



UNIVERSIDAD PERUANA
CAYETANO HEREDIA

Facultad de
MEDICINA

**FACTORES ASOCIADOS AL DESARROLLO DE INJURIA RENAL
AGUDA EN PACIENTES HOSPITALIZADOS POR COVID-19 EN DOS
HOSPITALES PÚBLICOS EN LIMA, PERÚ**

**FACTORS ASSOCIATED WITH THE DEVELOPMENT OF ACUTE
KIDNEY INJURY IN PATIENTS HOSPITALIZED FOR COVID-19 IN
TWO PUBLIC HOSPITALS IN LIMA, PERU**

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

AUTORES

MARIELA ALEJANDRA CORI ARIAS

ANGIE KATHERINE CORTEZ VELAZCO

ASESOR

CESAR ANTONIO LOZA MUNARRIZ

CO ASESORA

JOANNA YANISSA VENEGAS JUSTINIANO

LIMA-PERÚ

2024

JURADO

Presidente: Dra. Maria Elena Hurtado García

Vocal: Dra. Karina Janet Rosales Mendoza

Secretario: Dr. Pedro Ayala Diaz

Fecha de sustentación: 18 de mayo del 2024

Calificación: Aprobado

ASESORES DE TESIS

ASESOR

Dr. Cesar Antonio Loza Munarriz

Departamento Académico de Clínicas Médicas

ORCID: 0000-0003-4545-9969

CO ASESORA

Dra. Joanna Yanissa Venegas Justiniano

Departamento Académico de Clínicas Médicas

ORCID: 0000-0003-1141-0710

DEDICATORIA:

Este trabajo está dedicado a nuestros padres y familiares que nos acompañaron y apoyaron en esta nueva etapa. A nuestros colegas que estuvieron con nosotros en el camino y a nuestros maestros que nunca dudaron de nosotras y siempre nos brindaron las enseñanzas necesarias para seguir adelante.

AGRADECIMIENTOS:

Agradecemos a nuestros padres por habernos dado su apoyo incondicional en esta hermosa y ardua carrera, que sin ellos, nada hubiera sido posible. A nuestros asesores, que nos han guiado en el transcurso de la elaboración de este proyecto, al Dr Cesar Antonio Loza Munarriz y a la Dra Dra. Joanna Yanissa Venegas Justiniano por ser no solo grandes doctores, sino grandes maestros que hemos tenido el honor de tener en nuestra carrera universitaria.

FUENTES DE FINANCIAMIENTO:

Autofinanciado.

DECLARACIÓN DE CONFLICTOS DE INTERÉS:

Los autores declaramos no haber tenido ningún conflicto de interés, al igual que los asesores.

RESULTADO DEL INFORME DE SIMILITUD

FACTORES ASOCIADOS AL DESARROLLO DE INJURIA RENAL AGUDA EN PACIENTES HOSPITALIZADOS POR COVID-19 EN DOS HOSPITALES PÚBLICOS DE LIMA, PERÚ

ORIGINALITY REPORT

20% SIMILARITY INDEX	20% INTERNET SOURCES	5% PUBLICATIONS	4% STUDENT PAPERS
--------------------------------	--------------------------------	---------------------------	-----------------------------

PRIMARY SOURCES

1	hdl.handle.net Internet Source	3%
2	duict.upch.edu.pe Internet Source	2%
3	repositorio.upch.edu.pe Internet Source	1%
4	search.bvsalud.org Internet Source	1%
5	cdn.www.gob.pe Internet Source	1%
6	pesquisa.bvsalud.org Internet Source	1%
7	renati.sunedu.gob.pe Internet Source	1%
8	Submitted to Universidad Peruana Cayetano Heredia	1%

TABLA DE CONTENIDOS

	Pág
I. Introducción.....	11
II. Objetivos	15
III. Material y métodos.....	16
IV. Resultados	24
V. Discusión	27
VI. Conclusiones	33
VII. Referencias Bibliográficas	34
VIII. Tablas, gráficos y figuras.....	39
Anexos	

RESUMEN

Introducción: La infección por SARS-CoV-2 fue declarada pandemia por la OMS en el año 2020. Se han descrito factores asociados al desarrollo de Injuria Renal Aguda (IRA) en pacientes con COVID-19 como la edad, sexo masculino, obesidad y ventilación mecánica. **Objetivos:** Evaluar si las siguientes variables constituyen factores asociados a la ocurrencia de IRA: edad mayor a 60 años, sexo masculino, Hipertensión Arterial, Diabetes Mellitus, obesidad, nefrotóxicos, linfopenia, marcadores inflamatorios (Ferritina, LDH, PCR, Dímero D), Insuficiencia Respiratoria Aguda hipoxémica y VMI. **Materiales y métodos:** La presente es un diseño de casos y controles con casos prevalentes. Los datos fueron obtenidos de historias clínicas de pacientes adultos hospitalizados con COVID-19 del Hospital Cayetano Heredia y del Hospital Nacional Arzobispo Loayza durante enero a marzo del año 2021. Los casos son pacientes con COVID-19, con diagnóstico de IRA y los controles aquellos COVID-19 sin IRA. **Resultados:** Se evaluaron 211 casos y 211 controles; los casos estuvieron hospitalizados mayormente en emergencia (20.9% vs 10.0%) y en la unidad de cuidados intensivos (29.4% vs 24.6%) ($p = 0.001$) y la tasa de mortalidad fue mayor en los pacientes con IRA (49.3% vs 33.25, $p = 0.002$). En el análisis bivariado la presencia de HTA, de Obesidad, Diabetes, mayores niveles de PCR, mayores niveles de ferritina, presencia de linfopenia, menores niveles de la PaO_2 y exposición a nefrotóxicos se asociaron a la presencia de IRA. En el análisis multivariado solo la condición de ser HTA [ORa: 3.78 (2.35 – 6.20); $p = 0.001$]; ser diabético [ORa: 2.06 (1.17 – 3.71); $p = 0.014$] y el uso de fármacos nefrotóxicos [ORa: 3.12 (1.92 – 5.14); $p = 0.001$] se asociaron en forma independiente a la ocurrencia de IRA: solo la presencia de linfopenia [ORa: 0.51

(0.32 – 0.81); $p = 0.004$], constituyó en un factor protector para la ocurrencia de IRA en los pacientes infectados con Covid-19.

Conclusión: Tener HTA, DM y el uso de fármacos nefrotóxicos se asociaron a la ocurrencia de IRA en pacientes infectados con Covid-19.

Palabras clave (DeCS): Lesión Renal Aguda, Factores de riesgo, Hospitalización, COVID-19, SARS-CoV-2.

ABSTRACT

Introduction: SARS-CoV-2 infection was declared a pandemic by the WHO in 2020. Factors associated with the development of Acute Kidney Injury (AKI) in COVID-19 patients have been described, such as age, male sex, obesity and mechanical ventilation.

Objectives: To evaluate if the following variables constitute factors associated with the appearance of AKI: age over 60 years, male sex, hypertension (HTA), Diabetes Mellitus (DM), obesity, nephrotoxic drugs, lymphopenia, inflammatory markers (Ferritin, LDH, CRP, D-dimer), hypoxemic respiratory failure and VMI.

Materials and methods: This is a case-control design, with prevalent cases. The data were obtained from the medical records of adult patients hospitalized with COVID-19 at the Cayetano Heredia Hospital and the Arzobispo Loayza National Hospital during January to March 2021. The cases are patients with COVID-19, with a diagnosis of AKI, and the controls, those with COVID-19 without AKI.

Results: 211 cases and 211 controls were evaluated. The cases were mostly hospitalized in the emergency department (20.9% vs 10.0%) and in the intensive care unit (29.4% vs 24.6%) ($p = 0.001$) and the mortality rate was higher in patients with AKI (49.3% vs 33.25) . $p= 0.002$). In the bivariate analysis, the presence of HTA, Obesity, DM, higher levels of CRP, ferritin, presence of lymphopenia, lower levels of PaO₂ and exposure to nephrotoxic drugs were associated with the presence of AKI. In the multivariate analysis, only the condition of being HTA was considered [ORa: 3.78 (2.35 – 6.20); $p = 0.001$]; being diabetic [ORa: 2.06 (1.17 – 3.71); $p = 0.014$] and the use of nephrotoxic drugs [ORa: 3.12 (1.92 – 5.14); $p = 0.001$] were independently associated with the occurrence of AKI: only the

presence of lymphopenia [ORa: 0.51 (0.32 – 0.81); p = 0.004], constituted a protective factor for the appearance of AKI in patients infected with COVID-19.

Conclusion: Having HTA, DM and the use of nephrotoxic drugs were associated with the occurrence of AKI in patients infected with Covid-19.

Key word (MeSH): *Acute Kidney Injury, risk factor*, hospitalization, COVID-19, SARS-CoV-2.*

I. INTRODUCCIÓN

En el año 2020, se detectó un nuevo coronavirus, el cual lo denominaron SARS-CoV-2 (1), que causó aproximadamente 2 millones de muertes para inicios del año 2021 (2). Fue declarado pandemia por la OMS en marzo de 2020 (1). Esta situación representó un gran desafío tanto para la población como para los sistemas de salud a nivel mundial y siendo de gran impacto en América Latina pues enfrentó costos catastróficos sin precedentes (3).

La infección por COVID-19, causó múltiples complicaciones en distintos órganos del cuerpo, siendo una de las más comunes el daño renal, conocido como la Injuria Renal Aguda (IRA) (1). En un metaanálisis que abarcó un total de 79 estudios sobre la COVID-19, con 49 692 pacientes, se observó que la incidencia de IRA fue del 10.6% (4).

En un estudio de Estados Unidos, reportaron un 50% de IRA en pacientes hospitalizados por COVID-19 y que un 20% aproximadamente requirió terapia dialítica. Por otro lado, se analizó que algunos pacientes eran tributarios de diálisis aun al alta hospitalaria (1).

Además, se describe que la IRA tiene una relación directamente proporcional con la gravedad y la mortalidad de la enfermedad (5). Entre otras complicaciones en pacientes con COVID-19 grave, se vieron el síndrome de dificultad respiratoria aguda (SDRA) e insuficiencia multiorgánica (6). Por otro lado, la tasa de incidencia de IRA incrementó del 25% al 29% en los pacientes que fueron admitidos a Unidad de Cuidados Intensivos (UCI) (7). Otros estudios reportan que el 20% de pacientes hospitalizados por COVID-19, desarrollan IRA y que el 50% de pacientes que se encuentran en UCI, la presentan (8).

Puesto que la IRA, es una complicación frecuente en pacientes que han sido diagnosticados de COVID-19, se ha investigado acerca de los factores asociados a la IRA, entre los cuales se describe que diabetes mellitus 2 (DM2), Hipertensión Arterial (HTA), nefrotóxicos se presentaron en mayor cantidad y que además presentaron un aumento de la mortalidad en China y Estados Unidos (4). Una revisión sistemática agrega factores como ser fumador, enfermedad renal crónica, obesidad, cáncer, neumopatía, uso de ventilación mecánica, enfermedad coronaria, uso de vasopresores y bloqueadores del sistema RAAS (9). Pacientes con DM2 tienen un riesgo significativamente mayor de sufrir lesión renal que aquellos sin DM2, independientemente de la enfermedad renal crónica subyacente (10).

En cuanto a literatura latinoamericana, en un reciente estudio en Brasil, se encontró que un total de 401 de 934 pacientes desarrollaron IRA y entre los principales factores de riesgo a una edad mayor a 65 años, sexo masculino, DM2 y admisión a UCI. Además, se encontró que los pacientes que presentaron IRA, tenían valores altos de lactatodeshidrogenasa (LDH), dímero D, proteína C reactiva (PCR) así como una disminución del recuento de linfocitos que los pacientes sin daño renal (11). Asimismo, en un estudio transversal realizado en el año 2020 en un hospital en México, encontraron que la hipoxemia persistente en pacientes hospitalizados por COVID-19, condiciona a la hipoxia tisular y genera que permanezca o se agrave el daño renal agudo. En esa misma investigación, midieron la saturación donde se halló que la media de está era de 86% en pacientes con COVID-19 que desarrollaron IRA, además en el análisis de gases arteriales, las medias de los hallazgos encontrados fueron de PO_2 en 80 mmHg, PCO_2 en 36 mmHg y de HCO_3^- en 22.4 mmol/L (12).

En un estudio retrospectivo de un hospital en Uruguay, se encontró que 107 pacientes con COVID-19 presentaron IRA, de un total de 233 (13).

En Perú, existe literatura limitada acerca de factores asociados al desarrollo de IRA en pacientes COVID-19. En un estudio retrospectivo realizado en el Hospital Nacional Edgardo Rebagliati, ubicado en Lima, en el mes de abril del año 2020, describen las características clínicas de 13 pacientes hospitalizados en UCI con diagnóstico de COVID-19 que desarrollaron IRA, encontraron que tenían una media de edad de 63.8 años y las comorbilidades más frecuentes fueron: HTA, DM2 y Obesidad (14). Asimismo, en el Hospital Nacional Arzobispo Loayza una cohorte retrospectiva de 177 pacientes hospitalizados en UCI, donde evaluaron los factores asociados a la mortalidad en pacientes con COVID-19 que desarrollaban IRA, encontraron que estaba asociada a una disminución del $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$ e incremento de valores séricos de ferritina (7). Además, en un estudio realizado en el Hospital Adolfo Guevara Velasco en Cusco, se halló que la HTA, DM2, sepsis, IMC mayor a 26 kg/m^2 , uso de ventilación mecánica invasiva fueron factores de riesgo para el desarrollo de IRA en pacientes con diagnóstico de COVID-19 (15).

En cuanto a la fisiopatología para que la enfermedad por SARS-CoV-2 genera IRA, se describen varios mecanismos fisiopatológicos. El virus atraviesa la proteína de membrana ACE2 para ingresar a células huésped en las células renales intrínsecas. Esta proteína se expresa en las células tubulares proximales del riñón, por lo que tendría un mecanismo de acción directo en el desarrollo de IRA (4).

Además, se produce una tormenta de citocinas inflamatorias en donde hay producción de IL-6, IL-1B, factor de necrosis tumoral, entre otros, lo que ocasiona hipoxia, isquemia y necrosis (1 y 4). Los mecanismos subyacentes al desarrollo de

IRA asociada a COVID-19 probablemente sean multifactoriales, además de la septicemia viral, la mayor respuesta inflamatoria, el daño endotelial, el estado de hipercoagulabilidad, la nefrotoxicidad por fármacos, los efectos de la hipoxia general y la deshidratación sobre la perfusión renal se han detectado daños tubulares y vasculares en riñones de pacientes con COVID-19, principalmente en exámenes post mortem. Aún no se ha resuelto hasta qué punto el tropismo viral directo o indirecto se asocia con la lesión glomerular en la IRA. Se ha reportado que el virus del COVID-19 genera daño directamente al endotelio del glomérulo, a los podocitos y en los túbulos renales. La patología de tipo glomerular colapsante ha sido informada en muestras de biopsia renal (1).

Esta investigación se centró en la evaluación de factores asociados al desarrollo de IRA en pacientes diagnosticados por COVID-19. La determinación de estos factores asociados ayuda a prevenir el desarrollo de IRA, evitar daño renal a largo plazo, demanda de diálisis, mortalidad, influyendo en el pronóstico del paciente.

II. OBJETIVOS

A. OBJETIVO PRIMARIO

- Determinar los factores asociados al desarrollo de Injuria Renal Aguda en los pacientes hospitalizados por COVID-19 en dos hospitales públicos de Lima - Perú en el periodo de enero a marzo del 2021.

B. OBJETIVOS SECUNDARIOS

- Describir características clínico - demográficas de la población que desarrolla IRA en los pacientes hospitalizados por COVID-19 en dos hospitales públicos de Lima - Perú en el periodo de enero a marzo del 2021.
- Describir características laboratoriales de la población que desarrolla IRA en los pacientes hospitalizados por COVID-19 en dos hospitales públicos de Lima - Perú en el periodo de enero a marzo del 2021.
- Determinar los tipos de IRA según la clasificación KDIGO (Kidney Disease Improving Global Outcomes) en los casos.

C. HIPÓTESIS

1. Hipótesis nula: Las variables independientes no son factores asociados al desarrollo de Injuria Renal Aguda en pacientes con COVID-19.
2. Hipótesis alterna: Las variables independientes son factores asociados al desarrollo de Injuria Renal Aguda en pacientes con COVID-19.

III. MATERIALES Y MÉTODOS

A. DISEÑO DE ESTUDIO

El presente trabajo de investigación es un estudio Observacional de Casos y Controles, con casos prevalentes; en el que se revisaron 30 Historias Clínicas del Hospital Cayetano Heredia (HCH) y 900 del Hospital Nacional Arzobispo Loayza (HNAL) de los meses de enero y marzo del año 2021. De estas 930 historias clínicas revisadas, se seleccionaron 211 casos y 211 controles considerando los criterios de exclusión e inclusión.

Se registró una mayor cantidad de historias clínicas en el HNAL, debido a que se encontraron más datos de variables laboratoriales necesarias para el análisis del estudio, tales como PCR, dímero D, LDH y ferritina.

Para determinar que la población era homogénea, se realizó una comparación de las características demográficas y clínicas de ambos hospitales descritos en la **Tabla N°1**. Se evaluó la asociación a través del test de Chi cuadrado para la variable continua y el test U de Mann Whitney para las variables categóricas. Debido a que no fueron estadísticamente significativas, se redujo el sesgo al tener una amplia diferencia entre la cantidad de pacientes de ambos hospitales.

B. POBLACIÓN

La población con la que se trabajó fueron pacientes mayores de 18 años hospitalizados por diagnóstico de infección por COVID-19 que desarrolla IRA durante la hospitalización en el Hospital Cayetano Heredia y en el Hospital Nacional Arzobispo Loayza en el periodo de enero y marzo del 2021.

Casos

Definición: paciente adulto con diagnóstico de COVID-19 e IRA en el periodo de hospitalización.

Criterios de inclusión

- Pacientes mayores de 18 años hospitalizados con diagnóstico de COVID-19 que desarrollen IRA durante su periodo de hospitalización.
- Diagnóstico de IRA en las epicrisis y/o evoluciones de las historias clínicas.
- Pacientes hospitalizados en emergencia, piso de hospitalización y unidad de cuidados intensivos

Criterios de exclusión

- Pacientes con cualquier grado de ERC con o sin diálisis.
- Historias clínicas, datos de laboratorio incompletos.
- Retiro voluntario de la emergencia.
- Pacientes trasplantados y alteraciones anatómicas renales según datos tomados de la historia clínica.

Controles

Definición: paciente adulto con diagnóstico de COVID-19 y sin IRA en el periodo de hospitalización.

Criterios de inclusión

- Pacientes mayores de 18 años hospitalizados con diagnóstico de COVID-19.
- Pacientes hospitalizados en emergencia, piso de hospitalización y unidad de cuidados intensivos.
- Pacientes con función renal normal con valores normales de creatinina al ingreso de la emergencia (TFG > 90 ml/min, CKD-EPI) y que no hayan presentado falla renal durante la hospitalización.

Criterios de exclusión

- Pacientes con cualquier grado de ERC con o sin diálisis.
- Historias clínicas, datos de laboratorio incompletos.
- Retiro voluntario de la emergencia.
- Pacientes trasplantados y alteraciones anatómicas renales según datos tomados de la historia clínica.

C. MUESTRA

Nuestra muestra fueron los pacientes mayores de 18 años hospitalizados por diagnóstico de COVID-19 en el Hospital Cayetano Heredia y en el Hospital Nacional Arzobispo Loayza en el periodo de enero y marzo del 2021 que cumplieron con los criterios de inclusión y exclusión. La unidad de muestreo que se consideró fueron los pacientes con diagnóstico de COVID-19 por medio de una prueba de RT-PCR o antigénica hospitalizados en el Hospital Cayetano Heredia y en el Hospital Nacional Arzobispo Loayza. El tipo de muestreo no probabilístico

intencional y se hizo por selección de métodos no aleatorios de la muestra, de características similares a las de la población objetivo. En cuanto al tamaño de la muestra, se calculó utilizando el porcentaje de cada variable encontrada en la literatura para la proporción de casos expuestos y proporción de controles expuestos con un intervalo de confianza al 95% y una potencia al 80% con una relación de caso a control 1 a 1. (**Tabla N°2**)

La muestra fue calculada con el programa EpiDat 4.2 para casos y controles con un valor de 192 casos y 192 controles, teniendo en cuenta el 10% de pérdida se calculó un total de 422 pacientes. (**Tabla N°3**)

D. DEFINICIÓN OPERACIONAL DE VARIABLES

A continuación, se detalla las variables independientes y la variable dependiente que se utilizaron. Su definición operacional de cada variable se encuentra en el **Anexo 1**.

Variables independientes

- Variables demográficas: Edad mayor a 60 años, sexo.
- Comorbilidades: Hipertensión arterial, Diabetes Mellitus 2, Obesidad.
- Marcadores inflamatorios: ferritina, LDH, PCR, Dímero D, linfopenia.
- Insuficiencia Respiratoria Aguda hipoxémica, Uso de Ventilación mecánica invasiva, Uso de nefrotóxicos.

Variable dependiente

- Injuria Renal Aguda

E. PROCEDIMIENTOS Y TÉCNICAS DEL ESTUDIO

Los procedimientos que fueron considerados para la recolección de datos del presente trabajo de investigación se mencionan en los siguientes párrafos

Autorización

Para la aplicación del presente proyecto y recolección de datos, se obtuvo la autorización y exoneración del pago por uso de recursos del Hospital Cayetano Heredia y Hospital Nacional Arzobispo Loayza; así como los permisos respectivos del uso de las historias clínicas de los pacientes hospitalizados en UCI, piso de medicina y emergencias en estos hospitales.

Con este fin, se emitieron solicitudes dirigidas a la dirección del Hospital Cayetano Heredia y del Hospital Nacional Arzobispo Loayza, así como una carta de presentación de las autoras, una declaración jurada de confidencialidad y reserva de información y al Comité de Ética de la Universidad Peruana Cayetano Heredia. Además, se adjuntó el resumen del proyecto de investigación y se coordinó con los jefes de los servicios de las áreas necesarias con el fin de un mejor manejo de historias clínicas.

Técnica de recolección de datos

- Fuente de datos de pacientes con IRA:
 - Epicrisis de los servicios de Medicina, UCI y emergencias.
 - Reportes de ingresos y egresos del sistema de estadística del Hospital.
 - Cuaderno de Interconsultas del servicio de nefrología.
 - Registro de pacientes que recibieron terapia de hemodiálisis en el

servicio de nefrología.

Para la toma de datos se utilizó las historias clínicas (HC), proporcionadas por el Hospital Cayetano Heredia y el Hospital Nacional Arzobispo Loayza, de los pacientes que cumplan con los criterios de inclusión y exclusión para casos y controles mencionados previamente.

Con esta información se rellenaron las fichas de recolección de datos (**Anexo 2**) respecto a la Historia Clínica del paciente al ingreso de hospitalización y, con el fin de mantener la confidencialidad, estas recibieron una codificación y no fueron utilizados datos personales como el número de DNI o los nombres.

Se manejó como técnica la observación y como instrumento una lista de cotejo (Ficha de recolección) de datos que consta de 5 ítems para evaluar el contexto del paciente. Este fue estructurado en: 1. Datos Generales, 2. Comorbilidades, 3. Exámenes auxiliares al ingreso, 4. Tratamiento: Uso de ventilación mecánica invasiva, Uso de fármacos nefrotóxicos, 5. Resultados: a. Injurias Renales Agudas.

Se detalla cómo se obtuvieron los datos de la ficha de recolección, en cuanto a las comorbilidades (Obesidad, DM2, HTA), se extrajo la información de la historia de emergencia de cada paciente, es decir se consideró como antecedente de los pacientes y no que han sido desarrollados durante la hospitalización. Los ítems de exámenes auxiliares al ingreso, uso de fármacos nefrotóxicos y uso de ventilación mecánica invasiva fueron evaluados en las primeras 48 horas desde el ingreso.

ASPECTOS ÉTICOS DEL ESTUDIO

Este proyecto antes de la ejecución fue revisado y aprobado por el Comité Institucional de Ética de la Universidad Peruana Cayetano Heredia, por el comité

de ética del Hospital Cayetano Heredia y del Hospital Arzobispo Loayza (**Anexo 3**). Cada historia clínica fue codificada para mantener la confidencialidad de los pacientes, siguiendo los criterios éticos expuestos.

PLAN DE ANÁLISIS

Estadística descriptiva

- Se ha realizado una tabla para comparar las variables demográficas, clínicas, marcadores inflamatorios, uso de nefrotóxicos, uso de ventilación mecánica invasiva, estado vital al alta (COVID-19 e IRA) y controles (COVID-19 sin IRA).
- Las variables categóricas se describirán en proporciones, las variables continuas como media \pm desviación estándar si las variables tuvieran distribución normal y como medianas y rango intercuartil si las variables no tuvieran distribución normal.
- Se empleó la prueba de Shapiro Wilk y la graficación de la distribución para demostrar normalidad de las variables continuas.
- Para comparar dos variables cuantitativas, si estas tuvieran distribución normal, se utilizará la prueba t de Student y la prueba de U de Mann Whitney, para las variables sin distribución normal.
- Para comparar dos variables cualitativas se utilizó la prueba de Chi cuadrado.

Estadística inferencial

- En primer lugar, se efectuó un análisis bivariado con la finalidad de

relacionar las variables independientes con la variable dependiente en una tabla simple.

- Para valorar la asociación de la exposición tanto de los casos y de los controles se empleó el Odds Ratio con su IC 95% para cada variable categórica y continua.
- Las variables continuas fueron categorizadas para explorar los puntos de corte críticos por encima de los cuales serán estadísticamente significativas o estarán asociadas de manera estadísticamente significativa.
- En las tablas para comparar características clínicas, demográficas y de tratamiento tanto para los casos y controles, las variables que tienen un $p < 0.2$ fueron seleccionadas para realizar una regresión logística múltiple, con la finalidad de cuantificar los principales factores de asociación para IRA en COVID-19 a través de la ejecución de un modelo de asociación.

Los datos fueron analizados con el Stata versión 17.

Se consideró un p estadísticamente significativo un $p < 0.05$.

IV. RESULTADOS

Se incluyeron 422 pacientes, con 211 controles y 211 casos. **(Figura N° 1).**

Todas las variables evaluadas presentaron una distribución sin normalidad por lo que las variables continuas se colocaron en medianas y rangos intercuartiles.

Características de la población total

Del total de la población, 182 (43.1%) fueron mayores de 60 años y 269 (63.7%), varones. La mediana de estancia hospitalaria fue de 12 [8, 17] días y en su mayoría estuvieron hospitalizados en piso de medicina 243 (57.6 %), posteriormente en UCI 114 (27%) y por último en emergencias 65 (15.4%). La HTA fue la característica clínica más frecuente con 133 (31.5%) de la población, mientras que DM2 fue del 80 (19%) y Obesidad en 124 (29.4%). La tasa de fallecidos al momento del alta fue de 174 (41.2%) fallecidos **(Tabla N°4).**

Características de los pacientes con IRA

Se encontraron diferencias en la proporción de pacientes hospitalizados; donde el número de casos estuvieron hospitalizados en mayor proporción en la emergencia (20.9% vs 10.0%), una mayor proporción de controles hospitalizados en piso de Medicina (65.4% vs 49.8%) y una mayor proporción de casos hospitalizados en la UCI (29.4% vs 24.6%) con un valor del ($p = 0.001$). La tasa de mortalidad fue mayor en los casos o pacientes con IRA (49.3% vs 33.2%; $p = 0.002$). En los casos, se encontró con mayor frecuencia: la presencia de HTA 45.5 % vs 17.5%; $p = 0.001$); de obesidad 34.1% vs 24.6%; $p = 0.042$), DM2 24.2% vs 13.7%; $p = 0.009$); mayores niveles de PCR 15.5 [6.53 , 21.39] vs 10.75 [4.65 , 20.78]; $p = 0.008$, mayores niveles de ferritina 1124.5 [714.75, 1741] vs 745.6 [324.5, 1407.75] ; $p = 0.001$, presencia de linfopenia (69.2% vs 56.4%; $p = 0.008$), menores niveles de la

PO2 66.7 [49.87, 84.95] vs 74.9 [61.42, 85.00]; $p = 0.012$), mayor exposición a fármacos nefrotóxicos (78.2% vs 57.3%; $p < 0.001$) en comparación a los controles. Los fármacos que fueron administrados en mayor frecuencia fueron captopril, losartán y vancomicina. No hubo diferencias entre los casos y controles con relación a la edad, sexo, número de días de hospitalización, niveles de LDH, niveles del dímero D, valores del pH, niveles de bicarbonato, niveles del PCO₂ y los valores de la saturación del O₂ (**Tabla N° 4**).

Grado de severidad de la IRA

Se clasificó según los criterios del KDIGO. 137 (64.9%) casos corresponden a IRA estadio KDIGO 1, 41 (19,4%) a estadio KDIGO 2 y 33 (15,6%) casos a KDIGO 3. Ningún paciente requirió terapia de reemplazo renal (**Tabla N° 5**).

Análisis bivariado

Revelaron como hallazgos significativos en este análisis a la HTA [ORc: 3,93 (2.53 - 6.19); $p < 0.001$], Obesidad [ORc: 1.58 (1.04 - 2.43); $p = 0.033$], DM2 [ORc: 2 (1.22 - 3.34); $p = 0.007$], linfopenia [ORc: 0.58 (0.39 - 0.86); $p = 0.007$], uso de nefrotóxicos [ORc: 2.67 (1.75 - 4.11), $p < 0.001$], uso de ventilación mecánica invasiva [ORc: 1.95 (0.98 - 4.06); $p = 0.062$] e Insuficiencia Respiratoria Aguda hipoxémica [ORc: 1.57 (1.00 - 2.48); $p = 0.053$] (**Tabla N°6**).

Análisis multivariado

Después de ajustar la edad, el sexo, la condición de HTA, obesidad, DM2; los niveles del PCR, LDH, la presencia de linfopenia, el uso de nefrotóxicos, el uso de ventilación mecánica invasiva y la presencia de Insuficiencia Respiratoria Aguda hipoxémica; solo la condición de padecer de HTA [ORa: 3.78 (2.35 – 6.20); $p < 0.001$] y DM2 [ORa: 2.06 (1.17 – 3.71); $p = 0.014$]; además del uso de nefrotóxicos

[ORa: 3.12 (1.92 – 5.14); p = 0.001] se asociaron en forma independiente a la ocurrencia de IRA: la presencia de linfopenia [ORa: 0.51 (0.32 – 0.81); p = 0.004], constituyó en un factor protector para la ocurrencia de IRA (**Tabla N° 6**).

V. DISCUSIÓN

En este estudio, nuestro objetivo fue investigar la asociación entre variables demográficas, clínicas, laboratoriales, de tratamiento con el desarrollo de IRA en pacientes mayores de 18 años hospitalizados con diagnóstico de COVID-19.

Se encontró una mayor frecuencia de pacientes con edad mayor a 60 años en los casos (46%) en comparación de los controles (40.3%), lo que se explica porque la COVID-19 afectó principalmente a pacientes de edad avanzada que son más propensos a padecer de IRA por las comorbilidades que presentan, así como una menor reserva funcional renal (35). En esta investigación se determinó que la edad mayor a 60 años no estaba asociada al desarrollo de IRA, sin embargo, en una revisión sistemática donde incluyeron a 49 692 pacientes con COVID-19, se encontró que la edad mayor de 60 años era un factor de riesgo para IRA [ORa: 3.53 (2.92 - 4.25), $p < 0.001$], una de las razones de esta diferencia es que los pacientes estudiados pertenecían a países población de Asia y Europa, caracterizados por una población longeva, en contraste con nuestro estudio donde la mayor frecuencia de pacientes fueron menores de 60 años porque fue la población laboralmente activa que se expuso a infectarse por el Covid-19 en mayor proporción que los pacientes mayores de 60 años, quienes estuvieron en cuarentena durante la pandemia (16). Además, en Perú, un estudio longitudinal retrospectivo indicó que la edad media de pacientes fue de 63.8 [51-78] años, sin embargo, incluyeron pacientes hospitalizados solo en la UCI, donde el grupo etario que predominó en esa área fueron los pacientes mayores de 60 años por presentar más riesgo de complicaciones y muerte (13).

En relación al sexo masculino, se observó que había más pacientes varones que desarrollaron IRA en comparación de los que no la padecieron, lo que es similar en un estudio que fue ejecutado en el Hospital Nacional Edgardo Rebagliati donde el 92.31% de pacientes con IRA, fueron varones (14). Esta diferencia podría explicarse por estudios que sugieren que los varones sufren una mayor gravedad y complicaciones debido a la infección COVID-19 por la mayor expresión del receptor ACE2 influenciada por las hormonas sexuales a diferencia de las mujeres. Además, se conoce que esta proteína se expresa en distintos órganos, entre ellos: el riñón (36 y 20). De la misma manera, se ha informado que en modelos animales la infección por el SARS-CoV causa mayor mortalidad en los machos que en las hembras y se ha determinado que el sexo biológico compromete la respuesta inmunitaria, en caso de la respuesta innata mediada por los interferones (IFN), se describe que hay una mayor producción de IFN en mujeres que en los hombres lo que hace que estos sean más susceptibles a la infección por COVID-19 (36).

Del grupo de pacientes con IRA, las comorbilidades más frecuentes fueron HTA, DM2 y Obesidad, datos que son similares a los reportados una cohorte de Brasil, donde indican que, de un total de 934 pacientes evaluados, 401 pacientes desarrollaron IRA, un 56.85% padecían de HTA, 26.93% de DM2 y 14.96% de Obesidad (37).

En cuanto a la HTA, el análisis demostró que se asoció al desarrollo de IRA, esta comorbilidad genera daño en la función renal a través de la contracción de vasos renales, aparte del efecto de los tratamientos antihipertensivos por diuréticos e inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina (IECA) en estos pacientes. En estudio de casos y controles, realizado en un Hospital de Cusco - Perú, se reportó

que encontraron la HTA asociada a IRA [ORa: 3.43 (2.00 - 5.49), $p = 0.001$], similar a lo reportado en nuestra investigación. Sin embargo, una limitación de ese estudio es que incluyeron pacientes con falla renal preexistente lo que pudo haber sesgado el desarrollo de IRA para cada variable evaluada (15),

En un metaanálisis que incluyó 39 estudios con un total de 153 600 pacientes, 28 003 fueron diagnosticados con IRA, demostraron que la HTA es un factor de riesgo para IRA [ORa: 1.42 (1.27 - 1.59), $p < 0.001$], conforme a lo encontrado en nuestro estudio, donde además el OR duplica a lo reportado en esa revisión, esto podría atribuirse a las diferencias de los sistemas de salud, las condiciones socioeconómicas y la raza de esos países incluidos en el metaanálisis, que fueron principalmente de China y Europa en comparación con el Perú (38). Asimismo, en otro metaanálisis, se evaluaron a 22 385 pacientes con un total de 30 estudios, la HTA presentó alto riesgo para IRA [ORa: 1.82 (1.12 - 2.95), $p < 0.001$], lo cual demuestra datos consistentes con nuestros hallazgos y la diferencia de la asociación encontrada con nuestra investigación, se puede explicar por la heterogeneidad de los estudios evaluados en la revisión (39).

En un estudio de Brasil, reportan que la DM2 se asoció al desarrolló de IRA [ORa: 1.55 (1.04 - 2.32), $p < 0.031$] (35), hallazgo semejante al observado en nuestro estudio. Esta asociación se explica porque la DM2 intensifica la respuesta inflamatoria a la infección por SARS-CoV-2 aumentando el riesgo de falla multiorgánica, además esta enfermedad causa daño por remodelación vascular y aumenta el riesgo de muerte (40).

En contraste, no se halló significativa la variable Obesidad, sin embargo, en un metaanálisis donde 28 003 pacientes desarrollaron IRA, encontraron un [ORa: 1.26

(1.08 - 1.46), $p = 0.003$] (38), además en un estudio realizado en Perú donde indican que la asociación de esta comorbilidad con la IRA fue de [ORa: 4.40 (2.52 - 7.68), $p = 0.001$] (15), sin embargo, en esa investigación se definió la obesidad con un IMC mayor a 26 kg/m² a diferencia de nuestro proyecto donde se incluyó pacientes con un IMC mayor a 30 kg/m², por lo que una mayor cantidad de pacientes debieron haber sido incluidos en ese trabajo en comparación con el nuestro. Cabe resaltar que en nuestro estudio algunos datos no pudieron ser extraídos de todas las historias clínicas tales como el IMC, talla y peso para determinar exactamente la frecuencia de esta comorbilidad por lo que pudo haber sido subestimada.

En una revisión se encuentra a la linfopenia con un [ORa: 0.005 (0 - 0.9) $p = 0.049$], lo que se define como factor protector, así como se menciona en nuestros resultados (33). Esta variable se muestra como factor protector pese a que es reactante de fase aguda y debería ser consecuente al compromiso multisistémico por COVID-19, sin embargo, se ha descrito en la literatura que la linfopenia es más frecuente en adultos mayores que padecen de COVID-19 y puesto que en nuestra población son más frecuentes pacientes < 60 años, puede llevar a que sea motivo de nuestro resultado (41).

El uso de nefrotóxicos como antibióticos: vancomicina y IECAS es un factor asociado, y que se compara con lo reportado (42). Se postula que el grado de nefrotoxicidad propia de los fármacos administrados sumado al daño renal propio de la infección del SARS Cov-2 forman un efecto aditivo sobre este órgano, generando mayor plausibilidad de desarrollar IRA. El mecanismo de daño renal de la vancomicina es por estrés oxidativo y consecuente necrosis del túbulo proximal renal (TPR) por estimulación de consumo de oxígeno y ATP para la proliferación

de las células epiteliales que conforman el TPR (42), los IECAs/ ARAs que tienen efecto en el eje renina angiotensina aldosterona, la primera inhibiendo el paso de Angiotensina I a Angiotensina II, y la segunda con efecto en el bloqueo en la unión de Angiotensina II con el receptor AT1, desencadenando vasodilatación y excreción de sodio y agua (43).

En cuanto a los desenlaces, se reportó una mayor mortalidad en los pacientes con IRA (49.3% vs 33.2%). Esta disparidad puede deberse al hecho de que los pacientes con IRA son de mayor edad avanzada y tienen mayor probabilidad de coexistir con comorbilidades, que los predisponen a complicaciones más graves. Según un metaanálisis que incluyó a 28 003 pacientes diagnosticados con IRA reportan que la mortalidad alcanzó el 47%. El desarrollo de IRA incrementó la mortalidad en pacientes con COVID-19 (40).

Las limitaciones del presente trabajo, es un estudio retrospectivo donde la recolección de información es a base de historias clínicas lo que implica algunos datos faltantes. Por otro lado, el uso de nefrotóxicos fue una variable dicotómica, no se pudo categorizar por grupo de nefrotóxico. Además, del grupo de pacientes que tenían diagnóstico de DM2 no se pudo establecer si había falla renal previa por microalbuminuria o relación albúmina/creatinina, debido a que estos datos no fueron evaluados por el contexto de la pandemia. Sin embargo, se tomaron los valores de creatinina con la cual fue calculada la TFG (> 90 ml/min) y el flujo urinario al ingreso. En ambos casos, estos se encontraban dentro de parámetros normales.

Asimismo, los datos perdidos en relación a las variables de Dímero D y ferritina en las historias clínicas, impide poder evaluar un grado de asociación con el desarrollo

de IRA. Además, en la mayoría de las historias clínicas solo se registró el diagnóstico de obesidad mas no se registraron los datos de peso y talla para el cálculo de IMC, por lo que esta variable pudo haber sido subestimada tanto en los casos como en los controles.

VI. CONCLUSIONES

En conclusión, los factores asociados al desarrollo de Injuria Renal Aguda en pacientes hospitalizados por COVID-19 fueron la HTA y DM2 preexistente y el uso de fármacos nefrotóxicos durante la hospitalización. Además, se evidenció una mayor mortalidad, Insuficiencia Respiratoria Aguda hipoxémica y uso de ventilación mecánica invasiva en los pacientes que padecieron IRA. Finalmente, se determinó que el estadio más frecuente de IRA fue el KDIGO 1.

VII. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Bruchfeld A. The covid-19 pandemic: Consequences for nephrology. *Nature Reviews Nephrology*. 2020 Nov 30;17(2):81–2. doi:10.1038/s41581-020-00381-4.
2. Singh J;Malik P;Patel N;Pothuru S;Israni A;Chakinala RC;Hussain MR;Chidharla A;Patel H;Patel SK;Rabbani R;Patel U;Chugh S;Kichloo A; Kidney disease and covid-19 disease severity-systematic review and meta-analysis [Internet]. U.S. National Library of Medicine; 2021. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33891214/>
3. Schwalb A, Armyra E, Méndez-Aranda M, Ugarte-Gil C. Covid-19 in Latin America and the Caribbean: Two years of the pandemic. *Journal of Internal Medicine*. 2022 Apr 22;292(3):409–27. doi:10.1111/joim.13499
4. Lin L, Wang X, Ren J, Sun Y, Yu R, Li K, et al. Risk factors and prognosis for COVID-19-induced acute kidney injury: A meta-analysis. *BMJ Open*. 2020 Nov;10(11). doi:10.1136/bmjopen-2020-042573
5. J; OLYY. Association of Acute Kidney Injury with the severity and mortality of SARS-COV-2 infection: A meta-analysis [Internet]. U.S. National Library of Medicine; [cited 2024 Feb 18]. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33046323/>
6. Chen J, Wang W, Tang Y, Huang X, Yu X, Lan H-Y. Inflammatory stress in SARS-COV-2 associated acute kidney injury. *International Journal of Biological Sciences*. 2021;17(6):1497–506. doi:10.7150/ijbs.58791
7. Venegas Justiniano Y, Hurtado-Aréstegui A, Mucho-Vilca K. Acute renal injury in patients with COVID-19, in the critical care unit of a public hospital, Lima-Peru.2023.
8. Silva-Aguiar RP;Teixeira DE;Peres RAS;Peruchetti DB;Gomes CP;Schmaier AH;Rocco PRM;Pinheiro AAS;Caruso-Neves C; Subclinical acute kidney injury in covid-19: Possible mechanisms and future perspectives [Internet]. U.S. National Library of Medicine; [cited 2024 Feb 18]. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/36430671/>
9. Mallhi TH;Khan YH;Alzarea AI;Khan FU;Alotaibi NH;Alanazi AS;Butt MH;Alatawi AD;Salman M;Alzarea SI;Almalki ZS;Alghazi MA;Algarni MA; Incidence, risk factors and outcomes of acute kidney injury among COVID-19 patients: A systematic review of Systematic Reviews [Internet]. U.S. National Library of Medicine; [cited 2024 Feb 18].

- <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/36405588/#:~:text=The%20occurrence%20of%20acute%20kidney,of%20RRT%20and%20adverse%20outcomes.>
10. Vijayan A. Tackling aki: Prevention, timing of dialysis and follow-up [Internet]. Nature Publishing Group; 2020 [cited 2024 Feb 18]. Available from: <https://www.nature.com/articles/s41581-020-00390-3>
 11. Arenas, C.L. *et al.* (2023) *Risk factors for acute kidney injury in patients hospitalized with covid-19, Brazilian Journal of Nephrology*. Available at: <https://www.scielo.br/j/jbn/a/h8nW9RPj5933Znj6jdZrzGh/?lang=en#>(Accessed: 26 March 2024).
 12. Peniche-Moguel KG, Jes, Mar. Hypoxemia as a risk factor for acute kidney injury in covid-19 [Internet]. [cited 2024 Apr 7]. Available from: <https://www.medigraphic.com/cgi-bin/new/resumenI.cgi?IDARTICULO=104940>
 13. Tenzi J, Dechia MJ, Hurtado J. Compromiso renal en Pacientes con covid-19 severa y crítica [Internet]. Sindicato Médico del Uruguay; [cited 2024 Feb 18]. Available from: http://www.scielo.edu.uy/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1688-03902023000201204&lang=es
 14. Benites-Flores IR, Valdivia-Vega RP, Alcalde-Ruiz SF, Espinoza-Rojas HJ. Clinical characteristics of acute kidney injury in the first 13 critically ill patients infected with SARS-COV-2 (COVID-19) at a Peruvian Hospital; a preliminary report [Internet]. Society of Diabetic Nephropathy Prevention; 2021 [cited 2024 May 5]. Available from: <https://repositorioacademico.upc.edu.pe/handle/10757/655813>
 15. Baca Estrada BH, Castro Jayos FM. Factores de Riesgo de Injuría Renal Aguda en Pacientes hospitalizados con covid 19 en el hospital Nacional Adolfo Guevara Velasco – Essalud Cusco. Periodo Marzo 2020 – 2022. [Internet]. Universidad Andina del Cusco; 2023 [cited 2024 May 5]. Available from: <https://repositorio.uandina.edu.pe/handle/20.500.12557/5681>
 16. Lin L, Wang X, Ren J, Sun Y, Yu R, Li K, et al. Risk factors and prognosis for COVID-19-induced acute kidney injury: A meta-analysis [Internet]. U.S. National Library of Medicine; 2020 [cited 2024 Apr 5]. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7656886/>

17. Hirsch JS, Ng JH, Ross DW, Sharma P, Shah HH, Barnett RL, et al. Acute kidney injury in patients hospitalized with covid-19. *Kidney International*. 2020 Jul;98(1):209–18. doi:10.1016/j.kint.2020.05.006
18. Zamoner W, Andrade da Silva C, Magalhães L. Acute Kidney Injury in COVID-19: 90 Days of the Pandemic in a Brazilian Public Hospital. 2021.
19. McNicholas BA, Rezoagli E, Simpkin AJ, Khanna S, Suen JY, Yeung P, et al. Epidemiology and outcomes of early-onset aki in COVID-19-related ards in comparison with non-covid-19-related Ards: Insights from two prospective global cohort studies. *Critical Care*. 2023 Jan 5;27(1). doi:10.1186/s13054-022-04294-5
20. Gameiro J, Fonseca JA, Oliveira J, Marques F, Bernardo J, Costa C, et al. Acute kidney injury in hospitalized patients with covid-19: A Portuguese cohort. *Nefrología*. 2021 Nov;41(6):689–98. doi:10.1016/j.nefro.2021.04.002
21. Hansrivijit P, P. Gadhiya K, Gangireddy M. Risk Factors, Clinical Characteristics, and Prognosis of Acute Kidney Injury in Hospitalized COVID-19 Patients: A Retrospective Cohort Study [Internet]. Ncbi.nlm.nih.gov. 2021 [cited 18 June 2021]. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7825666/pdf/medicines-08-00004.pdf>
22. Wang J, Wang Z, Zhu Y. Identify the Risk Factors of COVID-19-Related Acute Kidney Injury: A Single-Center, Retrospective Cohort Study [Internet]. Ncbi.nlm.nih.gov. 2020 [cited 18 June 2021]. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7399623/pdf/fmed-07-00436.pdf>
23. Cheng Y, Luo R, Wang X, Wang K, Zhang N, Zhang M et al. Incidencia, factores de riesgo y pronóstico de la lesión renal aguda en pacientes adultos con enfermedad por coronavirus 2019. *Revista clínica de la Sociedad Estadounidense de Nefrología*. 2020; 15 (10): 1394-1402
24. Unger T;Borghgi C;Charchar F;Khan NA;Poulter NR;Prabhakaran D;Ramirez A;Schlaich M;Stergiou GS;Tomaszewski M;Wainford RD;Williams B;Schutte AE; 2020 International Society of Hypertension Global Hypertension Practice Guidelines [Internet]. U.S. National Library of Medicine; 2020 [cited 2024 Feb 22]. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32370572/>
25. Diagnóstico Y Clasificación de Diabetes [Internet]. [cited 2024 Feb 22]. Availablefrom:<https://www.redgdps.org/guia-de-diabetes-tipo-2-para-clinicos/diagnostico-y-clasificacion-de-diabetes-20180907>

26. J.J. Arrizabalaga [Internet]. 2003 [cited 2024 Feb 23]. Available from: https://www.seen.es/ModulGEX/workspace/publico/modulos/web/docs/apartados/993/030420_095603_9568147527.pdf
27. Nicolas J, Ruiz J, Jimenez X, Net A. Enfermo crítico y emergencias. Elsevier; 2011 [Internet]. [cited 2024 Feb 23]. Available from: <http://librodigital.sangregorio.edu.ec/librosusgp/17861.pdf>
28. Mérida F, Moreno E. MANUAL PARA TÉCNICO , SUPERIOR, DE LABORATORIO CLÍNICO y BIOMÉDICO. 2015.
29. Pagana K, Pagana T. LABORATORIO CLÍNICO Indicaciones e interpretación de resultados. 5th ed. José Luis Morales Saavedra; 2013.
30. Guo Z, Zhang Z, Prajapati M, Li Y. Lymphopenia caused by virus infections and the mechanisms beyond. *Viruses*. 2021 Sept 20;13(9):1876. doi:10.3390/v13091876.
31. Dueñas Castell C, Mejía Bermúdez J, Coronel C, Ortiz Ruiz G. Insuficiencia Respiratoria Aguda. *Acta Colombiana de Cuidado Intensivo*. 2016 Jun;16:1–24. doi:10.1016/j.acci.2016.05.001
32. KDIGO Clinical Practice Guideline for Acute Kidney Injury [Internet]. Kdigo.org. 2012 [cited 8 May 2021]. Available from: <https://kdigo.org/wp-content/uploads/2016/10/KDIGO-2012-AKI-Guideline-English.pdf>.
33. Shchepalina A, Chebotareva N, Akulkina L, Brovko M, Sholomova V, Androsova T, et al. Acute kidney injury in hospitalized patients with COVID-19: Risk factors and serum biomarkers. *Biomedicines*. 2023 Apr 23;11(5):1246. doi:10.3390/biomedicines11051246
34. JA; RCR. Acute kidney injury [Internet]. U.S. National Library of Medicine; 2019 [cited 2024 Feb 22]. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31777389/>
35. Procaccini FL, Alcázar Arroyo R, Albalade Ramo M, Torres Aguilera E, Martín Navarro J, Ryan Murua P, et al. Acute kidney injury in 3182 patients admitted with covid-19: A single-center, Retrospective, case–control study [Internet]. Oxford University Press; 2021 [cited 2024 Apr 12]. Available from: <https://academic.oup.com/ckj/article/14/6/1557/6122698>
36. K; MS. Is covid-19 gender-sensitive? [Internet]. U.S. National Library of Medicine; [cited 2024 Apr 12]. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33405098/>

37. Arenas CL, Forero ACP, Ángel DCV, López PMR, Diaz LVG, Aguilar DKN, et al. Risk factors for acute kidney injury in patients hospitalized with covid-19 [Internet]. Sociedade Brasileira de Nefrologia; 2023 [cited 2024 Apr 5]. Available from: <https://www.scielo.br/j/jbn/a/h8nW9RPj5933Znj6jdZrzGh/?lang=en#>
38. Zhang J, Pang Q, Zhou T, Meng J, Dong X, Wang Z, et al. Risk factors for acute kidney injury in COVID-19 patients: An updated systematic review and meta-analysis. *Renal Failure*. 2023 Apr 6;45(1). doi:10.1080/0886022x.2023.2170809
39. Hidayat AA, Gunawan VA, Iragama FR, Alfiansyah R, Hertanto DM, Tjempakasari A, et al. Risk factors and clinical characteristics of acute kidney injury in patients with covid-19: A systematic review and meta-analysis [Internet]. Multidisciplinary Digital Publishing Institute; 2023 [cited 2024 Apr 5]. Available from: <https://www.mdpi.com/1873-149X/30/2/20>
40. Djuric O, Ottone M, Vicentini M, Venturelli F, Pezzarossi A, Manicardi V, et al. Diabetes and covid-19 testing, positivity, and mortality: A population-wide study in northern Italy [Internet]. U.S. National Library of Medicine; 2022 [cited 2024 Apr 13]. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC9417741/>
41. Zhang B, Zhou X, Qiu Y, Song Y, Feng F, Feng J, et al. Clinical characteristics of 82 cases of death from COVID-19. *PLoS One*. 2020 Jul 9;15(7):e0235458. doi: 10.1371/journal.pone.0235458. PMID: 32645044; PMCID: PMC7347130.
42. Kan W-C, Chen Y-C, Wu V-C, Shiao C-C. Vancomycin- associated acute kidney injury: A narrative review from pathophysiology to clinical application. *International Journal of Molecular Sciences*. 2022 Feb 12;23(4):2052. doi:10.3390/ijms23042052
43. González García Verónica Marlene, Fernández Machín Luis Manuel, Ruibal León Antonio J., Durán Torres Gilberto. Inhibidores de la enzima conversora de angiotensina: Revisión de estudios multicéntricos. *Rev cubana med* [Internet]. 2002 Oct [citado 2024 Abr 13] ; 41(5): 274-282. Disponible en: http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0034-75232002000500007&lng=es.

VIII. TABLAS, GRÁFICOS Y FIGURAS

Tabla 1. Características clínico - demográficas de los pacientes de ambos hospitales

	HCH (N=16)	HNAL (N=406)	Total (N=422)	p-valor
Edad**				
Mediana [RIQ]	62 [51.75, 70.25]	58 [45, 67]	58 [45, 67]	0.229
Sexo*				
F	8 (50.0%)	145 (35.7%)	153 (36.3%)	
M	8 (50.0%)	261 (64.3%)	269 (63.7%)	0.367
Diabetes mellitus 2*				
NO	14 (87.5%)	328 (80.8%)	342 (81.0%)	
SI	2 (12.5%)	78 (19.2%)	80 (19.0%)	0.728
Hipertensión arterial *				
NO	9 (56.3%)	280 (69.0%)	289 (68.5%)	
SI	7 (43.8%)	126 (31.0%)	133 (31.5%)	0.424
Obesidad*				
NO	15 (93.8%)	283 (69.7%)	298 (70.6%)	
SI	1 (6.3%)	123 (30.3%)	124 (29.4%)	0.073

*: *Chi-cuadrado*. **: *U-Mann Whitney*

Tabla 2. Porcentaje de las variables para hallar el tamaño de muestra:

<i>VARIABLES</i>	<i>COVID e IRA (% de casos)</i>	<i>COVID sin IRA (% de controles)</i>
> 60 años ⁽¹⁶⁾	31.10%	68.8% ⁽¹⁶⁾
Diabetes Mellitus 2 ⁽¹⁷⁾	41.60%	28.0%
Hipertensión arterial ⁽¹⁷⁾	64.80%	50.50%
Obesidad ⁽¹⁸⁾	34.67%	18.96%
VMI ⁽¹⁷⁾	53.60%	3.50%
Insuficiencia respiratoria hipoxémica ⁽¹⁹⁾ Aguda	18.71%	62.74%
Nefrotóxicos ⁽²⁰⁾	27.40%	12.90%
LDH ⁽²¹⁾	85.30%	62.50%
Ferritina ⁽²¹⁾	79.50%	52.80%
PCR ⁽²²⁾	91.70%	71.20%
Dímero D ⁽²¹⁾	88.80%	72.70%
Linfopenia ⁽²³⁾	81.80%	53.40%

Nota: Los números entre paréntesis indican las referencias bibliográficas utilizadas. PCR: proteína C reactiva.

LDH: lactatodeshidrogenasa.

Tabla 3. Número de casos y controles para cada variable (N)

Variable	Error tipo I (α)	Error tipo 2 (beta)	Potencia del estudio	Tamaño de la Muestra para casos	Tamaño de la Muestra para controles	Total	Tamaño de la muestra ajustada a pérdidas y no participación (10%)
Edad > 60 años	0.05	0.2	80%	27	27	54	60
Diabetes Mellitus 2	0.05	0.2	80%	192	192	384	422
Hipertensión arterial	0.05	0.2	80%	187	187	374	412
Ventilación mecánica invasiva	0.05	0.2	80%	8	8	16	18
Insuficiencia Respiratoria Aguda hipoxémica	0.05	0.2	80%	19	19	38	42
Nefrotóxicos	0.05	0.2	80%	119	119	238	262
PCR	0.05	0.2	80%	56	56	112	123
LDH	0.05	0.2	80%	58	58	116	128
Ferritina	0.05	0.2	80%	49	49	98	108
Dímero D	0.05	0.2	80%	93	93	186	205
Obesidad	0.05	0.2	80%	48	48	96	106
Linfopenia	0.05	0.2	80%	42	42	84	93

PCR: proteína C reactiva. LDH: lactatodeshidrogenasa.

Tabla N° 4. Características generales de los pacientes y de acuerdo al desarrollo de IRA

	Total (N=422)	Control (N=211)	Caso (N=211)	p-valor
Edad > 60 años*				
No	240 (56.9%)	126 (59.7%)	114 (54.0%)	0.279
Si	182 (43.1%)	85 (40.3%)	97 (46.0%)	
Mediana [RIQ]	58 [45, 67]	57 [44.5, 66]	59 [48, 68]	
Sexo*				
Femenino	153 (36.3%)	82 (38.9%)	71 (33.6%)	0.311
Masculino	269 (63.7%)	129 (61.1%)	140 (66.4%)	
Días de hospitalización**				
Mediana [RIQ]	12 [8, 17]	11 [8, 16]	14 [9, 17]	0.059
Ambiente de hospitalización*				
Emergencias	65 (15.4%)	21 (10.0%)	44 (20.9%)	0.001
Piso de medicina	243 (57.6%)	138 (65.4%)	105 (49.8%)	
UCI	114 (27.0%)	52 (24.6%)	62 (29.4%)	
Hipertensión arterial*				
No	289 (68.5%)	174 (82.5%)	115 (54.5%)	<0.001
Si	133 (31.5%)	37 (17.5%)	96 (45.5%)	
Obesidad*				
No	298 (70.6%)	159 (75.4%)	139 (65.9%)	0.042
Si	124 (29.4%)	52 (24.6%)	72 (34.1%)	
Diabetes Mellitus 2*				
No	342 (81.0%)	182 (86.3%)	160 (75.8%)	0.009
Si	80 (19.0%)	29 (13.7%)	51 (24.2%)	
PCR**				
Mediana [RIQ] mg/dl	13.54 [5.65, 21]	10.75 [4.655,20.785]	15.5 [6.535, 21.3975]	0.008
LDH**				
Mediana [RIQ] U/L	412.5 [329.25, 551.75]	424 [331, 567]	404 [325, 524]	0.165
Ferritina**				
Mediana [RIQ] ng/ml	964.55 [514.2,1578]	745.6 [324.5,1407.75]	1124.5 [714.75,1741]	<0.001
Dímero D**				
Mediana [RIQ] mg/L	0.780 [0.47, 1.67]	0.740 [0.45, 1.56]	0.810 [0.5, 1.7425]	0.059
Linfopenia*				
No	265 (62.8%)	119 (56.4%)	146 (69.2%)	0.008
Si	157 (37.2%)	92 (43.6%)	65 (30.8%)	
pH**				
Mediana [RIQ]	7.42 [7.39, 7.45]	7.42 [7.39, 7.45]	7.42 [7.38, 7.46]	0.369
HCO3**				
Mediana [RIQ]	23.40 [21.50, 24.90]	23.40 [21.60, 24.87]	23.30 [21.32, 24.90]	0.59

mEq/L				
PCO2**				
Mediana [RIQ]	34.45 [30.67, 38.50]	34.50 [30.72, 38.00]	34.20 [30.55, 38.92]	0.955
mmHg				
PO2**				
Mediana [RIQ]	71.5 [55.4, 85.02]	74.9 [61.42, 85.00]	66.7 [49.87, 84.95]	0.012
mmHg				
Saturación de O2**				
Mediana [RIQ]	91.0 [88, 94.37]	91.0 [88, 94]	91.0 [88, 95]	0.789
%				
Uso de nefrotóxicos*				
No	136 (32.2%)	90 (42.7%)	46 (21.8%)	<0.001
Si	286 (67.8%)	121 (57.3%)	165 (78.2%)	
Uso de ventilación mecánica invasiva*				
No	385 (91.2%)	198 (93.8%)	187 (88.6%)	0.085
Si	37 (8.8%)	13 (6.2%)	24 (11.4%)	
Insuficiencia Respiratoria Aguda hipoxémica*				
No	306 (72.5%)	157 (74.4%)	149 (70.6%)	0.067
Si	102 (24.2%)	41 (19.4%)	61 (28.9%)	
Estado Vital al alta*				
Fallecido	174 (41.2%)	70 (33.2%)	104 (49.3%)	0.002
Vivo	248 (58.8%)	141 (66.8%)	107 (50.7%)	

*: Chi-cuadrado. **: U-Mann Whitney. UCI: Unidad de Cuidados Intensivos. PCR: proteína C reactiva. LDH: lactatodeshidrogenasa.

Tabla N°5. Tipos de injuria renal aguda según clasificación KDIGO

Estadio	N° casos = 211	%
KDIGO 1	137	64.9
KDIGO 2	41	19.4
KDIGO 3	33	15.6

***KDIGO:** Kidney Disease: Improving Global Outcomes. Se clasifican los casos de pacientes con injuria renal aguda según estadio KDIGO.*

Tabla N° 6. Factores asociados para el desarrollo de injuria renal aguda (N=422)

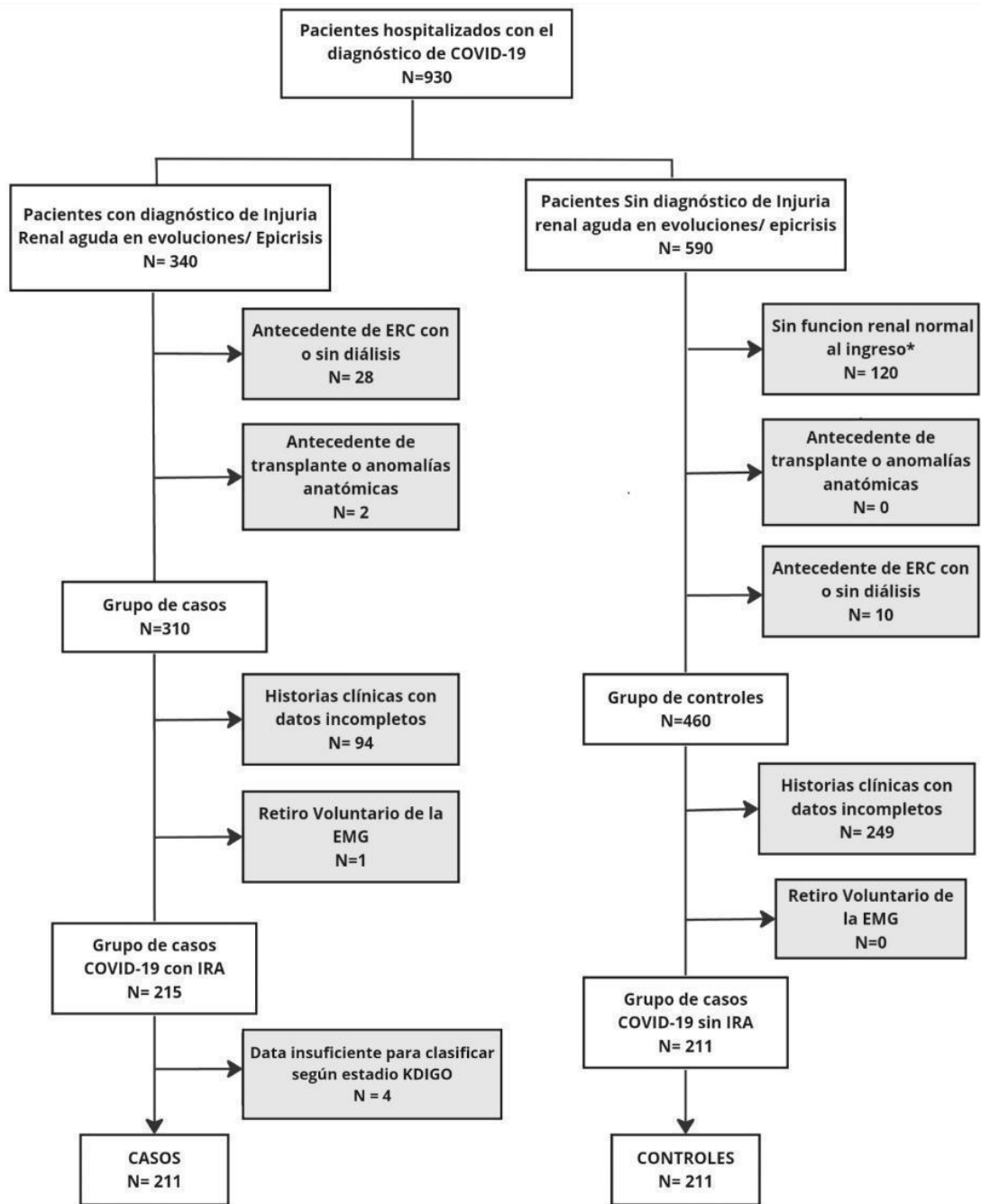
	ORc	p-valor	ORa	p-valor
Edad > 60 años				
No	ref			
Si	1,26 (0.86 – 1.86)	0,238		
Sexo				
Femenino	ref			
Masculino	1,25 (0.84 - 1.87)	0,266		
Hipertensión arterial				
No	ref		ref	
Si	3,93 (2.53 - 6.19)	< .001	3,78 (2.35 - 6.20)	< 0.001
Obesidad				
No	ref		ref	
Si	1,58 (1.04 - 2.43)	0,033	1,52 (0.94 - 2.48)	0.092
Diabetes Mellitus 2				
No	ref		ref	
Si	2 (1.22 - 3.34)	0,007	2,06 (1.17 - 3.71)	0.014
Uso de nefrotóxicos				
No	ref		ref	
Si	2,67 (1.75 - 4.11)	< .001	3,12 (1.92 - 5.14)	< 0.001
Uso de ventilación mecánica invasiva				
No	ref		ref	
Si	1,95 (0.98 - 4.06)	0,062	1,77 (0.83 - 3.93)	0.149
Insuficiencia Respiratoria Aguda hipoxémica				

No	ref		ref	
Si	1,57 (1.00 - 2.48)	0,053	1,66 (0.99 - 2.82)	0.059
Linfopenia				
No	ref		ref	
Si	0,58 (0.39 - 0.86)	0,007	0,51 (0.32 - 0.81)	0.004
PCR	1 (1.00 - 1.01)	0,409		
LDH	0,99 (0.99 - 0.99)	0,134		

ORc: Odds Ratio crudo. ORa: Odds Ratio ajustado. Regresión logística binomial para ORc y ORa.

PCR: proteína C reactiva. LDH: lactatodeshidrogenasa.

Figura 1. Flujograma de la recolección de historias clínicas



La base de datos final comprende 211 casos y 211 controles. ERC= Enfermedad renal crónica, EMG: Emergencias. IRA = Injuria renal aguda. *: TFG <90 ml/min según CKD-EPI o flujo urinario <0.5 al ingreso.

ANEXOS

Anexo 1:

Definiciones operacionales de las variables:

Variables independientes:

Variable	Definición operacional	Medición	Tipo	Indicador
Edad mayor a 60 años	Se considera como adulta mayor a toda persona mayor de 60 años.	Información de base de datos e historia clínica	Dicotómica	menor a 60 años/mayor a 60 años
Sexo	Proceso mediante el cual la gónada bipotencial se convierte en testículo u ovario, depende de la genética.	Información de base de datos e historia clínica	Dicotómica	Masculino/ Femenino
Hipertensión arterial	Incremento de la presión en las paredes de los vasos por efecto del volumen, masa y fuerza de contracción del ventrículo izquierdo. Medición: información de base de datos e historia clínica, medidas de presión arterial consistentemente por encima de lo normal. Presión sistólica en clínica mayor o igual a 140 mmHg y/o presión diastólica mayor o igual 90 mmHg en examinación repetida, durante su hospitalización, y/o diagnóstico clínico del médico tratante o historia verbal de HTA por el paciente. (24)	Información de base de datos e historia clínica	Dicotómica	Si/No
Diabetes Mellitus 2	La diabetes es un grupo de enfermedades metabólicas caracterizadas por hiperglucemia resultante de defectos en la secreción de insulina, la acción de la insulina o ambas. (25)	Información de base de datos e historia clínica	Dicotómica	Si/No
Obesidad	Es una enfermedad crónica y multifactorial, que constituye un problema de salud pública. Se cataloga con un IMC mayor o igual a 30 kg/m ² . (25)	Información de base de datos e historia clínica	Dicotómica	Si/No

Uso de ventilación mecánica invasiva	Proceso por el que, mediante diferentes dispositivos, se sustituye total o parcialmente y de forma temporal la ventilación espontánea, es decir, el intercambio de oxígeno y CO ₂ entre el aire ambiente y el alvéolo, fundamentalmente a través de intubación endotraqueal y aplicación de presión positiva. (27)	Información de base de datos e historia clínica	Dicotómica	Si/No
Uso de nefrotóxicos	Entre los que se incluirán son aminoglucósidos, penicilinas, cefalosporinas, inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina II, antagonistas de receptores de angiotensina II, Colistina y Piperacilina/tazobactam.	Información de base de datos e historia clínica	Dicotómica	Si/No
LDH	Esta enzima tiene una especificidad nula, ya que se encuentra en todos los tejidos del organismo. La actividad de la LDH se incrementa cuando hay necrosis celular. (28)	Información de base de datos e historia clínica	Cuantitativa continua	UI/L
Ferritina	Principal proteína de almacenamiento de hierro en los tejidos. Es un reactante de fase aguda. (29)	Información de base de datos e historia clínica	Cuantitativa continua	ng/ml
PCR	Proteína muy sensible en infecciones, inflamaciones y necrosis. (29)	Información de base de datos e historia clínica	Cuantitativa continua	mUI/dL
Linfopenia	Trastorno en el que la sangre no tiene suficientes glóbulos blancos llamados linfocitos y el término se refiere a un recuento de menos de 1000 linfocitos por microlitro de sangre en adultos. (30)	Información de base de datos e historia clínica	Dicotómica	Si/No
Insuficiencia Respiratoria hipoxémica Aguda	La insuficiencia respiratoria es la disfunción del aparato respiratorio que produce una alteración en el intercambio gaseoso normal. Es un fracaso del proceso de entrega de oxígeno (O ₂) a los tejidos o de la eliminación del CO ₂ de estos. Aunque la falla respiratoria puede definirse simplemente en términos de alteraciones de los gases en la sangre: la hipoxémica (tipo 1), definida por una presión parcial de oxígeno en la sangre (PaO ₂) menor de 60	Información de base de datos e historia clínica	Dicotómica	Si/No

mmHg o una saturación de oxígeno en la hemoglobina (SaO₂) inferior al 90% y la hipercápica (tipo 2), definida por una presión parcial de dióxido de carbono en la sangre (PaCO₂) superior a 55 mmHg. En la atención prehospitalaria se puede extrapolar, guiándonos por pulsooximetría, que valores de saturación de oxígeno menores de 90-95% equivalen a PaO₂ de 60-80 mmHg (hipoxemia) y cuáles del 90% equivalen a una PaO₂ de 60 mmHg (insuficiencia respiratoria). (31)

LDH: lactatodeshidrogenasa, PCR: proteína C reactiva

Variable dependiente:

Variable	Definición operacional	Medición	Tipo	Indicador
Injuria Renal Aguda	<p>Disminución en la capacidad que tienen los riñones para eliminar productos nitrogenados de desecho, instaurada en horas o días. Es una de varias afecciones que afectan el riñón en estructura y función, además abarca diversas etiologías, incluyendo enfermedades renales específicas. (32, 33).</p> <p>Definición según criterios KDIGO (34):</p> <p>Estadio 1 (SCr \geq 1.5 veces el valor inicial o incremento de > 0.3 mg/dl dentro de cualquier periodo de 48h o flujo urinario < 0.5 ml/kg durante 6–12h).</p> <p>Estadio 2 (SCr ≥ 2 veces el valor inicial o flujo urinario < 0.5 ml/kg durante ≥ 12h).</p> <p>Estadio 3 (SCr ≥ 3 veces el valor inicial o aumento ≥ 4 mg/dl o diálisis aguda o flujo urinario < 0.3 ml/kg durante ≥ 24h).</p>	<p>Información de la historia clínica.</p> <p>Diagnóstico clínico del médico tratante y/o diagnóstico al alta (En la epicrisis), y/o libro de interconsultas del servicio de nefrología y/o evoluciones médicas.</p>	Dicotómica	Si/No

Anexo 2:

FICHA DE RECOLECCIÓN DE DATOS

Código de la

HC:_____

I.- DATOS GENERALES:

1.- Edad: > 60 años: < 60 años: 2.- Sexo: M F

3.- Fecha de ingreso al hospital: _____ 4.- Fecha de egreso: _____

5.- Días de hospitalización: _____

6.- RT - PCR COVI-19 (), Prueba Antigénica COVID-19 ()

7.- Hospitalización: UCI Piso/Hosp Emergencia

II.- COMORBILIDADES:

7.- Diabetes: Si (), No ()

8.- Hipertensión: Si (), No ()

9.- Obesidad: Si (), No ()

III.- EXÁMENES AUXILIARES AL INGRESO:

Al ingreso

Creatinina

Úrea	
Linfocitos	
pH	
PO2	
PCO2	
HCO3	
PCR	
LDH	
Ferritina	
Dímero D	

IV. Tratamiento

	SI	NO
Uso de Nefrotóxicos		

**Uso de Ventilación Mecánica
Invasiva**

V. RESULTADOS

Casos y Controles (N)

	SI	NO
IRA		

Anexo 3:



UNIVERSIDAD PERUANA
CAYETANO HEREDIA

Dirección Universitaria de
**INVESTIGACIÓN, CIENCIA Y
TECNOLOGÍA (DUICT)**

CONSTANCIA 368 - 31- 22

El Presidente del Comité Institucional de Ética en Investigación (CIEI) de la Universidad Peruana Cayetano Heredia hace constar que el proyecto de investigación señalado a continuación fue **APROBADO** por el Comité Institucional de Ética en Investigación, bajo la categoría de revisión **EXENTO**. La aprobación será informada en la sesión más próxima del comité.

Título del Proyecto : **Factores asociados al desarrollo de Injuria Renal Aguda en pacientes hospitalizados por COVID-19 en dos Hospitales públicos en Lima, Perú.**

Código de inscripción : **208053**

Investigador principal : **Cori Arias, Mariela Alejandra
Cortez Velazco, Angie Katherine.**

La aprobación incluyó los documentos finales descritos a continuación:

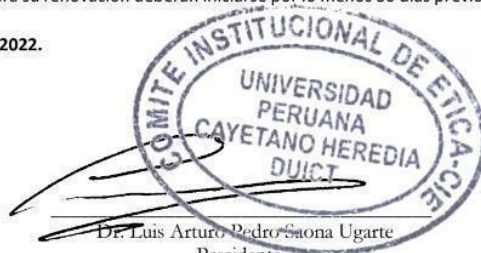
1. Protocolo de investigación, versión recibida el 21 de agosto del 2022.

La **APROBACIÓN** considera el cumplimiento de los estándares de la Universidad, los lineamientos Científicos y éticos, el balance riesgo/beneficio, la calificación del equipo investigador y la confidencialidad de los datos, entre otros.

Cualquier enmienda, desviaciones, eventualidad deberá ser reportada de acuerdo a los plazos y normas establecidas. La categoría de **EXENTO** es otorgado al proyecto por un periodo de cinco años en tanto la categoría se mantenga y no existan cambios o desviaciones al protocolo original. El investigador está exonerado de presentar un reporte del progreso del estudio por el periodo arriba descrito y sólo alcanzará un informe final al término de éste. La aprobación tiene vigencia desde la emisión del presente documento hasta el **21 de agosto del 2027**.

Si aplica, los trámites para su renovación deberán iniciarse por lo menos 30 días previos a su vencimiento.

Lima, **22 de agosto del 2022.**



Dr. Luis Arturo Pedro Saona Ugarte
Presidente
Comité Institucional de Ética en Investigación

/cht

Av. Honorio Delgado 430, SMP 15102
Apartado postal 4314
(511) 319-0000 anexo 201352
duict@oficinas-upch.pe
www.cayetano.edu.pe