



**BUAP**

**Facultad de Medicina**

**Hospital Universitario de Puebla**

***Nombre de la Tesis***

**“Función renal a 6 meses en pacientes recuperados de COVID-19 severo o crítico y lesión renal aguda en el Hospital Universitario de Puebla”**

**Tesis para Obtener el Diploma de Especialidad en  
Medicina Interna**

**Presenta**

**Dra. Nora Arcely Dávila Liahut**  
CVU 1327358

**Director**

**Dra. Sonia Gordillo Espíritu**

**Asesor**

**Dra. Sonia Gordillo Espíritu**



**H. Puebla de Z. Febrero de 2023**

# CARTA DE ACEPTACIÓN



**BUAP**

"HUP, 50 años de enseñanza y salud"

SEICSHUP/0986/2022

**Dra. Guadalupe Jiménez Pérez**  
**Secretaria de Investigación y Estudios de Posgrado**  
**Facultad de Medicina, BUAP**  
**PRESENTE**

**C. Atn D. ED. Lis Rosales Báez**  
**Coordinadora de Especialidades Médicas**  
**Facultad de Medicina, BUAP**  
**PRESENTE**

Por este medio la Jefatura de Enseñanza, Investigación y Capacitación en Salud hace de su conocimiento que el proyecto de investigación realizado por la **Dra. Nora Arcely Dávila Liahut** alumna de la especialidad en **Medicina Interna**, titulado: **"Comparación de complicaciones asociadas a COVID-19 en pacientes hospitalizados en la unidad de atención de enfermedades respiratorias agudas del Hospital Universitario de Puebla durante la primera, segunda y tercer ola de la pandemia"**, con número de registro **CEIHUP2021/008** ha sido dado de baja, por lo que **ha sido Aceptado con corrección de estilo** el cambio de tema con título **"Función renal a 6 meses en pacientes recuperados de COVID-19 severo o crítico con lesión renal aguda en el Hospital Universitario de Puebla"**, por el Comité de Ética e Investigación para que sea desarrollado en esta Institución conforme marca su protocolo, en virtud de haber cumplido con los requisitos para el efecto.

Recibiendo informes sobre el progreso de la investigación y con la entrega oportuna de trabajo final.

Sin más por el momento, quedo de Usted.

Atentamente  
"Pensar bien, para vivir mejor"  
H. Puebla de Z., a 26 de octubre de 2022

Dr. Fernando Navarro Tovar  
Subdirector de Enseñanza, Investigación y Capacitación en Salud  
Hospital Universitario de Puebla

Ccp Archivo  
DR/FNT/mmlp

Hospital Universitario de Puebla | 25 Poniente 1301, Col. Volcanes  
Puebla, Pue. C.P. 72410  
(222) 229 55 00 Ext. 6200 y 6162

# AUTORIZACIÓN DE IMPRESIÓN DE TESIS



**BUAP**

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

## AUTORIZACIÓN DE IMPRESIÓN DE TESIS

Por este medio la Subdirección de Enseñanza, Investigación y Capacitación en Salud del Hospital Universitario de Puebla, para la evaluación de la tesis del alumna **Nora Arcely Dávila Liahut**, manifiesta que después de haber revisado su tesis: **“Función renal a 6 meses en pacientes recuperados de COVID-19 severo o crítico y lesión renal aguda en el Hospital Universitario de Puebla”** desarrollada bajo la dirección del **Dra. Sonia Gordillo Espíritu**, el trabajo se **ACEPTA** para proceder a su impresión.

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

Emite su voto aprobatorio:

Atentamente  
“Pensar bien es el primer paso para hacer bien”  
H. Puebla, Pue., a 9 de enero de 2023

Dr. Fernando Navarra Tovar  
Subdirector de Enseñanza, Investigación y Capacitación en Salud  
Hospital Universitario de Puebla

## **AGRADECIMIENTOS**

Esta tesis es el resultado de la dedicación y el esfuerzo de varias personas que tanto directa como indirectamente colaboraron y que sin ellas no hubiera sido posible.

Agradezco a la Dra. Sonia Gordillo Espíritu, por aceptar dirigir este proyecto, ayudar a aterrizar mis ideas, siempre tener un consejo y creer en mí.

Gracias a mi madre, quien es la personificación del trabajo honrado, de la sonrisa alentadora.

Agradezco a mi familia toda la ayuda que me han otorgado desde que inicie la especialidad.

Agradezco a los médicos adscritos y compañeros residentes que formaron parte de mi desarrollo como médico especialista.

## **DEDICATORIA**

A Dios por habernos dado la gracia y la satisfacción de llegar a este punto.

A mis Padres por haber apoyado en cada momento, por sus consejos y valores, por su perseverancia, constancia y su ejemplo de superación, pero más que nada por su amor que ha sido un pilar fundamental para el logro de mis metas.

A mi Familia por el apoyo brindado en cada momento, por esas veces en las que me alentaron y con una palmadita en la espalda me dijeron que si podía, por todas esas reuniones en las que físicamente estaba aunque mi mente y cuerpo no aguantaran mas y por las que no pude estar por encontrarme de guardia ayudando al prójimo.

A mis médicos adscritos por el apoyo y el ejemplo de amor y dedicación a su carrera, y por haber sembrado en mi el interés por aprender y saber más.

A todos aquellos que participaron directa o indirectamente en la realización de esta tesis.

## TABLA DE CONTENIDO

<b>1. RESUMEN .....</b>	<b>1</b>
<b>2. INTRODUCCIÓN.....</b>	<b>2</b>
<b>3. ANTECEDENTES GENERALES .....</b>	<b>3</b>
3.1. Epidemiología .....	3
3.2. Características SARS-COV-2 y patogénesis. ....	3
3.3. Cuadro clínico de COVID-19 .....	4
3.4. Complicaciones durante el curso de COVID-19.....	5
3.5. Diagnóstico COVID-19 .....	5
<b>4. ANTECEDENTES ESPECÍFICOS.....</b>	<b>7</b>
4.1. Definición, epidemiología y clasificación de la lesión renal aguda.....	7
4.2. Mecanismos fisiopatológicos asociados a lesión renal aguda en COVID-19 .....	8
4.3. Manejo de la lesión renal aguda en COVID-19 .....	10
4.4. Pronóstico de la lesión renal aguda asociada a COVID-19 .....	10
<b>5. JUSTIFICACIÓN .....</b>	<b>12</b>
<b>6. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA.....</b>	<b>13</b>
6.1. Pregunta de investigación .....	13
<b>7. OBJETIVOS .....</b>	<b>14</b>
7.1. Objetivo general .....	14
7.2. Objetivos específicos.....	14
<b>8. HÍPOTESIS .....</b>	<b>14</b>
<b>9. MATERIAL Y MÉTODOS .....</b>	<b>15</b>
9.1. Tipo de estudio .....	15
9.2. 9.2 Diseño de estudio.....	15
9.3. Universo de estudio .....	15
9.4. Tamaño de muestra .....	15
9.5. Criterios de selección .....	15
9.6. Definición de variables .....	16
9.6.1. Definición conceptual de variables .....	16
9.6.2. Operacionalización de variables .....	19
9.7. Estrategia de trabajo .....	21

9.8.	Recolección de la información .....	21
9.9.	Recursos .....	22
<b>11.</b>	<b>RESULTADOS</b> .....	<b>23</b>
<b>12.</b>	<b>DISCUSIÓN</b> .....	<b>27</b>
<b>13.</b>	<b>CONCLUSIÓN</b> .....	<b>29</b>
<b>14.</b>	<b>BIBLIOGRAFÍA</b> .....	<b>30</b>
<b>15.</b>	<b>ANEXOS</b> .....	<b>34</b>
15.1.	Cronograma de actividades .....	34
15.2.	Bioética .....	35

## 1. RESUMEN

# “FUNCIÓN RENAL A 6 MESES EN PACIENTES RECUPERADOS DE COVID-19 SEVERO O CRÍTICO Y LESIÓN RENAL AGUDA EN EL HOSPITAL UNIVERSITARIO DE PUEBLA”.

**Introducción.** COVID-19 es un factor de riesgo para desarrollar lesión renal aguda, la cual tiene un impacto negativo en la supervivencia de los pacientes hospitalizados con COVID-19. Hasta el momento es incierta la función renal a largo plazo en esta población.

**Objetivo.** Evaluar la función renal 6 meses posterior a la recuperación de COVID-19 severo o crítico complicado con lesión renal en pacientes del Hospital Universitario de Puebla.

**Material y métodos.** Se realizó estudio observacional, analítico, retrospectivo, longitudinal y unicéntrico. En el cual se incluyeron los expedientes clínicos de los pacientes atendidos en el Hospital Universitario de Puebla atendidos durante 2021, que presentaron lesión renal aguda durante la fase severa o crítica de COVID-19.

**Resultados.** Se estudiaron 20 casos de los cuales 50% son mujeres y la edad media fue de  $63.1 \pm 10.96$  años. El 35% de los casos presentó pérdida de la función renal a los 6 meses del egreso hospitalario por COVID-19 severo o crítico.

**Conclusión.** Pese al manejo de la lesión renal aguda asociado a COVID-19 es posible que se presente pérdida de la función renal aguda a mediano plazo.

**Palabras clave.** COVID-19, lesión renal aguda, complicaciones.

## 2. INTRODUCCIÓN

El nuevo coronavirus causante del síndrome respiratorio agudo severo (SARS-CoV-2) es un virus altamente transmisible y patogénico que emergió a finales del 2019 en la ciudad de Wuhan, China y que a la fecha ha causado una pandemia de enfermedad respiratoria aguda denominada Enfermedad por Coronavirus 2019 (COVID-19). Durante el 2020 la COVID-19 se convirtió en un nuevo reto de salud pública para todo el mundo.<sup>(1)</sup>

Hasta este punto se tienen identificadas complicaciones multiorgánicas presentes durante las fases severa y crítica de la enfermedad, dentro de las que destacan las complicaciones renales; siendo estas un marcador asociado a mortalidad en estos pacientes. Si bien antes de la era de las vacunas contra SARS-CoV-2 la mortalidad en pacientes con lesión renal aguda se acercaba al 60%, al día de hoy se cuenta con una cantidad considerable de pacientes sobrevivientes a la lesión renal aguda durante las fases severa y crítica de COVID-19, de los cuales se desconoce la función renal a largo plazo, lo cual podría ser un determinante para el desarrollo de enfermedad renal crónica en el futuro.<sup>(2, 3)</sup>

Es por ello que surge la necesidad de esta tesis ya que al contar con una determinación y caracterización de la función renal en los pacientes sobrevivientes a la lesión renal aguda durante las fases severa o crítica de COVID-19, podríamos anticipar el daño renal a largo plazo y así establecer medidas terapéuticas enfocadas al retraso del deterioro de la función renal, estableciendo programas de atención integral en pacientes post-COVID-19.

### 3. ANTECEDENTES GENERALES

#### 3.1. Epidemiología

La COVID-19 enfermedad causada por el nuevo coronavirus conocido como SARS-CoV-2, se reportó por primera vez en diciembre del 2019 en Wuhan, provincia de Hubei de la República Popular de China, como un brote de neumonía atípica de origen desconocido asociada a síndrome respiratorio agudo, posterior a ello su extensión por toda China, expandiéndose al resto del mundo en pocos meses.<sup>(4)</sup>

Hasta el 29 de diciembre del 2021 el virus causante de la COVID-19 ha infectado 282,808,931 personas y causado 5,411,759 defunciones a nivel Mundial.<sup>(5)</sup>

En México el primer caso reportado tuvo registro el 27 de febrero de 2020 y actualmente de acuerdo al reporte del Sistema Nacional de Monitorización Epidemiológica de la secretaria de Salud se contabilizan hasta el 31 de diciembre del 2021: 3,979,723 casos confirmados y un total de 299,428 defunciones.<sup>(6)</sup>

#### 3.2. Características SARS-COV-2 y patogénesis.

Mediante secuenciación genética se logró aislar un nuevo tipo de coronavirus causante de la enfermedad, perteneciente a los Betacoronavirus del grupo 2B el cual cuenta con un 79% de similitud con respecto a la secuencia genética del SAR-CoV y 50% con MERS-CoV.<sup>(7)</sup>

Estructuralmente es un virus esférico , con bicapa de lípidos que contiene ARN monocatenario, el genoma del virus codifica proteínas estructurales codificadas: proteína Spike o espiga, proteína E de envoltura, Proteína M de membrana, proteína N de nucleocápside además de replicasa ORF1a/ORF1b.<sup>(8)</sup>

El SARS-CoV-2 utiliza a la enzima convertidora de angiotensina 2 como receptor funcional para ingresar al ser humano. Esta es expresada principalmente en la superficie apical de las células de riñón, en las células alveolares tipo I y II, células epiteliales, fibroblastos, células endoteliales y macrófagos conformantes de distintos órganos. La subunidad S1 de la proteína Spike se une al receptor de la enzima convertidora de angiotensina 2, mientras que la unidad S2 cumple la tarea de fusionar las membranas del virus con la célula blanco, esto es llevado a cabo mediante la proteasa de serina TMPRSS2 de origen humano.<sup>(9)</sup>

La patogénesis de la infección del SARS-CoV2 se manifiesta desde síntomas leves hasta falla respiratoria severa. Una vez que el virus se une a las células epiteliales en el tracto respiratorio, se comienza la replicación y migración de la vía aérea superior hasta alcanzar las células alveolares en los pulmones. La replicación acelerada del virus a nivel pulmonar puede disparar una respuesta inflamatoria intensa ocasionando la tormenta de citocinas que puede terminar en falla respiratoria aguda severa, falla multiorgánica lo cual es considerada la principal causa de muerte en estos pacientes.<sup>(10)</sup>

### 3.3. Cuadro clínico de COVID-19

El espectro clínico es tan variable que la infección puede manifestarse desde una forma asintomática o con enfermedad catalogada como leve, moderada, grave o crítica. El cuadro clínico leve se caracteriza por síntomas como fiebre, tos, odinofagia, mialgias, artralgias, náusea, vómito, anosmia, ageusia. La enfermedad moderada se define por clínica o estudios de imagen compatibles con enfermedad de vías respiratorias inferiores pero lo que destaca es una saturación de oxígeno  $\geq 94\%$ . La enfermedad grave se manifiesta en menos del 20% de los pacientes, su diagnóstico sigue siendo principalmente clínico compatible con cuadro de neumonía (fiebre, tos, disnea, taquipnea) más alguno de los siguientes: frecuencia respiratoria mayor a 30 inspiraciones/min; disnea grave o SpO2 menor al 90% al aire ambiente. Por último, la enfermedad crítica desarrollada en 5% de la población, la cual se clasifica de acuerdo a los criterios de síndrome de dificultad respiratoria aguda,

sepsis (SOFA  $\geq 3$ ), choque séptico u otros procesos patológicos que harían necesario realizar intervenciones de apoyo vital, tales como la ventilación mecánica (invasiva o no invasiva) o el tratamiento con vasopresores.<sup>(11)</sup>

#### 3.4. Complicaciones durante el curso de COVID-19

Entender las distintas complicaciones respiratorias y no respiratorias de COVID-19 durante la hospitalización ha sido un reto, sin embargo, se encuentran ya descritas cada una de ellas, lo que ha contribuido a un mejor manejo de las mismas y conocer el pronóstico asociado a cada una. Dentro de las complicaciones órgano específicas se incluyen: el complejo respiratorio dentro de la que destaca el síndrome de distrés respiratorio agudo severo, seguida por sobreinfección bacteriana, neumotórax y derrame pleural. A nivel neurológico se han encontrado encefalitis asociada, meningitis, crisis epilépticas y evento cerebro vascular. En el sistema cardiovascular destaca el tromboembolismo, la falla cardíaca, miocarditis, endocarditis, arritmias, cardiomiopatías e isquemia miocárdica.<sup>(12)</sup>

La lesión renal aguda asociada a COVID-19, tiene una incidencia altamente relacionada con edad mayor del paciente según lo reportado en un estudio prospectivo multicéntrico realizado por Drake y colaboradores, en donde destacan que la necesidad de remplazo renal agudo como hemodiálisis y hemofiltración venosa continua, se asocian con peores desenlaces. En cuanto a complicaciones gastrointestinales tenemos lesión hepática aguda, pancreatitis y hemorragia gastrointestinal. Además, se tienen documentadas otras complicaciones no menos importantes como la coagulopatía, coagulación intravascular diseminada, anemia y bacteriemias.<sup>(13)</sup>

#### 3.5. Diagnóstico COVID-19

La sospecha clínica de COVID-19 se basa en el conjunto de signos y síntomas ya ampliamente mencionados, sin embargo, los clínicos realizan diagnóstico confirmatorio de la infección por SARS-CoV-2 mediante la detección directa de

proteínas o ácidos nucleicos virales en especímenes del tracto respiratorio. Las herramientas más utilizadas pruebas de amplificación de ácidos nucleicos como la reacción en cadena de polimerasa, que actualmente es el gold standard para diagnóstico y además se tiene al momento el test rápido antigénico cuya sensibilidad es menor.<sup>(14)</sup>

Según las guías de la Asociación Americana de Enfermedades Infecciosas la prueba de reacción en cadena de polimerasa de transcriptasa reversa es recomendada en pacientes sintomáticos con sospecha de COVID-19, asintomáticos con contacto conocido estrecho con un caso de COVID-19 y en caso de que los resultados impacten en el aislamiento, uso de equipo de protección o necesidad de terapia inmunosupresora.<sup>(15)</sup>

## 4. ANTECEDENTES ESPECÍFICOS

### 4.1. Definición, epidemiología y clasificación de la lesión renal aguda.

Existe evidencia en la literatura sugerente que la COVID-19 es un factor de riesgo para desarrollar lesión renal aguda, con una incidencia que se ha estimado entre 4.8% y hasta 36% en pacientes con COVID-19.<sup>(16)</sup>

Si bien la estrecha relación entre el compromiso respiratorio y el desarrollo de la lesión renal aguda sugieren un mecanismo de necrosis tubular aguda isquémica, lo cual se manifiesta en situaciones de compromiso circulatorio sistémico. Sin embargo, el proceso es más complicado, con el desarrollo de lesión renal mediada por la tormenta de citocinas, activación de la vía angiotensina II, desregulación del complemento, hipercoagulación y microangiopatía.<sup>(17)</sup>

La lesión renal aguda se define como un incremento rápido en niveles séricos de creatinina o un decremento en el gasto urinario que de acuerdo a las Guías KDIGO 2012 establecen que para el diagnóstico se necesita alguna de las siguientes condiciones clínicas: incremento en creatinina sérica  $\geq 0.3$  mg/dl en 48 horas, incremento de  $\geq 1.5$  veces la creatinina basal en los 7 días previos o un gasto urinario  $\leq 0.5$  mL/kg/hora por al menos 6 horas.<sup>(18)</sup>

Así mismo KDIGO propone una estadificación de la lesión renal aguda basada en parámetros de laboratorio: creatinina sérica o gasto urinario, siendo clasificada en tres grados ascendentes según gravedad (Tabla 1).

Tabla 1. Clasificación de la Lesión renal aguda según KDIGO.

Grados	Nivel de creatinina	Gasto urinario
1	1.5-1.9 veces la creatinina basal o incremento $\geq 0.3$ mg/dL.	$<0.5$ ml/kg/hora por 6-12 horas
2	Aumento de 2.0-2.9 veces la creatinina basal.	$<0.5$ ml/kg/hora $\geq 12$ horas
3	Más de 3 veces la creatinina basal, $\geq 4.0$ mg/dL o inicio de terapia de remplazo renal.	$<0.3$ mL/kg/hora por $\geq 24$ horas o anuria $\geq 12$ horas.

Fuente "Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO), 2012".<sup>(19)</sup>

La definición y clasificación actual de la lesión renal aguda enfatiza el uso de biomarcadores de filtración como lo es la creatina y la uresis, sin embargo, es importante poder evaluar a su vez marcadores de daño renal como las alteraciones del sedimento urinario, entre las que destacan la proteinuria y eritrocituria, que traducen en daño estructural renal. En el desarrollo de la lesión renal aguda, recientemente estudios sugieren que la utilización de un score semicuantitativo sobre el número de células tubulares epiteliales y cilindros granulares pueden útiles en el diagnóstico diferencial, identificación del mecanismo de lesión y así establecer un pronóstico de los pacientes que cursan con lesión renal aguda.<sup>(20)</sup>

#### 4.2. Mecanismos fisiopatológicos asociados a lesión renal aguda en COVID-19

Las causas de lesión renal aguda son multifactoriales, si bien en el proceso común relacionado con la infección sistémica se incluyen: depleción de volumen ocasionando pobre perfusión renal o cortos circuitos del flujo sanguíneo, daño citopático directo a causa de la infección viral, inflamación severa y tormenta de citocinas que pueden conllevar a un colapso circulatorio caracterizado por daño tubular agudo, rabdomiólisis con subsecuente nefropatía por pigmentos, estado

de hipercoagulación dando lugar a trombosis microangiopática e incluso predisposición genética dirigiendo a una glomerulopatía.<sup>(21)</sup>

La depleción de volumen a la admisión hospitalaria puede ser una causa frecuente de lesión renal aguda, ya que, al presentarse en los pacientes como un proceso viral agudo, este es asociado a fiebre con pobre hidratación y reanimación prehospitalaria. En el caso de pacientes con signos clínicos de choque, la expansión de volumen puede resultar en un balance positivo de líquidos que en el caso del síndrome de respuesta inflamatoria sistémica se relaciona con efectos deletéreos, ya que aumenta la fuga alveolo capilar, disparando la congestión venosa y el síndrome compartimental renal. Por lo anterior se sugiere que ocurren condiciones similares en pacientes con COVID-19 y que presentan rabdomiólisis, acidosis metabólica e inestabilidad hemodinámica.<sup>(22)</sup>

El daño directo del virus a nivel renal, ocurre de manera similar de lo que acontece en el epitelio respiratorio, debido a que la angiotensina 2 se expresa ampliamente a este nivel siendo una diana importante. Esto se ha logrado corroborar gracias a una serie de autopsias realizadas en China, a pacientes que cursaron con lesión renal aguda, donde por micrografía electrónica se documentaron partículas virales específicamente la proteína S a nivel de los túbulos renales y podocitos.<sup>(23)</sup>

EL proceso de inflamación es ya conocido como un gatillo para el desarrollo de lesión renal aguda, por lo que en el caso de COVID-19 se genera un mecanismo equivalente al de sepsis, ya que durante la inflamación los patrones moleculares asociados a patógenos se unen a los receptores de reconocimiento de los mismos que se expresan en diversos órganos entre los que destaca el riñón, induciendo daño celular. Si bien es un hecho que la fuerte asociación entre los niveles de citocinas inflamatorias IL6, IL10 y el factor inhibitorio de migración de macrófagos forman parte del desarrollo de la lesión renal aguda. El perfil de citocinas inflamatorias que se produce a modo de tormenta asemeja a una linfocitosis

hemagofagocítica en la cual se elevan niveles de IL2, IL7, factor estimulante de colonias de granulocitos , interferon gama y TNF-alfa principalmente.<sup>(8)</sup>

A nivel vascular, el daño endotelial producido por el SARS-CoV-2 produce una disfunción del mismo, lo que conlleva a una reducción de los vasodilatadores como el óxido nítrico, produciendo vasoconstricción generalizada, contribuyendo a redistribución de flujo y se cree es el mayor contribuyente al desarrollo de lesión renal aguda.<sup>(24)</sup>

Esta vasoconstricción de la vasculatura de los pequeños vasos puede desencadenar una oclusión de los mismos, debido a la activación de células endoteliales activando así la cascada de la coagulación y ocasionando trombosis microangiopática con compromiso en la perfusión microvascular.<sup>(25)</sup>

#### 4.3. Manejo de la lesión renal aguda en COVID-19

El manejo de la lesión renal aguda en el curso de la infección por SARS-CoV-2 se basa sobre todo en estrategias de soporte hemodinámico, evitar el uso de fármacos nefrotóxicos, manejo de los trastornos ácido base e hidroelectrolíticos asociados y en el caso que se tenga indicación terapia de remplazo renal. La decisión clínica entre el uso de hemodiálisis intermitente, terapia de remplazo continuo o diálisis peritoneal, se basa en los recursos que se cuenten y las características del paciente.<sup>(26)</sup>

#### 4.4. Pronóstico de la lesión renal aguda asociada a COVID-19

La lesión renal aguda tiene un impacto negativo en la supervivencia de los pacientes hospitalizados con COVID-19.<sup>(27)</sup> Hasta el momento es incierta la función renal a largo plazo en esta población. En cuanto a la valoración de la misma se recomienda se dé seguimiento a través de la medición de la tasa de filtrado glomerular ya sea con una depuración de creatinina o mediante uso de fórmula de estimación de filtrado glomerular, siendo actualmente una de las más recomendadas la CKD-EPI 2021, ya que no se modifica por raza y se requieren

únicamente valores de creatinina séricos, edad y sexo. Así mismo, es recomendable evaluar existencia de daño estructural mediante identificación de proteinuria, hematuria y alteraciones del sedimento urinario.<sup>(28)</sup>

En un estudio retrospectivo realizado en España por Melero y colaboradores, que incluyó 30 pacientes admitidos en la Unidad de Cuidados Intensivos por COVID-19 con ventilación mecánica, lesión renal aguda y terapia de sustitución renal; la mortalidad documentada fue del 63%, siendo egresados el 37% por mejoría de los cuales ninguno requirió terapia de sustitución renal ambulatoria, sin embargo, se documentó una pérdida importante y mantenida de la función renal a los 6 meses con una tasa de filtrado de 44ml/min/1.73m<sup>2</sup>.<sup>(26, 29)</sup>

En otro estudio de cohorte realizado por Nugent y colaboradores, que comprendió seguimiento de 1612 pacientes que cursaron con lesión renal aguda, se documentó que la tasa de filtrado glomerular disminuyó 11.3ml/min/1.73m<sup>2</sup> más rápida comparado con pacientes con pacientes que cursaron con lesión renal aguda no asociada a COVID-19.<sup>(30)</sup>

En contraste en el estudio realizado por Zhang y colaboradores, que incluía una cohorte de 143 pacientes sobrevivientes a COVID-19 y que cursaron con elevación de novo durante su hospitalización, fueron seguidos por una mediana de 4 meses, de los cuales el 91% normalizó los niveles de creatinina sin presentar alteraciones del sedimento urinario.<sup>(30, 31)</sup>

De la literatura encontrada sobre el requerimiento de terapia de sustitución renal posterior a la recuperación de COVID-19, se tiene evidencia del estudio de cohorte de Stevens y colaboradores, donde se estudió a 115 pacientes con diagnóstico de COVID-19 crítico y lesión renal aguda de los que se llevó seguimiento por 29 días desde su ingreso hospitalario, siendo necesario continuar con terapia de remplazo renal en un 8% de la cohorte mientras que el 41% recuperando su función renal basal.<sup>(32)</sup>

## 5. JUSTIFICACIÓN

Al día de hoy se encuentran bien descritas las manifestaciones agudas de COVID-19 y se sabe que durante la fase severa y crítica de la enfermedad se cursa con daño multiorgánico, siendo uno de los principales órganos afectados el riñón, el cual puede conllevar a un fracaso agudo en su función con requerimiento incluso de terapia de sustitución renal de manera aguda.

Si bien la mortalidad hospitalaria por COVID-19 en el Hospital Universitario de Puebla es baja, aproximadamente del 15%, esta alcanza un mayor impacto en pacientes que desarrollan lesión renal aguda llegando a ser de hasta el 73.9% según un estudio descriptivo ya realizado.

En este contexto un porcentaje significativo de pacientes que cursaron con lesión renal aguda y COVID-19 logran sobrevivir, a la fecha se desconoce el impacto a largo plazo de la función renal en esta población.

A la fecha no existe literatura de la población mexicana que documente el seguimiento de la función renal en pacientes recuperados de COVID-19, si bien a nivel internacional hay evidencia de un deterioro persistente de la tasa de filtrado glomerular, este se ha detectado ya tardíamente. Por lo anterior, consideramos se necesitan estudios contundentes que caractericen las alteraciones urinarias y función renal de pacientes sobrevivientes de COVID-19 que cursaron con lesión renal aguda.

Este estudio servirá para comprender el comportamiento de la función renal a largo plazo en pacientes recuperados de COVID-19 con lesión renal aguda y con ello intervenir oportunamente en la terapéutica de estos pacientes, creando programas y estrategias para disminuir complicaciones a largo plazo.

## **6. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA**

Las complicaciones crónicas del COVID-19 aún se encuentran en estudio, siendo el compromiso renal persistente un marcador importante para el desarrollo de enfermedad renal crónica lo que podría representar a futuro un incremento en la necesidad de terapias de sustitución renal que implicaría un gran impacto en la calidad de vida de los pacientes, reducción de la esperanza de vida y grandes costes en los sistemas de salud.

Por lo anterior es de suma importancia conocer y entender la función renal a largo plazo de los pacientes sobrevivientes de COVID-19 que cursaron con fase severa o crítica asociada a lesión renal aguda, es por ello que se plantea la siguiente pregunta de investigación:

### **6.1. Pregunta de investigación**

¿Cuál es la función renal 6 meses posterior a la recuperación de COVID-19 severo o crítico complicado con lesión renal aguda en pacientes el Hospital Universitario de Puebla?

## **7. OBJETIVOS**

### 7.1. Objetivo general

Evaluar la función renal 6 meses posterior a la recuperación de COVID-19 severo complicado con lesión renal en pacientes del Hospital Universitario de Puebla.

### 7.2. Objetivos específicos

- 1) Describir socio demográficamente a la población de pacientes que cursaron con COVID-19 severo y lesión renal aguda en el Hospital Universitario de Puebla
- 2) Analizar la función renal al ingreso y egreso de la hospitalización de pacientes que cursaron con COVID-19 severo o crítico y lesión renal aguda en el Hospital Universitario de Puebla
- 3) Revisar la función renal a los seis meses de pacientes que cursaron con COVID-19 severo o crítico y lesión renal aguda en el Hospital Universitario de Puebla

## **8. HIPÓTESIS**

Ho: La función renal de los pacientes hospitalizados por COVID-19 crítico o severo complicado con lesión renal aguda se ve afectada 6 meses después del egreso.

Ha: : La función renal de los pacientes hospitalizados por COVID-19 crítico o severo complicado con lesión renal aguda no se ve afectada 6 meses después del egreso.

## 9. MATERIAL Y MÉTODOS

### 9.1. Tipo de estudio

Se realizó un estudio no experimental

#### 9.2.9.2 Diseño de estudio

Se realizó un estudio observacional, analítico, retrospectivo, longitudinal y unicéntrico.

### 9.3. Universo de estudio

Expedientes de pacientes hospitalizados en la Unidad de Atención de Enfermedades Respiratorias Agudas del Hospital Universitario de Puebla en el periodo comprendido entre el 1º de enero y el 31 de Diciembre del 2021.

### 9.4. Tamaño de muestra

Se realizó un muestreo censal en el que se incluyeron pacientes hospitalizados por COVID-19 severo o crítico durante el 2021. Por el tipo de muestreo no se requirió cálculo de muestra.

### 9.5. Criterios de selección

#### Criterios de inclusión

- Expedientes de pacientes mayores de 18 años.
- Expedientes de pacientes con diagnóstico de COVID-19 confirmado por PCR-rt.
- Expedientes de pacientes con COVID-19 severo o crítico.

- Expedientes de pacientes que cursaron con lesión renal aguda durante la hospitalización por COVID-19.
- Expedientes de pacientes que acudieron a consulta de seguimiento a los 6 meses post-COVID-19.
- Expedientes de pacientes que cuenten con determinación de creatinina y TFG al ingreso de su hospitalización, egreso y en la consulta de seguimiento.

#### Criterio de exclusión

- Expedientes de pacientes con diagnóstico de Enfermedad Renal Crónica de cualquier etiología previo a su ingreso hospitalario por COVID-19
- Expedientes de pacientes con infección del tracto urinario activa según expediente clínico en el seguimiento post- COVID-19.

#### Criterios de eliminación

- Expediente clínico incompleto para las variables de estudio.
- Alta voluntaria durante hospitalización.
- Fallecimiento en hospitalización y hasta los 6 meses posteriores de su egreso por COVID-19.

### 9.6. Definición de variables

#### 9.6.1. Definición conceptual de variables

- COVID-19: Enfermedad infectocontagiosa causada por el virus SARS CoV-2, que ocasiona síndrome de distrés respiratorio agudo en fases severas, cuyo Gold estándar de diagnóstico es la transcriptasa reversa de la reacción en cadena de polimerasa.

- Grado de severidad de COVID-19: Clasificación clínica que determina el nivel de deterioro y compromiso orgánico y funcional ocasionado por COVID- 19.
  - Crítico: De acuerdo a los criterios de síndrome de dificultad respiratoria aguda ( AMVI), sepsis (SOFA  $\geq 3$ ), choque séptico u otros procesos patológicos que harían necesario realizar intervenciones de apoyo vital, tales como la ventilación mecánica (invasiva o no invasiva) o el tratamiento con vasopresores.
  - Severo: signos clínicos de neumonía (fiebre, tos, disnea, taquipnea) más alguno de los siguientes: frecuencia respiratoria mayor a 30 inspiraciones/min; disnea grave o SpO2 menor al 90% al aire ambiente.
- Lesión renal aguda: definida por las guías Bidney Disease Improving Global Outcomes (KDIGO) como el incremento de al menos el 50% en la creatinina sérica respecto a la creatinina basal a un nivel de creatinina máximo durante la hospitalización o un incremento de 0.3mg/dl en la creatinina sérica en 48 horas.
- Creatinina basal: Valor medio de creatinina entre 7 y 365 días antes de la hospitalización o en su ausencia valor mínimo de creatinina durante la hospitalización.
- Estimación de tasa de filtración glomerular mediante la fórmula CKD-EPI 2021: Ecuación desarrollada “ Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration” que nos permite estimar la tasa de filtrado glomerular en ml/min/1.73m<sup>2</sup> mediante 3 variables: creatinina sérica, edad y género.

- Categorías de la tasa de filtrado glomerular (TFG) en la enfermedad renal crónica: Estadificación de la gravedad en 5 categorías en función de la tasa de filtrado glomerular que traducen en pronóstico del individuo.
  - G1 normal o elevado. Tasa de filtrado glomerular mayor o igual a 90ml/min/1.73m<sup>2</sup>.
  - G2 Ligeramente disminuido. Tasa de filtrado glomerular entre 60 y 89 ml/min/1.73m<sup>2</sup>.
  - G3a Ligera a moderadamente disminuido. Tasa de filtrado glomerular entre 45 y 59 ml/min/1.73m<sup>2</sup>.
  - G3b Moderada a gravemente disminuido. Tasa de filtrado glomerular entre 30 y 44 ml/min/1.73m<sup>2</sup>.
  - G4 gravemente disminuido. Tasa de filtrado glomerular entre 15 y 29 ml/min/1.73m<sup>2</sup>.
  - G5 Fallo renal. Tasa de filtrado glomerular menor a 15 ml/min/1.73m<sup>2</sup>.
  
- Biomarcadores urinarios: marcadores de daño renal en el examen general de orina que incluyen proteinuria y hematuria.
  
- Comorbilidad: Padecimiento crónico concomitante en el paciente hospitalizado con COVID-19 referida en el expediente clínico y/o electrónico (Diabetes mellitus, hipertensión arterial sistémica, Obesidad, otros).
  
- Demografía: Estudio estadístico de la población según diversas variables del individuo, en un periodo de tiempo determinado o a su evolución

- Antropometría: Estimación del tamaño, proporciones y la composición del cuerpo humano con la finalidad de valorar el estado nutricional y de salud.

### 9.6.2. Operacionalización de variables

Evaluación	Variable	Tipo	Escala	Unidades
Grado de severidad de COVID-19	Severo	Cualitativo	Nominal	Presente Ausente
	Crítico	Cualitativo	Nominal	Presente Ausente
Lesión renal aguda	Estadios de lesión renal aguda	Cualitativa	Ordinal	G1. Aumento de creatinina sérica de 0.3mg/dl sobre su basal en 48 horas o incremento de 1.5 a 1.9 veces máximo de su basal en 7 días.  G2. Incremento de creatinina sérica de 2 a 2.9 veces máximo de su valor basal en 7 días.  G3. Incremento de creatinina sérica mayor a 3 veces de su valor basal en 7 días o creatinina mayor a 4mg/dl.
Biomarcadores urinarios	Proteinuria	Cualitativa	Nominal Dicotómica	Positiva Negativa
	Hematuria	Cualitativa	Nominal Dicotómica	Positiva Negativa

Filtrado glomerular (Función renal)	Estimación tasa de filtrado glomerular para la enfermedad renal crónica	Cualitativo	Ordinal	<ul style="list-style-type: none"> <li>• G1 TFG <math>\geq 90^*</math></li> <li>• G2 TFG 80-60*</li> <li>• G3a TFG 59-45*</li> <li>• G3b TFG 44-30*</li> <li>• G4 TFG 29-15*</li> <li>• G5 TFG <math>&lt;15^*</math></li> </ul> <p>*ml/min/1.73m<sup>2</sup>.</p>
Demografía	Edad	Cuantitativa	Numérica	Años cumplidos
	Género	Cualitativa	Nominal Dicotómica	Masculino Femenino
	Comorbilidad	Cualitativa	Nominal	<ol style="list-style-type: none"> <li>1. Diabetes mellitus</li> <li>2. Hipertensión arterial sistémica</li> <li>3. Obesidad</li> </ol>
Antropometría	Peso	Cuantitativo	Numérico	Kilogramos
	Talla	Cuantitativo	Numérico	Metros
	IMC	Cuantitativo	Ordinal	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Bajo peso: IMC <math>&lt;18.5\text{Kg/m}^2</math></li> <li>• Peso normal: IMC 18.5 - 24.9 Kg/m<sup>2</sup></li> <li>• Sobrepeso: IMC 25- 29.9 Kg/m<sup>2</sup></li> <li>• Obesidad: IMC <math>&gt; 30\text{ Kg/m}^2</math></li> </ul>

## 9.7. Estrategia de trabajo

Para la realización de este estudio se consideraron las siguientes etapas:

ETAPA I. Identificación y selección de la población de estudio. Se identificaron a pacientes que cumplieron con los criterios de inclusión en los Censos de pacientes hospitalizados en la Unidad de Atención de Enfermedades Respiratorias Agudas durante el periodo de tiempo establecido. Solicitud y revisión de expedientes clínicos y acceso a expedientes electrónicos correspondientes.

ETAPA II. Clasificación de pacientes sobrevivientes de COVID-19 conforme a variables demográficas en base a la severidad de la enfermedad y con criterio de lesión renal aguda. Cálculo de la tasa de filtrado glomerular mediante la ecuación CKD-EPI 2022, estratificación categórica y clasificación de biomarcadores urinarios (hematuria, proteinuria).

ETAPA III. Conformación de base de datos en el programa SPSS 25 y pertinente análisis estadístico.

ETAPA IV. Obtención de resultados y divulgación de los mismos mediante desarrollo de tesis.

## 9.8. Recolección de la información

Los datos obtenidos de los censos de pacientes, expediente electrónico y expediente físico se recabaron en hoja de datos digital y posteriormente se conformó una base de datos digital.

## 9.9. Recursos

### Recursos humanos

Para esta investigación participaron una residente de la especialidad de Medicina interna como investigadora responsable del proyecto y encargada de recolección de datos , dos investigadores expertos en el tema: una médico internista y un médico nefrólogo.

### Recursos materiales

Para este estudio se dispuso de hojas de recolección digitales, laptop con paquetería de Excel, Computadora hospitalaria con acceso al expediente electrónico y paquete estadístico SPSS v26.

### Recursos financieros

No necesarios para este proyecto de investigación, ya que el estudio se basó en elementos proporcionados por un archivo de expediente clínico físico y digital.

## **10. ANÁLISIS ESTADÍSTICO**

El análisis estadístico se realizó empleando el programa IBM SPSS v26 (USA). Los resultados se expresan mediante tablas y gráficas. Para evaluar las variables cualitativas se emplearon frecuencias y porcentajes; mientras que las variables cuantitativas se analizaron mediante medias de tendencia central. La distribución de la población se evaluó mediante la prueba de Kolmogórov-Smirnov. La correlación de dos variables se estudió mediante prueba de Chi-Cuadrada de Pearson, las comparaciones cuantitativas se realizaron empleando la prueba de t-Student o ANOVA según correspondiera. Se consideró como resultado significativo cuando  $p < 0.05$

## **11. RESULTADOS**

Del universo de estudio que constaba de 208 pacientes hospitalizados por COVID-19 en la Unidad de Atención de Enfermedades Respiratorias Agudas del Hospital Universitario de Puebla durante el 2021, 60 pacientes (28.8%) cursaron con lesión renal aguda y estadio severo o crítico de COVID-19, de los cuales 37 fueron eliminados del estudio debido a su defunción durante su hospitalización, un alta voluntaria y 2 pacientes excluidos por diagnóstico de enfermedad renal crónica.

Por lo que el presente estudio consideró 20 casos de estudio, de los cuales el 50% fueron hombres y el resto mujeres, con una edad media de  $63.1 \pm 10.96$  años de edad y un IMC de  $28.77 \pm 5.89$  kg/m<sup>2</sup>. El 50% de los casos cursaron con lesión renal aguda grado 1, 20% con grado 2 y un 30% con grado 3. El resto de las variables descriptivas se expresan en la tabla 2.

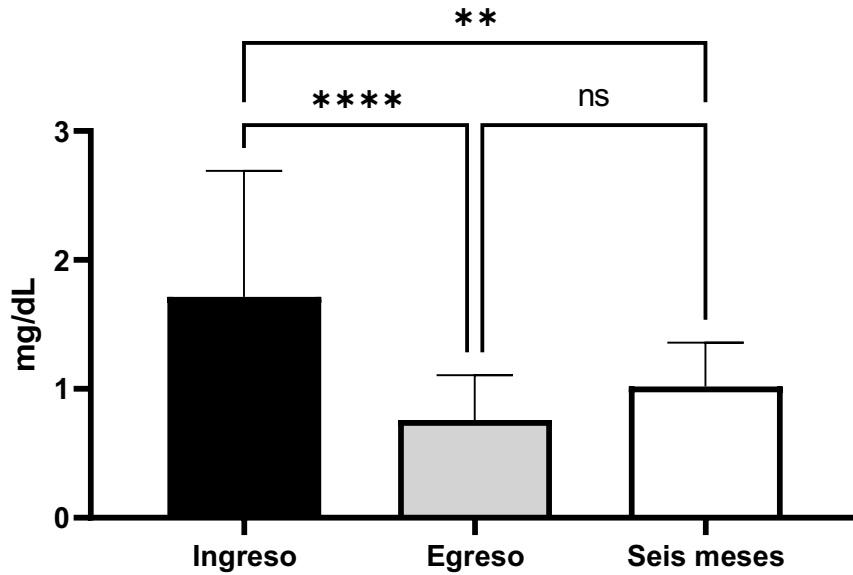
Tabla 2. Variables descriptivas		
	Frecuencia	Porcentaje
IMC		
Normal	6	30%
Sobrepeso	6	30%
Obesidad	8	40%
Comorbilidades		
Si	15	75%
No	5	25%
Diabetes tipo 2	11	55%
Hipertensión arterial	7	35%
Severidad		
Severo	7	35%
Crítico	13	65%
Ventilación mecánica	4	20%
Hemodiálisis	2	10%

Posteriormente se realizó un análisis de la creatinina sérica, tasa de filtrado glomerular y estadiaje KDIGO al ingreso, egreso y seis meses, lo cual se muestra en las siguientes tablas (3 y 4) y figuras (1 y 2). Considerando que según la prueba de homogeneidad los tres tiempos de evaluación presentan la misma distribución ( $p < 0.005$ ).

Tabla 3. Creatinina sérica				
	Ingreso	Egreso	Seis meses	p*
Creatinina sérica	1.71 ±0.97	0.75 ±0.34	1.01 ±0.33	<0.0001

\*ANOVA

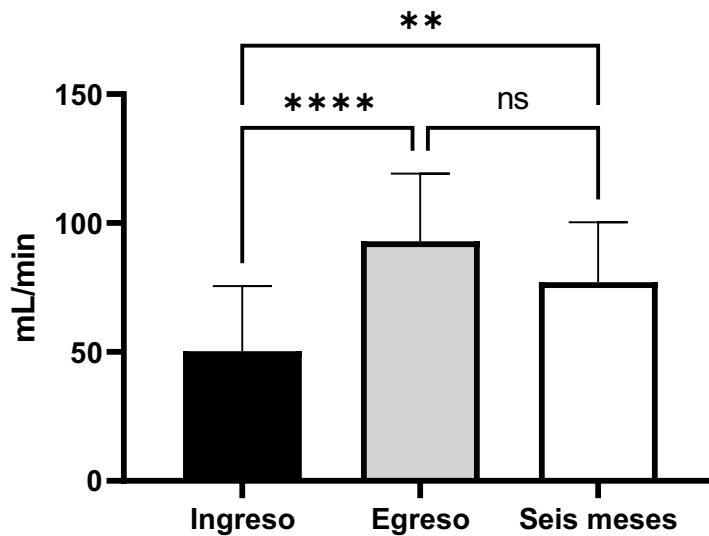
**Figura 1. Creatinina sérica**



	Ingreso	Egreso	Seis meses	p*
Creatinina sérica	50.3 ±25.23	92.95 ±26.27	77.05±±23.29	<0.0001

\* ANOVA

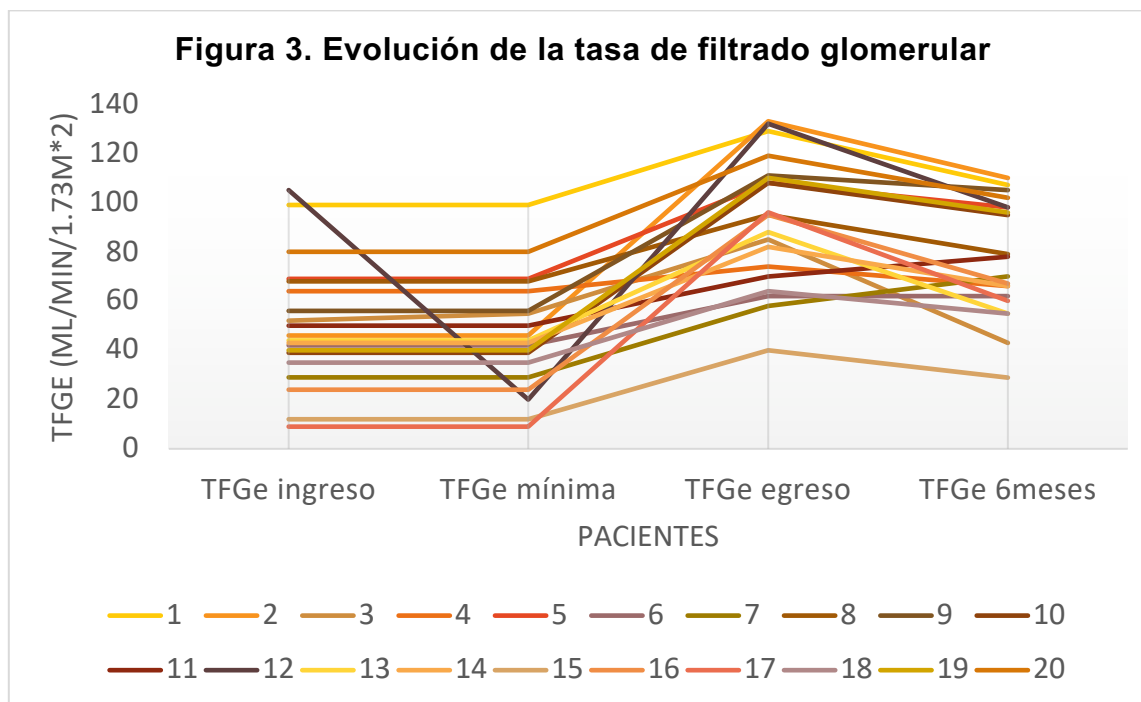
**Figura 2. Tasa de Filtrado Glomerular**



Posterior a ello, se realizó una comparación del estado de la función renal según la escala KDIGO (Tabla 5, Figura 3).

	Ingreso		Egreso		6 meses	
	Frecuencia	%	Frecuencia	%	Frecuencia	%
G1	2	10%	11	55%	8	40%
G2	4	20%	7	35%	8	40%
G3a	5	25%	1	5%	2	10%
G3b	5	25%	1	5%	1	5%
G4	2	10%			1	5%
G5	2	10%				

A los 6 meses de egreso hospitalario, el 35% (n=7) de los casos presentaron una disminución de la función renal, con un cambio significativo entre los dos tiempos ( $p < 0.001$ , Chi-cuadrada). En cuanto a los biomarcadores urinarios a los 6 meses de egreso el 50% (n=10) presentó proteinuria y el 45% (n=9) hematuria asociada.



Es importante señalar que la presencia de diabetes e hipertensión arterial no correlacionó significativamente con la clasificación KDIGO en ningún momento de la evaluación.

## 12. DISCUSIÓN

Si bien el tamaño de muestra es pequeño, debemos considerar que solo el 9.94% de los casos confirmados en México requieren hospitalización y des estos pocos entran en categoría de severo; por lo que la población obtenida es esperada para el comportamiento general de la población infectada con COVID-19.<sup>(6)</sup> Ahora, en relación con la prevalencia por sexo a nivel nacional, se ha presentado mayormente en mujeres que en hombres; aunque la diferencia es mínima, por lo que el hecho de que la muestra estudiada tenga una distribución equitativa en cuanto a sexo no debiese de sorprender.<sup>(6)</sup>

En cuanto a la edad de la población en México el contagio se ha dado principalmente en adultos jóvenes con el mayor pico de incidencia entre los 25-29 años; sin embargo, en relación con la hospitalización la mayor incidencia se da entre los 60 y 70 años, de ahí que la población con mayor severidad de la infección entre los pacientes hospitalizados se presenta en dicho rango de edad, concordante con nuestra población estudiada.<sup>(6)</sup>

Si nos referimos a las comorbilidades podemos identificar una alta prevalencia, pero si consideramos que la población estudiada se integraba básicamente de adultos mayores resulta que dicha prevalencia no es tan alta e incluso se encuentra dentro de lo reportado para dicha población. <sup>(33-36)</sup> Si bien, solo se reportaron las comorbilidades de diabetes mellitus e hipertensión tenemos que primero mencionar que estas son las principales comorbilidades y factores de riesgo descritas en asociación con la infección severa de COVID-19.<sup>(6, 37)</sup>

En relación con la presencia de daño o fallo agudo renal esto se ha descrito en caso de personas que presentan COVID-19.<sup>(38, 39)</sup> Si bien no podemos conocer el nivel de creatinina previo a COVID-19, si sea descrito que los niveles de creatinina séricos en caso de presentar lesión renal aguda son particularmente altos.<sup>(40)</sup>

Por lo que la disminución de la tasa de filtrado glomerular al ingreso y consecuentemente la disminución tras el tratamiento que se han observado en el presente estudio es algo que poco ha sido descrito.<sup>(41, 42)</sup> Empero casi nada se ha dicho que pese a la corrección y tratamiento de la función renal durante el curso de COVID-19 este no es permanente y solo menos del 8% típicamente ha requerido terapia de sustitución de la función renal. <sup>(32, 43, 44)</sup>

Ya que se encontró una diferencia significativa en la pérdida de la función renal, el 35% de población afectada es ligeramente superior a lo que se ha reportado de pérdida de la función renal después de 6 meses posterior a la infección en pacientes sin y con antecedentes de riesgo cardiovascular o daño renal.<sup>(45, 46)</sup> Lo que apuntado a que el COVID por sí solo puede dañar de manera crónica la función renal, independiente de los antecedentes o características propias del paciente.<sup>(47, 48)</sup>

Es decir que indistinto de la actividad y tratamiento de la función renal durante el curso de COVID-19 esta recuperación no se logra mantener por seis meses y en un porcentaje de la población se presenta una marcada disminución de la función renal.

### **13. CONCLUSIÓN**

La atención de la función renal en los pacientes con COVID-19 y lesión renal supone una mejora en la tasa de filtración renal en comparación con su ingreso; sin embargo, a mediano plazo no se garantiza una preservación de la función en comparación al egreso.

Es decir, que se puede esperar una pérdida de la función renal después de seis meses del egreso en una porción significativa de la población. Por lo que es necesario no solo la atención sino la vigilancia a 12 meses sobre la función renal para evaluar si la pérdida es progresiva o ya no hay cambios.

Inclusivamente en un estado más avanzado de dicha investigación si se continua la pérdida de la función podemos considerar un daño irreversible por COVID-19 y considerarse una complicación crónica degenerativa de la enfermedad.

## 14. BIBLIOGRAFÍA

1. Hu B, Guo H, Zhou P, Shi ZL. Characteristics of SARS-CoV-2 and COVID-19. *Nat Rev Microbiol.* 2021;19(3):141-54.
2. Long JD, Strohbehn I, Sawtell R, Bhattacharyya R, Sise ME. COVID-19 Survival and its impact on chronic kidney disease. *Transl Res.* 2022;241:70-82.
3. Sanchez-Russo L, Billah M, Chancay J, Hindi J, Cravedi P. COVID-19 and the Kidney: A Worrisome Scenario of Acute and Chronic Consequences. *J Clin Med.* 2021;10(5).
4. Chams N, Chams S, Badran R, Shams A, Araji A, Raad M, et al. COVID-19: a multidisciplinary review. *Frontiers in public health.* 2020;8:383.
5. WHO. Dashboard COVID-19. 2022.
6. CONACyT. Covid-19 México. 2022.
7. Mohamadian M, Chiti H, Shoghli A, Biglari S, Parsamanesh N, Esmaeilzadeh A. COVID-19: Virology, biology and novel laboratory diagnosis. *The journal of gene medicine.* 2021;23(2):e3303.
8. Anka AU, Tahir MI, Abubakar SD, Alsabbagh M, Zian Z, Hamedifar H, et al. Coronavirus disease 2019 (COVID-19): An overview of the immunopathology, serological diagnosis and management. *Scand J Immunol.* 2021;93(4):e12998.
9. Zhou S, Xu J, Xue C, Yang B, Mao Z, Ong ACM. Coronavirus-associated kidney outcomes in COVID-19, SARS, and MERS: a meta-analysis and systematic review. *Ren Fail.* 2020;43(1):1-15.
10. Ahmadian E, Hosseiniyan Khatibi SM, Razi Soofiyan S, Abediazar S, Shoja MM, Ardalan M, et al. Covid-19 and kidney injury: Pathophysiology and molecular mechanisms. *Rev Med Virol.* 2021;31(3):e2176.
11. WHO. Living guidance for clinical management of COVID-19. 2021.
12. John KJ, Nayar J, Mishra AK, Selvaraj V, Khan MS, Lal A. In-hospital clinical complications of COVID-19: a brief overview. *Future Virol.* 2021.
13. Drake TM, Riad AM, Fairfield CJ, Egan C, Knight SR, Pius R, et al. Characterisation of in-hospital complications associated with COVID-19 using the ISARIC WHO Clinical Characterisation Protocol UK: a prospective, multicentre cohort study. *Lancet.* 2021;398(10296):223-37.
14. Umakanthan S, Sahu P, Ranade AV, Bukelo MM, Rao JS, Abrahao-Machado LF, et al. Origin, transmission, diagnosis and management of coronavirus disease 2019 (COVID-19). *Postgraduate medical journal.* 2020;96(1142):753-8.
15. Hanson KE, Caliendo AM, Arias CA, Hayden MK, Englund JA, Lee MJ, et al. The Infectious Diseases Society of America Guidelines on the Diagnosis of COVID-19: Molecular Diagnostic Testing. *Clin Infect Dis.* 2021.
16. Robbins-Juarez SY, Qian L, King KL, Stevens JS, Husain SA, Radhakrishnan J, et al. Outcomes for patients with COVID-19 and acute kidney injury: a systematic review and meta-analysis. *Kidney international reports.* 2020;5(8):1149-60.
17. Menez S, Parikh CR. Overview of acute kidney manifestations and management of patients with COVID-19. *Am J Physiol Renal Physiol.* 2021;321(4):F403-F10.

18. Bernardo J, Goncalves J, Gameiro J, Oliveira J, Marques F, Duarte I, et al. The impact of transient and persistent acute kidney injury in hospital mortality in COVID-19 patients. *J Bras Nefrol.* 2022;44(3):310-20.
19. Inker LA, Astor BC, Fox CH, Isakova T, Lash JP, Peralta CA, et al. KDOQI US commentary on the 2012 KDIGO clinical practice guideline for the evaluation and management of CKD. *American journal of kidney diseases : the official journal of the National Kidney Foundation.* 2014;63(5):713-35.
20. McMahon GM, Waikar SS. Biomarkers in nephrology: Core Curriculum 2013. *American journal of kidney diseases : the official journal of the National Kidney Foundation.* 2013;62(1):165-78.
21. 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.* 2021;11(1):123.
22. Wan YI, Bien Z, Apea VJ, Orkin CM, Dhairyawan R, Kirwan CJ, et al. Acute kidney injury in COVID-19: multicentre prospective analysis of registry data. *Clin Kidney J.* 2021;14(11):2356-64.
23. Portoles J, Marques M, Lopez-Sanchez P, de Valdenebro M, Munez E, Serrano ML, et al. Chronic kidney disease and acute kidney injury in the COVID-19 Spanish outbreak. *Nephrol Dial Transplant.* 2020;35(8):1353-61.
24. Nadim MK, Forni LG, Mehta RL, Connor MJ, Jr., Liu KD, Ostermann M, et al. COVID-19-associated acute kidney injury: consensus report of the 25th Acute Disease Quality Initiative (ADQI) Workgroup. *Nat Rev Nephrol.* 2020;16(12):747-64.
25. Smarz-Widelska I, Grywalska E, Morawska I, Forma A, Michalski A, Mertowski S, et al. Pathophysiology and Clinical Manifestations of COVID-19-Related Acute Kidney Injury-The Current State of Knowledge and Future Perspectives. *International journal of molecular sciences.* 2021;22(13).
26. Melero R, Mijaylova A, Rodríguez-Benítez P, García-Prieto A, Cedeño J, Goicoechea M. Mortalidad y función renal a largo plazo en pacientes ingresados en UCI por Covid-19 con fracaso renal agudo, terapia continua de reemplazo renal y ventilación mecánica invasiva. *Medicina Clínica.* 2022.
27. Arora T, Martin M, Grimshaw A, Mansour S, Wilson FP. Prediction of outcomes after acute kidney injury in hospitalised patients: protocol for a systematic review. *BMJ Open.* 2020;10(12):e042035.
28. Inker LA, Eneanya ND, Coresh J, Tighiouart H, Wang D, Sang Y, et al. New creatinine-and cystatin C–based equations to estimate GFR without race. *New England Journal of Medicine.* 2021;385(19):1737-49.
29. 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. *American Journal of Kidney Diseases.* 2021;77(2):204-15. e1.
30. Nugent J, Aklilu A, Yamamoto Y, Simonov M, Li F, Biswas A, et al. Assessment of acute kidney injury and longitudinal kidney function after hospital discharge among patients with and without COVID-19. *JAMA network open.* 2021;4(3):e211095-e.
31. Gu X, Huang L, Cui D, Wang Y, Wang Y, Xu J, et al. Association of acute kidney injury with 1-year outcome of kidney function in hospital survivors with COVID-19: A cohort study. *EbioMedicine.* 2022;76:103817.

32. Stevens JS, King KL, Robbins-Juarez SY, Khairallah P, Toma K, Alvarado Verduzco H, 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.
33. Salud Sd. PANORAMA EPIDEMIOLÓGICO DE LAS ENFERMEDADES NO TRANSMISIBLES EN MÉXICO,2019. 2019.
34. Córdova-Villalobos JÁ, Barriguete-Meléndez JA, Lara-Esqueda A, Barquera S, Rosas-Peralta M, Hernández-Ávila M, et al. Las enfermedades crónicas no transmisibles en México: sinopsis epidemiológica y prevención integral. *Salud pública de México*. 2008;50(5):419-27.
35. Llibre Guerra JC, Guerra Hernández MA, Perera Miniet E. Comportamiento de las enfermedades crónicas no transmisibles en adultos mayores. *Revista cubana de medicina general integral*. 2008;24(4):0-.
36. Cabrera ÁJR. Fragilidad y enfermedades crónicas en los adultos mayores. *Medicina interna de México*. 2011;27(5):455-62.
37. Gao YD, Ding M, Dong X, Zhang JJ, Kursat Azkur A, Azkur D, et al. Risk factors for severe and critically ill COVID-19 patients: A review. *Allergy*. 2021;76(2):428-55.
38. Ertuğlu LA, Kanbay A, Afşar B, Elsürer Afşar R, Kanbay M. COVID-19 and acute kidney injury. *Tuberkuloz ve toraks*. 2020;68(4):407-18.
39. Ng JH, Bijol V, Sparks MA, Sise ME, Izzedine H, Jhaveri KD. Pathophysiology and Pathology of Acute Kidney Injury in Patients With COVID-19. *Advances in chronic kidney disease*. 2020;27(5):365-76.
40. Bertsimas D, Lukin G, Mingardi L, Nohadani O, Orfanoudaki A, Stellato B, et al. COVID-19 mortality risk assessment: An international multi-center study. *PloS one*. 2020;15(12):e0243262.
41. Luther T, Eckerbom P, Cox E, Lipcsey M, Bülow S, Hultström M, et al. Decreased renal perfusion during acute kidney injury in critical COVID-19 assessed by magnetic resonance imaging: a prospective case control study. *Critical care (London, England)*. 2022;26(1):262.
42. Schnabel K, Garam N, Ledó N, Hajdú N, Kóczy Á, Takács I, et al. Urinary albumin-to-creatinine ratio and serum albumin are predictors of acute kidney injury in non-ventilated COVID-19 patients: a single-center prospective cohort study. *International urology and nephrology*. 2022:1-10.
43. Pilay Vargas LN, Vera Zamora JF. Perfil renal postcovid y su asociación a comorbilidades en adultos de Latinoamérica: Jipijapa-Unesum; 2022.
44. Pilay Vargas LN, Zamora V, Filiberto J, Merchán Villafuerte K. Postcovid renal profile and its association with comorbidities in latin american adults. Perfil renal postcovid y su asociación a comorbilidades en adultos de latinoamérica.
45. Huang C, Huang L, Wang Y, Li X, Ren L, Gu X, et al. 6-month consequences of COVID-19 in patients discharged from hospital: a cohort study. *Lancet (London, England)*. 2021;397(10270):220-32.
46. Tin SS, Sookaromdee P, Wiwanitkit V. Post-COVID Glomerular Filtration Rate in the Elderly Cases: A Preliminary Report on 50 Cases. *Saudi journal of kidney diseases and transplantation : an official publication of the Saudi Center for Organ Transplantation, Saudi Arabia*. 2021;32(6):1830.

47. Aguilar C, Alexanderson E, Ahumada M, Alcocer M, Arenas JL, Borges O, et al. Consenso de la Sociedad Mexicana de Cardiología en el diagnóstico y tratamiento de las dislipidemias y aterosclerosis. *Medicina Interna de México*. 2020;36(3):390-413.
48. Wang F, Ye P, Luo L, Xiao W, Wu H. Association of risk factors for cardiovascular disease and glomerular filtration rate: a community-based study of 4925 adults in Beijing. *Nephrology Dialysis Transplantation*. 2010;25(12):3924-31.

## 15. ANEXOS

### 15.1. Cronograma de actividades

2021-2022												
	NOV	DIC	ENE	FEB	MAR	ABR	MAY	JUN	JUL	AGO	SEPT	OCT
REVISION BIBLIOGRÁFICA	■	■	■	■	■	■						
ELABORACIÓN DE PROTOCOLO		■	■									
PRESENTACIÓN Y APROBACIÓN DEL PROTOCOLO POR EL COMITÉ DE ÉTICA.				■	■							
RECOLECCIÓN DE DATOS.					■	■						
CLASIFICACIÓN, ESTRATIFICACIÓN, CARACTERIZACIÓN DE PACIENTES.						■	■					
ANÁLISIS ESTADÍSTICO.							■	■				
INFORME PRELIMINAR DE RESULTADOS								■	■			
ELABORACIÓN DE TESIS									■	■	■	■

## 15.2. Bioética

Para la realización de esta tesis se consideró la Ley General de salud en materia de Investigación para la salud de los Estados Unidos Mexicanos, con respecto a las consideraciones éticas de la investigación en seres humanos. Cabe mencionar que todos y cada uno de los procedimientos se apegaron a los principios éticos para la investigación en humanos enunciados en la declaración de Helsinki promulgada por la Asociación Médica Mundial.