



BUAP

Facultad de Medicina

Hospital Universitario de Puebla

Nombre de la Tesis

Impacto de la lesión renal aguda en la mortalidad de pacientes con COVID-19 atendidos en el Hospital Universitario de Puebla

Tesis para Obtener el Diploma de Especialidad en

Medicina interna

Presenta

Bárbara Viviana Vázquez Cantú

Director

Dr. Cuauhtémoc Romero López

Asesor

Dr. Cuauhtémoc Romero López



H. Puebla de Z. Feb 2021



BUAP

Facultad de Medicina

Hospital Universitario de Puebla

Nombre de la Tesis

Impacto de la lesión renal aguda en la mortalidad de pacientes con COVID-19 atendidos en el Hospital Universitario de Puebla

Tesis para Obtener el Diploma de Especialidad en

Medicina interna

Presenta

Bárbara Viviana Vázquez Cantú

Director

Dr. Cuauhtémoc Romero López

Asesor

Dr. Cuauhtémoc Romero López



H. Puebla de Z. Feb 2021



BUAP.

**BENEMERITA UNIVERSIDAD AUTONOMA DE PUEBLA
HOSPITAL UNIVERSITARIO DE PUEBLA
SUBDIRECCION DE ENSEÑANZA, INVESTIGACION Y CAPACITACION EN SALUD**


AUTORIZACIÓN DE IMPRESIÓN DE TESIS

Por este medio la Subdirección de Enseñanza, Investigación y Capacitación en Salud del Hospital Universitario de Puebla, para la evaluación de la tesis de la alumna **Bárbara Viviana Vázquez Cantú**, manifiesta que después de haber revisado su tesis: **"Impacto de la lesión renal aguda en la mortalidad de pacientes con COVID-19 atendidos en el Hospital Universitario de Puebla"** desarrollada bajo la dirección y asesoramiento metodológico **Dr. Cuauhtémoc Romero López**, el trabajo se **ACEPTA** para proceder a su impresión.

Al cumplir con este último requisito, usted será considerado candidato a obtener el Diploma de la Especialidad en: **Medicina Interna**.

Emite su voto aprobatorio:

"Pensar bien, para vivir mejor"
H. Puebla de Z., a 16 de febrero del 2021.


Dra. Viviane Josephine Maillot Sanchez,
Subdirectora de Enseñanza, Investigación y Capacitación en Salud
Hospital Universitario de Puebla

Índice

	Página
1. Antecedentes	1
1.1. Antecedentes generales.....	1
1.2. Antecedentes específicos.....	8
2. Planteamiento del problema	13
3. Justificación	13
4. Objetivo general	13
4.1 Objetivo específico.....	13
5. Material y métodos	14
5.1. Diseño del estudio.....	14
5.2 Ubicación espacio –temporal.....	14
5.3 Muestreo.....	14
5.4 Selección de la muestra.....	15
5.4.1. Criterios de selección de la unidad de muestreo.....	15
5.4.1.1. Criterios de inclusión.....	15
5.4.1.2 Criterios de exclusión.....	15
5.4.1.3. Criterios de eliminación.....	15
5.5 Definición de variables y escalas de medición.....	15
5.5.1 Definición conceptual de las variables.....	16
5.5.2 Definición operacional de las variables.....	18
5.6 Selección de fuentes, métodos, técnicas y procedimientos de recolección de la información.....	19
5.7. Análisis estadístico.....	19
6. Logística	20
6.1 Recursos humanos.....	20
6.2 Recursos materiales.....	20
6.3 Recursos financieros.....	20
7. Cronograma de actividades	21

	Página
8. Resultados	22
9. Discusión	33
10. Conclusión	36
11. Bioética	37
12. Citas bibliográficas	38

Lista de abreviaturas

1. **ACE2**. Enzima convertidora de angiotensina 2.
2. **APOL1**. Apolipoproteína 1.
3. **ARN**. Ácido ribonucleico.
4. **COVID-19**. Enfermedad por coronavirus 2019.
5. **DHL**. Lactato deshidrogenasa.
6. **KDIGO**. Kidney Disease Improving Global Outcomes (por sus siglas en inglés).
7. **LRA**. Lesión renal aguda.
8. **MERS-CoV-2**. Síndrome respiratorio de Oriente Medio por coronavirus.
9. **OMS**. Organización Mundial de la Salud.
10. **PCR**. Proteína C reactiva.
11. **PCR-tr**. Reacción en cadena de polimerasa en tiempo real.
12. **RAAS**. Sistema renina-angiotensina-aldosterona.
13. **SARS-CoV**. Síndrome respiratorio agudo severo por coronavirus.
14. **SARS-CoV-2**. Síndrome respiratorio agudo severo por coronavirus-2.
15. **SDRA**. Síndrome de distres respiratorio agudo.
16. **TMPRSS2**. Proteasa transmembranal de serina 2.
17. **VSG**. Velocidad de sedimentación globular.

Resumen

La enfermedad por coronavirus 2019 (COVID-19) es una nueva infección del síndrome respiratorio agudo severo por coronavirus-2 (SARS-CoV-2) que inició en Wuhan, en la Provincia de Hubei, China y que rápidamente se esparció a nivel mundial y se caracteriza por daño alveolar con falla respiratoria aguda; sin embargo, es necesario investigar involucro multiorgánico. Actualmente la información sobre el involucro renal en pacientes COVID-19 es escasa, nosotros determinamos el impacto de la lesión renal aguda (LRA) en la mortalidad de los pacientes con COVID-19 tratados en el Hospital Universitario de Puebla.

Este estudio es una cohorte retrospectiva de 262 pacientes con COVID-19 tratados desde 01 de abril 2020 hasta el 15 de septiembre 2020, de los cuales 40 pacientes (15.3%) falleció intrahospitalariamente. La mediana de edad de los pacientes fue de 58 años (rango intercuartilar 42-69), incluyendo 132 hombres y 130 mujeres. Durante el periodo de estudio, la LRA ocurrió en 18%.

El análisis de Kaplan-Meier demostró que los pacientes con LRA presentaron un nivel significativamente mayor de riesgo de muerte durante la hospitalización. El modelo de riesgo proporcional de Cox confirmó que la LRA (hazard ratio: 3.65, IC 95% 1.33-10.05) incrementa el riesgo de mortalidad en pacientes con COVID-19 tras el ajuste de variables como la edad, grado de severidad de COVID-19 y comorbilidades. De esta manera, nuestro estudio muestra que el desarrollo de LRA durante la hospitalización de pacientes con COVID-19 aumenta el riesgo de mortalidad. Por lo tanto, se debe monitorizar estrechamente la función renal en pacientes con COVID-19.

1. Antecedentes

1.1 Antecedentes generales

En Diciembre 2019, una serie de casos de enfermedad respiratoria aguda de origen desconocido ocurrió en la ciudad Wuhan de la Provincia de Hubei, China, que rápidamente se esparció a nivel mundial y fue declarada pandemia por la Organización Mundial de la Salud (OMS) en marzo 2020. Su secuenciación genética indicó que se trata de un nuevo coronavirus quien desde la confirmación de los primeros casos hasta noviembre 2020 se han notificado 49,578, 590 casos acumulados incluidas 1, 245, 717 defunciones de manera global.¹

El nuevo coronavirus fue nombrado síndrome respiratorio agudo severo corona virus 2 (SARS-CoV-2) debido a su alta homología (80%) con el virus causal del síndrome agudo respiratorio (SARS-CoV)²; y el padecimiento, enfermedad por Coronavirus 19 (COVID-19).

SARS-CoV-2

Los coronavirus son miembros de la subfamilia *Coronavirinae* en la familia *Coronaviridae* de la orden *Nidoviral* de acuerdo al Comité Internacional de Taxonomía Viral.³ Es un virus de tipo ácido ribonucleico (ARN) monocatenario positivo de aproximadamente 60 a 140 nm de diámetro con proyecciones espiculadas en su superficie que guarda similitud con una corona bajo microscopía electrónica. Se dividen en cuatro géneros basado en su estructura genómica: alfa (α), beta (β), gamma (γ), y delta (δ). Alfa y beta coronavirus infectan sólo mamíferos. Los coronavirus humanos conocidos como 229E y NL63 son responsables del resfriado común y pertenecen al grupo α .³

Su genoma se fragmenta en 14 marcos de lectura abiertos, los cuales incluye 16 proteínas no estructurales y cuatro estructurales: las espigas (S), membrana (M), envoltura (E) y proteínas de nucleocápside (N). (Fig 1). La proteína S se divide en dos subunidades, S1 (la cual contiene el dominio de unión al receptor) y S2.⁴

En las últimas dos décadas existieron un par de eventos en los cuales un cruce de betacoronavirus a humanos resultó en una enfermedad severa. El primero ocurrió en 2002-2003 cuando un nuevo coronavirus del género β denominado como agente causal

de un síndrome agudo respiratorio severo (SARS-CoV) que afectó a 8422 personas en China y Hong Kong y causó 916 decesos. Aproximadamente 10 años después, en 2012, el coronavirus del síndrome respiratorio de Oriente Medio (MERS-CoV) emergió en Arabia Saudita con afección de 2494 personas con 858 fallecimientos.⁵

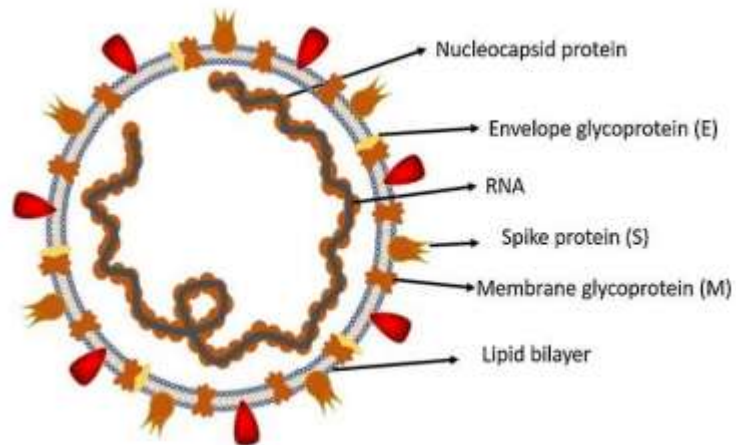


Fig. 1 IP J Diagn Pathol Oncol. Estructura del coronavirus causante del síndrome agudo respiratorio. Recuperado de <https://www.jdpo.org/journal-article-images>.

Aspectos clínicos

Actualmente, la evidencia indica que el principal modelo de transmisión de humano a humano por gotas provenientes de la vía respiratoria; sin embargo no sólo se ha encontrado en secreción del tracto respiratorio superior, sino en diferentes fluidos corporales como heces fecales, sangre y en orina.⁶

Su periodo de incubación, en promedio, es aproximadamente de 4 a 6 días y el 95% de los sujetos contagiados desarrollan sintomatología después de 14 días de la infección. Es importante saber que la carga viral en el tracto respiratorio superior es alto en el primer día de inicio de la sintomatología y es seguido por un declive gradual al paso del tiempo.^{6,7,8}

Fisiopatología

La fisiopatología precisa del COVID-19 continua en estudio; sin embargo, se presume que la unión del SARS-CoV-2 con las células del huésped ocurre por la interacción de la proteína S con la enzima convertidora de angiotensina 2 (ACE2), la cual se expresa en la superficie del epitelio alveolar pulmonar. Al ligarse con el receptor, el virus logra acceder al citosol lo cual implica una escisión proteolítica de la proteína S. Adicionalmente, se requiere la presencia de la proteasa transmembranal de serina 2 (TMPRSS2 por sus siglas en inglés) para facilitar la entrada a la célula blanco. La fusión de las membranas tanto viral como celular resultan en la liberación del genoma viral al citoplasma con su consecuente replicación eficientemente en células epiteliales respiratorias.⁹ (Fig.2)

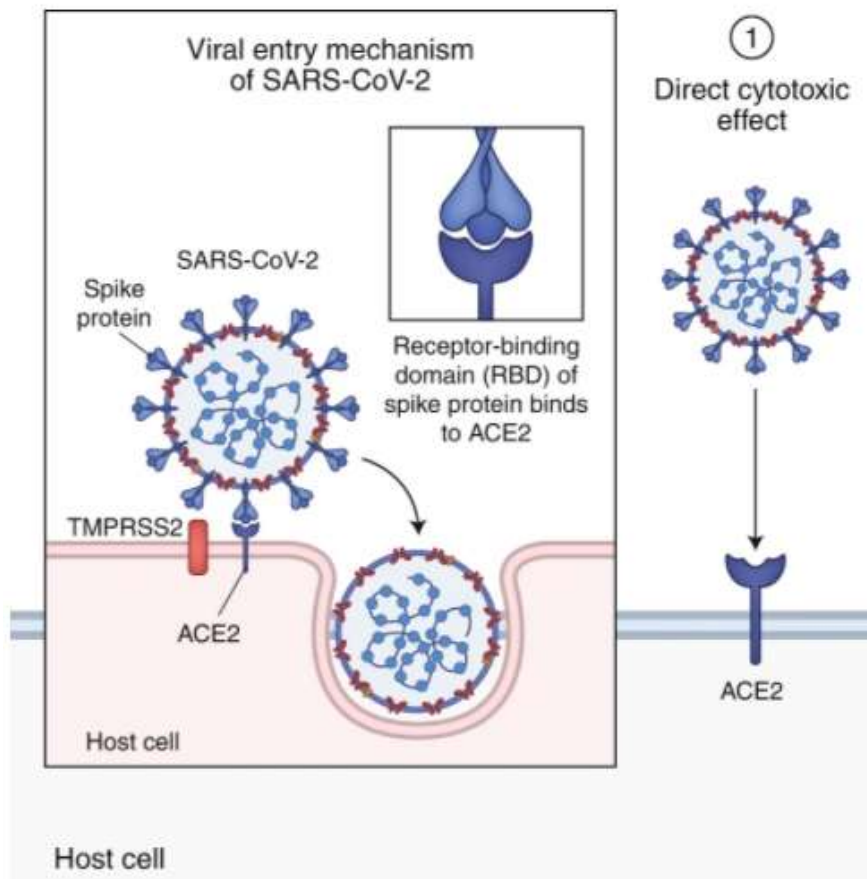


Fig. 2 Gupta et al. *Nature Medicine*. Mecanismo fisiopatológico de la infección por SARS-CoV-2.

Los mecanismos clave que se han propuesto incluyen citotoxicidad viral directa, daño celular endotelial, tromboinflamación, desregulación de la respuesta inmune y desequilibrio del sistema renina-angiotensina-aldosterona.⁹ (Fig 3).

Citotoxicidad viral. Se sabe que SARS-CoV-2 se transmite principalmente a través de la exposición del tracto respiratorio con consecuente tropismo local por la elevada expresión de ACE2 del epitelio alveolar y se han aislado tanto el virus SARS-CoV-2 como su ARN mensajero a través de la reacción en cadena de polimerasa tiempo real de manera exitosa (PCR-tr). Y, al alcanzar el tracto respiratorio bajo, se manifiesta como un síndrome de distrés respiratorio agudo (SDRA).^{9,10}

Otro mecanismo fisiopatológico propuesto es el **daño endotelial con tromboinflamación**. Se ha demostrado expresión de ACE2 en el endotelio arterial y venoso de múltiples órganos y estudios histopatológicos han encontrado evidencia microscópica de partículas virales de SARS-CoV-2 acompañado de altos niveles de marcadores pro-inflamatorios tales como productos de la degradación de la fibrina (dímero D), fibrinógeno, alteraciones en los tiempos de coagulación (prolongación del tiempo de protrombina) y coagulación intravascular diseminada lo cual incrementa el riesgo de eventos tromboembólicos con alta tasa de complicaciones cardiovasculares.^{9,11}

En adición, la **desregulación de la respuesta inmune y el síndrome de liberación de citosinas** por la sobre activación del sistema inmune innato con la depleción de linfocitos T caracteriza la presentación de COVID-19 severo. Es importante mencionar que tanto para SARS-CoV y MERS-CoV, se demuestra un rápido incremento de citosinas y quimosinas lo cual conlleva a una excesivo infiltrado de células inflamatorias al tejido pulmonar.^{9,12} Dado lo anterior, un gran cuerpo de evidencia indica que COVID-19 tiene un comportamiento patológico similar, pues se ha descrito lesión inmunitaria en biopsias post-mortem de pacientes con COVID-19 con SDRA en los cuales hay infiltrado inflamatorio mononuclear intersticial (con predominio linfocitario) en parénquima pulmonar.^{9,13,14} De esta manera, la elevación de múltiples marcadores serológicos de inflamación, tales como la proteína C reactiva (PCR), lactado deshidrogenasa (DHL, por sus siglas en inglés), la velocidad de sedimentación globular (VSG) y ferritina, se ha

establecido como predictor de mortalidad en pacientes con COVID-19, en conjunto con altos niveles de IL-6.^{9,15}

Otro detalle fisiopatológico de suma importancia es el desequilibrio del sistema de renina angiotensina aldosterona (SRAA). Sabemos que el SRAA se compone de una cascada de péptidos reguladores que participan en el balance hidroelectrolítico, permeabilidad vascular y el control de la presión arterial. El ACE2 ha emergido como un potente contrarregulador de la vía renina-angiotensina-aldosterona al adherirse al angiotensinógeno tipo I para inactivarlo en angiotensina 1-9; y se une también a la angiotensina II para convertirlo en angiotensina 1-7 con propiedades vasodilatadoras, antifibróticas y antiproliferativas.^{9,16} (Fig.3).

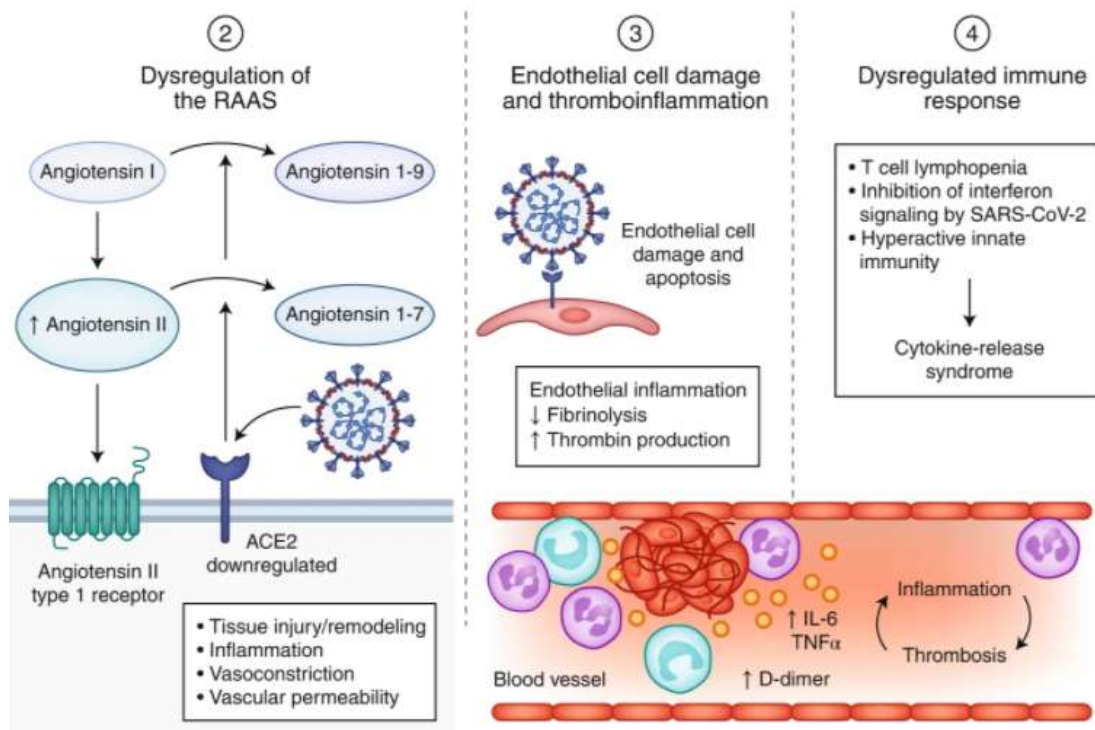


Fig. 3. Gupta et al. Nature Medicine. Mecanismo fisiopatológico de la infección por SARS-CoV-2.

Definiciones operacionales de casos para la vigilancia COVID-19

Con el fin de reconocer casos de COVID-19 se han implementado las siguientes definiciones operacionales de acuerdo a la Organización Mundial de la Salud¹⁷:

- **Caso sospechoso por el SARS-CoV-2:**

- A. Paciente quien cumpla:**

- Criterios clínicos:

1. Inicio repentino de fiebre y tos;
2. Inicio repentino de tres o más signos y síntomas: tos, fatiga, mialgias, vómito, diarrea, cefalea, astenia, disfagia, alteración del estado mental, disnea.

Y

- Criterios epidemiológicos:

1. Haber permanecido en un ámbito de riesgo alto de transmisión viral en un lapso de catorce días previos al inicio de la sintomatología; o
2. Haber permanecido en un área de transmisión reconocida catorce días antes de la instauración sintomatológica; o
3. Haber laborado en un entorno de atención a la salud catorce días previos al inicio de sintomatología.

- B. Persona con enfermedad respiratoria aguda grave (ERAG).

- C. Paciente sin sintomatología sin criterios epidemiológicos quien cuenta con prueba de detección de antígeno del SARS-CoV-2 con resultado positivo.

- **Caso probable de infección por SARS-CoV-2:**

- A. Persona con criterios clínicos previamente citados Y es contacto de un caso probable o confirmado.

- B. Caso sospechoso con imagenología torácica indicativa de COVID-19.

- C. Paciente con anosmia o ageusia de novo sin etiología determinada.
- D. Deceso, sin motivo aparente, en paciente con antecedente de disnea previo al fallecimiento Y con vínculo a un caso probable o confirmado de COVID-19.

- **Caso confirmado de infección por SARS-CoV-2:**

- A. Paciente con prueba de amplificación de ácidos nucleicos del SARS-CoV-2 positiva.
- B. Persona con prueba rápida de detección de antígenos del SARS-CoV-2 positiva y que cumple con la opción A o B de la definición de caso probable o sospechoso.
- C. Paciente sin sintomatología con prueba positiva para detección de antígenos del SARS-CoV-2 y es contacto de caso probable o confirmado.

- **Caso:**

Paciente entre dos días previos y 14 días después de la aparición de la sintomatología de un caso probable o confirmado se ha expuesto a:

1. Contacto directo a menos de un metro de distancia por más de 15 minutos.
2. Contacto físico con un caso probable o confirmado.
3. Cuidado directo de un paciente con COVID-19 probable o confirmado sin uso del equipo de protección personal propuesto.

- **Muerte por COVID-19:**

Deceso por una enfermedad compatible en un caso probable o confirmado de COVID-19, a menos que exista etiología a descartar que no se relacione con COVID-19 y sin periodo de recuperación entre el padecimiento y el fallecimiento.

1.2 Antecedentes específicos

Lesión renal aguda

La lesión renal aguda (LRA) es un decremento súbito en la función renal que ocurre en un periodo de horas a días que se manifiesta con la disminución en la tasa de filtrado glomerular que se manifiesta con la acumulación de productos nitrogenados de desecho. El panel de expertos, por sus siglas en inglés KDIGO (Kidney Disease Improving Global Outcomes)¹⁸, sugiere el uso de criterios bioquímicos y clínicos para su diagnóstico:

- Incremento de la creatinina sérica ≥ 0.3 mg/dL sobre su valor basal en un tiempo de 48 horas; o $\geq 150\%$ de su valor basal en 7 días. Volumen urinario: <0.5 mL/kg/ hr por más de 6 hr.
- Elevación de la creatinina sérica mayor de 1.5 veces desde el valor de referencia en los últimos siete días. Volumen urinario: <0.5 mL/kg/hr por más de 12 hr.
- Elevación de la creatinina sérica >4.0 mg/dL. Descenso del volumen urinario <0.5 ml/Kg por seis horas. Volumen urinario: <0.3 mL/kg/hr por más de 24 hr o anuria por más de 12 hr.

Se ha visto que la LRA es una complicación frecuente de COVID-19. Reportes en China han remarcado importante involucro renal en COVID19 y esto se vio asociado a un incremento en la mortalidad. En una cohorte prospectiva de 401 pacientes con COVID-19, 44% de los pacientes presentó proteinuria; 27%, hematuria; el 14% cursó con incremento de la creatinina sérica a la admisión, y el 5.1% tuvo LRA en el inicio del internamiento.¹⁹

En otro estudio en Estados Unidos de América (EUA) con 5,500 pacientes admitidos con COVID-19, el 37% presentó LRA con necesidad de terapia renal sustitutiva en el 14%.²⁰ En otro estudio de EUA, de 257 pacientes ingresados en la Unidad de Cuidados Críticos el 31% recibió diálisis. Cabe resaltar que se ha reportado proteinuria en más del 87% de los pacientes críticos con COVID-19 en conjunto con hematuria en más del 50%.²¹

Nefropatía por infección de SARS-CoV2

Se han aducido múltiples mecanismos patológicos específicos de SARS-CoV-2 que permiten distinguir la LRA de otras etiologías que acompañan generalmente a los pacientes críticos. Como se mencionó previamente, el principal sitio de unión del SARS-CoV-2 es la ACE2 y se ha reportado su expresión a nivel de las células tubulares (túbulo proximal) y podocitos.

Algunos hallazgos histopatológicos incluyen lesión tubular aguda, agregación eritrocitaria y obstrucción de asas capilares peritubulares y glomerulares. Se han visualizado partículas virales en el epitelio, podocitos y células endoteliales de las asas capilares glomerulares.²²

Lo último se apoya en los hallazgos de otro estudio reciente postmortem por Hua Su et al.²³ que analiza las anormalidades histopatológicas en 26 pacientes con COVID19. Un tercio de los pacientes tuvo evidencia clínica de incremento de creatinina sérica y proteinuria de novo. Cabe mencionar que la lesión tubular aguda fue evidenciada de manera prominente por microscopía de luz; se detectaron partículas virales en células del epitelio tubular y podocitos por microscopía electrónica; y la nucleoproteína del SARS-CoV-2 fue positiva en células tubulares por inmunofluorescencia. De manera colectiva, estos hallazgos indican que el SARS-CoV-2 infecta el parénquima renal. (Fig. 4 y 5).

En relación a lo anterior, se sugiere disfunción microvascular secundaria al daño endotelial ante la demostración de inflamación endotelial con infiltrado linfocítico a nivel renal. Además, la tormenta de citosinas podría tener un rol importante en la inmunopatología de LRA, en donde la lesión glomerular mediada por inmunocomplejos de antígeno viral es un mecanismo patológico plausible en el que se ha reflejado en el desarrollo de glomeruloesclerosis focal y segmentaria colapsante en personas con SARS-CoV-2 quienes poseen la variante del gen que decodifica la apolipoproteína L1 (APOL1).^{24,25}

En un estudio postmortem realizado por Diao et al.²⁶ se observó importante deposición de complemento C5b-9 (complejo de ataque a membrana) en túbulos renales en seis pacientes con SARS-CoV-2, además de cuerpos de inclusión en su citoplasma.

Finalmente, mientras que la proteinuria no es una manifestación típica de LRA, se ha presentado una importante albuminuria transitoria secundaria, probablemente, a disfunción endotelial o lesión podocitaria directa.

Otras etiologías potenciales de LRA en pacientes con COVID-19 comunes en casos críticos incluyen SDRA, rabdomiolisis, depleción de volumen, y nefritis intersticial.²⁷ (Fig.6).

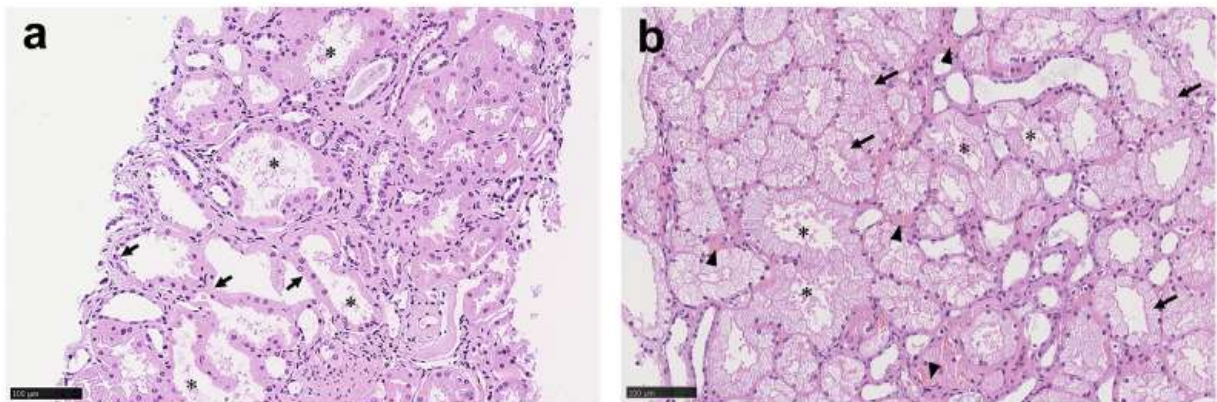


Fig. 4. Hua Su et al. *Kidney Int* Espectro histopatológico de anomalías renales en pacientes postmortem con COVID-19. (a) Se muestran túbulos proximales con pérdida de borde en cepillo. (b) Degeneración vacuolar (flecha) con epitelio necrótico en lumen tubular (asteriscos). Agregados eritrocitarios que obstruyen capilares peritubulares (cabeza de flecha). (c) Infiltración de células inflamatorias en túbulos y (d) en arteria arcuata (flechas), con múltiples focos bacterianos (asteriscos) e infiltrado leucocitario (cabeza de flecha).

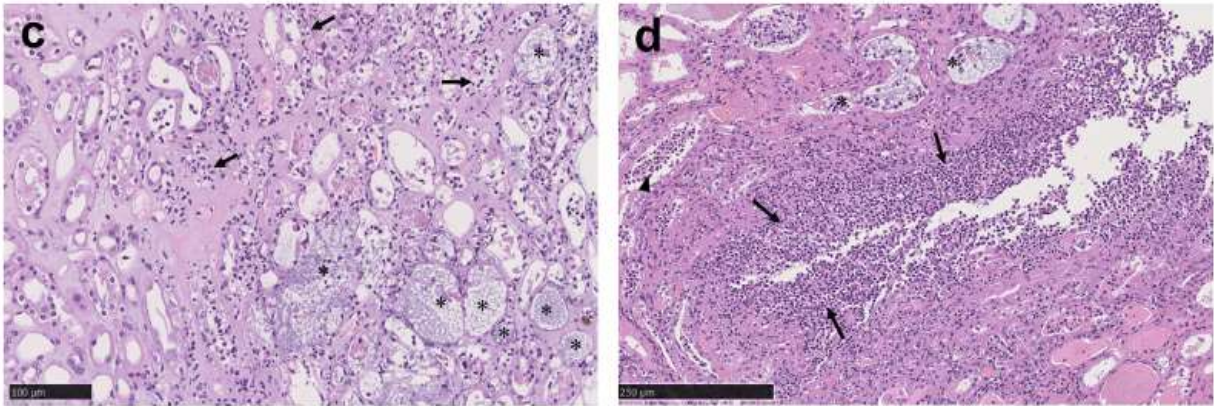


Fig. 4. Hua Su et al. *Kidney Int* Espectro histopatológico de anomalías renales en pacientes postmortem con COVID-19. (c) Infiltración de células inflamatorias en túbulos y (d) en arteria arcuata (flechas), con múltiples focos bacterianos (asteriscos) e infiltrado leucocitario (cabeza de flecha).

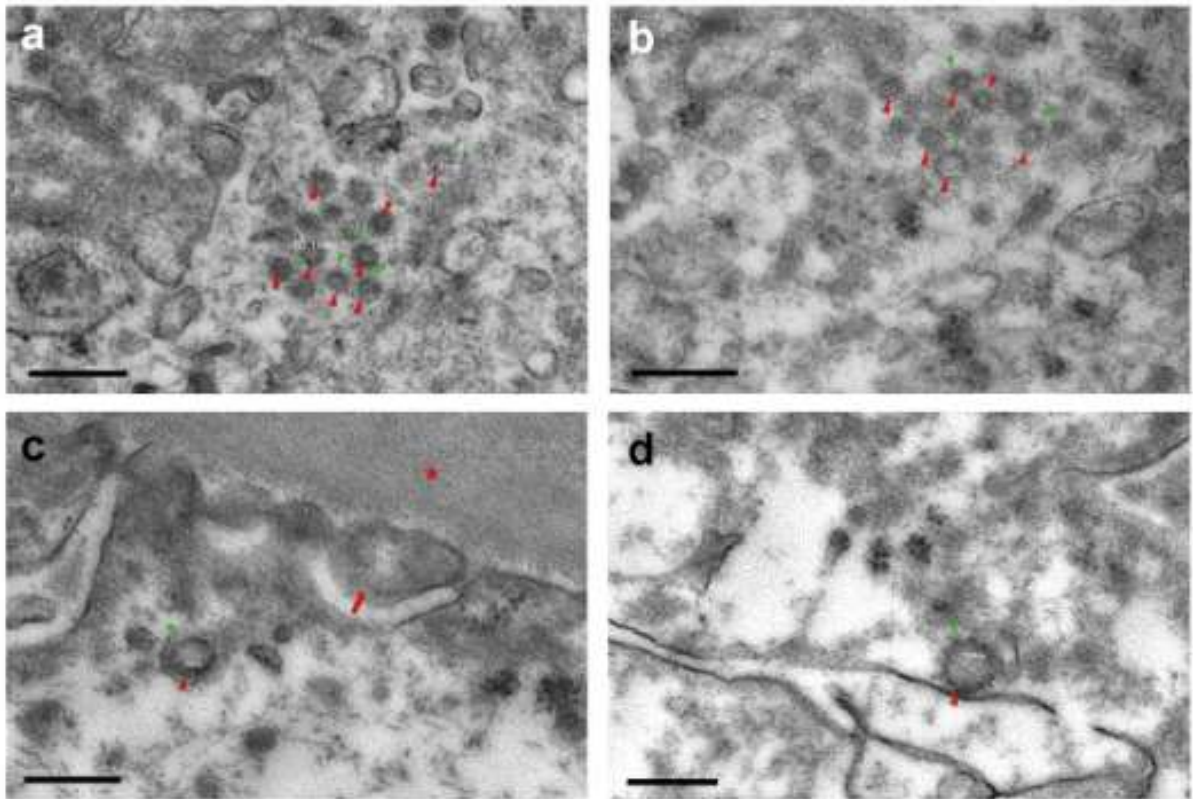


Fig. 5. Hua Su et al. *Kidney Int* Características por microscopía electrónica de pacientes postmortem con COVID-19.(a-d). Partículas de coronavirus (flechas rojas) con distinción morfológica (spikes, cabeza de flecha verde) evidenciados en citoplasma de (a) epitelio tubular proximal y (b) distal. (c-d). Partículas de coronavirus (cabeza de flecha roja) con spikes (cabeza de flecha verde) presentes en podocitos; procesos podocitarios (flecha) y membrana basal glomerular (estrella).

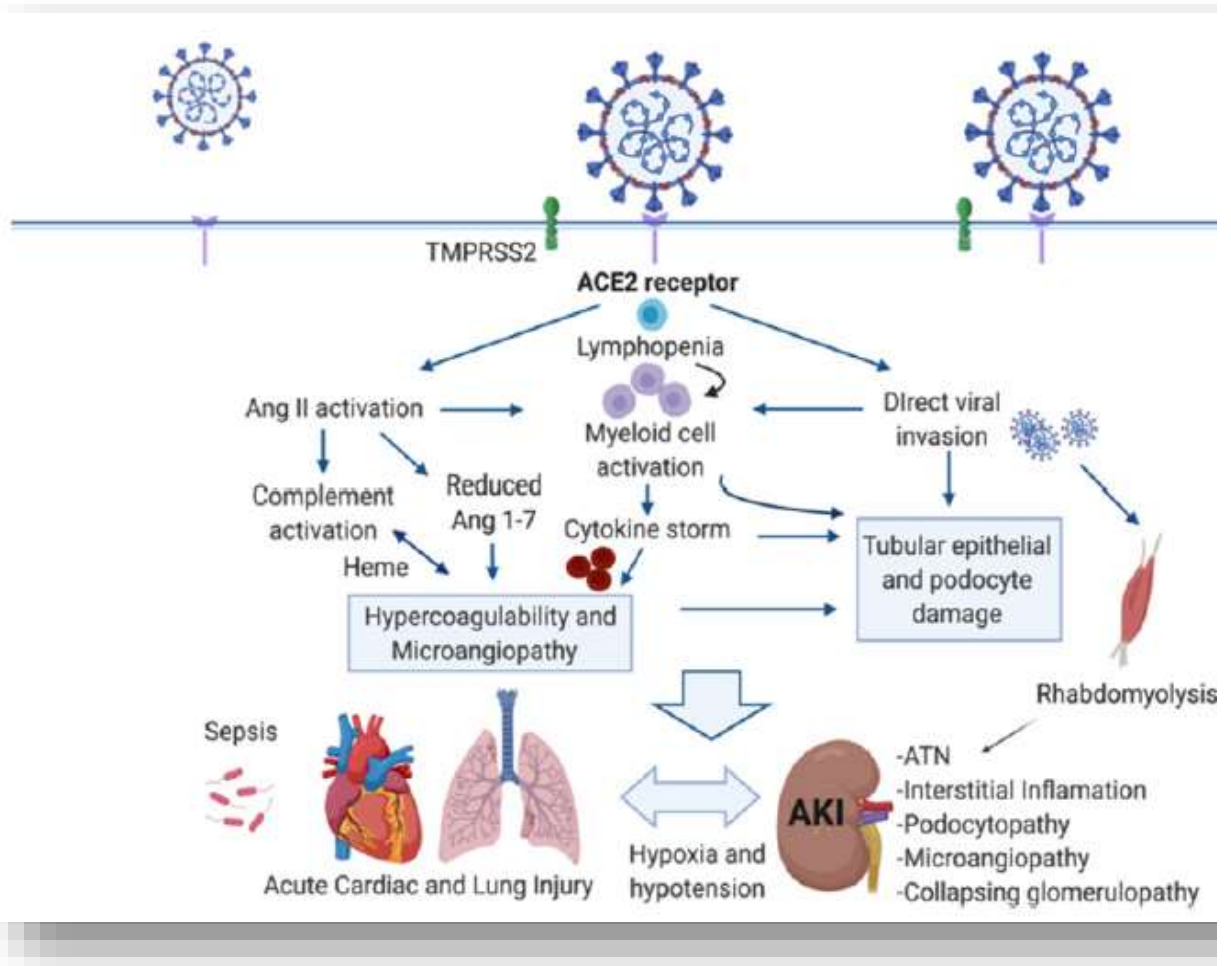


Fig. 6. Daniel Battle et al. JASN. Al ser la enzima convertidora de angiotensina 2 (ACE2) el principal objetivo del SARS-CoV-2 se obtiene desregulación del angiotensinógeno, activación de vías de inmunidad innata y adaptativa, además de hipercoagulación que provoca falla multiorgánica y lesión renal aguda asociada a COVID-19.

2.Planteamiento del problema

Una de las principales complicaciones de la enfermedad por COVID-19 es la enfermedad renal y es un factor de riesgo significativo que impacta en la mortalidad del paciente lo cual ha sido demostrado en un solo estudio unicéntrico chino por lo que es importante caracterizar a la población mexicana, pues hasta el momento no hay trabajos publicados al respecto.

¿Existe asociación entre el aumento de mortalidad y el desarrollo de lesión renal aguda en pacientes mexicanos que padecen COVID-19?

3. Justificación

Actualmente enfrentamos una pandemia de una enfermedad de novo la cual ha provocado un impacto alto en mortalidad a nivel mundial y aún no contamos con una terapéutica dirigida, por lo anterior es necesario enfocar nuestra atención en la detección temprana de alguna disfunción orgánica que podría deteriorar el curso de la enfermedad en el paciente. Existen pocos estudios que demuestran que desarrollar lesión renal aguda es un factor importante asociado a mortalidad. Es así que nuestro estudio servirá para evidenciar lo previamente mencionado y así intervenir terapéuticamente de manera efectiva es la clave para disminuir la mortalidad en pacientes con COVID-19.

4. Objetivo general

Identificar el impacto de la lesión renal aguda en la mortalidad en pacientes mayores de 18 años diagnosticados con COVID-19.

4.1 Objetivo específico

- Identificar las características socio-demográficas de los pacientes con COVID-19 en el Hospital Universitario de Puebla (Área de Enfermedades Respiratorias).

- Describir el porcentaje de mortalidad en pacientes con COVID-19 con lesión renal aguda.
- Identificar el porcentaje de mortalidad en pacientes con COVID-19 sin lesión renal aguda.

5. Material y métodos

5.1 Diseño del estudio

- **Tipo de estudio:** Descriptivo
- **Diseño del estudio:** Observacional, transversal.

5.2 Ubicación espacio-temporal

- **Espacio:** Hospital Universitario de Puebla, en la Unidad de Atención de Enfermedades Respiratorias.
- **Temporalidad:** 01 de abril 2020– 15 de septiembre de 2020.

Estrategia de trabajo: Planeación y elaboración del protocolo. Búsqueda y revisión de expedientes. Recolección de datos. Posterior análisis estadístico con realización de reporte final.

5.3 Muestreo

Definición de la población

- **Población universo.** Pacientes mayores de 18 años hospitalizados durante periodo 01 de abril 2020 al 15 de septiembre 2020 en la unidad de atención de enfermedades respiratorias del Hospital Universitario.
- **Población elegible:** Pacientes con COVID-19 demostrado por PCR-tr.
- **Población de estudio:** Pacientes con COVID-19 y lesión renal aguda hospitalizados durante 01 abril de 2020 al 15 de septiembre 2020.
- **Tipo de muestreo:** No probabilístico por conveniencia.
- **Tamaño de la muestra:** Conveniente.

5.4 Selección de la muestra

5.4.1 Criterios de selección de la unidad de muestreo

5.4.1.1 Criterios de inclusión:

- Pacientes con edad mayor de 18 años.
- Pacientes de ambos sexos.
- Pacientes con diagnóstico de COVID-19 con PCR tiempo real.
- Pacientes con COVID 19 que desarrollaron lesión renal aguda de novo.

5.4.1.2 Criterios de exclusión:

- Pacientes con enfermedad renal crónica.
- Pacientes con enfermedades autoinmunes.

5.4.1.3 Criterios de eliminación

- Pacientes que no cuenten con expediente completo para las variables de estudio.

5.5 Definición de variables y escalas de medición

Las características a evaluar en los pacientes con COVID-19 fueron:

- **Edad**
- **Sexo**
- **Morbilidades**
- **Creatinina**
- **Urea**
- **Nitrógeno ureico en sangre**
- **Estadio de LRA**
- **Grado de severidad de COVID-19**

5.5.1 Definición conceptual de las variables

- a) **Edad.** Tiempo de vida de una persona representado por número de años, meses y días cumplidos en el momento del ingreso.
- b) **Sexo.** Características anatómicas y fisiológicas que diferencian al hombre de la mujer.
- c) **Morbilidad:** Coexistencia de dos o más enfermedades en un mismo individuo, generalmente relacionadas.
- d) **Diabetes mellitus:** Trastorno del metabolismo de carbohidratos caracterizado por hiperglucemia. Se asocia a la deficiencia de secreción de insulina y a la resistencia periférica de la misma.
- e) **Hipertensión arterial sistémica:** Tensión arterial sistólica >130 mmHg o elevación de más de 80 mmHg en la diastólica.
- f) **Cardiopatía:** Afectación cardíaca de cualquier índole.
- g) **Enfermedad Pulmonar Obstructiva Crónica:** Condición respiratoria caracterizada por síntomas respiratorios persistentes y limitación del flujo aéreo debido a anomalías de la vía aérea respiratoria y/o alveolares causadas usualmente por exposición a partículas nocivas o gases.
- h) **Obesidad:** Índice de masa corporal ≥ 30 kg/m².
- i) **Tabaquismo:** Adicción al consumo de tabaco.
- j) **Creatinina.** Compuesto orgánico resultante de la degradación de la creatina. Es biomarcador de funcionamiento renal. Se consideran normales los valores entre 0.5 a 1.1 mg/dL (de acuerdo a la referencia de nuestro laboratorio). Siempre en función del estado nutricional del paciente.
- k) **Urea.** Producto final del metabolismo de proteínas. Valor normal de 19 a 49 mg/dL (de acuerdo a los rangos de referencia de nuestro laboratorio).
- l) **Nitrógeno ureico en sangre.** Cantidad de nitrógeno que circula en forma de urea en los vasos sanguíneos. Valor normal de 9 a 23 mg/dL (de acuerdo a los rangos de referencia de nuestro laboratorio).

m) **Estadios de LRA:**

- Incremento de la creatinina sérica ≥ 0.3 mg/dL sobre su valor basal en un tiempo de 48 horas; o $\geq 150\%$ de su valor basal en 7 días. Volumen urinario: <0.5 mL/kg/ hr por más de 6 hr.
- Elevación de la creatinina sérica mayor de 1.5 veces desde el valor de referencia en los últimos siete días. Volumen urinario: <0.5 mL/kg/hr por más de 12 hr.
- Elevación de la creatinina sérica >4.0 mg/dL. Descenso del volumen urinario <0.5 ml/Kg por seis horas. Volumen urinario: <0.3 mL/kg/hr por más de 24 hr o anuria por más de 12 hr.

n) **Grados de severidad de COVID-19:**

- **Enfermedad leve.** Paciente asintomático que se ajusta a la definición de caso de COVID-19, sin presentar neumonía vírica ni hipoxia.
- **Enfermedad moderada (neumonía)** . Adolescente o adulto con signos clínicos de neumonía (disnea, fiebre, tos, taquipnea, etc), con saturación de oxígeno (SpO₂) $\geq 90\%$ con aire ambiente.
- **Enfermedad grave (SDRA).** Adolescente o adulto con signos clínicos de neumonía más alguno de los siguientes: frecuencia respiratoria >30 inspiraciones/min, dificultad respiratoria grave o SpO₂ $<90\%$ con aire ambiente. Inicio: en la semana siguiente a una lesión clínica conocida o aparición de nuevos síntomas respiratorios con evolución tórpida.
 - Radiología torácica (radiografía, tomografía o ecografía pulmonar): Opacidades bilaterales no correspondientes a sobrecarga de volumen, colapso lobar o pulmonar ni nódulos.
 - Origen de los infiltrados pulmonares: Insuficiencia respiratoria no explicada por insuficiencia cardíaca o sobrecarga de líquidos.
 - Oxigenación deficiente en adultos:
 - SDRA leve: $200 \text{ mmHg} < \text{PaO}_2/\text{FiO}_2 \leq 300 \text{ mmHg}$.
 - SDRA moderado: $100 \text{ mmHg} < \text{PaO}_2/\text{FiO}_2 \leq 200 \text{ mmHg}$.
 - SDRA severo: $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2 \leq 100 \text{ mmHg}$.

5.5.2 Definición operacional de las variables.

Tabla 1. Variables de estudio			
Variable	Tipo	Escala	Unidad de medición
Creatinina	Cuantitativa continua	Razón	Miligramos/decilitro
Estadio de lesión renal aguda	Cualitativa nominal	Razón	1, 2, 3
Grado de severidad COVID-19	Cualitativa nominal	Razón	Leve (1), moderado (2) y severo (3)

Tabla 2. Variables demográficas			
Variable	Tipo	Escala	Unidad de medición
Edad	Cuantitativa	Discreta	Años cumplidos
Género	Cualitativa	Nominal	1: Masculino 0: Femenino
Comorbilidades	Cualitativa	Nominal	1: Diabetes mellitus. 2: Hipertensión arterial. 3: Cardiopatía 4: EPOC 5: Obesidad 6: Tabaquismo

- **Tipo de variable cuantitativa:** Demostrar el vínculo entre lesión renal aguda y mortalidad.
- **Variable dependiente:** Mortalidad.
- **Variable independiente:** Lesión renal aguda.
- **Tipo de escala:** Nominal, ya que se seleccionó un grupo de pacientes con los criterios de inclusión previamente mencionados homogéneamente.

5.6 Selección de fuentes, métodos, técnicas y procedimientos de recolección de la información

Los datos necesarios para llevar a cabo este estudio fueron obtenidos de los expedientes clínicos de los pacientes que cumplieron los datos de inclusión previamente descritos.

Posteriormente se vaciaron y ordenaron en hoja de datos en formato digital (software Excel) para su análisis estadístico.

5.7 Análisis estadístico

Las variables del estudio fueron evaluadas con estadística descriptiva, por lo que las variables categóricas fueron resumidas como porcentajes, mientras que las variables continuas fueron expuestas usando el promedio con su respectiva desviación estándar o la mediana con su rango intercuartil. La prueba *t* de Student para dos muestras independientes o la prueba de la U de Mann-Whitney (también llamada prueba de suma de rangos de Wilcoxon) fue usada para variables continuas y la prueba de chi cuadrada (χ^2) o la prueba exacta de Fisher para variables categóricas, según fuese apropiado.

El análisis de supervivencia de los pacientes fue analizada mediante el método Kaplan-Meier, con estimación de significancia y hazard ratio con ajuste de variables por medio del modelo de regresión de Cox. El nivel de significancia fue considerada estadísticamente significativa con una $P < 0.05$.

Los análisis estadísticos fueron desarrollados, calculados y graficados empleando el software Excel de la paquetería de Microsoft Office Profesional Plus 2019, SigmaPlot versión 12.0, GraphPad Prism versión 6.01 y SPSS versión 26.0, 2019.

6. Logística

6.1 Recursos humanos:

- Un asesor metodológico.
- Un asesor experto.
- Licenciada encargada del servicio de Archivo del Hospital Universitario de Puebla
- Un tesista.

6.2 Recursos materiales:

- Material de oficina (bolígrafos, hojas, carpetas, etc).
- Una Impresora.
- Una Computadora.
- Expedientes de pacientes.
- Hojas de recolección de datos.

6.3 Recursos financieros:

No se requirió apoyo económico por tipo de estudio planeado.

7. Cronograma de actividades

Actividades	Impacto de LRA en mortalidad COVID-19											
	E N E	F E B	M A R	A B R	M A Y	J U N	J U L	A G O	S E P	O C T	N O V	D I C
Elaboración del protocolo												
Presentación												
Modificaciones y correcciones												
Aprobación												
Revisión de expedientes y recolección de datos												
Concentrado y clasificación de datos												
Análisis estadístico												
Clasificación de resultados												
Elaboración de reporte preliminar												
Elaboración de la tesis												

8. Resultados

Un total de 262 pacientes fueron incluidos en este estudio, mismos que fueron agrupados de forma retrospectiva en pacientes que no desarrollaron lesión renal aguda (grupo CD-SLRA) y aquellos que lo hicieron (grupo CD+LRA) con la finalidad de poder alcanzar los objetivos planteados al comienzo. La tabla 1 muestra las características clínicas globales de los pacientes con COVID-19, así como su desglose de acuerdo a los grupos que se crearon para este estudio. Por lo tanto, a continuación, se describirán cifras globales de la población total.

Los pacientes incluidos con COVID-19 tuvieron una mediana de la edad de 58 años y se observó que la mediana de edad para el grupo CD+LRA fue significativamente mayor a la obtenida en el grupo CD-SLRA ($P < 0.001$). Respecto a la población total, 50.4% fueron pacientes de sexo masculino y 49.6% de sexo femenino con resultados semejantes en cada uno de los grupos de estudio (ver figura 7).

Al comparar la edad en los grupos CD-SLRA y CD+LRA de acuerdo al grado de severidad que desarrollaron los pacientes con COVID-19, se encontró una diferencia estadísticamente significativa entre la media de edad de los pacientes del grupo CD-SLRA que desarrollaron un cuadro de COVID-19 leve y moderado ($t= 3.377$, $n= 216$, $P = 0.003$) y en aquellos que desarrollaron un grado severo en comparación a los que tuvieron un cuadro leve ($t= 2.782$, $n= 216$, $P = 0.012$) (ver figura 8).

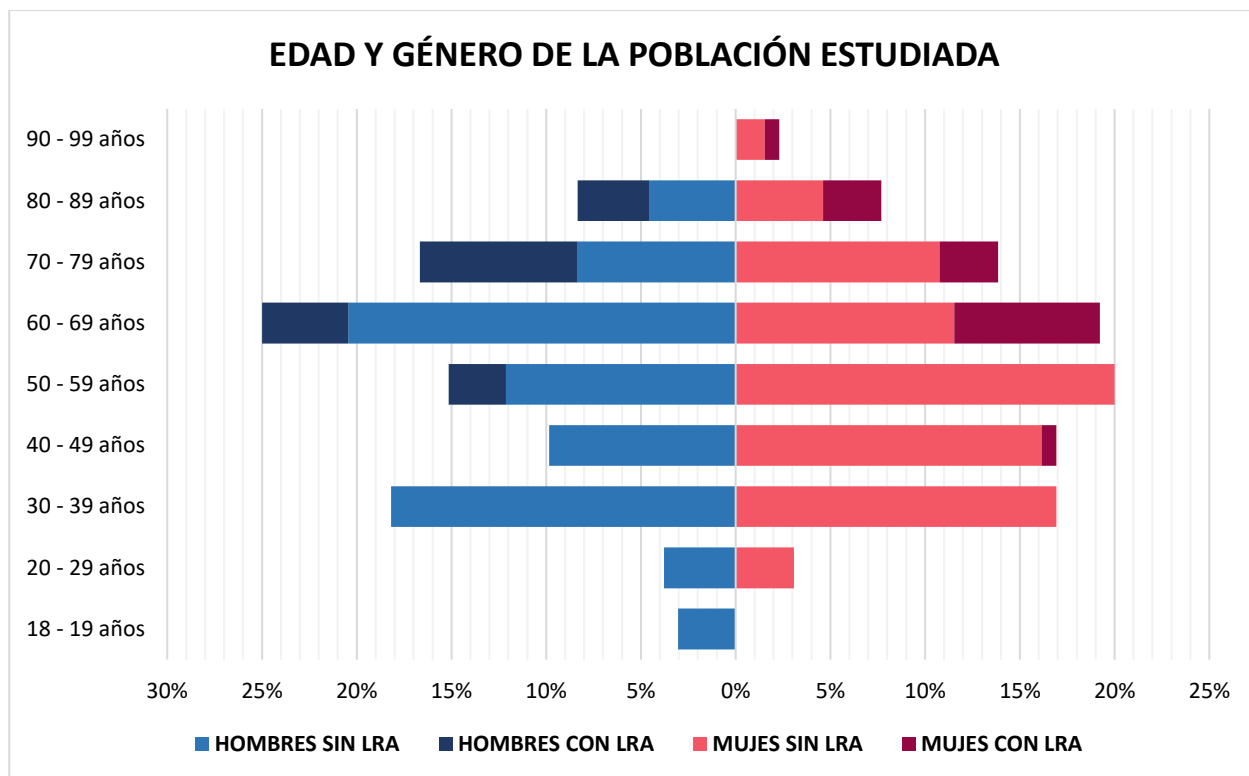


Figura 7. Distribución la población de estudio por grupo etario de acuerdo al sexo y a la presencia o ausencia de lesión renal aguda.

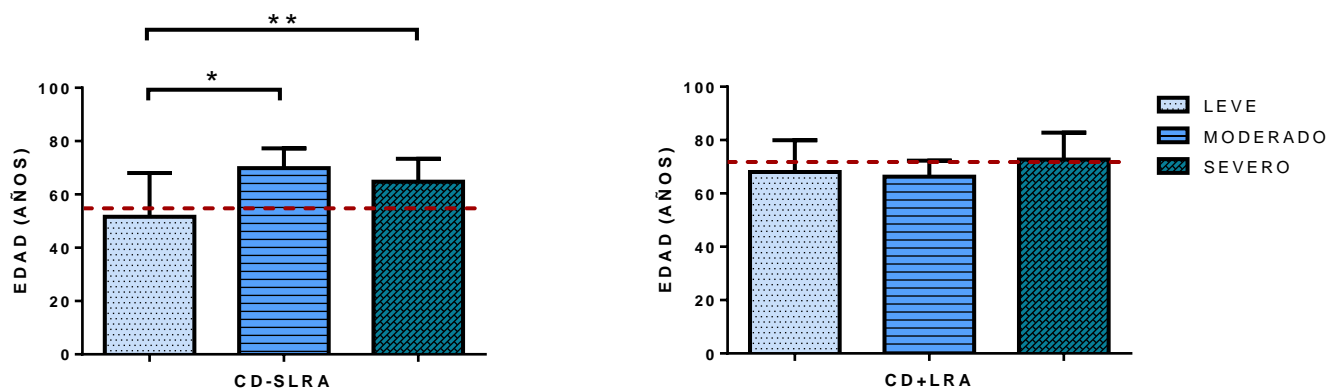


Figura 8. Edad de los pacientes de acuerdo al grado de severidad de COVID-19 y la presencia o ausencia de lesión renal aguda. Para cada grupo de pacientes (CD-SLRA y CD-LRA) se compararon los grupos de edad correspondientes al grado de severidad de COVID-19, encontrando una diferencia significativa entre la media de edad de los pacientes del grupo CD-SLRA que desarrollaron un cuadro de COVID-19 leve y moderado ($t= 3.377$, $n= 216$, $P = 0.003^*$), así como entre aquellos que desarrollaron un grado severo en comparación a los que tuvieron un cuadro leve ($t= 2.782$, $n= 216$, $P = 0.012^{**}$). Los datos son presentados como promedio \pm desviación estándar.

Tabla 1. Características y resultados de los pacientes con COVID-19.

Variable ¹	Pacientes con COVID-19	Pacientes con COVID 19 sin LRA	Pacientes con COVID 19 + LRA	Valor de P
Número	262	216	46	
Edad (años)	58 (42-69)	53 (38-66)	71 (63-79)	< 0.001*
Sexo				
Masculino	132 (50.4%)	106 (49.1%)	26 (56.5%)	0.418
Femenino	130 (49.6%)	110 (50.9%)	20 (43.5%)	
Días desde el inicio de síntomas hasta su ingreso	4 (2-7)	4 (2-7)	4 (2-7)	0.722
Fallecimiento en hospital	40 (15.3%)	6 (2.8%)	34 (73.9%)	< 0.0001*
Grado de severidad COVID-19				
Leve	203 (77.5%)	195 (90.3%)	8 (17.4%)	< 0.0001*
Moderado	16 (6.1%)	9 (4.2%)	7 (15.2%)	0.0108*
Severo	43 (16.4%)	12 (5.6%)	31 (67.4%)	< 0.0001*
Comorbilidad	144 (55%)	107 (49.5%)	37 (80.4%)	0.0001*
DM	50 (19.2%)	29 (13.4%)	21 (45.7%)	< 0.0001*
HAS	85 (32.4%)	61 (28.2%)	24 (52.2%)	0.029*
Cardiopatía	8 (3.1%)	5 (2.3%)	3 (6.5%)	0.149
EPOC	5 (1.9%)	2 (0.9%)	3 (6.5%)	0.0393*
Asma	3 (1.1%)	3 (1.4%)	0 (0%)	0.4214
Obesidad	56 (21.4%)	37 (17.1%)	19 (41.3%)	0.0006*
Tabaquismo	25 (9.5%)	19 (8.8%)	6 (13.0%)	0.4063
Lesión renal aguda	46 (17.6%)	-	46 (100%)	
Estadio 1	19 (7.3%)	-	19 (41.3%)	
Estadio 2	18 (6.9%)	-	18 (39.1%)	
Estadio 3	9 (3.4%)	-	9 (19.6%)	

Abreviaturas: COVID-19, del inglés coronavirus disease 2019; LRA, lesión renal aguda; DM, diabetes mellitus; HAS, hipertensión arterial sistémica; EPOC, enfermedad pulmonar obstructiva crónica.

¹Los datos son presentados como número/total (porcentaje) o mediana (rango intercuartil).

La mediana del número de días desde que los pacientes iniciaron con síntomas propios de COVID-19 hasta su ingreso al hospital fue de 4 días, tanto en la población total como para ambos grupos (ver tabla 1). No obstante, al realizar un análisis de varianza de una vía para comparar el tiempo que tardaron en acudir al hospital los pacientes según su grado de severidad por COVID-19, se identificó una diferencia estadísticamente significativa entre el número de días que demoraron en acudir al hospital los pacientes con un grado leve, en comparación con los que tuvieron un grado severo ($t= 3.442$, $n= 216$, $P = 0.002^*$), así como entre quienes desarrollaron un cuadro moderado y uno severo ($t= 2.308$, $n= 216$, $P = 0.043^{**}$), observando que para el grupo de pacientes que no desarrollaron LRA pero tuvieron un grado severo de COVID-19, el tiempo que esperaron en ingresar al hospital fue mayor al de los pacientes con grados menores de severidad (ver figura 9).

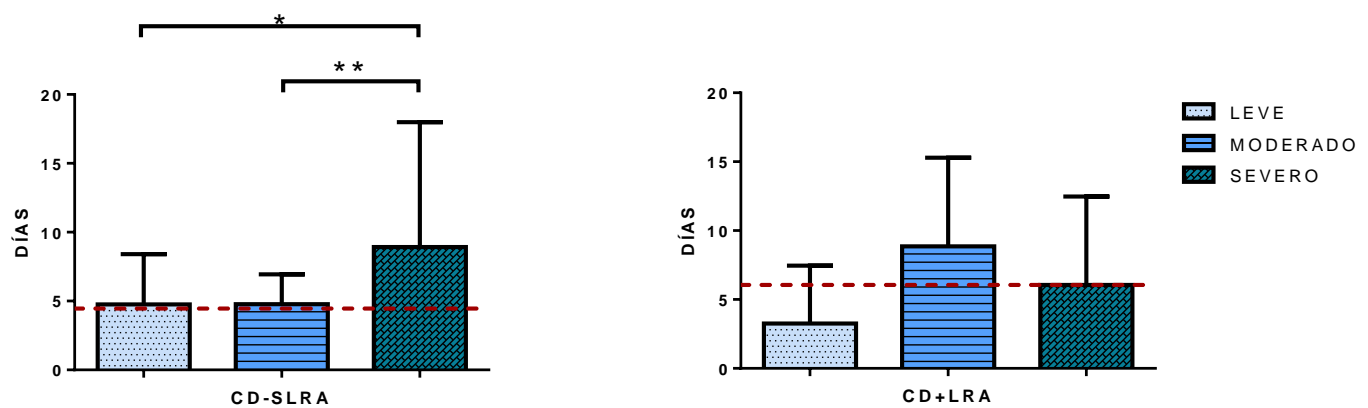


Figura 9. Número de días que tardaron en acudir al hospital los pacientes de los grupos CD-SLRA y CD+LRA de acuerdo al grado de severidad de COVID-19. Al comparar la media de los días que demoraron los pacientes del grupo CD-SLRA de acuerdo al grado de severidad de COVID-19 que presentaron, se encontró una diferencia estadísticamente significativa entre el número de días que demoraron los pacientes con un grado leve en comparación con aquellos que tuvieron un grado severo ($t= 3.442$, $n= 216$, $P = 0.002^*$), así como entre aquellos que tuvieron un cuadro moderado y severo ($t= 2.308$, $n= 216$, $P = 0.043^{**}$). Los datos son presentados como promedio \pm desviación estándar.

De la población total con COVID-19 el 18% desarrolló algún grado de LRA siendo un equivalente a 46 pacientes de la muestra de estudio, de los cuales el 41.3% desarrolló un estadio 1 de LRA, el 39.1% un estadio 2 y el 19.6% un estadio 3 (ver figura 10).

Con respecto al grado de severidad de COVID-19 según la presencia o ausencia de LRA, se observó que el grupo de pacientes con un estadio 3 tuvo un mayor porcentaje de pacientes con cuadro severo de COVID-19, mientras que los pacientes que no desarrollaron LRA tuvieron el menor porcentaje de pacientes con grado severo de COVID-19 en comparación a los otros estadios (ver figura 11).

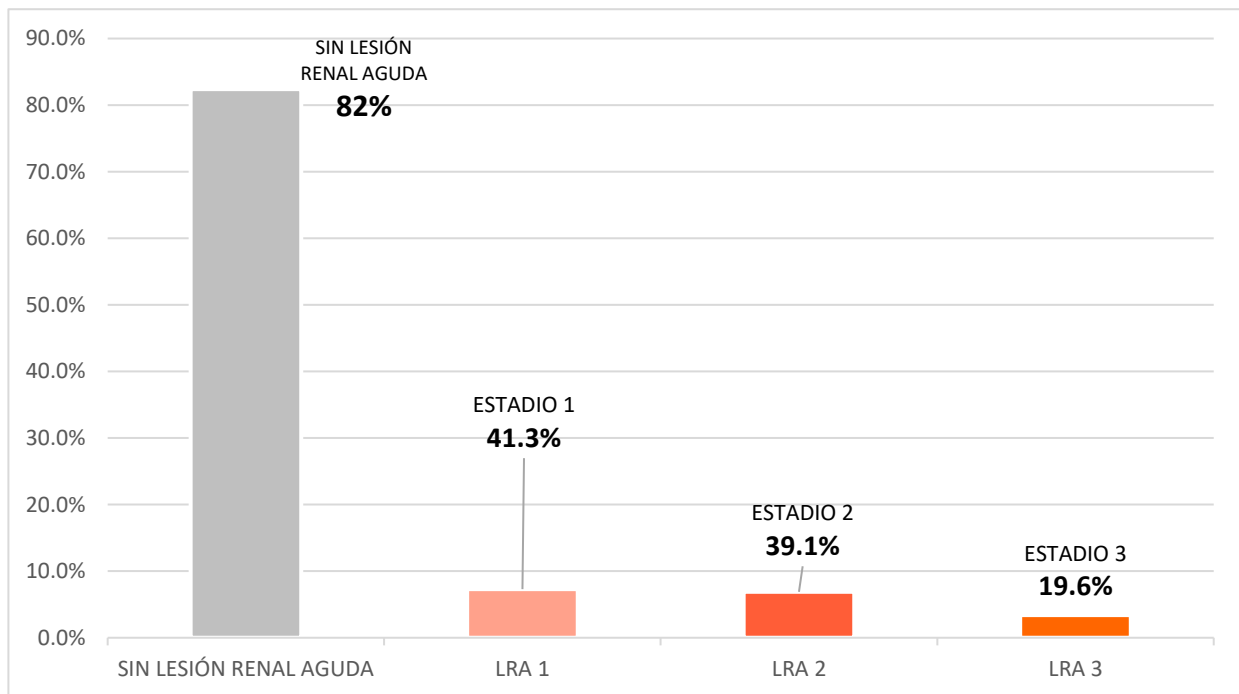


Figura 10. Porcentaje de pacientes con COVID-19 que desarrollaron algún estadio de lesión renal aguda (LRA).

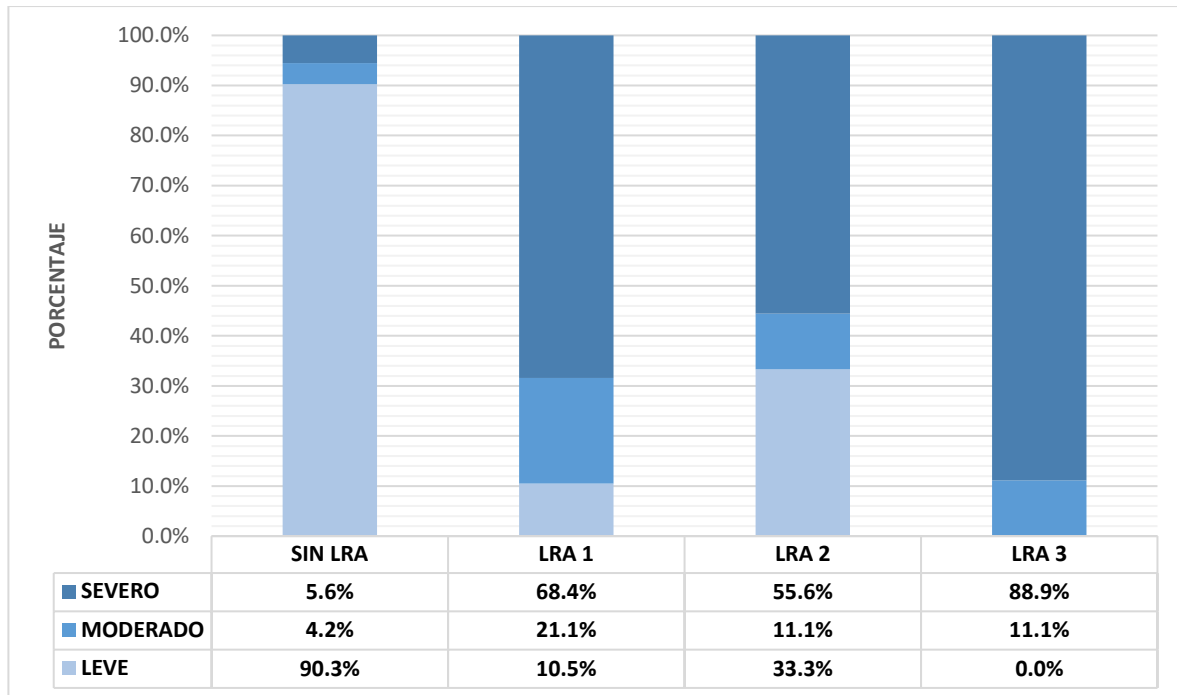


Figura 11. Grado de severidad de COVID-19 según la presencia o ausencia de lesión renal aguda (LRA).

La mortalidad en hospital asociada a COVID-19 fue de 15.3%, sin embargo, cuando se evalúa únicamente al grupo que desarrolló lesión renal aguda, el porcentaje de mortalidad se incrementa a un 73.9% (ver tabla 1), siendo esto estadísticamente significativo al compararlo con la mortalidad del grupo CD-SLRA, cuya cifra fue de 2.8% ($P < 0.0001$). Cabe destacar que del total de fallecidos (40) el 37.5% desarrolló LRA estadio 1, el 25% LRA estadio 2 y el 22.5% LRA estadio 3, mientras que un 15% de los pacientes falleció sin desarrollar LRA durante su estancia hospitalaria (ver figura 12).

Lo anterior sugiere una alta prevalencia de LRA en los pacientes que fallecen por COVID-19, ya que estuvo presente en el 85% de ellos, misma condición que puede apreciarse de forma más visual en la figura 13 en la que se observa que el grupo de pacientes con COVID-19 y que desarrolló LRA estadio 3 tuvo una mortalidad del 100%, mientras que para los estadios 1 y 2 la mortalidad fue de 78.9% y 55.6% respectivamente, lo que resulta significativamente mayor en comparación a la mortalidad registrada en el grupo de pacientes que no desarrolló LRA y en el que únicamente se observó una mortalidad de 2.8% (ver figura 13).

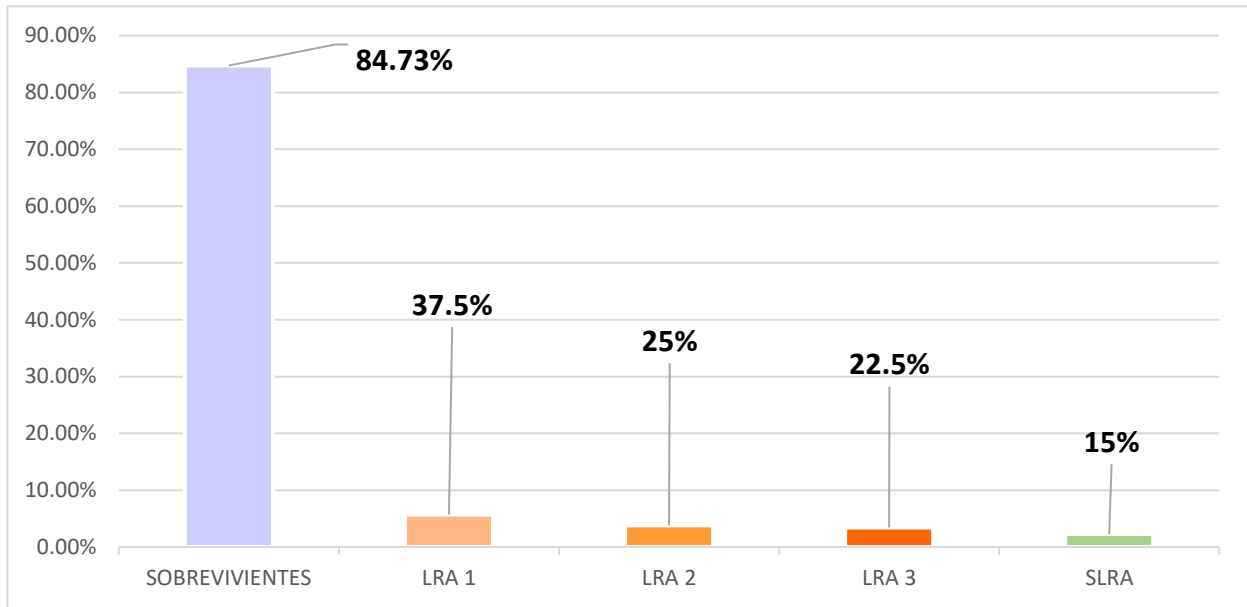


Figura 12. Porcentaje de mortalidad por COVID-19 en la población estudiada según la presencia o ausencia de lesión renal aguda durante su estancia hospitalaria.

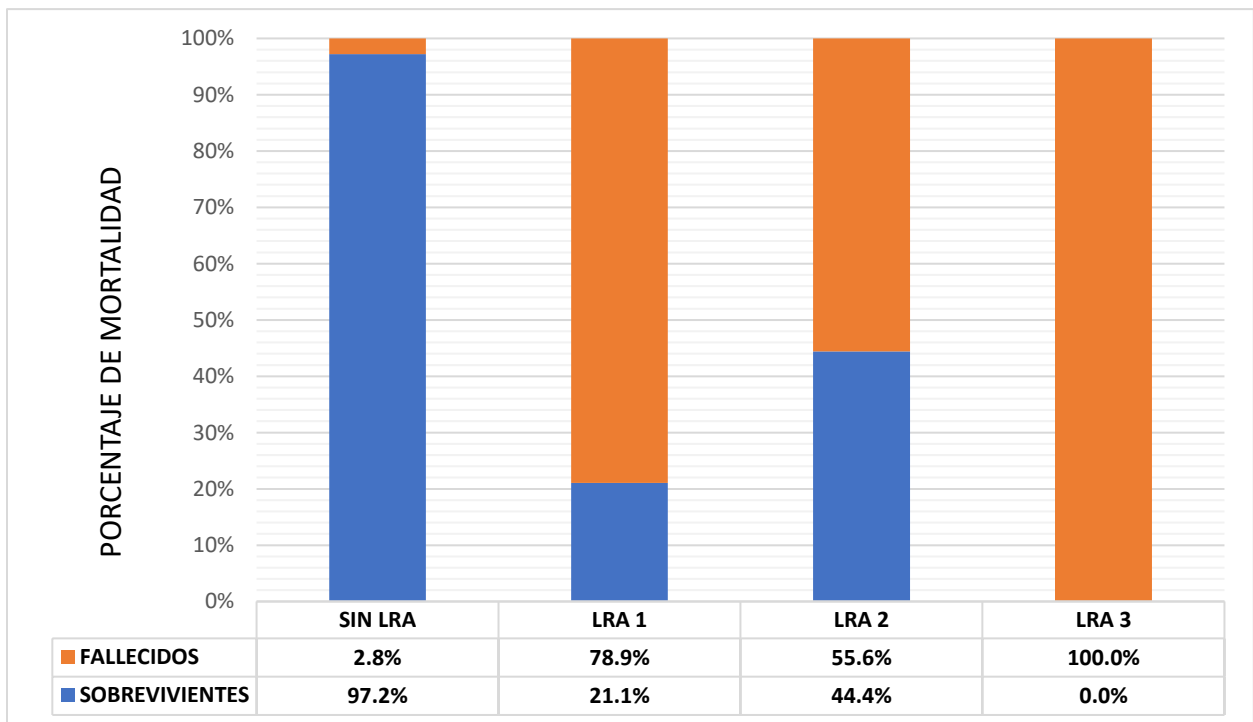


Figura 13. Porcentaje de mortalidad de acuerdo al desarrollo de lesión renal aguda (LRA) y su estadio.

De los pacientes que fallecieron el 87.5% desarrolló un cuadro severo de COVID-19 de acuerdo a los criterios de clasificación empleados, mientras que el resto (12.5%) solo desarrolló un cuadro de severidad catalogado como moderado (ver figura 14).

En cuanto a la mortalidad por grado de severidad, se puede apreciar que los pacientes que desarrollaron un cuadro severo son los que tienen un mayor porcentaje de mortalidad (81.4%), mientras que en los pacientes con un grado leve de severidad no se registró ningún deceso y en los pacientes con un grado moderado de COVID-19 el porcentaje de mortalidad fue de 31.3% (ver figura 15).

Esto a su vez tiene relación con que el 72.09% de los pacientes con COVID-19 severo (31 individuos) desarrollaron lesión renal aguda ($P < 0.0001$), lo que conllevó a incrementar su mortalidad de forma notable, tal y como se demostró anteriormente (ver tabla 1).

Por otro lado, el 55% de los pacientes con COVID-19 tuvo al menos una comorbilidad de las que fueron evaluadas (ver tabla 1), siendo las comorbilidades con mayor prevalencia la hipertensión arterial sistémica (HAS, 32.4%), obesidad (21.4%) y diabetes mellitus (DM, 19.2%). Al comparar los porcentajes de comorbilidades entre ambos grupos de estudio (CD-SLRA y CD+LRA) se encontraron resultados estadísticamente significativos ($P < 0.05$) para las enfermedades de DM, HAS, enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC) y obesidad (ver tabla 1).

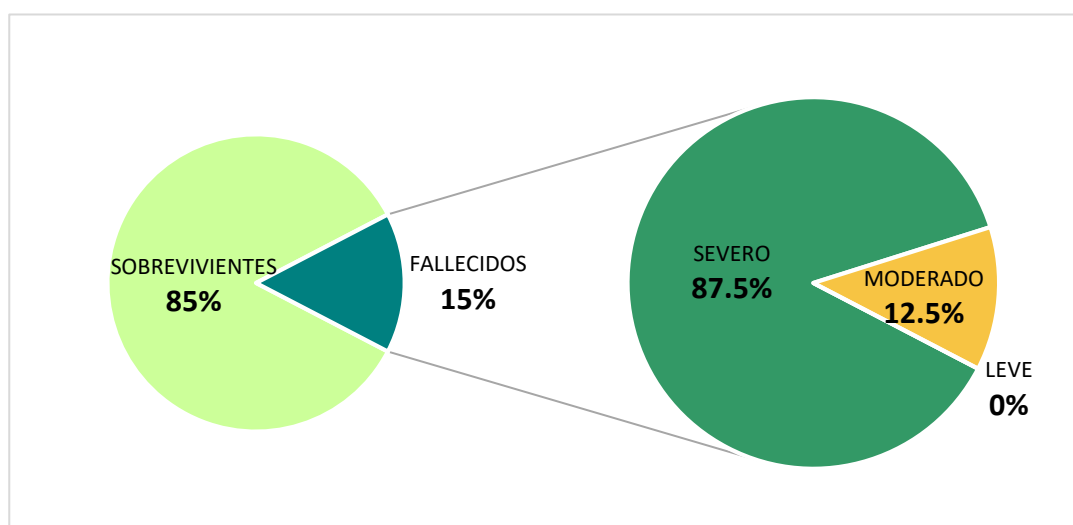


Figura 14. Porcentaje de mortalidad por COVID-19 en la población estudiada de acuerdo al grado de severidad.

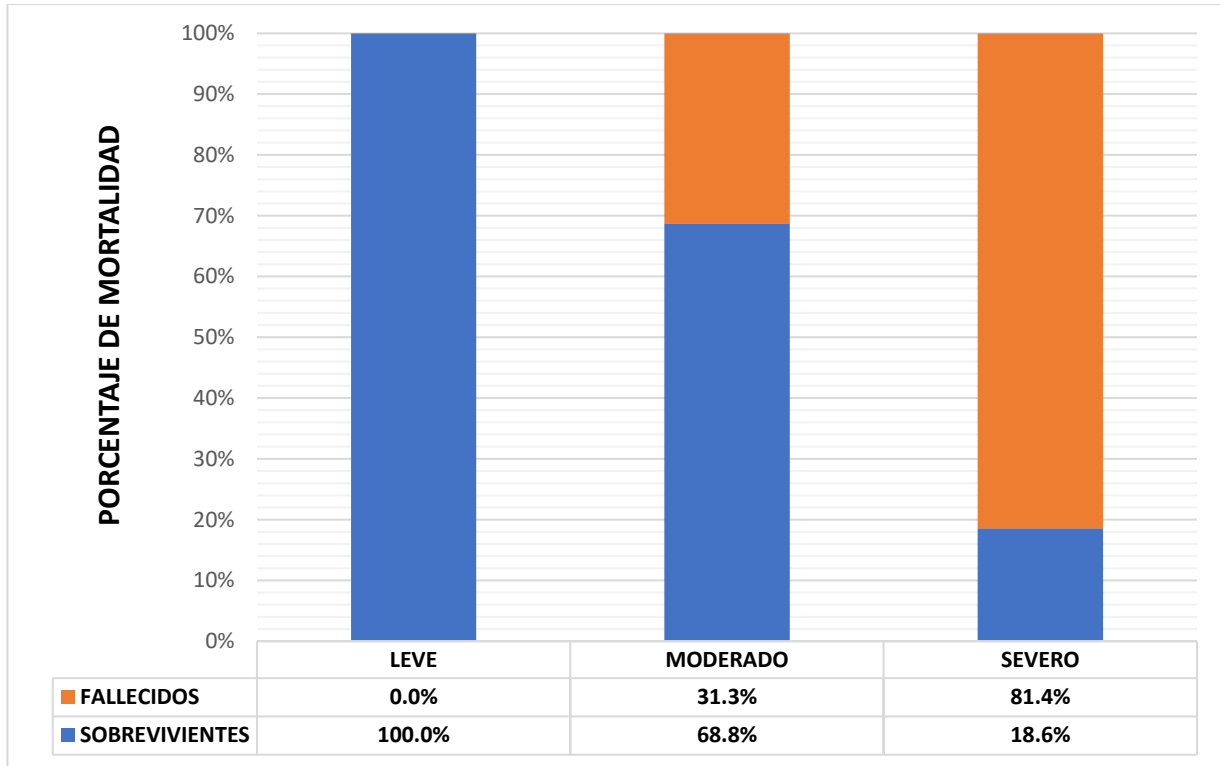


Figura 15. Porcentaje de mortalidad de acuerdo al grado de severidad de COVID-19.

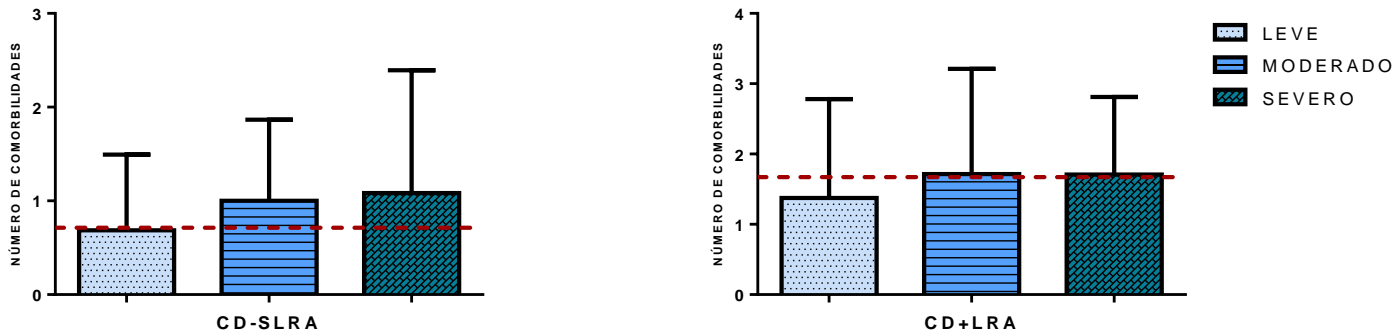


Figura 16. Número de comorbilidades de acuerdo al grado de severidad de COVID-19 en los pacientes de los grupos CD-SLRA y CD+LRA. No se encontraron diferencias estadísticamente significativas entre el número de comorbilidades y la presentación de algún grado de severidad de COVID-19; sin embargo, se observa una tendencia en el grupo CD-SLRA en la que los pacientes que desarrollaron un grado severo de COVID-19 presentaron un mayor número de comorbilidades ($P = 0.174$). Los datos son presentados como promedio \pm desviación estándar.

Sin embargo, al realizar un análisis de varianza de una vía para comparar el número de comorbilidades de acuerdo al grado de severidad de COVID-19, no se encontraron resultados estadísticamente significativos tanto para el grupo CD-SLRA como para el grupo CD+LRA, a pesar de que se observó una tendencia en la que los pacientes con un cuadro severo fueron quienes presentaron un mayor número de enfermedades concomitantes en el grupo CD-SLRA (figura 16).

En cuanto al análisis de supervivencia, se utilizó el método de Kaplan-Meier en el que encontramos una diferencia estadísticamente significativa para la mortalidad entre los grupos CD+LRA y CD-SLRA al realizar una comparación global mediante la prueba de Log-Rank (Mantel-Cox) con una $P = <0.00$. (Fig. 17).

Posteriormente, se hizo un análisis de regresión de Cox con ajuste de variables (lesión renal aguda, edad, comorbilidad y severidad de COVID-19) con lo que se demostró que la LRA estuvo asociada a un aumento de la mortalidad registrada en COVID-19 ($P=0.012$) con un hazard ratio estimado de 3.657 (IC 95% 1.33% a 10.05%). (Fig.18).

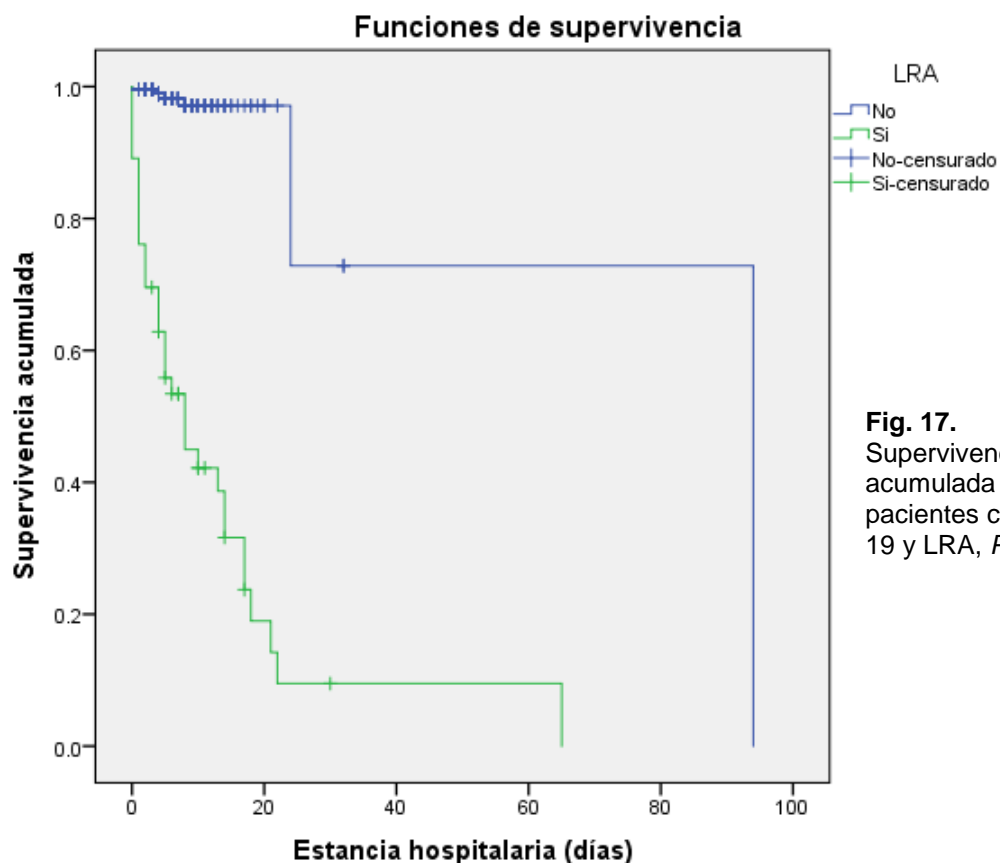


Fig. 17.
Supervivencia acumulada para pacientes con COVID-19 y LRA, $P=<0.00$.

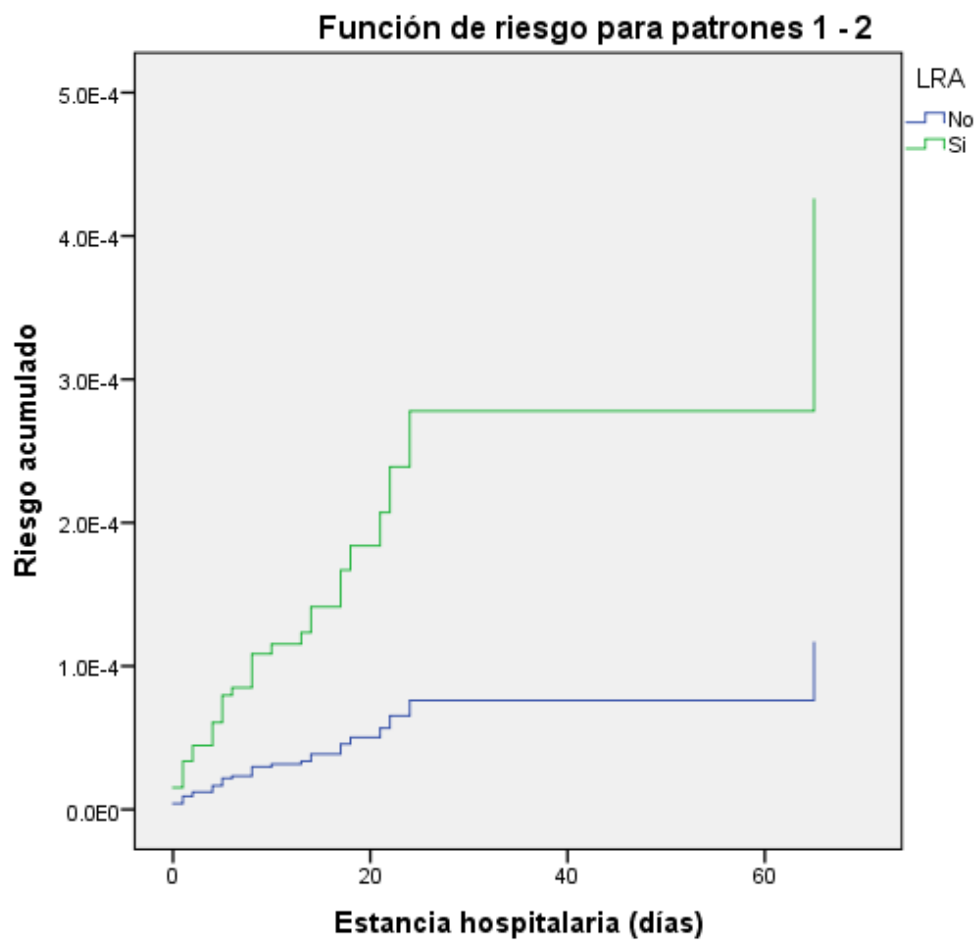


Fig. 18. Riesgo acumulado para pacientes con COVID-19 y LRA, $P=<0.012$.
 [HR] 3.65, IC 95% 1.33-10.05.

9. Discusión

En este análisis retrospectivo observamos una importante prevalencia de lesión renal en pacientes hospitalizados con COVID-19. En nuestra cohorte cerca del 18% de pacientes tuvo evidencia de lesión renal y su presencia fue asociada a un incremento de la mortalidad intrahospitalaria.

Durante el curso de la enfermedad por SARS-COV-2 existe involucro multiorgánico que incluye hígado, tracto gastrointestinal y renal. Una posible explicación de la incidencia de lesión renal durante la estancia hospitalaria podría ser el estado proinflamatorio con disfunción en la población celular innata y adaptativa que algunos pacientes presentan al coexistir morbilidades. Cabe mencionar que la mediana del periodo entre el inicio de los signos y síntomas de COVID-19 y la admisión hospitalaria de aquellos pacientes que presentaron un grado severo fue mayor (más de una semana en nuestro estudio). Una explicación es que muchos de los pacientes con COVID-19 no son admitidos en estadios tempranos de la enfermedad por la cantidad de pacientes y la disponibilidad de infraestructura hospitalaria.

Actualmente, hay muy poca literatura mundial relacionada al impacto del deterioro de la función renal en la mortalidad de los pacientes con COVID-19, siendo China el país con mayor evidencia al respecto. Cheng et al.²⁸ reportaron con una cohorte de 701 pacientes con COVID-19, una mediana de edad de 63 años y el 52.4% de los pacientes fueron del sexo masculino, cifras similares a los de nuestra cohorte con una mediana de 58 años y 50.4% la población masculina. Además demostraron que, durante la hospitalización, un 5.1% de su cohorte (36 pacientes) desarrolló LRA: estadio uno, 1.3% (13 pacientes); estadio dos, 1.3% (9 pacientes); y estadio tres, 2%(14 pacientes), siendo el único estudio internacional que estadificó la prevalencia de LRA de acuerdo a la clasificación propuesta por KDIGO. Nosotros reportamos un 18% (46 pacientes) que presentó LRA: estadio uno, 7.3% (19 pacientes), estadio dos, 6.9% (18 pacientes); estadio tres, 3.4% (9 pacientes).

En relación al grado de severidad de COVID-19 y LRA, en nuestro estudio evidenciamos que aquellos pacientes con LRA estadio tres tuvieron mayor grado de severidad de

COVID-19 (88.9%) a diferencia de aquellos que no la presentaron (5.6%). Resultados similares a los del estudio encabezado por Shan Xu et al.²⁹ donde la LRA fue más común en pacientes críticos con COVID-19 (29.2%, $P < 0.01$) y en el trabajo de Liz et al.³⁰ en el que pacientes con COVID-19 severo presentaron mayor porcentaje de complicaciones renales (66%).

Por otro lado, al hablar de las comorbilidades encontramos la HAS (32%), obesidad (21.4%) y DM (19.2%) como las más prevalentes; sin embargo, Cheng et al.²⁸ reportaron EPOC (1.9%), HAS (33.4%) y DM (14.3%), sin mencionar la obesidad, al igual que en el estudio de Xiao et al. en donde se demostró que las enfermedades con más prevalencia fueron HAS, DM, enfermedad cardiovascular y EPOC con un 30%, 16%, 12% y 6% respectivamente, lo cual refleja la heterogeneidad de las distintas poblaciones según la región geográfica.

Al hablar de la mortalidad intrahospitalaria asociada a COVID-19 fue del 15.3% en donde el grupo que presentó LRA demostró una mortalidad del 73.9%, a comparación de aquellos que no desarrollaron LRA en la que únicamente se observó una mortalidad del 2.8%; resultados similares a los obtenidos en el estudio de Cheng et al.²⁸ en donde la mortalidad fue del 16.1%, con una incidencia de aquellos con elevación de creatinina basal en 33.7% de aquellos que prácticamente no desarrollaron dicho incremento con un porcentaje del 13.2%.

El análisis de supervivencia de Kaplan-Meier reveló una significancia estadística importante para los pacientes con LRA y COVID-19 ($P < 0.001$). Al existir variables que podrían sesgar el impacto de la LRA sobre la mortalidad en COVID-19 tales como la edad, grado de severidad de COVID-19 y comorbilidades, estas se ajustaron en un modelo de regresión multivariado de Cox con lo cual se obtuvo que la LRA impacta de manera significativa en la mortalidad por COVID-19 con un hazard ratio (HR) de 3.65, IC 95% 1.33-10.05%. Resultados prácticamente análogos con los pocos estudios publicados al respecto como el de Cheng et al.²⁸ que reportó un HR de 4.38, con un IC 95% 2.31-8.31, y en el estudio de Liz et al. en donde se estimó un HR de 5.3, $P < 0.001$ que indica que el riesgo de mortalidad por COVID-19 en pacientes con LRA fue significativamente más alto que el riesgo de aquellos sin LRA. Es entonces que la

presencia de disfunción renal en pacientes con COVID-19 es un factor pronóstico negativo para la supervivencia.

La ocurrencia del deterioro de la función renal en pacientes con COVID-19 puede ser explicado por las siguientes razones. Primero, como previamente se había comentado, el SARS-CoV-2 utiliza la ACE2 como receptor para entrar a la célula. El cual no está exclusivamente expresado en el tracto respiratorio, sino a nivel renal y a títulos elevados (aproximadamente 100 veces más).³² Así, es posible que el SARS-COV-2 ataque a la células tubulares epiteliales además de las alveolares. Consistente con esta posibilidad, como se había mostrado anteriormente, Diao et al.²⁶ analizaron la histología renal proveniente de autopsias y encontraron lesión renal tubular aguda en seis casos.

La disfunción renal puede acelerar la progresión de la inflamación iniciada a nivel pulmonar, y no sólo como daño colateral derivado del tracto respiratorio. Por un lado, la reacción inflamatoria secundaria al deterioro pulmonar puede lesionar el tejido renal; por otro, la lesión y muerte de las células tubulares epiteliales podrían provocar un daño severo a través de la gran cantidad de sustancias inflamatorias, al amplificar una respuesta inmunitaria irreversible que induce disfunción multiorgánica y muerte.^{33,34}

En relación a la idea anterior, es importante mencionar que dentro de nuestros auxiliares diagnósticos, el examen general de orina es un recurso que nos permite evaluar el sedimento urinario y así reconocer el grado de proteinuria, hematuria y leucocituria los cuales son apoyo diagnóstico al discernir las posibles causas de LRA. Liz et al.³⁰ demostraron que el deceso de pacientes con COVID-19 fue significativamente asociado a niveles elevados de proteinuria ($P<0.05$) y hematuria ($P<0.001$). Asimismo, Yichun et al demostraron que la proteinuria y hematuria fueron factores de riesgo independiente para la mortalidad intrahospitalaria con un HR 4.84, IC 95% 2.00-11.70 y HR 5.56, IC 95% 2.58-12.01, respectivamente. Nuestro estudio presentó como limitante el análisis del sedimento urinario, pues no se contó con una muestra suficiente para su evaluación.

10. Conclusión

La presencia de LRA en pacientes con COVID-19 tratados en el Hospital Universitario de Puebla fue asociada a un incremento de riesgo en la mortalidad intrahospitalaria (HR 3.65, IC 95% 1.33-10.05).

Por lo anterior debemos mantener monitorización estrecha del funcionamiento renal en pacientes hospitalizados con COVID-19. La detección temprana de disfunción renal con una intervención efectiva posibilita la disminución de la mortalidad de pacientes con COVID-19.

11. Bioética

Se mantendrá en confidencialidad la información recabada de cada paciente con protección y manejo de datos. No resultó necesario realizar consentimiento informado por el tipo de diseño del estudio.

12. Citas bibliográficas

1. Pan American Health Organization. (2020). Epidemiological Update: Coronavirus disease (COVID-19) (9 November 2020).
2. Liu, Y., Yan, L.-M., Wan, L., Xiang, T.-X., Le, A., Liu, J.-M., ... Zhang, W. (2020). Viral dynamics in mild and severe cases of COVID-19. *The Lancet Infectious Diseases*, 20(6), 656–657.
3. Cui, J., Li, F., & Shi, Z.-L. (2019). Origin and evolution of pathogenic coronaviruses. *Nature Reviews. Microbiology*, 17(3), 181–192.
4. Singhal, T. (2020). A review of Coronavirus disease-2019 (COVID-19). *Indian Journal of Pediatrics*, 87(4), 281–286.
5. Vaqué Rafart, J. (2005). Síndrome respiratorio agudo grave (SARS). *Anales de pediatria (Barcelona, España: 2003)*, 62, 6–11.
6. Chen, N., Zhou, M., Dong, X., Qu, J., Gong, F., Han, Y. Zhang, L. (2020). Epidemiological and clinical characteristics of 99 cases of 2019 novel coronavirus pneumonia in Wuhan, China: a descriptive study. *Lancet*, 395(10223), 507–513.
7. Huang, C., Wang, Y., Li, X., Ren, L., Zhao, J., Hu, Y., Cao, B. (2020). Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China. *Lancet*, 395(10223), 497–506.
8. Wang, Y., Liao, B., Guo, Y., Li, F., Lei, C., Zhang, F., Guan, Y. (2020). Clinical characteristics of patients infected with the novel 2019 Coronavirus (SARS-CoV-2) in Guangzhou, China. *Open Forum Infectious Diseases*, 7(6)
9. Gupta, A., Madhavan, M. V., Sehgal, K., Nair, N., Mahajan, S., Sehrawat, T. S., Landry, D. W. (2020). Extrapulmonary manifestations of COVID-19. *Nature Medicine*, 26(7), 1017–1032.
10. Sungnak, W., Huang, N., Bécavin, C., Berg, M., Queen, R., Litvinukova, M., ... HCA Lung Biological Network. (2020). SARS-CoV-2 entry factors are highly expressed in nasal epithelial cells together with innate immune genes. *Nature Medicine*, 26(5), 681–687.
11. Zhou, F., Yu, T., Du, Cao, B. (2020). Clinical course and risk factors for mortality of adult inpatients with COVID-19 in Wuhan, China: a retrospective cohort study. *Lancet*, 395(10229), 1054–1062.

12. Channappanavar, R., & Perlman, S. (2017). Pathogenic human coronavirus infections: causes and consequences of cytokine storm and immunopathology. *Seminars in Immunopathology*, 39(5), 529–539.
13. Mehta, P., McAuley, D. (2020). Covid-19: Consider cytokine storm syndromes and immunosuppression. *The Lancet*. 395, 1033-1034.
14. Xu, Z., Shi, L., Wang, Y., Zhang, J., Huang, L., Zhang, C. Wang, F.-S. (2020). Pathological findings of COVID-19 associated with acute respiratory distress syndrome. *The Lancet. Respiratory Medicine*, 8(4), 420–422.
15. Ruan, Q., Yang, K., Wang, W., Jiang, L., & Song, J. (2020). Clinical predictors of mortality due to COVID-19 based on an analysis of data of 150 patients from Wuhan, China. *Intensive Care Medicine*, 46(5), 846–848.
16. Vaduganathan, M., Vardeny, O., Michel, T., McMurray, J. J. V., Pfeffer, M. A., & Solomon, S. D. (2020). Renin-angiotensin-aldosterone system inhibitors in patients with covid-19. *The New England Journal of Medicine*, 382(17), 1653–1659.
17. WHO COVID-19 Case definition.
Recuperado de://www.who.int/publications/i/item/WHO-2019-nCov-Surveillance_Case
18. Khwaja, A. (2012). KDIGO clinical practice guidelines for acute kidney injury. *Nephron. Clinical Practice*, 120(4), c179-84.
19. Cheng, Y., Luo, R., Wang, K., Zhang, M., Wang, Z., Dong, Xu, G. (2020). Kidney disease is associated with in-hospital death of patients with COVID-19. *Kidney International*, 97(5), 829–838.
20. Hirsch, J. S., Ng, J. H., Ross, D. W., Sharma, P., Shah, H. H., Barnett, R. L., ... Northwell Nephrology COVID-19 Research Consortium. (2020). Acute kidney injury in patients hospitalized with COVID-19. *Kidney International*, 98(1), 209–218.
21. Cummings, M. J., Baldwin, M. R., Abrams, D., Jacobson, S. D., Meyer, B. J., Balough, E. M., ... O'Donnell, M. R. (2020). Epidemiology, clinical course, and outcomes of critically ill adults with COVID-19 in New York City: a prospective cohort study. *Lancet*, 395(10239), 1763–1770.
22. Puelles, V. G., Lütgehetmann, M., Lindenmeyer, M. T., Sperhake, J. P., Wong, M. N., Allweiss, L. Huber, T. B. (2020). Multiorgan and renal tropism of SARS-CoV-2. *The New England Journal of Medicine*, 383(6), 590–592.

23. Su, H. (2020) Renal histopathological analysis of 26 postmortem findings of patients with COVID-19. in China. *Kidney Int.*98(1) :219-227.
24. Larsen, C. P., Bourne, T. D., Wilson, J. D., Saqqa, O., & Sharshir, M. A. (2020). Collapsing glomerulopathy in a patient with coronavirus disease 2019 (COVID-19. *Kidney Int. Rep*, 5, 935–939
25. Kissling, S., Rotman, S., Gerber, C., Halfon, M., Lamoth, F.(2020). Collapsing glomerulopathy in a COVID-19 patient. *Kidney International*, 98(1), 228–231.
26. Diao, B., Wang, C., Wang, R., Feng, Z.. (2020). Human kidney is a target for novel severe acute respiratory syndrome Coronavirus 2 (SARS-CoV-2) infection.
27. Battle, D., Soler, M. J., Sparks, M. A., Hiremath, S., South, A. M., COVID-19 and ACE2 in Cardiovascular, Lung, and Kidney Working Group. (2020). Acute kidney injury in COVID-19: Emerging evidence of a distinct pathophysiology. *Journal of the American Society of Nephrology: JASN*, 31(7), 1380–1383.
28. Cheng, Y., Luo, R., Wang, K., Zhang, M., Wang, Z., Dong, L., ... Xu, G. (2020). Kidney disease is associated with in-hospital death of patients with COVID-19. *Kidney International*, 97(5), 829–838.
29. Xu, S., Fu, L., Fei, J., Xiang, H.-X., Xiang. (2020). Acute kidney injury at early stage as a negative prognostic indicator of patients with COVID-19: a hospital-based retrospective analysis. doi:10.1101/2020.03.24.20042408.
30. Li, Z., Wu, M., Yao, J., Guo, J.(2020). Caution on kidney dysfunctions of COVID-19 patients. doi:10.1101/2020.02.08.20021212.
31. Xiao G., Hu H., Wu F., Sha T.,(2021). Acute kidney injury in patients hospitalized with COVID-19 in Wuhan, China: a single-center retrospective observational study. *Nan fang yi ke da xue xue bao [Journal of Southern Medical University]*, 41(2), 157–163.
32. Pan, X.-W., Xu, D., Zhang, H., Zhou, W.(2020). Identification of a potential mechanism of acute kidney injury during the COVID-19 outbreak: a study based on single-cell transcriptome analysis. *Intensive Care Medicine*, 46(6), 1114–1116.
33. Wang, H., & Ma, S. (2017). The cytokine storm and factors determining the sequence and severity of organ dysfunction in multiple organ dysfunction syndrome. *The American Journal of Emergency Medicine*, 26(6), 711–715.

34. Ye, Q., Wang, B., & Mao, J. (2020). The pathogenesis and treatment of the 'Cytokine Storm' in COVID-19. *The Journal of Infection*, 80(6), 607–613.