

Gradu Amaierako Lana / Trabajo Fin de Grado
Medikuntza Gradua / Grado en Medicina

Estudio y análisis retrospectivo sobre el desarrollo de fracaso renal agudo en pacientes que ingresaron en unidad de reanimación por SARS-COV-2 durante la primera ola en un hospital terciario

Egilea / Autor:

ARTURO MARTÍNEZ ALFARO

Zuzendaria / Directora:

LEIXURI ORTEGA MONTOYA

© 2023, Arturo Martínez Alfaro

Bilbo, 2023eko apirilaren 25a / Bilbao, 25 de abril de 2023

AGRADECIMIENTOS

Quiero mostrar mi sincero agradecimiento a los profesores de la Universidad del País Vasco / Euskal Herriko Unibertsitatea y a los médicos del Hospital Universitario de Basurto que me han transmitido la pasión por la medicina, en especial a Leixuri Ortega, mi tutora, por su entrega y dedicación a la nefrología y a la docencia.

TÍTULO: Estudio y análisis retrospectivo sobre el desarrollo de fracaso renal agudo en pacientes que ingresaron en unidad de reanimación por SARS-COV-2 durante la primera ola en un hospital terciario.

RESUMEN

Introducción: la información científica disponible sobre la afectación renal relacionada con la infección por SARS-CoV-2 durante “la primera ola” fue muy limitada, ocasionando que tomar decisiones clínicas adecuadas fuera una tarea sumamente complicada, especialmente en los pacientes graves de la Unidad de Reanimación.

Objetivos: se analizaron los pacientes que, con relación a neumonía grave por Sars-CoV-2, desarrollaron fracaso renal agudo (FRA) durante “la primera ola” en la Unidad de Reanimación del Hospital Universitario Basurto, analizando los posibles factores demográficos, clínicos y analíticos asociados al desarrollo del FRA.

Material y métodos: estudio retrospectivo, longitudinal, observacional y descriptivo. Se analizaron los casos de FRA en pacientes ingresados en la Unidad de Reanimación que precisaron valoración por Nefrología. Se usó la base de datos de interconsultas de Nefrología. En la comparación entre variables categóricas se utiliza chi-cuadrado o test exacto de Fisher. En la comparación entre grupos de las variables cuantitativas se emplea la prueba de rangos de Mann-Whitney.

Resultados: se obtuvieron un total de 81 pacientes con una media de edad de 63 años, siendo un 61,7% hombres y un 38,3% mujeres. El 28,4% de los pacientes eran obesos, el 22,2% eran diabéticos y casi la mitad de los pacientes eran hipertensos previos (46,9%). Un 23,5% de los pacientes presentaban ERC de forma previa. Con una $p=0,142$, no hubo diferencia significativa en el desarrollo de FRA entre hombres y mujeres. La asociación entre edad (media de 63,09) y FRA no fue estadísticamente significativa ($p=0,084$). El número de días de ingreso es estadísticamente significativo en su relación con FRA ($p<0,05$). No hubo relación estadísticamente significativa entre FRA y factores de riesgo cardiovascular (obesidad, diabetes e hipertensión). Hubo relación estadísticamente significativa entre ERC y el desarrollo de FRA ($p<0,05$). Los pacientes que recibieron corticoterapia desarrollaron menos FRA de manera estadísticamente significativa ($p<0,05$). Hubo asociación entre el uso de fármacos vasoactivos y ventilación invasiva con desarrollo de FRA. Un 27% de los pacientes que desarrollaron FRA fallecieron.

Conclusiones: el FRA es un predictor independiente de mal pronóstico en pacientes con COVID-19 asociado con la gravedad de la enfermedad y tasas elevadas de mortalidad. En este trabajo hemos querido conocer cuáles fueron los principales factores de riesgo asociados al desarrollo de FRA, así como saber cuáles fueron los tratamientos que conllevaron un mejor pronóstico renal. La ERC preexistente, los fármacos vasoactivos y la ventilación mecánica se asociaron con mayor riesgo de desarrollo de FRA y de mortalidad, mientras que los corticoides mejoraron el pronóstico. Es importante señalar que a pesar de que el escenario de la infección COVID ha cambiado, con una disminución de la incidencia, no hay que olvidarse de vigilar la función renal en estos pacientes con la finalidad de evitar el fracaso renal agudo (FRA) y las complicaciones que se puedan presentar a largo plazo.

PALABRAS CLAVE

Fracaso renal agudo; COVID-19; SARS-CoV-2

ABSTRACT

Introduction: The scientific information available on the renal effects related to SARS-CoV-2 infection during the "first wave" was very limited, making it extremely challenging to make the best clinical decisions, especially in critically ill patients in the Intensive Care Unit.

Objectives: We analyzed patients who developed acute kidney injury (AKI) in relation to severe pneumonia caused by SARS-CoV-2 during the "first wave" in the Intensive Care Unit of the Basurto University Hospital, examining the possible demographic, clinical, and analytical factors associated with the development of AKI.

Materials and methods: Retrospective, longitudinal, observational, and descriptive study. Cases of acute kidney injury (AKI) in patients admitted to the Intensive Care Unit who required assessment by Nephrology were analyzed. The Nephrology interconsultation database was used. Chi-square or Fisher's exact test was used to compare categorical variables. The Mann-Whitney rank test was used to compare groups for quantitative variables.

Results: A total of 81 patients were included in the study, with a mean age of 63 years and 61.7% male and 38.3% female. 28.4% of patients were obese, 22.2% had diabetes, and nearly half of the patients had preexisting hypertension (46.9%). 23.5% of patients had preexisting chronic kidney disease (CKD). With a p-value of 0.142, there was no significant difference in the development of acute kidney injury (AKI) between men and women. The association between age (mean of 63.09) and AKI was not statistically significant ($p=0.084$). The number of days of hospitalization was statistically significant in relation to AKI ($p<0.05$). There was no statistically significant relationship between AKI and cardiovascular risk factors (obesity, diabetes, and hypertension). There was a statistically significant association between CKD and the development of AKI ($p<0.05$). Patients who received corticosteroid therapy had a statistically significant lower incidence of AKI ($p<0.05$). There was an association between the use of vasoactive drugs and invasive ventilation with the development of AKI. 27% of patients who developed AKI died.

Conclusions: AKI is an independent predictor of poor prognosis in COVID-19 patients, associated with disease severity and high mortality rates. In this study, we aimed to identify the main risk factors associated with AKI development and to determine the treatments that led to better renal outcomes. Preexisting CKD, vasoactive drugs, and mechanical ventilation were associated with a higher risk of AKI development and mortality, while corticosteroids improved prognosis. It is important to note that despite the changing scenario of COVID-19 infection, with a decrease in incidence, we must not forget to monitor renal function in these patients to prevent acute kidney injury (AKI) and potential long-term complications.

KEYWORDS

Acute Kidney Injury; COVID-19; SARS-CoV-2.

ÍNDICE

| | |
|---|----|
| 1. INTRODUCCIÓN | 1 |
| 1.1. PANDEMIA COVID | 1 |
| 1.1.1. El inicio de la pandemia (China) | 1 |
| 1.1.2. La llegada a Europa y España | 2 |
| 1.2. ENFERMEDAD COVID 19 | 3 |
| 1.2.1. SARS-CoV-2 | 3 |
| 1.2.1.1. SARS-CoV-1 y MERS..... | 3 |
| 1.2.2. Fisiopatología | 4 |
| 1.3. AFECTACIÓN RENAL | 5 |
| 1.3.1. Daño renal directo | 6 |
| 1.3.2. FRA Prerrenal | 6 |
| 1.3.3. Regulación negativa de ACE 2 | 7 |
| 1.3.4. FRA asociado a la alteración de la respuesta inmune por la infección por SARS-CoV-2 | 7 |
| 1.3.4.1. FRA en COVID19 inducida por la respuesta citoquímica..... | 7 |
| 1.3.4.2. Activación del complemento..... | 8 |
| 1.3.4.3. Hipercoagulabilidad | 8 |
| 1.3.4.4. Rabdomiolisis..... | 8 |
| 1.3.5. FRA asociada a la interacción pulmón-riñón | 9 |
| 1.3.6. Sepsis | 9 |
| 1.3.7. Fibrosis renal post covid-19 | 9 |
| 2. OBJETIVOS | 9 |
| 3. MATERIAL Y MÉTODOS | 10 |
| 3.1. ESTRATEGIA DE BÚSQUEDA | 10 |
| 3.2. DISEÑO DEL ESTUDIO | 12 |
| 3.2.1. Población de estudio | 12 |
| 3.2.2. Criterios de inclusión | 12 |
| 3.2.3. Criterios de exclusión | 12 |
| 3.2.4. Variables | 12 |
| 3.2.4.1. Datos demográficos..... | 12 |
| 3.2.4.3. Tratamiento farmacológico del paciente de forma previa..... | 13 |

| | |
|---|-----------|
| 3.2.4.4. Tratamiento farmacológico del paciente durante el ingreso..... | 13 |
| 3.2.4.5. Datos clínicos y analíticos | 14 |
| 3.2.5. Diseño del análisis estadístico | 15 |
| 3.2.5.1. Tamaño de la muestra | 15 |
| 3.2.5.2. Sesgos y limitaciones del estudio..... | 15 |
| 3.2.5.3. Aspectos éticos y confidencialidad de los datos | 16 |
| 4. RESULTADOS..... | 16 |
| 5. DISCUSIÓN..... | 25 |
| 6. CONCLUSIONES..... | 31 |
| 7. BIBLIOGRAFÍA..... | 32 |
| 8. ANEXO I..... | VI |

1. INTRODUCCIÓN

La afectación renal relacionada con la infección por Sars-CoV-2 ya es un hecho conocido y sometido a investigaciones científicas que han aportado información crucial para la comprensión fisiopatológica de la enfermedad permitiendo así un mejor manejo de los pacientes afectados, sin embargo, en los inicios de la pandemia no se tenía apenas información sobre cuáles eran los mecanismos implicados y el origen de que muchos pacientes infectados por el virus e ingresados en la unidad de cuidados intensivos desarrollaran Fracaso Renal Agudo (FRA)

El Hospital Universitario Basurto-Basurtuko Unibertsitate Ospitalea no fue una excepción y la evidencia científica que se conocía en el servicio de nefrología, aun siendo lo más actualizada posible, era limitada, y poder tomar las decisiones más oportunas en pacientes ingresados en la Unidad de Reanimación con afectación renal, no fue tarea fácil.

Por ello, es fundamental seguir investigando la forma de abordar esta enfermedad y las diferentes características que presentaban los pacientes durante “la primera ola” que fueron ingresados en la Unidad de Reanimación por COVID-19, valorar qué influyó en un mejor o peor desenlace renal, ya que quizás lo más importante para nosotros sea valorar nuestra historia y aprender de los errores que se cometieron en tiempos de incertidumbre, para extraer conclusiones que nos ayuden a estar mejor preparados en un futuro.

1.1. PANDEMIA COVID

1.1.1. El inicio de la pandemia (China)

El 31 de diciembre de 2019 un total de 27 casos agrupados de neumonía atípica fueron comunicados por la Comisión Municipal de Salud y Sanidad de Wuhan (Wuhan, provincia de Hubei, China) a la Oficina Nacional de la OMS del mismo país. (5)

A pesar de que por aquellas fechas esta era la única información conocida, a día de hoy se sabe que previamente hubo una serie de acontecimientos relacionados con el Instituto de Virología de Wuhan, referente mundial dedicado al coronavirus. Tres investigadores habían sido afectados en noviembre de 2019 requiriendo hospitalización, según un informe de la inteligencia estadounidense y según las declaraciones de Anthony Fauci, el

director del Instituto Nacional de Alergia y Enfermedades Infecciosas americano (NIAID), que pidió sin éxito que se divulgaran los registros hospitalarios. (6)

Además, el 28 de febrero de 2023, el vigente presidente del FBI (Christopher Wray) declaró que "lo más probable" es que el origen de la COVID sea "un posible incidente en un laboratorio de Wuhan". (7)

Con los conocimientos que se tienen actualmente resulta difícil creer que solo hubiera 27 casos infectados a finales de diciembre habiéndose constatado el primer caso el 17 de noviembre de 2019, además, otros acontecimientos, como el caso ocurrido con el oftalmólogo Li Wenliang del Hospital Central de Wuhan, uno de los primeros médicos en dar la voz de alarma que fue censurado por intereses políticos y gubernamentales por parte del gobierno Chino, han hecho que los inicios de la pandemia se vea envuelta en un contexto muy complicado para un análisis estrictamente científico que deje a un lado las teorías conspiranoicas. (8)

Estos primeros casos publicados se relacionaban con un macro-mercado de mayoristas de Wuhan, donde hoy, la evidencia científica, considera más probable el origen de la pandemia, desde un murciélago directamente a una persona o a través de un animal intermedio como el pangolín, es decir, de forma natural. Sin embargo, realmente no se tiene suficiente certeza sobre los orígenes del SARS-CoV-2 para descartar la hipótesis de una fuga de laboratorio. (90)

1.1.2. La llegada a Europa y España

El 31 de enero de 2020 se confirmaron en Italia los primeros casos de COVID-19 cuando dos turistas chinos dieron positivo. Posteriormente el día 22 de febrero de 2022 se declaró en Lombardía el confinamiento de diez localidades, que más adelante se extendería al resto del país. (9)

En España, el primer caso se identificó el 31 de enero de 2020, así lo anunció el Ministerio de Sanidad. El Centro Nacional de Microbiología, dependiente del Instituto de Salud Carlos III de Madrid, realizó el análisis de las muestras tomadas a un turista alemán enviadas desde La Gomera (Canarias). (10)

Desde este primer caso, la propagación de la enfermedad fue aumentando exponencialmente y la gestión por parte del gobierno no estuvo a la altura de la exigida por gran parte de la comunidad científica y del personal sanitario.

El 27 de enero de 2020 desde Seguridad Nacional se alertó de que el COVID era la mayor amenaza para la seguridad en España. (11)

Las principales agencias internacionales de salud, como la Organización Mundial de la Salud (OMS) y el Centro Europeo para la Prevención y el Control de Enfermedades (ECDPC) ya a finales de febrero y principios de marzo, advertían del desenfrenado aumento de casos y de la pandemia en la que el mundo se veía inmerso. Sin embargo, no fue hasta el 15 de marzo de 2020 cuando el Gobierno asumió el control y las competencias autonómicas, entrando España en estado de confinamiento, retrasando esta medida radical, pero necesaria, un tiempo que a posteriori se ha considerado esencial. (12)(13)(14)(15)

1.2. ENFERMEDAD COVID 19

1.2.1. SARS-CoV-2

El virus causante de la COVID-19 se designó según la OMS y el Comité Internacional de Taxonomía de Virus (ICTV, por sus siglas en inglés) SARS-CoV-2. (16) (17)

Este RNA virus es un nuevo betacoronavirus muy emparentado con los conocidos SARS-CoV-1 y MERS-CoV.

El virus utiliza la glicoproteína de la espícula (S) para ingresar en las células huésped humanas, uniéndose con gran afinidad al receptor de la enzima convertidora de angiotensina 2 (ACE2 o ECA2, en terminología anglosajona).

Estos receptores se encuentran predominantemente en el pulmón, aunque también los encontramos en el riñón, el corazón, el tubo digestivo y en el endotelio vascular. (18)(19)(20)

1.2.1.1. SARS-CoV-1 y MERS

En 2002 y 2012, respectivamente, dos coronavirus altamente patógenos de origen zoonótico, el coronavirus del síndrome respiratorio agudo severo (SARS-CoV-1) y el coronavirus del síndrome respiratorio de Oriente Medio (MERS-CoV), surgieron en los

seres humanos y causaron enfermedades respiratorias mortales, lo que hizo de los coronavirus emergentes un nuevo problema de salud pública en el siglo XXI. (20)(21)(22) Como nuevo betacoronavirus, el SARS-CoV-2 comparte un 79% de identidad de secuencia del genoma con el SARS-CoV-1 y un 50% con MERS-CoV²⁴. Sin embargo, está mucho más próximo genéticamente a los coronavirus de los murciélagos que del SARS humano, ya que ciertos genes implicados en la replicación presentan una homología de hasta el 94% con este virus. (23)(24)(25)

Ya a finales del 2018, Cui, J., Li, F. y Shi, ZL. advertían en la revista Nature que, dado el enorme número de coronavirus transportados por diferentes especies de murciélagos, la alta plasticidad en el uso de receptores y otras características como la mutación adaptativa y la recombinación era de esperar una transmisión frecuente entre especies de murciélagos a animales y humanos. (26)

En vista de la experiencia previa con el SARS-CoV-1 y el MERS se predijo la posible afectación primaria del riñón por el SARS-CoV-2, siendo ésta común con la infección por los otros coronavirus. (83)

1.2.2. Fisiopatología

La patogenia de la infección humana por SARS-CoV-2 varía desde síntomas leves hasta insuficiencia respiratoria grave ya que, al unirse a las células epiteliales de las vías respiratorias, la rápida replicación del SARS-CoV-2 en los pulmones puede desencadenar una tormenta de citoquinas causante del síndrome de dificultad respiratoria aguda que se considera la principal causa de muerte en pacientes con Covid-19. (27)(28)(29)

De esta forma, la infección consta de una secuencialidad que aproximadamente se resume de la siguiente manera.

En primer lugar llega el virus al alvéolo, aquí la glicoproteína "Spike1" (S1) del patógeno se une con la proteína de la membrana celular ACE2 y posteriormente la proteasa TMPRSS2 realiza el corte de la proteína S1, permitiendo la endocitosis y la integración del ARN vírico con la maquinaria celular que utilizará para replicarse. (30)(31)

La infestación de macrófagos, neumocitos tipo 2 y del endotelio, generará un efecto llamada que provocará la liberación de citoquinas de las células inflamatorias que están en el torrente circulatorio. A este reclamo responderán los monocitos activados

(neutrófilos) intentando defenderse del agente invasor, para lo que liberan grandes cantidades de enzimas que dañan todavía más las células alveolares.

Secundariamente, el endotelio dañado facilita la filtración de líquido desde el espacio intravascular al alveolo, provocando el edema que, junto con las células inflamatorias, causan el distrés respiratorio manifiesto. Además, el daño ocasionado al endotelio provoca la activación plaquetaria y del sistema de coagulación generando microtrombos. (32)(33)(34).

1.3. AFECTACIÓN RENAL

Como se ha mencionado anteriormente, la enfermedad COVID-19 afecta predominantemente al pulmón, sin embargo, la presencia de receptores ACE2 en el riñón, el estado de hipercoagulabilidad y la afectación endotelial vascular con presencia de microtrombos hacen que el impacto sea multisistémico, causando entre otros, afectación renal. (49)

Como vemos, la afectación renal puede ser causada por múltiples factores patogénicos, que se pueden esquematizar de la siguiente manera:

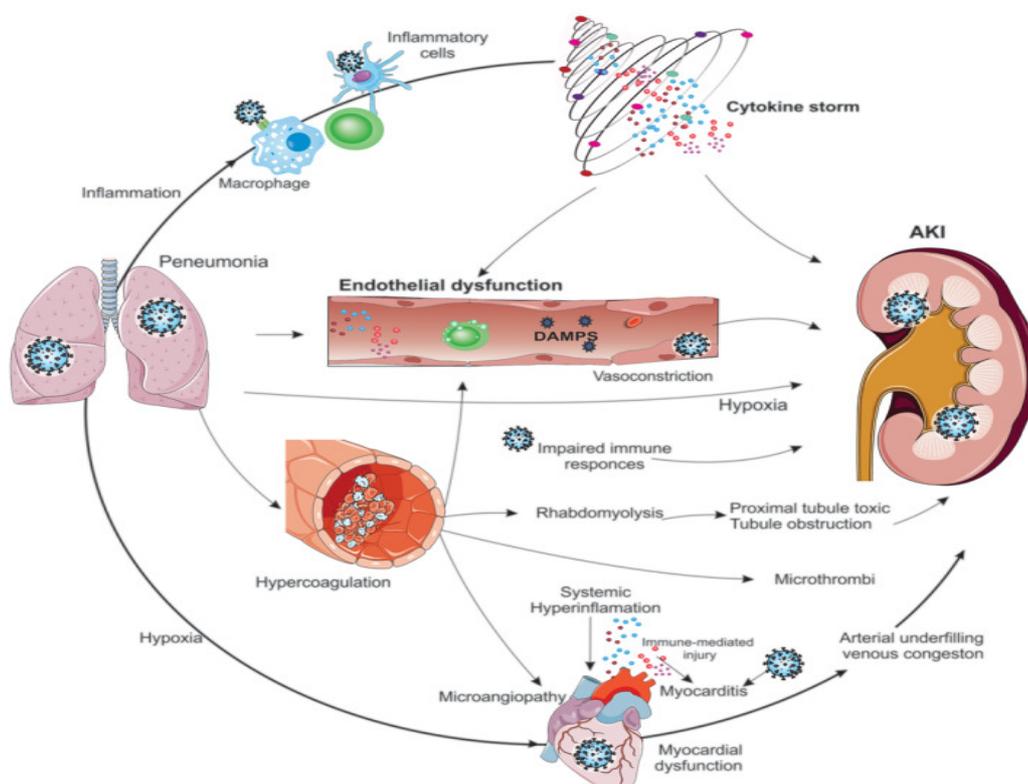


Figura 1. Fisiopatología de la afectación renal en la infección por SARS-CoV-2 (36).

1.3.1. Daño renal directo

La presencia de partículas virales en el epitelio tubular renal que eran morfológicamente idénticas al SARS-CoV-2 y con matrices virales, y otras características del ensamblaje del virus, proporcionan evidencia de una infección directa productiva del riñón por el SARS-CoV-2. Este hallazgo ofrece evidencia de confirmación de que la infección renal directa se produce en el contexto de la IRA en COVID-19. (35)

El riñón expresa más ACE2 que el tejido pulmonar en la membrana apical de los túbulos proximales y, en menor medida, los podocitos expresan ACE2 en los tejidos renales. Por lo tanto, se podría plantear la hipótesis de que el virus entra en la arteriola y los capilares glomerulares e infecta inicialmente las células endoteliales glomerulares. Posteriormente, los podocitos se infectan y el virus entra en el fluido tubular y, en consecuencia, se une a sus receptores en los túbulos proximales con descamación del epitelio tubular y su consecuente obstrucción.

Esta afectación predominantemente tubular hace que sea frecuente el desarrollo de Síndrome de Fanconi, que conduce a graves alteraciones electrolíticas y precede al FRA (Fracaso Renal Agudo). (37)

Por otro lado, en cuanto a la afectación glomerular directa, se ha objetivado glomeruloesclerosis focal y segmentaria colapsante, una lesión que ya se había encontrado en pacientes con otros virus como el VIH. (38)

1.3.2. FRA Prerrenal

Hay varias razones posibles para la reducción de la circulación efectiva y que se precipite un FRA prerrenal. Los pacientes estaban frecuentemente febriles y aproximadamente el 10% de los pacientes tenían al menos un síntoma gastrointestinal (náuseas, vómitos o diarrea), favoreciendo la pérdida de líquidos. Igualmente, la eventual aparición de sepsis también facilita este fenómeno de hipoperfusión renal.

Del mismo modo, algunos casos de FRA se relacionaron con el síndrome cardio-renal. El virus puede atacar directamente al corazón y provocar miocarditis, infarto e insuficiencia cardíaca. Esto afecta al gasto cardíaco y disminuye la perfusión renal. También la neumonía provocada puede causar disfunción ventricular derecha generando congestión venosa que llega a los riñones y compromete, aún más, la perfusión renal. (39)(40)(41)

1.3.3. Regulación negativa de ACE 2

La entrada del virus a las células mediante su unión al ACE2 hace que se reduzca significativamente su expresión. Esto puede tener varias consecuencias negativas como aumentar la gravedad de la enfermedad: cuando la expresión de ACE2 se reduce, hay menos sitios para que el virus se adhiera a las células huésped, lo que puede llevar a que el virus se propague a otras células o a otras partes del cuerpo, pudiendo provocar una enfermedad más grave. Además, puede aumentar el riesgo de complicaciones cardiovasculares: ACE2 es importante en la regulación de la presión arterial y la función cardiovascular, su disminución puede provocar un desequilibrio en el sistema renina-angiotensina-aldosterona, lo que puede aumentar el riesgo de complicaciones cardiovasculares en pacientes con COVID-19. (18)(30)

1.3.4. FRA asociado a la alteración de la respuesta inmune por la infección por SARS-CoV-2

1.3.4.1. FRA en COVID19 inducida por la respuesta citoquímica

En casos de enfermedad severa, una liberación de citoquinas conduce a la destrucción apoptótica de células T, con descenso de CD4 y CD8 y elevación de IL2, IL6, IL10 y TNF-alfa. En todo este proceso, los macrófagos juegan un papel fundamental. El virus entra en el macrófago y presenta antígeno viral a las células T-helper 1 (CD4+ y Th1) que liberan interleucina-12 para desencadenar aún más la activación de la célula Th1. Las células Th1 activadas estimulan a las células B para producir anticuerpos específicos del antígeno y células T-Killer (CD8+ y Tk) para las células dianas que contienen antígeno viral. (42)

Las células T CD8+ tienen un efecto antiviral e inducen, a su vez, su efecto citotóxico directamente o mediante la producción de más citoquinas.

Con toda esta producción citoquímica, la llamada “tormenta de citoquinas”, es responsable de múltiples daños. (43)

En resumen, la tormenta de citoquinas puede contribuir a la FRA en los casos de Covid-19 al cooperar con las células residentes renales y promover la disfunción tubular y endotelial, donde el papel dañino de la IL-6 es más relevante. (44)

Al mismo tiempo, la activación macrofágica sostenida puede precipitar eritro-fagocitosis y anemia, conduciendo a la insuficiencia multiorgánica en el riñón. (36)(45)

1.3.4.2. Activación del complemento

El SARS-CoV-2 activa el sistema de complemento a través de la lectina y vías alternativas. El sistema de complemento produce anafiltoxinas como C3a y C5a. Estas anafiltoxinas se unen a sus receptores específicos y estimulan la histamina, los leucotrienos y las prostaglandinas que conducen a los principales síntomas de hipersensibilidad como enrojecimiento, hipoxia, vasodilatación e hipotensión.

El patrón de daño vascular pulmonar se reproduce con similitud en el riñón provocado por grandes depósitos del componente terminal del complemento C5b-9, C4d.

Por tanto, hoy en día lo que se puede afirmar es que la activación generalizada, principalmente en la etapa final de la cascada del complemento, puede provocar daño en las células endoteliales, trombosis y coagulación intravascular, lo que en última instancia conduce a una insuficiencia orgánica multisistémica en pacientes con COVID-19. (46)(47)(36)

1.3.4.3. Hipercoagulabilidad

Siguiendo desde el complemento, sabemos que las vías de activación del complemento y procoagulación pueden estimularse mutuamente. En la mayoría de los pacientes graves con Covid-19, la actividad de la coagulación aumenta y, por consiguiente, el consumo de factores de coagulación, dando lugar a una trombosis microvascular. (48)

Asimismo, son muchos otros los factores que intervienen en el desarrollo de hipercoagulabilidad durante la infección por COVID-19, lo que generará trombosis pudiendo precipitar IRA. Así, encontramos la activación de macrófagos, el inicio de la tormenta de citocinas, la hiperferritinemia, la liberación de proteínas moleculares asociadas al daño y la activación de factores de coagulación. (49)

1.3.4.4. Rabdomiolisis

Hay varias teorías que podrían explicar el mecanismo por el que se produce rabdomiolisis en la infección por SARS-CoV-2 que puede producir IRA. Encontramos la invasión viral directa del tejido muscular, la tormenta de citocinas, toxinas virales circulantes, los

estados de hipoxia e hipercoagulabilidad y el efecto de algún fármaco como la hidroxiclороquina y el oseltamivir. (50)(51)

1.3.5. FRA asociada a la interacción pulmón-riñón

Los pacientes con lesión pulmonar aguda tienen un mayor riesgo de FRA por cambios hemodinámicos, hipoxia y presencia de citocinas inflamatorias.

Estas últimas generan un daño bidireccional pulmón-riñón debido a que el epitelio tubular renal lesionado promueve la regulación positiva de IL-6, esta a su vez podría mejorar las células Th17 productoras de IL-17. En este caso, IL-17 e IL-6 promueven sinérgicamente la persistencia viral al obstaculizar la defensa del huésped, además de estar relacionadas con mayor permeabilidad alveolocapilar y hemorragia pulmonar, vinculadas al desarrollo del SDRA que también puede causar hipoxia de la médula renal, daño complementario a las células tubulares. (52)(49)

Igualmente se ha establecido una fuerte relación entre FRA e insuficiencia respiratoria. (53)

1.3.6. Sepsis

La diseminación del SARS-CoV-2, la patogénesis inmune causada por la tormenta sistémica de citoquinas y las disfunciones de la microcirculación juntas conducen a la sepsis viral, asociada con un mayor riesgo de fallo orgánico y de IRA. (54)

1.3.7. Fibrosis renal post covid-19

Como hemos visto el SARS-CoV-2 puede infectar directamente las células renales, en muestras de autopsias se ha demostrado un aumento de la fibrosis intersticial tubular renal. Además, se ha comprobado esta fase fibrótica causada por el virus mediante la infestación directa con SARS-CoV-2 de organoides renales pluripotentes derivados de células madre humanas.

Estos hallazgos pueden explicar tanto la lesión renal aguda como el desarrollo de enfermedad renal crónica en pacientes con COVID-19 a largo plazo. (55)

2. OBJETIVOS

- Realizar un estudio retrospectivo, longitudinal, observacional y descriptivo.

- Analizar los casos de pacientes que, con neumonía grave por Sars-CoV-2, desarrollaron fracaso renal agudo (FRA) durante un año en la Unidad de Reanimación del Hospital Universitario Basurto.
- Estudiar los posibles factores demográficos, clínicos y analíticos asociados al desarrollo del FRA.
- Comparar la mortalidad en los pacientes con COVID-19 que desarrollaron fracaso renal agudo con los que no lo desarrollaron.
- Investigar asociaciones entre FRA y los diversos tratamientos utilizados.

3. MATERIAL Y MÉTODOS

3.1. ESTRATEGIA DE BÚSQUEDA

Con el objetivo de solventar las cuestiones planteadas en primer lugar se revisó la página web de la Sociedad Española de Nefrología “Nefrologíaaldía.org”, examinando toda aquella información relacionada con el COVID-19, la primera ola, y el desarrollo de la pandemia. De aquí destacamos el manual de Martín de Francisco, AL. Nefrología y Covid-19: la pandemia que nos cambió el mundo (90), que ha sido la principal fuente utilizada, con información valiosa y perspectivas útiles para abordar la investigación de manera rigurosa.

En segundo lugar, con el propósito de incorporar información sobre las últimas novedades acerca de la enfermedad en relación con la nefrología, se realizó una búsqueda bibliográfica y sistemática en la base de datos PubMed especializada en ciencias de la salud.

Se diseñó la estrategia de búsqueda utilizando las siguientes palabras clave o keywords en “Medical Subject Headings” (MeSH) tesoro o vocabulario controlado con los descriptores utilizados en la base de datos:

- “Acute kidney failure” → seleccionamos las opciones: *Do not include terms found below this term in the MeSH hierarchy* y *Restrict to MeSH major topic*, de manera que se obtengan resultados exactos excluyendo los términos de la jerarquía inferior del tesoro.

- “COVID-19” → seleccionamos la opción: *Do not include terms found below this term in the MeSH hierarchy y Restrict to MeSH major topic.*

Utilizamos el operador booleano “AND” para combinar ambos términos en la búsqueda y obtenemos el siguiente “Search Builder” como resultado:

"COVID-19"[Majr:NoExp] AND "Acute Kidney Injury"[Majr:NoExp]

Se consiguieron de esta manera 577 artículos científicos. Se acotó la sentencia de búsqueda con nuevos descriptores, por un lado “Systematic Review” y “Meta-Analysis” puesto que serán los que nos proporcionen una visión más global del tema en cuestión y, por otro lado, aplicamos un filtro de los últimos cinco años “Last 5 years” para obtener información relevante y lo más actualizada posible.

Una vez incorporados estos nuevos filtros se obtuvieron 28 resultados. De estos se excluyeron un total de 10 artículos por centrarse específicamente en población pediátrica, en población receptora de trasplante de riñón, en sintomatología urológica, en marcadores y fármacos que no he analizado en mi estudio o por considerarse de baja calidad.

También se decidió incluir en el corpus bibliográfico algunos estudios relevantes que aparecen citados o relacionados en las publicaciones revisadas, y se completó la estrategia de búsqueda con otras entidades referentes y de gran prestigio, con reconocimiento internacional en el tema propuesto, entre las que se encuentran:

- American Society of Nephrology (ASN)
- World Health Organization (WHO) y
- Sociedad Española de Nefrología (SEN)

Finalmente, se realizó la recogida de datos de la muestra seleccionada para su siguiente análisis e interpretación. Los datos necesarios para el desarrollo de la investigación fueron cuidadosamente seleccionados en función de su posible relevancia según la evidencia encontrada previamente, estos se encuentran en las historias clínicas de la base de datos de las interconsultas realizadas a nefrología desde la Unidad de Reanimación.

Para garantizar el completo anonimato de los pacientes, los datos extraídos fueron anonimizados por parte del tutor, siendo este quién accedió a la información personal de salud de los sujetos a estudio y asignó un código identificador artificial. De esta forma el

estudiante únicamente tuvo acceso a los datos médicos relevantes y no a la información personal identificatoria de los pacientes.

3.2. DISEÑO DEL ESTUDIO

Estudio retrospectivo, longitudinal, observacional y descriptivo. Se analizaron los casos de neumonía grave por SARS-CoV-2 en pacientes ingresados en Unidad de Reanimación que desarrollaron FRA en un hospital terciario entre el periodo de marzo de 2020 a diciembre de 2020.

3.2.1. Población de estudio

Pacientes adultos ingresados en la Unidad de Reanimación por neumonía grave por SARS-CoV-2. Se usó la base de datos de interconsultas de Nefrología.

3.2.2. Criterios de inclusión

Totalidad de los pacientes ingresados en Unidad de Reanimación por neumonía grave secundaria a infección por COVID-19

3.2.3. Criterios de exclusión

Aquellos pacientes que ingresaron por infección respiratoria grave, pero que no se constató mediante PCR la infección por COVID-19. Del total de 83 pacientes estudiados tan solo dos de ellos fueron excluidos.

3.2.4. Variables

3.2.4.1. Datos demográficos

Edad (en el momento de la recogida de datos)

Sexo

Días de ingreso

3.2.4.2. Comorbilidades previas

Presencia de obesidad

Hipertensión arterial

Diabetes mellitus

3.2.4.3. Tratamiento farmacológico del paciente de forma previa

IECAs: Variable cualitativa (SI/NO estaba en tratamiento con este fármaco previamente). Son fármacos que inhiben el sistema renina-angiotensina-aldosterona y que se utilizan para tratar la hipertensión arterial. Pueden producir disminución del filtrado glomerular.

ARA-II: Variable cualitativa (SI/NO estaba en tratamiento con este fármaco previamente). Son fármacos que inhiben el sistema renina-angiotensina-aldosterona y que se utilizan para tratar la hipertensión arterial. Pueden producir disminución del filtrado glomerular.

Inmunosupresores: Variable cualitativa (SI/NO estaba en tratamiento con este fármaco). Fármacos que se utilizan, por lo general en enfermedades sistémicas y que causan inmunodepresión, de tal forma que los pacientes son más sensibles a sufrir infecciones.

3.2.4.4. Tratamiento farmacológico del paciente durante el ingreso

Lopinavir/Ritonavir: Variable cualitativa (SI/NO se trató con este fármaco). Es un medicamento antirretroviral que pertenece al grupo de los llamados inhibidores de la proteasa. Se utiliza en VIH y se propuso como tratamiento para infección por COVID de forma inicial.

Interferón: Variable cualitativa (SI/NO se trató con este fármaco). Sustancia que ayuda al sistema inmunitario a combatir infecciones y cáncer. Se propuso como tratamiento para infección por COVID de forma inicial.

Hidroxicloroquina: Variable cualitativa (SI/NO se trató con este fármaco). Fármaco antimalárico. También se utiliza en enfermedades inmunes. Se mostró eficaz contra el SARS-CoV-2 en estudios in vitro, pero no en humanos.

Tocilizumab: Variable cualitativa (SI/NO se trató con este fármaco). Agente inmunosupresor, inhibidor de la IL-6 autorizado para el tratamiento de la artritis reumatoide y del síndrome de liberación de citoquinas tras tratamiento con CART. Se ha empleado para frenar la fase inflamatoria en pacientes con enfermedad por SARS-CoV-2.

Vasoactivos: Variable cualitativa (SI/NO se trató con este fármaco). Noradrenalina y adrenalina. Fármacos utilizados en shock séptico con finalidad de mejorar la tensión arterial y la perfusión.

3.2.4.5. Datos clínicos y analíticos

Creatinina: su determinación en sangre, que también es de rutina, nos sirve para valorar la función renal. Consideraremos el rango normal de la Cr sérica de 0,8-1,3 mg/dl en el hombre y 0,6-1,0 mg/dl en la mujer. La Cr comienza a aumentar cuando el FG desciende un 50%. En fases avanzadas, pequeños cambios del FG provocan aumentos importantes de la Cr sérica. A partir de la cifra de creatinina, con una fórmula, se determina el filtrado glomerular. Variable cuantitativa. Variable predictora.

ERC (Enfermedad Renal Crónica): se define como la presencia de una alteración estructural o funcional renal (sedimento, imagen, histología) que persiste más de 3 meses, con o sin deterioro de la función renal; o un filtrado glomerular (FG) < 60 ml/min/1,73 m² sin otros signos de enfermedad renal. Las guías KDIGO han introducido a los pacientes trasplantados renales, independientemente del grado de fallo renal que presenten. (1)

CKD-EPI (Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration): da nombre a la ecuación que se utiliza para estimar el filtrado glomerular (FG) a partir de diferentes variables como son la creatinina sérica, la edad, el sexo y la raza. (4)

FRA (Fracaso Renal Agudo): síndrome clínico, secundario a múltiples etiologías, que se caracteriza por un deterioro brusco de la función renal, cuya expresión común es un aumento de la concentración de los productos nitrogenados en sangre, con/sin disminución del volumen urinario. (2)

AKIN (Acute Kidney Injury Network): es la nueva clasificación de gravedad del fracaso renal agudo:

- I. Aumenta la creatinina 1,5 veces la basal o 0,3 mg/dl; o una disminución de la diuresis de 0,5 ml/kg/h en 6 horas.
- II. La creatinina basal aumenta 2 veces o disminuye la diuresis 0,5 ml/kg/h durante 12 horas.

- III. Aumenta 3 veces la creatinina basal, aumenta 0,5 mg/dl si se encuentra por encima de 4 mg/dl o estar 24h sin orinar. (3)

HDFVVC: hemodiafiltración veno-venosa continua. Terapia sustitutiva renal continua que se utiliza en fallo renal severo y que es la opción de elección en paciente críticos e inestables por su mayor tolerancia.

ECMO: oxigenación con membrana extracorpórea. Técnica de cuidados intensivos que ayuda a la oxigenación de la sangre temporalmente cuando otras medidas de soporte vital no han sido efectivas

3.2.5. Diseño del análisis estadístico

Los datos se presentarán como media y desviación estándar en el caso de que se trate de variables continuas y cumplan con los criterios de una distribución normal; si no es así se reportarán además la mediana y el rango intercuartil. Para la descripción de las variables categóricas u ordinales se utilizará el recuento y las proporciones.

Las diferencias entre grupos se contrastaron mediante la prueba de la Chi² para variables dependientes categóricas y, T de Student o U de Mann-Whitney para variables dependientes cuantitativas, según procediera en función de la prueba de Kolmogórov-Smirnov.

Se utilizará un nivel de confianza del 95% y un nivel de significación de $p < 0,05$, y los programas estadísticos SPSS 23 para el análisis de los datos.

3.2.5.1. Tamaño de la muestra

El número total de pacientes que se va a incluir en el estudio es 81 pacientes, que es el número total de pacientes ingresados por COVID-19 en la Unidad de Reanimación durante los meses de marzo a diciembre de 2020.

3.2.5.2. Sesgos y limitaciones del estudio

El número de pacientes es reducido, pero son los primeros pacientes que se atendieron graves y queremos saber cuáles fueron las posibles causas de realizar fracaso renal y si el hecho de presentar fracaso renal conlleva un peor pronóstico.

3.2.5.3. Aspectos éticos y confidencialidad de los datos

Este estudio cuenta con la aprobación previa del Comité de Ética de la Investigación de la OSI Bilbao Basurto. (Anexo I)

4. RESULTADOS

Las características de los pacientes estudiados fueron las siguientes en cuanto al sexo y edad, contando con un 61,7% de hombres y un 38,3% de mujeres, y una media de edad de 63,09 años \pm 11,21 (Mínima 33; Máxima 81).

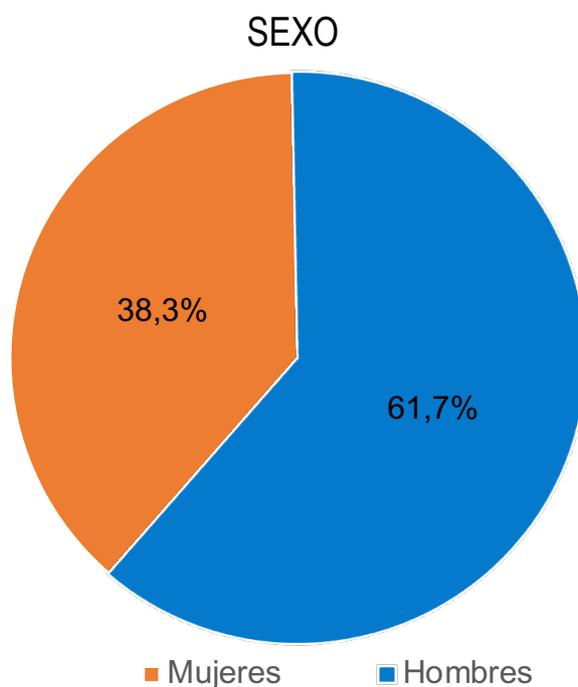


Figura 2. Representación porcentual de hombres y mujeres en nuestra muestra. Se observa que el 61,7% de los participantes son hombres, mientras que el 38,3% restante son mujeres.

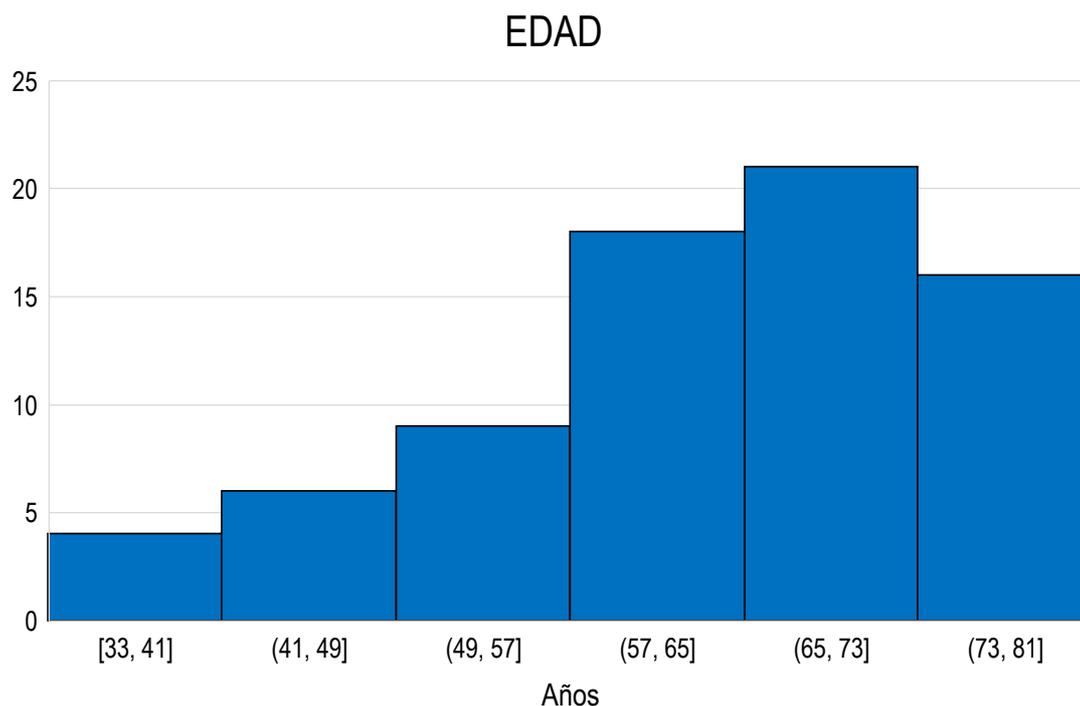


Figura 3. Distribución de edad en nuestra muestra. Se observa una media de edad de 63,09 años con una desviación estándar de $\pm 11,21$ años. La edad mínima registrada fue de 33 años, mientras que la edad máxima fue de 81 años.

La media de días de ingreso en el servicio de reanimación fue de 14,99 días $\pm 13,68$ (Mínimo 2; Máximo 75) y una mediana de 10 días.

En cuanto a la presencia de factores de riesgo cardiovascular, un porcentaje no desdeñable presentaba obesidad, diabetes e hipertensión. El 28,4% de los pacientes eran obesos, el 22,2% eran diabéticos y un dato alarmante fue que casi la mitad de los pacientes eran hipertensos previos (46,9%).

En este estudio nos ha parecido interesante conocer el número de pacientes que presentaban Enfermedad Renal Crónica (ERC) de forma previa al ingreso, siendo un 23,5%.

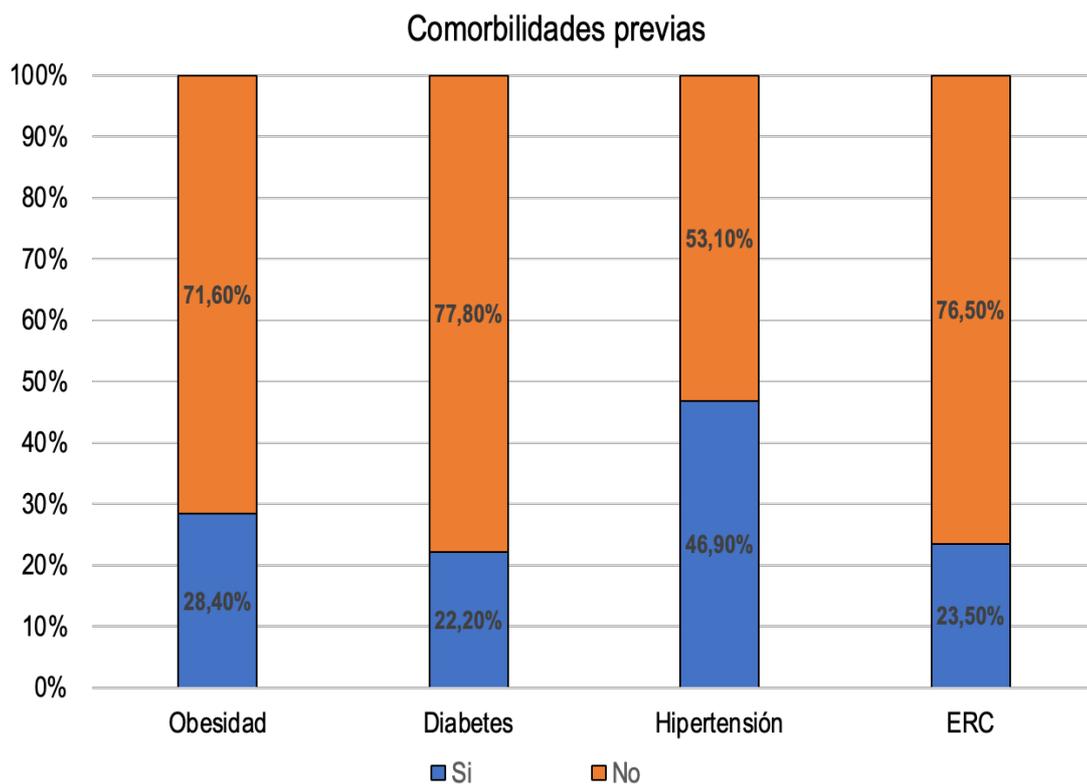


Figura 4. Se representa la prevalencia de diversas comorbilidades previas al ingreso. El 28,4% de los pacientes eran obesos, el 22,2% eran diabéticos y casi la mitad de los pacientes eran hipertensos previos (46,9%). Además, se observa que un 23,5% de los pacientes presentaban enfermedad renal crónica de forma previa al ingreso.

Hemos querido conocer el número de pacientes hipertensos que, de forma previa al ingreso, tomaban IECA y ARA-II, constatamos que el 17,3% tomaban IECAS; y hasta un 24,1% tomaban ARA-II.

IECA / ARA II previos al ingreso

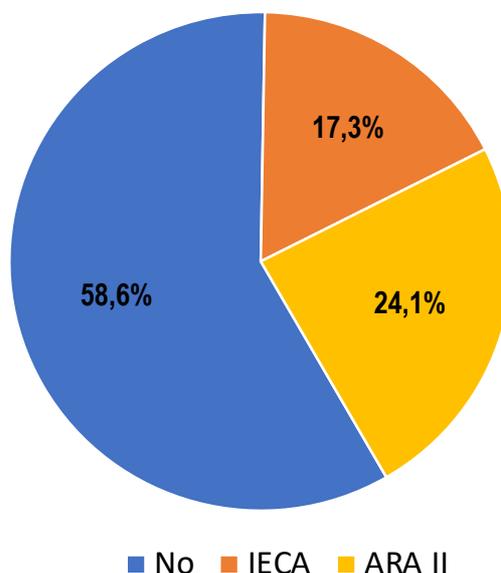


Figura 5. Se muestra la proporción de pacientes que tomaban inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina (IECA) y antagonistas de los receptores de angiotensina II (ARAII) de forma previa al ingreso en el hospital. De acuerdo con los resultados obtenidos, el 17,3% de los pacientes tomaban IECA y hasta un 24,1% tomaban ARAII.

El empleo de fármacos inmunosupresores previamente al ingreso fue mínimo, un 6,25%. En cuanto al tratamiento farmacológico recibido en el servicio de reanimación un 59,3% de los pacientes fueron tratados con corticoide, la inmensa mayoría, un 96,3%, recibió tratamiento antimicrobiano al ingreso, casi la mitad, un 42%, fueron tratados con tratamiento antimalárico (hidroxicloroquina) y solo un 16% de los pacientes se trató con antirretrovirales (lopinavir/ritonavir).

Con relación al interferón lo recibieron un 23,5% de los pacientes y tan solo, un 11,1%, tomaron el tocilizumab.

Los fármacos vasoactivos fueron requeridos en un porcentaje considerable de los pacientes alcanzando la cifra del 80,2%, porcentaje coincidente con los que requirieron ventilación invasiva. Por el contrario, la ECMO y la HDFVVC tan solo fueron empleadas en el 6,2% y 7,4% respectivamente de los pacientes.

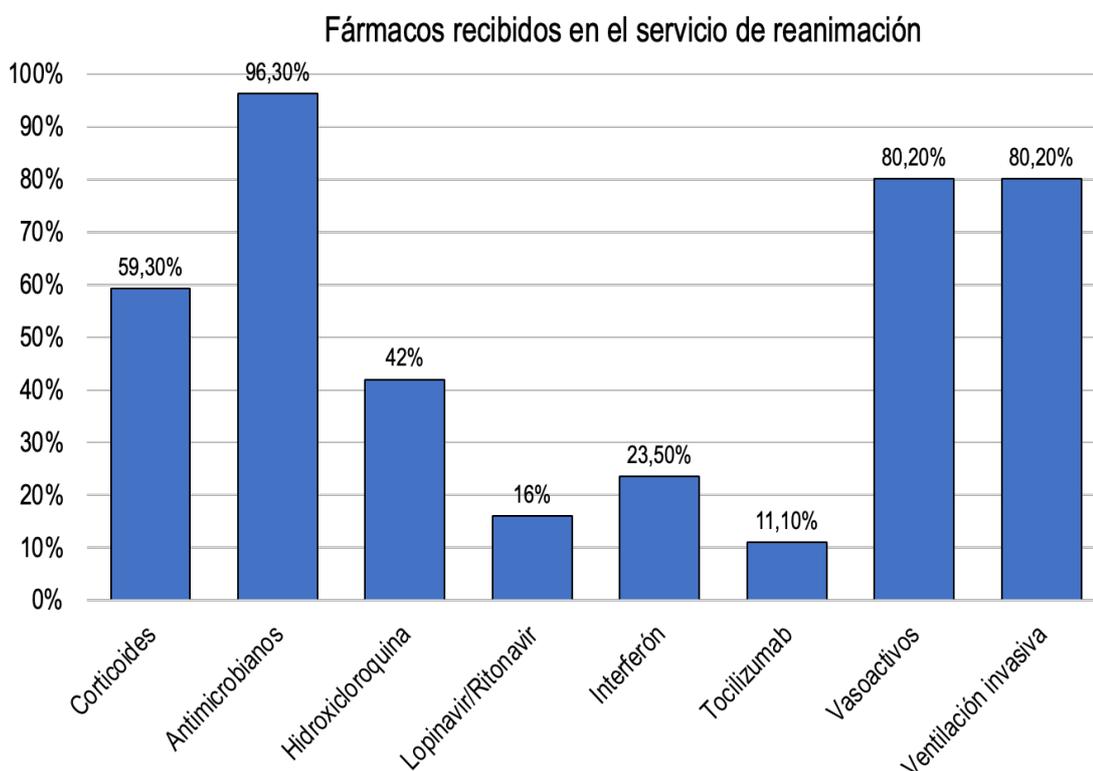


Figura 6. Se presentan los diferentes tratamientos farmacológicos y terapias empleados en los pacientes ingresados en el servicio de reanimación. Se observa que el empleo de fármacos inmunosupresores previamente al ingreso fue mínimo (6,25%). Durante su estancia en el servicio de reanimación, un 59,3% de los pacientes recibieron tratamiento con corticoide, un 96,3% recibió tratamiento antimicrobiano, un 42% fueron tratados con hidroxicloroquina y solo un 16% recibió tratamiento con antirretrovirales (lopinavir/ritonavir). El interferón se administró a un 23,5% de los pacientes, mientras que solo un 11,1% recibió tocilizumab. Se observa que los fármacos vasoactivos fueron requeridos en un porcentaje considerable de los pacientes (80,2%), al igual que la ventilación invasiva. Sin embargo, la ECMO y la HDFVVC solo se emplearon en el 6,2% y 7,4% de los pacientes, respectivamente.

Referente al desarrollo de disfunción hepática hablamos de un 42% del total, y la presencia de coinfección bacteriana en un 30,9%.

Tuvimos en cuenta los parámetros analíticos creatinina, LDH máxima, PCR máxima, lactato, dímero D, pO₂/fiO₂ min, linfocitos mínimos con las siguientes distribuciones muestrales:

- Creatinina máxima: la media fue de 2,17 mg/dL ± 2,20 (Mínima 0,24; Máxima 10,14)

- LDH máxima: la mediana fue de 603,50 U/L (Q1=474,00 / Q3=745,50)
- PCR máxima: la media fue de 260,22 mg/L \pm 154,72 (Mínima 0,99; Máxima 689,67)
- Lactato: la media fue de 3,6 mmol/L \pm 1,48 (Mínimo 1,1; Máximo 10,5)
- Dímero D: la mediana 5220 ng/mL (Q1=2330,00 / Q3=17685,00)
- pO₂/fiO₂ min: la media fue de 100,80 \pm 62,36 (Mínima 46; Máxima 388)
- Linfocitos mínimos: la mediana fue de 450 linfocitos/ μ L (Q1= 282 / Q75=722)

El porcentaje de pacientes fallecidos fue del 27,2%.

A continuación, se describe la relación entre los posibles factores asociados al desarrollo de FRA. Con una $p=0,142$, no hubo diferencia significativa en el desarrollo de FRA entre hombres y mujeres.

La asociación entre edad (media de 63,09) y FRA no fue estadísticamente significativa ($p=0,084$). El número de días de ingreso es estadísticamente significativo en su relación con FRA con una $p=0,022$.

Prosiguiendo con la relación entre FRA y los factores de riesgo cardiovascular (obesidad, diabetes e hipertensión), encontramos que tanto la obesidad como la diabetes y la HTA fueron no significativas con unas $p=0,161$, $p=0,561$ y $p=0,203$ respectivamente.

Sin embargo, sí que fue estadísticamente significativa la presencia de ERC previa y el desarrollo de FRA ($p=0,012$). La relación entre IECA y FRA no fue estadísticamente significativa ($p=0,257$) mientras que la relación entre ARAII y FRA sí, con una $p=0,029$.

| VARIABLES ESTUDIADAS EN RELACIÓN CON EL DESARROLLO DE FRA | VALOR P | INTERPRETACIÓN DE LA RELACIÓN ENTRE VARIABLES |
|--|------------------------------|--|
| Sexo | p=0,142 | No hay asociación estadísticamente significativa |
| Edad | p=0,084 | No hay asociación estadísticamente significativa |
| Días de ingreso | p=0,022 | Asociación positiva |
| Obesidad | p=0,161 | No hay asociación estadísticamente significativa |
| Diabetes | p=0,561 | No hay asociación estadísticamente significativa |
| Hipertensión | p=0,203 | No hay asociación estadísticamente significativa |
| ERC | p=0,012 | Asociación positiva |
| IECA | p=0,257 | No hay asociación estadísticamente significativa |
| ARA II | p=0,029 | Asociación positiva |
| Fármacos inmunosupresores | Solo 5 pacientes los tomaron | - |
| Corticoide | p=0,001 | Asociación negativa |
| Antimicrobiano | p=0,091 | No hay asociación estadísticamente significativa |
| Hidroxicloroquina | p<0,001 | Asociación positiva |
| Lopinavir/Ritonavir | p=0,763 | No hay asociación estadísticamente significativa |
| Interferón | p=0,016 | Asociación positiva |

| | | |
|-------------------------------|------------------|--|
| Tocilizumab | p=1 | No hay asociación estadísticamente significativa |
| Fármacos vasoactivos | p<0,001 | Asociación positiva |
| Ventilación invasiva | p<0,001 | Asociación positiva |
| ECMO | Solo 5 pacientes | |
| HDFVVC | p=0,683 | No hay asociación estadísticamente significativa |
| Disfunción hepática | p<0,001 | Asociación positiva |
| Coinfección bacteriana | p=0,004 | Asociación positiva |
| LDH máxima | p=0,08 | No hay asociación estadísticamente significativa |
| PCR máxima | p=0,002 | Asociación positiva |
| Lactato | p=0,058 | No hay asociación estadísticamente significativa |
| Dímero D | p=0,596 | No hay asociación estadísticamente significativa |
| pO2/fiO2 min | p=0,003 | Asociación negativa |
| Linfocitos mínimos | p=0,009 | Asociación negativa |
| Fallecimiento | p=0,002 | Asociación positiva |

Tabla 1. Se presentan las variables estudiadas en relación con el desarrollo de FRA. Se muestra el valor p obtenido en el análisis estadístico y se indica la interpretación de la relación entre las variables. Se considera que hay una asociación estadísticamente significativa cuando el valor p es menor que 0,05. Se concluye que no hay asociación estadísticamente significativa cuando el valor p es mayor o igual a 0,05. Se indica si la asociación es positiva o negativa en base al análisis estadístico.

Tan solo un paciente de los 5 que tomaban tratamiento inmunosupresor de forma previa al ingreso desarrolló FRA.

En cuanto al tratamiento farmacológico recibido en el Servicio de Reanimación encontramos que el empleo precoz de tratamiento corticoideo estaba asociado a un menor desarrollo de FRA ($p=0,01$). Sin embargo, en aquellos pacientes que recibieron interferón o hidroxiclороquina ocurrió lo contrario, relacionándose de forma significativa con una mayor incidencia de FRA ($p=0,016$ y $p<0,001$ respectivamente). Por otro lado, no hubo diferencias estadísticamente significativas en cuanto al desarrollo de FRA en pacientes que recibieron tratamiento con antimicrobianos, antirretrovirales o tocilizumab.

Existe una clara asociación entre el uso de fármacos vasoactivos y el desarrollo de FRA ($p<0,001$), así como de fallecimientos ($p=0,003$). Los resultados fueron similares en los pacientes que requirieron ventilación invasiva tanto en el desarrollo de FRA ($p<0,001$) como en el de exitus ($p=0,003$). Solo 5 pacientes requirieron traslado a otro centro para tratamiento con ECMO.

Por otro lado, la asociación entre desarrollo de disfunción hepática y FRA fue estadísticamente significativa con una $p<0,001$ y también hubo asociación entre FRA y aquellos pacientes que presentaron coinfección bacteriana $p=0,004$.

En cuanto a los parámetros analíticos la LDH máxima, el lactato y el dímero D no fueron estadísticamente significativos en su relación con FRA ($p=0,08$, $p=0,058$ y $p=0,596$ respectivamente). Además, la PCR máxima ($p=0,002$) y los linfocitos mínimos ($p=0,009$) sí que lo fueron, siendo mayor la incidencia de FRA en aquellos pacientes con valores más altos de PCR y en aquellos con menor recuento de linfocitos. En cambio, la relación de pO_2/fiO_2 mínima y FRA, que también fue estadísticamente significativa ($p=0,003$), nos sugiere que cuanto mayor eran las cifras de la pO_2/fiO_2 mínima, menor era la incidencia de FRA.

Existe asociación estadísticamente significativa entre FRA y fallecimiento con una $p=0,002$.

5. DISCUSIÓN

Analizando nuestros resultados y comparándolos con la evidencia científica publicada, encontramos que a pesar de que la mayoría de los pacientes estudiados eran hombres (61,7% frente a 38,3% de mujeres), no hubo diferencias significativas en cuanto al desarrollo de FRA. Sin embargo, en revisiones como la de Bratislava Medical Journal 2022 y Frontiers in Public Health se establece el sexo masculino como un posible factor de riesgo significativo en la incidencia de FRA en pacientes con COVID-19. (56)(57)

En relación con la edad, en contra de lo que se podría esperar, en nuestro estudio no hubo una asociación significativa a diferencia de lo consultado en la literatura científica, en la que la correlación es directamente proporcional, a más edad, más riesgo de FRA, y también más riesgo de SDRA, fallo hepático, shock y afectación cardíaca. (57)(58) Es importante tener en cuenta al interpretar estos datos que, al tratarse de una situación excepcional, los criterios de ingreso en la Unidad de Reanimación excluían a pacientes que en otro momento, sin tanta saturación y demanda, podrían haberse considerado. Esta difícil decisión de determinar quién sí y quién no iba a ser atendido en la Unidad de Reanimación o en las Unidades de Cuidados Intensivos se fundamentaba en la presencia de ciertos factores de riesgo, comorbilidades o la edad entre otros y, con ello, se establecía un techo terapéutico.

Si valoramos los factores de riesgo cardiovasculares (obesidad, diabetes e hipertensión) ninguno de ellos tuvo una asociación estadísticamente significativa con el desarrollo de FRA en nuestra muestra, no coincidiendo con otras publicaciones en las que sí se establece una relación perjudicial significativa. (56)(57)(59)

Sin embargo, sí que fue estadísticamente significativa la presencia de ERC previa y el desarrollo de FRA ($p=0,012$), concordando con los estudios comparados. (56)(57)

En la revisión sistemática de Sabaghian, T et al. la duración media de la hospitalización por COVID-19 fue de 18 días para los pacientes con FRA y de 13 días para los que no tenían FRA, en nuestro estudio la media total de la muestra fue de aproximadamente 15 días, siendo estadísticamente significativa la relación entre el número de días y FRA como era de esperar. (56)

En la revista *Clinical Journal of the American Society of Nephrology* 2021 y otra de Lee, S.A. et al., en la revista *Nature* del mismo año, se sugiere que el uso de inhibidores del sistema renina-angiotensina-aldosterona son un factor de riesgo adicional para la gravedad del FRA, sin embargo, en la revisión sistemática publicada en la revista *Frontiers* 2022 comentan que estos datos todavía no se han evaluado a nivel de metaanálisis. En nuestro caso, los datos afirman que la relación entre IECA y FRA no fue estadísticamente significativa ($p=0,257$) mientras que la relación entre ARAII y FRA sí, con una $p=0,029$. (57) (60)(63) Estos fármacos regulan al alza la ACE2, lo que podría aumentar la capacidad del virus para entrar en las células facilitando así la infección por SARS-COV-2 e incrementando su gravedad (61). Por otro lado, es interesante constatar, como dicen en una publicación de 2022 de la *Journal of the American Heart Association* que, aunque es fundamental tener en cuenta el riesgo de desarrollar FRA en pacientes hospitalizados, los beneficios cardiovasculares de estos fármacos son abrumadores y no parece haber un mayor riesgo de lesión renal aguda en pacientes ambulatorios, que es donde se maneja la gran mayoría de los pacientes COVID-19 (64).

Relacionado con los tratamientos farmacológicos empleados durante el ingreso Liao, Z. M., Zhang, Z. M., & Liu, Q. (2022) afirman en su revisión sistemática y metaanálisis que no hay pruebas suficientes para concluir que el uso de hidroxiclороquina/cloroquina está asociado con un mayor riesgo de FRA o un aumento de la creatinina. (62). Sin embargo, los datos obtenidos en nuestro análisis estadístico afirman que los pacientes que recibieron hidroxiclороquina tuvieron una mayor incidencia de FRA de forma estadísticamente significativa ($p<0,001$).

En contraposición, el uso de corticoides en el servicio de reanimación se ha asociado a un menor desarrollo de FRA ($p=0,01$) coincidiendo con el ensayo RECOVERY en el que afirman que los pacientes que recibieron dexametasona tenían menos probabilidades que los del grupo control de recibir terapia renal sustitutiva, sugiriendo un efecto protector de los corticoides en el riñón (65). Si cotejamos la dosis administrada entre los pacientes con COVID-19 e hipoxemia grave, utilizando 12 mg/d de dexametasona, y la comparamos con los pacientes que recibieron 6 mg/d de dexametasona podemos constatar que no hay lugar a una diferencia estadísticamente significativa de más días de vida sin

soporte vital a los 28 días. Aunque es posible que el ensayo no haya tenido la profundidad suficiente para identificar una diferencia significativa. (70)

El uso de interferón reflejó una asociación estadísticamente significativa con el desarrollo de FRA en los pacientes de nuestro estudio. Este valor puede estar sesgado, ya que los pacientes que recibían interferón eran los más graves, lo cual puede conllevar de por sí una mayor incidencia de FRA. La literatura ha demostrado que no existe ni mejoría clínica ni aumento de la supervivencia en aquellos pacientes que recibieron interferón, pero tampoco supone un empeoramiento importante de los resultados en pacientes con COVID-19 grave. (32)

A pesar de estos datos, es justificado tener precaución dado que los interferones son mediadores bien conocidos de la lesión glomerular, el IFN α y el IFN β ejercen efectos destacados sobre las células epiteliales parietales y los podocitos, promoviendo la pérdida de podocitos y facilitando la glomerulosclerosis. (69)

En cuanto al uso de antirretrovirales inhibidores de la proteasa, Lopinavir/Ritonavir en nuestro caso, y su asociación con desarrollo de FRA, no se obtuvo un resultado estadísticamente significativo. El estudio RECOVERY publicado en la revista The Lancet, recoge que entre los que no estaban en diálisis renal o hemofiltración en la aleatorización, el número de pacientes que requirieron este tratamiento en un plazo de 28 días fue similar entre los dos grupos 66 [4%] de 1588 pacientes en el grupo de Lopinavir-Ritonavir frente a 140 [4%] de 3348 pacientes en el grupo de atención habitual. (66)

Continuando con el uso de antimicrobianos tampoco encontramos hallazgos estadísticamente significativos en su relación con el desarrollo de FRA en nuestra muestra. La evidencia consultada afirma que en los pacientes ingresados en el hospital por COVID-19, tampoco se encuentran diferencias significativas en los resultados clínicos de necesidad de diálisis renal o hemofiltración, en aquellos pacientes que fueron tratados con antibióticos. (67)

El empleo de tocilizumab no supuso una diferencia estadísticamente significativa en relación con el desarrollo de FRA en nuestra muestra. Sin embargo, en el estudio RECOVERY sí que la aplicación de tocilizumab redujo el uso de hemodiálisis o

hemofiltración (6% frente al 8%, RR 0,72 (0,58-0,90) $p=0,0046$) entre aquellos que no recibieron hemodiálisis o hemofiltración en la aleatorización. (68) Los ensayos aleatorios que se publicaban en los comienzos de la pandemia mostraron resultados mixtos en pacientes con diversos grados de gravedad de la enfermedad por Covid-19, así como en poblaciones con antecedentes diferentes. Esto se puede explicar si probamos que no se tenía experiencia con el uso de este fármaco, por lo tanto, en algunos pacientes se administró fuera de la indicación más apropiada. Más adelante, y gracias a la tremenda inversión científica en el tema, se consiguió determinar en qué situaciones era más efectivo su uso, dando lugar a que aquellos pacientes tratados con tocilizumab tenían más probabilidades de ser dados de alta del hospital en un plazo de 28 días y entre los que no recibieron ventilación mecánica invasiva al inicio, los pacientes a los que se les asignó este fármaco tenían menos probabilidades de alcanzar el punto final compuesto de ventilación mecánica invasiva o muerte. (68) (77)

La asociación positiva entre el uso de fármacos vasoactivos o ventilación invasiva y el desarrollo tanto de FRA como de fallecimiento encontrada en nuestra muestra, concuerda con la evidencia científica hallada. (57)(61)

Cuando una adecuada expansión de volumen no es suficiente para restaurar la presión arterial (PA), se requiere la administración de vasopresores, siendo la noradrenalina (NA) la droga de primera elección. La NA actúa aumentando las resistencias periféricas y la presión arterial sistémica, así como aumentando el gasto cardíaco. Sin embargo, a nivel renal sería vasoconstrictora y por ello su uso ha sido controvertido en pacientes con disfunción renal. No obstante, en situaciones de vasodilatación como el shock séptico, la NA restaura el tono vascular, aumenta la presión arterial media, mejorando así la perfusión renal. Por tanto, el uso de estos fármacos debe ser muy cuidadoso, prestando un interés especial a la evolución de la función renal. (90)

El estudio de Hirsch JS et al. firma que el FRA grave se produjo con mayor frecuencia en una proximidad temporal cercana al momento de la intubación y la ventilación mecánica; la tasa de FRA fue del 89,7% entre los pacientes con ventiladores en comparación con el 21,7% entre otros pacientes; el FRA grave se produjo en el 65,5% de los pacientes con ventiladores en comparación con el 6,7% de los pacientes no ventilados; casi todos los

pacientes que requirieron diálisis estaban en soporte ventilatorio (276 de 285 [96,8%]). (53)

Los mecanismos por los que la ventilación invasiva puede suponer un factor relevante en la aparición de FRA son multifactoriales, consistiendo en que esta puede aumentar la presión en la cavidad torácica, lo que resulta en una reducción del retorno venoso, una disminución del gasto cardíaco y una disminución de la perfusión renal. Además, la ventilación mecánica también puede inducir reacciones proinflamatorias, cambiar el sistema neurohumoral, afectar la filtración glomerular y causar o promover la aparición y el desarrollo de FRA (61)

Hay que considerar que los estudios observacionales pueden sugerir una asociación, pero no una causalidad. Dado que los pacientes con FRA podrían tener una mayor probabilidad de ser ventilados o de que se les prescriban vasopresores, se debe tener precaución al interpretar estos factores de riesgo. (57)

La asociación entre desarrollo de disfunción hepática y FRA fue estadísticamente significativa en nuestra muestra, mientras que en un análisis de meta-regresión se indicó que una complicación importante como es la lesión hepática no afectó significativamente las asociaciones entre la FRA y la gravedad/mortalidad de la enfermedad, lo que indica que la FRA puede ser indicador de pronóstico clínico independiente para los pacientes con COVID-19. (71)

Asociación entre FRA y aquellos pacientes que presentaron coinfección bacteriana $p=0,004$.

Concordando con los datos obtenidos en nuestro estudio, la PCR máxima estaba significativamente elevada en el grupo de progresión en comparación con el grupo de mejora/estabilización (38,9 [14,3, 64,8] frente a 10,6 [1,9, 33,1] mg/L, $U= 1,315$, $P= 0,024$) en un análisis de factores coligados a la progresión de la enfermedad COVID-19 (72), así como se asociaron sus niveles más altos con un tiempo más corto para progresar a casos graves. (73). En otro estudio retrospectivo que además de la PCR, estudió la relación de la LDH y dímero D, se afirma que no solo la PCR, sino que también la LDH fue significativamente más altas en los pacientes que fallecieron respecto de los

supervivientes, mientras que el dímero D no aportó una diferencia significativa. En nuestro análisis ni el dímero D ni el lactato fueron significativos en relación con FRA. (72)(74)

Como en nuestro caso, en muchos estudios no se pedían o no se les daba mucha importancia a los valores de ferritina durante el inicio de la primera ola. Algunas de las primeras publicaciones como la que encontramos en el International Journal of Laboratory Hematology afirmaban en un análisis retrospectivo de 942 pacientes adultos con COVID-19 ingresados en marzo de 2020 en un sistema de salud de la ciudad de Nueva York, los pacientes con COVID-19 que presentaban hiperferritinemia, los niveles elevados de ferritina no eran predictores precisos de los resultados. Sin embargo, más tarde se vio su relevante implicación, afirmando que su estimación temprana podría estimar la gravedad de la infección por COVID ayudando a comprender la intensidad de la enfermedad y mejorar los resultados del tratamiento, además de estar fácilmente disponible y ser relativamente barata. (87)(88)

En relación con los valores de ferritina, los niveles de IL-6 también se vieron en una situación muy parecida en la que al inicio de la pandemia la mayoría de los centros participantes además de no tener la evidencia suficiente de su relevancia, no tenían la posibilidad de medirla. Más tarde se demostró su gran utilidad para el monitoreo y para la predicción de la evolución de la enfermedad. (75)(89)

En nuestro estudio el recuento de linfocitos mínimos se asoció de forma significativa con una mayor incidencia de FRA, coincidiendo con otros estudios donde se identificó la linfopenia en el momento del ingreso con una mayor gravedad y necesidad de ingreso en Unidad de Cuidados Intensivos, pudiendo servir como predictor clínico de la gravedad y del pronóstico. (75)(76)

Como era de esperar, al igual que en nuestra muestra hubo menor incidencia de FRA cuanto mayor eran las cifras de pO_2/fiO_2 mínima, en el estudio publicado en la revista de la Sociedad Española de Medicina Intensiva unos mayores niveles de este parámetro se relacionaban con menor gravedad. (75)

Para finalizar, el desarrollo de FRA y la mortalidad se relacionaron de forma significativa en nuestro estudio, y se ha establecido como predictor independiente de mal pronóstico, asociado con la gravedad de la enfermedad y tasas de mortalidad elevadas en la literatura consultada. (71)(78)(79)(81)(82)(84)(85)

6. CONCLUSIONES

El desarrollo del fracaso renal agudo (FRA) en pacientes con COVID-19 es un tema de gran interés en la investigación médica. Como ya sabemos, el FRA es un predictor independiente de mal pronóstico, que se asocia con la gravedad de la enfermedad y tasas elevadas de mortalidad. La mortalidad de los pacientes que desarrollaron FRA en este trabajo ascendió al 27%, similar a lo estimado en la mayoría de los estudios científicos revisados.

En este trabajo hemos querido conocer cuáles fueron los principales factores de riesgo asociados al desarrollo de FRA, así como saber cuáles fueron los tratamientos que conllevaron un mejor pronóstico renal. No obstante, existen determinadas limitaciones, como puede ser un pequeño tamaño muestral, una selección negativa de los casos más graves (sólo los pacientes ingresados en Servicio de Reanimación) y una falta de unificación de criterios de ingreso en dicha unidad.

Podemos decir qué, aunque no existió una asociación significativa entre la edad, la obesidad, la diabetes y la hipertensión con el desarrollo de FRA, hemos encontrado que la presencia de enfermedad renal crónica (ERC) preexistente se relaciona significativamente con el desarrollo de FRA en este estudio.

Asimismo, el uso previo de ARA- II se ha relacionado significativamente con el desarrollo de FRA en el estudio, mientras que no se ha encontrado una asociación significativa con el uso de IECA. En cuanto al uso de medicamentos específicos en el tratamiento de COVID-19, ni los antirretrovirales inhibidores de la proteasa, ni antimicrobianos, ni tocilizumab tuvieron una diferencia significativa en el desarrollo de FRA en la muestra analizada. La corticoterapia fue el único tratamiento que se relacionó con un menor desarrollo de FRA en pacientes COVID.

Se ha observado que el uso de fármacos vasoactivos o ventilación invasiva se asocia con un mayor riesgo de FRA y mortalidad. Además, la disfunción hepática y la coinfección bacteriana también se relacionan con el desarrollo de FRA en la muestra. En términos de biomarcadores, encontramos que los pacientes con niveles más altos de PCR y linfopenia tuvieron una mayor incidencia de FRA en el estudio, lo que se ha visto en otros estudios como un posible predictor de la gravedad y el pronóstico en pacientes con COVID-19. Por otro lado, la pO₂/fiO₂ mínima se relacionó inversamente con la gravedad de la enfermedad y la incidencia de FRA.

Para finalizar debemos manifestar que el escenario de la infección COVID ha cambiado. No sólo ha bajado la incidencia de la enfermedad drásticamente, si no que actualmente disponemos de mayor evidencia científica que permite que los tratamientos estén mejor enfocados. No obstante, no hay que olvidarse de vigilar la función renal en estos pacientes con la finalidad de evitar el fracaso renal agudo (FRA) y las complicaciones que se puedan presentar a largo plazo.

7. BIBLIOGRAFÍA

1. Lorenzo Sellarés V, Luis Rodríguez D. Enfermedad Renal Crónica. En: Lorenzo V., López Gómez JM (Eds). Nefrología al día. ISSN: 2659-2606. Disponible en: <https://www.nefrologiaaldia.org/136>
2. Insuficiencia Renal Aguda [Internet]. Nefrologiaaldia.org. [citado el 12 de octubre de 2022]. Disponible en: <https://www.nefrologiaaldia.org/317>
3. Lin C-Y, Chen Y-C. Acute kidney injury classification: AKIN and RIFLE criteria in critical patients. World J Crit Care Med [Internet]. 2012;1(2):40–5. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.5492/wjccm.v1.i2.40>
4. Montañés Bermúdez R, Bover Sanjuán J, Oliver Samper A, Ballarín Castán JA, Gràcia García S. Valoración de la nueva ecuación CKD-EPI para la estimación del filtrado glomerular. Nefrología [Internet]. 2010 [citado el 12 de octubre de 2022];30(2):185–94. Disponible en: http://scielo.isciii.es/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0211-69952010000200007&lng=es&tlng=es

5. Pneumonia of unknown cause – China [Internet]. Who.int. [citado 14 de octubre de 2022]. Disponible en: <https://www.who.int/emergencies/disease-outbreak-news/item/2020-DON229>
6. Navarro B. Fauci pide a China datos de los científicos de Wuhan [Internet]. La Vanguardia. 2021 [citado 14 de octubre de 2022]. Disponible en: <https://www.lavanguardia.com/internacional/20210605/7506888/fauci-pide-china-datos-cientificos-wuhan.html>
7. García F. El FBI cree que la Covid se originó en una fuga de «un laboratorio controlado por el Gobierno chino» [Internet]. La Vanguardia. 2023 [citado 2 de marzo de 2023]. Disponible en: <https://www.lavanguardia.com/internacional/20230301/8791534/fbi-covid-origen-fuga-laboratorio-china.html>
8. BBC News Mundo. Coronavirus en China: quién era Li Wenliang, el doctor que trató de alertar sobre el brote y de cuya muerte se cumple un año. BBC [Internet]. 4 de febrero de 2020 [citado 16 de octubre de 2022]; Disponible en: <https://www.bbc.com/mundo/noticias-internacional-51371640>
9. Corriere.it. [citado 16 de octubre de 2022]. Disponible en: https://www.corriere.it/cronache/20_gennaio_30/coronavirus-italia-corona-9d6dc436-4343-11ea-bdc8-faf1f56f19b7.shtml
10. Notas de Prensa [Internet]. Gob.es. [citado 16 de octubre de 2022]. Disponible en: <https://www.sanidad.gob.es/gabinete/notasPrensa.do?metodo=detalle&id=5036>
11. Libertad Digital. Seguridad Nacional alertó 11 veces a Sánchez sobre el coronavirus antes del estado de alarma [Internet]. Libertad Digital. 2020 [citado 20 de octubre de 2022]. Disponible en: <https://www.libertaddigital.com/espana/politica/2020-10-05/seguridad-nacional-alerto-11-veces-a-sanchez-sobre-el-coronavirus-antes-del-estado-de-alarma-6666453/>
12. Declaración de la OMS tras superarse los 100 000 casos de COVID-19 [Internet]. Who.int. [citado 20 de octubre de 2022]. Disponible en: <https://www.who.int/es/news/item/07-03-2020-who-statement-on-cases-of-covid-19-surpassing-100-000>
13. ECDC assessment of the COVID-19 situation in Europe as of 2 March 2020 [Internet]. European Centre for Disease Prevention and Control. 2020 [citado 20 de octubre de 2022].

- 2022]. Disponible en: <https://www.ecdc.europa.eu/en/news-events/ecdc-assessment-covid-19-situation-europe-2-march-2020>
14. Real Decreto 463/2020, de 14 de marzo, por el que se declara el estado de alarma para la gestión de la situación de crisis sanitaria ocasionada por el COVID-19 [Internet]. BOE-A-2020-3692. [citado 20 de octubre de 2022]. Disponible en: <https://www.boe.es/buscar/doc.php?id=BOE-A-2020-3692>
 15. Coronavirus (COVID-19) - 15 de marzo 2020 [Internet]. Gob.es. [citado 23 de octubre de 2022]. Disponible en: <https://www.dsn.gob.es/es/actualidad/sala-prensa/coronavirus-covid-19-15-marzo-2020>
 16. Los nombres de la enfermedad por coronavirus (COVID-19) y del virus que la causa [Internet]. Who.int. [citado 23 de octubre de 2022]. Disponible en: [https://www.who.int/es/emergencias/diseases/novel-coronavirus-2019/technical-guidance/naming-the-coronavirus-disease-\(covid-2019\)-and-the-virus-that-causes-it](https://www.who.int/es/emergencias/diseases/novel-coronavirus-2019/technical-guidance/naming-the-coronavirus-disease-(covid-2019)-and-the-virus-that-causes-it)
 17. Coronaviridae Study Group of the International Committee on Taxonomy of Viruses. The species severe acute respiratory syndrome-related coronavirus: classifying 2019-nCoV and naming it SARS-CoV-2. *Nat Microbiol* [Internet]. 2020 [citado 23 de octubre de 2022];5(4):536-44. Disponible en: <https://www.nature.com/articles/s41564-020-0695-z>
 18. Lan J, Ge J, Yu J, Shan S, Zhou H, Fan S, et al. Structure of the SARS-CoV-2 spike receptor-binding domain bound to the ACE2 receptor. *Nature* [Internet]. 2020;581(7807):215-20. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1038/s41586-020-2180-5>
 19. Deng X, Baker SC. Coronaviruses: Molecular Biology (Coronaviridae). En: *Encyclopedia of Virology*. Elsevier; 2021. p. 198-207.
 20. Lu R, Zhao X, Li J, Niu P, Yang B, Wu H, et al. Genomic characterisation and epidemiology of 2019 novel coronavirus: implications for virus origins and receptor binding. *Lancet* [Internet]. 2020;395(10224):565-74. Disponible en: [http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)30251-8](http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(20)30251-8)
 21. Zhong NS, Zheng BJ, Li YM, Poon, Xie ZH, Chan KH, et al. Epidemiology and cause of severe acute respiratory syndrome (SARS) in Guangdong, People's Republic of China, in February 2003. *Lancet* [Internet]. 2003 [citado 27 de octubre de 2022];362(9393):1353-8. Disponible en: [https://www.thelancet.com/journals/lancet/article/PIIS0140-6736\(03\)14630-2/fulltext](https://www.thelancet.com/journals/lancet/article/PIIS0140-6736(03)14630-2/fulltext)

22. Lu G, Hu Y, Wang Q, Qi J, Gao F, Li Y, et al. Molecular basis of binding between novel human coronavirus MERS-CoV and its receptor CD26. *Nature* [Internet]. 2013 [citado 27 de octubre de 2022];500(7461):227-31. Disponible en: <https://www.nature.com/articles/nature12328>
23. Reina J. El SARS-CoV-2, una nueva zoonosis pandémica que amenaza al mundo. *Vacunas* [Internet]. 2020;21(1):17-22. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1016/j.vacun.2020.03.001>
24. Zhou P, Yang X-L, Wang X-G, Hu B, Zhang L, Zhang W, et al. Discovery of a novel coronavirus associated with the recent pneumonia outbreak in humans and its potential bat origin [Internet]. *bioRxiv*. 2020. p. 2020.01.22.914952. Disponible en: <http://biorxiv.org/content/early/2020/01/23/2020.01.22.914952.1.abstract>
25. Velavan TP, Meyer CG. The COVID-19 epidemic. *Trop Med Int Health* [Internet]. 2020;25(3):278-80. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1111/tmi.13383>
26. Cui J, Li F, Shi Z-L. Origin and evolution of pathogenic coronaviruses. *Nat Rev Microbiol* [Internet]. 2019 [citado 6 de noviembre de 2022];17(3):181-92. Disponible en: <https://www.nature.com/articles/s41579-018-0118-9>
27. Hu B, Guo H, Zhou P, Shi Z-L. Characteristics of SARS-CoV-2 and COVID-19. *Nat Rev Microbiol* [Internet]. 2021 [citado 6 de noviembre de 2022];19(3):141-54. Disponible en: <https://www.nature.com/articles/s41579-020-00459-7>
28. Huang C, Wang Y, Li X, Ren L, Zhao J, Hu Y, et al. Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China. *Lancet* [Internet]. 2020 [citado 6 de noviembre de 2022];395(10223):497-506. Disponible en: [https://www.thelancet.com/journals/lancet/article/PIIS0140-6736\(20\)30183-5/fulltext](https://www.thelancet.com/journals/lancet/article/PIIS0140-6736(20)30183-5/fulltext)
29. Liu Y, Mao B, Liang S, Yang J-W, Lu H-W, Chai Y-H, et al. Association between age and clinical characteristics and outcomes of COVID-19. *Eur Respir J* [Internet]. 2020;55(5):2001112. Disponible en: <http://erj.ersjournals.com/content/55/5/2001112.abstract>
30. Medina-Enríquez MM, Carlos-Escalante JA, Aponte-Torres Z, Cuapio A, Lopez-Leon S, Wegman-Ostrosky T. ACE2: THE DOORWAY TO SARS-CoV-2 [Internet]. *Frenxiv*. 2020. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.31226/osf.io/bhpx8>

31. Shang J, Wan Y, Luo C, Ye G, Geng Q, Auerbach A, et al. Cell entry mechanisms of SARS-CoV-2. *Proc Natl Acad Sci U S A* [Internet]. 2020;117(21):11727-34. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1073/pnas.2003138117>
32. Ryoo S, Koh D-H, Yu S-Y, Choi M, Huh K, Yeom J-S, et al. Clinical efficacy and safety of interferon (Type I and Type III) therapy in patients with COVID-19: A systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *PLoS One* [Internet]. 2023;18(3): e0272826. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1371/journal.pone.0272826>
33. Wichmann D, Sperhake J-P, Lütgehetmann M, Steurer S, Edler C, Heinemann A, et al. Autopsy findings and venous thromboembolism in patients with COVID-19: A prospective cohort study: A prospective cohort study. *Ann Intern Med* [Internet]. 2020;173(4):268-77. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.7326/M20-2003>
34. Menter T, Haslbauer JD, Nienhold R, Savic S, Hopfer H, Deigendesch N, et al. Postmortem examination of COVID-19 patients reveals diffuse alveolar damage with severe capillary congestion and variegated findings in lungs and other organs suggesting vascular dysfunction. *Histopathology* [Internet]. 2020;77(2):198-209. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1111/his.14134>
35. Farkash EA, Wilson AM, Jentzen JM. Ultrastructural evidence for direct renal infection with SARS-CoV-2. *J Am Soc Nephrol* [Internet]. 2020;31(8):1683-7. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1681/ASN.2020040432>
36. 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* [Internet]. 2021;31(3):e2176. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1002/rmv.2176>
37. Kormann R, Jacquot A, Alla A, Corbel A, Koszutski M, Voirin P, et al. Coronavirus disease 2019: acute Fanconi syndrome precedes acute kidney injury. *Clin Kidney J* [Internet]. 2020;13(3):362-70. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1093/ckj/sfaa109>
38. Shetty AA, Tawhari I, Safar-Boueri L, Seif N, Alahmadi A, Gargiulo R, et al. COVID-19-associated glomerular disease. *J Am Soc Nephrol* [Internet]. 2021;32(1):33-40. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1681/ASN.2020060804>
39. Ronco C, Bellomo R, Kellum JA. Acute kidney injury. *Lancet* [Internet]. 2019 [citado 10 de noviembre de 2022];394(10212):1949-64. Disponible en: [https://www.thelancet.com/journals/lancet/article/PIIS0140-6736\(19\)32563-2/fulltext](https://www.thelancet.com/journals/lancet/article/PIIS0140-6736(19)32563-2/fulltext)

40. Lin L, Chen Y, Han D, Yang A, Wang AY, Qi W. Cardiorenal syndrome in COVID-19 patients: A systematic review. *Front Cardiovasc Med* [Internet]. 2022;9:915533. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.3389/fcvm.2022.915533>
41. Ronco C, Reis T. Kidney involvement in COVID-19 and rationale for extracorporeal therapies. *Nat Rev Nephrol* [Internet]. 2020;16(6):308-10. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1038/s41581-020-0284-7>
42. Rabi FA, Al Zoubi MS, Kasasbeh GA, Salameh DM, Al-Nasser AD. SARS-CoV-2 and Coronavirus disease 2019: What we know so far. *Pathogens* [Internet]. 2020;9(3):231. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.3390/pathogens9030231>
43. Li X, Geng M, Peng Y, Meng L, Lu S. Molecular immune pathogenesis and diagnosis of COVID-19. *J Pharm Anal* [Internet]. 2020;10(2):102-8. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1016/j.jpha.2020.03.001>
44. Wu C, Chen X, Cai Y, Xia J, Zhou X, Xu S, et al. Risk factors associated with acute respiratory distress syndrome and death in patients with Coronavirus disease 2019 pneumonia in Wuhan, China. *JAMA Intern Med* [Internet]. 2020;180(7):934. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1001/jamainternmed.2020.0994>
45. Mangalmurti N, Hunter CA. Cytokine storms: Understanding COVID-19. *Immunity* [Internet]. 2020;53(1):19-25. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1016/j.immuni.2020.06.017>
46. Wang X, Sahu KK, Cerny J. Coagulopathy, endothelial dysfunction, thrombotic microangiopathy and complement activation: potential role of complement system inhibition in COVID-19. *J Thromb Thrombolysis* [Internet]. 2021;51(3):657-62. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1007/s11239-020-02297-z>
47. Perico L, Benigni A, Casiraghi F, Ng LFP, Renia L, Remuzzi G. Immunity, endothelial injury and complement-induced coagulopathy in COVID-19. *Nat Rev Nephrol* [Internet]. 2021;17(1):46-64. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1038/s41581-020-00357-4>
48. Tomo S, Kumar KP, Roy D, Sankanagoudar S, Purohit P, Yadav D, et al. Complement activation and coagulopathy - an ominous duo in COVID19. *Expert Rev Hematol* [Internet]. 2021;14(2):155-73. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1080/17474086.2021.1875813>

49. Insuficiencia Renal Aguda en la Infección por Coronavirus Sar-Cov2 (COVID-19) [Internet]. Nefrologiaaldia.org. [citado 15 de octubre de 2022]. Disponible en: <https://www.nefrologiaaldia.org/340>
50. Murali R, Wanjari UR, Mukherjee AG, Gopalakrishnan AV, Kannampuzha S, Namachivayam A, et al. Crosstalk between COVID-19 infection and kidney diseases: A review on the metabolomic approaches. *Vaccines (Basel)* [Internet]. 2023;11(2). Disponible en: <http://dx.doi.org/10.3390/vaccines11020489>
51. Borku Uysal B, Ikitimur H, Yavuzer S, Islamoglu MS, Cengiz M. Case report: A COVID-19 patient presenting with mild rhabdomyolysis. *Am J Trop Med Hyg* [Internet]. 2020;103(2):847-50. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.4269/ajtmh.20-0583>
52. Montazersaheb S, Hosseiniyan Khatibi SM, Hejazi MS, Tarhriz V, Farjami A, Ghasemian Sorbeni F, et al. COVID-19 infection: an overview on cytokine storm and related interventions. *Virol J* [Internet]. 2022;19(1). Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1186/s12985-022-01814-1>
53. Hirsch JS, Ng JH, Ross DW, Sharma P, Shah HH, Barnett RL, et al. Acute kidney injury in patients hospitalized with COVID-19. *Kidney Int* [Internet]. 2020;98(1):209-18. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1016/j.kint.2020.05.006>
54. Li H, Liu L, Zhang D, Xu J, Dai H, Tang N, et al. SARS-CoV-2 and viral sepsis: observations and hypotheses. *Lancet* [Internet]. 2020;395(10235):1517-20. Disponible en: [http://dx.doi.org/10.1016/s0140-6736\(20\)30920-x](http://dx.doi.org/10.1016/s0140-6736(20)30920-x)
55. Jansen J, Reimer KC, Nagai JS, Varghese FS, Overheul GJ, de Beer M, et al. SARS-CoV-2 infects the human kidney and drives fibrosis in kidney organoids. *Cell Stem Cell* [Internet]. 2022 [citado 15 de noviembre de 2022];29(2):217-231.e8. Disponible en: [https://www.cell.com/cell-stem-cell/fulltext/S1934-5909\(21\)00520-8?_returnURL=https%3A%2F%2Flinkinghub.elsevier.com%2Fretrieve%2Fpii%2FS1934590921005208%3Fshowall%3Dtrue](https://www.cell.com/cell-stem-cell/fulltext/S1934-5909(21)00520-8?_returnURL=https%3A%2F%2Flinkinghub.elsevier.com%2Fretrieve%2Fpii%2FS1934590921005208%3Fshowall%3Dtrue)
56. Sabaghian T, Rommasi F, Omid F, Hajikhani B, Nasiri MJ, Mirsaeidi M. COVID-19 in patients with and without acute kidney injury. *Bratisl Lek Listy* [Internet]. 2022;123(5):382-380. Disponible en: http://dx.doi.org/10.4149/BLL_2022_059
57. Yang L, Li J, Wei W, Yi C, Pu Y, Zhang L, et al. Kidney health in the COVID-19 pandemic: An umbrella review of meta-analyses and systematic reviews. *Front Public Health* [Internet]. 2022; 10:963667. Disponible en:

- <http://dx.doi.org/10.3389/fpubh.2022.963667>
58. Tiruneh SA, Tesema ZT, Azanaw MM, Angaw DA. The effect of age on the incidence of COVID-19 complications: a systematic review and meta-analysis. *Syst Rev* [Internet]. 2021;10(1):80. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1186/s13643-021-01636-2>
59. Jafari-Oori M, Fiorentino M, Castellano G, Ebadi A, Rahimi-Bashar F, Guest PC, et al. Acute kidney injury and covid-19: A scoping review and meta-analysis. *Adv Exp Med Biol* [Internet]. 2021; 1321:309-24. Disponible en: http://dx.doi.org/10.1007/978-3-030-59261-5_28
60. Birkelo BC, Parr SK, Perkins AM, Greevy RA Jr, Arroyo JP, Hung AM, et al. Renin-angiotensin-aldosterone system inhibitors and the risk of AKI in COVID-19 compared with influenza. *Clin J Am Soc Nephrol* [Internet]. 2022;17(3):423-5. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.2215/CJN.11190821>
61. Cai X, Wu G, Zhang J, Yang L. Risk factors for acute kidney injury in adult patients with COVID-19: A systematic review and meta-analysis. *Front Med (Lausanne)* [Internet]. 2021;8. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.3389/fmed.2021.719472>
62. Liao Z-M, Zhang Z-M, Liu Q. Hydroxychloroquine/chloroquine and the risk of acute kidney injury in COVID-19 patients: a systematic review and meta-analysis. *Ren Fail* [Internet]. 2022;44(1):415-25. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1080/0886022X.2022.2046609>
63. Lee SA, Park R, Yang JH, Min IK, Park JT, Han SH, et al. Increased risk of acute kidney injury in coronavirus disease patients with renin-angiotensin-aldosterone-system blockade use: a systematic review and meta-analysis. *Sci Rep* [Internet]. 2021;11(1):13588. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1038/s41598-021-92323-8>
64. Gnanenthiran SR, Borghi C, Burger D, Caramelli B, Charchar F, Chirinos JA, et al. Renin-angiotensin system inhibitors in patients with COVID-19: A meta-analysis of randomized controlled trials led by the international society of hypertension. *J Am Heart Assoc* [Internet]. 2022;11(17): e026143. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1161/JAHA.122.026143>
65. RECOVERY Collaborative Group, Horby P, Lim WS, Emberson JR, Mafham M, Bell JL, et al. Dexamethasone in hospitalized patients with Covid-19. *N Engl J Med* [Internet]. 2021;384(8):693-704. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1056/NEJMoa2021436>

66. RECOVERY Collaborative Group. Lopinavir-ritonavir in patients admitted to hospital with COVID-19 (RECOVERY): a randomised, controlled, open-label, platform trial. *Lancet* [Internet]. 2020;396(10259):1345-52. Disponible en: [http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)32013-4](http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(20)32013-4)
67. RECOVERY Collaborative Group. Azithromycin in patients admitted to hospital with COVID-19 (RECOVERY): a randomised, controlled, open-label, platform trial. *Lancet* [Internet]. 2021;397(10274):605-12. Disponible en: [http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736\(21\)00149-5](http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(21)00149-5)
68. RECOVERY Collaborative Group. Tocilizumab in patients admitted to hospital with COVID-19 (RECOVERY): a randomised, controlled, open-label, platform trial. *Lancet* [Internet]. 2021;397(10285):1637-45. Disponible en: [http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736\(21\)00676-0](http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(21)00676-0)
69. 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* [Internet]. 2021;17(11):751-64. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1038/s41581-021-00452-0>
70. COVID STEROID 2 Trial Group, Munch MW, Myatra SN, Vijayaraghavan BKT, Saseedharan S, Benfield T, et al. Effect of 12 mg vs 6 mg of dexamethasone on the number of days alive without life support in adults with COVID-19 and severe hypoxemia: The COVID STEROID 2 randomized trial: The COVID STEROID 2 randomized trial. *JAMA* [Internet]. 2021;326(18):1807-17. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1001/jama.2021.18295>
71. 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 meta-analysis. *Kidney Blood Press Res* [Internet]. 2021;46(1):17-30. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1159/000512211>
72. Liu W, Tao Z-W, Wang L, Yuan M-L, Liu K, Zhou L, et al. Analysis of factors associated with disease outcomes in hospitalized patients with 2019 novel coronavirus disease. *Chin Med J (Engl)* [Internet]. 2020;133(9):1032-8. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1097/cm9.0000000000000775>
73. Duan J, Wang X, Chi J, Chen H, Bai L, Hu Q, et al. Correlation between the variables collected at admission and progression to severe cases during hospitalization among

- patients with COVID-19 in Chongqing. *J Med Virol* [Internet]. 2020;92(11):2616-22. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1002/jmv.26082>
74. Sirvent JM, Baro A, Morales M, Sebastian P, Saiz X. Biomarcadores predictivos de mortalidad en pacientes críticos con COVID-19. *Med Intensiva (Engl Ed)* [Internet]. 2020;46(2):94-6. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1016/j.medin.2020.09.010>
 75. Estella Á, Garcia Garmendia JL, de la Fuente C, Machado Casas JF, Yuste ME, Amaya Villar R, et al. Predictive factors of six-week mortality in critically ill patients with SARS-CoV-2: A multicenter prospective study. *Med Intensiva (Engl Ed)* [Internet]. 2021;46(4):179-91. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1016/j.medin.2021.02.013>
 76. Henry BM, de Oliveira MHS, Benoit S, Plebani M, Lippi G. Hematologic, biochemical and immune biomarker abnormalities associated with severe illness and mortality in coronavirus disease 2019 (COVID-19): a meta-analysis. *Clin Chem Lab Med* [Internet]. 2020;58(7):1021-8. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1515/cclm-2020-0369>
 77. Salama C, Han J, Yau L, Reiss WG, Kramer B, Neidhart JD, et al. Tocilizumab in patients hospitalized with Covid-19 pneumonia. *N Engl J Med* [Internet]. 2021;384(1):20-30. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1056/NEJMoa2030340>
 78. Yang X, Tian S, Guo H. Acute kidney injury and renal replacement therapy in COVID-19 patients: A systematic review and meta-analysis. *Int Immunopharmacol* [Internet]. 2021;90(107159):107159. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1016/j.intimp.2020.107159>
 79. Singh J, Malik P, Patel N, Pothuru S, Israni A, Chakinala RC, et al. kidney disease and COVID-19 disease severity-systematic review and meta-analysis. *Clin Exp Med* [Internet]. 2022;22(1):125-35. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1007/s10238-021-00715-x>
 80. Oliveira CB, Lima CAD, Vajgel G, Campos Coelho AV, Sandrin-Garcia P. High burden of acute kidney injury in COVID-19 pandemic: systematic review and meta-analysis. *J Clin Pathol* [Internet]. 2021;74(12):796-803. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1136/jclinpath-2020-207023>
 81. Ouyang L, Gong Y, Zhu Y, Gong J. Association of acute kidney injury with the severity and mortality of SARS-CoV-2 infection: A meta-analysis. *Am J Emerg Med* [Internet]. 2021; 43:149-57. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1016/j.ajem.2020.08.089>

82. Raina R, Mahajan ZA, Vasistha P, Chakraborty R, Mukunda K, Tibrewal A, et al. Incidence and outcomes of acute kidney injury in COVID-19: A systematic review. *Blood Purif* [Internet]. 2022;51(3):199-212. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1159/000514940>
83. 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* [Internet]. 2020;43(1):1-15. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1080/0886022X.2020.1847724>
84. Ge J, Mali N, Zhang L, Li Z, Fan W. Acute kidney injury and its association with mortality in Asian COVID-19 patients: A meta-analysis. *Clin Nephrol* [Internet]. 2022;98(4):188-97. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.5414/CN110899>
85. Shao M, Li X, Liu F, Tian T, Luo J, Yang Y. Acute kidney injury is associated with severe infection and fatality in patients with COVID-19: A systematic review and meta-analysis of 40 studies and 24,527 patients. *Pharmacol Res* [Internet]. 2020;161(105107):105107. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1016/j.phrs.2020.105107>
86. Brienza N, Puntillo F, Romagnoli S, Tritapepe L. Acute kidney injury in Coronavirus disease 2019 infected patients: A meta-analytic study. *Blood Purif* [Internet]. 2021;50(1):35-41. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1159/000509274>
87. Feld J, Tremblay D, Thibaud S, Kessler A, Naymagon L. Ferritin levels in patients with COVID-19: A poor predictor of mortality and hemophagocytic lymphohistiocytosis. *Int J Lab Hematol* [Internet]. 2020;42(6):773-9. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1111/ijlh.13309>
88. Kurian SJ, Mathews SP, Paul A, Viswam SK, Kaniyoor Nagri S, Miraj SS, et al. Association of serum ferritin with severity and clinical outcome in COVID-19 patients: An observational study in a tertiary healthcare facility. *Clin Epidemiol Glob Health* [Internet]. 2023;21(101295):101295. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1016/j.cegh.2023.101295>
89. Zhu J, Pang J, Ji P, Zhong Z, Li H, Li B, et al. Elevated interleukin-6 is associated with severity of COVID-19: A meta-analysis. *J Med Virol* [Internet]. 2021;93(1):35-7. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1002/jmv.26085>
90. Martín de Francisco AL. Nefrología y Covid-19: la pandemia que nos cambió el mundo [Internet]. *Nefrología al día*; 2022. Disponible en:

https://static.elsevier.es/assets_org_prod/webs/66/pdf/nfro-covid-pandemia-mundo.pdf