

**UNIVERSIDAD PRIVADA ANTENOR ORREGO**  
**FACULTAD DE MEDICINA HUMANA**  
**PROGRAMA DE ESTUDIO DE MEDICINA HUMANA**



**TESIS PARA OPTAR EL TÍTULO PROFESIONAL DE MÉDICO CIRUJANO**

---

**“Injuria Renal Aguda como predictor de Mortalidad Intrahospitalaria en pacientes con diagnóstico de Covid-19 severo”**

---

**ÁREA DE INVESTIGACIÓN:**

Enfermedades infecciosas y tropicales

**AUTORA:**

Cruz Ordinola, Anthonela Lisbeth

**JURADO EVALUADOR:**

**Presidente:** Cavalcanti Ramirez, Sofia

**Secretario:** Quezada Osoria, Carmen Claudia

**Vocal:** Oliva Berru, Hudson

**ASESOR:**

Fajardo Arriola, Carlos Eduardo

**Código Orcid:** <https://orcid.org/0000-0002-0740-0301>

**PIURA – PERÚ**

**2024**

**Fecha de Sustentación:** 29/04/2024

# “Injuria Renal Aguda como predictor de Mortalidad Intrahospitalaria en pacientes con diagnóstico de Covid-19 severo”

## INFORME DE ORIGINALIDAD

6%

INDICE DE SIMILITUD

6%

FUENTES DE INTERNET

2%

PUBLICACIONES

1%

TRABAJOS DEL ESTUDIANTE

## FUENTES PRIMARIAS

1

[repositorio.upao.edu.pe](https://repositorio.upao.edu.pe)

Fuente de Internet

5%

2

[hdl.handle.net](https://hdl.handle.net)

Fuente de Internet

1%

Excluir citas

Activo

Excluir coincidencias < 1%

Excluir bibliografía

Activo



CARLOS FAJARDO ARRIOLA  
MEDICINA INTERNA  
CMP: 35354 - RNE: 3066\*

## DECLARACIÓN DE ORIGINALIDAD

Yo, **CARLOS EDUARDO FAJARDO ARRIOLA**, docente del Programa de Estudio de Medicina Humana, de la Universidad Privada Antenor Orrego, asesor de la tesis de investigación titulada **“Injuria Renal Aguda como predictor de Mortalidad Intrahospitalaria en pacientes con diagnóstico de Covid-19 severo”**, autora **ANTHONELA LISBETH CRUZ OIRDINOLA**, dejo constancia de lo siguiente:

- El mencionado documento tiene un índice de puntuación de similitud de 6%. Así lo consigna el reporte de similitud emitido por el software Turnitin el 3 de mayo de 2024.
- He revisado con detalle dicho reporte y la tesis, y no se advierte indicios de plagio.
- Las citas a otros autores y sus respectivas referencias cumplen con las normas establecidas por la universidad.

Lugar y fecha: Trujillo, 3 de mayo de 2024.

### ASESOR

Dr. Fajardo Arriola, Carlos Eduardo  
DNI: 02841944

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0740-0301>

FIRMA:



CARLOS FAJARDO ARRIOLA  
MEDICINA INTERNA  
CMP: 35354 - RNE: 306<sup>+</sup>

---

### AUTORA

Cruz Ordinola, Anthonela Lisbeth  
DNI: 70850729

FIRMA:



---

## **DEDICATORIA**

La presente investigación está dedicada a mi familia, en especial a mis padres, quienes han sido una parte fundamental en todo el proceso de mi carrera al brindarme su apoyo incondicional y ser mi pilar en todo momento.

Además, dedico este trabajo a mi abuelito Pablo, quien fue mi guía desde el cielo acompañándome en cada paso de mi vida, y con quien hubiera querido celebrar también, pero sé que desde dónde esté está feliz y orgulloso de mi.

Por último, dedico este trabajo a Kevin y Brunela, quienes se han convertido en unas de las personas más importantes en mi vida, gracias por sus consejos, por siempre estar cuando más los necesito y darme ánimos para seguir adelante.

## **AGRADECIMIENTO**

Agradezco en primer lugar a Dios por darme la fortaleza y sabiduría necesaria para seguir adelante y culminar mis metas.

Agradezco a mi madre por sus palabras de aliento, su perseverancia y su ejemplo constante que han sido mi inspiración. A mi padre, por su apoyo, consejos y sacrificio que hizo por mi educación, lo cual se refleja en esta tesis como mi forma de agradecerles por todo lo que han hecho por mí.

Finalmente, le agradezco al Dr. Carlos Eduardo Fajardo Arriola, mi asesor, y al Dr. Raúl Sandoval Ato, mi coasesor, por la paciencia, el apoyo y la orientación durante toda la elaboración de este trabajo de investigación.

**“INJURIA RENAL AGUDA COMO PREDICTOR DE MORTALIDAD INTRAHOSPITALARIA EN PACIENTES CON DIAGNÓSTICO DE COVID-19 SEVERO”**

**“ACUTE KIDNEY INJURY AS A PREDICTOR OF IN-HOSPITAL MORTALITY IN PATIENTS WITH A DIAGNOSIS OF SEVERE COVID-19”**

**AUTORA:** ANTHONELA LISBETH CRUZ ORDINOLA

**ASESOR:** DR. CARLOS EDUARDO, FAJARDO ARRIOLA

**INSTITUCIÓN DE ESTUDIO:** “HOSPITAL DE LA AMISTAD PERÚ - COREA SANTA ROSA II - PIURA”

**CORRESPONDENCIA:**

**Autor:** Anthonela Lisbeth Cruz Ordinola

**Dirección:** Vate Manrique Mz H Lt 4 - Chulucanas

**Teléfono:** +(51) 988018943

**Email:** anthonela\_leo30@hotmail.com

**FINANCIAMIENTO:**

Autofinanciado

**CONFLICTO DE INTERÉS:**

Autores no refieren tener conflicto de interés

## RESUMEN

**OBJETIVO:** Determinar si la Injuria Renal Aguda es predictor de Mortalidad Intrahospitalaria en pacientes con diagnóstico de Covid-19 severo. **MATERIAL Y MÉTODOS:** Se realizó un estudio de tipo cohorte retrospectivo, con 200 pacientes diagnosticados con Covid-19 severo del Hospital de la Amistad Perú - Corea Santa Rosa II - Piura. Se realizó un análisis univariado presentadas mediante tablas de frecuencias y porcentajes, para las variables numéricas se usó media y desviación estándar. Y adicionalmente se realizó un análisis multivariado. **RESULTADOS:** La mortalidad fue mayor en la cohorte expuesta a IRA (95% vs 71,9%) mostrando asociación estadística significativa ( $p=0,002$ ). La cohorte expuesta a IRA, presentó mayor puntaje SOFA de ingreso a UCI (2 VS 6;  $P=0,000$ ), mayor nivel sérico de creatinina al ingreso (0,68% vs 0,84%;  $p=0,000$ ), mayor rango de edad (59 vs 64;  $p=0,029$ ), menor nivel de filtrado Glomerular (107,35 vs 47,2;  $p=0.000$ ), mayor frecuencia de Shock Séptico (25%vs 10,6%;  $p= 0,01$ ) y una mediana de mayor estancia hospitalaria (17d vs 12.5d) en comparación del grupo no expuesto. **CONCLUSIONES:** La exposición a Injuria renal aguda durante la hospitalización incrementa en 5 veces el riesgo de mortalidad en comparación a pacientes COVID no expuestos, aumentando el riesgo de mortalidad en base al aumento del puntaje SOFA de ingreso a UCI y aumento en mg/dl de la Proteína C Reactiva. **PALABRAS CLAVE:** Injuria Renal Aguda, Mortalidad, Covid-19 severo.

## **ABSTRACT**

**OBJECTIVE:** Determine if Acute Kidney Injury is a predictor of In-hospital Mortality in patients diagnosed with severe Covid-19. **MATERIAL AND METHOD:** A retrospective cohort study was carried out, with 200 patients diagnosed with severe Covid-19 from the Hospital de la Amistad Perú - Corea Santa Rosa II - Piura. A univariate analysis was performed, presented by tables of frequencies and percentages, for the numerical variables the mean and standard deviation were used. And additionally a multivariate analysis was performed. **RESULTS:** Mortality was higher in the cohort exposed to ARI (95% vs 71.9%), showing a significant statistical association ( $p=0.002$ ). The cohort exposed to ARI presented a higher SOFA score on admission to the ICU (2 VS 6;  $P=0.000$ ), higher serum creatinine level on admission (0.68% vs 0.84%;  $p=0.000$ ), higher range of age (59 vs 64;  $p=0.029$ ), lower glomerular filtration rate (107.35 vs 47.2;  $p=0.000$ ), higher frequency of Septic Shock (25% vs 10.6%;  $p=0.01$ ) and a median longer hospital stay (17d vs 12.5d) compared to the unexposed group. **CONCLUSIONS:** Exposure to acute kidney injury during hospitalization increases the risk of mortality by 5 times compared to unexposed COVID patients, increasing the risk of mortality based on the increase in the SOFA score on admission to the ICU and the increase in mg/dl of C Reactive Protein. **KEY WORDS:** Acute Kidney Injury, Mortality, severe Covid-19.

## ÍNDICE DE CONTENIDO

<b>DEDICATORIA</b> .....	2
<b>AGRADECIMIENTO</b> .....	3
<b>RESUMEN</b> .....	5
<b>ABSTRACT</b> .....	6
<b>I. INTRODUCCIÓN</b> .....	9
1.1 Problema de investigación .....	9
1.2 Objetivos .....	10
1.3 Hipótesis .....	11
1.4 Justificación del estudio .....	11
<b>II. MARCO DE REFERENCIA</b> .....	12
2.1 Antecedentes .....	12
2.2 Marco Teórico .....	13
2.3 Marco Conceptual .....	15
2.4 Variables .....	16
<b>III. METODOLOGÍA EMPLEADA</b> .....	18
3.1 Tipo y nivel de investigación .....	18
3.2 Población, muestra y muestreo.....	18
3.3 Diseño de investigación .....	19
3.4 Procedimientos, técnicas e instrumentos de investigación .....	19
3.5 Procesamiento y análisis de datos.....	20
<b>IV. PRESENTACIÓN DE RESULTADOS</b> .....	21
4.1 Análisis e interpretación de resultados.....	21

<b>V. DISCUSIÓN DE RESULTADOS</b> .....	25
<b>VI. CONCLUSIONES</b> .....	29
<b>VII. RECOMENDACIONES</b> .....	30
<b>VIII. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS</b> .....	31
<b>IX. ANEXOS</b> .....	35

### **ÍNDICE DE TABLAS**

<b>Tabla 01.</b> Operacionalización de variables.....	16
<b>Tabla 02.</b> Resultados del tamaño de muestra para un estudio de cohorte.....	19
<b>Tabla 03.</b> Características clínicas basales de las cohortes de estudio.....	21
<b>Tabla 04.</b> Frecuencia de Comorbilidades metabólicas en las cohortes de estudio.....	22
<b>Tabla 05.</b> Frecuencia de complicaciones hemodinámicas y pulmonares durante la hospitalización en las cohortes de estudio.....	22
<b>Tabla 06.</b> Riesgo relativo de Mortalidad en pacientes con COVID 19 expuestos a Injuria renal aguda durante la hospitalización.....	23
<b>Tabla 07.</b> Modelo predictivo de mortalidad en pacientes COVID a partir de la exposición a Injuria Renal Aguda ajustada a variables como puntaje SOFA al ingreso a UCI y nivel sérico de la proteína C reactiva.....	25

### **ÍNDICE DE GRÁFICOS**

<b>Gráfico 01.</b> Estancia hospitalaria en pacientes infectados por COVID 19 expuestos a Injuria renal aguda durante la hospitalización.....	23
<b>Gráfico 02.</b> Predicción de mortalidad en pacientes con diagnóstico de COVID 19 a partir del puntaje SOFA de ingreso a UCI .....	24

## **I. INTRODUCCIÓN:**

### **1.1 Problema de investigación**

La enfermedad COVID-19 es una patología nueva dentro del ámbito de la salud, caracterizada por ser muy contagiosa, infecciosa y principalmente neumónica. La OMS consideró esta enfermedad como una pandemia que tiene grandes implicancias en la salud pública de todo el planeta. (1) (2) Entre las principales manifestaciones clínicas comunes se encuentra la clínica respiratoria como tos, fiebre y fatiga, que desencadena en sus formas más severas, un síndrome de distrés respiratorio. (3) (4) Además, se ha comprobado que este tipo de infecciones virales graves cursan con disfunción multiorgánica, pudiendo afectar no solo a los pulmones si no también causando daño a nivel renal. (5) (6)

Los pacientes con COVID-19 presentan como principales complicaciones el deterioro clínico que se desarrolla de manera rápida, y se observó que un grupo de pacientes desarrollaron una disfunción renal aguda. (7) (8) Actualmente, la causa de la lesión renal aguda en COVID-19 es objeto de estudio, por lo cual se han descrito diversos mecanismos que explican la afectación renal. Uno de ellos explica que el virus presenta una afinidad elevada por la ECA2 (receptor de la enzima convertidora de angiotensina 2), la cual se expresa tanto a nivel del tejido pulmonar como en las células renales, siendo expresada 100 veces mayor en los riñones que en el pulmón. (9) (10)

La Injuria Renal Aguda tiene un gran impacto en el curso de diversas enfermedades, acompañándose de una alta morbilidad, siendo considerada como un tema de mucha importancia, requiriendo por tal motivo intervenciones especializadas. Sin embargo, la Injuria Renal durante la enfermedad por COVID-19 puede presentarse de distinta manera, en donde pacientes con una lesión renal leve pueden pasar desapercibidos, es por eso que la Injuria renal se debe considerar principalmente como un factor de riesgo. (11) (12)

Se ha descrito en diversos estudios que dentro de los pacientes diagnosticados de Covid-19 presentan asociación entre la sepsis y muerte por Covid-19, esto principalmente producto de infección directa por Sars-Cov-2 el cual produce daño en múltiples órganos incluyendo el riñón desencadenando Injuria Renal Aguda, pudiendo ser un indicador de falla multiorgánica, definida mediante la

puntuación SOFA siendo ésta un excelente marcador diagnóstico. Como bien se ha demostrado, la sepsis es una complicación generalmente de infecciones bacterianas, sin embargo, las infecciones virales también podrían desencadenar sepsis, como se evidencia en la enfermedad por Covid-19. (13)

Hasta la actualidad se ha registrado en el Perú numerosos de casos de Covid-19 (>4 millones) con una tasa de mortalidad del 4.87% a nivel nacional, y con un porcentaje de letalidad del 7.29% en nuestra región de Piura (más de 13 mil fallecidos) (14), siendo la causa de más hospitalizaciones en UCI. Los datos epidemiológicos nos muestran que la mayor tasa de mortalidad fue registrada entre los años 2020 y 2021 (14) en donde la pandemia por COVID-19 se estaba desarrollando por primera vez en el Perú y por ende la población aún no era inmunizada, siendo más vulnerable a desencadenar formas graves de la enfermedad. Además, diversos estudios realizados en Perú han revelado que la IRA relacionada a enfermedad por Covid-19 es sinónimo de gravedad pudiendo desencadenar la muerte en estos pacientes. (15)

Por lo que, esta presente investigación busca determinar la incidencia de Injuria Renal Aguda y su predicción de muerte en pacientes con COVID-19 severo durante la hospitalización en UCI, demostrando esta asociación con evidencia científica.

#### **ENUNCIADO DEL PROBLEMA:**

¿Es la Injuria Renal Aguda un predictor de Mortalidad Intrahospitalaria en pacientes con diagnóstico de Covid-19 severo?

#### **1.2 Objetivos:**

##### **OBJETIVO GENERAL:**

- Determinar si la Injuria Renal Aguda es predictor de Mortalidad Intrahospitalaria en pacientes con Covid-19 severo.

##### **OBJETIVOS ESPECÍFICOS:**

- Analizar las características basales (Comorbilidades metabólicas, Puntaje SOFA al ingreso a emergencia, PCR al ingreso a emergencia y Filtrado Glomerular) en las cohortes de estudio.

- Analizar la frecuencia de complicaciones hemodinámicas y pulmonares en las cohortes de estudio durante la hospitalización.
- Calcular el Riesgo relativo de muerte en pacientes Covid-19 severo expuestos a IRA durante la hospitalización.
- Analizar la asociación entre la estancia hospitalaria y la exposición a IRA en pacientes con Covid-19 severo durante la hospitalización.
- Calcular la capacidad predictiva de mortalidad del puntaje SOFA al ingreso a UCI en la cohorte expuesta a Injuria Renal Aguda.
- Calcular la predicción de mortalidad mediante análisis multivariado en pacientes con diagnóstico de Covid-19 severo expuestos a IRA ajustado por Puntaje SOFA al ingreso a UCI y Proteína C Reactiva.

### 1.3 Hipótesis

- **H0:** “La Injuria Renal Aguda ES predictor de Mortalidad Intrahospitalaria en pacientes con diagnóstico de Covid-19 severo”.
- **H1:** “La Injuria Renal Aguda NO ES predictor de Mortalidad Intrahospitalaria en pacientes con diagnóstico de Covid-19 severo”.

### 1.4 Justificación del estudio

Hay diversos estudios a nivel internacional que han demostrado que la Injuria Renal Aguda se considera como complicación común en pacientes internados con diagnóstico de Covid-19 severo. El interés de esta investigación es ver si esos mismos hallazgos se pueden encontrar en nuestra población y replicar esos estudios en nuestra realidad, además, que haya estudios anteriores ayuda a hacer un comparativo en base a eso. Es por ello que esta presente investigación busca determinar la incidencia de Injuria Renal Aguda y su asociación para predecir la frecuencia de muerte en pacientes diagnosticados de COVID-19 severo durante la hospitalización en UCI, identificando factores que predicen un resultado negativo teniendo en cuenta que en la actualidad ya no hay una alta incidencia de casos severos de Covid-19 debido a los diversos esquemas de vacunación que se establecieron, sin embargo aún hay pacientes que podrían no cumplir adecuadamente con la vacunación contra la COVID-19 y que podrían llegar a desarrollar formas graves de la enfermedad y posteriormente desencadenar Injuria Renal Aguda aumentando así el riesgo de mortalidad.

## II. MARCO DE REFERENCIA:

### 2.1 Antecedentes:

**Hirsch y col.**, realizaron un trabajo de investigación con diseño de cohorte para definir la tasa de Injuria Renal Aguda entre 5449 pacientes que entraron a hospitalización con COVID-19. Demostraron una tasa más alta de IRA (36,6%) entre los pacientes diagnosticados de COVID-19 y mortalidad significativamente elevada, siendo del 35%. Además, sugieren la necrosis tubular aguda isquémica como una etiología importante de IRA en COVID-19 y concluyeron que la IRA ocurre mayormente en la enfermedad por COVID-19, además se asocia con insuficiencia respiratoria produciendo un mal pronóstico. (16)

**Cheng et al.**, realizaron una cohorte prospectiva para identificar la prevalencia de daño renal en 701 pacientes Covid-19. En el estudio se demostró que en un 5.1% de pacientes se produjo la IRA. De esta manera, sus hallazgos concluyeron que la incidencia de lesión renal en pacientes Covid-19 fue elevada al ingreso y durante el internamiento, y se asoció con mayor muerte hospitalaria (16,1%). (17)

**Xiao et al.**, ejecutó un estudio retrospectivo incluyendo 287 pacientes, en el Hospital Hankou en China. Se estimó la relación de IRA con la enfermedad por COVID-19, presentando una incidencia de Injuria Renal Aguda en estadio 1 del 14,3% y en estadio 2 o 3 del 4,9%. Estos pacientes con Injuria Renal Aguda tuvieron una mortalidad significativamente mayor comparada con aquellos sin injuria renal (7,3% y 64,3% frente a 3,0%), concluyendo que el daño renal agudo es una complicación importante del COVID-19. (18)

**Cui et al.**, realizaron una investigación retrospectiva que comprendió en 116 adultos hospitalizados con COVID-19 para determinar factores de riesgo y su impacto en la IRA y mortalidad relacionada a COVID-19. Los resultados mostraron que un 18.1% de pacientes desarrollaron IRA y presentaron mortalidad hospitalaria elevada (57,1%) asociados con la prevalencia de diversas comorbilidades como un puntaje alto de SOFA y shock. Concluyendo así, que aquellos que tenían IRA presentaron una tasa de mortalidad elevada a pesar de modificar el estado de gravedad, soporte respiratorio y ajustar la puntuación SOFA. (19)

**Kolhe y col.**, elaboraron una investigación retrospectiva multicéntrica, en el cual se incluyó 4759 pacientes ingresados a hospitalización por COVID-19 para evaluar la frecuencia de IRA en pacientes con diagnóstico de COVID-19 incluyendo causas de riesgo. Los resultados mostraron que los pacientes con alguna comorbilidad y de raza negra, presentaban mayor riesgo de desarrollar IRA (26,2%), encontrando que si un paciente tenía COVID-19 y IRA presentaron una probabilidad de muerte 3 veces mayor comparado con estos factores evaluados de manera individual. (20)

Por otro lado, **Wang y col.**, realizaron un estudio incluyendo 116 pacientes diagnosticados con COVID-19, buscando evaluar el impacto de COVID-19 sobre la función renal. 12 pacientes presentaron leve incremento de la creatinina y 8 pacientes presentaron albuminuria, pero no cumplieron con los criterios diagnósticos para considerar una Lesión Renal Aguda después del contagio de la enfermedad COVID-19 y durante el manejo, debido a que la mayoría presentaba una mejoría sin tener un tratamiento renal especial, concluyendo que la enfermedad por COVID-19 no produce ni complica la Lesión Renal Aguda, además de ser poco común en estos pacientes. (21)

## **2.1 Marco teórico**

El virus SARS-CoV-2 que causa la patología Covid-19, es un beta coronavirus de tipo ARN envuelto que desencadena infecciones graves del tracto respiratorio (22), además de ser la causa de miles de muertes a nivel internacional, lo cual se evidenció por la amplia proporción de internamiento y la necesidad de ingreso a UCI produciendo el colapso de las entidades hospitalarias durante la pandemia y convirtiéndose en una emergencia sanitaria.

Se sabe que la Covid-19 afecta de forma particular al sistema respiratorio, sin embargo, ya hay evidencias que demuestran que el riñón es uno de los órganos vulnerados por esta infección, dando lugar a una prevalencia mayor para desarrollar IRA, convirtiéndose en una característica definitoria de Covid-19, la cual, según las Pautas de Práctica clínica de KDIGO (23), se define como un conjunto de síntomas el cual se manifiesta por un descenso agudo de la función renal.

La Injuria Renal Aguda se considera una complicación grave y un factor de predicción negativa entre los pacientes diagnosticados de COVID-19, la cual puede provocar mayor mortalidad y tiempo de hospitalización, que ya de por sí está asociado con la enfermedad de base. (24) (25) Varios estudios demostraron una alta mortalidad entre los pacientes con IRA y COVID-19, la cual se encuentra entre un 8% y 23%, incluso diversas autopsias realizadas a los pacientes con COVID-19 evidenciaron daño renal, pudiendo demostrar de esa manera el tropismo renal del virus. (26)

La Covid-19 daña el compartimiento glomerular, vascular y tubular renal produciendo citotoxicidad, mediante su unión a la ACE2, y un estado inflamatorio que empeora el curso de la enfermedad. La ACE2 se expresa en el corazón, tracto gastrointestinal, pulmones y en mayor proporción en el riñón, a nivel del túbulo proximal causando pérdida del borde en cepillo, oclusión de la luz microvascular y degeneración vacuolar, demostrando que el virus puede causar directamente Injuria Renal Aguda. (27)

Cuando la célula renal es invadida por el patógeno, éste provoca alteración en la actividad de ACE/ACE2 causando daño renal, lo cual desencadena atrofia tubular y fibrosis intersticial al haber citoquinas inflamatorias (TNF- $\alpha$ , IL-1 $\beta$ , IL-6) y factores de crecimiento en mayor proporción. La activación prolongada de células T CD4+, CD8+ y plasmoblastos produce hiperinflamación resultando en rabdomiólisis y daño a múltiples órganos. Por otro lado, el TNF- $\alpha$  causa endotelitis y daño a nivel tubular, y los cambios vasculares dan como resultado hipoxia e hipoperfusión exacerbando la inflamación y estrés oxidativo, lo que contribuye al desarrollo de Injuria Renal Aguda, empeorando el daño pulmonar ya establecido y provocando la muerte. (28)

En el sistema inmunológico, la cascada de complemento tiene un rol valioso, sin embargo, cuando se produce la infección por Covid-19, se desregula causando su activación excesiva y daño a nivel pulmonar, considerándose un factor de riesgo grave de IRA. Además, la Covid-19 desencadena un entorno protrombótico que altera el flujo renal y forma trombos a nivel arteriolar, capilar y glomerular produciendo también Injuria Renal Aguda. (29)

La IRA como consecuencia de la infección aguda por Covid-19 podría ser resultado del daño a múltiples órganos debido a la mala perfusión renal y a la disminución del volumen circulante efectivo, lo cuales actúan como factores hemodinámicos que determinan la presencia de sepsis viral. Además, los pacientes que presentan IRA durante el internamiento, llegan a desarrollar necrosis tubular aguda la cual es causada por deshidratación y asociada a sepsis. (27)

Por otro lado, la producción de citoquinas por parte de los glóbulos blancos durante la infección viral por Covid-19 hace que el hígado secrete Proteína C reactiva en un esfuerzo por combatir el virus, siendo ésto causa de riesgo en la predicción del desarrollo y severidad de IRA, lo cual también se podría relacionarse a diversas comorbilidades como DM Tipo 2 y HTA que están muy presentes en nuestra población.

## 2.2 Marco conceptual

- **Covid-19 Severo:** se define como todo paciente que tiene infección respiratoria aguda y que tiene 2 o más de los siguientes parámetros: FR > 22 resp/min, PACO<sub>2</sub> menor de 32 mmHg, nivel de conciencia alterado, PAS < 100 mmHg, PAM < 65 mmHg, PaO<sub>2</sub> < 60 mmHg o PaFi menor de 300, > 2 mosm/L de lactato sérico, así mismo, clínica como distrés respiratorio (agotamiento muscular), más uso de músculos accesorios, respiración con disbalance torácica-abdominal, aleteo nasal. (22)
- **Injuria Renal Aguda:** tiene como definición el incremento de creatinina sérica  $\geq 0,3$  mg/dl en 48 h o aumento de creatinina  $\geq 1.5$  veces el valor inicial dentro de 7 días o flujo urinario  $\leq 0,5$  ml/kg/h en seis horas. Se clasifica según la gravedad en Estadío 1: cuando aumenta la creatinina entre 1.5 a 1.9 el valor inicial, Estadío 2: cuando presenta un incremento de creatinina entre 2.0 hasta 2.9 de sus valores iniciales, y Estadío 3: cuando el valor de la creatinina es mayor de 3 veces el valor inicial. (23)
- **Sepsis:** se define como la disfunción multiorgánica altamente mortal que se produce por una mala respuesta por parte del huésped frente al contagio

valorada mediante el score SOFA, en donde una puntuación  $\geq 2$  puntos, hace el diagnóstico de sepsis. (30)

- **Mortalidad:** se define como una medida de frecuencia de muertes ocurridas dentro de una localidad en un lapso definido de tiempo. (31)

### 2.3 Variables

**Tabla 01.** Operacionalización de variables

VARIABLE EXPOSICIÓN				
NOMBRE	TIPO	ESCALA DE MEDICIÓN	DEFINICIÓN OPERACIONAL	REGISTRO
<b>Injuria Renal Aguda</b> (23)	Cualitativa	Nominal	<ul style="list-style-type: none"> <li>* Aumento de <math>\geq 0,3</math> mg/dl de creatinina sérica en 48 h o,</li> <li>* Aumento de <math>\geq 1.5</math> veces el valor inicial de creatinina dentro de 7 días</li> <li>* Volumen urinario <math>\leq 0,5</math> ml / kg / h en seis horas.</li> </ul>	Presenta / No presenta
VARIABLE RESULTADO				
NOMBRE	TIPO	ESCALA DE MEDICIÓN	DEFINICIÓN OPERACIONAL	REGISTRO
<b>Mortalidad</b>	Cualitativa	Nominal	Registro de Defunción en la Historia Clínica	Presenta / No presenta
COVARIABLES				
<b>Edad</b>	Cuantitativa	Continua	Años al momento del diagnóstico	>18 años
<b>Sexo</b>	Cualitativa	Nominal	Género	Masculino / Femenino
<b>COVID-19 severo</b> (22)	Cualitativa	Nominal	Paciente que tiene alguno de los siguientes parámetros como: FR > 22 resp/min, PACO <sub>2</sub> menor de 32 mmHg, nivel de conciencia alterado, PAS < 100 mmHg, PAM < 65 mmHg, PaO <sub>2</sub> menor de 60 mmHg o PaFi menor de 300, > 2 mosm/L de lactato sérico, así mismo, clínica como distrés respiratorio (agotamiento muscular), más uso de músculos respiratorios, respiración con desbalance torácica-abdominal, aleteo nasal.	Presenta / No presenta

<b>Estadio de Injuria Renal Aguda</b> (23)	Cualitativa	Ordinal	Evaluación de acuerdo a: * Primer estadio: cuando aumenta la creatinina entre 1.5 a 1.9. * Segundo estadio: cuando presenta un aumento de la creatinina entre 2.0 hasta 2.9 * Tercer estadio: el valor de la creatinina es mayor de 3.	Estadio 1/ Estadio 2/ Estadio 3
<b>Filtrado Glomerular</b> (32)	Cualitativa	Ordinal	* Ausencia de IR: TFG >60 ml/min/1,73 m <sup>2</sup> * IRA moderada: TFG entre 30 y 60 ml/ min/1,73 m <sup>2</sup> IRA grave: TFG <30 ml/min/1,73 m <sup>2</sup> .	No IRA / IRA moderada / IRA grave
<b>Diabetes Mellitus</b>	Cualitativa	Nominal	Paciente con diagnóstico médico previo o durante hospitalización de Diabetes Mellitus tipo 2	Presenta / No presenta
<b>Hipertensión Arterial</b>	Cualitativa	Nominal	Paciente que presenta diagnóstico previo o durante hospitalización de Hipertensión Arterial	Presenta / No presenta
<b>Obesidad</b> (33)	Cualitativa	Nominal	Paciente con diagnóstico de obesidad previo o actual de acuerdo a sus valores antropométricos (IMC ≥ 30)	Presenta / No presenta
<b>Tipos de Obesidad</b> (33)	Cualitativa	Ordinal	Clasificación de acuerdo a: * Obesidad Tipo 1: IMC de 30.00 a 34.99 * Obesidad Tipo 2: IMC de 35.00 a 39.99 Obesidad Tipo 3: IMC >40	Tipo1 / Tipo 2 / Tipo 3
<b>Enfermedad Renal Crónica</b>	Cualitativa	Nominal	Paciente con diagnóstico de Enfermedad Renal Crónica durante hospitalización registrado en la Historia Clínica	Presenta / No presenta
<b>Sepsis</b> (34)	Cualitativa	Nominal	Paciente con diagnóstico de Sepsis según el puntaje de la Escala SOFA (≥2 puntos) durante hospitalización registrado en la Historia Clínica	Presenta / No presenta
<b>PCR</b>	Cualitativa	Intervalo	Niveles de PCR durante la hospitalización registrados en la Historia Clínica	1,2,3,4,5, 6...
<b>Shock Séptico</b>	Cualitativa	Nominal	Paciente con diagnóstico de shock séptico durante hospitalización registrado en la Historia Clínica	Presenta / No presenta

<b>Ventilación Mecánica</b>	Cualitativa	Nominal	Herramienta de soporte vital avanzado en pacientes con Insuficiencia Respiratoria Aguda Grave Registrada en Historia Clínica	SI / NO
<b>Síndrome de Distrés Respiratorio del Adulto (SDRA)</b>	Cualitativa	Nominal	Paciente con diagnóstico durante hospitalización de SDRA en la Historia Clínica	Presenta / No presenta
<b>Ventilación Mecánica Invasiva</b>	Cualitativa	Nominal	Procedimiento de Intubación endotraqueal o traqueostomía registrados en la historia clínica	SI / NO
<b>Días de Hospitalización</b>	Cuantitativa	Intervalo	Número de días desde el ingreso por emergencia registrados en Historia Clínica	1, 2, 3, 4...días

### III. METODOLOGÍA EMPLEADA

#### 3.1 Tipo y nivel de investigación

Este trabajo de investigación tiene diseño Cohorte Retrospectivo.

#### 3.2 Población, muestra y muestreo

**Población:** Pacientes diagnosticados de Covid-19 severo del hospital de la Amistad Perú - Corea Santa Rosa II (HAPCII-2) Piura del 1 de abril del 2020 hasta el 30 de marzo del 2021.

- **Criterios de Inclusión para grupo expuesto:**

- ✓ Edad >18 años
- ✓ Covid-19 severo
- ✓ SDRA
- ✓ IRA durante la hospitalización en UCI

- **Criterios de Inclusión para grupo no expuesto:**

- ✓ Edad >18 años
- ✓ Covid-19 severo
- ✓ SDRA

- **Criterios de Exclusión para expuestos y no expuestos:**

- ✓ Paciente con ERC en estadio 4-5
- ✓ Pacientes en Hemodiálisis
- ✓ Pacientes sin exámenes de creatinina al ingreso
- ✓ Antecedentes médicos incompletos

### **Muestra y Muestreo:**

- **Unidad de muestreo:** Historial Clínico de pacientes con IRA
- **Marco Muestral:** Lista de Historiales Clínicos de Covid-19 severo
- **Tipo de Muestreo:** Será de tipo randomizado, es decir Probabilístico. (Muestreo Aleatorio Simple)

Para el cálculo se usó el programa EPIDAT 4.2: Basado en el artículo de Hamilton P, et al. (26), que evaluaron mediante una cohorte en pacientes con COVID-19, el desarrollo de IRA, se extrajeron los siguientes datos.

P1= 52.4% (Porcentaje de fallecidos con IRA)

P2= 28.79% (Porcentaje de fallecidos sin IRA)

### **Tamaño de muestra para estudios de cohorte.**

#### **Datos:**

Riesgo en expuestos:	52.40%
Riesgo en no expuestos:	28.79%
Riesgo relativo a detectar:	1,82
Razón no expuestos/expuestos:	4;1
Nivel de confianza:	95,0%

**Tabla 02.** Resultados del tamaño de muestra para un estudio de cohorte

Potencia (%)	Tamaño de la muestra*		
	Expuestos	No expuestos	Total
80,0	40	160	200

La muestra está conformada por 40 pacientes con IRA y 160 sin IRA, en total 200 pacientes con COVID-19 severo.

### **3.3 Diseño de investigación**

Diseño de tipo Cohorte Retrospectivo.

### **3.4 Procedimientos, técnicas e instrumentos de investigación**

#### **Procedimiento y Técnica de Investigación**

La investigadora junto con el asesor realizó el proyecto de tesis, el cual se presentó, en primer lugar, a la Escuela de Medicina de UPAO la cual designó un

revisor que aceptó esta investigación luego de levantar las observaciones pertinentes, emitiendo la Resolución de Inscripción del Proyecto de Tesis, la cual se presentó al Comité de ética del HAPCII-2-SRP solicitando el permiso para ejecutar el proyecto. Obteniendo la autorización correspondiente, la investigadora recolectó datos de historias clínicas del área de archivamiento, de pacientes hospitalizados del 01/04/2020 hasta el 30/03/2021, verificando los criterios de inclusión como pacientes > 18 años con diagnóstico de COVID-19 severo a los cuales se les realizó exámenes de creatinina, evaluando valores de Filtrado Glomerular para determinar si presentaron Injuria Renal Aguda y su estadio correspondiente, incluyendo también a pacientes con comorbilidades como DM Tipo 2, HTA, Obesidad, Sepsis, Shock Séptico y Uso de Ventilación mecánica registrados en las historias clínicas; y criterios de exclusión como ERC en estadio 4-5, en hemodiálisis, pacientes sin exámenes de creatinina al ingreso y antecedentes médicos incompletos, logrando alcanzar la muestra solicitada, cuya información fue registrada en una base de Excel y analizados en el sistema SPSS, y finalmente se redactó el proyecto final.

### **Instrumentos de Investigación**

Se empleó una ficha de recopilación de datos (Anexo 01) que fue creada por la investigadora y el asesor a cargo, que detalla datos generales de cada paciente como la edad, sexo, IMC, comorbilidades y complicaciones que presentaron durante la hospitalización.

### **3.5 Procesamiento y análisis de datos**

Se llevó a cabo el análisis multivariado con la técnica de Regresión logística bivariada y se utilizó el método = Avanzar por pasos (razón de verosimilitud), para calcular un modelo predictivo de Mortalidad en pacientes COVID a partir de la exposición a Injuria Renal Aguda ajustada a variables como puntaje SOFA al ingreso a UCI y nivel sérico de la proteína c reactiva, obteniéndose un adecuado modelo predictivo (prueba de ómnibus:  $\chi^2$ : 37.19; p: 0.000), con capacidad predictiva de 27% (R cuadrado de Nagelkerke: 0.272). Asimismo, se validaron los supuestos de existencia de independencia entre las observaciones de las variables dependientes e independientes (Test de Durbin-Watson: 1,65) y la no existencia multicolinealidad (Tolerancia. 0,92, VIF: 1,08).

Se analizaron las variables cuantitativas mediante distribución normal, utilizando la técnica de Kolmogórov-Smirnov, encontrándose que todas estas variables presentan una distribución no normal ( $p=0,000$ ), a excepción de la edad ( $p=0,28$ ) y la creatinina al ingreso, teniendo en cuenta que se emplearon pruebas no paramétricas para el contraste de las hipótesis en este estudio (Anexo 02).

#### IV. PRESENTACIÓN DE RESULTADOS

##### 4.1 Análisis e interpretación de resultados

##### Características basales de las poblaciones en estudio.

Se seleccionaron 200 pacientes del HAPCII-2 Piura clasificándolos en 2 cohortes de estudio, la cohorte expuesta a Injuria renal Aguda estuvo compuesta por 40 pacientes y la cohorte no expuesta por 160 pacientes. En cuanto a las características basales de las cohortes, presentaron similitud en cuanto a la mediana del IMC (25,3 VS 26,9;  $P=0,100$ ) y puntaje SOFA al ingreso a Emergencia (3 vs 5;  $p=0.690$ ). La cohorte expuesta a IRA, presentó mayor puntaje SOFA de ingreso a UCI (2 VS 6;  $P=0,000$ ), mayor nivel sérico de creatinina al ingreso (0,68% vs 0,84%;  $p=0,000$ ), mayor rango de edad (59 vs 64;  $p=0,029$ ) y menor nivel de filtrado Glomerular (107,35 vs 47,2;  $p=0.000$ ), (Tabla 03).

**Tabla 03.** Características clínicas basales de las cohortes de estudio.

	Cohortes		U de Mann-Whitney	$p^*$
	No Exposición a Injuria Renal Aguda (n:160)	Exposición Injuria Renal Aguda (n:40)		
	mediana	mediana		
Edad	59.00	64.00	2486.500	<b>0.029</b>
Índice de Masa Corporal	25.3500	26.9850	2662.000	0.100
Proteína C Reactiva	59.500	92.500	2564.000	0.051
Creatinina al Ingreso	0.6850	0.8450	2037.500	<b>0.000</b>
Puntaje Sofa al Ingreso a Emergencia	3.00	5.00	3073.50	0.690
Puntaje Sofa en Unidad de Cuidados Intensivos	2.00	6.00	2040.00	<b>0.000</b>
Filtrado Glomerular	107.3500	47.2000	120.000	<b>0.000</b>

Prueba de Mann-Whitney

\*Sig. asintótica (bilateral)

Variable de agrupación: Cohortes

En cuanto a las comorbilidades que presentaron ambas cohortes al momento del estudio. La cohorte expuesta a IRA presenta igual frecuencia de Hipertensión Arterial (45% vs 30,6%; p=0,08), Diabetes Mellitus tipo 2 (20% vs 26,9; p=0,372), Obesidad (22,5% vs 24,5%; p=0,982) que el grupo no expuesto (Tabla 04).

**Tabla 04.** Frecuencia de Comorbilidades metabólicas en las cohortes de estudio.

		Grupo de Cohortes		X <sup>2</sup> *	p <sup>**</sup>
		No Exposición a Injuria Renal Aguda	Exposición Injuria Renal Aguda		
Sexo	Femenino	60 (37,5)	11 (27,5)	1,398a	0,237
	Masculino	100 (62,5)	29(72,5)		
Diabetes Mellitus tipo 2	NO	117 (73,1)	32 (80)	0,796a	0,372
	SI	43 (26,9)	8 (20)		
Hipertension arterial	NO	111 (69,4)	22 (55)	2968a	0,085
	SI	49 (30,6)	18 (45)		
Obesidad	NO	121 (75,6)	31 (77,5)	0,170a	0,982
	SI (1)	14 (8,8)	3 (7,5)		
	SI (2)	15 (9,4)	4 (10)		
	SI (3)	10 (6,3)	2 (5)		

\*Chi-cuadrado de Pearson

\*\*Significación asintótica (bilateral)

Se evaluó la frecuencia de complicaciones hemodinámicas y pulmonares en las cohortes de estudio durante la hospitalización encontrándose que el grupo expuesto a IRA presentó mayor frecuencia de Shock Séptico (25%vs 10,6%; p= 0,01). No se encontró diferencias estadísticas entre la frecuencia de complicaciones hemodinámicas: Sepsis (100% vs 96,3%), Shock Séptico (25% vs 10.6%) y la cohorte de estudio (Tabla 05).

**Tabla 05.** Frecuencia de complicaciones hemodinámicas durante la hospitalización en las cohortes de estudio.

		Grupo de Cohortes		X <sup>2</sup> *	p <sup>**</sup>
		No Exposición a Injuria Renal Aguda	Exposición Injuria Renal Aguda		
Sepsis	NO	6 (3,8)	0	1,546a	0,214
	SI	154 (96,3)	40 (100)		
Shock Septico	NO	143 (89,4)	30 (75)	5,663a	0,017
	SI	17 (10,6)	10 (25)		

\*Chi-cuadrado de Pearson

\*\*Significación asintótica (bilateral)

## Mortalidad, estancia hospitalaria y predictores de mortalidad en las cohortes expuestas a Injuria Renal Aguda.

La mortalidad fue mayor en la cohorte expuesta a IRA (95% vs 71,9%) mostrando asociación estadística significativa ( $p=0,002$ ) y en Riesgo Relativo de fallecimiento de 5 veces en el paciente expuesto a IRA en comparación al paciente COVID 19 no expuesto a IRA (RR=5,837; IC: 1,46-23,2) (Tabla 06).

**Tabla 06.** Riesgo relativo de Mortalidad en pacientes con COVID 19 expuestos a Injuria renal aguda durante el internamiento.

		Grupo de Cohortes		X2*	p**	RR	Intervalo de confianza de 95 %	
		No Exposicion a Injuria Renal Aguda	Exposicion Injuria Renal Aguda				Inferior	Superior
Mortalidad	Sobrevivientes	45 (28,1)	2 (5)	9519a	0,002	5.837	1.463	23.289
	Fallecidos	115 (71,9)	38 (95)					

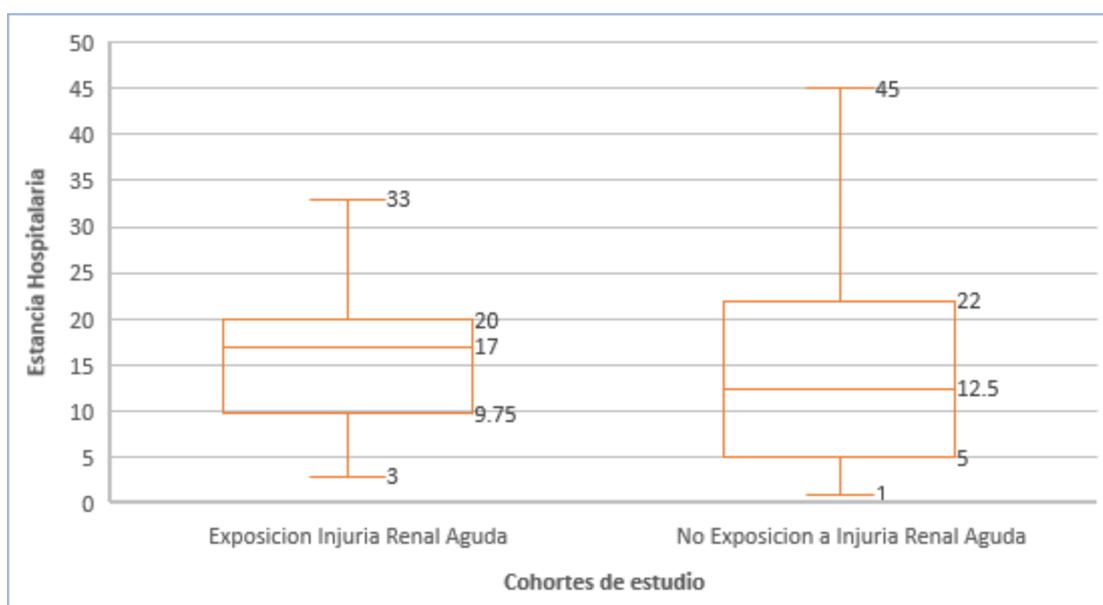
\*Chi-cuadrado de Pearson

\*\*Significación asintótica (bilateral)

RR: Riesgo relativo.

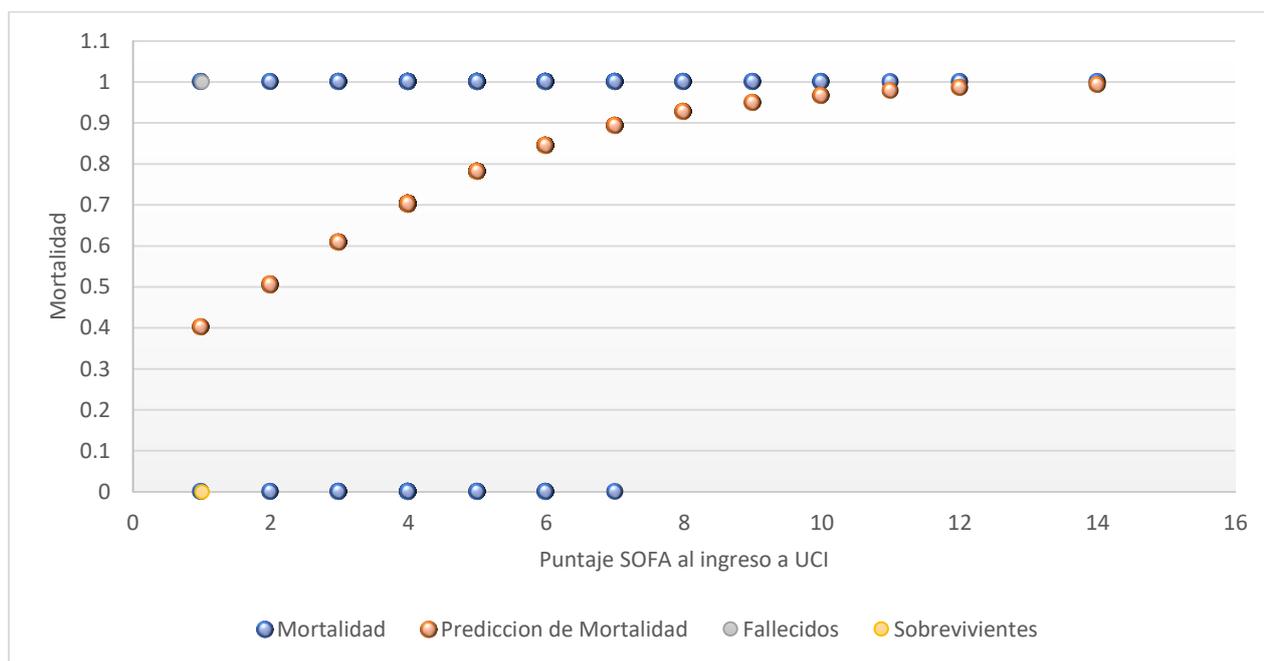
La cohorte de pacientes Covid-19 expuestos a IRA presenta una mediana de mayor estancia hospitalaria (17d vs 12.5d), pero, esta disimilitud de días no es estadísticamente significativa ( $p=0,05$ ). En el Grafico 01 podemos visualizar como los intervalos de confianza se cruzan en ambos grupos.

**Gráfico 01.** Estancia hospitalaria en pacientes infectados por COVID 19 expuestos a Injuria renal aguda durante la hospitalización.



Los sobrevivientes a 30 días de hospitalización presentaron puntaje SOFA de ingreso a UCI por debajo de 7 puntos a comparación de los pacientes fallecidos que presentan puntaje SOFA hasta 14 puntos, estos puntajes presentaron una correlación directa con la mortalidad. La predicción de mortalidad fue mayor al 90% cuando el puntaje SOFA de ingreso a UCI fue mayor de 7 puntos (Gráfico 02).

**Gráfico 02.** Predicción de mortalidad en pacientes con diagnóstico de COVID 19 a partir del puntaje SOFA de ingreso a UCI.



Se demostró que: La exposición a Injuria renal aguda durante la hospitalización incrementa en 5 veces el riesgo de muerte comparado con pacientes COVID no expuestos a esta variable (OR: 5,035; IC: 1,101 – 23,028), cuando esta variable se ajusta al puntaje SOFA de ingreso a UCI y al nivel sérico de PCR.

Este modelo también demuestra que por cada punto que aumente el puntaje SOFA de ingreso a UCI incrementa el riesgo de mortalidad en 39% (OR: 1,391; IC: 1,103 – 1,754), además cada aumento en mg/dl de la proteína c reactiva incrementa el riesgo de mortalidad en 2% (OR: 1,021; IC: 1,008 – 1,035), (Tabla 07).

**Tabla 07.** Modelo predictivo de mortalidad en pacientes COVID a partir de la exposición a Injuria Renal Aguda ajustada a variables como puntaje SOFA al ingreso a UCI y nivel sérico de la proteína C reactiva.

	B	Sig.	OR	95% C.I. para EXP(B)	
				Inferior	Superior
Injuria renal aguda.	1.616	0.037	5.035	1.101	23.028
Puntaje Sofa en Unidad de Cuidados Intensivos	0.330	0.005	1.391	1.103	1.754
Proteina C Reactiva	0.021	0.001	1.021	1.008	1.035
Constante	-1.867	0.005	0.155		

Regresion logistica binaria

Método = Avanzar por pasos (razón de verosimilitud)

## V. DISCUSIÓN DE RESULTADOS

En este estudio de investigación de 200 pacientes con Covid-19 severo, un 20% presentaron IRA durante el internamiento, los cuales manifestaron un riesgo elevado de mortalidad intrahospitalaria en comparación con el grupo no expuesto a Injuria Renal Aguda (95% vs 71,9%), demostrando así una asociación estadística significativa de mortalidad, siendo el riesgo de muerte 5 veces más en pacientes diagnosticados de Covid-19 severo expuestos a IRA comparados con el grupo no expuesto. Los resultados encontrados en esta investigación son semejantes a los adquiridos en un estudio transversal retrospectivo de 69 pacientes realizado en El Salvador (35), en donde se evidenció que un 52% de los pacientes diagnosticados de Covid-19 severo presentaron IRA frente a un 48% que no desarrollaron esta complicación. En otro estudio observacional prospectivo de 41 pacientes realizado por Tarragón y col. (4) en España, se halló una frecuencia del 22% de mortalidad en pacientes con Covid-19 que desarrollaron IRA. De igual manera, Li et al. (12), llevaron a cabo una cohorte retrospectiva de 107 pacientes con diagnóstico de Covid-19 en Wuhan-China, evidenciando que aproximadamente un 44% de los pacientes presentaron IRA durante la hospitalización en UCI presentando mayor mortalidad intrahospitalaria. Además, Hamilton et al. (26) en su investigación retrospectiva de 1032 pacientes realizado en Reino Unido, encontraron que un 20.3% de los pacientes internados por Covid-19 desarrollaron IRA durante la hospitalización,

presentando una mortalidad de casi 2 veces más comparado a los pacientes que no presentaron IRA (52,4% vs 26,3%). Estos hallazgos similares entre los estudios podrían deberse al tropismo renal que presenta el virus del Covid-19, descrito en diversos mecanismos, siendo uno de ellos la alta afinidad del microorganismo por el receptor de la ECA-2, la cual es expresada tanto a nivel del tejido pulmonar como en las células renales, siendo 100 veces mayor en los riñones que en el pulmón. Al aumentar la expresión del virus, produce el bloqueo de la ACE-2, provocando un aumento en la activación del sistema renina angiotensina y de la respuesta inflamatoria, lo que ayuda a exacerbar la enfermedad, y al producirse alteraciones vasculares desencadenan hipoxia e hipoperfusión que genera mayor estrés oxidativo agravando el daño pulmonar y otros órganos, provocando la muerte. (29)

Otra similitud, es que las poblaciones en estudio eran más varones que mujeres pudiendo desarrollar una relación de asociación entre el sexo e Injuria Renal Aguda, sin embargo, esto aún no está demostrado. Además, los pacientes incluidos en los estudios eran mayores, con una mediada de edad que varía entre los 53, 64 y 70 años, acorde a la mediana de este estudio que fue de 64 años en pacientes expuestos a Injuria Renal Aguda, esta asociación se podría deber a que el riñón en pacientes añosos es más propenso al estrés agudo causado por la infección viral, relacionado con la labor de las células T y B, y con la sobreproducción de citoquinas tipo 2 que puede provocar un control deficiente de la replicación viral y más respuestas proinflamatorias desencadenando un mal pronóstico. (13)

Una de las variables descritas en este estudio, es la tasa de Filtración Glomerular (TFG), la cual según el trabajo de investigación observacional retrospectivo de 764 pacientes de Cei y col. (36) realizado en Italia, mostró una alta capacidad para detectar alteraciones de la función renal en pacientes Covid-19 y se relacionó a una incidencia elevada de mortalidad intrahospitalaria cuando la TFG era más baja (<60 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>), similar a lo que se muestra en nuestros resultados, donde los pacientes que tenían una TFG baja (47.2 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>), presentaban Injuria Renal Aguda y posteriormente fallecían a causa de ésta. Esto podría deberse a la alteración en la actividad de ACE/ACE2 debido a la invasión del virus a las células renales desencadenando efectos nocivos a nivel

de la vasculatura renal, deterioro de la función tubular proximal y menor tasa de filtrado glomerular como consecuencia de hipoperfusión del órgano. (29)

Por otro lado, se identificó que la cohorte expuesta a Injuria Renal Aguda presentó mayor nivel de creatinina sérica al ingreso en comparación con la cohorte no expuesta (0,68% vs 0,84%), lo cual es semejante a los resultados obtenidos por Cheng et al. (17) en su trabajo de investigación observacional retrospectivo de 150 pacientes realizado en China, en donde muestra que los niveles elevados de creatinina predecían una probabilidad más alta para desarrollar Injuria Renal Aguda durante la hospitalización. Además, en el estudio retrospectivo de 340 pacientes realizado por Gómez-Paz et al. (37) en Nueva York, encontraron que los valores más altos de creatinina se relacionaron con una tasa de muertes más elevada en pacientes Covid-19 que desarrollaron IRA, lo que podría deberse a la pérdida de la función excretora renal, dando paso al almacenamiento de productos nitrogenados como es la urea y creatinina. Además, cuando hay una disminución de la TFG (<50%), la creatinina se convierte en marcador funcional, dependiendo su excreción no solo de la filtración glomerular sino también de los túbulos renales, alcanzando un 50% como mecanismo de compensación al disminuir la tasa de filtración glomerular. (38)

Además, Hirsch y col. (16) mostraron en su estudio retrospectivo de 116 pacientes realizado en Wuhan-China, que un 36.6% de los pacientes que desarrollaron IRA mostraron tasas altas de morbilidades asociadas como HTA y DM Tipo 2, concluyendo que estas variables pudieron contribuir al desarrollo de IRA en pacientes diagnosticados de Covid-19. De la misma manera lo señala Oweis et al. (39) en su investigación retrospectiva de 1044 pacientes en Jordan, en donde los pacientes con Covid-19 eran añosos y tenían HTA y Diabetes, concluyendo que estas comorbilidades incrementaban el riesgo de IRA, en oposición a los resultados de este estudio, en donde se demuestra que la frecuencia de Hipertensión Arterial y Diabetes Mellitus fueron casi iguales en la cohorte expuesta Injuria Renal Aguda, y en la cohorte no expuesta (45% vs 30,6% y 20% vs 26,9 respectivamente), lo cual se debe a que en nuestra realidad, los pacientes presentan una incidencia alta de Diabetes Mellitus del

43.8% (40) y una prevalencia de Hipertensión arterial que va del 20 al 28.7%. (41)

En esta investigación se realizó un análisis multivariado en donde se encontró que la exposición a Injuria renal aguda durante la hospitalización incrementa en 5 veces el riesgo de mortalidad cuando esta variable se ajusta al puntaje SOFA de ingreso a UCI y al nivel sérico de PCR, demostrando que por cada punto que aumente el puntaje SOFA de ingreso a UCI incrementa el riesgo de mortalidad en 39% (OR: 1,391; IC: 1,103 – 1,754), además cada aumento en mg/dl de la Proteína C Reactiva incrementa el riesgo de mortalidad en 2% (OR: 1,021; IC: 1,008 – 1,035). Estos resultados son compatibles a los hallados en una investigación multicéntrica retrospectiva elaborada por Cui et al. (19) en China, en la cual mostraron que un 18.1% de pacientes que presentaron IRA presentaron un puntaje SOFA más alto al ingreso a UCI ( $4,5 \pm 2,1$ ) comparado a los pacientes que no desarrollaron IRA ( $2,8 \pm 1,4$ ), desencadenando una tasa más alta de mortalidad después de ajustar el Puntaje SOFA, lo cual contrasta con los resultados de este estudio, donde el puntaje SOFA al ingreso a UCI en pacientes expuestos a Injuria Renal Aguda fue de 6 puntos y en la cohorte no expuesta fue de 2, evidenciando que mientras más alto era el puntaje había mayor riesgo de muerte llegando a ser de un 100% con un puntaje SOFA de 14, lo cual nos demuestra su alta predicción de mortalidad.

Asimismo, en el estudio retrospectivo de 278 pacientes realizado por De Almeida et al. (42) en Brasil, se encontraron que valores elevados de marcadores inflamatorios, entre ellos la PCR, se asociaron a la presencia de IRA en pacientes con diagnóstico de Covid-19, lo cual podría deberse a que al haber una infección viral en curso, los glóbulos blancos estimulan una mayor producción de Proteína C Reactiva mediante la liberación de citocinas para contrarrestar al patógeno, convirtiéndose esto en un factor asociado para desencadenar IRA y prediciendo de tal manera lo grave de la patología y posible resultado de la misma, tal como se ha identificado en otros estudios (16), siendo similar a los hallazgos de esta investigación, en donde los pacientes que desarrollaron Injuria Renal Aguda presentaban un nivel más alto de Proteína C Reactiva en comparación con la cohorte no expuesta (92.5 vs 59.5).

Este estudio presenta limitaciones como que, al ser una investigación observacional retrospectiva, presenta sesgos inherentes asociados a éste, como la presencia de datos incompletos, entre ellos el volumen urinario y exámenes de laboratorio, sobre todo exámenes de creatinina, o la falta de datos en la historia clínica, en donde los pacientes pudieron no haber sido catalogados correctamente dentro de la cohorte expuesta, subestimando la incidencia de Injuria Renal Aguda.

Por otro lado, las variables intervinientes podrían causar sesgo de confusión al momento de determinar la tasa de muerte de los pacientes, debido a que cualquiera de ellas puede contribuir al resultado, subestimando la frecuencia de IRA en pacientes diagnosticados de Covid-19 severo. Además, como se realizó el trabajo de investigación en un solo centro no se podría determinar con seguridad el resultado de este estudio.

A pesar de las limitaciones, este estudio presenta ciertas fortalezas, como la veracidad de los datos, para lo cual hemos seguido de manera precisa las definiciones operacionales estipuladas por la Guía KDIGO en el caso de IRA, validando correctamente la manifestación de IRA en los pacientes diagnosticados de Covid-19. Además, se ejecutó un análisis multivariado para estimar las comorbilidades asociadas (HTA, DM tipo 2, Obesidad), con el fin de evitar sesgo de confusión, las cuales podrían alterar los resultados de la presente investigación.

## **VI. CONCLUSIONES**

1. Las características basales de las cohortes de estudio mostraron similitud en cuanto al IMC, puntaje SOFA al ingreso a emergencia y comorbilidades cardiovasculares (HTA, DM tipo 2, Obesidad), solo mostraron diferencias significativas en los estudios renales (filtrado glomerular, creatinina) y puntaje SOFA de ingreso a UCI.
2. La complicación hemodinámica que presentó asociación con la cohorte expuesta a injuria renal aguda fue el Shock Séptico. No se encontró asociación con el síndrome de Distrés respiratorio y Sepsis.

3. El riesgo relativo de muerte en pacientes infectados por COVID 19 expuestos a Injuria renal aguda es 5 veces más en comparación a los pacientes que no manifiestan este modelo de falla renal.
4. Los pacientes diagnosticados de Covid-19 severo expuestos a IRA presentaron mayor tiempo de estancia hospitalaria en comparación con la cohorte no expuesta.
5. El puntaje SOFA presenta correlación directa con la mortalidad y su capacidad predictiva de mortalidad es mayor al 90% cuando el puntaje SOFA al ingreso a UCI es mayor de 7 puntos.
6. La exposición a Injuria renal aguda ajustada al puntaje SOFA de ingreso a UCI y al nivel sérico de PCR durante la hospitalización incrementa en 5 veces el riesgo de muerte en pacientes expuestos a infección por COVID 19.

## **VII. RECOMENDACIONES**

1. Se recomienda identificar factores que predicen un resultado negativo, los cuales son importantes para garantizar la supervivencia de los pacientes enfocándonos en monitorear la función renal después del ingreso al hospital, de manera que la detección y el tratamiento temprano de las anomalías renales ayuden a incrementar la predicción vital de los pacientes con COVID-19.
2. Se debe considerar una investigación de asociación entre las comorbilidades presentes en Covid-19 que puedan actuar como factores asociados para la presencia de IRA y su papel en el pronóstico y desenlace de la enfermedad.
3. Se debe hacer énfasis en la utilidad del Puntaje SOFA en estudios de mortalidad, debido a que éste demuestra tener una alta predicción de mortalidad.
4. Se recomienda ampliar estudios relacionados a éste teniendo en cuenta los hallazgos de esta investigación, de manera que aumente la validez de los resultados enfocándose en los pacientes no vacunados, los cuales serían más propensos a desarrollar complicaciones.

## VIII. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS:

1. Zhang J, Li J, Su L, Yang J, Jiang X, Jiang N, et al. [Clinical characteristics and risk factors of acute kidney injury in coronavirus disease 2019]. *Zhonghua Wei Zhong Bing Ji Jiu Yi Xue*. abril de 2020;32(4):407-11.
2. Chu KH, Tsang WK, Tang CS, Lam MF, Lai FM, To KF, et al. Acute renal impairment in coronavirus-associated severe acute respiratory syndrome. *Kidney Int*. febrero de 2005;67(2):698-705.
3. 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 Lond Engl*. 2020;395(10223):497-506.
4. Tarragón B, Valdenebro M, Serrano ML, Maroto A, Llópez-Carratalá MR, Ramos A, et al. Fracaso renal agudo en pacientes hospitalizados por COVID-19. *Nefrologia*. 2021;41(1):34-40.
5. Guan W jie, Ni Z yi, Hu Y, Liang W hua, Ou C quan, He J xing, et al. Clinical Characteristics of Coronavirus Disease 2019 in China. *N Engl J Med*. 28 de febrero de 2020;NEJMoa2002032.
6. Yang X, Yu Y, Xu J, Shu H, Xia J, Liu H, et al. Clinical course and outcomes of critically ill patients with SARS-CoV-2 pneumonia in Wuhan, China: a single-centered, retrospective, observational study. *Lancet Respir Med*. mayo de 2020;8(5):475-81.
7. Yan Q, Zuo P, Cheng L, Li Y, Song K, Chen Y, et al. Acute Kidney Injury Is Associated With In-hospital Mortality in Older Patients With COVID-19. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci*. 16 de julio de 2020;glaa181.
8. Cha R hui, Joh JS, Jeong I, Lee JY, Shin HS, Kim G, et al. Renal Complications and Their Prognosis in Korean Patients with Middle East Respiratory Syndrome-Coronavirus from the Central MERS-CoV Designated Hospital. *J Korean Med Sci*. diciembre de 2015;30(12):1807-14.
9. Ronco C, Reis T. Kidney involvement in COVID-19 and rationale for extracorporeal therapies. *Nat Rev Nephrol*. 2020;16(6):308-10.
10. Portolés J, Marques M, López-Sánchez P, de Valdenebro M, Muñoz E, Serrano ML, et al. Chronic kidney disease and acute kidney injury in the COVID-19 Spanish outbreak. *Nephrol Dial Transplant*. agosto de 2020;35(8):1353-61.
11. Basile C, Combe C, Pizzarelli F, Covic A, Davenport A, Kanbay M, et al. Recommendations for the prevention, mitigation and containment of the emerging SARS-CoV-2 (COVID-19) pandemic in haemodialysis centres. *Nephrol Dial Transplant*. 20 de marzo de 2020;gfaa069.

12. Li Q, Zhang T, Li F, Mao Z, Kang H, Tao L, et al. Acute Kidney Injury Can Predict In-Hospital Mortality in Elderly Patients with COVID-19 in the ICU: A Single-Center Study. *Clin Interv Aging*. 9 de noviembre de 2020;15:2095-107.
13. Zhou F, Yu T, Du R, Fan G, Liu Y, Liu Z, et al. Clinical course and risk factors for mortality of adult inpatients with COVID-19 in Wuhan, China: a retrospective cohort study. *Lancet Lond Engl*. 2020;395(10229):1054-62.
14. Covid 19 en el Perú - Ministerio del Salud [Internet]. [citado 16 de febrero de 2024]. Disponible en: [https://covid19.minsa.gob.pe/sala\\_situacional.asp](https://covid19.minsa.gob.pe/sala_situacional.asp)
15. Acosta G, Escobar G, Bernaola G, Alfaro J, Taype W, Marcos C, et al. Caracterización de pacientes con COVID-19 grave atendidos en un hospital de referencia nacional del Perú. *Rev Peru Med Exp Salud Pública*. 16 de abril de 2020;253-8.
16. 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*. julio de 2020;98(1):209-18.
17. 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*. mayo de 2020;97(5):829-38.
18. Acute kidney injury in patients hospitalized with COVID-19 in Wuhan, China: a single-center retrospective observational study. *J South Med Univ*. 20 de febrero de 2021;41(2):157-63.
19. Cui X, Yu X, Wu X, Huang L, Tian Y, Huang X, et al. Acute Kidney Injury in Patients with the Coronavirus Disease 2019: A Multicenter Study. *Kidney Blood Press Res*. 24 de julio de 2020;1-11.
20. Kolhe NV, Fluck RJ, Selby NM, Taal MW. Acute kidney injury associated with COVID-19: A retrospective cohort study. *PLoS Med*. 30 de octubre de 2020;17(10):e1003406.
21. Wang L, Li X, Chen H, Yan S, Li D, Li Y, et al. Coronavirus Disease 19 Infection Does Not Result in Acute Kidney Injury: An Analysis of 116 Hospitalized Patients from Wuhan, China. *Am J Nephrol*. 31 de marzo de 2020;1-6.
22. [resolucion-ministerial-139-2020-MINSA.pdf](#) [Internet]. [citado 16 de febrero de 2024]. Disponible en: <https://cdn.www.gob.pe/uploads/document/file/574295/resolucion-ministerial-139-2020-MINSA.PDF>
23. Khwaja A. KDIGO Clinical Practice Guidelines for Acute Kidney Injury. *Nephron Clin Pract*. 7 de agosto de 2012;120(4):c179-84.

24. 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 CJASN*. 7 de octubre de 2020;15(10):1394-402.
25. Bagshaw SM, Laupland KB, Doig CJ, Mortis G, Fick GH, Mucenski M, et al. Prognosis for long-term survival and renal recovery in critically ill patients with severe acute renal failure: a population-based study. *Crit Care*. 2005;9(6):R700-9.
26. Hamilton P, Hanumapura P, Castelino L, Henney R, Parker K, Kumar M, et al. Characteristics and outcomes of hospitalised patients with acute kidney injury and COVID-19. *PLOS ONE*. 3 de noviembre de 2020;15(11):e0241544.
27. Benedetti C, Waldman M, Zaza G, Riella LV, Cravedi P. COVID-19 and the Kidneys: An Update. *Front Med*. 21 de julio de 2020;7:423.
28. Izzedine H, Jhaveri KD. Acute kidney injury in patients with COVID-19: an update on the pathophysiology. *Nephrol Dial Transplant*. 5 de septiembre de 2020;gfaa184.
29. Torres W, Morillo V, Manzano A, Suarez MK, Parra H, Lameda V, et al. Mecanismos patogénicos de infección por SARS-CoV-2 y enfermedad renal: una perspectiva clínico-molecular. *An Sist Sanit Navar*. diciembre de 2021;44(3):445-56.
30. Srzić I, Neseck Adam V, Tunjić Pejak D. SEPSIS DEFINITION: WHAT'S NEW IN THE TREATMENT GUIDELINES. *Acta Clin Croat*. junio de 2022;61(Suppl 1):67-72.
31. Principles of Epidemiology | Lesson 3 - Section 3 [Internet]. 2023 [citado 16 de febrero de 2024]. Disponible en: [https://archive.cdc.gov/www\\_cdc\\_gov/csels/dsepd/ss1978/lesson3/section3.html](https://archive.cdc.gov/www_cdc_gov/csels/dsepd/ss1978/lesson3/section3.html)
32. Zahid U, Ramachandran P, Spitalowitz S, Alasadi L, Chakraborti A, Azhar M, et al. Acute Kidney Injury in COVID-19 Patients: An Inner City Hospital Experience and Policy Implications. *Am J Nephrol*. 2 de octubre de 2020;1-11.
33. Aristondo FM, Moyano AB, Velasco CMB, Quintanilla BPA, Martínez GEM, Farro HMG, et al. SEGURO SOCIAL DE SALUD - ESSALUD.
34. Singer M, Deutschman CS, Seymour CW, Shankar-Hari M, Annane D, Bauer M, et al. The Third International Consensus Definitions for Sepsis and Septic Shock (Sepsis-3). *JAMA*. 23 de febrero de 2016;315(8):801-10.
35. Martínez Hernández KD. Incidencia de lesión renal aguda en pacientes con COVID 19 hospitalizados en hospital militar central en el periodo de abril a julio del año 2020. 2021;53-53.

36. Cei F, Chiarugi L, Brancati S, Montini MS, Dolenti S, Di Stefano D, et al. Early reduction of estimated Glomerular Filtration Rate (eGFR) predicts poor outcome in acutely ill hospitalized COVID-19 patients firstly admitted to medical regular wards (eGFR-COV19 study). *Biomed Pharmacother.* septiembre de 2022;153:113454.
37. Gomez-Paz S, Lam E, Gonzalez-Mosquera L, Cardenas-Maldonado D, Fogel J, Gabrielle Kagan E, et al. Renal Manifestations and their Association with Mortality and Length of Stay in COVID-19 Patients at a Safety-net Hospital. *J Crit Care Med.* 12 de mayo de 2022;8(2):80-8.
38. Lombi F, Muryan A, Canzonieri R, Trimarchi H. Biomarcadores en la lesión renal aguda: ¿ paradigma o evidencia? *Nefrología.* 1 de julio de 2016;36(4):339-46.
39. Oweis AO, Alshelleh SA, Hawasly L, Alsabbagh G, Alzoubi KH. Acute Kidney Injury among Hospital-Admitted COVID-19 Patients: A Study from Jordan. *Int J Gen Med.* 29 de abril de 2022;15:4475-82.
40. de S de S, de Piura S. Dirección Regional de Salud Piura Oficina de Epidemiología. 2023;
41. ENFERMEDADES\_ENDES\_2021.pdf [Internet]. [citado 16 de febrero de 2024]. Disponible en: [https://proyectos.inei.gob.pe/endes/2021/SALUD/ENFERMEDADES\\_ENDES\\_2021.pdf](https://proyectos.inei.gob.pe/endes/2021/SALUD/ENFERMEDADES_ENDES_2021.pdf)
42. de Almeida DC, Franco M do CP, dos Santos DRP, Santos MC, Maltoni IS, Mascotte F, et al. Acute kidney injury: Incidence, risk factors, and outcomes in severe COVID-19 patients. *PLoS ONE.* 25 de mayo de 2021;16(5):e0251048.

**IX. ANEXOS**

**Anexo 01.**

<b>HOJA DE RECOLECCIÓN DE DATOS</b>						
<i>Hospital de la Amistad Perú - Corea Santa Rosa II</i>						
<b>EDAD:</b>	años	<b>SEXO:</b>	Masculino			
			Femenino			
<b>COVID-19 severo</b>	SI	<b>DIABETES MELLITUS</b>	SI		<b>HIPERTENSIÓN ARTERIAL</b>	SI
	NO		NO			NO
<b>OBESIDAD</b>	SI	<b>SEPSIS</b>	<b>Puntaje SOFA:</b>	SI	<b>PCR</b>	
	NO			NO		
<b>IMC</b>		<b>Tipo de Obesidad</b>	Tipo 1		<b>ENFERMEDAD RENAL CRÓNICA</b>	SI
			Tipo 2			
			Tipo 3			
<b>VENTILACIÓN MECÁNICA</b>	SI	<b>SHOCK SÉPTICO</b>	SI			NO
	NO		NO			
<b>INJURIA RENAL AGUDA (IRA)</b>					<b>SINDROME DE DISTRES RESPIRATORIO DEL ADULTO</b>	SI
Aumento de creatinina sérica $\geq 0,3$ mg/dl en 48 horas	SI					NO
				<b>ESTADIO DE IRA</b>		
Aumento de creatinina $\geq 1.5$ veces el valor inicial dentro de 7 días	SI		aumento de 1.5 - 1.9 de creatinina sérica		I	
	NO		aumento de la creatinina entre 2.0 hasta 2.9		II	
Volumen de orina $\leq 0.5$ ml/kg/h durante 6h	SI		$\geq 3$ de creatinina sérica		III	
	NO					
<b>FILTRADO GLOMERULAR</b>					<b>DIAS DE HOSPITALIZACIÓN</b>	
TFG $> 60$ ml/min/1,73 m <sup>2</sup>	No IRA					
30 y 60 ml/ min/1,73 m <sup>2</sup>	IRA moderada		<b>MORTALIDAD</b>		SI	
$< 30$ ml/min/1,73 m <sup>2</sup>	IRA grave				NO	

## Anexo 02: Análisis de normalidad de las variables cuantitativas del estudio.

	N	Parámetros normales <sup>a,b</sup>		Estadístico de prueba	Sig. asintótica(bilateral)
		Media	Desv. Desviación		
Edad	200	59.64	13.478	0.067	<b>,028<sup>c</sup></b>
Indice de Masa Corporal	200	27.6561	5.42281	0.165	,000 <sup>c</sup>
Puntaje Sofa al Ingreso a Emergencia	200	3	2	0	,000 <sup>c</sup>
Puntaje Sofa en Unidad de Cuidados Intensivos	200	5	2	0	,000 <sup>c</sup>
Proteina C Reactiva	200	74.564	49.5021	0.163	,000 <sup>c</sup>
Creatinina al Ingreso	200	0.7240	0.21263	0.068	<b>,027<sup>c</sup></b>
Dias de Hospitalizacion	200	15.57	12.318	0.119	,000 <sup>c</sup>
Filtrado Glomerular	200	93.2007	33.88907	0.091	,000 <sup>c</sup>

Prueba de Kolmogorov-Smirnov para una muestra

c. Corrección de significación de Lilliefors.