

Lesión renal aguda como predictor de alta hospitalaria en pacientes con COVID-19

Acute kidney injury as a predictor of hospital discharge in COVID-19 patients.

Ana Irene Pérez-Echavarría,¹ Miriam Yáñez-Morales,⁴ Javier Camarillo-Cisneros,² Fernando Alonso Ramos-Luján,⁵ María Isabel Saad-Manzanera,³ Arely Estefanía Contreras-Pacheco,¹ Jesús Solís-Valdez,³ Sofía Carolina González-Cristóbal,⁶ Luis Bernardo Enriquez-Sánchez⁷

Resumen

ANTECEDENTES: Desde que inició la pandemia causada por el virus SARS-CoV-2 se han identificado factores de riesgo. Éstos pueden causar complicaciones en pacientes con comorbilidades, la lesión renal aguda es una de las complicaciones más importantes del COVID-19.

OBJETIVO: Identificar una posible relación entre los indicadores de la función renal al ingreso y el desenlace del individuo hospitalizado por COVID-19.

MATERIALES Y MÉTODOS: Estudio observacional de cohorte retrospectivo que incluyó pacientes con COVID-19 que ingresaron al Hospital Central del Estado de Chihuahua del 1 de abril al 20 de octubre de 2020. Se realizó un modelo de regresión logística binaria.

RESULTADOS: Se incluyeron 266 pacientes; se encontró que el 82% no tenía lesión renal aguda al ingreso, 11.7% se encontraba en etapa AKIN I, un 13.5% en etapa II y el 4.5% en etapa III. Los pacientes con COVID-19 sin lesión renal aguda tuvieron mayor probabilidad de egreso hospitalario que los que padecieron lesión renal aguda.

CONCLUSIONES: La lesión renal influye en el pronóstico del paciente con COVID-19; los pacientes que se encontraron fuera de rango de lesión renal aguda con base en la creatinina sérica de ingreso tienen más probabilidad de ser egresados por mejoría clínica.

PALABRAS CLAVE: COVID-19; lesión renal aguda; creatinina; pronóstico.

Abstract

BACKGROUND: Since the beginning of the pandemic caused by the SARS-CoV-2 virus, risk factors have been identified. These can lead to complications in patients with comorbidities, acute renal injury is one of the most important complications of COVID-19.

OBJECTIVE: To identify a possible relationship between the indicators of the patient's renal status upon admission and the outcome.

MATERIALS AND METHODS: An observational study (retrospective cohort) of patients (series of confirmed cases of COVID-19) who were admitted to the Hospital Central del Estado de Chihuahua, Mexico, from April 1st to October 20th, 2020. A binary logistic regression model was performed.

RESULTS: There were included 266 patients. It was found that 82% did not present acute kidney injury on admission, 11.7% were in stage AKIN I, 13.5% AKIN II and 4.5% AKIN III. Patients with COVID-19 without acute renal injury had a higher probability of hospital discharge than those who developed acute renal injury.

CONCLUSIONS: Kidney injury influences the prognosis of patients with COVID-19; patients out of range of acute kidney injury based on basal serum creatinine have more probability of being discharged by clinical improvement.

KEYWORDS: COVID-19; Acute kidney injury; Creatinine; Prognosis.

¹ Médico general.

² Investigador SNI-1.

³ Médico pasante del servicio social. Departamento de Investigación de la Facultad de Medicina y Ciencias Biomédicas, Universidad Autónoma de Chihuahua, Chihuahua, México.

⁴ Residente de Medicina Interna, Christus Muguerza, Hospital Del Parque, Chihuahua, México.

⁵ Médico especialista en Nefrología.

⁶ Médico residente de Cirugía General.

⁷ Médico especialista de Cirugía General. Hospital Central del Estado de Chihuahua, Chihuahua, México.

Recibido: 24 de mayo 2021

Aceptado: 8 de junio 2021

Correspondencia

Luis Bernardo Enriquez Sánchez
investigacionhcu@gmail.com

Este artículo debe citarse como:

Pérez-Echavarría AI, Yáñez-Morales M, Camarillo-Cisneros J, Ramos-Luján FA, Saad-Manzanera MI, Contreras-Pacheco AE, Solís-Valdez J, González-Cristóbal SC, Enriquez-Sánchez LB. Lesión renal aguda como predictor de alta hospitalaria en pacientes con COVID-19. Med Int Méx. 2021; 37 (5): 721-727.

ANTECEDENTES

En diciembre de 2019 en Wuhan, China, surgió un grupo de casos con neumonía atípica cuyo origen no se conocía al momento; el 7 de enero de 2020 se aisló un virus que compartía similitudes con el síndrome respiratorio agudo severo (SARS-CoV) y *Middle East Respiratory Syndrome* (MERS), categorizado dentro de la familia de los coronavirus, llamado SARS-CoV-2 (COVID-19).¹ Desde diciembre de 2019 a la fecha (enero de 2021) se han registrado más de 93 millones de casos confirmados y más de 2 millones de muertes en todo el mundo desde el inicio de la pandemia.²

La población más susceptible está representada por adultos mayores e individuos con enfermedades preexistentes (entre las principales: obesidad, diabetes y enfermedad renal crónica) en los que se identificaba una tasa de mortalidad mayor del 8%.³

La enfermedad puede cursar desde asintomática hasta un cuadro de neumonía severa acompañado de insuficiencia orgánica múltiple, que puede culminar en la muerte del paciente. El periodo de incubación estimado es de 7 a 14 días,⁴ el cuadro típico cursa con fiebre, tos, dificultad respiratoria de manera predominante y, en menor proporción, dolor muscular, confusión, cefalea, odinofagia, rinorrea, dolor torácico, diarrea, náuseas y vómitos.⁵

Los pacientes con enfermedades graves pueden manifestar disnea e hipoxemia dentro de una semana después del inicio de la enfermedad, que puede progresar rápidamente a un síndrome de dificultad respiratoria aguda (SDRA) o insuficiencia orgánica.⁶ Hallazgos recientes confirmaron la estrecha relación entre el daño alveolar y tubular (eje pulmón-riñón) en el síndrome de dificultad respiratoria aguda.⁷

La lesión renal aguda (AKI, por sus siglas en inglés) es una de las complicaciones más importantes del COVID-19. Actualmente, varios estudios han demostrado que la tasa de mortalidad de los pacientes con COVID-19 con lesión renal aguda es elevada (8-23%),⁸ especialmente cuando se requiere terapia de reemplazo renal. Se ha informado lesión renal aguda hasta en el 25% de los pacientes críticamente enfermos con infección por SARS-CoV-2, especialmente en los que tienen comorbilidades.⁹

La patogenia completa de la lesión renal es multifactorial.¹⁰ A pesar de la información muy limitada de la participación renal en COVID-19, la lesión renal aguda parece implicar un proceso complejo impulsado por mecanismos específicos de COVID-19, como la lesión celular directa resultante de la entrada viral a través del receptor (ACE2) que se expresa altamente en el riñón⁹ (se cree que SARS-CoV-2 podría infectar directamente los túbulos renales humanos e inducir inclusiones tubulares renales citoplasmáticas), tormenta de citocinas, activación de la vía angiotensina II, la activación de la vía inmunitaria innata y adaptativa, la desregulación del complemento, hipercoagulación y microangiopatía que interactúan con factores de riesgo comunes y conocidos de lesión renal aguda.¹¹ Los mecanismos inespecíficos incluyen alteraciones hemodinámicas, insuficiencia cardiaca derecha, concentraciones elevadas de PEEP en pacientes que requieren ventilación mecánica, hipovolemia, administración de fármacos nefrotóxicos y sepsis.⁹

El objetivo de este artículo es determinar la relación existente entre los indicadores del estado renal del paciente (principalmente creatinina sérica) que cursa con una infección bien establecida por SARS-CoV-2 y el valor predictivo de éste en el desenlace de los pacientes hospitalizados.

MATERIALES Y MÉTODOS

Estudio observacional de cohorte retrospectivo que incluyó pacientes que ingresaron al Hospital Central del Estado de Chihuahua, Chihuahua, México, en el periodo comprendido entre el 1 de abril y el 20 de octubre de 2020.

Los criterios de inclusión fueron: pacientes adultos con diagnóstico positivo de COVID-19 por PCR-RT ingresados al Hospital Central del Estado de Chihuahua, con expediente clínico completo, con al menos un registro inicial de laboratorio que reflejara la función renal y se excluyeron los que no tuvieran prueba confirmatoria de COVID-19, menores de 18 años y los que no tuvieran reportado al menos un resultado de creatinina sérica. Los datos se recolectaron conforme el ingreso del paciente y se registraron en el expediente clínico, los considerados para el análisis fueron creatinina sérica, ácido úrico, nitrógeno ureico en sangre, urea, edad, sexo, estado o desenlace clínico del paciente y comorbilidades.

Se calculó el tamaño mínimo de muestra de 163 pacientes en una población de 960 pacientes considerando una frecuencia esperada de lesión renal aguda en pacientes COVID-19 del 15% (según los últimos reportes en pacientes sin comorbilidades), un poder de la prueba del 80% y un nivel de confianza del 95%. Se consideró una proporción de sujetos expuestos y no expuestos de 1:1.

Los datos se capturaron en la aplicación de Google, Google Sheets, que sirvió como la base de datos inicial, para posteriormente ordenar y limpiar la base en el programa Microsoft Excel (versión 16.43). Para las variables medidas en escala de razón se reportó el promedio y la desviación estándar (DE); por su parte, para las variables nominales y ordinales se informó la frecuencia y proporción correspondiente. Se realizó una regresión logística binaria para evaluar

el efecto de las concentraciones de creatinina sérica al ingreso, en el desenlace clínico del paciente, seguido de la obtención de la prueba X^2 Ómnibus y R^2 Nagelkerke.

El análisis estadístico se desarrolló en el programa estadístico SPSS versión 22.0, considerando estadísticamente significativo un valor de p menor a 0.05.

Los autores declaran que para esta investigación no se han realizado experimentos en seres humanos ni en animales, se han seguido los protocolos sobre la publicación de datos de pacientes según la Ley General de Salud, se cuenta con la autorización por parte del comité de ética de la institución para el uso, análisis y reporte de la información obtenida. El consentimiento informado no fue necesario para el desarrollo de este protocolo ya que se utilizaron los datos de manera completamente anónima y no se intervino de ninguna manera con la evolución o el estado de salud del paciente.

RESULTADOS

De la muestra inicial de 300 pacientes se excluyeron 34 pacientes que no contaban con la información necesaria completa y se eliminaron todos los que continuaban hospitalizados hasta el 30 de noviembre de 2020. Así, se obtuvieron 266 pacientes para estudio. La edad promedio de la población analizada fue de 58 ± 13.8594 años; 94 (35.3%) eran hombres y al 61.3% se le otorgó el alta médica a su domicilio. En cuanto a comorbilidades, el 72.5% ($n = 193$) tenía alguna, como hipertensión arterial (45.9%), diabetes mellitus (36.1%), enfermedad pulmonar obstructiva crónica (3.4%), enfermedad renal crónica (5.6%), cáncer (0.8%) o sobrepeso u obesidad (29.7%). **Figura 1**

En cuanto a la función renal, se obtuvo que el 82% no tenía lesión renal aguda al momento del

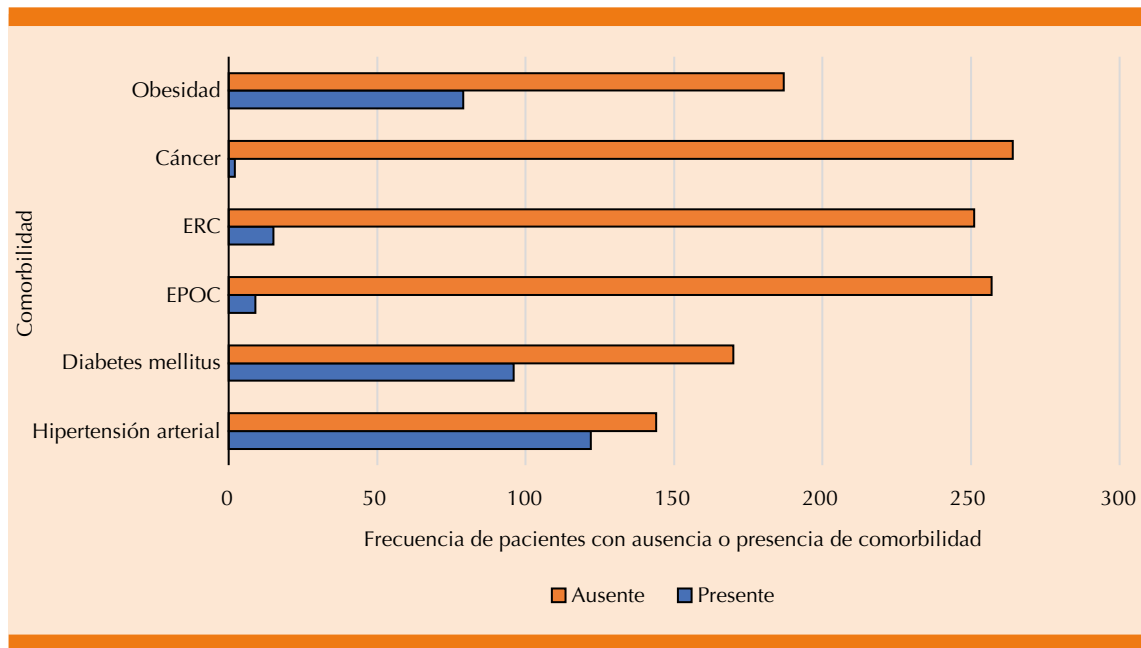


Figura 1. Frecuencia de comorbilidades de la muestra. ERC: enfermedad renal crónica; EPOC: enfermedad pulmonar obstructiva crónica.

ingreso, 11.7% se encontraba en etapa AKIN I, 13.5% en etapa AKIN II y 4.5% en etapa AKIN III con los valores de creatinina sérica de ingreso.

Figura 2

El modelo de regresión fue estadísticamente significativo (prueba Ómnibus $X^2 = 13.736$; $p = 0.003$). El modelo explica el 6.8% (R^2 de Nagelkerke) de la variancia en el desenlace y clasifica correctamente el 65.8% de los casos. La sensibilidad fue del 29.1%, la especificidad del 89%, el valor predictivo positivo (VPP) del 88.95% y el valor predictivo negativo (VPN) del 29.12%. De las cuatro variables predictoras (etapas de lesión renal aguda), únicamente la variable sanos (SinLRA) fue estadísticamente significativa ($Exp(B) = 0.252$; $IC95\% [0.073-0.864]$; $p = 0.028$), lo que sugiere que los pacientes con COVID-19 sin lesión renal aguda o que no padecen lesión renal tienen mayor probabilidad de egreso hospitalario que los que manifiestan lesión renal aguda.

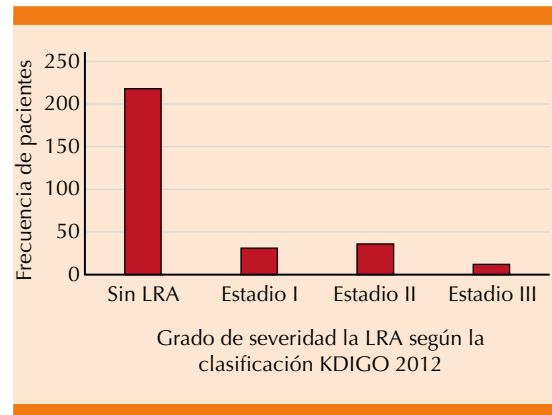


Figura 2. Frecuencia del estado renal de los pacientes. *KDIGO 2012, 2012 Kidney Disease: Improving Global Outcomes.* LRA: lesión renal aguda.

DISCUSIÓN

Un estudio de la Sociedad Española de Nefrología (SEN) ha encontrado hasta el momento en

300 pacientes registrados con COVID-19 que padecieron lesión renal aguda que la mayoría eran hombres (69.9%) con edad promedio de 69 años, el 71% se conocían con hipertensión arterial sistémica, el 36% con diabetes, el 31% con enfermedades cardiovasculares y el 31% con enfermedad renal crónica.¹² Lo que podemos relacionar con los resultados obtenidos en esta investigación, en la que el promedio de edad de los pacientes de nuestra muestra corresponde a mayores de 50 años y las comorbilidades más frecuentes fueron hipertensión arterial sistémica (45.9%) y diabetes mellitus (36.1%). Dato que también se relaciona con los resultados obtenidos por Guan y colaboradores,¹³ quienes, al estudiar 1099 pacientes, reportaron que el 58% eran varones con edad promedio de 47 años y las comorbilidades más frecuentes fueron hipertensión arterial sistémica (15%), diabetes mellitus (7.4%) y enfermedad renal crónica (0.7%).

Se ha encontrado que la incidencia de lesión renal aguda en pacientes con COVID-19 es muy variable dependiendo de la población estudiada. En las primeras publicaciones que estudiaban pocos pacientes, se reportaba una incidencia de lesión renal aguda en pacientes que cursaban con infección por SARS-CoV-2 relativamente baja, del 3 al 9%. Sin embargo, estudios posteriores reportaron una incidencia del 20 al 40% en este tipo de pacientes,¹⁴ comúnmente en los hospitalizados en la unidad de cuidados intensivos (UCI) y con cuadro clínico de COVID-19 severo. En el estudio realizado en 199 pacientes por Cao y su grupo¹⁵ se obtuvo una frecuencia de pacientes con lesión renal aguda del 4.5%, en contraste con el 27% de pacientes con lesión renal aguda reportados en la investigación de Diao y su grupo¹⁶ con 84 pacientes. A lo anterior se incluye el 18% de pacientes con lesión renal aguda identificados en este estudio, lo que denota que efectivamente la variabilidad de la frecuencia encontrada radica principalmente en

el tamaño de muestra estudiada por cada autor. Es importante tomar en cuenta que la mayoría de los estudios reportan la mayor incidencia de lesión renal aguda después de varios días de hospitalización, ya que para este estudio se utilizaron los resultados de laboratorio del primer día de hospitalización para así tratar de evitar los factores que influyen en la función renal de los pacientes hospitalizados (fármacos nefrotóxicos, deshidratación, entre otros), lo que nos lleva a pensar que se obtendría una frecuencia más elevada de lesión renal aguda, al menos en nuestra población, si tomamos en cuenta los valores de creatinina con el paso de los días de hospitalización.

Cheng y colaboradores¹⁷ llevaron a cabo un estudio retrospectivo de 1392 pacientes, encontraron incidencia del 7%, así como la incidencia por etapas de lesión renal aguda I (3%), II (2%) y III (3%). Es lógico pensar que a medida que progresa la enfermedad (COVID-19) avanza la etapa de lesión renal aguda, y se encuentra la mayor frecuencia de pacientes con lesión renal aguda en etapas I y II durante los primeros días de hospitalización, lo que contrasta con la mayor frecuencia de lesión renal aguda etapa II (13.5%) de nuestra muestra al ingreso hospitalario, dato que podría ser explicado probablemente por tratarse de pacientes que llegan al hospital con un cuadro severo de COVID-19 o en estadios avanzados de la enfermedad, en quienes, al no recibir o no buscar atención oportuna, la infección por SARS-CoV-2 progresa de manera que se refleja en la función renal, aparte de en el estado general del paciente.

Por último, se ha informado que la lesión renal aguda en pacientes con COVID-19 representa un factor de riesgo independiente de mortalidad;^{18,19} ya que se considera marcador de severidad de COVID-19 y factor pronóstico de un desenlace desfavorable. En un metanálisis desarrollado por Hansrivijit y colaboradores,²⁰ donde anali-

zaron 26 estudios, incluyendo 5497 pacientes, reportaron que la incidencia de lesión renal aguda se asociaba con aumento en la mortalidad de pacientes con COVID-19. Igualmente, Chen y su grupo,¹⁸ con el análisis Kaplan-Meier demostraron que los pacientes con COVID-19 que manifestaron lesión renal tenían riesgo más elevado de muerte intrahospitalaria, por tanto, se decidió realizar un modelo de regresión logística binaria obteniendo que los pacientes que se encontraban fuera de rango de lesión renal aguda con base en la creatinina sérica de ingreso tuvieron mayor probabilidad de ser egresados por mejoría clínica (OR = 0.252; IC95% [0.073-0.864]; $p = 0.028$), lo que concuerda con los resultados de la regresión logística de nuestro estudio.

Es importante tomar en cuenta que la metodología y los resultados obtenidos en este estudio son el preámbulo para el desarrollo de futuras investigaciones que permitan la recopilación de datos que incluyan el desarrollo de nuevas herramientas para la validación, estructuración y formulación de escalas de detección, pronóstico o riesgos para los pacientes con infección por COVID-19, principalmente con el fin de otorgar atención médica oportuna a los pacientes que se identifiquen en riesgo de progresión, para proteger la función renal e incluso valorar si el retraso en la identificación o en las intervenciones de nefroprotección tiene repercusiones en el desenlace del paciente en infección por COVID-19.

Una de las principales limitaciones de este estudio fue la falta de datos de laboratorio que se tenía de los pacientes, además de que no se tomaron en cuenta los manejos o medicamentos que se administraron que pudieron haber afectado la función renal o los que se dieron para el tratamiento de ésta. Sería interesante hacer un estudio más grande tomando en cuenta estas variables.

CONCLUSIONES

En este protocolo se decidió realizar un modelo de regresión logística binaria para identificar la lesión renal aguda y el grado de ésta como posible predictor del desenlace clínico, con lo que se logró demostrar que efectivamente la lesión renal influye en el pronóstico del paciente con COVID-19 y, en el caso de este estudio, que los pacientes que se encontraron fuera de rango de lesión renal aguda con base en la creatinina sérica de ingreso tienen mayor probabilidad de ser egresados por mejoría clínica.

REFERENCIAS

1. Palacios-Cruz M, Santos E, Velázquez-Cervantes MA, León-Juárez M. COVID-19, una emergencia de salud pública mundial. *Rev Clínica Esp* 2021; 221: 55-61. <https://doi.org/10.1016/j.rce.2020.03.001>.
2. Coronavirus Disease (COVID-19) Situation Reports [Internet]. [citado 15 de diciembre de 2020]. Disponible en: <https://www.who.int/emergencias/diseases/novel-coronavirus-2019/situation-reports>.
3. COVID-19 Mythbusters – World Health Organization [Internet]. [citado 15 de diciembre de 2020]. Disponible en: <https://www.who.int/emergencias/diseases/novel-coronavirus-2019/advice-for-public/myth-busters>.
4. Zhou P, Yang XL, Wang XG, Hu B, et al. A pneumonia outbreak associated with a new coronavirus of probable bat origin | *Nature* 2020; 579: 270-273. <https://doi.org/10.1038/s41586-020-2012-7>.
5. Chen N, Zhou M, Dong X, Qu J, et al. Epidemiological and clinical characteristics of 99 cases of 2019 novel coronavirus pneumonia in Wuhan, China: a descriptive study. *Lancet* 2020. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)30211-7](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)30211-7).
6. 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* 2020; 180 (7): 934. doi: 10.1001/jamainternmed.2020.0994.
7. Panitchote A, Mehkri O, Hastings A, Hanane T, Demirjian S, Torbic H, et al. Factors associated with acute kidney injury in acute respiratory distress syndrome. *Ann Intensive Care* 2019; 9 (1): 74. doi: 10.1186/s13613-019-0552-5.
8. Na KR, Kim HR, Ham Y, Choi DE, Lee KW, Moon JY, et al. Acute kidney injury and kidney damage in COVID-19 patients. *J Korean Med Sci* 2020; 35 (28): e257. doi: 10.3346/jkms.2020.35.e257.
9. Gabarre P, Dumas G, Dupont T, Darmon M, Azoulay E, Zafrani L. Acute kidney injury in critically ill patients with

- COVID-19. *Intensive Care Med* 2020; 46 (7): 1339-48. doi: 10.1007/s00134-020-06153-9.
10. Meena P, Bhargava V, Rana DS, Bhalla AK, Gupta A. COVID-19 and the kidney: A matter of concern. *Curr Med Res Pract* 2020; 10 (4): 165-168. doi: 10.1016/j.cmrp.2020.07.003.
 11. Battle D, Soler MJ, Sparks MA, Hiremath S, South AM, Welling PA, et al. Acute kidney injury in COVID-19: Emerging evidence of a distinct pathophysiology. *J Am Soc Nephrol* 2020; 31 (7): 1380-3. doi: 10.1681/ASN.2020040419.
 12. Insuficiencia Renal Aguda en la Infección por Coronavirus Sar-Cov2 (COVID-19) | Nefrología al día [Internet]. [citado 17 de diciembre de 2020]. Disponible en: <http://www.nefrologiaaldia.org/es-articulo-insuficiencia-renal-aguda-infeccion-por-340>.
 13. Guan W, Ni Z, Hu Y, Liang W, Ou C, He J, et al. Clinical characteristics of coronavirus disease 2019 in China. *N Engl J Med* 2020; 382 (18): 1708-20. DOI: 10.1056/NEJMoa2002032.
 14. Patel SK, Singh R, Rana J, Tiwari R, Natesan S, Harapan H, et al. The kidney and COVID-19 patients – Important considerations. *Travel Med Infect Dis* 2020; 37: 101831. doi: 10.1016/j.tmaid.2020.101831.
 15. Cao B, Wang Y, Wen D, Liu W, Wang J, Fan G, et al. A trial of lopinavir–ritonavir in adults hospitalized with severe Covid-19. *N Engl J Med* 2020; 382 (19): 1787-99. DOI: 10.1056/NEJMoa2001282.
 16. Diao B, Wang C, Wang R, Feng Z, Tan Y, Wang H, et al. Human kidney is a target for novel severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 (SARS-CoV-2) infection. *medRxiv* 2020; 2020.03.04.20031120.
 17. Cheng Y, Luo R, Wang X, Wang K, Zhang N, Zhang M, et al. The incidence, risk factors, and prognosis of acute kidney injury in adult patients with coronavirus disease 2019. *Clin J Am Soc Nephrol* 2020; 15 (10): 1394-402. doi: 10.2215/CJN.04650420.
 18. Cheng Y, Luo R, Wang K, Zhang M, Wang Z, Dong L, et al. Kidney disease is associated with in-hospital death of patients with COVID-19. *Kidney Int* 2020; 97 (5): 829-38. doi: 10.1016/j.kint.2020.03.005.
 19. Li Z, Wu M, Yao J, Guo J, Liao X, Song S, et al. Caution on kidney dysfunctions of COVID-19 patients. *medRxiv* 2020; 2020.02.08.20021212.
 20. Hansrivijit P, Qian C, Boonpheng B, Thongprayoon C, Vallabhajosyula S, Cheungpasitporn W, et al. Incidence of acute kidney injury and its association with mortality in patients with COVID-19: a meta-analysis. *J Invest Med* 2020; 68 (7): 1261-70. doi: 10.1136/jim-2020-001407.

AVISO PARA LOS AUTORES

Medicina Interna de México tiene una nueva plataforma de gestión para envío de artículos. En: www.revisionporpares.com/index.php/MIM/login podrá inscribirse en nuestra base de datos administrada por el sistema *Open Journal Systems* (OJS) que ofrece las siguientes ventajas para los autores:

- Subir sus artículos directamente al sistema.
- Conocer, en cualquier momento, el estado de los artículos enviados, es decir, si ya fueron asignados a un revisor, aceptados con o sin cambios, o rechazados.
- Participar en el proceso editorial corrigiendo y modificando sus artículos hasta su aceptación final.