

**BENEMERITA UNIVERSIDAD AUTÓNOMA DE PUEBLA  
DIRECCIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO Y  
PROYECTOS ESPECIALES DEL ÁREA DE LA SALUD**

**TÍTULO:**

**DESENLACE CLÍNICO DE PACIENTES CON DIAGNÓSTICO DE COVID-19  
GRAVE O CRÍTICO Y DISMINUCIÓN DE LA FUNCIÓN RENAL DURANTE EL  
PERIODO DE 1 DE ENERO AL 31 DE DICIEMBRE DE 2021 EN EL HOSPITAL  
UNIVERSITARIO DE PUEBLA**

**TESIS PRESENTADA PARA OBTENER EL GRADO DE ESPECIALIDAD EN  
MEDICINA INTERNA**

**PRESENTA:**

**DR. LEAL GONZÁLEZ, LEOBARDO OSEM**

**DIRECTOR DE TESIS**

**DR. GONZÁLEZ QUINTERO, JULIO**

**ASESOR EXPERTO**

**DR. VALENTIN CRUZ, VALENTIN**

**FECHA: NOVIEMBRE 2023**



## DEDICATORIA

***“A mi esposa... Quien durante estos cuatro años de especialidad,  
me ha apoyado a seguir adelante y afrontar las adversidades  
presentadas durante mi formación...”***

***Gracias Tuchi”***

## **AGRADECIMIENTOS:**

**Agradezco a mis padres: Brenda González y Leobardo Leal por el haberme formado como profesionista y hombre de bien...**

**A mis asesores: Dr. González Quintero y Dr. Valentín Cruz por su tiempo y dedicación a esta obra presentada...**

**Al Hospital Universitario De Puebla, por haberme permitido ser parte de su equipo...**

## RESUMEN

**Antecedentes:** Dada la emergencia global de la pandemia de COVID-19, ha habido un creciente interés en comprender las complicaciones asociadas con la enfermedad, particularmente aquellas relacionadas con el sistema renal. La literatura existente ya señala una posible conexión entre COVID-19 y problemas renales, pero la investigación detallada en un entorno específico como el Hospital Universitario de Puebla durante 2021 agrega una perspectiva valiosa y localizada.

**Objetivo general:** Describir el desenlace clínico de pacientes con diagnóstico de COVID-19 grave o crítico y disminución de la función renal hospitalizados en el Hospital Universitario de Puebla durante el periodo de 1 de enero al 31 diciembre de 2021.

**Material y métodos:** Se llevó a cabo un estudio descriptivo, transversal, retrospectivo, unicéntrico, observacional y abierto en una muestra de 61 pacientes adultos de 18 a 95 años, de ambos sexos, con diagnóstico de COVID-19 grave o crítico y disminución de la función renal hospitalizados en el Hospital Universitario de Puebla durante el periodo de 1 de enero al 31 de diciembre de 2021. Los análisis estadísticos descriptivo e inferencial se realizaron en el programa SPSS Statistics en su versión 25 de IBM. Para las variables cuantitativas se determinaron la media y desviación estándar. Para las variables cualitativas se calcularon frecuencias y porcentajes. Se aplicaron las pruebas estadísticas de Chi-cuadrado y Exacta de Fisher. Se admitió significancia con un valor de  $p$  menor a 0.05.

**Resultados:** El 24.6% de los pacientes presentaban ERC al ingreso, y de estos, el 73.3% desarrolló algún grado de LRA durante la estancia hospitalaria. La prevalencia total de LRA en la muestra fue del 49.2%, y el 33.3% de estos casos requirió terapia de reemplazo renal (TRR). La tasa de mortalidad fue significativa, con un 45.9% de los pacientes falleciendo durante su estancia hospitalaria. La gravedad de la COVID-19 ( $p=0.031$ ), el grado de la LRA ( $p=0.001$ ), la necesidad de TRR durante la estancia hospitalaria ( $p=0.016$ ), haber requerido ventilación mecánica asistida ( $p<0.000$ ) y haber presentado shock séptico ( $p<0.000$ ) se asociaron significativamente con el desenlace clínico. En ningún caso de los supervivientes con LRA se requirió TRR al egreso.

**Conclusiones:** El desenlace clínico de pacientes con diagnóstico de COVID-19 grave o crítico y disminución de la función renal hospitalizados en el Hospital Universitario de Puebla durante el periodo de 1 de enero al 31 de diciembre de 2021 es consistente a lo reportado por la literatura internacional.

## **TÍTULO**

**DESENLACE CLÍNICO DE PACIENTES CON DIAGNÓSTICO DE COVID-19 GRAVE O CRÍTICO Y DISMINUCIÓN DE LA FUNCIÓN RENAL DURANTE EL PERIODO DE 1 DE ENERO AL 31 DE DICIEMBRE DE 2021 EN EL HOSPITAL UNIVERSITARIO DE PUEBLA**

# ÍNDICE

1. INTRODUCCIÓN	7
2. ANTECEDENTES	9
2.1 ANTECEDENTES GENERALES	9
2.2 ANTECEDENTES ESPECÍFICOS	27
3. JUSTIFICACIÓN	31
4. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA	32
5. OBJETIVOS	34
5.1 OBJETIVO GENERAL	34
5.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS	34
6. HIPÓTESIS	35
7. MATERIAL Y MÉTODOS	36
7.1 TIPO Y DISEÑO GENERAL DEL ESTUDIO	36
7.2 POBLACIÓN Y MUESTRA	36
7.3 DEFINICIÓN DE UNIDADES DE OBSERVACIÓN	37
7.4 DEFINICIÓN DE VARIABLES Y UNIDADES DE MEDICIÓN	37
7.5 TÉCNICA E INSTRUMENTO	42
7.6 PROCEDIMIENTO DE RECOLECCIÓN DE LA INFORMACIÓN	42
7.7 MÉTODO DE ANÁLISIS ESTADÍSTICO	43
8. LOGÍSTICA	43
4.1 RECURSOS HUMANOS	43
4.2 RECURSOS MATERIALES	43
4.3 RECURSOS FINANCIEROS	44
9. RESULTADOS	45
10. DISCUSIÓN	62
11. CONCLUSIONES	64
12. CONFLICTO DE INTERÉS	66
13. BIBLIOGRAFÍA	67
11. ANEXOS	78
ANEXO 1. CÉDULA DE RECOLECCIÓN DE LA INFORMACIÓN	78
ANEXO 2. CRONOGRAMA	81
ANEXO 3. ASPECTOS BIOÉTICOS	82

<b>13.1 CLASIFICACIÓN DE LA INVESTIGACIÓN</b>	82
<b>13.2 ARCHIVO DE CONFIDENCIALIDAD DE LA INVESTIGACIÓN</b>	83

## **1. INTRODUCCIÓN**

Durante los últimos días del año 2019 aparecieron en la provincia de Hubei, China, una serie de casos de neumonía de etiología desconocida y cuya presentación era similar a una neumonía viral. Las investigaciones subsecuentes lograron aislar e identificar un nuevo tipo de coronavirus, el cual fue denominado SARS-CoV-2, y el cual es responsable de la enfermedad por coronavirus 2019 o COVID-19, por sus siglas en inglés. Esta enfermedad es a su vez la causante de la pandemia y crisis sanitaria global que actualmente enfrentamos y que hasta la fecha ha cobrado la vida de más de 6 millones de personas alrededor de todo el mundo.<sup>1</sup>

La pandemia ha evolucionado rápidamente, por lo cual su espectro clínico se ha hecho cada vez más evidente: desde una forma leve y autolimitada hasta el síndrome de insuficiencia respiratoria aguda (SIRA), falla multiorgánica y, en el peor de los desenlaces, la muerte.<sup>2</sup>

Si bien es claro que esta enfermedad afecta principalmente al tracto respiratorio, se ha demostrado que el riñón puede ser otro de sus blancos. Existe evidencia de que el COVID-19 disminuye la funcional renal como producto de un proceso inflamatorio generalizado y excesivo<sup>3</sup>, menor perfusión sanguínea al riñón e invasión de células inflamatorias<sup>4</sup> y del virus SARS-CoV-2 en el parénquima renal.<sup>5, 6</sup> Es por esto por lo que la disminución de la función renal o insuficiencia renal es una de las complicaciones extrapulmonares más frecuentes en pacientes hospitalizados por COVID-19.<sup>7</sup>

La insuficiencia renal puede presentarse en diferentes estadios durante la evolución natural del COVID-19. La presencia de Enfermedad Renal Crónica (ERC) como una comorbilidad en pacientes con COVID-19 aumenta el riesgo de hospitalización<sup>8</sup>, cuadro severo de infección<sup>9</sup> o morir en comparación con los que no tienen ERC<sup>10, 11</sup>. Por su parte, la Lesión Renal Aguda (LRA) se presenta en

alrededor del 20% de pacientes con COVID-19<sup>12</sup>, quienes pueden ser personas sin antecedentes de enfermedades crónicas<sup>13</sup> o con comorbilidades renales o no renales<sup>14</sup>. La LRA en pacientes hospitalizados con COVID-19 también aumenta el riesgo de desenlaces clínicos negativos<sup>15</sup>. Finalmente, la ERC puede desarrollarse en los meses posteriores al alta en los sobrevivientes a una LRA durante su hospitalización<sup>16, 17</sup>. En consecuencia, la LRA o ERC causan un mayor riesgo de tener desenlaces clínicos negativos en comparación con los pacientes con función renal normal<sup>18, 19, 20</sup>

En la actualidad no se han publicado reportes de incidencia, severidad, factores de riesgo o desenlace de la LRA en contagiados con SARS-CoV-2 en México. Por otro lado, México ha sido uno de los países más afectados por la pandemia, a la vez que presenta una alta prevalencia de personas con ERC u otras comorbilidades asociadas como diabetes, obesidad e hipertensión. Es por estas razones que consideramos que es prioritario realizar estudios enfocados a estudiar y entender las implicaciones de la enfermedad COVID-19 en la población nefrópata de nuestro país.

El objetivo de la presente investigación es identificar la asociación entre el daño en la función renal y el desenlace clínico de los pacientes con cuadro grave de infección por COVID-19. Asimismo, se buscará describir las características demográficas y clínicas de la población de estudio, el grado de severidad de la enfermedad renal, así como el número de pacientes que necesitaron de terapia de sustitución renal como parte del tratamiento. Los resultados obtenidos permitirán generar información útil para la toma de decisiones del hospital y demás instituciones competentes.

## **2. ANTECEDENTES**

### **2.1 ANTECEDENTES GENERALES**

#### **Impacto del COVID-19 en el riñón**

La incidencia de LRA (Lesión Renal Aguda) en pacientes con COVID-19 en el ámbito hospitalario varía del 0% al 14.7%, con una tasa de incidencia combinada del 7%. En el entorno de la unidad de cuidados intensivos (UCI), la tasa varía del 8.3% al 28.8%, con una tasa de incidencia combinada del 19%, según un metaanálisis de 9 estudios.<sup>21</sup> En dos grandes estudios de cohorte realizados en Nueva York, las tasas de incidencia fueron del 36.6% y del 46%. Los factores de riesgo que aumentan la incidencia de LRA incluyen: la edad avanzada, la ERC inicial, Diabetes Mellitus tipo 2, Hipertensión Arterial Sistémica, enfermedades cardiovasculares, necesidad de soporte ventilatorio y vasopresor. La incidencia de LRA ocurre con mayor frecuencia dentro de las 24 horas posteriores al ingreso hospitalario y la mayoría de los casos se observan en pacientes que requieren ventilación y soporte vasopresor.<sup>21</sup>

La patogenia es multifactorial y varía desde el impacto viral directo en los riñones hasta la Lesión Renal Aguda mediada por la respuesta inmunitaria. El COVID-19 tiene un impacto considerable en los sistemas tubulointersticial, vascular y glomerular de los riñones. Se ha observado con frecuencia la Necrosis Tubular Aguda (NTA) en pacientes graves con COVID-19. Los hallazgos de NTA incluyen pérdida del borde en cepillo, degeneración vacuolar, dilatación luminal, en algunos casos, áreas de necrosis y desprendimiento del epitelio tubular. Las causas de NTA incluyen hipovolemia, inflamación grave e infección viral directa. La glomerulonefritis se observa con menos frecuencia, pero se cree que está asociada con daño mediado por citoquinas debido a la ausencia de partículas virales. Se ha demostrado que el COVID-19 produce un estado de hipercoagulabilidad, lo cual

puede ocasionar microangiopatía trombótica renal o trombosis microvascular, obstruyendo así vasos e intensificando la gravedad de la LRA.<sup>22</sup>

El impacto directo del COVID-19 en el riñón implica a la proteína S, la cual se une a la enzima convertidora de angiotensina II (ACE2). La proteína S está estimulada por proteasas de la familia transmembrana de serina 2 (TMPRSS2), lo que permite que la proteína viral ingrese a la célula huésped. ACE2 se expresa en gran medida en las células epiteliales del pulmón, el tracto gastrointestinal y los riñones. El examen con microscopio electrónico reveló grupos de partículas de coronavirus con picos distintivos en las células epiteliales tubulares y los podocitos. La expresión de ACE2 aumentó en pacientes con infección por COVID-19, lo que amplificó la lesión viral directa en los riñones. Se encontró que los túbulos proximales son la porción más gravemente dañada de los túbulos renales.<sup>23</sup>

La inflamación severa es un factor desencadenante conocido de LRA. La cascada enzimática del sistema del complemento es un componente importante de nuestro sistema inmunitario innato que ofrece una respuesta rápida frente a los patógenos. Sin embargo, la desregulación de este sistema del complemento puede tener efectos perjudiciales. La sobreactivación del sistema del complemento daña notablemente los pulmones, lo cual es un factor de riesgo conocido en el desarrollo de insuficiencia respiratoria aguda.<sup>23</sup>

La lesión vascular es otro factor importante de lesión renal en COVID-19. El daño endotelial generalizado causado directamente por partículas virales y moléculas inflamatorias provoca una disminución de agentes vasodilatadores como el óxido nítrico. Esto provoca una mayor respuesta al soporte vasopresor y un desequilibrio entre la constricción y la dilatación. Esta constricción abrumadora provoca una disminución de la perfusión renal, lo que crea una hiperazoemia prerrenal. Este daño endotelial también provoca la activación de la cascada de la coagulación. El efecto combinado de la vasoconstricción y el aumento de la formación de trombos provoca más daño microvascular, un elemento clave del daño renal. Este consumo excesivo de factores de coagulación puede dar lugar a una

coagulación intravascular difusa, la cual se ha identificado en el 71% de los no supervivientes.<sup>23</sup>

Con todos estos factores devastadores que afectan a los riñones, el manejo de la LRA en la COVID-19 es extremadamente difícil. La mejor estrategia de manejo incluye la detección temprana, la reanimación con volumen adecuado, evitar los agentes nefrotóxicos, controlar las anomalías metabólicas, electrolíticas y comenzar la TRR (terapia de reemplazo renal) cuando sea apropiado.<sup>23</sup>

### **Mecanismo de lesión renal relacionada con COVID-19**

La evidencia disponible sugiere que la afectación renal en la infección por COVID-19 es común. Se han observado características de daño renal como proteinuria, hematuria, BUN y creatinina elevados en hasta el 60% de los pacientes afectados.<sup>24, 25, 26</sup> Además, los estudios post-mortem de pacientes que fallecieron por COVID-19 han revelado elementos de lesión renal, como lesión tubular aguda y glomerulopatía colapsante, y la presencia de partículas virales tanto en el epitelio tubular como en los podocitos.<sup>27, 28, 29</sup> Los métodos exactos por los cuales el COVID-19 causa lesión renal aún no se han identificados por completo. Sin embargo, la patogenia de la lesión renal en la COVID-19 parece ser multifactorial y se han implicado múltiples mecanismos directos e indirectos.<sup>25, 26, 27</sup>

Primero, la evidencia actual sugiere que el SARS-CoV-2 puede afectar directamente al riñón a través del tropismo viral. El virus ingresa a las células uniéndose su proteína S (espiga) a la ACE2 unida a la membrana. ACE2 se expresa altamente en los riñones en células epiteliales tubulares renales y podocitos. Además, es probable que la disfunción endotelial, la coagulopatía y la activación del complemento desempeñen un papel en la lesión renal en la infección por COVID-19. Se sabe que la activación del complemento y la microangiopatía trombótica son mecanismos importantes de lesión renal en otros entornos. Como tal, los niveles altos de dímero D y el daño microvascular, características de la disfunción

endotelial, representan factores de riesgo importantes para la coagulopatía asociada a COVID-19.

De manera similar, otras afecciones protrombóticas hereditarias o adquiridas, como el síndrome urémico hemolítico y la púrpura trombocitopénica trombótica, pueden contribuir potencialmente a la coagulopatía por disfunción endotelial en pacientes infectados. También se cree que es posible la activación viral directa del complemento por SARS-CoV-2. Si bien la activación del complemento y la microangiopatía trombótica son mecanismos plausibles, hasta la fecha no se ha presentado evidencia histológica. Un tercer mecanismo propuesto de lesión renal directa en la infección por COVID-19 implica altos niveles circulantes de citoquinas inflamatorias. La infección por SARS-CoV-2 se ha asociado con la activación de una respuesta inflamatoria exagerada denominada "tormenta de citoquinas", que puede contribuir a la disfunción observada en los riñones y otros órganos.<sup>25, 26, 27</sup>

También se han postulado mecanismos patogénicos indirectos específicos de la lesión renal. Por un lado, se cree que los efectos sistémicos de la infección por COVID-19 junto con las intervenciones de cuidados intensivos indirectamente causan o exacerban el daño renal. Las pérdidas de líquidos debido a la hiperpirexia y los efectos gastrointestinales de la infección por COVID-19 pueden conducir a la depleción de volumen, un factor de riesgo clave para la lesión renal. Además, muchos medicamentos utilizados en el tratamiento de pacientes en estado crítico son nefrotóxicos. La ventilación mecánica, una intervención común en la infección por COVID-19, puede contribuir a la lesión renal debido al aumento de la presión intratorácica, lo que finalmente da como resultado un aumento de la presión venosa renal y una filtración reducida. La diafonía de órganos, un fenómeno complejo de comunicación biológica mutua entre órganos distantes mediada por factores de señalización es otro mecanismo indirecto propuesto para explicar el daño renal relacionado con COVID-19. Se cree que la liberación de patrones moleculares asociados al daño de los tejidos de órganos lesionados (es decir, tejido pulmonar) contribuye a la lesión renal a través de estas vías de señalización. Este método de

lesión renal se ha sugerido previamente en el contexto del síndrome de dificultad respiratoria aguda.<sup>27</sup>

### **Disfunción renal inducida por COVID-19 y mortalidad**

Dada la relativa novedad de la COVID-19, aún se desconoce mucho sobre sus efectos en diferentes sistemas de órganos y el impacto resultante en la mortalidad. La investigación actual sugiere que el daño renal en COVID-19 se asocia con una mayor mortalidad. Gasparini y colaboradores realizaron un estudio retrospectivo de 372 pacientes hospitalizados en la UCI con COVID-19 para investigar los efectos de la lesión renal en el desenlace de los pacientes. La lesión renal se definió según los criterios Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO). Los pacientes se dividieron en cinco categorías: aquellos sin lesión renal, aquellos que desarrollaron LRA de nueva aparición, aquellos con ERC (enfermedad renal crónica) preexistente, aquellos con enfermedad renal en etapa terminal (ESRD) y los que habían sido previamente sometidos a un trasplante renal. La mortalidad hospitalaria se examinó como resultado primario, mientras que el cambio en la creatinina media y la necesidad de TRR se examinaron como resultados secundarios. De los 372 pacientes, 168 (45%) desarrollaron LRA durante su estancia en la UCI. Cuarenta y ocho pacientes (13%) tenían Enfermedad Renal Crónica preexistente. Los autores encontraron que los pacientes con COVID-19 que presentaron LRA o ERC mostraron una mayor mortalidad hospitalaria en comparación con aquellos con la función renal preservada. De los 216 pacientes, 107 con LRA y/o ERC (50%) fallecieron en el hospital en comparación con solo 32/156 (21%) en el grupo sin LRA. Las tasas de mortalidad fueron semejantes cuando se compararon pacientes con LRA de nueva aparición con pacientes con ERC preexistente. La mayor mortalidad se observó en los pacientes que habían sido sometidos previamente a un trasplante renal (6/7 pacientes, 86%). El empeoramiento de la función renal se asoció con una mayor mortalidad.

Además, una proporción significativa de los sobrevivientes requirió TRR después del alta.<sup>30</sup> Aunque limitados, estos datos sirven para demostrar el impacto considerable del daño renal en los desenlaces de COVID-19.

### **COVID-19 en pacientes en terapia de remplazo renal**

Los pacientes en hemodiálisis con COVID-19 requieren consideraciones especiales en el manejo médico. En particular, los pacientes de diálisis a menudo tienen otras comorbilidades (hipertensión, enfermedad cardíaca, diabetes, etc.) que pueden afectar los desenlaces clínicos de las personas con COVID-19.<sup>31, 32</sup> Por lo tanto, las medidas preventivas cuidadosas siguen siendo integrales para los pacientes de hemodiálisis en el entorno perioperatorio y de cuidados intensivos.

Los pacientes que presentan uremia tienen sistemas inmunitarios más débiles y muestran mayores fluctuaciones en la infectividad y los síntomas clínicos.<sup>33</sup> Se ha descrito que pacientes en hemodiálisis con COVID-19 presentan respuestas inmunes alteradas con citoquinas proinflamatorias y células T CD4 y CD8 circulantes significativamente más bajas que aquellos con el virus que no se someten a hemodiálisis.<sup>34</sup> Si el desarrollo de LRA en el contexto de un diagnóstico de COVID-19 proviene de una infección directa por COVID-19 o una secuela del virus, sigue siendo un tema muy debatido. En un estudio retrospectivo que involucró a 5,449 pacientes hospitalizados por COVID-19, casi el 40% de los pacientes desarrollaron LRA y el 14% de aquellos con LRA requirieron apoyo con hemodiálisis.<sup>35</sup> Algunos estudios de biopsia renal post-mortem sugieren el desarrollo de nefropatía debido a COVID-19 e informaron que el riñón es un objetivo para el COVID-19 a través de métodos histopatológicos y de tinción.<sup>36, 37</sup>

El diagnóstico de COVID-19 en pacientes en hemodiálisis es integral, ya que la LRA es un predictor primario de malos desenlaces durante una infección por COVID-19.<sup>35</sup> Sin embargo, la variación en los síntomas clínicos en este subgrupo de pacientes sigue siendo un desafío. En una serie de casos de pacientes con

COVID-19 en el Hospital Zhongnan de la Universidad de Wuhan, la diarrea (80%) fue el síntoma más común, seguido de fiebre (60%) y fatiga (60%), y se presentó linfopenia en todos los pacientes.<sup>38</sup> Xiong y colaboradores. demostraron en un estudio que involucró a 65 centros de hemodiálisis que del 2% de los pacientes de hemodiálisis que dieron positivo para COVID-19, casi el 50% presentó fiebre y el 20% permaneció asintomático.<sup>39</sup>

Además, las altas tasas de mortalidad entre los pacientes de hemodiálisis con COVID-19 indican la importancia de tener consideraciones especiales para su manejo médico. Algunos estudios informan una tasa de mortalidad que es casi un 30% mayor que la población general de COVID-19.<sup>39, 40</sup> Otros estudios que involucran al Registro de la Asociación Europea de Diálisis y Trasplantes informan una tasa de mortalidad para los pacientes de diálisis con COVID-19 de aproximadamente el 25%.<sup>41, 42</sup>

### **Definición de Enfermedad Renal Crónica**

La Enfermedad Renal Crónica se define como la disminución de la función renal expresada por la tasa de filtración glomerular (TFG) o el aclaramiento de creatinina estimado en  $<60 \text{ ml/min/1.73m}^2$ , o bien como la presencia de daño renal persistente. En cualquiera de los casos dicha situación debe perdurar, por lo menos, durante tres meses.<sup>43</sup>

Se trata de un importante problema de salud pública debido a su significativa morbimortalidad y altos costos médicos. La detección temprana de la ERC es de gran importancia en pacientes que presentan otras enfermedades asociadas.<sup>44</sup>

A lo largo de las últimas décadas, ERC ha pasado de ser una enfermedad grave que afectaba a pocos individuos y que debía ser tratada por los médicos nefrólogos a una enfermedad común de gravedad variable que requiere conocimiento y competencia por parte también de los médicos familiares.<sup>45</sup>

Se puede afirmar que el panorama epidemiológico de esta enfermedad ha cambiado dramáticamente. Hoy la ERC afecta a una gran proporción de la población mexicana, lo cual se explica debido a que sus causas radican en trastornos muy

comunes como el envejecimiento, la hipertensión arterial sistémica, la diabetes mellitus, la enfermedad vascular diabética y la obesidad. Todas ellas morbilidades desafortunadamente típicas en los mexicanos.

Es importante distinguir entre la ERC y la Lesión Renal Aguda (LRA). Esta última se puede entender como la disminución en la capacidad que tiene los riñones para eliminar productos nitrogenados de desecho, instaurada en horas a días. Es decir, se trata de un daño que aparece súbitamente, la mayoría de las veces producto de una lesión y no de un proceso mórbido.<sup>46</sup>

En el año 2002, la Fundación Nacional del Riñón de EE. UU. (KNF por sus siglas en inglés) publicó como parte de la Iniciativa de Calidad de los Desenlaces de la Enfermedad Renal (K/DOQI por sus siglas en inglés) una serie de guías de práctica clínica para la evaluación, clasificación y estratificación de la ERC.

El principal propósito de esta iniciativa fue estandarizar una definición de la enfermedad, proveer una clasificación confiable en estadios y criterios para la evaluación de los métodos de estudio.<sup>47</sup>

### **Factores de riesgo de la enfermedad renal crónica**

Las situaciones de riesgo que favorecen la enfermedad renal crónica son múltiples.

La NKF ha propuesto un modelo conceptual que representa a la ERC como un proceso continuó en su desarrollo, progresión, complicaciones y evolución. Este modelo conceptual incluye factores de riesgo en cada una de sus fases, los cuales se clasifican de la siguiente manera:

1. **Factores de susceptibilidad:** son los que aumentan la posibilidad de desarrollar a enfermedad.
2. **Factores iniciadores:** son los que pueden iniciar directamente el daño renal.
3. **Factores de progresión:** son los que pueden empeorar y acelerar el deterioro de la función renal.
4. **Factores de estadio final:** son los que incrementan la morbimortalidad en los estadios finales de la enfermedad.

Algunos factores de riesgo pueden ser a la vez de susceptibilidad, iniciadores y de progresión, por ejemplo, la Hipertensión Arterial Sistémica. Por su parte, la obesidad, el tabaquismo y la dislipidemia son factores de riesgo modificables.<sup>48, 49</sup>

En las tablas 1 y 2 se exponen las situaciones y factores que confieren un riesgo aumentado.<sup>50</sup>

El control de estos factores puede evitar el inicio del daño renal e incluso puede favorecer la regresión de la enfermedad en fases muy iniciales o disminuir su progresión cuando ya se ha establecido. Es por ello por lo que la prevención y el diagnóstico oportuno son fundamentales para un buen pronóstico de la enfermedad.

Aunque la edad no es un factor determinante, se sabe que con los años la función renal se puede deteriorar lenta y progresivamente, a lo cual también se pueden añadir otros factores vasculares inherentes al proceso de envejecimiento.

El manejo global de la enfermedad se basará, en última instancia, en el diagnóstico clínico y la clasificación en estadios según el FG y la albuminuria. El diagnóstico clínico permite terapias específicas en algunos casos, las cuales se dirigen a la causa o a los procesos patológicos.<sup>51</sup>

Identificar el estadio en el que se encuentra la enfermedad también permitirá guiar terapias no específicas para disminuir la progresión y el riesgo de complicaciones. Se sabe que algunos mecanismos de progresión son independientes de la causa inicial de la enfermedad.<sup>52</sup>

<b>FACTORES DE RIESGO DE LA ERC</b>	
1. Edad ≥ 60 años	10. Enfermedades autoinmunes
2. Hipertensión arterial	11. Infecciones sistémicas
3. Diabetes	12. Infecciones urinarias
4. Otros factores de riesgo cardiovascular como obesidad, dislipidemia y tabaquismo	13. Litiasis urinarias
5. Enfermedad cardiovascular	14. Enfermedades obstructivas del tracto urinario
6. Antecedentes familiares de enfermedad renal crónica	15. Toxicidad por fármacos, sobre todo antiinflamatorios no esteroideos
	16. Bajo peso al nacer

7. Trasplante renal 8. Masa renal reducida 9. FG o Ccr (aclaramiento de creatinina) estimados levemente disminuidos, entre 60 y 89 ml/min/1.73 m2	17. Nivel socioeconómico bajo 18. Minorías raciales
---	--

Tabla 1. Situaciones de riesgo aumentado de enfermedad renal crónica

<b>FACTORES DE RIESGO POR FASES</b>			
<b>Factores de susceptibilidad</b>	<b>Factores iniciadores</b>	<b>Factores de progresión</b>	<b>Factores del estado final</b>
<i>Factores que aumentan el riesgo de desarrollar enfermedad renal crónica</i>	<i>Factores implicados en el inicio del daño renal</i>	<i>Factores que determinan la progresión de la enfermedad renal</i>	<i>Factores que incrementan la morbimortalidad en situación de fallo renal</i>
1. Edad > 60 años 2. Historia familiar de enfermedad renal 3. Masa renal disminuida 4. Bajo peso al nacer 5. Raza afroamericana y otras minorías étnicas 6. Diabetes 7. Hipertensión arterial sistémica 8. Obesidad 9. Nivel socioeconómico bajo	1. Enfermedades autoinmunes 2. Infecciones sistémicas 3. Infecciones urinarias 4. Litiasis renal 5. Obstrucción de vías urinarias bajas 6. Fármacos neurotóxicos, principalmente AINES 7. Diabetes 8. Hipertensión arterial sistémica	1. Proteinuria persistente 2. Hipertensión arterial sistémica mal controlada 3. Diabetes con mal control 4. Tabaco 5. Dislipidemia 6. Obesidad 7. Raza negra o asiática 8. Anemia 9. Enfermedad cardiovascular asociada 10. Tratamiento crónico con AINE 11. Obstrucción del tracto urinario	1. Dosis baja de diálisis 2. Acceso vascular temporal para diálisis 3. Anemia 4. Hipoalbuminemia 5. Diferir el envío al especialista de nefrología 6. Factores de riesgo cardiovasculares "potencialmente" modificables.

## **Diagnóstico de la Enfermedad Renal Crónica**

La prueba de Tasa De Filtración Glomerular (TFG) es el parámetro que se utiliza para determinar la severidad de la Enfermedad Renal Crónica. Puede medirse de forma directa por medio de un metabolito endógeno eliminado en la orina como la creatinina y eliminado el porcentaje de secreción tubular mediante la utilización de sustancias exógenas como la inulina o calculándola de manera indirecta través de fórmulas.

Una disminución de la TFG es una señal de insuficiencia renal. Si esta disminución es de forma continuada, es un signo específico para el diagnóstico de ERC; la cual está definida por un nivel de TFG menor de 60 ml/min/1.73 m<sup>2</sup>, valor ya corregido según la superficie corporal, además de por los indicadores de daño renal que pueda presentar el paciente.<sup>54</sup>

Por su parte, la creatinina es el biomarcador endógeno más utilizado para la estimación de la velocidad de filtración glomerular (VFG). El cálculo de su aclaramiento se fundamenta en que es filtrada libremente y no se reabsorbe a nivel tubular, por lo que la cantidad absoluta excretada debiera ser constante entre individuos con la misma producción de creatinina y función renal estable.

La relación entre la cantidad de creatinina excretada (volumen urinario por concentración de creatinina en la orina) y la concentración de creatinina plasmática es el volumen aclarado. Este valor debe dividirse por unidad de tiempo para calcular una tasa de aclaramiento. Normalmente se realiza en 24 horas, por lo que el valor debe ser dividido por 1,440, que es el número total de minutos en un día.

La principal limitación de este método radica en que la creatinina se secreta en el túbulo proximal, por lo que su clearance sobreestima la VFG real. Además, la recolección de orina es engorrosa y susceptible de errores, lo que dificulta la interpretación de los datos.

Existen muchas fórmulas para la estimación de la VFG que se basan en creatinina, siendo la más ampliamente utilizada la ecuación CKD-EPI. Esta ecuación

se utiliza para métodos de medida de creatinina con trazabilidad a IDMS (estandarizados).

Fue en el año 2009 cuando se hizo pública la fórmula del grupo colaborativo CKD-EPO, el cual se conformó por varios de los autores de la fórmula MDRD. Esta propuesta se creó con base en la información de 8,254 pacientes de 10 estudios más otros 3,896 pacientes de otros 16 estudios. Todas las creatininas fueron medidas por método enzimático en un solo laboratorio y se incluyó a pacientes con y sin enfermedad renal (VFG promedio fue de 88mL/min/1,73 m<sup>2</sup>). La fórmula propuesta fue comparada con clearance de iotalamato y mostró mejor rendimiento que MDRD para valores de VFG mayor a 60mL/min/1,73 m<sup>2</sup> y similar rendimiento para los pacientes con VFG menor a 60mL/min/1,73 m<sup>2</sup>. A pesar de que desde su publicación se le considera la mejor manera de determinar VFG, esta fórmula sigue teniendo algunas limitaciones, por ejemplo, para aplicarse debe contarse con un método trazable de medición de creatinina. Además, el 87% de los pacientes en el grupo de formulación eran menores de 65 años, por lo que su rendimiento en población adulto mayor podría ser limitado.<sup>34</sup> A continuación se describen las fórmulas.

### **Étnica blanca**

#### **Mujeres**

Creatinina < 0.7 mg/dl FGe = 144 x (creatinina/0.7)-0.329 x (0.993)<sup>edad</sup>

Creatinina > 0.7 mg/dl FGe = 144 x (creatinina/0.7)-1.209 x (0.993)<sup>edad</sup>

#### **Varones**

Creatinina > 0.9 mg/dl FGe = 141 x (creatinina/0.9)- 209 x (0.993)<sup>edad</sup>

### **Étnica negra**

#### **Mujeres**

Creatinina < 0.7 mg/dl FGe = 166 x (creatinina/0.7)-0.329 x (0.993)<sup>edad</sup>

Creatinina > 0.7 mg/dl FGe = 166 x (creatinina/0.7)-1.209 x (0.993)<sup>edad</sup>

## Varones

Creatinina < 0.9 mg/dl FGe =  $163 \times (\text{creatinina}/0.9) - 0.411 \times (0.993)^{\text{edad}}$

Creatinina > 0.9 mg/dl FGe =  $163 \times (\text{creatinina}/0.9) - 1.209 \times (0.993)^{\text{edad}}$

## Clasificación de la enfermedad renal crónica

Con base en las fórmulas anteriormente descritas, las guías K/DOQI proponen estimar el grado de función renal en seis estadios que se explican a continuación.

**Estadio 0.** FG entre 60-89 ml/min/1.73 m<sup>2</sup> sin la presencia de lesión renal (sin albuminuria/proteinuria elevada y con sedimento e imagen renal normales). Refiere a un FG disminuido sin enfermedad renal crónica (una situación frecuente en las personas mayores).

**Estadio 1.** Daño renal con FG normal o aumentado (FG 90mL/min/1.73 m<sup>2</sup>). La enfermedad renal crónica se establece por la presencia de alguno de los datos de daño renal expuestos en la Tabla 2. Situaciones representativas de este estadio son los casos con microalbuminuria o proteinuria persistente con FG normal o aumentado o el hallazgo ecográfico de una enfermedad poliquística con FG normal o aumentado.

**Estadio 2.** Corresponde a situaciones de daño renal acompañadas de una reducción ligera del FG (FG entre 60 y 89mL/min/1.73 m<sup>2</sup>). El hallazgo de un FG levemente reducido indica la necesidad de descartar datos de daño renal, principalmente microalbuminuria o proteinuria, mediante la realización del cociente albúmina/creatinina en una muestra aislada de orina y alteraciones en el sedimento urinario mediante el análisis sistemático clásico.

También se valorará la existencia de situaciones de riesgo de enfermedad renal crónica, sobre todo hipertensión arterial sistémica y diabetes mellitus.

Los casos con enfermedad renal crónica en estadios 1 y 2 pueden beneficiarse del diagnóstico precoz y del inicio de medidas preventivas de progresión y de la atención a la patología cardiovascular.

**Estadio 3.** Es una disminución moderada del FG (FG entre 30-59mL/min/1.73 m<sup>2</sup>). Los datos de daño renal pueden estar ausentes o presentes pues ya no se constituyen en parámetros necesarios para el diagnóstico de este estadio.

En este estadio se observa un riesgo claramente aumentado de progresión de la enfermedad renal crónica y de complicaciones cardiovasculares. Pueden aparecer las complicaciones clásicas como la anemia o las alteraciones del metabolismo fosfo-cálcico.

**Estadio 4.** Es una disminución grave del FG (FG entre 15 y 29mL/min/1.73m<sup>2</sup>). Tanto el riesgo de progresión de la enfermedad renal al estadio 5, como el riesgo de que aparezcan complicaciones cardiovasculares son muy elevados.

Además de la terapéutica específica de cada caso, habrá que valorar la instauración de una preparación para el tratamiento renal sustitutivo. La remisión tardía del paciente al nefrólogo es un problema frecuente y con grave repercusión en el pronóstico.

**Estadio 5.** Es un FG < 15mL/min/1.73 m<sup>2</sup> y se denomina también como fallo renal terminal. La indicación del tratamiento de remplazo renal es definitiva e improrrogable, especialmente cuando se presentan síntomas o signos urémicos.

<b>ESTRATEGIAS DE ACCIÓN FRENTE A LA ENFERMEDAD EN CADA UNO DE SUS ESTADIOS</b>		
<b>Estadio</b>	<b>Descripción</b>	<b>Plan de acción</b>
<b>0</b>	Situación de riesgo con FG de > 60-89 ml/min/1.73 m <sup>2</sup> con factores de riesgo	Despistaje periódico de enfermedad renal, enfermedad renal crónica y

		manejo adecuado de cada situación de riesgo para prevenir la enfermedad renal.
<b>1</b>	Daño renal con FG $\geq$ 90 ml/min/1.73 m <sup>2</sup>	Diagnóstico y tratamiento adecuado a cada causa; tratamiento de las condiciones mórbidas; tratamiento para frenar la progresión de la enfermedad renal y la prevención cardiovascular.
<b>2</b>	Daño renal con FG 60-89 ml/min/1.73 m <sup>2</sup>	Igual que el caso anterior y estimación de la progresión de la enfermedad renal.
<b>3</b>	FG 30-59 ml/min/1.73 m <sup>2</sup>	Igual que el anterior y evaluación y tratamiento de las complicaciones de la enfermedad renal crónica y prevención cardiovascular.
<b>4</b>	FG 15-29 ml/min/1.73 m <sup>2</sup>	Igual que el anterior y preparación, si procede, del tratamiento renal sustitutivo.
<b>5</b>	FG < 15 ml/min/1.73 m <sup>2</sup>	Tratamiento renal sustitutivo y prevención cardiovascular.

*Tabla 4. Plan de actuación en los distintos estadios de enfermedad renal crónica<sup>55</sup>*

Se valorará la derivación a nefrología tomando en cuenta el estadio de Enfermedad Renal Crónica, la velocidad de progresión de la enfermedad, el grado de albuminuria, la presencia de signos de alarma, las comorbilidades asociadas y la situación funcional del paciente. Su envío tardío aumenta todas las complicaciones, especialmente infecciosas y cardiovasculares, y tiene un impacto negativo en la supervivencia.<sup>56</sup>

### **Definición de Lesión Renal Aguda**

La Lesión Renal Aguda (LRA) describe una pérdida súbita de la función renal que se determina sobre la base del aumento de los niveles de creatinina sérica, la

reducción de la diuresis (oliguria) y está limitada a una duración de 7 días. La LRA es parte de una variedad de afecciones renales funcionales que se engloban como “enfermedad y trastornos renales agudos” (AKD, por sus siglas en inglés) y pueden variar desde leves y autolimitados hasta graves y persistentes. La AKD puede ocurrir sin cumplir nunca el criterio de inicio rápido de LRA, por ejemplo, cuando la disfunción renal evoluciona lentamente.<sup>57</sup> También puede ocurrir que la AKD continúe después de que haber terminado un evento de LRA, por ejemplo, cuando la disfunción renal no se resuelve o persiste el daño estructural en el riñón. Por definición, la AKD que persiste durante más de 3 meses para a considerarse como enfermedad renal crónica (ERC).

<b>Características de los distintos tipos de disfunción renal</b>			
	<b>Lesión renal aguda (LRA)</b>	<b>Enfermedad y trastornos renales agudos (AKD)</b>	<b>Enfermedad renal crónica (ERC)</b>
<b>Duración</b>	≤ 7 días	< 3 meses	➤ 3 meses
<b>Criterios funcionales</b>	Aumento de SCr en ≥ 50% en 7 días o aumento de SCr en ≥ 0.3 mg/dl (26,5 μmol/l) en 2 días u oliguria durante ≥6 horas	LRA o TFG < 60 ml/min/1.73 m <sup>2</sup> o disminución de la TFG en ≥ 35% sobre el valor inicial o aumento de la SCr en > 50% sobre el valor inicial	FG < 60 ml/min/1,73 m <sup>2</sup>
<b>Criterios estructurales</b>	No definido.	Marcador elevado de daño renal (albuminuria, hematuria o piuria son los más comunes)	Marcador elevado de daño renal (la albuminuria es más común)

*Tabla 5. Criterios para definir LRA, AKD y ERC.<sup>58</sup>*

## **Factores de riesgo de Lesión Renal Aguda**

Los factores de riesgo de la LRA incluyen factores ambientales, socioeconómicos y culturales, así como factores relacionados con el proceso de atención, exposiciones agudas y las características clínicas y demográficas de los propios pacientes. Los factores ambientales incluyen sistemas inadecuados de agua potable y aguas residuales, control insuficiente de enfermedades infecciosas y sistemas de atención médica insuficientes.<sup>59</sup> Los factores relacionados con el paciente pueden ser modificables, por ejemplo, la depleción de volumen, la hipotensión, la anemia, la hipoxia y el uso de fármacos nefrotóxicos; o bien, no modificables, como la enfermedad renal, cardiopatías, afecciones hepáticas o gastrointestinales, diabetes e infecciones graves y sepsis.

Las causas más raras incluyen predisposiciones genéticas a la mioglobinuria, la hemoglobinuria y la urolitiasis.<sup>59</sup> Otros factores de riesgo importantes para la LRA son enfermedades graves, infecciones agudas, sepsis, paludismo, traumatismo grave, hipovolemia, edad avanzada, ERC preexistente, insuficiencia orgánica aguda, cirugías mayores (incluida la cirugía cardíaca), estar en la UCI con exposición a sustancias nefrotóxicas, fármacos e infecciones oportunistas, quimioterapia para la leucemia o el cáncer, función retardada del injerto tras el trasplante renal, trastornos autoinmunitarios con lesión renal rápidamente progresiva, embolismo por cristales de colesterol y obstrucción del tracto urinario, entre otros.<sup>60</sup>

A pesar de que la LRA grave ocurre con mayor frecuencia en el contexto de factores de riesgo relacionados con el hospital, como cirugía mayor, hemorragia, shock séptico o toxicidad por fármacos en pacientes mayores con múltiples enfermedades, las formas más leves de LRA también pueden adquirirse en la comunidad.<sup>61</sup> La COVID-19 es un factor de riesgo para LRA en todas las regiones del mundo.

## **Criterios de diagnóstico y clasificación de Lesión Renal Aguda**

A diferencia del infarto de miocardio y otras fallas orgánicas agudas, la LRA no se presenta con un inicio inmediato de síntomas alarmantes como dolor torácico, disnea, parálisis o ceguera; por lo tanto, el diagnóstico requiere evaluaciones técnicas específicas. El mejor índice general de la función renal es la TFG, pero su medición directa e inmediata puede ser complicada.

La creatinina sérica y la producción de orina continúan siendo la base de las medidas para el diagnóstico de LRA a pesar de sus importantes limitaciones. En el futuro, los biomarcadores de daño renal, la biopsia y las imágenes podrían ser útiles para determinar la estadificación, clasificación de la causa, el pronóstico y hasta el tratamiento. No obstante, en la actualidad no hay información suficiente para justificar que cualquiera de estas medidas sea añadida a la definición de LRA. Del mismo modo, dado que la disponibilidad global de nuevos biomarcadores es limitada, incorporarlos a la definición también será un desafío que aún está lejos de ser superado.

Anteriormente dominaron dos propuestas para calificar la gravedad de la LRA, la clasificación RIFLE (Risk, Injury, Failure, Loss, End-Stage) y la escala AKIN (Acute Kidney Injury Network).<sup>62</sup> No obstante, ambos criterios demostraron importantes e insalvables limitaciones, por lo cual en el año 2012 se hizo pública la Clinical Practice Guideline for Acute Kidney Injury del grupo KDIGO (Kidney Disease Improving Global Outcomes)<sup>57</sup>, en la cual se propuso una nueva clasificación que actualmente es la más aceptada y que nosotros también consideraremos en esta investigación.

La guía KDIGO recomienda adoptar la definición de LRA propuesta con anterioridad por el grupo AKIN como una de las siguientes:

- Un aumento de la creatinina sérica de  $\geq 0.3$  mg/dl ( $\geq 26,5$   $\mu\text{mol/l}$ ) en 48 horas.
- Un aumento de la creatinina sérica a  $\geq 1.5$  veces el valor inicial en los 7 días anteriores.
- Volumen de orina  $\leq 0,5$  ml/kg/h durante 6 horas.

Asimismo, se sugiere que la LRA debe clasificar según la gravedad. La justificación de este sistema de estadificación radica en diversos estudios que señalan que el riesgo de muerte y de terapia de reemplazo renal aumenta en cada etapa.

<b>Clasificación KDIGO</b>		
<b>Estadio</b>	<b>Creatinina mg/dL</b>	<b>Diuresis mL/Kg/hora</b>
<b>I</b>	Aumento de la creatinina sérica de 1.5 a 1.9 veces el valor inicial o aumento de la creatinina sérica en $\geq 0.3$ mg/dL ( $\geq 26.5$ micromol/L)	Reducción de la producción de orina a $< 0,5$ ml/kg/hora durante 6 a 12 horas.
<b>II</b>	Aumento de la creatinina sérica de 2.0 a 2.9 veces el valor inicial	Reducción de la producción de orina a $< 0,5$ ml/kg/hora durante $\geq 12$ horas.
<b>III</b>	Aumento de la creatinina sérica a 3.0 veces el valor inicial, o aumento de la creatinina sérica a $\geq 4.0$ mg/dl ( $\geq 353,6$ micromol/L), o el inicio de la terapia de reemplazo renal, o, en pacientes $< 18$ años, disminución de la tasa de filtración glomerular estimada (TFGe) a $< 35$ ml/min/1,73 m <sup>2</sup> .	Reducción de la diuresis a $< 0,3$ ml/kg/hora durante $\geq 24$ horas o anuria durante $\geq 12$ horas

*Tabla 8.* Criterios diagnósticos de LRA según la clasificación KDIGO.<sup>57</sup>

## 2.2 ANTECEDENTES ESPECÍFICOS

Se realizó una búsqueda de literatura en las bases de datos PubMed, Medscape, embase, SciElo, biblioteca Cochane, con los términos clave “COVID-19”, “lesión renal aguda”, “enfermedad renal crónica”, “función renal”, “desenlace clínico”,

“diálisis”, “hemodiálisis”. Se eligieron los artículos que aportaran evidencia relevante en torno al tema de esta investigación y cuyos resultados pudieran ser comparados con los datos obtenidos a través de nuestro estudio. A continuación, se enuncian las fuentes consultadas que funcionarán a manera de marco referencial.

En el marco de la literatura internacional, a mediados del año 2020 se publicó un amplio estudio colaborativo titulado *COVID-19-related mortality in kidney transplant and dialysis patients: results of the EROCODA collaboration*<sup>63</sup>. El objetivo de la investigación fue conocer con mayor precisión las condiciones de riesgo de muerte por COVID-19 de pacientes en terapia de remplazo renal. Se encontró que la probabilidad de muerte a los 28 días de contagio fue de 21.3% para los pacientes con trasplante renal, mientras que para los pacientes en diálisis fue del 25%. Se concluyó que la tasa de letalidad a los 28 días era alta en pacientes en terapia de remplazo renal con COVID-19, la cual es principalmente propiciada por los factores de riesgo de edad y fragilidad.

Por su parte, en mayo de 2020, Hirsch JS y colaboradores publicaron el texto *Acute kidney injury in patients hospitalized with COVID-19*.<sup>64</sup> Su propósito fue describir la presentación, los factores de riesgo asociados y el desenlace de la lesión renal aguda en pacientes hospitalizados con COVID-19. Se halló que de 5,449 pacientes ingresados con COVID-19, 36.6% desarrolló LRA. Asimismo, se observó que la lesión se presentó principalmente en pacientes con insuficiencia respiratoria. El 89.7% de los pacientes con ventilación mecánica desarrollaron LRA. Del mismo modo, el 96.8% de los pacientes que requirieron TRR estaban en ventiladores. Entre los pacientes con LRA, el 35% fallecieron, 26% fueron dados de alta y 39% continuaban hospitalizados.

En diciembre de ese mismo año, se publicó otro amplio estudio colaborativo titulado *High rate of renal recovery in survivors of COVID-19 associated acute renal failure requiring renal replacement therapy*.<sup>65</sup> Su interés era conocer el curso clínico de los pacientes con COVID-19 que habían desarrollado Lesión Renal Aguda. Se encontró que la ventilación mecánica y el uso de vasopresores fue común entre quienes sufrieron del daño (99% y 84% respectivamente). Al final del seguimiento,

51% de los pacientes murieron, 41% recuperó la función renal y el 8% continuó necesitando de TRR. Se concluyó que el análisis demostraba una alta prevalencia de LRA con requerimiento de TRR entre los pacientes críticos con COVID-19, la cual se asocia a una alta mortalidad. No obstante, también se señaló que entre los sobrevivientes la tasa de recuperación de la función renal es alta.

Ya en el año 2021, Gasparini M y colaboradores publicaron el artículo *Renal impairment and its impact on clinical outcomes in patients who are critically ill with COVID-19: a multicentre observational study*.<sup>30</sup> En él se examinó la asociación entre la enfermedad renal aguda y crónica con los desenlaces clínicos en 372 pacientes con COVID-19 ingresados en cuatro unidades regionales de cuidados intensivos. El 58% de los pacientes presentaron COVID-19 e insuficiencia renal de algún tipo. En cualquier caso, la insuficiencia renal se asoció a una mayor mortalidad. Se halló que la mortalidad fue mayor en pacientes con trasplante renal (86% de los decesos). Asimismo, se observó que los sobrevivientes tenían menos probabilidades de requerir TRR. Se concluyó que la insuficiencia renal en pacientes ingresados en cuidados intensivos con COVID-19 es común, se asocia a una alta mortalidad y la necesidad de TRR en curso después del alta de cuidados críticos.

Dentro de la literatura en lengua española, a partir de este año, Melero R y colaboradores publicaron en línea el texto *Mortalidad y función renal a largo plazo en pacientes ingresados en UCI por COVID-19 con fracaso renal agudo, terapia continua de remplazo renal y ventilación mecánica invasiva*.<sup>66</sup> El propósito del estudio fue evaluar los efectos a largo plazo del fracaso renal agudo con necesidad de TRR asociado a ventilación mecánica invasiva (VMI) y COVID-19. Se trató de una muestra pequeña de 30 pacientes, de los cuales 19 fallecieron y 11 fueron dados de alta. Los pacientes con peor función renal tuvieron mayor mortalidad. De los 11 sobrevivientes, ninguno requirió TRR una vez superada la infección, pero tuvieron una pérdida importante y mantenida en el tiempo de función renal. Se concluyó que la mortalidad en pacientes con neumonía por COVID-19 que requieren VMI y TRR es extremadamente elevada.

Por su parte, en el año 2021, Tarragón B y colaboradores dieron a conocer el artículo *Fracaso renal agudo en pacientes hospitalizados por COVID-19*.<sup>67</sup> Su objetivo fue presentar la evolución clínica de pacientes ingresados por COVID-19 con LRA que requirieron atención por Nefrología en un hospital de tercer nivel. Se trató también de una muestra pequeña de 41 pacientes. El 36.6% de los casos ya presentaba enfermedad renal crónica previa, el 56.1% presentaron neumonía grave o síndrome de distrés respiratorio agudo y el 31.7% requirió ingreso en la UCI. El 48.8% de los pacientes requirió terapia de remplazo renal. Finalmente, el 22% fallecieron. Se concluyó que la hipovolemia y la deshidratación eran causas frecuentes de LRA en pacientes con COVID-19.

En el marco de la literatura latinoamericana, también en el año 2021, Cobiellas Carballo LI y colaboradores publicaron *Enfermedad renal crónica y pronóstico de pacientes con COVID-19*.<sup>68</sup> Su intención fue evaluar la asociación entre la enfermedad renal crónica y el peor pronóstico de pacientes con COVID-19, para lo cual se llevó a cabo la revisión de 13 artículos para incluir la información de 8,207 pacientes. Se halló que los pacientes con enfermedad renal crónica afectados con COVID-19 tienen una probabilidad tres veces mayor de presentar un peor pronóstico en comparación con la población general. Se concluyó que la ERC empeora el pronóstico de los pacientes con COVID-19.

Finalmente, se halló un estudio realizado en nuestro país y publicado en este año. Titulado *Desenlace por COVID-19 en pacientes en hemodiálisis*<sup>69</sup>, el objetivo de esta investigación fue conocer las características clínicas y bioquímicas de los pacientes en hemodiálisis que presentaron cuadro sospechoso de COVID-19, sus factores de riesgo y desenlace. De 1,514 personas que recibían tratamiento de hemodiálisis, 248 presentaron sintomatología sospechosa de COVID-19. El porcentaje de letalidad en el grupo de estos pacientes fue de 29.24%. Se concluyó que la tasa de mortalidad y letalidad es alta en este tipo de población.

Lo expuesto por la literatura citada da evidencia suficiente para aseverar que el cuadro grave de COVID-19, especialmente cuando hay presencia de una mayor afectación respiratoria o incluso se requiere de asistencia por medio de un

ventilador, se asocia a la presentación de lesión renal aguda. Asimismo, la disminución en la función renal y el tratamiento con terapias de remplazo renal se asocian a un peor pronóstico y desenlace en personas enfermas de COVID-19. No obstante, como pudo notarse, no se hallaron estudios recientes y relevantes realizados en nuestro país a este respecto. Es por esta razón que consideramos de gran relevancia llevar a cabo esta investigación y contrastar los resultados obtenidos con aquellos hallados en estudios previos.

### **3. JUSTIFICACIÓN**

En la actualidad aún es escasa la información y evidencia disponible acerca de la incidencia, frecuencia y pronóstico de LRA en pacientes con cuadro clínico compatible con COVID-19 grave. Del mismo modo, no hay suficiente información relevante acerca de la asociación y pronóstico de pacientes con COVID-19 grave y ERC preexistente. Dado lo anterior, cuando el daño renal llega a presentarse, el manejo que se implementa es únicamente de soporte, es decir, las medidas ya establecidas de prevención, control y reemplazo del daño renal junto con las adaptaciones de seguridad pertinentes tanto para el personal de salud como para el paciente.

Nosotros consideramos que es muy probable que de conocerse con mayor profundidad y precisión los mecanismos que relacionan el padecimiento grave de COVID-19 con la disminución de la función renal será posible ofrecer un manejo mucho más adecuado a este tipo específico de población, lo cual podría a su vez mejorar el pronóstico y calidad de vida resultante tras el tratamiento. En consecuencia, el presente estudio tiene como propósito contribuir a generar información relevante y suficiente respecto a la evolución y desenlace clínico de pacientes con COVID-19 que requirieron hospitalización y que presentaron LRA con antecedente de ERC. Los resultados obtenidos de esta investigación podrían abonar datos útiles para la elaboración de guías de prevención y tratamiento más completas y eficaces.

Cabe destacar que en la actualidad no existen estudios publicados que hayan descrito con precisión la evolución y desenlace clínico de pacientes de COVID-19 grave que hayan presentado LRA en la población de nuestro país.

Aunado a lo anterior, este estudio tiene la finalidad de generar evidencia para que las autoridades locales y los directivos de las distintas instituciones de salud y hospitales reevalúen sus actuales políticas, estrategias y manejos en relación con el tratamiento de pacientes graves de COVID-19. Es por ello por lo que al finalizar la investigación se elaborará un informe técnico que será entregado a los directivos del hospital y a los tomadores de decisiones competentes con el propósito de que los datos puedan ser utilizados por ellos de la manera que les resulte más conveniente en beneficio de la salud tanto de los usuarios y derechohabientes del Hospital Universitario de Puebla como de la población en general.

#### **4. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA**

La aparición de LRA en el curso de infección grave de COVID-19 se ha descrito actualmente sólo en informes de casos y estudios retrospectivos. Reportes de China, Europa y Estados Unidos sugieren un rango bastante amplio de aparición, el cual oscila entre el 1 hasta el 42% de los casos.<sup>70</sup> Por mencionar algunos de estos estudios que reportan cifras significativas: un artículo irlandés reportó que, de 3,908 pacientes en la Unidad de Cuidados Intensivos, 22.2% desarrollaron lesión renal aguda y requirieron de terapia de reemplazo renal (TRR) con hemodiálisis convencional, mientras que la mortalidad fue superior al 75% de esos casos. Por su parte, Gabarre y colegas describieron la ocurrencia de lesión renal aguda en 42.9% de los casos de un estudio de cohorte de 99 individuos. Cabe destacar que de los pacientes que presentaron LRA, el 74.4% fueron clasificados con el grado tres de acuerdo con la definición de las guías *Kidney Disease Improving Global Outcomes* (KDIGO)<sup>71</sup> y 13.4% de los casos requirieron de TRR.<sup>5, 7</sup>

Los estudios mencionados también sugieren que la LRA es un factor de riesgo independiente para el deterioro clínico y muerte intrahospitalaria en pacientes

infectados con SARS-CoV-2. Dicha población tiene mayor propensión a requerir manejo en Unidad de Cuidados Intensivos, ventilación asistida y uso de vasopresores.<sup>6, 72, 73</sup>

Algunos estudios también reportan que la mortalidad hospitalaria de pacientes con COVID-19 y LRA asociada puede ascender hasta el 45% de los casos, lo cual contrasta significativamente con el 7% de los casos sin LRA asociada.<sup>7</sup> Del mismo modo, se ha hallado un considerable incremento en la mortalidad de pacientes que presentaron LRA en Unidad de Cuidados Intensivos (UCI) en comparación con aquellos que no presentaron LRA a pesar de sí requerir UCI (52% y 9% respectivamente).<sup>7</sup>

En pacientes con LRA o ERC la insuficiencia renal puede ser tan severa que el paciente puede llegar a requerir terapia de remplazo renal (TRR).<sup>74, 75</sup> Estudios que incluyeron pacientes hospitalizados por COVID-19 reportaron que quienes desarrollaron LRA con necesidad de TRR tuvieron más riesgo de muerte en comparación con quienes tenían una función renal normal.<sup>19, 76</sup> Por su parte, los pacientes con COVID-19 y ERC con TRR tienen mayor riesgo de mortalidad y de ingreso a cuidados intensivos en comparación con quienes no tienen ERC.<sup>77</sup>

México es uno de los países más afectados en el mundo por la pandemia con más de 326,000 muertes hasta agosto de 2022.<sup>78</sup> Esto podría tener un impacto significativo en la salud renal de la población en el país, ya de suyo golpeada por las enfermedades crónicas y nefropatías. Se prevé que la cantidad de nefrólogos y centros de hemodiálisis en el país serán insuficientes para satisfacer la demanda requerida en los próximos años.

Es por lo anterior, el presente estudio se propone responder a la siguiente pregunta de investigación:

*¿Cuál es el desenlace clínico de pacientes con diagnóstico de COVID-19 grave o crítico y disminución de la función renal durante el periodo de 1 de enero al 31 de diciembre de 2021 en el Hospital Universitario de Puebla?*

## **5. OBJETIVOS**

### **5.1 OBJETIVO GENERAL**

Describir el desenlace clínico de pacientes con diagnóstico de COVID-19 grave o crítico y disminución de la función renal hospitalizados en el Hospital Universitario de Puebla durante el periodo de 1 de enero al 31 diciembre de 2021.

### **5.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS**

- Describir las características demográficas de la muestra
- Describir las comorbilidades y factores de riesgo asociados
- Conocer la frecuencia de ERC y grado al ingreso
- Conocer la frecuencia de LRA y grado al ingreso
- Conocer la frecuencia de LRA y grado durante internamiento
- Conocer la frecuencia de LRA sobre ERC y grado durante internamiento
- Conocer la frecuencia de pacientes con TRR al ingreso
- Describir frecuencia de pacientes que requirieron TRR durante internamiento
- Describir desenlace clínico de pacientes con ERC y grado resultante
- Describir desenlace clínico de pacientes con LRA y grado resultante
- Describir desenlace clínico de pacientes con TRR
- Describir la frecuencia de pacientes con TRR al egreso
- Analizar asociación entre comorbilidades y factores de riesgo con desenlace clínico
- Analizar asociación entre comorbilidades y factores de riesgo con TRR
- Analizar asociación de complicaciones con desenlace clínico
- Analizar asociación de complicaciones con TRR

## **6. HIPÓTESIS**

### **Hipótesis nula:**

El desenlace clínico de pacientes con diagnóstico de COVID-19 grave o crítico y disminución de la función renal hospitalizados en el Hospital Universitario de Puebla durante el periodo de 1 de enero al 31 de diciembre de 2021 no será consistente a lo reportado por la literatura internacional.

### **Hipótesis alterna:**

El desenlace clínico de pacientes con diagnóstico de COVID-19 grave o crítico y disminución de la función renal hospitalizados en el Hospital Universitario de Puebla durante el periodo de 1 de enero al 31 de diciembre de 2021 será consistente a lo reportado por la literatura internacional.

## 7. MATERIAL Y MÉTODOS

### 7.1 TIPO Y DISEÑO GENERAL DEL ESTUDIO

Se realizó un estudio descriptivo, transversal, retrospectivo, unicéntrico, observacional, heterodémico y abierto.

DISEÑO DEL ESTUDIO	
Por el objeto de estudio	Descriptivo
Por la medición del evento en el tiempo	Transversal
Por el momento de la medición del evento	Retrospectivo
Por la ubicación de la población de estudio	Unicéntrico
Por la inferencia del investigador en el fenómeno que se analiza	Observacional
Por el tipo de población	Heterodémico
Por la ceguedad en la aplicación y evaluación de las maniobras	Abierto

### 7.2 POBLACIÓN Y MUESTRA

- **Universo de trabajo**

Todos los pacientes con diagnóstico de COVID-19 grave o crítico y disminución de la función renal hospitalizados en el Hospital Universitario de Puebla durante el periodo de 1 de enero al 31 de diciembre de 2021.

- **Muestra**

Sesenta y un pacientes adultos de 18 a 95 años, de ambos sexos, con diagnóstico de COVID-19 grave o crítico y disminución de la función renal hospitalizados en el Hospital Universitario de Puebla durante el periodo de 1 de enero al 31 de diciembre de 2021 y que cumplan con los criterios de inclusión.

- **Técnica de muestreo**

No probabilístico por conveniencia en función a criterios de inclusión y exclusión.

### 7.3 DEFINICIÓN DE UNIDADES DE OBSERVACIÓN

CRITERIOS DE INCLUSIÓN
Pacientes del Hospital Universitario de Puebla de la BUAP
Pacientes con diagnóstico de SARS-Cov-2 confirmado por prueba positiva de PCR
Pacientes que requirieron hospitalización en el Hospital Universitario de Puebla a consecuencia de COVID-19 GRAVE O CRITICO durante el periodo 2020-2021
Pacientes con antecedente de ERC o con LRA al ingreso o con LRA sobre ERC al ingreso
Pacientes cuyo tiempo de hospitalización haya sido, por lo menos, de 48 horas
Pacientes que hayan tenido, por lo menos, dos registros de creatinina (creatinina basal y creatinina control)
Edad entre 18 y 95 años
IMC de 21 a 39 kg/m <sup>2</sup>
Pacientes con expediente clínico completo

CRITERIOS DE EXCLUSIÓN
Pacientes oncológicos
Pacientes gestantes y puérperas

### 7.4 DEFINICIÓN DE VARIABLES Y UNIDADES DE MEDICIÓN

VARIABLES Y ESCALAS DE MEDICIÓN					
VARIABLE	DEFINICIÓN CONCEPTUAL	DEFINICIÓN OPERACIONAL	TIPO DE VARIABLE	ESCALA	MEDICIÓN DE VARIABLE
<b>Edad</b>	Número de años que una persona ha vivido desde su nacimiento	Número de años transcurridos desde la fecha de nacimiento del sujeto hasta la fecha de internamiento. Se obtendrá por medio del expediente clínico	Cuantitativa	Discreta	Años
<b>Sexo</b>	Condición orgánica que distingue al hombre de la mujer	Por medio de las características fenotípicas propias de cada uno de los sexos. Se obtendrá	Cualitativa	Nominal Dicotómica	1 = Masculino 2 = Femenino

		por medio del expediente clínico			
<b>Peso</b>	Medición de la masa corporal de una persona	Se valora por medio de una báscula el número de kilogramos que constituyen la masa del sujeto. Se obtendrá por medio del expediente clínico	Cuantitativa	Continua	Kilogramos
<b>Talla</b>	Medición de la estatura o longitud del cuerpo de una persona desde la planta de los pies hasta el vértice de la cabeza	Por medio de una cinta métrica se determinan los metros y centímetros del sujeto. Se obtendrá por medio del expediente clínico	Cuantitativa	Continua	Metros
<b>Índice de Masa Corporal (IMC)</b>	Indicador simple de la relación entre el peso y la talla de un individuo que se utiliza para identificar el sobrepeso y la obesidad en las personas adultas	Se calcula dividiendo el peso de la persona en kilogramos por el cuadrado de su talla en metros (kg/m <sup>2</sup> )	Cuantitativa	Continua	1 = Peso normal 18.5-24.9 kg/m <sup>2</sup> 2 = Sobrepeso 25-29.9 kg/m <sup>2</sup> 3 = Obesidad grado I 30-34.9 kg/m <sup>2</sup> 4 = Obesidad grado II 35-39.9 kg/m <sup>2</sup> 5 = Obesidad mórbida 40-49.9 kg/m <sup>2</sup>
<b>Gravedad de COVID-19</b>	Criterios diagnósticos para determinar la clasificación de pacientes ambulatorios con COVID-19 según gravedad de la infección secundaria	Enfermedad leve: fiebre, cefalea, fatiga, odinofagia, tos, rinorrea, diarrea, anosmia o disgeusia  Enfermedad severa: Taquipnea, SO <sub>2</sub> < 90%, infiltrados pulmonares > 50%, disnea de pequeños esfuerzos  Enfermedad crítica: Intubación, choque, falla orgánica	Cualitativa	Ordinal	1 = Severa 2 = Crítica
<b>Enfermedad Renal Crónica (ERC)</b>	Disminución de la función renal expresada por una tasa de filtración glomerular menor a	Antecedentes de enfermedad renal crónica diagnosticada por médico especialista	Cualitativa	Nominal Dicotómica	1 = Sí 2 = No

	60ml/min/1.73m <sup>2</sup> o como la presencia de daño renal de forma persistente durante al menos tres meses	o tratamiento con diálisis peritoneal o hemodiálisis, referido en el expediente clínico del paciente			
<b>Grado de enfermedad renal crónica</b>	Nivel de severidad de la enfermedad renal crónica determinado en función a los criterios establecidos por las guías internacionales K/DOQI (Kidney Disease Outcomes Quality Initiative)	El nivel de severidad se estratificará de la siguiente manera: Grado 0: Situación de riesgo con FG de > 60-89 ml/min/1.73 m <sup>2</sup> con factores de riesgo Grado 1: Daño renal con FG ≥ 90 ml/min/1.73 m <sup>2</sup> Grado 2: Daño renal con FG 60-89 ml/min/1.73 m <sup>2</sup> Grado 3: FG 30-59 ml/min/1.73 m <sup>2</sup> Grado 4: FG 15-29 ml/min/1.73 m <sup>2</sup> Grado 5: FG < 15 ml/min/1.73 m <sup>2</sup>	Cualitativo	Ordinal	1 = Grado 0 2 = Grado 1 3 = Grado 2 4 = Grado 3 5 = Grado 4 6 = Grado 5
<b>Lesión Renal Aguda (LRA)</b>	Alteración de la función renal en la que existe una disminución de la capacidad renal para eliminar productos nitrogenados de desechos y la cual aparece súbitamente en cuestión de horas o días	Se considerará la existencia de LRA si se cumple al menos uno de los siguientes criterios: a) Aumento de la creatinina ≥0.3 mg/dl en 48 horas b) Elevación de la creatinina ≥1.5 veces de su valor basal en 7 días c) Disminución del ritmo diurético ≥0.5 ml/kg/h durante 6 horas La información se obtendrá del expediente clínico de los pacientes	Cualitativa	Nominal Dicotómica	1 = Con LRA 2 = Sin LRA
<b>Grado de Lesión Renal Aguda</b>	Nivel de severidad de la lesión renal aguda determinado en función a los criterios	El nivel de severidad se estratificará de la siguiente manera:	Cualitativo	Ordinal	1 = Grado 1 2 = Grado 2 3 = Grado 3

	establecidos por las guías internacionales del consorcio KDIGO (Kidney Disease: Improving Global Outcomes) 2012	<p>Grado 1: aumento absoluto de la creatinina sérica de al menos 0.3 mg/dL dentro de 48 horas o aumento de ésta de 1.5 a 1.9 veces su nivel basal en un periodo de siete días.</p> <p>Grado 2: incremento de la creatinina sérica de 2.0 a 2.9 veces su valor basal en un periodo de siete días.</p> <p>Grado 3: elevación de la creatinina sérica mayor o igual a 3.0 veces su cifra basal en un periodo de siete días, o medida de dicha creatinina igual o más grande que 4 mg/dL, o bien inicio de terapia de reemplazo de la función de los riñones.</p> <p>La información se obtendrá del expediente clínico de los pacientes</p>			
<b>Requirió ventilación mecánica asistida</b>	Es una ayuda artificial a la respiración que introduce gas en la vía aérea del paciente por medio de un sistema mecánico externo.	La información se obtendrá del expediente clínico de los pacientes.	Cualitativa	Nominal Dicotómica	1 = Sí 2 = No
<b>Shock séptico</b>	Es un subconjunto de sepsis con aumento significativo de la mortalidad debido a las anormalidades graves de circulación y/o el metabolismo celular. El shock séptico implica hipotensión persistente (definido como la necesidad de vasopresores para mantener la tensión arterial media $\geq$ 65 mmHg, y un nivel de	La información se obtendrá del expediente clínico de los pacientes.	Cualitativa	Nominal Dicotómica	1 = Sí 2 = No

	lactato sérico > 18 mg/dL [2 mmol/L] a pesar de la reposición adecuada del volumen				
<b>Terapia de remplazo renal (TRR)</b>	La hemodiálisis es una terapia de remplazo renal (TRR) que consiste en filtrar la sangre periódicamente. Durante este proceso, la sangre se extrae del organismo y se hace circular por el dializador, o filtro, donde se eliminan las toxinas acumuladas y el exceso de líquidos.	El momento de inicio de la terapia de remplazo renal con hemodiálisis convencional, al igual que la suspensión de la misma, fue decisión del médico nefrólogo a cargo de cada caso. La información se obtendrá del expediente clínico de los pacientes.	Cualitativa	Nominal Dicotómica	1 = Requirió TRR 2 = No requirió TRR
<b>Desenlace clínico</b>	Refiere al fallecimiento del paciente o bien su alta hospitalaria.	Por medio del diagnóstico clínico de muerte a través de la comprobación de signos negativos de vida: a) ausencia de pulsos periféricos y de latido cardiaco, b) ausencia de movimientos respiratorios, c) inconsciencia y falta de movimientos voluntarios y reflejos, d) ausencia de respuesta a estímulos dolorosos, e) presencia de midriasis paralítica, f) presencia de cianosis La información se obtendrá del expediente clínico de los pacientes.	Cualitativa	Nominal Dicotómica	1 = Alta hospitalaria 2 = Fallecimiento

## **7.5 TÉCNICA E INSTRUMENTO**

La técnica para la recolección de los datos fue por medio de una cédula de recolección de información, la cual fue estructurada en función a las variables que se describirán (ver Anexo 1). Este material fue diseñado por el investigador exclusivamente para dicho propósito. Esta cédula de recolección de información no constituye un instrumento de medición, sino una mera herramienta de almacenamiento temporal de los datos que fueron anteriormente medidos durante la estancia hospitalaria de los pacientes y cuyos valores fueron registrados en sus respectivos expedientes clínicos. En consecuencia, el material mencionado no requiere de validación.

## **7.6 PROCEDIMIENTO DE RECOLECCIÓN DE LA INFORMACIÓN**

Con previa aceptación de los Comités de Investigación y Ética en Investigación del Hospital Universitario de Puebla de la BUAP y habiendo obtenido también la carta de consentimiento informado por parte de los pacientes participantes en el estudio, se revisaron todos los expedientes clínicos de los pacientes hospitalizados en el periodo que abarcó el estudio. Se seleccionaron los expedientes de aquellos pacientes que cumplieron con los criterios de inclusión y se descartaron aquellos que satisficieron algún criterio de exclusión. Los expedientes resultantes fueron sometidos a un escrutinio más exhaustivo para recabar la información demográfica, biométrica, las comorbilidades, días de estancia hospitalaria, requerimiento de hospitalización en unidad de cuidados intensivos, laboratorios al ingreso y durante la hospitalización, prueba de PCR para SARS-CoV-2, requerimiento de terapia de reemplazo renal con diálisis o hemodiálisis y número de sesiones otorgadas, así como el motivo de egreso. Los datos obtenidos fueron registrados en una cédula de recolección de información diseñada por el investigador para dicho propósito.

## 7.7 MÉTODO DE ANÁLISIS ESTADÍSTICO

Los datos anotados en las hojas de registro fueron vaciados y organizados en una matriz de Excel. Posteriormente fueron analizados en el programa SPSS Statistics en su versión 25 de IBM. Para las variables cuantitativas se determinaron la media, desviación estándar, máximo y mínimo. Para las variables cualitativas se calcularon frecuencias absolutas y relativas expresadas como porcentaje del total de la muestra. Se aplicaron las pruebas estadísticas de Chi-cuadrado y Exacta de Fisher para demostrar asociación entre variables categóricas y se complementaron con las pruebas de V de Cramer o Phi para determinar la fuerza de la asociación. Se admitió significancia con un valor de p menor a 0.05. Finalmente, se presentó la información estadística descriptiva a través de tablas y gráficas.

## 8. LOGÍSTICA

### 4.1 RECURSOS HUMANOS

Los recursos humanos de esta investigación están constituidos por el tesis e investigador principal, Dr. Leobardo Osem Leal González, médico residente de tercer año de medicina interna; el director de tesis, Dr. Julio González Quintero, y el asesor experto, Dr. Valentín Cruz Valentín, ambos médicos adscritos al Hospital Universitario de Puebla.

### 4.2 RECURSOS MATERIALES

Para llevar a cabo esta investigación se requirieron los insumos que se describen a continuación.

<b>PRESUPUESTO PROTOCOLO DE INVESTIGACIÓN</b>				
Gastos en material y equipo.				
<b>CONCEPTO</b>	<b>DESCRIPCIÓN</b>	<b>PRECIO UNITARIO</b>	<b>CANTIDAD</b>	<b>TOTAL</b>
Computadora	HP	\$5,900.00	1 pieza	\$5,900.00
Memoria USB	Kingston 16	\$350.00	1 pieza	\$350.00

	GB			
Hojas blancas	Marca School	\$230.00	1 paquete de 500 hojas	\$230.00
Lápices	HB No. 2	\$60.00	1 caja de 12 piezas	\$60.00
Carpeta	Genérica	\$80.00	1 pieza	\$80.00
Impresiones	Escala de grises	\$2.00	350 páginas	\$700.00
Servicio de internet	Internet Infinitum 20 MB	\$400.00 por mes	7 meses	\$2,800.00
Datos móviles	Recarga móvil Telcel	\$200.00 por mes	7 meses	\$1,400.00
			<b>Subtotal</b>	\$11,520.00
			<b>Total</b>	<b>\$11,520.00</b>

#### 4.3 RECURSOS FINANCIEROS

No se requiere inversión financiera adicional por parte de la institución, ya que se emplearon los recursos con los que se cuenta actualmente y los gastos de papelería, impresiones y empastados fueron costeados por el investigador.

## 9. RESULTADOS

Siguiendo el plan de análisis y los objetivos propuestos en nuestro protocolo de investigación, se procedió a realizar el análisis estadístico de los datos de la siguiente manera. En primer lugar, se llevó a cabo el análisis descriptivo de las variables cuantitativas y cualitativas. En el caso de las variables cuantitativas se calculó el valor mínimo, máximo, la media y la desviación estándar. Se destacan los siguientes datos: la media de edad fue 67.23 años, la media de IMC fue 28.53 y la media de duración de estancia hospitalaria fue 11.97 días.

**Tabla 1. Estadísticos descriptivos de las variables demográficas y antropométricas**

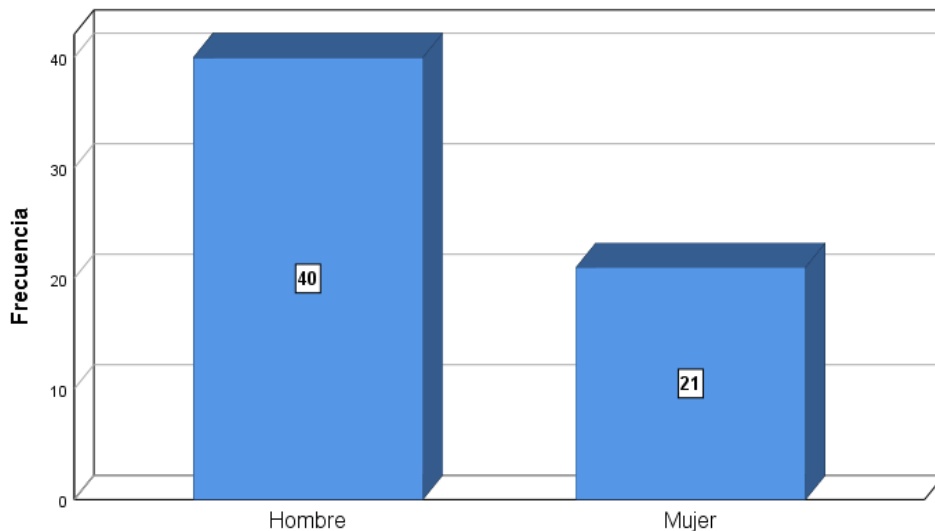
	N	Mínimo	Máximo	Media	Desv. estándar
Edad	61	41	95	67.23	12.792
Peso	61	48.0	115.0	76.025	13.1740
Talla	61	1.45	1.79	1.6384	.08089
Índice de Masa Corporal	61	18.70	43.50	28.5349	4.94602
Duración de estancia hospitalaria	58	2	45	11.97	9.198

Fuente: Hoja de recolección

A continuación, se realizó el análisis descriptivo de las variables cualitativas. Para ello se determinaron frecuencias absolutas y relativas expresadas en porcentajes. En primer lugar, se analizaron las variables demográficas y clínicas, tales como el sexo, la gravedad en el diagnóstico de COVID-19 y comorbilidades. Destacan los resultados que se describen a continuación.

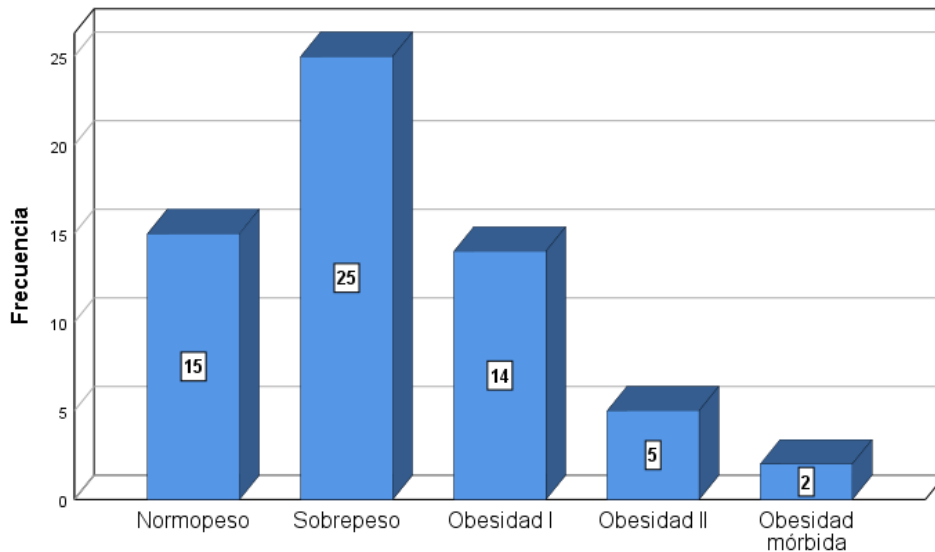
De la totalidad de la muestra, 40 pacientes fueron hombres (65.6%) y 21 fueron mujeres (34.4%). Por otro lado, 52 tuvieron diagnóstico de COVID crítico (85.2%), mientras que los 9 restantes tuvieron COVID severo (14.8%). 25 pacientes tuvieron sobrepeso (41%), 15 normopeso (24.6%), 14 obesidad grado I (23%), 5 obesidad grado II (8.2%) y 2 obesidad mórbida (3.3%).

**Ilustración 1. Frecuencia de sexo**



Fuente: Hoja de recolección

**Ilustración 2. Frecuencia de estado nutricional**

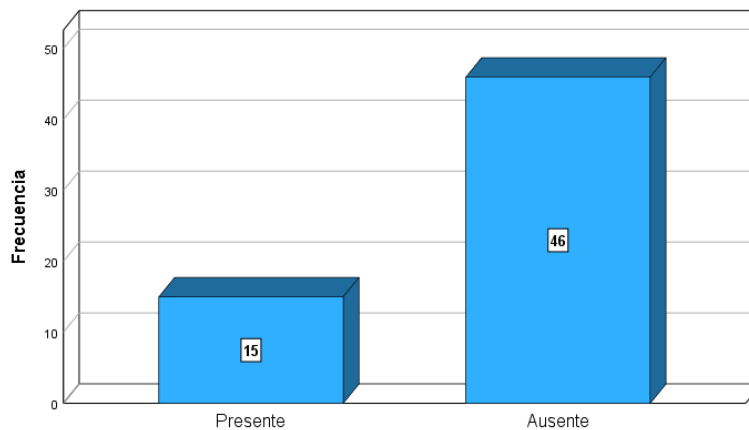


Fuente: Hoja de recolección

Se procedió del mismo modo para analizar y describir las variables de principal interés para nuestro estudio. En algunos casos se describen los resultados para la totalidad de la muestra, en otros se realizaron segmentaciones por grupo. Cuando esto último ocurra será mencionado oportunamente.

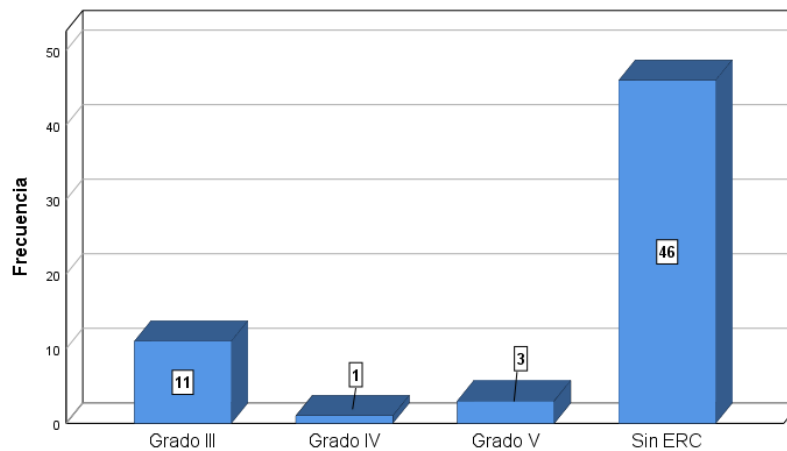
De los 61 pacientes que constituyeron la muestra del estudio, 15 presentaron ERC al ingreso (24.6%). De estos, 11 tuvieron Grado III (73.3%), 3 tuvieron Grado V (20%) y tan solo 1 tuvo Grado IV (6.7%). Asimismo, de los 15 pacientes con ERC al ingreso, solo 3 tenían terapia de remplazo renal al ingreso (20%).

**Ilustración 3. Frecuencia de ERC al ingreso**



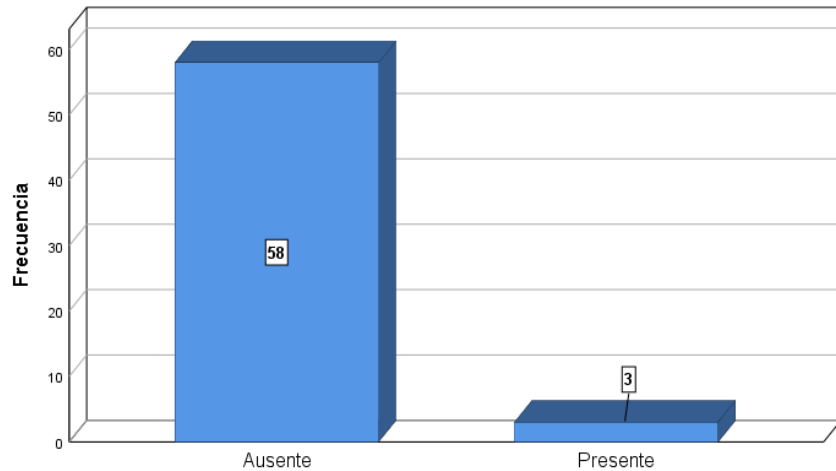
Fuente: Hoja de recolección

**Ilustración 4. Frecuencia de grado de ERC al ingreso**



Fuente: Hoja de recolección

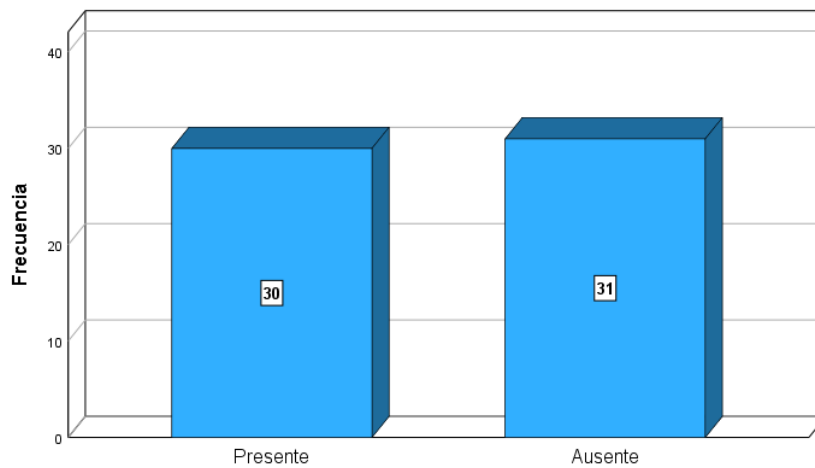
**Ilustración 5. Frecuencia de TRR de ingreso**



Fuente: Hoja de recolección

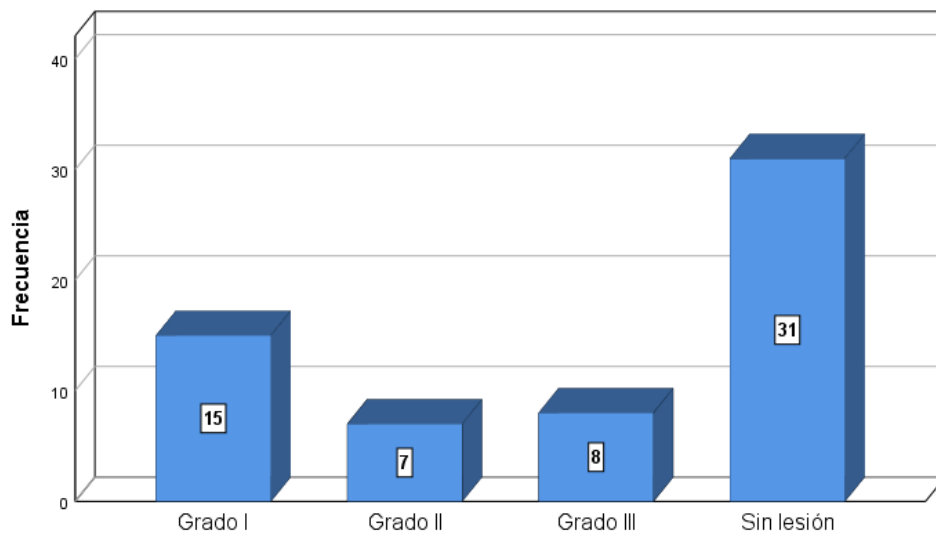
Por otro lado, de la totalidad de la muestra, 26 presentaron LRA al ingreso (42.6%). No obstante, posteriormente, otros 4 desarrollaron LRA durante la estancia hospitalaria (6.6%). En total, fueron 30 pacientes hospitalizados los que presentaron LRA. De estos, 15 tuvieron Grado I (50%), 7 tuvieron Grado II (23.3%) y 8 tuvieron Grado III (26.7%). Es destacable mencionar que, dentro de los casos con LRA, 8 requirieron de terapia de remplazo renal (13.11% del total de la muestra). En consecuencia, el número de pacientes con terapia de remplazo renal durante la estancia hospitalaria incrementó a 11 (18% del total de la muestra).

**Ilustración 6. Frecuencia de casos de LRA**



Fuente: Hoja de recolección

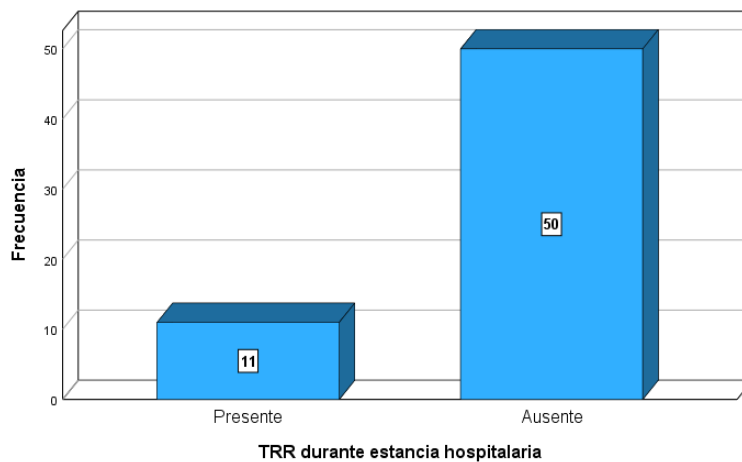
**Ilustración 7. Frecuencia de casos de LRA**



Fuente: Hoja de recolección

**Ilustración 8. Frecuencia de TRR durante estancia hospitalaria**

TRR durante estancia hospitalaria

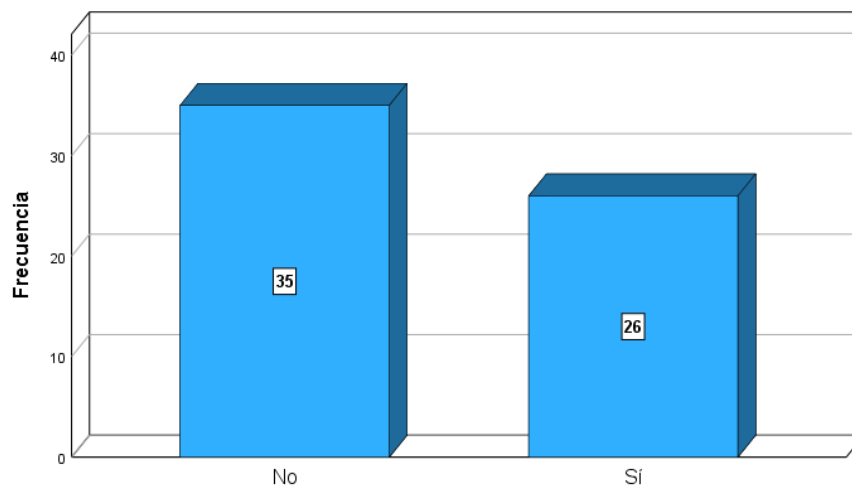


TRR durante estancia hospitalaria

Fuente: Hoja de recolección

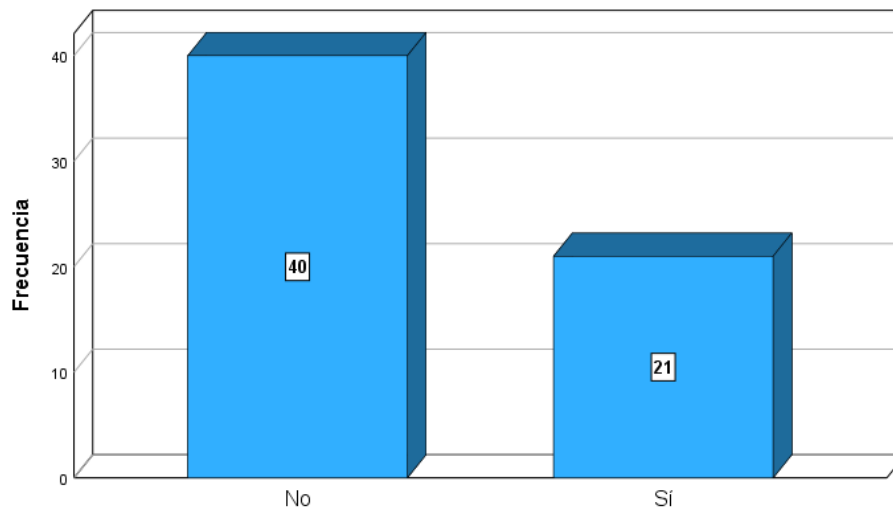
De la totalidad de la muestra, 26 pacientes requirieron ventilación mecánica asistida (42.6%) y 21 presentaron shock séptico (34.4%). Respecto al desenlace hospitalario de los pacientes, 33 tuvieron alta hospitalaria (54.1%) y 28 murieron (45.9%). Es relevante mencionar que ningún paciente egresó con LRA y que solamente 1 paciente egresó con TRR, sin embargo, se trata de un paciente que ya de suyo la tenía al ingreso.

**Ilustración 9. Frecuencia de pacientes que requirieron VMA**



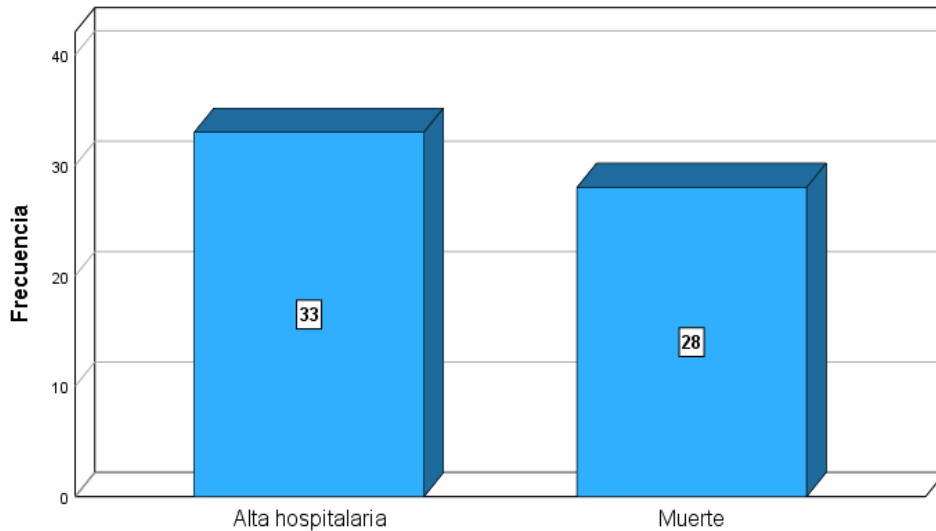
Fuente: Hoja de recolección

**Ilustración 10. Frecuencia de pacientes que presentaron shock séptico**



Fuente: Hoja de recolección

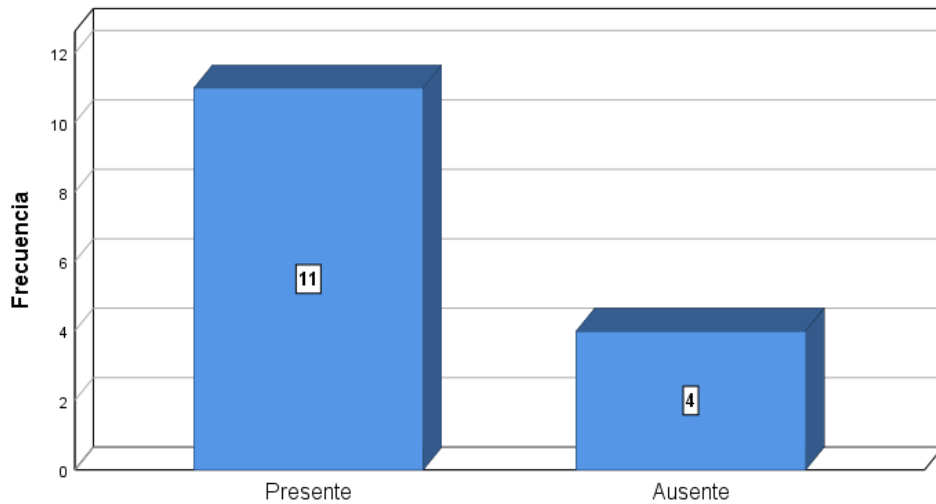
**Ilustración 11. Frecuencia de desenlace clínico**



Fuente: Hoja de recolección

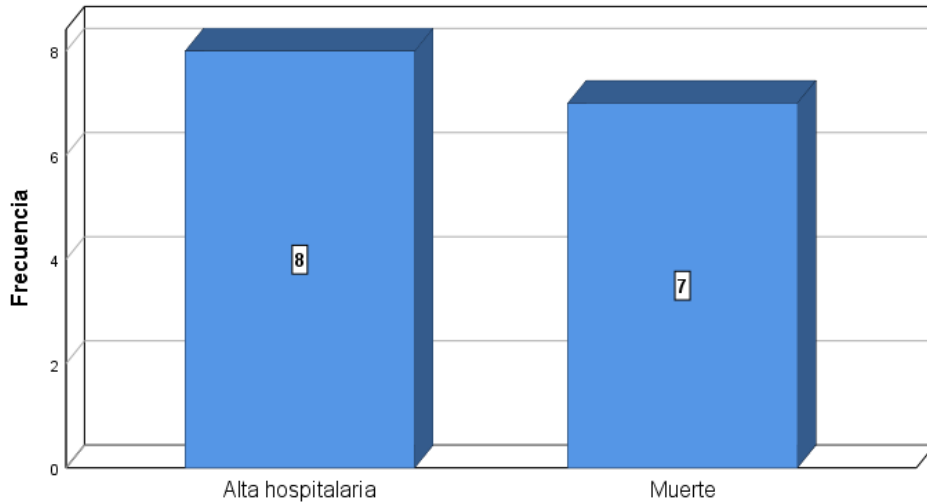
Algunos resultados descriptivos segmentados relevantes son los siguientes: de los 15 casos de **ERC al ingreso**, 3 se encontraban en fase terminal y 12 en estadios de 1 a 4. De esos 12, 11 **desarrollaron LRA**, lo cual representa el **73.3%** de los enfermos renales y **91.6%** de los pacientes con estadios de 1 a 4. Por otro lado, de esos mismos 15 pacientes con ERC al ingreso, 7 **fallecieron**, lo cual equivale al **46.7%** de los casos.

**Ilustración 12. Frecuencia de casos de LRA sobre pacientes con ERC al ingreso**



Fuente: Hoja de recolección

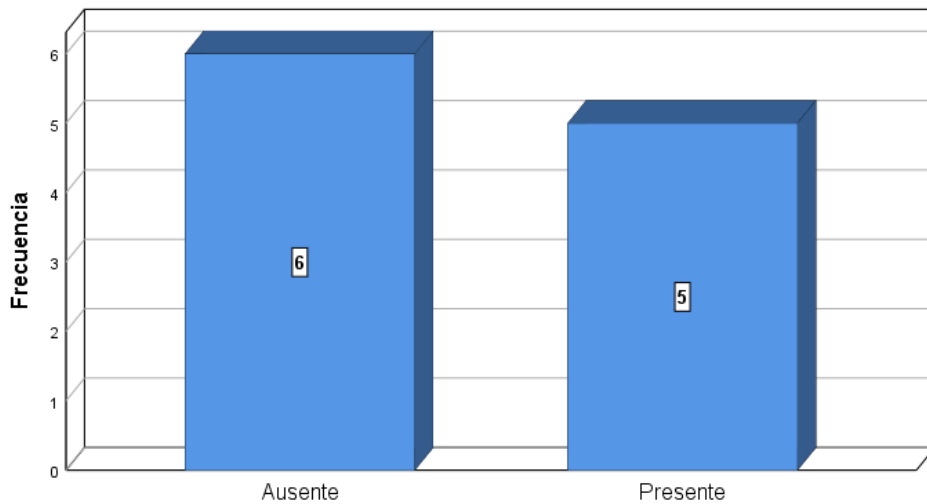
**Ilustración 13. Frecuencia de desenlace clínico de pacientes con ERC al ingreso**



Fuente: Hoja de recolección

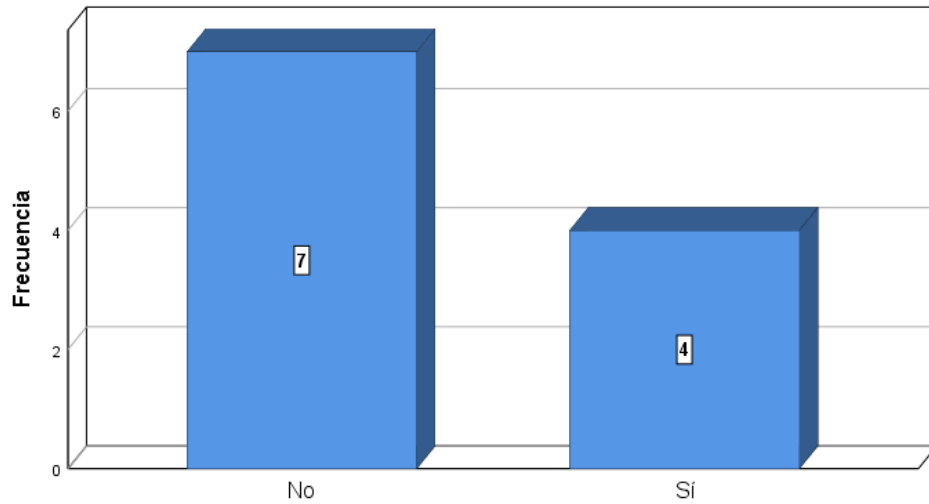
De los 11 casos de pacientes que presentaron **LRA sobre ERC**, 5 requirieron TRR durante la estancia hospitalaria (45.5%) y 4 presentaron shock séptico (36.4%). Asimismo, 6 **fallecieron**, lo que representa el **54.5%** de estos casos.

**Ilustración 14. Frecuencia de TRR durante estancia hospitalaria en pacientes con LRA sobre ERC**



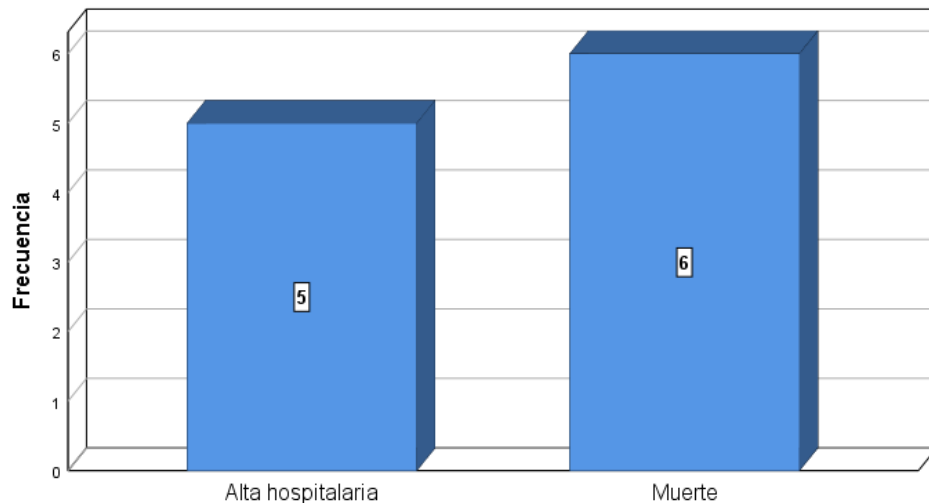
Fuente: Hoja de recolección

**Ilustración 15. Frecuencia de shock séptico en pacientes con LRA sobre ERC**



Fuente: Hoja de recolección

**Ilustración 16. Frecuencia de desenlace clínico en pacientes con LRA sobre ERC**

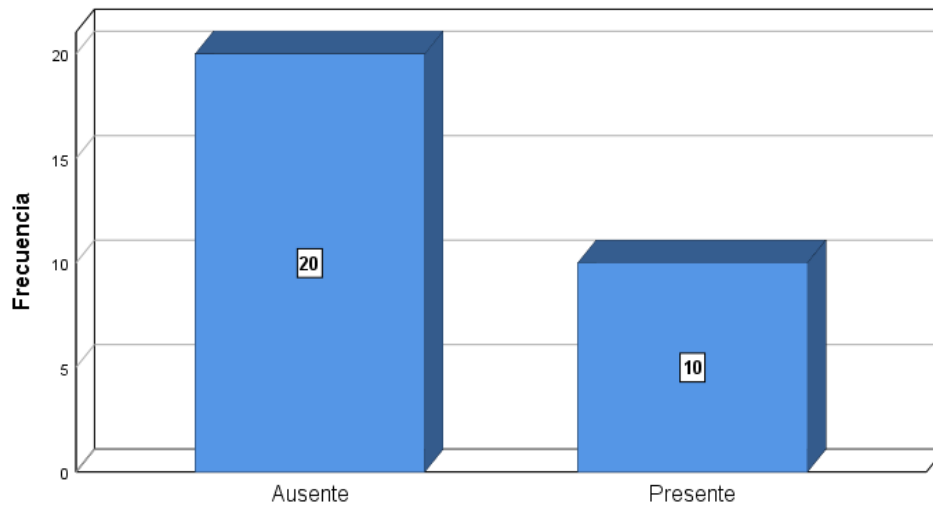


Fuente: Hoja de recolección

De los 30 **casos totales que presentaron LRA**, 10 requirieron terapia de reemplazo renal durante su estancia hospitalaria (33.3%) y 13 presentaron shock séptico (43.3%). Asimismo, 17 **fallecieron**, es decir, el **56.7%** de todos los casos. De los 13 sobrevivientes restantes, solamente uno egresó con terapia de reemplazo renal (3.33%), aunque es relevante mencionar que se trata de un paciente con

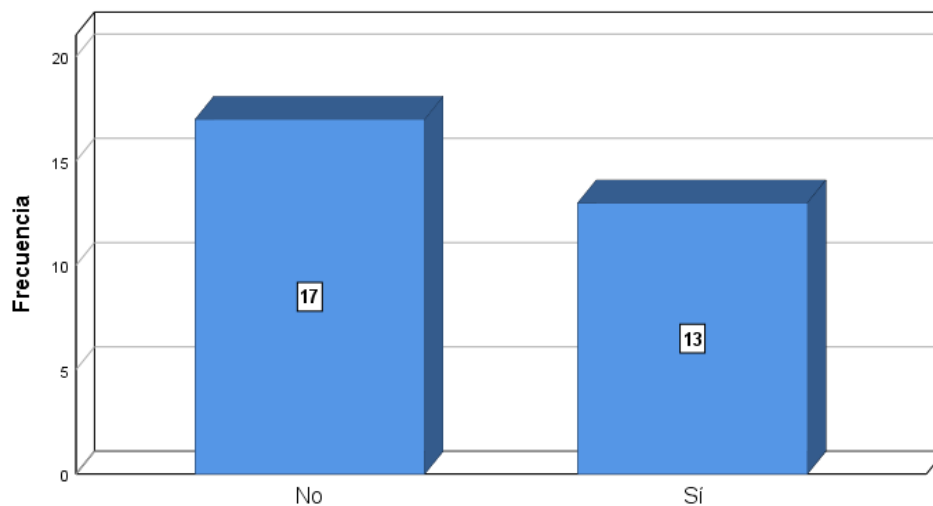
enfermedad renal que ingresó ya con la terapia de sustitución. El resto de los sobrevivientes (12, 40%) fue dado de alta hospitalaria sin LRA y sin TRR.

**Ilustración 17. Frecuencia de TRR durante estancia hospitalaria en casos totales de LRA**



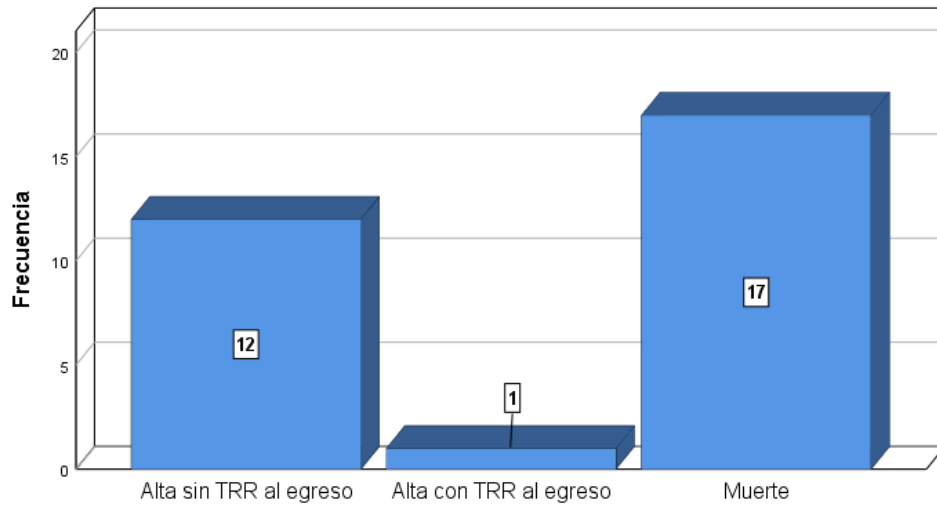
Fuente: Hoja de recolección

**Ilustración 18. Frecuencia de shock séptico en casos totales de LRA**



Fuente: Hoja de recolección

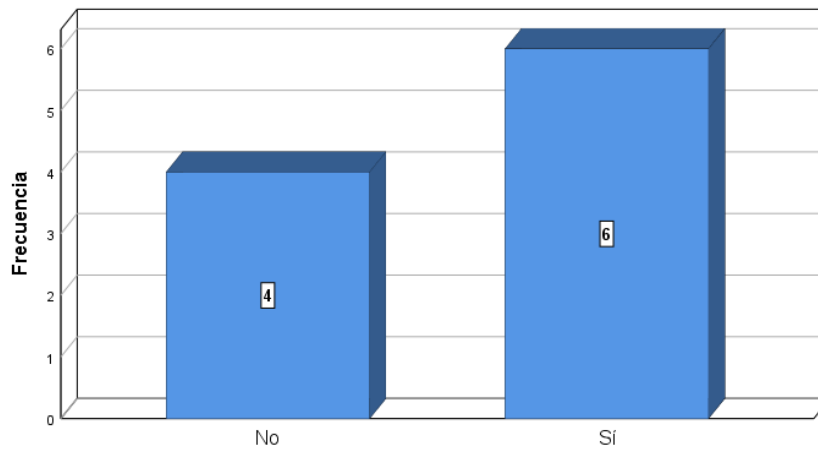
**Ilustración 19. Frecuencia de desenlace clínico y TRR al egreso en casos totales de LRA**



Fuente: Hoja de recolección

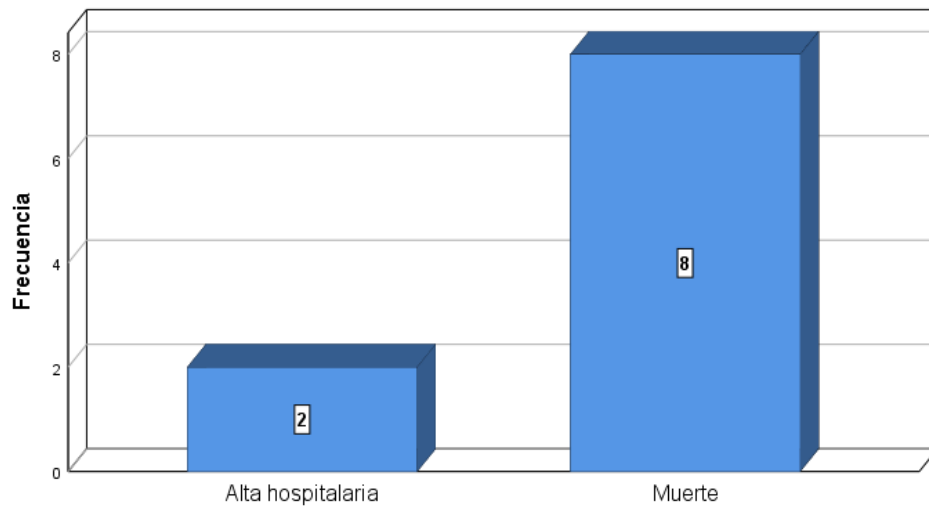
De los 10 pacientes **con LRA que requirieron TRR** durante su estancia hospitalaria, 6 presentaron **shock séptico (60%)** y 8 **fallecieron (80%)**. Entre esos 8 que fallecieron se encuentran los 6 que presentaron shock séptico, es decir, todos los pacientes con LRA, TRR durante estancia hospitalaria y que presentaron complicación de shock séptico fallecieron (100%).

**Ilustración 20. Frecuencia de shock séptico en casos de LRA con TRR durante estancia hospitalaria**



Fuente: Hoja de recolección

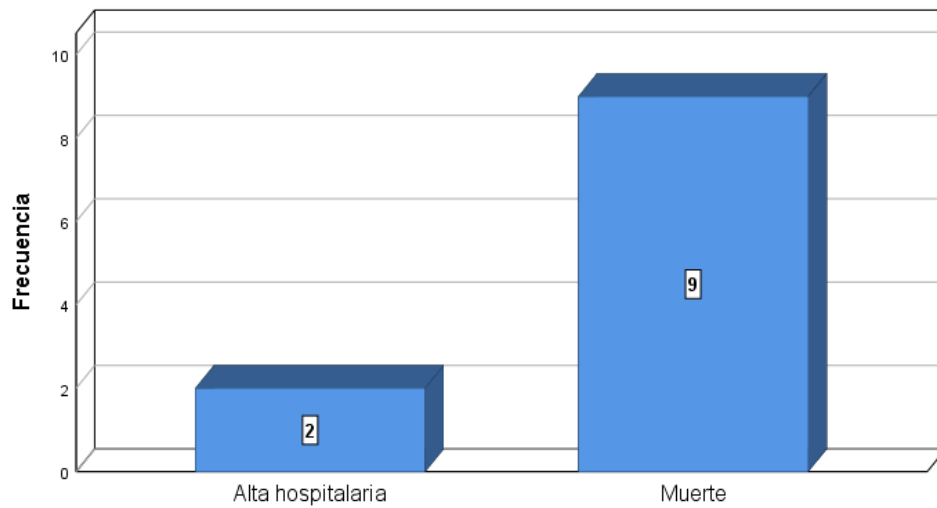
**Ilustración 21. Frecuencia de desenlace clínico en casos de LRA con TRR durante estancia hospitalaria**



Fuente: Hoja de recolección

Finalmente, de los 11 **pacientes que requirieron de TRR durante la estancia hospitalaria**, 9 **fallecieron**, es decir, el **81.8%** de los casos.

**Ilustración 22. Frecuencia de desenlace clínico de pacientes totales que requirieron TRR durante estancia hospitalaria**

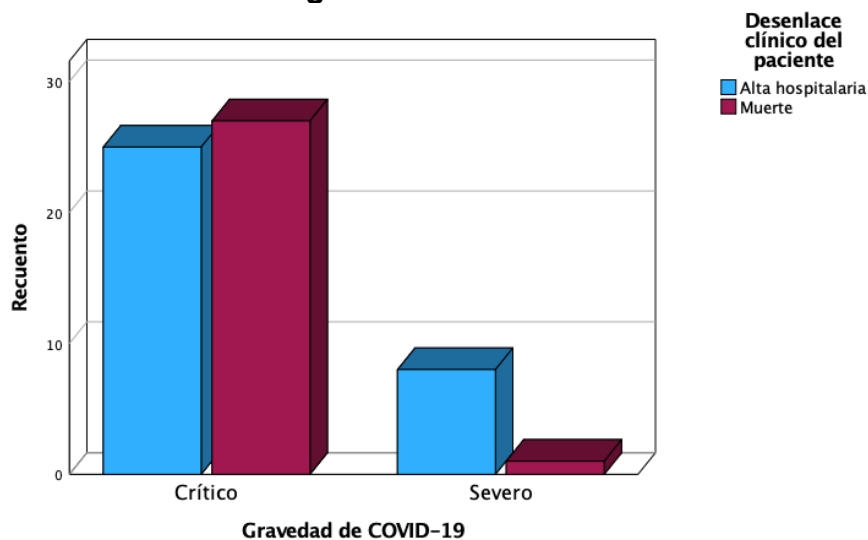


Fuente: Hoja de recolección

No obstante, es el análisis inferencial de los datos el que nos permite determinar si existe asociación estadísticamente significativa entre las variables. Dado que nuestras principales variables de estudio son de naturaleza cualitativa, las pruebas estadísticas empleadas para evaluar la asociación entre variables fueron la Chi-cuadrada de Pearson (en aquellos casos donde se cumplieran las condiciones necesarias) y la prueba Exacta de Fisher. Para determinar la fuerza de asociación se emplearon como pruebas complementarias Phi y V de Cramer, según se cumplieran las condiciones para una u otra. Se admitió significancia estadística con un valor de p inferior a 0.05.

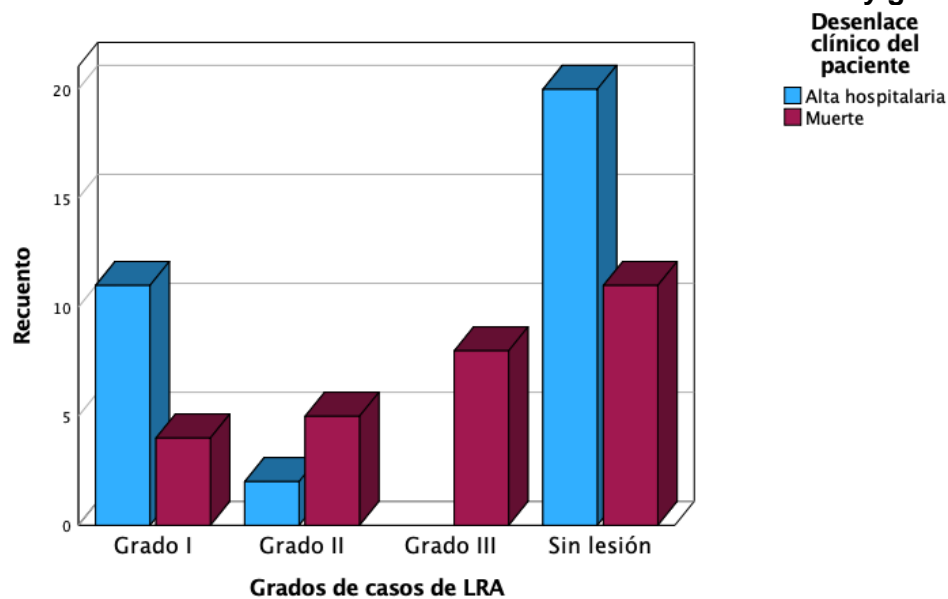
La prueba exacta de Fisher demostró asociación estadísticamente significativa entre el desenlace clínico del paciente y la gravedad de COVID-19 ( $p = 0.031$ ). Del total de fallecidos, 96.4% presentaron COVID crítico y tan solo 3.6% COVID severo. No obstante, la prueba complementaria de Phi señaló un grado de asociación débil (-0.290).

**Ilustración 23. Análisis cruzado de frecuencias de desenlace clínico y gravedad de COVID-19**



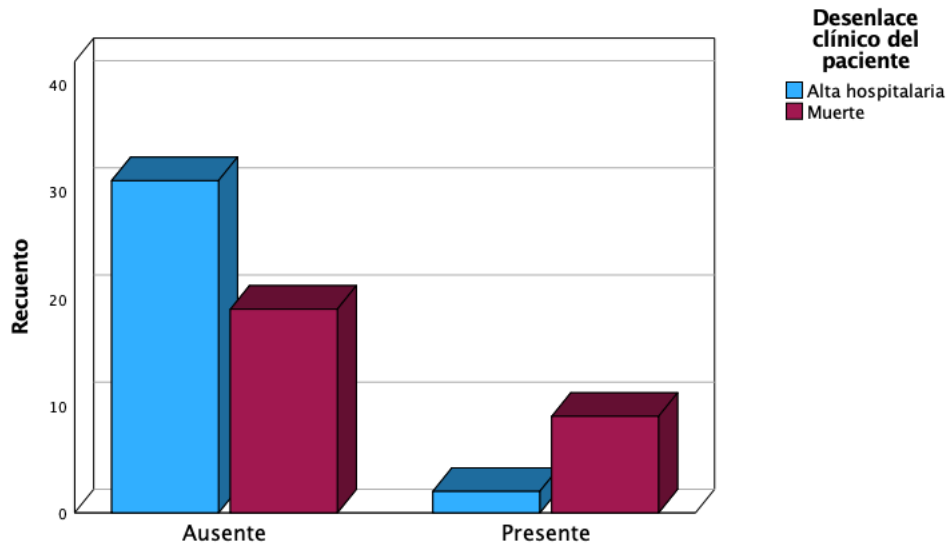
A pesar de todo, la prueba Chi-cuadrado de Pearson no halló una asociación estadísticamente significativa entre el desenlace clínico del paciente y la presencia de LRA ( $p = 0.126$ ). Sin embargo, sí entre el desenlace clínico y el grado de LRA presentado ( $p = 0.001$ ). De los sobrevivientes, 60.6% no presentó LRA, 33.3% presentó LRA Grado I, 3.3% Grado II y ninguno Grado III. En cambio, del total de fallecidos, 39.3% no presentó LRA, 28.6% presentó LRA Grado III, 6.6% Grado II y 6.9% Grado I. Además de todo, la prueba complementaria V de Cramer estimó un grado de asociación moderado (0.493).

**Ilustración 24. Análisis cruzado de frecuencias de desenlace clínico y grado de LRA**



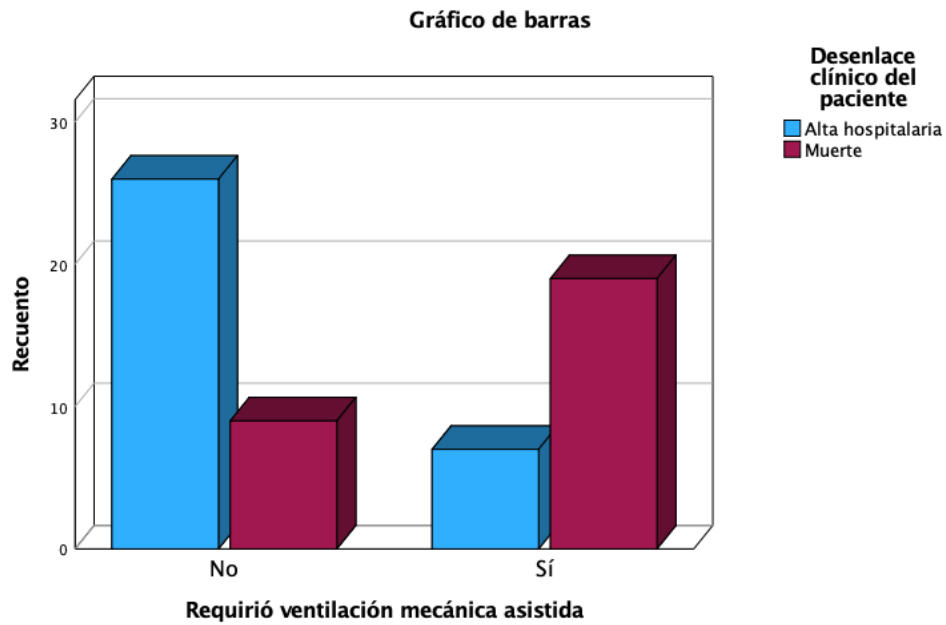
Como era de esperarse, la prueba Chi-cuadrado de Pearson también halló asociación estadísticamente significativa entre el desenlace clínico y la terapia de reemplazo renal durante la estancia hospitalaria ( $p = 0.016$ ). De los sobrevivientes, 93.9% no requirieron TRR. En cambio, del total de fallecidos, 32.1% sí la requirieron. Sin embargo, la prueba complementaria de Phi señaló un grado de asociación débil (0.338).

**Ilustración 25. Análisis cruzado de frecuencias de desenlace clínico y TRR durante estancia hospitalaria**

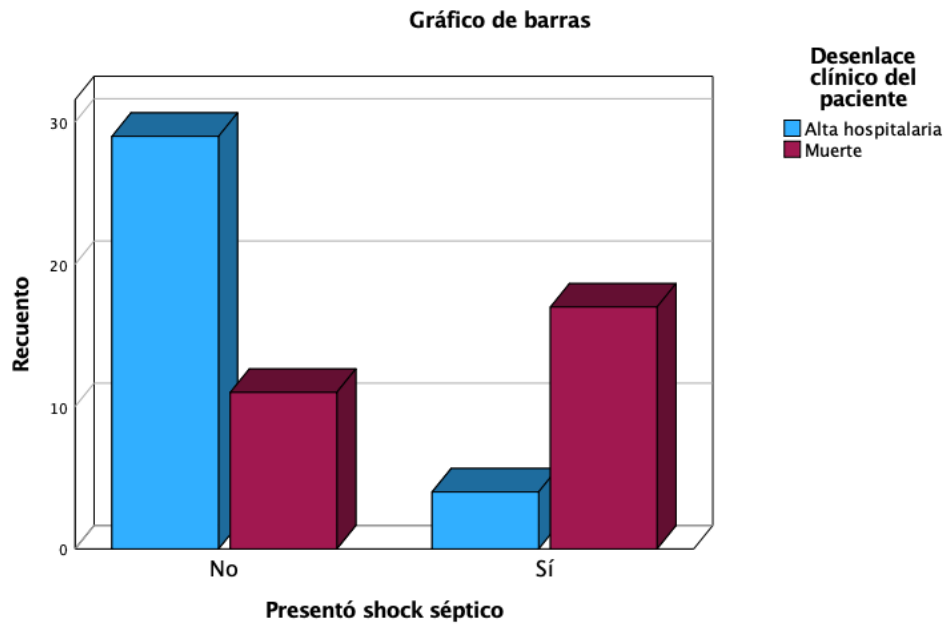


Finalmente, la prueba Chi-cuadrado de Pearson también demostró una asociación estadísticamente significativa entre el desenlace clínico y el haber requerido ventilación mecánica asistida ( $p < 0.000$ ) o haber presentado shock séptico ( $p < 0.000$ ). De los sobrevivientes, 78.9% no requirieron ventilación mecánica, mientras que del total de fallecidos 67.9% sí la requirieron. Por otro lado, de los sobrevivientes, 87.9% no presentaron shock séptico; en cambio, 60.7% de los fallecidos sí lo presentaron. En ambos casos, la prueba de Phi señaló una asociación moderada (0.470 y 0.510, respectivamente).

**Ilustración 26. Análisis cruzado de frecuencias de desenlace clínico y ventilación mecánica asistida**

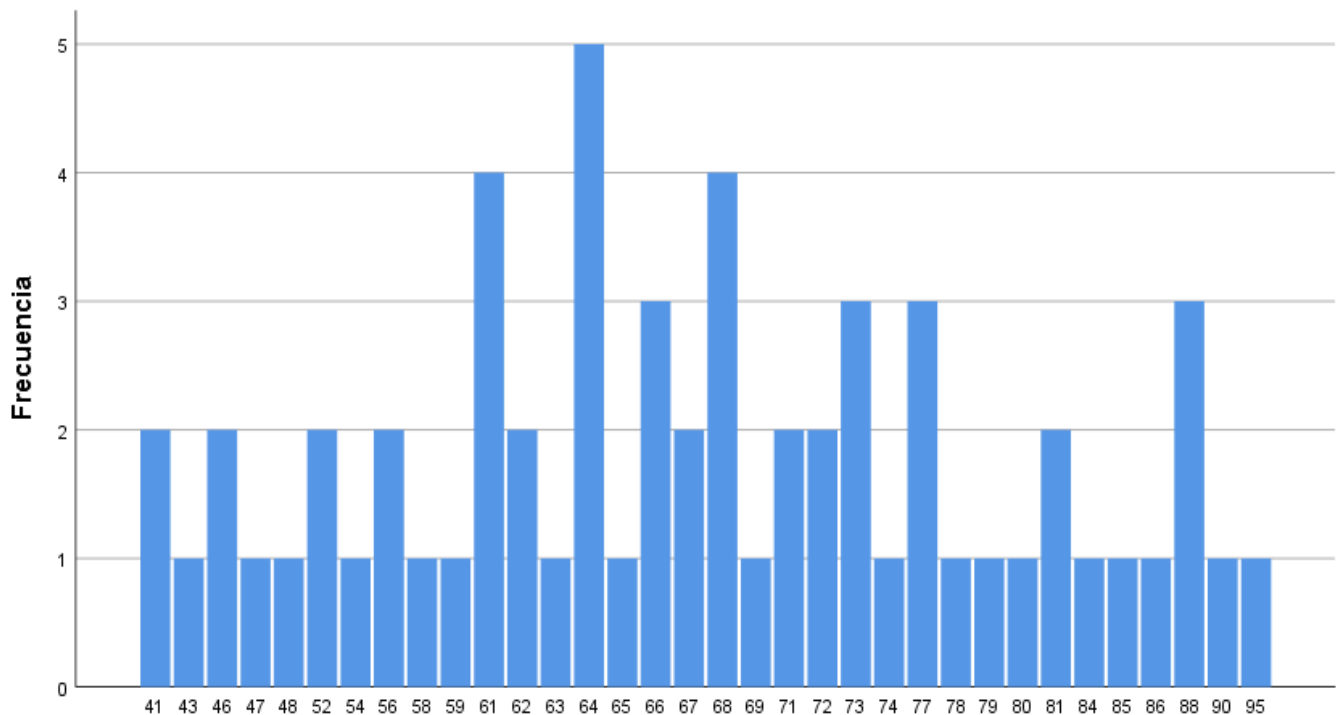


**Ilustración 27. Análisis cruzado de frecuencias de desenlace clínico y shock séptico**



Respecto a las edades de los pacientes es relevante mencionar lo siguiente: si bien la distribución de las edades en la muestra no es homogénea, tampoco es radicalmente heterogénea. Se observa una mayor acumulación de pacientes entre las edades de 61 a 68 años, siendo el pico 64 años. Hay un alza en la frecuencia persiste hasta los 88 años, mientras que se observa una frecuencia menor y continua en las edades de 41 a 56 años.

**Ilustración 28. Distribución de frecuencia de edad**



Fuente: Hoja de recolección

En consecuencia, se decidió aplicar como una prueba complementaria el Coeficiente de correlación de Pearson para determinar si existía una relación entre la variable de edad y el desenlace clínico de los pacientes. No obstante, la prueba demostró que no existe correlación entre estas variables ( $p = 0.530$ ).

## 10. DISCUSIÓN

En nuestro estudio, nos propusimos analizar el desenlace clínico de pacientes con COVID-19 grave o crítico y disminución de la función renal en el Hospital Universitario de Puebla durante 2021. La comparación de nuestros resultados con antecedentes específicos proporciona una visión detallada de la relación entre la función renal y el desenlace clínico en diferentes contextos.

En nuestra muestra, la tasa de mortalidad fue del 45.9%. Contrastando esto con el estudio colaborativo EROCODA<sup>63</sup>, que examinó la mortalidad en pacientes en terapia de reemplazo renal por COVID-19, encontramos similitudes en la severidad de los desenlaces. En EROCODA, la probabilidad de muerte a los 28 días de contagio fue del 25% para pacientes en diálisis. Aunque los contextos difieren, la alta tasa de mortalidad asociada con la disfunción renal es una constante preocupante.

Nuestro estudio destaca la interconexión entre la enfermedad renal crónica (ERC) y la posterior aparición de lesión renal aguda (LRA). Del total de pacientes con ERC al ingreso, el 73.3% desarrolló algún grado de LRA durante la estancia hospitalaria. Contrastando esto con la investigación de Hirsch JS et al.<sup>64</sup>, que exploró la presentación y factores de riesgo asociados con LRA en pacientes con COVID-19, observamos que el 36.6% de los pacientes ingresados con COVID-19 desarrolló LRA. La asociación entre la LRA y el desenlace clínico, aunque no confirmada de manera concluyente en nuestro estudio, muestra similitudes con la literatura revisada.

El análisis de la necesidad de TRR durante la estancia hospitalaria revela que el 33.3% de los casos de LRA requirió esta intervención en nuestra muestra. Comparando esto con el estudio *de High rate of renal recovery in survivors of COVID-19 associated acute renal failure requiring renal replacement therapy*<sup>65</sup>, que examinó la recuperación renal en pacientes críticos con COVID-19 y LRA, encontramos que el 41% de los pacientes con LRA requirió TRR. Aunque los

porcentajes no son idénticos, la necesidad de TRR en pacientes con LRA es consistentemente relevante.

En cuanto a la ventilación mecánica asistida, nuestro estudio encontró una asociación significativa entre su necesidad y el desenlace clínico, respaldando estudios como el de Hirsch JS et al.<sup>64</sup>, que identificó que el 89.7% de los pacientes con ventilación mecánica desarrollaron LRA. La importancia de la ventilación mecánica como factor de riesgo se destaca en ambas investigaciones.

Un hallazgo alentador en nuestro estudio es que los sobrevivientes con LRA recuperaron la función renal al egreso, y ninguno requirió TRR al egreso. Este resultado se alinea con el estudio *High rate of renal recovery in survivors of COVID-19 associated acute renal failure requiring renal replacement therapy*<sup>65</sup>, que también observó una alta tasa de recuperación renal en sobrevivientes de LRA asociada a COVID-19. Aunque las cifras específicas pueden variar, la tendencia general hacia la recuperación renal en sobrevivientes es consistente.

Así, la comparación de nuestros resultados con los antecedentes específicos subraya la gravedad de la relación entre la disfunción renal y el desenlace clínico en pacientes con COVID-19. La alta tasa de mortalidad asociada con la disfunción renal, la interconexión entre ERC y LRA, la relevancia de la TRR y la ventilación mecánica asistida como factores de riesgo, y la tendencia a la recuperación renal en sobrevivientes son aspectos cruciales que requieren una atención cuidadosa en la gestión clínica y la planificación de intervenciones terapéuticas.

## 11. CONCLUSIONES

El presente estudio exploratorio se diseñó con el objetivo de analizar el impacto renal en pacientes hospitalizados con COVID-19, considerando diversas variables demográficas, clínicas y de desenlace. A través del análisis descriptivo e inferencial de los datos recopilados, se han obtenido hallazgos significativos que proporcionan una visión detallada de la relación entre la enfermedad renal y la evolución clínica de los pacientes.

En primer lugar, en cuanto a la prevalencia de enfermedad renal crónica (ERC) al ingreso, se identificó que el 24.6% de los pacientes presentaban esta condición. Un punto de interés es la relación entre la ERC y la posterior aparición de lesión renal aguda (LRA). De los pacientes con ERC al ingreso, el 73.3% desarrolló algún grado de LRA durante su estancia hospitalaria. Este hallazgo destaca la interconexión de estas dos condiciones nefrológicas y sugiere que la ERC puede ser un predictor relevante para la evolución hacia la lesión renal aguda en pacientes con COVID-19. La presencia de LRA en la muestra total fue del 49.2%. Resulta especialmente notorio que, de los casos de LRA, el 33.3% requirió terapia de reemplazo renal (TRR).

El análisis de las variables de desenlace clínico revela una tasa significativa de mortalidad, con el 45.9% de los pacientes falleciendo durante su estancia hospitalaria. La asociación de la mortalidad con la gravedad de la COVID-19 es evidente, siendo el 96.4% de los fallecidos casos de COVID crítico. Este hallazgo respalda la noción de que la severidad de la infección viral es un factor determinante en el desenlace clínico de los pacientes.

Contrariamente a lo esperado, la hipótesis inicial de que la presencia de LRA tendría una asociación directa con el desenlace clínico no se confirmó de manera concluyente. Aunque no se encontró una relación estadísticamente significativa entre la presencia de LRA y el desenlace clínico, al analizar el grado de LRA, se evidenció una asociación significativa. La presencia de LRA de Grado III mostró

una proporción más alta entre los fallecidos, subrayando la importancia de considerar el grado de lesión renal al evaluar el pronóstico.

Por otro lado, la necesidad de terapia de reemplazo renal (TRR) durante la estancia hospitalaria demostró ser un factor crítico asociado al desenlace clínico. Los pacientes que requirieron TRR presentaron una tasa de mortalidad significativamente mayor en comparación con aquellos que no necesitaron esta intervención. Este resultado enfatiza la relevancia de monitorear la función renal y proporcionar intervenciones tempranas, como la TRR, para mejorar la supervivencia en pacientes con COVID-19 y complicaciones renales.

No obstante, los datos también demostraron que los sobrevivientes que tuvieron LRA al ingreso o durante la estancia hospitalaria recuperaron la función renal al ingreso. En ningún caso de los supervivientes con LRA se requirió TRR al egreso (el único caso fue un paciente con ERC terminal, es decir, que ya había ingresado con TRR).

Estos resultados junto con la alta mortalidad de los pacientes con LRA que requirieron TRR durante la estancia hospitalaria son consistentes con lo reportado por la literatura. En consecuencia, la evidencia nos permite rechazar la hipótesis nula y aceptar la hipótesis alterna propuesta en nuestro estudio: *el desenlace clínico de pacientes con diagnóstico de COVID-19 grave o crítico y disminución de la función renal hospitalizados en el Hospital Universitario de Puebla durante el periodo de 1 de enero al 31 de diciembre de 2021 es consistente a lo reportado por la literatura internacional.*

Además, se encontró una asociación significativa entre el desenlace clínico y otras variables, como la necesidad de ventilación mecánica y la presencia de shock séptico. Los pacientes que requirieron ventilación mecánica o presentaron shock séptico mostraron tasas más altas de mortalidad.

## **12. CONFLICTO DE INTERÉS**

Los investigadores del estudio declaran no tener ningún conflicto de interés.

### 13. BIBLIOGRAFÍA

1. Statista. COVID-19: número de muertes a nivel mundial por continente en 2022 [Internet]. 23 de junio de 2022 [consultado el 1 de julio de 2022]. Disponible en: <https://es.statista.com/estadisticas/1107719/covid19-numero-de-muertes-a-nivel-mundial-por-region/>
2. Ronco C, Reis T, Husain-Syed F. Management of acute kidney injury in patients with COVID-19. *Lancet Respir Med*. 2020; 8 (7): P738-742.
3. Legrand M, Bell S, Forni L, Joannidis M, Koyner JL, Liu K, et al. Pathophysiology of COVID-19-associated acute kidney injury. *Nat Rev Nephrol*. 5 de julio de 2021;1-14.
4. Flores Gavino A, Espinoza Anchaygua R, Herrera-Añazco P, Rodriguez-Morales AJ, Flores Gavino A, Espinoza Anchaygua R, et al. SARS-COV-2 y su efecto a nivel de tejido renal: Una revisión narrativa. *Acta Médica Peru*. enero de 2021;38(1):53-7.
5. Werion A, Belkhir L, Perrot M, Schmit G, Aydin S, Chen Z, et al. SARS-CoV-2 causes a specific dysfunction of the kidney proximal tubule. *Kidney Int*. 1 de noviembre de 2020;98(5):1296-307.
6. Farkash EA, Wilson AM, Jentzen JM. Ultrastructural Evidence for Direct Renal Infection with SARS-CoV-2. *J Am Soc Nephrol*. 1 de agosto de 2020;31(8):1683-7.
7. Gupta A, Madhavan M V., Sehgal K, Nair N, Mahajan S, Sehrawat TS, et al. Extrapulmonary manifestations of COVID-19. *Nat Med*. 2020;26(7):1017-32.

8. Carlson N, Nelveg-Kristensen K-E, Freese Ballegaard E, FeldtRasmussen B, Hornum M, Kamper A-L, et al. Increased vulnerability to COVID-19 in chronic kidney disease. *J Intern Med.* 2021;290(1):166-78.
9. Ortiz A, Cozzolino M, Duivenvoorden R, Fliser D, Fouque D, Franssen CFM, et al. Chronic kidney disease is a key risk factor for severe COVID-19: A call to action by the ERA-edta. *Nephrol Dial Transplant.* 2021;36(1):87-94.
10. Wang B, Luo Q, Zhang W, Yu S, Cheng X, Wang L, et al. The Involvement of Chronic Kidney Disease and Acute Kidney Injury in Disease Severity and Mortality in Patients with COVID-19: A MetaAnalysis. *Kidney Blood Press Res.* 2021;46(1):17-30.
11. Menon T, Gandhi SAQ, Tariq W, Sharma R, Sardar S, Arshad AM, et al. Impact of Chronic Kidney Disease on Severity and Mortality in COVID-19 Patients: A Systematic Review and Meta-analysis. *Cureus.* 3 de abril de 2021;13(4):e14279.
12. Chan KW, Yu KY, Lee PW, Lai KN, Tang SC-W. Global Renal Involvement of CORonavirus Disease 2019 (RECORD): A Systematic Review and Meta-Analysis of Incidence, Risk Factors, and Clinical Outcomes. *Front Med.* 2021;8:603.
13. Silver SA, Beaubien-Souligny W, Shah PS, Harel S, Blum D, Kishibe T, et al. The Prevalence of Acute Kidney Injury in Patients Hospitalized With COVID-19 Infection: A Systematic Review and Meta-analysis. *Kidney Med.* 9 de diciembre de 2020;3(1):83-98.e1.
14. Arikian H, Ozturk S, Tokgoz B, Dursun B, Seyahi N, Trabulus S, et al. Characteristics and outcomes of acute kidney injury in hospitalized COVID-19 patients: A multicenter study by the Turkish society of nephrology. *PLOS ONE.* 10 de agosto de 2021;16(8):e0256023.

15. Öztürk S, Turgutalp K, Arıcı M, Çetinkaya H, Altıparmak MR, Aydın Z, et al. Impact of hospital-acquired acute kidney injury on Covid-19 outcomes in patients with and without chronic kidney disease: a multicenter retrospective cohort study. *Turk J Med Sci.* 28 de junio de 2021;51(3):947-61.
16. Lumlertgul N, Pirondini L, Cooney E, Kok W, Gregson J, Camporota L, et al. Acute kidney injury prevalence, progression and long-term outcomes in critically ill patients with COVID-19: a cohort study. *Ann Intensive Care.* 6 de agosto de 2021;11(1):123.
17. Husain-Syed F, Villa G, Wilhelm J, Samoni S, Matt U, Vadász I, et al. Renal markers for monitoring acute kidney injury transition to chronic kidney disease after COVID-19. *Nephrol Dial Transplant [Internet].* 9 de agosto de 2021 [citado 27 de septiembre de 2021];(gfab235). Disponible en: <https://doi.org/10.1093/ndt/gfab235>
18. Kant S, Menez SP, Hanouneh M, Fine DM, Crews DC, Brennan DC, et al. The COVID-19 nephrology compendium: AKI, CKD, ESKD and transplantation. *BMC Nephrol.* 2020;21(1):1-13.
19. Ng JH, Hirsch JS, Hazzan A, Wanchoo R, Shah HH, Malieckal DA, et al. Outcomes Among Patients Hospitalized With COVID-19 and Acute Kidney Injury. *Am J Kidney Dis.* 2021;77(2):204-215.e1.
20. Fabrizi F, Alfieri CM, Cerutti R, Lunghi G, Messa P. Covid-19 and acute kidney injury: A systematic review and meta-analysis. *Pathogens.* 2020;9(12):1-16.
21. Batlle D, Soler MJ, Sparks MA, et al. Acute kidney injury in COVID-19: emerging evidence of a distinct pathophysiology. *JASN (J Am Soc Nephrol)* 2020 Jul 1;31(7):1380e3.

22. Benedetti C, Waldman M, Zaza G, et al. COVID-19 and the kidneys: an update [Internet] *Front Med* 2020;7(423). [https:// doi.org/10.3389/fmed.2020.00423](https://doi.org/10.3389/fmed.2020.00423) [cited 2021 Jan 21];7. Available from: <https://www.frontiersin.org/articles/10.3389/fmed.2020.00423/full>.
23. Prasad N, Agrawal SK, Nephrology O, behalf of C-19 WG of IS of. COVID 19 and acute kidney injury. *Indian J Nephrol* 2020 May 1;30(3):161.
24. Li Z, Wu M, Yao J, et al. Caution on kidney dysfunctions of COVID-19 patients [Internet]. Rochester, NY: Social Science Research Network; 2020 Mar [cited 2020 Dec 22]. Report No.: ID 3559601. Available from: <https://papers.ssrn.com/abstract/3559601>.
25. Meena P, Bhargava V, Rana DS, et al. COVID-19 and the kidney: a matter of concern. *Curr Med Res Pract* 2020;10(4):165e8.
26. Benedetti C, Waldman M, Zaza G, et al. COVID-19 and the kidneys: an update [Internet] *Front Med* 2020 Jul 21 [cited 2020 Dec 22];7. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7385132/>.
27. Nadim MK, Forni LG, Mehta RL, et al. COVID-19-associated acute kidney injury: consensus report of the 25th Acute Disease Quality Initiative (ADQI) Workgroup. *Nat Rev Nephrol* 2020 Dec;16(12):747e64.
28. Su H, Yang M, Wan C, et al. Renal histopathological analysis of 26 postmortem findings of patients with COVID-19 in China. *Kidney Int* 2020 Jul;98(1):219e27.
29. Farkash EA, Wilson AM, Jentzen JM. Ultrastructural evidence for direct renal infection with SARS-CoV-2. *J Am Soc Nephrol* 2020 Aug;31(8):1683e7.

30. Gasparini M, Khan S, Patel JM, et al. Renal impairment and its impact on clinical outcomes in patients who are critically ill with COVID-19: a multicentre observational study. *Anaesthesia* 2020 [Internet]. [cited 2020 Dec 23];n/a(n/a). Available from: <https://associationofanaesthetists-publications.onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.1111/anae.15293>.
31. Guan W, Liang W, Zhao Y, et al. Comorbidity and its impact on 1590 patients with COVID-19 in China: a nationwide analysis. *Eur Respir J* 2020 May 1;55(5):2000547.
32. Lee W-C, Lee Y-T, Li L-C, et al. The number of comorbidities predicts renal outcomes in patients with stage 3e5 chronic kidney disease. *J Clin Med* 2018;7(12).
33. Naicker S, Yang C-W, Hwang S-J, et al. The Novel Coronavirus 2019 epidemic and kidneys. *Kidney Int* 2020 May;97(5): 824e8. 2020/03/07 ed.
34. Yiqiong Ma, Bo Diao, Xifeng Lv, et al. report COVID-19 in hemodialysis (HD) patients: report from one HD center in Wuhan, China.
35. Hirsch JS, Ng JH, Ross DW, et al. Acute kidney injury in patients hospitalized with COVID-19. *Kidney Int* 2020 Jul;98(1): 209e18. 2020/05/16 ed.
36. Diao B, Wang C, Wang R, et al. Human kidney is a target for novel severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 (SARS- CoV-2) infection [Internet] medRxiv 2020. Available from: <https://europepmc.org/article/PPR/PPR116092>.
37. Su H, Yang M, Wan C, et al. Renal histopathological analysis of 26 postmortem findings of patients with COVID-19 in China. *Kidney Int* 2020 Apr 9;98(1):219e27.

38. Wang R, Liao C, He H, et al. COVID-19 in hemodialysis patients: a report of 5 cases. *Am J Kidney Dis* 2020 Jul 1;76(1):141e3.
39. Xiong F, Tang H, Liu L, et al. Clinical characteristics of and medical interventions for COVID-19 in hemodialysis patients in wuhan, China. *J Am Soc Nephrol* 2020 Jul 1;31(7):1387.
40. Valeri AM, Robbins-Juarez SY, Stevens JS, et al. Presentation and outcomes of patients with ESKD and COVID-19. *J Am Soc Nephrol* 2020 Jul 1;31(7):1409.
41. Hilbrands LB, Duivenvoorden R, Vart P, et al. COVID-19-related mortality in kidney transplant and dialysis patients: results of the ERACODA collaboration. *Nephrol Dial Transplant* 2020 Nov 1;35(11):1973e83.
42. Jager KJ, Kramer A, Chesnaye NC, et al. Results from the ERA-EDTA Registry indicate a high mortality due to COVID-19 in dialysis patients and kidney transplant recipients across Europe. *Kidney Int* 2020 Dec 1;98(6):1540e8.
43. De Mier MVPR, García-Montemayor V, López RO, Peregrín CM, Cabrera SS. Chronic renal insufficiency. *Med.* 2019; 12(79): 4683–92.
44. Secretaria de salud. Diagnóstico y tratamiento de la Hipertensión arterial en el primer nivel de atención. Secretaría de Salud, editor. Secretaría de Salud. México; 2014.
45. Belkis M, López N, Gregorio P, Alonso T, Licea Y. Aplicación de los niveles de prevención en la enfermedad renal crónica. *Application of Prevention Levels to the Chronic Renal Disease.* 2018; 178–9.

46. Castellanos Castillo Y, Fong Estrada JA, Vázquez Trigo JM, Fong J. Marcadores de daño renal en pacientes con factores de riesgo de enfermedad renal crónica. *Medisan*. 2018; 22(2): 142–8.
47. Kramer HJ, Townsend RR, Griffin K, Flynn JT, Weiner DE, Rocco M V., et al. KDOQI US Commentary on the 2017 ACC/AHA Hypertension Guideline. *Am J Kidney Dis*. 2019;73(4):437–58.
48. Martínez-Castelao A, Górriz JL, Bover J, Segura-De La Morena J, Cebollada J, Escalada J, et al. Documento de consenso para la detección y manejo de la enfermedad renal crónica. Sociedad Española de Hipertensión Arterial. *Nefrología*. 2014; 34(2): 243–62.
49. Grams ME, Yang W, Rebholz CM, Wang X, Porter AC, Inker LA, et al. Risks of Adverse Events in Advanced CKD: The Chronic Renal Insufficiency Cohort (CRIC) Study. *Am J Kidney Dis*. 2017; 70(3): 337–46.
50. American Kidney Found. Factores de riesgo, causas y prevención de la enfermedad renal - American Kidney Fund (AKF) [Internet]. Report. [consultado el 13 de agosto de 2022] Disponible en: [http://www.kidneyfund.org/en-espanol/enfermedad-de-los-rinones/causas-y-factores-de-riesgo/#raza\\_eticidad](http://www.kidneyfund.org/en-espanol/enfermedad-de-los-rinones/causas-y-factores-de-riesgo/#raza_eticidad)
51. Grubb A, Guerra IC, Cavalier E, Raymondo S, Sierra-amor R, Kamathan SN, et al. The first step in creating national Chronic Kidney Disease (CKD) guidelines – a questionnaire. *Biochem Med*. 2019; 29(3): 1–30.
52. Soriano Cabrera S. Definición y clasificación de los estadios de la enfermedad renal crónica. Prevalencia. Claves para el diagnóstico precoz. Factores de riesgo de enfermedad renal crónica. *Nefrología*. 2004; 24(SUPPL.6): 27–34.

53. Gorriz Teruel JL, Navarro-González JF, Mora-Fernández C, Martínez- Castelao A. Factores de progresión de la enfermedad renal crónica en la diabetes mellitus. Diagnóstico y cribado de la enfermedad renal crónica en la diabetes mellitus. Soc Española Nefrol. 2016; 28(Dm): 1–14.
54. Jojoa JA, Bravo C, Vallejo C. Clasificación práctica de la enfermedad renal crónica 2016: una propuesta. Repert. Med. Cir. [Internet]. 1 de septiembre de 2016 [consultado el 30 de julio de 2022]; 25(3): 192-6. Disponible en: <https://revistas.fucsalud.edu.co/index.php/repertorio/article/view/90>
55. Eknayan, G.; Eckardt K-U. KDIGO 2012 Clinical Practice Guideline for the Evaluation and Management of Chronic Kidney Disease. Kidney Int Suppl. 2013; 3(1): 4477–83.
56. Prieto Albino L. Cartas de investigación. Análisis de las derivaciones al segundo nivel desde un centro. Aten Primaria. 2004; 33(9): 521–5.
57. KDIGO AKI Work Group. KDIGO clinical practice guideline for acute kidney injury. Kidney Int. Suppl. 2012; 2: 1–138.
58. Kellum, J.A., Romagnani, P., Ashuntantang, G. et al. Acute kidney injury. Nat Rev Dis Primers. 2021; 7: 52
59. Mehta, R. L. et al. International Society of Nephrology's 0by25 initiative for acute kidney injury (zero preventable deaths by 2025): a human rights case for nephrology. Lancet. 2015; 385: 2616–2643.
60. Mehta, R. L. et al. Recognition and management of acute kidney injury in the International Society of Nephrology 0by25 Global Snapshot: a multinational cross-sectional study. Lancet. 2016; 387: 2017–2025.

61. Cerdá, J., Bagga, A., Kher, V. & Chakravarthi, R. M. The contrasting characteristics of acute kidney injury in developed and developing countries. *Nat. Clin. Pract. Nephrol.* 2008; 4: 138–153.
62. Bellomó R, Ronco C, Kellum JA, et al. Insuficiencia renal aguda: definición, medidas de resultado, modelos animales, fluidoterapia y necesidades de tecnología de la información: la segunda conferencia internacional de consenso del grupo Acute Dialysis Quality Initiative (ADQI). *Cuidado crítico.* 2004; 8: R204-R212.
63. Hilbrands LB, et al. COVID-19-related mortality in kidney transplant and dialysis patients: results of the ERACODA collaboration. *Nephrol Dial Transplant.* 2020; 35: 1973-1983.
64. Hirsch JS, et al. Acute kidney injury in patients hospitalized with COVID-19. *Kidney International.* 2020; 98: 209-218.
65. Stevens JS, et al. High rate of renal recovery in survivors of COVID-19 associated acute renal failure requiring renal replacement therapy. *PLoS ONE.* 2020; 15(12): e0244131.
66. Melero R et al. Mortalidad y función renal a largo plazo en pacientes ingresados en UCI por COVID-19 con fracaso renal agudo, terapia continua de remplazo renal y ventilación mecánica invasiva [Internet] 6 de junio de 2022 [consultado el 5 de agosto de 2022]. Disponible en: <https://www.elsevier.es/es-revista-medicina-clinica-2-avance-resumen-mortalidad-funcion-renal-largo-plazo-S0025775322001427>
67. Tarragón B et al. Fracaso renal agudo en pacientes hospitalizados por COVID-19. *Nefrología.* 2021; 41(1): 34-40.

68. Cobiellas Carballo LI et al. Enfermedad renal crónica y pronóstico de pacientes con COVID-19. *Revista Cubana de Investigaciones Biomédicas*. 2021; 40(3): e962.
69. Reyes Sánchez I et al. Desenlace por COVID-19 en pacientes en hemodiálisis. *Medicina Clínica Práctica*. 2022; 5: 100309.
70. Chan L, Chaudhary K, Saha A, Chauhan K, Vaid A, Baweja M et al. Acute kidney injury in hospitalized patients with COVID-19. *medRxiv*. 2020.
71. Khwaja A. KDIGO clinical practice guidelines for acute kidney injury. *Nephron Clin Pract*. 2012; 120 (4): 179-184.
72. Pelayo J, Peterson E, Albano J, Patarroyo-Aponte G, Rangaswami J, Bryan Lo K et al. Clinical characteristics and outcomes of community and hospital acquired acute kidney injury with COVID-19 in a US inner city hospital system. *Cardiorenal Med*. 2020; 10 (4): 223-231.
73. Pei G, Zhang Z, Peng J, Liu L, Zhang C, Yu C et al. Renal involvement and early prognosis in patients with COVID-19 pneumonia. *J Am Soc Nephrol*. 2020; 31 (6): 1157-1165.
74. Igiraneza G, Ndayishimiye B, Nkeshimana M, Dusabejambo V, Ogbuagu O. Clinical Profile and Outcome of Patients with Acute Kidney Injury Requiring Hemodialysis: Two Years' Experience at a Tertiary Hospital in Rwanda. *BioMed Res Int*. 27 de marzo de 2018;2018:e1716420.
75. Vadakedath S, Kandi V. Dialysis: A Review of the Mechanisms Underlying Complications in the Management of Chronic Renal Failure. *Cureus*. 23 de agosto de 2017;9(8):e1603.

76. Lim J-H, Park S-H, Jeon Y, Cho J-H, Jung H-Y, Choi J-Y, et al. Fatal Outcomes of COVID-19 in Patients with Severe Acute Kidney Injury. *J Clin Med*. junio de 2020;9(6):1718.
77. Yang D, Xiao Y, Chen J, Chen Y, Luo P, Liu Q, et al. COVID-19 and chronic renal disease: clinical characteristics and prognosis. *QJM Int J Med*. 1 de noviembre de 2020;113(11):799-805.
78. Covid-19 en México. Datos nacionales [Internet]. 11 de julio de 2022 [consultado el 9 de agosto de 2022 a las 12:26 hrs]. Disponible en: <https://mexicovid19>

## 11. ANEXOS

### ANEXO 1. CÉDULA DE RECOLECCIÓN DE LA INFORMACIÓN

DESENLACE CLÍNICO DE PACIENTES CON DIAGNÓSTICO DE COVID-19 GRAVE O CRÍTICO Y DISMINUCIÓN DE LA FUNCIÓN RENAL DURANTE EL PERIODO DE 1 DE ENERO AL 31 DE DICIEMBRE DE 2021 EN EL HOSPITAL UNIVERSITARIO DE PUEBLA

DR. LEOBARDO OSEM LEAL GONZÁLEZ

INFORMACIÓN PERSONAL Y DE IDENTIFICACIÓN			
1	Fecha de aplicación		
2	Nombre completo		
3	Número de seguridad social		
4	Número telefónico		
5	Correo electrónico		
	Fecha de ingreso hospitalario		
	Días de hospitalización		
INFORMACIÓN CLÍNICA			
6	Edad		
7	Sexo		
8	Edad		
9	Peso		
10	Talla		
11	IMC		
DIAGNÓSTICO CONFORME IMC			
	Delgado	Sobrepeso	Obesidad II
	Normal	Obesidad I	Obesidad mórbida
CREATININA			
Ingreso		48 horas	7 días
14 días		21 días	Última o egreso
Creatinina más baja durante estancia		Creatinina al desarrollo de la LRA (si es el caso)	
ENFERMEDAD RENAL CRÓNICA			
12	Antecedente de diagnóstico de Enfermedad Renal Crónica (ERC)	Sí	
		No	
13	Grado de enfermedad renal crónica al ingreso	Grado 1	
		Grado 2	
		Grado 3	
		Grado 4	
		Grado 5	

14	Años de evolución de la ERC		
15	Terapia de remplazo renal (TRR)	Sí	
		No	
16	Tipo de TRR	Diálisis	
		Hemodiálisis	
<b>DIABEES MELLITUS</b>			
17	Antecedente de diagnóstico de Diabetes Mellitus tipo 2 (DM2)	Sí	
		No	
18	Años de evolución de la DM2		
<b>HIPERTENSIÓN ARTERIAL</b>			
19	Antecedente de diagnóstico de Hipertensión Arterial Sistémica (HAS)	Sí	
		No	
20	Años de evolución de la HAS		
<b>INSUFICIENCIA RENAL AGUDA</b>			
21	Lesión Renal Aguda (LRA) en curso al ingreso	Sí	
		No	
22	Diagnóstico de LRA durante el periodo intrahospitalario	Sí	
		No	
23	Etiología de LRA	Prerrenal	
		Renal	
		Postrenal	
24	Grado de LRA	Grado 1	
		Grado 2	
		Grado 3	
25	Requirió de TRR durante el periodo intrahospitalario	Sí	
		No	
26	Criterios de TRR	Relativos	
		Urgentes	
27	Tipo de TRR	Diálisis	
		Hemodiálisis	
28	Número de sesiones autorizadas / realizadas		
<b>OTRAS COMPLICACIONES</b>			
29	Ventilación mecánica asistida	Sí	
		No	
30	Shock séptico	Sí	
		No	
31	Intubación	Sí	
		No	

<b>DESENLACE CLÍNICO</b>			
<b>32</b>	Desenlace	Recuperación	
		Fallecimiento	
<b>33</b>	ERC al egreso	Sí	
		No	
<b>34</b>	Grado de ERC al egreso	Grado 1	
		Grado 2	
		Grado 3	
		Grado 4	
		Grado 5	
<b>35</b>	TRR al egreso	Sí	
		No	
<b>36</b>	Tipo de TRR al egreso	Diálisis	
		Hemodiálisis	

## ANEXO 2. CRONOGRAMA

Actividad	Descripción de la actividad	2022					2023										
		Ago	Sep	Oct	Nov	Dic	Ene	Feb	Mar	Abr	Jun	Jul	Ago	Sep	Oct	Nov	Dic
1	Búsqueda de bibliografía	■	■	■													
2	Redacción del proyecto			■	■	■											
3	Revisión del proyecto						■										
5	Presentación al comité local de investigación							■									
6	Recolección de datos								■	■	■	■					
7	Organización y tabulación											■	■				
8	Análisis e interpretación												■	■	■		
9	Redacción e informe final													■	■	■	■
10	Aprobación del informe final															■	■
11	Impresión del informe final																■

### **ANEXO 3. ASPECTOS BIOÉTICOS**

La presente investigación se regirá por las declaraciones de la Asociación Médica Mundial de Helsinki de 1964, con las modificaciones de Tokio de 1975, Venecia de 1983, Hong Kong de 1989, Somerset West de 1996 y de acuerdo con las Normas Internacionales para la Investigación Biomédica en Sujetos Humanos en Ginebra de 2002 del Consejo de Organizaciones Internacionales de las Ciencias Médicas perteneciente a la Organización Mundial de la Salud. Por lo que apegado a los documentos previos se mantendrá total discreción con respecto a los datos generales y los resultados obtenidos en este trabajo, así como durante todo el tiempo de la investigación se contemplarán las normas del Reglamento de la Ley General de Salud en Materia de Investigación para la Salud.

#### **13.1 CLASIFICACIÓN DE LA INVESTIGACIÓN**

Este estudio se llevará a cabo con previa aprobación del Comité de Enseñanza e Investigación del Hospital Universitario de Puebla, en conformidad a lo establecido en el artículo 14 del Reglamento de la Ley General en Salud en Materia de Investigación para la Salud y el apartado 9 de la Norma Oficial Mexicana NOM-012-SSA3-2012, que establece los criterios para la ejecución de proyectos de investigación para la salud en seres humanos.

De acuerdo con el artículo 17 del Reglamento de la Ley General en Salud en Materia de Investigación para la Salud y a la Norma Oficial Mexicana NOM-012-SSA3-2012 la presente investigación es considerada sin riesgo, debido a que no se llevará a cabo ninguna intervención sino una mera investigación documental de los expedientes clínicos del hospital. En consecuencia a lo anterior, según el apartado 11 de la NOM-012-SSA3-2012, la autorización del estudio no requiere que los sujetos implicados en la investigación firmen una carta de consentimiento informado. Ningún participante hasta el término del estudio sufrirá daño físico ni moral durante el desarrollo de la investigación. En caso de ser publicados los resultados se mantendrá el anonimato de todos los participantes.

### **13.2 ARCHIVO DE CONFIDENCIALIDAD DE LA INVESTIGACIÓN**

El autor de la investigación será la única persona con acceso a los datos obtenidos mediante el análisis comparativo de los expedientes clínicos, la interrogación directa a los participantes y la aplicación de los instrumentos de recolección para su análisis estadístico. El nombre de los pacientes será registrado con el único propósito de tener acceso al expediente clínico, pero no se hará público ningún dato que revele la identidad de las personas incluidas en el estudio. Esto último en conformidad con el artículo 16 del Reglamento de la Ley General en Salud en Materia de Investigación para la Salud y los apartados 11 y 12 de la Norma Oficial Mexicana NOM-012-SSA3-2012.