda en la población estudiada.

Tabla 9. Análisis bivariado de factores de riesgo para lesión renal aguda

	OR	Significancia	IC 95%
Kirby leve > 300	1.050	0.567 ¹	0.882-1.250
Kirby moderado 101-299	1.273	0.015 ¹	1.001-1.618
Kirby severo < 100	1.684	0.022 ¹	1.075-2.636
Leucocitosis *	0.913	0.188 ¹	0.799-1.045
Hipoalbuminemia *	0.931	0.303 ¹	0.814-1.064
Linfopenia ***	2.160	0.050 ²	1.198-3.924
NGAL < 75	1.030	0.791 ¹	0.822-1.290
NGAL > 75	0.984	0.879 ¹	0.791-1.222
Obesidad	0.950	0.475 ¹	0.821-1.098
DM	1.027	0.704 ¹	0.896-1.177
HTA	1.018	0.801 ¹	0.889-1.165
neumopatía crónica	0.941	0.467 ¹	0.807-1.097
Días de ventilación mecánica < 7 días	1.097	0.279 ¹	0.944-1.276
días de ventilación mecánica > 7 días	0.883	0.164 ¹	0.761-1.024
Uso de vasopresores	0.860	0.480 ²	0.573-1.291
PCR < 10mg/dl	1.141	0.305 ¹	0.851-1.531
PCR > 10mg/dl	0.876	0.305 ¹	0.653-1.175

NGAL: Lipocalina asociada a la Gelatinasa de neutrofilos, DM diabetes mellitus, HTA hipertensión arterial sistémica OR Odds ratio, IC intervalo de confianza, * leucocitosis se definió como un valor mayor de 12 000 leucocitos en sangre periférica, ** hipoalbuminemia se definió como concentración de albumina sérica menor a 3.5 gr/dl, *** linfopenia conteo de linfocitos totales < 1000 en sangre

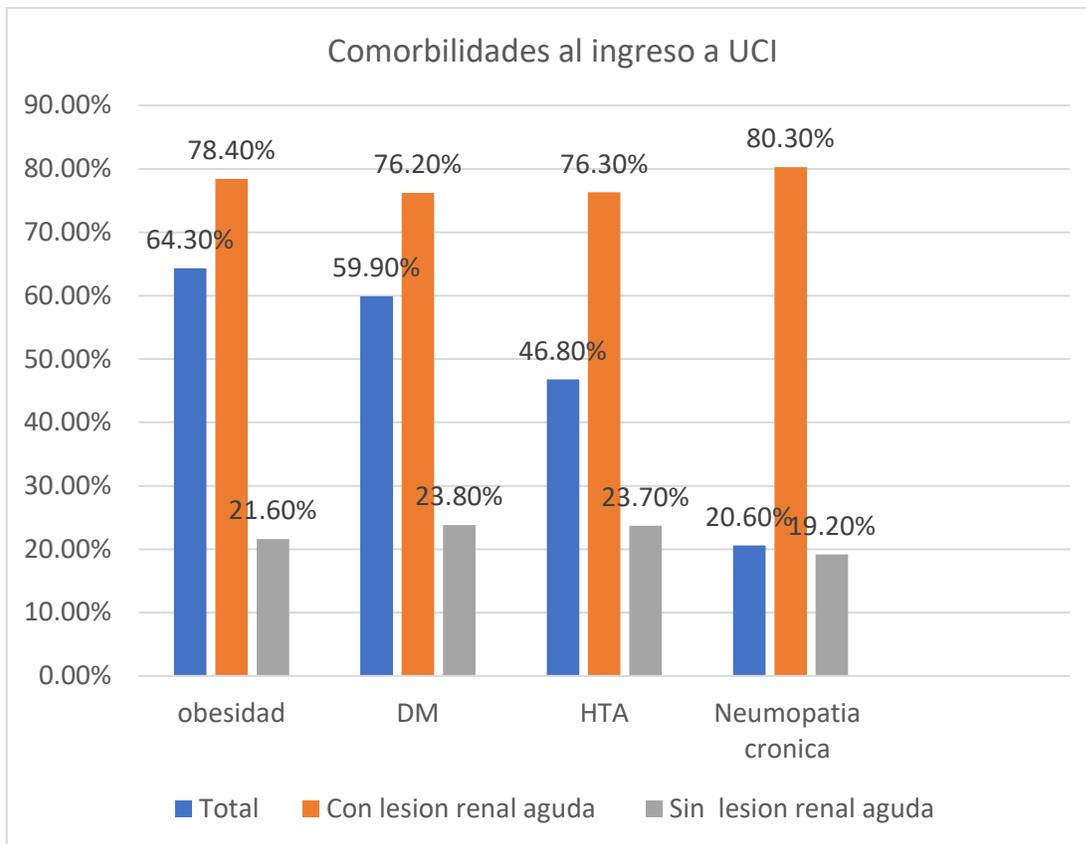
periférica, , ¹Chi-cuadrado de Pearson, ² Prueba exacta de Fisher.

Se encontró que los pacientes que ingresaron con hipoxemia moderada manifestada con un índice de Kirby entre 101 y 299 a la unidad de cuidados intensivos se asoció a un incremento del riesgo de desarrollar de lesión renal aguda de 1.273 veces, con una p de 0.015 y un IC 95% (1.001-1.618). con un incremento del riesgo relativo de 27%

Los pacientes que ingresaron con hipoxemia severa manifestada con un índice de Kirby menor a 100 a la unidad de cuidados intensivos se asoció a un incremento del riesgo de desarrollar de lesión renal aguda de 1.684 veces, con una p de 0.022 y un IC 95% (1.075-2.636), con un incremento de riesgo relativo del 68%.

Los pacientes que ingresaron a unidad de cuidados intensivos con linfopenia, definida como un conteo de linfocitos totales en sangre periférica menor a 1000 linfocitos, se asocio a un incremento del riesgo de desarrollar lesión renal aguda de 2.160, con un p de 0.050 y un IC 95% (1.198-3.924), con un incremento del riesgo relativo del 1.16%.

De la población estudiada el 64.3% (162) de los pacientes presentaban como comorbilidad asociada la obesidad, de estos el 78.4% (127) pacientes desarrollaron algún grado de lesión renal aguda, 46.8%(118) pacientes estaban diagnosticados de hipertensión arterial sistémica, desarrollando lesión renal aguda el 76.3%, el 59.9% (151) tenía el diagnostico de diabetes mellitus, de los cuales 76.2% (115) desarrollo lesión renal aguda y 20.6% tenían el diagnostico de neumopatía crónica, de los cuales el 80.8% (42) desarrollo algún grado de lesión renal aguda.



Grafica 4. Distribución de comorbilidades presentadas al momento del ingreso a unidad de cuidados intensivos de los pacientes con COVID-19 crítico.

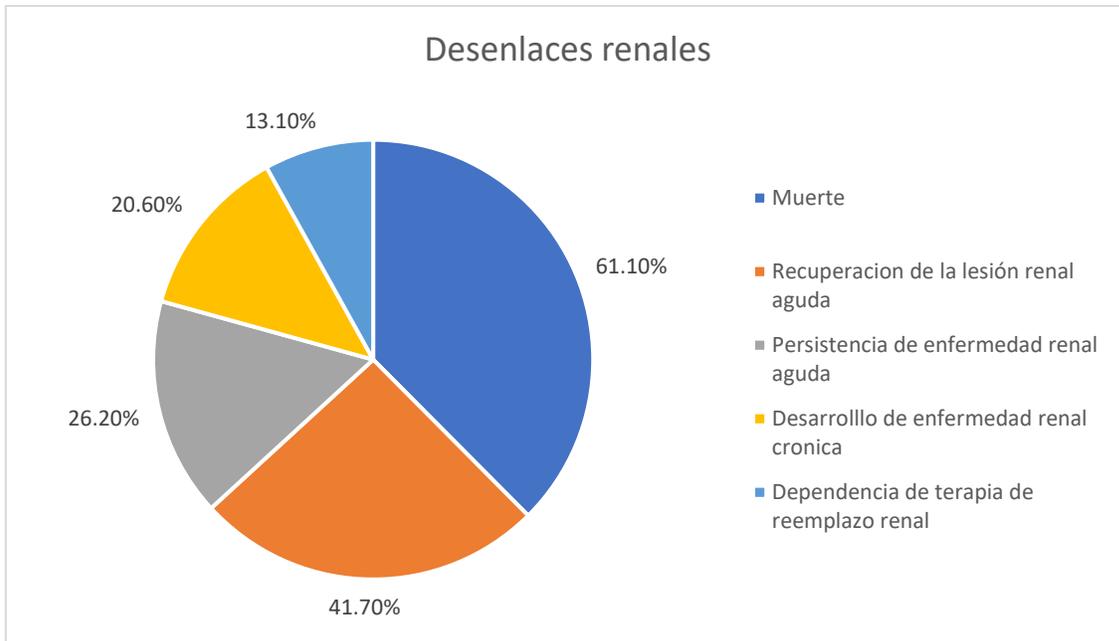
La mortalidad de los pacientes ingresados a la unidad de cuidados intensivos con diagnóstico de COVID-19 crítico fue 61.1% (154) de los cuales el 79.2% (122) presento algún grado de lesión renal aguda durante su estancia en UCI.

En cuanto a los desenlaces renales de los pacientes que desarrollaron lesión renal aguda la recuperación total de la función renal fue del 41.7% (105) de los pacientes, el 26.2% (66) se mantuvo en enfermedad renal aguda, el 20.6% desarrollo enfermedad renal crónica y el 13.1% presento dependencia de terapia de reemplazo renal al momento del alta de la unidad de cuidados intensivos.

Tabla 10. Desenlaces renales de pacientes que desarrollaron lesión renal aguda con diagnóstico de COVID-19 crítico.

	Total de la población (n= 252)	Desarrollo de lesión renal aguda (n= 194)	Sin desarrollo de lesión renal aguda (n= 58)	p
Inicio de terapia de reemplazo renal ^a	61 (24.2)	61 (100)	0 (0)	0.078 ¹
Recuperación de lesión renal aguda ^a	105 (41.7)	105 (100)	0 (0)	0.390 ¹
Persistencia de enfermedad renal aguda ^a	66 (26.2)	66 (100)	0 (0)	0.456 ¹
Enfermedad renal crónica ^a	52 (20.6)	52 (100)	0 (0)	0.066 ¹
Dependencia de terapia de reemplazo renal ^a	33 (13.1)	33 (100)	0 (0)	0.286 ¹
Muerte ^a	154 (61.1)	122 (79.2)	32 (20.8)	0.290 ¹

^a Se expresa en número y porcentaje dentro de la columna, ¹ Chi-cuadrado de Pearson



Grafica 5. Desenlaces renales de los pacientes ingresados a unidad de cuidados intensivos con diagnóstico de COVID-19 crítico.

DISCUSIÓN

Se realizó un estudio correlacional, analítico, observacional, transversal, descriptivo donde se analizaron los factores de riesgo para el desarrollo de lesión renal aguda en pacientes COVID-19 críticamente enfermos que ingresaron a la unidad de cuidados intensivos, del Hospital Central Sur De Alta Especialidad, PEMEX.

Nuestra población incluyó pacientes que ameritaron el ingreso a la unidad de cuidados intensivos, con diagnóstico de COVID-19 crítico en el periodo comprendido entre 01 de enero 2020 y 31 de diciembre del 2023.

El brote de la enfermedad relacionada con el síndrome respiratorio agudo severo (SARS-CoV2) se ha extendido ampliamente durante casi dos años, la pandemia de la enfermedad del nuevo coronavirus 2019 (COVID-19) alcanzó los 248,618,294 millones de infecciones confirmadas y se cobró la vida de más de 15 millones de personas en todo el mundo. ⁽¹⁾

Actualmente en México se han confirmado cerca de 7 627 255 casos, casos sospechosos 827 927, con un número de decesos de 334 240 personas, pacientes recuperados 6 879 347 pacientes, el 53.6% de ellos son del sexo masculino y 46.35 del sexo femenino, la proporción de pacientes hospitalizados es del 9.58%, recibiendo un manejo ambulatorio 90.42% de los pacientes. ⁽⁴⁷⁾

Se incluyó un total de 252 pacientes que fueron ingresados a la unidad de cuidados intensivos, con el diagnóstico de COVID-19 crítico, se definió COVID crítico a la presencia de un cuadro clínico caracterizado por la presencia de neumonía, con la presencia de al menos uno de los siguientes criterios: frecuencia respiratoria mayor a 30 respiraciones por minuto, síndrome de dificultad respiratoria grave (definida por la presencia de una relación de la presión parcial de oxígeno (pO_2) y la fracción inspirada de oxígeno (FiO_2) (índice de Kirby) menor a 100, y una saturación SpO_2 inferior al 90% al aire ambiente ⁽⁷⁾

Del total de la población estudiada 127 pacientes eran del sexo masculino que correspondió al 50.4% y 125 pacientes eran del sexo femenino correspondiente al 49.6% esta proporción de pacientes semeja la afectación por genero de los pacientes con diagnóstico de COVID-19, siendo el sexo masculino con una proporción del 53.65% el más afectado, según la última actualización epidemiológica.⁽⁴⁷⁾

Se desconoce por que el sexo masculino es el que mas se ve afectado en la infección por COVID-19, entre los adultos de 40 a 49 años, los hombres representan el 69% de las muertes por COVID-19; y en el grupo de 50 a 64 años, representan el 66% de las muertes. Los datos de los CDC indican que los hombres de todas las edades también tienen más probabilidades que las mujeres de necesitar terapia intensiva o respiración mecánica una vez que están hospitalizados por COVID-19. A nivel mundial, por cada 10 mujeres que ingresan a la unidad de cuidados intensivos, 18 hombres ingresan a causa del coronavirus, la mortalidad también es mayor en el grupo del sexo masculino comparado con el femenino.

Iwasaki y sus colegas observaron algunas diferencias importantes en la respuesta biológica de los hombres y las mujeres ante la enfermedad, los hombres presentaban una respuesta inmunitaria mas deficiente, relacionada con los linfocitos T, precipitando el poco control de la infección viral, esta activación de los linfocitos T deficiente pudiera explicar la diferencia del índice de mortalidad entre hombres y mujeres, por otra parte la concentración de citocinas proinflamatorias también fue mayor en sexo masculino comparado con el sexo femenino, precipitando un síndrome de liberación de citocinas de mayor gravedad.⁽⁴⁸⁾

La edad promedio de nuestros pacientes que ingresaron a unidad de cuidados intensivos fue de 62 años, la población atendida en el Hospital Central Sur es una población longeva, por ende nuestro grueso de la población atendida se ubico entre la 6ta y 7ma década de la vida, esto podría explicar la alta tasa de mortalidad de nuestros pacientes.

La enfermedad renal crónica, la enfermedad cardiovascular, la hipertensión arterial y la Diabetes Mellitus están entre las comorbilidades que mayor riesgo implican para una presentación clínica grave en pacientes con COVID-19, seguidas en importancia por las inmunodeficiencias, tabaquismo, enfermedad respiratoria crónica y enfermedad hepática crónica, en un análisis donde fueron incluidos 13 estudios para un total de 99 817 pacientes se obtuvieron los efectos globales para la hipertensión arterial (RP: 4,05; IC 95 %: 3,45- 4,74), enfermedad cardiovascular (RP: 4,39; IC 95 %: 3,29-5,87), Diabetes Mellitus (RP: 3,53; IC 95 %: 2,79-4,47), hábito de fumar (RP: 2,87; IC 95 %: 1,81-4,54), enfermedades respiratoria (RP: 2,73; IC 95 %: 2,55-2,94), renal (RP: 5,60; IC 95 %: 4,13- 7,60) y hepática crónicas (RP: 1,98 (IC 95 %: 1,08- 3,64) e inmunodeficiencias (RP: 2,90; IC 95 %: 2,06-4,09), en pacientes graves en comparación con pacientes no graves. ⁽¹²⁾

De la población estudiada el 64.3% (162) de los pacientes presentaban como comorbilidad asociada la obesidad, de estos el 78.4% (127) pacientes desarrollaron algún grado de lesión renal aguda, 46.8%(118) pacientes estaban diagnosticados de hipertensión arterial sistémica, desarrollando lesión renal aguda el 76.3%, el 59.9% (151) tenía el diagnóstico de diabetes mellitus, de los cuales 76.2% (115) desarrollo lesión renal aguda y 20.6% tenían el diagnóstico de neumopatía crónica, de los cuales el 80.8% (42) desarrollo algún grado de lesión renal aguda.

La hipoxemia a la inadecuada captación de oxígeno en el pulmón que se manifiesta como presión arterial de oxígeno (PaO_2) por debajo de 60 mm de Hg o una saturación arterial de oxígeno por debajo de 90%, ambos valores relacionados estrechamente a través de la curva de disociación de la hemoglobina y representados también en la fórmula de contenido arterial de oxígeno. ⁽³³⁾

La hipoxemia severa es una de las complicaciones más comunes entre los pacientes críticamente enfermos la enfermedad grave puede presentarse como una neumonía grave y síndrome de dificultad respiratoria aguda (SDRA), que se informa en el 60 % -70 % de los pacientes, según la American European Consensus

Conference (AECC) de 1994, los criterios de diagnóstico para síndrome de dificultad respiratoria aguda (SDRA) requieren un inicio agudo de la enfermedad, una radiografía de tórax que demuestre infiltrados pulmonares bilaterales, disfunción ventricular izquierda significativa e índice $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2 \leq 200$ para SDRA.

(49)

El riñón es particularmente susceptible a la isquemia y toxinas, dando como resultado vasoconstricción, daño endotelial y activación de procesos inflamatorios; esta susceptibilidad surge de la relación vascular-tubular en la médula renal donde la presión parcial de oxígeno es baja, incluso en un estado basal, haciéndolos más vulnerables a la disminución del flujo sanguíneo renal; el estado proinflamatorio que condiciona la infección por SARS-CoV-2 es el escenario perfecto para condicionar lesión renal aguda y a esta situación se adicionaría el factor de hipoxemia e hipoxia tisular condicionada por la insuficiencia respiratoria aguda. (58)

En nuestro estudio se tomaron en cuenta parámetros gasométricos al ingreso a la unidad de cuidados intensivos siendo la presión parcial de oxígeno (pO_2) promedio de 60mmHg con una fracción inspirada de oxígeno (FiO_2) promedio de 38.5%, aplicando la fórmula de Kirby para estadificar la gravedad de la hipoxemia el promedio fue de 186 correspondiente a una hipoxemia moderada, de los 252 pacientes que ingresaron a unidad de cuidados intensivos: 54 pacientes que correspondieron al 21.4% del total de la población presentaban un índice de Kirby mayor a 300 clasificándose como hipoxemia leve, 43 pacientes que correspondieron al 17.1% de la población, presentaban un índice de Kirby entre 101 y 299, clasificándose como hipoxemia moderada y 155 pacientes, que correspondieron al 61.5% de la población, presentaban un índice de Kirby menor a 100, clasificándose como hipoxemia severa.

La hipoxemia en pacientes bajo ventilación mecánica por COVID-19 se debe a dos causas: aumento de cortocircuitos pulmonares y desequilibrio de la ventilación/perfusión pulmonar. Los factores más importantes en ventilación

mecánica en su evolución cronológica para evitar eventos no deseados son mantener una DP menor a 13 y un volumen tidal menor a 7.5 mL/kg. ⁽⁵⁰⁾

Se encontró que los pacientes que ingresaron con hipoxemia moderada manifestada con un índice de Kirby entre 101 y 299 a la unidad de cuidados intensivos se asoció a un incremento del riesgo de desarrollar de lesión renal aguda de 1.273 veces, con una p de 0.015 y un IC 95% (1.001-1.618). con un incremento del riesgo relativo de 27%

Los pacientes que ingresaron con hipoxemia severa manifestada con un índice de Kirby menor a 100 a la unidad de cuidados intensivos se asoció a un incremento del riesgo de desarrollar de lesión renal aguda de 1.684 veces, con una p de 0.022 y un IC 95% (1.075-2.636), con un incremento de riesgo relativo del 68%.

en nuestro estudio el 100% de los pacientes requirieron de apoyo mecánico ventilatorio en promedio por 5 días, dividimos a nuestra población entre aquellos que requirieron menos de 7 días de ventilación mecánica con un total de 205 pacientes que representaron el 81.3% de los pacientes, de estos 155 que corresponden a una 756% desarrollaron algún grado de lesión renal aguda, mientras que los pacientes que requirieron mas de 7 días de apoyo mecánico ventilatorio fueron 41 representando un 16.3% de la población, de los cuales el 85% que correspondieron a 35 pacientes desarrollaron algún grado de lesión renal aguda.

Los pacientes ingresados en el contexto de una enfermedad critica presentan un riesgo de falla multiorganica que va desde el 10-35% dependiendo de la población estudiada, una de las complicaciones más frecuentes de los pacientes COVID-19 n estado crítico es la presencia de lesión renal aguda que dependiendo de la definición que se emplee será la incidencia reportada en las diferentes series.

La incidencia de lesión renal aguda en pacientes con COVID-19 es muy variable, dependiendo de la población estudiada, en las publicaciones iniciales se reportó una incidencia entre el 3-19%. ⁽¹⁷⁾

En pacientes críticamente enfermos con COVID-19, la incidencia es entre un 20-40% de los pacientes ingresados en unidad de cuidados intensivos, y se el desarrollo de lesión renal aguda es considerado como un marcador de gravedad de la enfermedad y un factor pronóstico negativo para la supervivencia. ⁽¹⁷⁾

En este estudio del total de pacientes que se ingresaron a la unidad de cuidados intensivos 194 pacientes desarrollaron algún grado de lesión renal aguda durante su hospitalización en la unidad de cuidados intensivos, esto corresponde a una prevalencia de lesión renal aguda del 77% del total de la población estudiada.

De los pacientes que desarrollaron lesión renal aguda se clasificaron de acuerdo a la clasificación AKIN en tipo I, tipo II y tipo III con respecto a la elevación de creatinina o disminución de los volúmenes urinarios encontrando lo siguiente: de los 194 pacientes que desarrollaron algún grado de lesión, 61 pacientes desarrollaron lesión renal aguda AKIN I que corresponde al 31.4% de la población, 64 pacientes desarrollaron lesión renal aguda AKIN II que corresponde al 33% de la población y 69 pacientes desarrollaron lesión renal aguda AKIN III que corresponde al 35.6% de la población estudiada.

Existen múltiples razones por la que la función renal pueda verse alterada, incluyendo la hipoxemia severa, el estado de hipercoagulabilidad, el síndrome de liberación de citocinas, factores relacionados con el uso de medicamentos nefrotóxicos, contracción de volumen, por otra parte el riñón humano es un blanco principal de la infección por SARS-COV-2 se ha observado una fuerte deposición del complemento C5b-9 (complejo de ataque a la membrana) en los túbulos renales, lo que sugiere la activación de la vía del complemento, una interacción entre la hiperactividad de la angiotensina II, las vías inmunes y del complemento innatas/adaptativas y el sistema de coagulación podría influir en la gravedad y los resultados de la lesión renal aguda. ⁽²³⁾

La agregación de eritrocitos inducida por inflamación (determinada por la elevación de la velocidad de sedimentación globular) y la patología mediada por

la liberación del grupo hemo, pueden empeorar el estrés oxidativo, la inflamación y la activación del complemento, agravando la lesión microvascular. ⁽²²⁾

Estos hallazgos se correlacionan con los observados en biopsias de pulmón de pacientes cuya causa de muerte fue COVID-19 crítico en donde se encontró que todos los casos presentaron fase exudativa y proliferativa de daño alveolar, el cual incluía: congestión capilar (100%), necrosis de los neumocitos (100%), membranas hialinas (33%), edema intersticial e intraalveolar (37%), hiperplasia de los neumocitos tipo 2 (100%), metaplasia escamosa con atipia (21%) y trombosis (33%). Los pacientes con COVID-19 presentan lesión endotelial, asociada con la presencia intracelular del virus que causa ruptura de la membrana celular. Existe microtrombosis de los capilares alveolares y microangiopatía. El infiltrado inflamatorio (100%) se compone principalmente de macrófagos en la membrana alveolar y linfocitos en el intersticio. ⁽⁵⁰⁾

Se conoce previamente la asociación entre lesión renal aguda y el aumento en la mortalidad en paciente hospitalizado y en estado crítico la cual oscila entre una 30-45% de acuerdo con diferentes estudios poblacionales. ⁽⁴⁴⁾

En el 2005, en los pacientes con infección por SARS-CoV, se estableció aumento en la mortalidad en aquellos pacientes que presentaron lesión renal aguda asociada, en el caso de los pacientes con la COVID-19, el estudio publicado por Li et al. sugiere aumento de riesgo de mortalidad de 5.3 veces, mientras en la cohorte de Cheng et al. se estimó una razón de riesgo (HR) de 2.21 comparado con aquellos sin lesión renal aguda. ⁽⁴⁰⁾

En nuestra población la mortalidad de los pacientes ingresados a la unidad de cuidados intensivos con diagnóstico de COVID-19 crítico fue 61.1% (154) de los cuales el 79.2% (122) presento algún grado de lesión renal aguda durante su estancia en UCI.

El porcentaje de requerimiento de TRS en el paciente crítico por COVID-19 oscila entre el 20% en la serie china con TCRR y el 31%, sin especificar si la técnica era continua o intermitente en la cohorte americana. ⁽⁵¹⁾

De los pacientes que desarrollaron lesión renal aguda a 61 (24.2%) pacientes se les inicio terapia de reemplazo renal, siendo la hemodiálisis intermitente la modalidad de terapia de reemplazo utilizada en el 100% de pacientes en esta unidad hospitalaria.

En cuanto a los desenlaces renales de los pacientes que desarrollaron lesión renal aguda la recuperación total de la función renal fue del 41.7% (105) de los pacientes, el 26.2% (66) se mantuvo en enfermedad renal aguda, el 20.6% desarrollo enfermedad renal crónica y el 13.1% presento dependencia de terapia de reemplazo renal al momento del alta de la unidad de cuidados intensivos.

CONCLUSIONES.

El objetivo de este trabajo fue determinar si la hipoxemia, evaluada mediante el índice de Kirby (relación que existe entre la presión parcial de oxígeno y la fracción inspirada de oxígeno (PaO_2/FiO_2)) se relaciona con el desarrollo de lesión renal aguda, en pacientes que fueron admitidos a la unidad de cuidados intensivos con diagnóstico de COVID-19 crítico.

El índice de Kirby nos ayuda a determinar de manera indirecta el grado de lesión pulmonar y establece en cierta manera un pronóstico de los pacientes que desarrollan síndrome de distress respiratorio agudo, por otra parte, al tener la factibilidad de ser aplicado a la cabecera del paciente, nos permite estadificar el grado de lesión pulmonar de una manera rápida y objetiva, permitiendo adelantar maniobras que mejoren el pronóstico del paciente.

El brote de la enfermedad relacionada con el síndrome respiratorio agudo severo (SARS-CoV2) se ha extendido ampliamente durante casi 4 años, en México el primer caso reportado de infección asociada a COVID-19 fue el 28 de febrero del 2020 y a la fecha se han confirmado más de 7 627 255, causando el deceso de 334 240 personas de manera directa.

La invasión viral a los neumocitos desencadena una serie de respuestas inmunológicas que concluyen en la activación de linfocitos y la liberación de una gran cantidad de interleucinas que llevan al desarrollo del síndrome de liberación de citocinas, cuyo desenlace es la activación de las vías de defensa innata y adquirida, presentando una exageración de la respuesta inmunológica del huésped y ocasionando los efectos clínicos en los diferentes órganos y sistemas del organismo.

La presentación clínica principal es la afectación respiratoria, que en el 90% de los casos se manifiesta con síntomas leves, en el 10% de las ocasiones los síntomas son de moderados a severos y hasta en el 1% de las ocasiones con necesidad de

cuidados intensivos, es conocida la alta tasa de complicaciones de los pacientes críticamente enfermos, en donde el riesgo de presentar falla multiorganica aumenta y dentro de la cual esta la lesión renal aguda que al presentarse aumenta la probabilidad de muerte.

La población estudiada fueron los pacientes admitidos en la unidad de cuidados intensivos del Hospital Central Sur de Alta Especialidad, analizando parámetros gasométricos, bioquímicos y comorbilidades presentes al ingreso del paciente. Se incluyeron al análisis 252 pacientes que cumplieron los criterios de inclusión y se rechazaron 96 pacientes que no reunían los criterios de inclusión establecidos al inicio del protocolo, el total de la población fueron incluidos en el análisis estadístico, 127 pacientes correspondieron al sexo masculino representando un 50% del total de la población afectada, esto es proporcional a lo reportado en literatura internacional en donde se describe una predilección por el sexo masculino, siendo este el de mayor riesgo para desarrollar enfermedad critica con mayor probabilidad de mortalidad durante la estancia hospitalaria, la explicación de este fenómeno es múltiple y comprende desde la influencia hormonal, la diferencia en la respuesta inmunitaria y la gravedad del síndrome de liberación de citocinas comparado con el sexo femenino, 125 pacientes pertenecían al sexo femenino representando un 49.6% de la población.

La población estudiada fue dividida en 2 grupos, los pacientes que desarrollaron lesión renal aguda y los pacientes que no presentaron lesión renal aguda, el grupo de pacientes que desarrollo al algún grado de lesión renal, clasificada en base a los criterios AKIN, fueron un total de 194, que equivale al 77% del total de la población analizada, 61 pacientes correspondieron a lesión renal aguda AKIN-I (31.4%), 64 pacientes desarrollaron lesión renal aguda AKIN-II (33%)Y 69 pacientes desarrollarlo lesión renal aguda AKIN-III (35.6%), esta alta tasa de desarrollo de lesión renal aguda posiblemente se deba a la longevidad de la población estudiada, en donde el promedio de edad de nuestros pacientes fue de 62 años, recordando que este grupo etario también se asoció a mayor riesgo de mortalidad y de presentar enfermedad grave, se analizo el uso de apoyo mecánico ventilatorio

encontrando que en 205 pacientes (81.3%) necesitaron menos de 7 días de apoyo ventilatorio mecánico, desarrollando lesión renal aguda 155 pacientes, el 75.6%, el encontramos que el tiempo de uso de ventilación mecánica no estaba asociado a un mayor riesgo de presentar algún grado de lesión renal aguda.

La presencia de hipoxemia se asocia al desarrollo de lesión renal aguda, siendo la presencia de hipoxemia moderada (Kirby 101-299) y la hipoxemia severa (< 100) la de mayor riesgo para el desarrollo de lesión renal aguda, la presencia de hipoxemia moderada se asocia a un incremento del riesgo 1.273, con una p de 0.015 y un intervalo de confianza de 1.001-1.618, confirmando un riesgo relativo del 27% para este grupo de pacientes.

La presencia de hipoxemia severa, se asocio a un incremento del riesgo de 1.684, con una p de 0.050 y un índice de confianza de 1.198-3.924, riesgo relativo de 64-4 para el desarrollo de lesión renal aguda.

Es importante recordar que el riñón es particularmente susceptible a la isquemia y toxinas, dando como resultado vasoconstricción, daño endotelial y activación de procesos inflamatorios; esta susceptibilidad surge de la relación vascular-tubular en la médula renal donde la presión parcial de oxígeno es baja, incluso en un estado basal, haciéndolos más vulnerables a la disminución del flujo sanguíneo renal; el estado proinflamatorio que condiciona la infección por SARS-CoV-2 es el escenario perfecto para condicionar lesión renal aguda y a esta situación se adicionaría el factor de hipoxemia e hipoxia tisular condicionada por la insuficiencia respiratoria aguda.

En este estudio la presencia de comorbilidades no se asoció de manera directa al desarrollo de lesión renal aguda, sin embargo es importante resaltar la alta prevalencia de estas en los pacientes que fueron ingresados a la unidad de cuidados intensivos siendo la obesidad la comorbilidad más encontrada, presentándose en 162 pacientes (64.3%); de estos el desarrollo de algún grado de lesión se observó en el 78.4% (127 pacientes), en segundo orden se ubica la diabetes en 151 pacientes (59.9%) en cuyo caso el desarrollo de lesión renal aguda

se observó en una 76.2% (115 pacientes), la hipertensión en 118 pacientes (46.8%) en donde se presentó lesión renal aguda en una 76.3% (90 pacientes) y finalmente la neumopatía crónica en 52 pacientes (20.6%) en donde un 80.8% (40 pacientes) presentó algún grado de lesión renal, en estudios previos se concluyó que la presencia de 1 o más de estas comorbilidades se asocia a enfermedad de mayor gravedad.

Se analizaron diferentes parámetros de laboratorio al momento del ingreso a la unidad de cuidados intensivos, de ellos la presencia de linfopenia la cual se definió como un recuento de linfocitos en sangre periférica menor a 1000 fue el único que presentó un incremento en el riesgo de desarrollo de lesión renal aguda con una razón de riesgo de 2.160, una p estadísticamente significativa 0.050, intervalo de confianza de 1.198 a 3.924, es probable que esta linfopenia sea el reflejo de una mayor actividad viral en el organismo, la cual desencadenaría un síndrome de liberación de citocinas de mayor duración y mayor gravedad, se ha descrito que dicho síndrome tiene el potencial de activar la cascada del complemento, el cual tiende a depositarse en la membrana basal glomerular, favoreciendo el daño podocitario observado en biopsias renales, por otra parte la alta viremia también favorece el daño glomerular y túbulo-intersticial directo de las partículas virales.

Por otra parte, es llamativo que los pacientes ingresados a la unidad de cuidados intensivos también presentaban niveles de proteína C reactiva mayores a 10 mg/dl en un 91.3% (230 pacientes), desarrollando lesión renal aguda un 77.8% de los pacientes (179) y aunque no resultó significativo para el desarrollo de la misma, sí es un reflejo del ambiente inflamatorio que tienen los pacientes con diagnóstico de COVID-19.

El desarrollo de lesión renal aguda se ha asociado a un incremento en la morbilidad, costos hospitalarios, más días de estancia hospitalaria y mayor mortalidad de los pacientes.

En nuestro estudio de los pacientes que desarrollaron lesión renal 105 pacientes (41.7%) recuperó la función renal con las medidas conservadoras y el ajuste de medicamentos nefrotóxicos, 66 pacientes persistieron en enfermedad renal aguda (26.2%), de estos 52 pacientes (20.6%) desarrollaron enfermedad renal crónica a los 90 días de seguimiento de los pacientes, 33 pacientes permanecieron en terapia de reemplazo renal.

Durante la pandemia el uso de terapia de reemplazo renal se vio rebasado por la alta prevalencia de daño renal agudo, en nuestra población se dio apoyo de reemplazo renal en modalidad de hemodiálisis intermitente a 61 pacientes que representaron el 24.2%.

La mortalidad de los pacientes en nuestra población estudiada fue del 61.1% del total de la población (154 pacientes) de estos 122 pacientes (79.2%) desarrollaron algún grado de lesión renal aguda, si bien es cierto que es difícil determinar que una sola condición sea la causante primaria de la defunción, la suma de condiciones clínicas incrementa la probabilidad de este desenlace.

El análisis de gases arteriales al ingreso a las unidades de cuidados intensivos, nos permite conocer la gravedad del síndrome de distress respiratorio del paciente, el desarrollo de hipoxemia moderada o severa se ha asociado a peores desenlaces clínicos, incluido el incremento del riesgo del desarrollo de lesión renal aguda, es conocido que el daño renal se asocia a mayor tasa de mortalidad, por lo que adelantarnos a su aparición es de vital importancia si queremos mejorar el pronóstico de nuestros pacientes.

LIMITACIONES DEL ESTUDIO.

Al ser un estudio transversal su principal limitación fue que solo se tomo en cuenta 1 sola medición de gases arteriales en sangre, que fue al ingreso a la unidad de cuidados intensivos, tal ves por eso la asociación de hipoxemia leve no tuvo la significancia estadística que se observo en el grupo de pacientes de hipoxemia moderada y severa.

Se quitaron del análisis estadístico aquellos pacientes que habían presentado episodio de lesión renal aguda en sala de hospitalización general, esto disminuyo el tamaño de la muestra, pudiendo interferir en la significancia estadística de las variables de comorbilidad, las cuales no salieron significativas para el riesgo de desarrollar lesión renal aguda, como el observado en otros estudios realizados.

Se tomo en cuenta solo la determinación de creatinina sérica para la definición de lesión renal aguda, debido a la falta de datos en las notas clínicas, como lo es el gasto urinario, tal ves si tomamos en cuenta la uresis, elevaría mas la presencia de lesión renal aguda en la población estudiada.

ESTUDIOS POSTERIORES.

La creación de una base de datos de los pacientes que han ingresado a la unidad de cuidados intensivos que incluya variables gasométricas, parámetros de laboratorio, parámetros urinarios como es el FeU, FeNA, NGAL, así como una lista de comorbilidades de los pacientes, permitirá la realización de análisis estadístico multivariada para determinar cuál condición le genera mas riesgo de desarrollo de lesión renal aguda y de esta manera poder adelantarnos a su presentación

Por otra parte, tener un registro de los pacientes que desarrollaron lesión renal aguda nos permitirá dar el seguimiento 90 días, 1 año o mas para determinar el desenlace final y el impacto que tiene el desarrollar esta condición en el contexto del paciente crítico.

BIBLIOGRAFIA

1. Tang G, Liu Z, Chen D. Human coronaviruses: Origin, host and receptor. *J Clin Virol.* 2022 Oct;155:105246.
2. Malik YA. Properties of Coronavirus and SARS-CoV-2. *Malays J Pathol.* 2020 Apr;42(1):3-11.
3. Masters PS. The molecular biology of coronaviruses. *Adv Virus Res.* 2006; 66: 193-292
4. Li Q, Guan X, Wu P, Wang X, Zhou L, Tong Y, Ren R, Leung KSM, Lau EHY, Wong JY, Xing X, Xiang N, Wu Y, Li C, Chen Q, Li D, Liu T, Zhao J, Liu M, Tu W, Chen C, Jin L, Yang R, Wang Q, Zhou S, Wang R, Liu H, Luo Y, Liu Y, Shao G, Li H, Tao Z, Yang Y, Deng Z, Liu B, Ma Z, Zhang Y, Shi G, Lam TTY, Wu JT, Gao GF, Cowling BJ, Yang B, Leung GM, Feng Z. Early Transmission Dynamics in Wuhan, China, of Novel Coronavirus-Infected Pneumonia. *N Engl J Med.* 2020 Mar 26;382(13):1199-1207.
5. Xiang N, Havers F, Chen T, et al. Use of national pneumonia surveillance to description influenza A(H7N9) virus epidemiology, China, 2004–2013. *Emerg Infect Dis* 2013;19:1784-1790.
6. 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; 382:727–33.
7. Guan W-J, Ni Z-Y, Hu Y, Liang W-H, Ou C-Q, He J-X, et al. Clinical characteristics of coronavirus disease 2019 in China. *N Engl J Med.* 2020; NEJMoa2002032–13.
8. Ackermann M, Verleden SE, Kuehnel M, Haverich A, Welte T, Laenger F, et al. Pulmonary vascular endothelialitis, thrombosis, and angiogenesis in Covid-19. *N Engl J Med.* 2020; 383:120–8.
9. Nadim MK, Forni LG, Mehta RL, Connor MJ Jr, Liu KD, Ostermann M, Rimmele T, Zarbock A, Bell S, Bihorac A, et al. COVID-19-associated acute kidney injury: consensus report of the 25th Acute Disease Quality Initiative (ADQI) Workgroup. *Nat Rev Nephrol.* 2020;16(12):747–64.

10. Su H, Yang M, Wan C, Yi LX, Tang F, Zhu HY, Yi F, Yang HC, Fogo AB, Nie X, Zhang C: Renal histopathological analysis of 26 postmortem findings of patients with COVID-19 in China. *Kidney Int* 98: 219–227, 2020
11. Dos Santos WG. Natural history of COVID-19 and current knowledge on treatment therapeutic options. *Biomed Pharmacother.* 2020 Sep;129:110493.
12. Arentz M, Yim E, Klaff L, Lokhandwala S, Riedo FX, Chong M, Lee M. Characteristics and Outcomes of 21 Critically Ill Patients With COVID-19 in Washington State. *JAMA.* 2020 Apr 28;323(16):1612-1614.
13. Ou M, Zhu J, Ji P, et al. Risk factors of severe cases with COVID-19: a meta-analysis. *Epidemiol Infect.* 2020;148: e175.
14. Wolff D, Nee S, Hickey NS, Marschollek M. Risk factors for Covid-19 severity and fatality: a structured literature review. *Infection.* 2020.
15. F. Liaño García, L.E. Álvarez Rangel y E. Junco. Definiciones de insuficiencia renal aguda. *NEFROLOGÍA.* 2007; (27): 3-14.
16. Levey, A. S., & James, M. T. Acute Kidney Injury. *Annals of Internal Medicine.* 2017. 167(9). 220-228
17. De Francisco ALM, Ronco C. Insuficiencia Renal Aguda en la Infección por Coronavirus Sar-Cov2 (COVID-19). En: Lorenzo V., López Gómez JM (Eds). *Nefrología al día.* ISSN: 2659-2606.
18. Cheng Y, Luo R, XuW, KunW, Nanhui Z, Meng Z, ZhixiangW, Lei D, JunhuaL, Rui Z, YingY, ShuwangG, Gang X: The incidence, risk factors, and prognosis of acute kidney injury in adult patients with COVID-19. *Clin J Am Soc Nephrol* 2020; 15: 1394-1402,
19. Hirsch JS, Ng JH, Ross DW et al. Acute kidney injury in patients hospitalized with COVID-19. *Kidney Int* 2020; 98: 209-218.
20. Batlle D, Soler MJ, Sparks MA, Hiremath S, South AM, Welling PA, Swaminathan S; COVID-19 and ACE2 in Cardiovascular, Lung, and Kidney Working Group. Acute Kidney Injury in COVID-19: Emerging Evidence of a Distinct Pathophysiology. *J Am Soc Nephrol.* 2020 Jul;31(7):1380-1383.

21. Tang N, Li D, Wang X, Sun Z: Abnormal coagulation parameters are associated with poor prognosis in patients with novel coronavirus pneumonia. *J Thromb Haemost* 18: 844–847, 2020 32073213
22. Delvaeye M, Conway EM: Coagulation and innate immune responses: Can we view them separately? *Blood* 114: 2367–2374, 2009 19584396
23. Frimat M, Tabarin F, Dimitrov JD, Poitou C, Halbwachs-Mecarelli L, Fremeaux-Bacchi V, et al.: Complement activation by heme as a secondary hit for atypical hemolytic uremic syndrome. *Blood* 122: 282–292, 2013 23692858
24. Ye M, Wysocki J, William J, Soler MJ, Cokic I, Batlle D: Glomerular localization and expression of angiotensin-converting enzyme 2 and angiotensin-converting enzyme: Implications for albuminuria in diabetes. *J Am Soc Nephrol* 17: 3067–3075, 2006 17021266
25. Larsen CP, Bourne TD, Wilson JD, Saqqa O, Sharshir MA: Collapsing glomerulopathy in a patient with coronavirus disease 2019 (COVID-19) [Apr 9, 2020]. *Kidney Int Rep*
26. Reddy R, Asante I, Liu S, Parikh P, Liebler J, Borok Z, et al.: Circulating angiotensin peptides levels in acute respiratory distress syndrome correlate with clinical outcomes: A pilot study. *PLoS One* 14: e0213096, 2019 30845246
27. Legrand, M., Bell, S., Forni, L. et al. Pathophysiology of COVID-19-associated acute kidney injury. *Nat Rev Nephrol* 17, 751–764 (2021).
28. Ostermann, M. et al. Recommendations on acute kidney injury biomarkers from the Acute Disease Quality Initiative consensus conference: a consensus statement. *JAMA Netw. Open* 3, e2019209 (2020).
29. Su H, Yang M, Wan C, Yi LX, Tang F, Zhu HY, Yi F, Yang HC, Fogo AB, Nie X, Zhang C: Renal histopathological analysis of 26 postmortem findings of patients with COVID-19 in China. *Kidney Int* 98: 219–227, 2020 32327202
30. Rivero J, Merino-López M, Olmedo R, Garrido-Roldan R, Moguel B, Rojas G, Chavez-Morales A, Alvarez-Maldonado P, Duarte-Molina P, Castaño-Guerra R, Ruiz-Lopez IK, Soria-Castro E, Luna C, Bonilla-Méndez A, Baranda F, Zabal C, Madero M, Valdez-Ortiz R, Soto-Abraham MV, Vazquez-Rangel A. Association between Postmortem Kidney Biopsy Findings and Acute

- Kidney Injury from Patients with SARS-CoV-2 (COVID-19). *Clin J Am Soc Nephrol*. 2021 May 8;16(5):685-693.
31. Kudose, S. et al. Kidney biopsy findings in patients with COVID-19. *J. Am. Soc. Nephrol.* **31**, 1959–1968 (2020).
 32. Langenberg, C., Wan, L., Egi, M., May, C. N. & Bellomo, R. Renal blood flow and función during recovery from experimental septic acute kidney injury. *Intensive Care Med.* **33**, 1614–1618 (2007).
 33. Levitsky M. *Pulmonary Physiology*. McGraw-Hill Education, 9th Edition, 2018.
 34. Tay MZ, Poh ChM, Rénia L et al. The trinity of COVID-19: immunity, inflammation and intervention. *Nat Rev Immunol* 2020; 20(6): 363-74
 35. Parker JC, Hernandez LA, Peevy KJ. Mechanisms of ventilator-induced lung injury. *Critical Care Medicine*. 1993; 21(1): 131-43
 36. Dhont S, Derom E, Van Braeckel E, Depuydt P, Lambrecht BN. The pathophysiology of 'happy' hypoxemia in COVID-19. *Respir Res*. 2020 Jul 28;21(1):198.
 37. Peniche-Moguel KG, Sánchez-Díaz JS, De la Cruz-Rocha MG. La hipoxemia como factor de riesgo de lesión renal aguda en COVID-19. *Med Int Mex* 2022; 38 (2): 281-287
 38. Del Vecchio L, Locatelli F. Hypoxia response and acute lung and kidney injury: possible implications for therapy of COVID-19. *Clin Kidney J* 2020; 13 (4): 494-499.
 39. Joannidis, M., Forni, L.G., Klein, S.J. *et al.* Lung–kidney interactions in critically ill patients: consensus report of the Acute Disease Quality Initiative (ADQI) 21 Workgroup. *Intensive Care Med* **46**, 654–672 (2020).
 40. Vargas JG, Avila N, Hurtado D, Cárdenas-Roldán J, Peña D, Ortiz G. Acute kidney injury in COVID-19: update and literature review. *Colombian Act of Intensive Care*. 19 January-March;2022(22):1–24.
 41. Yang Y., Shi J., Ge S., Guo S., Xing X., Wang Y., et al. Effect of continuous renal replacement therapy on all-cause mortality in COVID-19 patients undergoing invasive mechanical ventilation: a retrospective cohort study. *medRxiv*. 2020:1–50.

42. Ronco C., Reis T., De Rosa S. Coronavirus epidemic and extracorporeal therapies in intensive care: si vis pacem para bellum. *Blood Purif.* 2020;49:255–258.
43. Joannes-Boyau O., Honoré P.M., Perez P., Bagshaw S.M., Grand H., Cavinet J.-L., et al. High-volume versus standard-volume haemofiltration for septic shock patients with acute kidney injury (IVOIRE study): a multicentre randomized controlled trial. *Intensive Care Med.* 2013;39:1535–1546.
44. Hoste E.A., Bagshaw S.M., Bellomo R., Cely C.M., Colman R., Cruz D.N., et al. Epidemiology of acute kidney injury in critically ill patients: the multinational AKI-EPI study. *Intensive Care Med.* 2015;41:1411–1423.
45. Schöley, J., Aburto, J.M., Kashnitsky, I. et al. Life expectancy changes since COVID-19. *Nat Hum Behav* **6**, 1649–1659 (2022).
46. Pifarré i Arolas, H., Acosta, E., López-Casasnovas, G. et al. Years of life lost to COVID-19 in 81 countries. *Sci Rep* **11**, 3504 (2021).
47. Datos.covid-19.conacyt.mx
48. Takahashi, T., Ellingson, M.K., Wong, P. et al. Sex differences in immune responses that underlie COVID-19 disease outcomes. *Nature* **588**, 315–320 (2020).
49. Marmanillo-Mendoza G, Zuñiga-Manrique R, Cornejo-Del Valle O, Portilla Canqui L. Índice SatO₂/FiO₂ versus PaO₂/FiO₂ para predecir mortalidad en pacientes con COVID-19 en un hospital de altura. *Acta Med Peru.* 2021; 38(4):273-8.
50. Ramírez UDA, Aisa ?A, Franco GJ, et al. Hipoxemia y mecánica ventilatoria en pacientes con infección por coronavirus asociado a síndrome respiratorio agudo grave-2. *Med Crit.* 2021;35(1):10-17.
51. Melero R, Mijaylova A, Rodríguez-Benítez P, García-Prieto A, Cedeño J, Goicoechea M. Mortality and renal long-term outcome of critically ill COVID-19 patients with acute kidney failure, continuous renal replacement therapy and invasive mechanical ventilation. *Med Clin (Barc).* 2022 Dec 9;159(11):529-535.