



**UNIVERSIDAD NACIONAL DE CHIMBORAZO**

**FACULTAD DE CIENCIAS DE LA SALUD**

**CARRERA DE LABORATORIO CLÍNICO E HISTOPATOLÓGICO**

Informe final de investigación previo a la obtención del título de Licenciado en  
Laboratorio Clínico e Histopatológico

**TRABAJO DE TITULACIÓN**

**Título:** Influencia del aumento de urea y creatinina en la mortalidad por COVID-19

**Autor:** Fernando Carlos Ramírez Paguay

**Tutora:** Dra. Ana Carolina González Romero

**Riobamba – Ecuador**

2020 - 2021

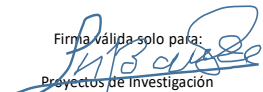
## REVISIÓN DEL TRIBUNAL

Los miembros del tribunal de graduación del proyecto de investigación de título: “**Influencia del aumento de urea y creatinina en la mortalidad por COVID-19**”. Presentado por Fernando Carlos Ramírez Paguay, dirigido por la Dra. Ana Carolina González Romero PhD, una vez escuchada la defensa oral y realizado el informe final del proyecto de revisión bibliográfica con fines de graduación, escrito en el cual se ha constatado el cumplimiento de las observaciones realizadas, remite la presente para el uso y custodia de la biblioteca de la Facultad de Ciencias de la Salud de la UNACH.

Para la constancia de lo expuesto firman:

Mgs. Aída Mercedes Balladares Saltos

**Presidenta del tribunal**

Firma válida solo para:  
  
Proyectos de Investigación

**Firma**

Dra. Yisela Carolina Ramos Campi

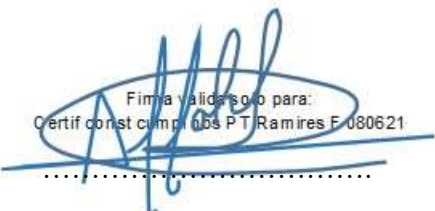
**Miembro del tribunal**

Firma válida solo para:  
  
Titulación Especial

**Firma**

Mgs. Félix Atair Falconí Ontaneda


**Miembro del tribunal**

Firma válida solo para:  
  
Certif const cumplimiento PT Ramirez F 080621

**Firma**

## CERTIFICADO DEL TUTOR

Yo, Ana Carolina González Romero, docente de la Carrera de Laboratorio Clínico e Histopatológico en calidad de Tutora del Proyecto de Investigación titulado: “**Influencia del aumento de urea y creatinina en la mortalidad por COVID – 19**”, propuesto por **Fernando Carlos Ramírez Paguay**, egresado de la Carrera de Laboratorio Clínico e Histopatológico de la Facultad Ciencias de la Salud, luego de haber realizado las debidas correcciones, certifico que se encuentra apto para la defensa pública del proyecto.



.....

Dra. Ana Carolina González Romero  
**Docente tutor de la carrera de Laboratorio Clínico e Histopatológico**

## **DERECHOS DE AUTORIA**

Yo, Fernando Carlos Ramírez Paguay soy responsable del contenido expuesto en el presente trabajo de investigación y el patrimonio intelectual pertenece a la prestigiosa Universidad Nacional de Chimborazo.

A handwritten signature in blue ink that reads "FERNANDO RAMÍREZ". The signature is written in a cursive style and is enclosed within a hand-drawn oval.

Fernando Carlos Ramírez Paguay

060381062-3

## **AGRADECIMIENTO**

Agradezco en primer lugar a la Universidad Nacional de Chimborazo, especialmente a cada uno de nuestros profesores, que gracias a ellos hemos aprendido mucho no solo de lo académico sino también en lo humano, compartiéndonos sus anécdotas y consejos, a todas las personas que me apoyaron siempre en todo lo que han podido.

*Fernando Ramírez*

## DEDICATORIA

Este trabajo de investigación está dedicado con mucho cariño a mis padres por haber sido un apoyo constante en cada día de mi vida brindándome su cariño y amor incondicional, permitiéndome así llegar a cumplir este sueño. A mis hermanos por sus palabras de aliento y por estar siempre presentes brindándome su apoyo durante todo este tiempo.

A Tania Bolaños por ser una persona incondicional que con su amor y ternura ha logrado sacar lo mejor de mí.

A mi hijo Gael que se ha convertido en mi razón de vida haciendo de mí una mejor persona, hijo te amo mucho y todo lo hago por ti.

Y a todos a quienes a lo largo del camino depositaron su confianza en mí para hacer esto posible.

*Fernando Ramírez*

## ÍNDICE

<b>CAPÍTULO I. INTRODUCCIÓN.....</b>	<b>1</b>
Coronavirus.....	3
Clasificación.....	3
Estructura.....	3
Mecanismos de Transmisión.....	4
Características Clínicas.....	4
Marcadores bioquímicos de daño renal asociado a SARS-COV-2 .....	5
Urea.....	5
Creatinina.....	6
Cuadros clínicos asociados al incremento de Urea y Creatinina .....	7
1.-Pericarditis Urémica .....	7
2.-Encefalopatía Urémica.....	8
3.-Insuficiencia Renal Aguda (IRA) asociada al SARS-CoV-2 .....	8
Efecto de la COVID-19 en el Riñón.....	10
Criterios de diagnóstico y predictores de mortalidad en pacientes hospitalizados con la COVID-19.....	10
Criterios tomados en cuenta de pacientes diagnosticados con la COVID-19.....	11
Características de laboratorio de pacientes con la COVID-19.....	11
Objetivos.....	13
<b>CAPÍTULO II. METODOLOGÍA.....</b>	<b>14</b>
Tipo de investigación.....	14
Población.....	14
Muestra.....	14
Criterios de inclusión .....	14
Criterios de exclusión .....	15
Métodos de estudio.....	15
Técnicas y procedimientos.....	15
Procesamiento estadístico.....	16
Consideraciones éticas.....	16

<b>CAPÍTULO III. DESARROLLO</b> .....	18
Conclusiones.....	25
Referencias bibliográficas.....	27
ANEXOS.....	34



## **ÍNDICE DE TABLAS**

<b>Tabla 1:</b> Hallazgos de laboratorio en pacientes infectados por COVID-19.....	18
<b>Tabla 2:</b> Criterios de diagnóstico y predictores de mortalidad en pacientes hospitalizados con la COVID-19 .....	20
<b>Tabla 3:</b> Media de niveles de BUN y creatinina en pacientes fallecidos por COVID-19...	22
<b>Tabla 4.</b> Estudios que revelan casos de IRA .....	23

## **ÍNDICE DE ANEXOS**

<b>Anexo No.1:</b> Ingreso del virus SARS-CoV2 al riñon por medio de la ACE2.....	34
<b>Anexo No.2:</b> Presencia de rasgos estructurales en los riñones de pacientes con COVID-19 durante la autopsia.....	35
<b>Anexo No.3:</b> Tomografía computarizada de riñones.....	36

## RESÚMEN

La presente investigación bibliográfica tiene como objetivo vincular información sobre el incremento de urea y creatinina en la mortalidad por la COVID-19, debido a que el virus SARS-CoV-2 no solamente ataca a los pulmones sino también a otros órganos como el riñón, daño que se manifiesta con niveles elevados de productos nitrogenados, los mismos que siguen incrementando a medida que avanza la infección evidenciando así un fallo del filtrado glomerular, lo que lleva a pensar que el virus es mediador en el desarrollo de insuficiencia renal aguda y por lo tanto es la principal causa de mortalidad en pacientes infectados por SARS-CoV-2. Para este proyecto se efectuó una investigación de índole descriptiva, ya que al ser de carácter bibliográfico se compiló información actualizada sobre la problemática de estudio. De diseño documental ya que se realizó una revisión y análisis de artículos científicos publicados en páginas web indexadas como: PubMed, Scielo, Lilacs, PMC, Latindex, Scielo, Redalyc y Scopus. La investigación es de tipo transversal y retrospectivo ya que sigue una línea temporal y cronológica, la misma que se realizó en el periodo mayo-octubre de 2020. En esta investigación la población estuvo conformada por 55 registros científicos que abordan la temática de estudio publicados entre 2019-2020 y libros publicados entre 2018-2020. En conclusión, la edad avanzada, la presencia de comorbilidades y niveles elevados de biomarcadores como urea y creatinina se vinculan con la mortalidad por la COVID-19.

**PALABRAS CLAVE:** Urea , Creatinina, COVID-19, Infeccion, Insuficiencia Renal Aguda (IRA).

## **ABSTRACT**

This bibliographic research aims to link information on the increase of urea and creatinine in mortality due to COVID-19. The SARS-CoV-2 virus attacks the lungs and also other organs such as the kidney. This damage manifests with high levels of nitrogen products, which continue increasing as the infection progresses and evidencing a glomerular filtration failure, which leads to thinking that the virus is a mediator in developing acute renal failure and, therefore, leading cause of mortality in patients infected by SARS-CoV-2. For this project. Descriptive research is carrying out since bibliographic and updated information on the problem under study was compiled. It is of documentary design since a review and analysis of scientific articles published in indexed web pages such as PubMed, Scielo, Lilacs, PMC, Latindex, Scielo, Redalyc, and Scopus. The research is cross-sectional and retrospective because it follows a temporal and chronological line, which was carried out in 2019-2020. In this research, the population consisted of 55 scientific records that address a study published between 2019-2020 and books published between 2018-2020. In conclusion, advanced age, the presence of comorbidities, and elevated levels of biomarkers such as urea and creatinine are linked to mortality from COVID-19.

**Keywords:** Urea, Creatinine, COVID-19, Infection, Acute Renal Failure (ARF).

Reviewed by:

Ms.C. Ana Maldonado León

**ENGLISH PROFESSOR**

**C.I.0601975980**

## CAPÍTULO I. INTRODUCCIÓN

Desde diciembre del 2019, se originaron casos de síndrome Agudo Respiratorio por causas desconocidas en la ciudad de Wuhan, China. Enfermedad que por medio de un análisis de secuenciación de alto rendimiento determinó que era causado por un beta coronavirus. El Comité Internacional de Taxonomía de Virus declaró la clasificación oficial de este nuevo coronavirus como coronavirus 2 del síndrome respiratorio agudo severo (SARS-CoV-2). La Organización Mundial de la Salud (OMS) pronunció el nombre oficial de enfermedad inducida por SARS-CoV-2 como enfermedad por coronavirus 2019 (COVID-19) <sup>1</sup>.

En marzo de 2020 se declara una pandemia global como consecuencia de su alta transmisibilidad y contagio. Los casos de SARS-CoV-2 presentan síntomas similares a los de una infección viral, los mismos que incluyen, fatiga, fiebre, tos seca, disnea y mialgia. Otros síntomas menos comunes son erupciones cutáneas, vómito y diarrea. La sintomatología dependerá de factores predisponentes y del estado del sistema inmunológico de la persona <sup>2</sup>.

La pandemia por la COVID-19 se ha propagado por todo el mundo de manera inclemente, atacando a todas las edades y dejando cientos de miles de muertos. Hasta el mes de junio se dejó un saldo de 10.1 M de casos confirmados, 500 000 muertes asociadas al SARS-CoV-2. Siendo los países más afectados EE. UU y Brasil con 2.548.996 y 1.344.143 muertes reportadas respectivamente <sup>1</sup>.

En la región de las Américas se han confirmado 4.936.724 casos y 241.957 muertes. Brasil, Perú, México y Chile son los países con mayor número de contagios en Latinoamérica. Perú, de 33 millones de habitantes reportó 7.861 muertes registradas y 251.338 contagios. México, con 120 millones de habitantes, 180.545 casos de contagio y 21.825 muertes. Chile, por su parte reportó 4.479 fallecidos y 242.355 contagios <sup>1</sup>.

En Ecuador se confirmaron 54.574 casos y 4.424 muertes asociadas a la COVID-19 en lo que va del mes de junio. Los reportes diarios de las cifras sobre la COVID-19 variaron a lo largo de la emergencia sanitaria durante los últimos 3 meses. Las provincias de Guayas con 15.000 casos y Pichincha con 7.081 casos confirmados siguen siendo las más afectadas. En la provincia de Chimborazo existen 1.023 casos confirmados y 178 muertes, de estos 678 casos son de la ciudad de Riobamba. Según datos del Ministerio de Salud Pública (MSP) y el Comité de Operaciones de Emergencia (COE) se confirman 1.579 y 479 muertes respectivamente <sup>3</sup>.

Datos clínicos han revelado que el SARS-CoV-2 no solo causa SARS, sino que también provoca daños en múltiples órganos (33%)<sup>4-6</sup>. Incluye disfunción miocárdica, daño hepático e incluso insuficiencia renal aguda (IRA)<sup>7</sup>. De igual manera el compromiso del riñón es muy frecuente en pacientes hospitalizados. Se caracteriza por proteinuria, hematuria y el incremento de los productos nitrogenados (NU) y la creatinina.<sup>8,9</sup>

El incremento de la mortalidad por la COVID-19 es un problema a nivel mundial. Esta depende de factores como la edad, el género, condiciones físicas, enfermedades subyacentes o infecciones graves. La letalidad del virus oscila de 1,4% a 2,1%. Con relación a su transmisibilidad está señalado que por cada persona se pueden infectar de 2,2 a 6,68 personas. A esto se suma los casos que no presentan una sintomatología haciendo que la tasa de mortalidad sea subestimada.

En Ecuador por la falta de conocimiento sobre el virus durante la etapa temprana de la infección, una inadecuada protección médica, las medidas de tratamiento y la alta transmisibilidad del virus llevo a un drástico aumento de pacientes. El sistema de salud se vio saturado reflejando la falta de recursos médicos para enfrentar el virus. Como resultado, la tasa de mortalidad en el país es alta. Existen varias cuestiones que aún no se conocen con relación a la enfermedad producida por la COVID-19<sup>10</sup>.

Algunas personas presentan pocos síntomas, y otras no tienen ninguno. Las personas con alto riesgo de contagio son las que padecen afecciones crónicas. Entre las que se destacan enfermedades cardíacas, pulmonares, insuficiencia renal crónica, diabetes, obesidad, insuficiencia hepática, y un sistema inmunitario comprometido. Los síntomas que se presentan por COVID-19 pueden variar desde los que muestran una sintomatología leve hasta quienes enferman gravemente<sup>11</sup>. Los síntomas graves son dificultad para respirar o sensación de falta de aire, dolor o presión en el pecho, incapacidad para hablar o moverse<sup>12</sup>.

Se ha observado que la infección COVID-19 comienza con tos seca, fiebre y se acompaña de pérdidas de los sentidos del gusto y olfato. En etapas más avanzadas, se presenta dificultad para respirar por lo que se requiere de ventilación mecánica. Las complicaciones más comunes incluyen alcalosis, síndrome de dificultad respiratoria aguda, sepsis, lesión cardíaca aguda, insuficiencia cardíaca, shock, hipercalemia, IRA y encefalopatía hipóxica. Estos fueron más frecuentes en pacientes fallecidos de manera significativa que en pacientes recuperados<sup>13,14</sup>.

La IRA no es infrecuente en la infección por SARS-CoV-2, sea esta leve o moderada. En pacientes con lesión renal las anomalías renales de mayor frecuencia son subclínicas <sup>15</sup>. Estudios recientes han demostrado que la IRA en la COVID-19 presenta una alta tasa de mortalidad, siendo una complicación extrapulmonar común. Se informó albuminuria o proteinuria en los pacientes durante su ingreso al igual de hematuria, elevación de urea y creatinina. El virus también fue detectado en orina y tejido renal debido a los receptores ACE2 <sup>14-17</sup>.

### **Coronavirus**

Los coronavirus son virus de ARN con envoltura y de gran tamaño. Se extienden en humanos y en varios vertebrados causando enfermedades entéricas respiratorias, hepáticas y neurológicas. Especialmente, el coronavirus del síndrome respiratorio agudo severo (SARS-CoV) presente en 2003 y en 2012 el coronavirus del síndrome respiratorio del Medio Oriente (MERS-CoV), han causado epidemias en humanos <sup>10</sup>. En comparación con SARS-CoV-2 existen significativas diferencias y similitudes. Tanto SARS-CoV como MERS-CoV poseen tasas de mortalidad altas, en cambio el SARS-CoV-2 pareciera ser mucho más transmisible <sup>18</sup>.

### **Clasificación**

Los Coronaviridae son familia del orden Nidovirales. Se los clasifica según sus características morfológicas, por como replican su de ARN, la organización del genoma y la homología de secuencia de 29891 nucleótidos y codifican un total de 9860 aminoácidos (aa). En la familia Coronaviridae existen dos géneros: *Coronavirus* y *Torovirus* <sup>13</sup>.

El coronavirus tiene cuatro sub grupos  $\alpha$ ,  $\beta$ ,  $\gamma$  y  $\delta$ . Los coronavirus  $\alpha$ , incluyen patógenos humanos CoV-HKU1 y Cov-229E. El grupo  $\beta$  incluye los patógenos humanos CoV-OC43, SARS-CoV, MERS-CoV y SARS-CoV-2. Poseen una envoltura, que contienen un genoma no segmentado de RNA monocatenario de polaridad positiva, es el genoma más grande entre los virus de ácido ribonucleico <sup>10</sup>.

### **Estructura**

El virión coronavirus es redondo o también puede ser multiforme. Mide de 120 a 160 nm de diámetro, incluye una proyección de proteína triple Spike (S) que observado por microscopia se presenta a forma de pétalo característica común en los coronavirus. Esta proteína S se encarga de mediar la unión entre el virus y la membrana durante la infección <sup>19</sup>.

SARS-CoV-2 tiene un diámetro de 60 a 140 nm con un genoma de ARN aproximadamente 30.000 pb de sentido positivo de cadena sencilla. Su genoma revela que tiene un 79.5% de identidad de secuencia con SARS-CoV. También un 93% con el virus (RaTG12) aislado en un murciélago que reside en la provincia de Yunnan, China. Esta partícula presenta espigas S de 8 a 12 nm de longitud aproximadamente <sup>20</sup>.

La estructura del virión de SARS-CoV-2 está formada por una nucleocápside y una envoltura externa. Dentro de la nucleocápside, el genoma viral se asocia con la proteína de la nucleocápside (N). Esta se encuentra fosforilada e insertada en la bicapa de fosfolípidos de la envoltura externa. <sup>21</sup>.

La proteína de envoltura (E) participa en el ensamblaje y liberación del virus. La proteína de membrana (M) es la que mantiene la curvatura de la membrana y la unión con la nucleocápside. La proteína accesoria hemaglutinina esterasa (HE) permite la entrada del virus en la célula huésped, además, ayuda en la propagación <sup>22-24</sup>.

### **Mecanismo de transmisión**

Las principales rutas de transmisión son por gotitas respiratorias con un diámetro de 5 a 10 µm y por contacto de persona a persona para la propagación de SARS-CoV-2. Existen rutas potenciales que incluyen aerosoles, de madre a hijo y transmisiones fecales-orales. La transmisión por gotitas se produce por contacto cercano con una persona con síntomas respiratorios <sup>4,22</sup>.

También, se puede adquirir a través de fómites en el entorno de una persona infectada. Por lo tanto, el contagio se da por contacto directo con una persona infectada y de una forma indirecta por contacto con superficies u objetos de su entorno. El virus puede permanecer viable en las superficies durante días en condiciones atmosféricas favorables, pero se destruyen en menos de un minuto por desinfectantes comunes como el hipoclorito de sodio, el peróxido de hidrógeno, etc. <sup>4,22</sup>.

### **Características clínicas**

Las características clínicas varían, va desde un estado asintomático, hasta SARS y falla multiorgánica. La sintomatología común incluye fiebre, tos, mialgia, cefalea, dolor de garganta, fatiga y disnea. Por lo que dificulta la diferenciación de otras infecciones respiratorias. La infección puede evolucionar a neumonía, insuficiencia respiratoria y muerte durante la primera semana. Esto se asocia al aumento de las citocinas inflamatorias, (IL2,

IL7, IL10, GCSF, IP10, MCP1, MIP1A y TNF $\alpha$ ). En media al inicio de los síntomas hasta llegar a disnea fue de 5 días con hospitalización de 7 días y el síndrome de dificultad respiratoria aguda (SDRA) de 8 días. La necesidad de ingreso a unidad de cuidados intensivos (UCI) se liga a lesión pulmonar aguda, SARS, IRA y shock. Resultados adversos y la muerte son más comunes en personas de la tercera edad y aquellos con comorbilidades subyacentes <sup>4,11,17,24-30</sup>.

## **Marcadores bioquímicos de daño renal asociado a SARS-COV-2**

### **Urea**

En el organismo la urea viene sintetizada en el hígado. Posteriormente es secretada hacia la sangre después es captada por los riñones para finalmente ser eliminada por medio de la orina. El ciclo de la urea es el medio fisiológico que utiliza el cuerpo para eliminar nitrógeno. Cuando la urea se elimina lo hace con un 50 % de nitrógeno <sup>31</sup>.

La urea representa aproximadamente la mitad del total de los sólidos de la orina y el 90% del nitrógeno total en el organismo y el 10% faltante es el que se elimina. Para determinar la presencia de urea en sangre debe existir un daño de alrededor del 80% o 90% para que esta se eleve. Entonces la concentración de urea va a depender de la ingesta de proteínas, el nivel de metabolismo de proteínas de la función y perfusión renal <sup>32</sup>.

A la urea se le conoce también como nitrógeno ureico en sangre (BUN) y la concentración se mide en milimoles por litro (mmol/L) o miligramos por decilitro (mg/dL). Esta última es la más utilizada en el país. El valor de referencia en sangre es de 7 a 20 mg/dL, siendo en los hombres es un poco más elevado que en las mujeres <sup>32</sup>. Los niveles altos de urea se denominan hiperazoemia <sup>31</sup>.

El BUN al ser un producto del metabolismo de las proteínas se asocia a la mortalidad de varias enfermedades. A más de valorar la función de los riñones viene empleado como predictor de la insuficiencia orgánica 48h después del ingreso al hospital. Es un predictor de mortalidad en UCI, esto en pacientes críticos (ejemplo de esto es la insuficiencia cardiaca) ingresados en esta unidad <sup>33</sup>.

La uremia es producto del mal funcionamiento renal ya que los riñones no son capaces de eliminar la urea del cuerpo de una manera adecuada. También tiene mucho que ver una variación en las funciones fisiológicas y bioquímicas acompañados de una patología renal. Debido a esto en la sangre se acumulan los desechos presentes en la orina, estos desechos son conocidos como solutos nitrogenados <sup>31,33</sup>.



La uremia es ocasionada principalmente por el fallo renal, también puede ser provocada por un sangrado en el tracto digestivo, drogas, pielonefritis, alimentación hiperproteica, deshidratación. Al llegar a un estado sumamente avanzado para su tratamiento se suele recurrir a procedimientos invasivos tales como el trasplante y la diálisis. El incremento de los niveles de urea también es causa vómitos y diarreas (malestar a nivel digestivo), halitosis (mal aliento), fatiga, debilidad e hipotensión <sup>34</sup>.

### **Creatinina**

La creatinina es producto del metabolismo de la fosfocreatinina, es excretada por el riñón gracias a la filtración glomerular<sup>16</sup>. La creatinina es importante por ser un indicador de la filtración glomerular. La disminución de la filtración glomerular limita la excreción de creatinina, que se sigue produciendo en el musculo y causa una acumulación en la sangre<sup>31</sup>.

Los valores de referencia en general son 0,84 a 1,21 mg/dL. Los valores en hombres son 0,6 a 1,1 mg/dL y de 0,5 a 0,9 mg/dL en las mujeres. De haber un daño renal, se evidencia un aumento de la creatinina, que es un indicador de la función renal. La cantidad de la creatinina que se produce obedece a la masa muscular, es decir si hay atrofia muscular los valores disminuyen<sup>32</sup>.

Cuando los niveles de creatinina se elevan dan lugar a los siguientes síntomas <sup>32</sup>:

- Cefalea
- Nauseas
- Emesis
- Edemas en manos, tobillos y pies
- Astenia
- Bajo peso si razón alguna
- Cambios en la pigmentación de la piel
- Inapetencia
- Polaquiuria
- Disuria
- Proteinuria

El proceso de filtración glomerular (GFR) es pasivo con un gasto de energía mínimo. Se lo puede considerar como un proceso mecánico, en donde la arteria aferente del riñón empuja la sangre hacia la membrana de filtración glomerular gracias a la presión hidrostática. La

membrana glomerular forma una barrera con la que se evita que pasen una gran parte de las proteínas plasmáticas y células hacia el túbulo renal. Durante la GFR los riñones filtran la sangre para separar el exceso de líquidos y desechos <sup>32,35</sup>.

El cálculo de la GFR permite medir el si el funcionamiento del riñón es óptimo y establece si el filtrado de la sangre es bueno. La función renal se puede determinar por medio del aclaramiento de la creatinina mediante la recolección de orina en un periodo de 24 horas. Se puede calcular también omitiendo el uso de la orina de 24 horas y utilizando solamente el valor de la creatinina plasmática. El cálculo se lo realiza utilizando la edad, peso junto con el valor de creatinina, con lo que se obtiene un valor en mL/min <sup>32,35</sup>.

Fórmulas para determinar el filtrado glomerular

Aclaramiento de la creatinina

$$CCr = \frac{\text{Creatinina urinaria } \left(\frac{mg}{dL}\right) \times \text{volumen de orina } \left(\frac{mL}{min}\right)}{\text{Creatinina en plasma } \left(\frac{mg}{dL}\right)}$$

Ecuación de Cockcroft-Gault

$$FG = (140 - edad) \times \frac{\text{peso}}{72} \times \text{creatinina plasmática}$$

Se pueden dar un ligero aumento de creatinina en sangre dando valores de filtrado que van de 60 mL/min hasta 100 mL/min. Un valor inferior a 60 mL/min es indicador de una enfermedad renal. Por lo que un valor inferior en el GFR indica un mal funcionamiento del riñón <sup>31,32,35</sup>.

## **Cuadros clínicos asociados al incremento de urea y creatinina en Covid- 19**

### 1.- Pericarditis urémica

El corazón se encuentra rodeado por el pericardio una especie de bolsa fibroelástica formada por dos capas, una parietal y una visceral divididas por un espacio denominado potencial. En este espacio se puede encontrar un líquido que es utilizado para evitar el roce de las dos capas y es normal encontrarlo en cantidades que van desde los 15 hasta 50 mL<sup>35</sup>.

Se conoce como pericarditis a la inflamación de la bolsa fibroelástica que rodea al corazón. Entre las causas de esta condición se mencionan la uremia, infecciones, alteraciones autoinmunes y neoplasias. El desarrollo de pericarditis se da en pacientes con un nivel

elevado de BUN. La pericarditis también se da por enfermedades renales de tipo terminal ya existe una acumulación de toxinas y desechos de origen nitrogenado <sup>34</sup>.

La acumulación de los desechos nitrogenados y metabolitos tóxicos en sangre produce el daño del pericardio provocando depósitos fibrosos, adherencias e inflamación. Como consecuencia de este daño se liberan las interleucinas 1 y 6 además del factor de necrosis tumoral que son factores proinflamatorios. Existen derrames en los casos graves relacionados con un trastorno a nivel plaquetario en especial en la insuficiencia renal. Para el diagnóstico a nivel de laboratorio se toma en cuenta la velocidad de sedimentación globular (VSG), leucocitosis (poco habitual) y troponinas cardíacas en ocasiones con niveles elevados <sup>31,32,34,35</sup>.

## 2.-Encefalopatía urémica

Se define a la encefalopatía urémica (EU) como un desorden del cerebro que es producto del depósito de toxinas debido a una insuficiencia renal en el paciente y puede ser aguda o crónica. De las toxinas implicadas en la EU es la urea la que más se estudia. En la EU se desarrollan cambios de carácter cognitivos que son graves. Estos cambios se desarrollan cuando existe un valor inferior a 15 mL/min en relación a la tasa de filtración glomerular estimada (eGFR) <sup>34,35</sup>.

La EU eleva la gravedad y mortandad en pacientes con un cuadro de enfermedad renal crónica. Por lo que un diagnóstico oportuno es fundamental, pero no existe una prueba específica para el diagnóstico. El diagnóstico debe ser dirigido para descartar otras enfermedades que pueden ser similares a la EU y que son propias de una afección renal. Para ayudar con el diagnóstico al laboratorio se solicitan pruebas como nivel de Mg y P, medición de ácido láctico, pruebas metabólicas, hemograma y examen toxicológico <sup>34,35</sup>.

## 3.-Insuficiencia renal aguda (IRA) asociada a SARS-COV-2

La IRA (5%-15%) se desarrolló en las epidemias pasadas de SARS y MERS-CoV con una alta tasa de mortalidad del 60-90% <sup>14</sup>. Resultados similares fueron hallados en la pandemia por la COVID-19. Un reciente estudio realizado en 701 pacientes ingresados por SARS-CoV-2 en Wuhan reportó que un 5.1% desarrollaron IRA. Al ingreso presentaron, proteinuria, (43.9%), hematuria (26.7%), creatinina y BUN elevado (14%) y filtración glomerular por debajo de 60 ml/min <sup>33</sup>.

Un estudio similar confirmó que la creatinina elevada, el BUN elevado, el estadio IRA, la proteinuria y la hematuria son factores de riesgo mortales<sup>34</sup>. En Shanghai según evidencia clínica los pacientes en UCI tenían más probabilidades de presentar creatinina (15.8%) y BUN (26.3%) aumentados<sup>25</sup>. Esto porque la presencia de enzima convertidora de angiotensina 2 ACE2 (de células del riñón) y fragmentos de SARS-CoV-2 (en sangre y orina) favorece la presencia de COVID-19 en el sistema renal<sup>5</sup>.

La urea se ha reconocido como marcador de solutos de retención. El aumento de creatinina puede producir efectos indirectos en la función del riñón a causa del virus como shock, rhabdomiólisis e hipoxia<sup>21</sup>. La COVID-19 pueden causar daño renal debido a una mayor respuesta inflamatoria (niveles bajos de Ang 1-7 y Ang 1-9). La respuesta inflamatoria causada por la tormenta de citoquinas también puede causar daño a múltiples órganos<sup>14,16,17</sup>.

La acidosis metabólica severa acompaña a la IRA en la COVID-19, se origina por el daño directo del virus sobre las células de los túbulos renales y por el proceso inflamatorio que se relaciona con la sobreproducción de citocinas. Estudios post mortem de los riñones de pacientes fallecidos con la COVID-19, revelaron necrosis tubular e infiltrado linfocitario en el intersticio renal. En los túbulos renales también se encontró la presencia del antígeno viral SARS-CoV-NP<sup>14,35</sup>.

Se ha demostrado que el SARS-CoV-2 ingresa al cuerpo humano por medio del receptor de la ACE2 de las células alveolares. En los riñones la ACE2 se expresa hasta 100 veces más que en los pulmones<sup>36</sup>. Como consecuencia, el riñón puede ser objetivo potencial del SARS-CoV-2<sup>37</sup>.

Se puede encontrar partículas de SARS-CoV-2 en la orina de pacientes infectados con la COVID-19, estas pueden ingresar a través de filtrado glomerular hacia la orina<sup>38</sup>. Principalmente el corazón, hígado, riñón presentaron diversos grados de daño, lo que fue detectado gracias a un estudio patológico. Las autopsias de pacientes fallecidos por la COVID-19 evidenciaron una necrosis tubular de carácter agudo y un desprendimiento del borde en cepillo en la luz. Así también se puede encontrar la presencia de la nucleoproteína del SARS-CoV-2 en las células tubulares del riñón<sup>39</sup>.

### **Efecto de la COVID-19 en el riñón**

No está claro si la COVID-19, causa directamente una lesión renal o si es producto de complicaciones durante el curso de la infección. Hallazgos como la presencia de partículas

virales en células epiteliales tubulares y la tinción (positiva) de los túbulos con Ag virales, plantean la probabilidad del desarrollo de una nefropatía a causa de la COVID-19 <sup>40</sup>.

Entre los daños encontrados en los riñones de pacientes fallecidos se encuentran: una pérdida del borde en cepillo de los túbulos proximales, epitelio necrótico en el lumen tubular por causa de una degeneración vacuolar. Encontrando de igual manera obstrucción de los capilares peritubulares por agregación eritrocitaria. Otros casos muestran la infiltración en los túbulos de células inflamatorias, bacterias, cilindros de carácter leucocitario, depósitos de Ca y hemosiderina en gránulos <sup>39,41</sup>.

La microangiopatía trombótica (MAT) es un posible diagnóstico por la presencia de fibrina (trombos), tanto en pulmones (vasos sanguíneos) como en la microvasculatura del riñón. La obstrucción de la arteria renal y vena renal puede contribuir al desarrollo de una lesión renal (LR) <sup>42, 43</sup>.

Existe lesión glomerular evidenciada por la presencia de hematuria o proteinuria en un 60% de los casos de pacientes infectados por SARS-CoV-2 <sup>44</sup>. Informes no publicados de autopsias realizadas demuestran que existe un colapso de glomeruloesclerosis focal y segmentaria (GEFS) <sup>36, 42, 43</sup>. Esto acompañado de inclusiones túbulo reticulares, por acción del interferón como ya se ha visto en otras GEFS asociadas con virus (parvovirus, VIH) <sup>44</sup>.

En la mayoría de daños del riñón es muy probable que estos se deban a factores de carácter multifactorial lo que apunta a una relación o contribución entre la infección viral directa, la inestabilidad hemodinámica, el estado de hipercoagulabilidad y la lesión mediada por el síndrome inflamatorio <sup>44</sup>.

### **Criterios de diagnóstico y predictores de mortalidad en pacientes hospitalizados con la COVID-19.**

La edad avanzada en pacientes infectados por la COVID-19 representa un factor predisponente de mortalidad. La edad media de pacientes infectados hospitalizados es de 71 años tomando como referencia un rango de edad de 59 a 82 años. De estos el 56% corresponde a hombres y el 44 % a mujeres. El desarrollo de IRA con mayor probabilidad está asociado con la edad avanzada, hiperlipidemia y enfermedad renal crónica. Pacientes con IRA tiene altas posibilidades de mortalidad más alta que los pacientes sin IRA, efecto que se relaciona con el grado o estadio de IRA. A la edad avanzada se le suma el síndrome de dificultad respiratoria otorgando una mayor probabilidad de mortalidad <sup>45</sup>.

### **Criterios tomados en cuenta de pacientes diagnosticados con la COVID-19.**

Nitrógeno Ureico en sangre (BUN):  $> 7,1$  mmol/L (elevado) VR 3,2 - 7,1 mmol / L <sup>46</sup>. Creatinina en suero (SCr):  $>106$   $\mu\text{mol} / \text{L}$  (elevado en hombres) y  $>97$   $\mu\text{mol}/\text{L}$  (elevado en mujeres) siendo el VR en hombres 53-106  $\mu\text{mol}/\text{L}$  y de 44-97  $\mu\text{mol}/\text{L}$  en mujeres <sup>46</sup>.

Según las directrices de 2012 establecidas para mejorar el diagnóstico de IRA, los criterios se basan en el aumento de la SCr. El aumento se vio reflejado con un valor  $\geq 26,5$   $\mu\text{mol}/\text{L}$  en un periodo de 48 horas, evidenciando un aumento de 1,5 veces en referencia al valor normal, esto dentro de los 7 días anteriores al desarrollo de una LRA <sup>47</sup>. Pese a estos criterios sigue siendo escasa la información que tiene que ver con los predictores de mortalidad en pacientes con la COVID-19<sup>46</sup>.

No pasa desapercibida la presencia de comorbilidades en la mortalidad por la COVID-19. Comorbilidades como diabetes, hipertensión y enfermedad coronaria se asocian mayormente a la mortalidad de pacientes infectados por la COVID-19. Los pacientes que fallecieron en relación a los que sobrevivieron difieren en biomarcadores valorados durante el ingreso hospitalario. Se incluyen niveles elevados de interleucina 6, troponina cardiaca, dímero D, creatinina, BUN, proteína C reactiva, alanina transaminasa y niveles bajos de albumina <sup>47,48</sup>.

### **Características de laboratorio de pacientes con la COVID-19**

Los pacientes se clasifican atendiendo a los síntomas y resultados de laboratorio en categorías leves, moderados, graves y críticos <sup>46,47</sup>. El 81% de los pacientes infectados incluyen casos leves/ moderados. El 14% corresponde a los graves y el 5% a los críticos con necesidad de hospitalización <sup>49</sup>. La necesidad de la unidad de cuidados intensivos (UCI) es necesaria en casi el 20% de los pacientes infectado. La tasa de ingreso a UCI como tal es alta y los pacientes fallecen por diversas razones aumentando la mortalidad por la COVID-19 <sup>50</sup>.

Pacientes con confirmación de infección por SARS-CoV-2 mostraron además de la sintomatología y los hallazgos de la tomografía computarizada variaciones en los resultados de laboratorio. Estas variables se observan en los parámetros cardiacos, parámetros de coagulación, hemograma y pruebas de función hepática y renal <sup>51,52</sup>. Para demostrar un estado de hiperinflación en ciertos entornos se realizan combinaciones de pruebas de laboratorio. En las combinaciones se incluyen la proporción de linfocitos a proteína C reactiva (PCR) y la proporción de neutrófilos a linfocitos <sup>53-55</sup>.

En el hemograma de los pacientes infectados por SARS-CoV-2 existe una disminución de linfocitos y aumento de monocitos, pero la evidencia hasta el momento parece inconsistente. En otros casos los resultados de laboratorio demostraron una disminución de la albumina, linfopenia, lactato deshidrogenasa alta (LDH), volumen de sedimentación globular (VSG). Con menor frecuencia se observó un aumento de citosina, linfocitos y bilirrubina <sup>50,51,54</sup>.

La asociación del aumento de urea y creatinina en la mortalidad por la COVID-19 es de gran importancia ya que los resultados obtenidos por investigaciones previas, demostraran que pueden ser un factor de riesgo y ayudara a entender de mejor manera la evolución de la infección por SARS-CoV-2 en sus diferentes estadios.

Es así que surge la pregunta ¿Qué importancia tiene el incremento de los valores séricos de urea y creatinina como marcadores en la mortalidad por la COVID-19?

El propósito del presente trabajo es vincular el incremento de urea y creatinina con la mortalidad por la COVID-19 como marcadores de gravedad dentro de los hallazgos de laboratorio. El mismo que servirá para establecer una conexión entre las patologías presentadas por pacientes que fallecieron por la COVID-19 y los problemas que estos presentaron, cuyos beneficiados serán los futuros pacientes infectados por SARS-CoV-2 para evitar complicaciones renales. Con el desarrollo de esta investigación bibliográfica se recopilará información que evidencie aspectos relacionados con las alteraciones renales que padezcan los pacientes aportando medidas que orienten al personal de salud. Los resultados de esta investigación quedarán plasmados en documentos que servirán de fuentes de consulta a los profesionales de la salud que laboran en las áreas que involucran la COVID-19.

## **OBJETIVOS**

### **OBJETIVO GENERAL**

Recopilar información bibliográfica sobre el incremento de urea y creatinina en la mortalidad por COVID-19.

### **OBJETIVOS ESPECIFICOS**

- Valorar la información de artículos científicos en revistas indexadas sobre los hallazgos de laboratorio con relación al incremento de urea y creatinina como factor de riesgo en la mortalidad por COVID-19.
- Determinar como el virus afecta al riñón para que se eleven urea y creatinina en la mortalidad por COVID-19.
- Evaluar si la insuficiencia renal aguda puede ser un factor de riesgo en la mortalidad por COVID-19.

## **CAPITULO II. METODOLOGÍA**

### **Tipo de investigación:**

El presente proyecto es una investigación del tipo de bibliográfica, ya que la información de interés se recolecto de literatura de carácter científico relacionada con el tema de investigación.



Es descriptiva porque se elaboró a partir de la recolección de información de diferentes documentos científicos publicados en fuentes principales y bases de datos reconocidas, extrayendo datos importantes, los cuales fueron organizados para la elaboración de este trabajo.

El tipo de diseño es documental por ser un proyecto de revisión bibliográfica no hubo manipulación de las variables, por ende, no afectó ni alteró las condiciones existentes y establecidas.

Según la secuencia temporal y cronológica de los hechos elaborada esta investigación es de tipo retrospectiva porque se trabajó con diversas fuentes bibliográficas y/o archivos ya existentes, que sirvieron para recabar información sobre el tema de investigación. Y de corte transversal debido a que el presente proyecto se desarrolló en un periodo de tiempo determinado que corresponde al período 2019 - 2020 con un bloque de resultados.

La investigación bibliográfica permitió consultar diferentes fuentes de información: primarias y secundarias para ampliar el conocimiento sobre el problema que fue objeto de esta investigación.

### **Población y muestra**

Para este tipo de proyecto la población que se utilizó fueron fuentes primarias y secundarias. Quedando conformada por 115 documentos científicos en los que se aborda la temática del incremento de urea y creatinina como marcadores de daño renal asociados a la mortalidad por la COVID-19, publicados en revistas indexadas entre las que se ubican en Lilacs, Latindex, Scielo, Redalyc, Scopus, PubMed, PMC, páginas web como la de la Organización Mundial de la Salud (OMS) y libros.

Para la selección de la muestra se siguió un muestreo no probabilístico por conveniencia basado en diferentes fuentes de información mediante el cual se escogieron 55 publicaciones que se ubican en la página de la OMS 1, Lilacs 2, en Latindex 3, en Scielo 12, en Redalyc 4, Scopus 6, PubMed 17 y PMC 10, seleccionados tras cumplir criterios de inclusión.

### **Criterios de inclusión**

Fueron incluidos artículos científicos divulgados en el período 2019 -2020 con información sobre epidemiología, características y estructura del virus, resultados de laboratorio, relación con otras comorbilidades, gravedad de infección por la COVID-19, tasa de mortalidad, desarrollo de daño renal, estudios publicados en idioma inglés y español.

## **Criterios de exclusión**

Fueron excluidos artículos con escasa información sobre las manifestaciones clínicas asociadas a urea y creatinina y anteriores al periodo 2019-2020 y libros publicados antes del 2015 es decir con más de 5 años de publicación, los informes de casos, estudios con un número inferior a 10 pacientes, estudios que no presentaban resultados de laboratorio, publicaciones en idiomas diferentes al inglés y español, estudios sin resultados relevantes o estudios duplicados.

## **Estrategia de búsqueda**

Para la búsqueda de información se emplearon términos en idioma inglés y en español como “COVID-19”, “*urea and creatinine*”, “*lab results*”, “*Acute Kidney Failure (AKI)*”, “*Clinical features*”, “*coronavirus*”, “*urea y creatinina*”, “*riñón*”, “*muerte por COVID-19*”. Símbolos como (\*, “”) además del uso de operadores lógicos o booleanos como “*and, or, not*”.

La búsqueda fue minuciosa para la elaboración del estudio, en donde, al buscar en los motores de búsqueda, *urea and creatinine in COVID-19 patients* se obtuvieron 805.000 resultados en 0,52 segundos, los que se sintetizaron en un rango de tiempo que abarca desde 2019 a 2020 en 0,45 segundos con lo que se obtuvo 374.000 resultados. Con la finalidad de simplificar los resultados se empleó el termino *COVID-19 patient lab results*, se obtuvo 374 en 0,10 segundos.

La información resultada de la búsqueda fue muy amplia con un enfoque no conveniente para el estudio, por lo que se buscó como *COVID-19 patient lab results free full text* obteniendo 191 resultados en 0,08 segundos. De los resultados de búsqueda se tomaron los artículos de mayor relevancia obteniendo así una población de 115 artículos científicos divulgados por revistas indexadas de impacto mundial las que abordan el tema de estudio incremento de urea y creatinina en la mortalidad por COVID-19.

Después de revisar los resúmenes, los textos completos fueron extraídos para su análisis, además se realizaron búsquedas manuales en la lista de referencias de estudios relevantes para determinar artículos adicionales para la elaboración del proyecto. Los artículos elegidos fueron de gran relevancia ya que se enunciaron y citaron en varios estudios investigativos sobre COVID-19.

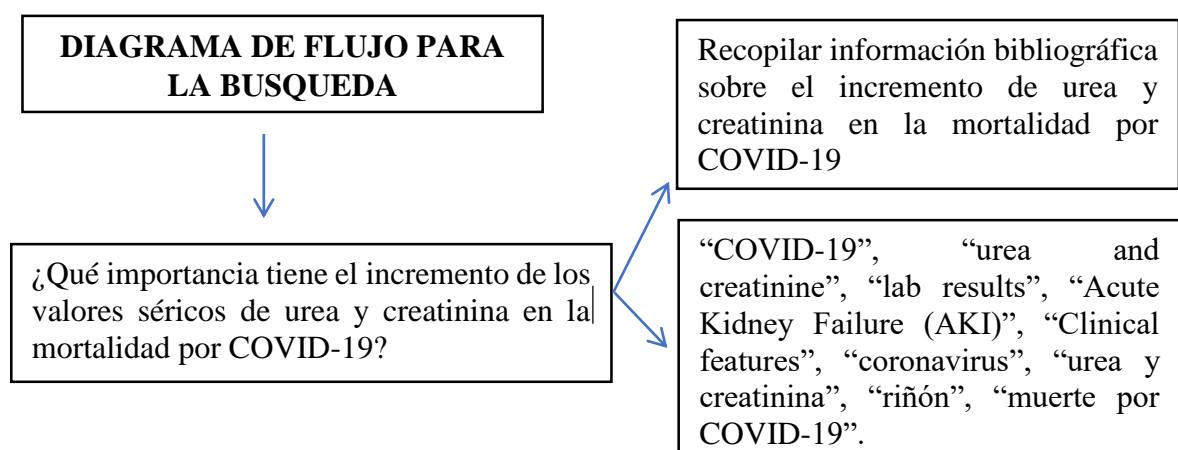
**Técnicas:** al ser el proyecto de revisión bibliográfica las técnicas y procedimientos se basaron en la utilización de buscadores como Google Académico, PubMed, Liliac, Scielo, Latindex, Readialyc, Scopus y PMC en los cuales se pretende la selección de diversas fuentes de información de carácter científico aplicando diferentes criterios de inclusión como el año de publicación, la entidad o revista que publica el documento, entre otros.

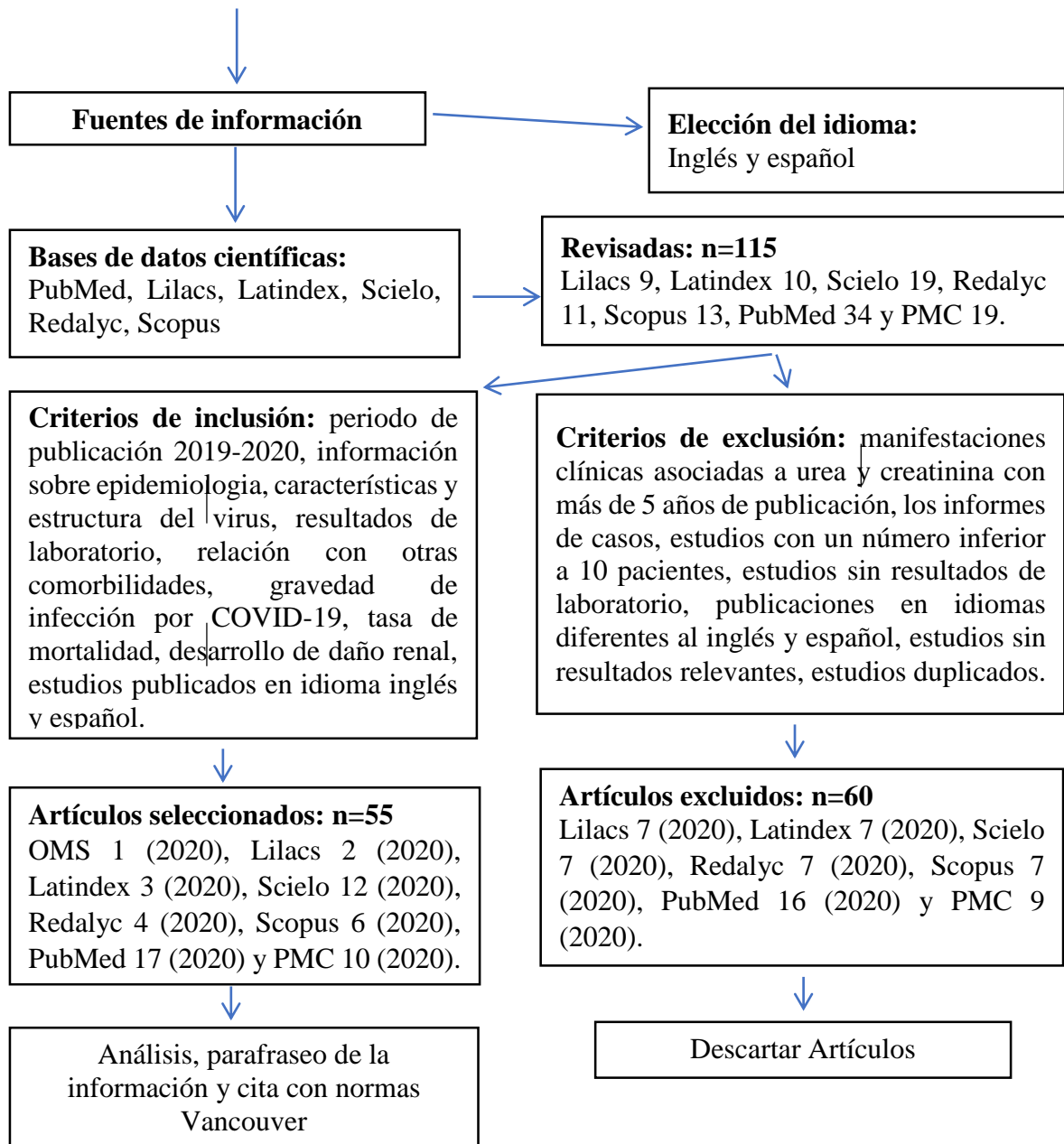
**Procesamiento estadístico:** el presente proyecto recolecto datos cualitativos por lo cual se realizó un análisis de los contenidos seleccionados para así solo incorporar la información que sea de utilidad para la realización del proyecto.

**Consideraciones éticas:** por ser un proyecto de revisión bibliográfica el cual se basó netamente en información de fuentes primarias y secundarias no requirió de un comité de ética ya que no se manipularon muestras biológicas, ni se trabajó con seres humanos, animales y plantas.

Esta investigación bibliográfica se realizó por medio del empleo de herramientas y materiales tales como: una computadora de escritorio integrada con Microsoft Office 365 necesario para la organización y almacenamiento de datos, de igual manera fue indispensable el acceso a la red de internet para realizar la investigación y para obtener una buena comunicación con la tutora.

#### Esquema empleado la para la selección de fuentes bibliográficas





### CAPÍTULO III. DESARROLLO

#### RESULTADOS Y DISCUSIÓN

Una vez que se han revisado los artículos divulgados sobre urea y creatinina y su vínculo con la mortalidad por COVID-19, las variables utilizadas y las cuestiones metodológicas pertinentes, a continuación, se presentan los resultados de la investigación que se aplicó por medio de revisión bibliográfica. El análisis e interpretación se hizo por medio de dos modalidades: en la primera se describieron los resultados cualitativos que se obtuvieron en

la investigación. En la segunda modalidad se dieron las conclusiones con respecto a cada uno de los objetivos, y así se obtuvo el sustento para la comprobación de las hipótesis, que se plantearon en el capítulo I. Estas conclusiones fueron la base para la determinación de las recomendaciones de este trabajo de investigación.

**Tabla 1.** Hallazgos de laboratorio en pacientes infectados por SARS-CoV-2

<b>Niveles elevados en el 65% de pacientes</b>	<b>Niveles elevados en el 35% de pacientes</b>	<b>Niveles disminuidos en el 58% de pacientes</b>	<b>Normal en el 45% de pacientes</b>
PCR	Procalcitonina	Linfocitos	Procalcitonina
ALT	Glucosa	Albumina	
AST	Miohemoglobina	Glóbulos blancos	
LDH	Ck	Plaquetas	
CK	Dímero D		
Dímero D			
Ferritina			
Creatinina			
BUN			
Citocinas IL-6, IL-10, IL-2, IL-7			

### **Análisis e interpretación**

En la tabla 1, se presentan los principales hallazgos de laboratorio de pacientes infectados por SARS-CoV-2, en donde aproximadamente la mitad (58%) de los pacientes infectados tenían un recuento reducido de linfocitos al igual que las plaquetas. Los niveles de proteína C reactiva (PCR) aumentaron en el 65% de los pacientes, pero en el 45% de los pacientes los niveles de procalcitonina fueron normales, también se evidenciaron niveles elevados de ferritina en la mayoría de pacientes.

Varios pacientes (65%) demostraron un aumento de las enzimas hepáticas como la ALT, AST y LDH que pueden no ser inducidas por el daño de las células hepáticas sino por disfunción de las células del conducto biliar. Las enzimas musculares tuvieron un incremento al igual que las pruebas de función tisular como la creatinina, BUN. También se han

encontrado niveles aumentados de citocinas proinflamatorias que se asocian a la gravedad de la enfermedad.

Se evidencio un incremento de glucosa, miohemoglobina en el 35% de pacientes los mismos que también presentaron niveles altos de procalcitonina, CK, ferritina, dímero D al igual que en la mayoría de pacientes infectados por SARS-CoV-2. En cambio, se encontraron niveles bajos de linfocitos, albumina, plaquetas y glóbulos rojos en el 58% de pacientes ya que la COVID-19 puede ejercer un efecto potencial sobre los linfocitos, especialmente sobre las células T.

### **Discusión**

La infección por SARS-CoV-2 se ha convertido en un desafío urgente de salud pública en China y en todo el mundo. La mayoría de los pacientes infectados tienen una enfermedad leve y se recuperan después de 2 a 3 semanas. Sin embargo, una vez que los pacientes infectados progresan a una enfermedad grave con síndrome de dificultad respiratoria aguda, más del 10% de ellos empeoran en un corto período de tiempo y mueren por insuficiencia orgánica múltiple como lo manifiesta Chen *et al.* <sup>4</sup> Como es sabido no existe un tratamiento estándar y la mayoría de los pacientes reciben tratamiento sintomático. Por lo tanto, se necesita con urgencia una mayor comprensión de la patogenia de la enfermedad.

Un estudio anterior ha encontrado que algunos biomarcadores de laboratorio de rutina están fuera de los rangos de referencia y son más altos en enfermedades más graves según Huang *et al.* <sup>5</sup> de acuerdo con este proyecto de investigación, también se encontraron que algunos biomarcadores como la LDH y el dímero D eran más altos en enfermedades graves, pero estos biomarcadores no eran todos específicos del SRAS-CoV-2. Al igual que en otras infecciones virales, los neutrófilos y la procalcitonina no presentaron cambios evidentes en los pacientes leves, mientras que los biomarcadores inflamatorios como la PCR y la velocidad de sedimentación globular aumentaron. Estos datos sugieren que la patogenia de la infección por la COVID-19 extremadamente grave está relacionada con el trastorno de la respuesta inflamatoria.

Los resultados mostraron la disminución significativa de los niveles de linfocitos y plaquetas. Los niveles de ALT, AST, BUN y Creatinina mostraron un aumento significativo, luego de una disminución en el nivel de albúmina como los principales resultados hepáticos y renales en pacientes graves en comparación con los no graves. Los marcadores de inflamación / infección como VSG, PCR, LDH y Procalcitonina y las pruebas de función de

la coagulación (fibrinógeno, PT y dímero D) y la glucosa se asociaron positivamente con la gravedad de la COVID-19 resultados que coinciden con lo expuesto por Ghahramani *et al.*<sup>44</sup>

**Tabla 2.** Criterios de diagnóstico y predictores de mortalidad en pacientes hospitalizados con la COVID-19.

Edad	Género	Síntomas	Comorbilidades	Pruebas de laboratorio
59 a 82 (*71)	Hombres 56%	Disnea	Diabetes mellitus	PCR ↑
	Mujeres 44%	Fiebre	Hipertensión	LDH ↑
		Tos	Obesidad	Ferritina ↑
		Cefalea	Insuficiencia renal	TP ↑
		Mialgias	VIH	TTP ↑
		Artralgias	Cardiopatía isquémica	DD ↑
		Disgeusia	Asma	AST ↑
		Diarrea	Cirrosis hepática	ALT ↑
		Disgeusia	Cáncer	BUN ↑
		Diarrea		Creatinina ↑
		Odinofagia		Linfocitos ↓
		Dolor abdominal		Leucocitos ↓
		Congestión nasal		Plaquetas ↓
		Malestar general		

**\*Media**

### **Análisis e interpretación**

En la tabla 2 se muestran los principales criterios diagnósticos, así como los predictores de mortalidad por la COVID-19. Se observa que el rango de edad es de 59 a 82 años con una media de 71 años y que en su mayoría fueron hombres con un 56%. La sintomatología valorada para el diagnóstico estuvo conformada principalmente por disnea, fiebre, tos odinofagia, malestar general entre otras tomando en cuenta una evolución de la enfermedad de 7 días. Entre los predictores de mortalidad con mayor frecuencia se encuentran las

comorbilidades como hipertensión, diabetes mellitus, obesidad, insuficiencia renal y los biomarcadores con valores elevados de PCR, LDH, Ferritina, Dímero D entre otros.

## Discusión

Las características demográficas presentadas en este estudio coinciden con las señaladas por Zhou *et al.*<sup>41</sup>, donde la edad tuvo una mayor asociación con la mortalidad en personas mayores de 60 años de las cuales el grupo con mayor número de fallecidos fue el de hombres.

La sintomatología que se describió con mayor frecuencia durante el ingreso hospitalario fue disnea, fiebre y tos lo que coincide con lo descrito por Deng *et al.*<sup>46</sup>. Síntomas similares fueron encontrados en pacientes fallecidos, estos presentaron síntomas de disnea, fiebre, tos y malestar general los que se asemejan a los publicados en estudios realizados en Estados Unidos por Argenziano *et al.*<sup>47</sup>.

En los pacientes hospitalizados las comorbilidades con mayor frecuencia fueron hipertensión, diabetes mellitus, obesidad e insuficiencia renal. En pacientes fallecidos por la COVID-19 hubo un predominio de hipertensión, diabetes, obesidad y cáncer resultados que se asemejan a los hallados en China pues Hu *et al.*<sup>51</sup> y Li *et al.*<sup>54</sup> indicaron que comorbilidades como la hipertensión se presentaron con mayor frecuencia en pacientes fallecidos.

Biomarcadores con niveles elevados como PCR, Dímero D, Ferritina, BUN, Creatinina entre otros estuvieron asociados directamente con la mortalidad lo que concuerda con los reportes de laboratorio señalados por Cao *et al.*<sup>25</sup>, Pin *et al.*<sup>35</sup> y Zhou *et al.*<sup>41</sup> donde se evidencia una amplia diferencia en los valores de glóbulos blancos, linfocitos, plaquetas, bilirrubina total, albumina, mioglobina, troponina cardiaca, Proteína C reactiva, BUN y creatinina.

**Tabla 3.** Media de niveles de BUN y creatinina en pacientes fallecidos por la COVID-19

Nº Pacientes hospitalizados	Nº Pacientes fallecidos	Media de BUN en pacientes fallecidos	Media de Creatinina en pacientes fallecidos
99	17	28	1,45
41	9	30,5	2,01
41	6	34,75	1,50
21	14	36	1,95
198	8	42,56	2,58
701	113	38,40	2,01



191	54	31,81	1,99
960	109	37,64	1,51
77	5	36,65	1,99
249	80	40,35	1,79

**Valores de referencia:** BUN (7-20mg/dL), Creatinina (0,84-1,21 mg/dL)

### **Análisis e interpretación**

En la tabla 3 se observa el promedio de los valores elevados de BUN y creatinina de pacientes que fallecieron con la enfermedad COVID-19 confirmada. Se evidencia un aumento significativo en los niveles de BUN cuya media más alta fue de 42,56 mg/dL y creatinina con 2,01 mg/dL con 8 fallecidos. Se observa que el mayor número de fallecidos fue de 113 con medias de BUN y creatinina de 38,40 mg/dL y 2,01 mg/dL respectivamente. Los valores medios de BUN y creatinina más bajos fueron 28 mg/dl y 1,45 mg/dl con un total de 17 fallecidos.

### **Discusión**

Durante la pandemia por SARS-CoV-2 se han manifestado síntomas que no son solamente de carácter respiratorio. Se han visto afectados órganos como el riñón ya que posee receptores ACE2 que facilitan el ingreso del virus como lo manifiesta Cheng *et al*<sup>14</sup>, Gabarre *et al*<sup>15</sup>, Hirsch *et al*<sup>16</sup> y Arentz *et al*<sup>17</sup> Un 63% de pacientes infectados por SARS-CoV-2 evidenciaron proteinuria según Patel *et al.*<sup>36</sup>, resultado que establece que la insuficiencia renal causada por la COVID-19 es causa de muerte en pacientes infectados por el virus.

Para la evaluación de la función renal, BUN y creatinina son los indicadores tomados en cuenta para este propósito a pesar de su escasa sensibilidad. Niveles anómalos se presentan cuando existe un daño significativo en la función renal. Hong *et al.*<sup>42</sup>, informaron que después de dos días de la enfermedad existe un aumento en los niveles de BUN y creatinina. A medida que pasa el tiempo estos niveles se incrementan en el pico de la enfermedad. No se observaron diferencias notables entre los niveles de hombres y mujeres. Un estudio realizado por Zhou *et al.*<sup>41</sup>, mostró un deterioro en la función renal con incremento de BUN y creatinina por disminución de la albumina. Pacientes que presentaron anomalías renales con incremento de estos marcadores a más de proteinuria, IRA y hematuria fueron los que presentaron una alta tasa de mortalidad según lo manifestado por Cheng *et al.*<sup>40</sup>. El número de pacientes fallecidos en cada estudio realizado es considerable con relación al número de

participantes, teniendo en común niveles elevados de BUN y creatinina como factor de mortalidad.

**Tabla 4.** Estudios que revelan casos de IRA

<b>Estudio</b>	<b>Eventos de IRA</b>	<b>Nº pacientes en UCI</b>	<b>Nº Pacientes hospitalizados</b>
Huang C	3	3	41
Yang Q	21	48	85
Cheng Y	15	36	701
Arentz M	4	-	21
Shi Y	8	7	34
Gabarre P	12	15	52
Hirsch J	33	56	355
Mihalopoulos M	30	55	193
Ninkar A	19	23	150
Zhou K	25	28	191
Jiang X	2	3	55
Hu L	10	17	323
Cao W	25	-	61

### **Análisis e interpretación**

En la tabla 4 se observa la incidencia de IRA en pacientes hospitalizados con la COVID-19. El mayor número de eventos IRA fue de 33 y 30 casos. De igual manera se puede apreciar el número de pacientes que ingresaron a UCI, en los que se destacan 3 estudios con 56, 55 y 48 casos respectivamente. El menor número de eventos IRA fue de 2 casos y solo en dos estudios existieron eventos de IRA, pero no presentaron casos en UCI.

### **Discusión**

A pesar de que la COVID-19 se caracteriza por la insuficiencia respiratoria y daño en los alvéolos también afecta al corazón, hígado y riñón. Estudios<sup>14-17</sup> preliminares han demostrado que la presencia de IRA en pacientes infectados por SARS-CoV-2 se está

volviendo común. Esto debido a que el virus ingresa a las células renales por medio de la ACE2 según lo manifestado por Diao *et al.* <sup>18</sup>, Martínez *et al.* <sup>33</sup>. Los casos graves de COVID-19 han presentado IRA con alteraciones en BUN y creatinina que evalúan la filtración glomerular, a lo que se suma la proteinuria y hematuria que evalúan el daño renal. La activación de la coagulación causada por el SARS-CoV-2 provoca necrosis fibrinoide y glomérulos isquémicos lo que se traduce en una lesión vascular. El estudio anatomopatológico realizado por Diao *et al.* <sup>18</sup>, demostró que existe un infiltrado linfocitario y una necrosis tubular. Los resultados de este estudio coinciden con los de Yang *et al.* <sup>48</sup>, Cheng *et al.* <sup>40</sup>, Zhou P *et al.* <sup>7</sup>, en que el desarrollo de IRA es factor de un mal pronóstico ya que existe relación entre insuficiencia renal y muerte.

## CONCLUSIONES

- Existe cierta variedad de síntomas al inicio de la COVID-19 y la mayoría de pacientes infectados por el coronavirus presentan pirexia y sintomatología respiratoria. En pacientes con síntomas similares a los de la gripe es importante para el diagnóstico establecer un antecedente de viajes a áreas consideradas como endémicas. Se han descubierto nuevas características de la COVID-19 a lo largo de la pandemia como la etapa de incubación que se dan en 19 a 24 días, aunque los casos se definen en 14 días. La sintomatología común incluye tos, fatiga, fiebre, disnea y mialgia, la sintomatología menos común incluye síntomas como cefalea, diarrea, mareos, vomito. Los resultados de laboratorio mostraron linfopenia, TP (tiempo de protrombina) prolongado, ALT, AST, LDH, CK, PCR, BUN y creatinina elevada. Se observó que los pacientes graves ingresados a UCI presentaron mayores irregularidades en los resultados de laboratorio,

en especial las que se vinculan con los niveles elevados de urea y creatinina. En este estudio se evidenció que una mayor edad, la presencia de comorbilidades, biomarcadores con niveles elevados se asociaron con una mayor probabilidad de mortalidad.

- Existen varios mecanismos por los que se pueden desarrollar una lesión renal que incluyen la tormenta de citocinas, lesión isquémica, tormenta de citocinas y una infección directa. El receptor que permite la entrada del SARS-CoV-2 a la célula es la enzima convertidora de angiotensina 2, que se encuentra presente en altas concentraciones en los bordes en cepillo de las células epiteliales tubulares renales y en niveles más bajos en las células endoteliales glomerulares y vasculares. Por medio de experimentos realizados in vitro se pudo demostrar cómo se da la infección viral y la replicación del SARS-CoV 2, esto en células VERO, que pertenecen a células epiteliales renales en primates. En humanos se logró detectar en un inicio la presencia del coronavirus mediante pruebas PCR-RT realizadas en muestras de orina. Estudios recientes evidenciaron la presencia de coronavirus en el epitelio tubular renal utilizando microscopía electrónica, estudios que se realizaron durante la autopsia realizada a pacientes fallecidos por la COVID-19. Durante el desarrollo de la infección se han descrito una gama combinada de síntomas que no solo afectan al tracto respiratorio, sino que también afectan a otros órganos como el corazón hígado y riñón. Con lo que respecta al riñón el virus se une a este por mediación de las células que expresan la enzima convertidora de angiotensina 2. Un alto porcentaje de pacientes infectados por SARS-CoV-2 presentaron niveles elevados de proteínas en orina. Dos días después de la infección se encontró con un aumento en los niveles de BUN y creatinina, los mismos que seguían aumentando a medida que evolucionaba la infección. Estableciendo así que los niveles de BUN y creatinina se encontraban más elevados en los pacientes con una infección grave a diferencia de los no graves. Por lo tanto, estos factores se vinculan con la mortalidad en pacientes infectados por SARS-CoV-2.
- La IRA es una complicación importante en pacientes infectados por SARS-CoV-2 que se relaciona fácilmente con un alto riesgo de mal pronóstico al desarrollar una infección grave. Por lo que resulta oportuno un seguimiento y atención específica de pacientes infectados con la COVID-19 que han desarrollado IRA para mejorar el pronóstico y evitar que se desarrollen infecciones graves. En los pacientes con COVID-19, la IRA es un factor de riesgo que establece una alta tasa de mortalidad e infección grave. En el presente estudio se evaluó la asociación entre la IRA y el peligro de muerte en los pacientes infectados por SARS-CoV-2. Estableciendo que el desarrollo de IRA se ve

evidenciado por el aumento en los niveles de BUN y creatinina. Lo que hace pensar que el coronavirus es el intermediario para que se desarrolle una insuficiencia renal que puede convertirse en la causa principal de muerte de pacientes con la COVID-19.

## **REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS**

1. Organización Mundial de la Salud. Coronavirus disease (COVID-19) Situation Report – 166 [Internet]. Suiza 2020 [citado 25 jun 2020]. Disponible en: [https://www.who.int/docs/default-source/coronaviruse/situation-reports/20200704-covid-19-sitrep-166.pdf?sfvrsn=6247972\\_2](https://www.who.int/docs/default-source/coronaviruse/situation-reports/20200704-covid-19-sitrep-166.pdf?sfvrsn=6247972_2).
2. Harapan H, Itoh N, Yufika A, Winardi W, Keam S, Te H, et al. Coronavirus disease 2019 (COVID-19): A literature review. Journal of Infection and Public Health. Elsevier Ltd [Internet]. 2020 mar [citado 25 jun 2020]; 12: 667–673. Disponible en: <https://doi.org/10.1016/j.jiph.2020.03.019>.
3. Ministerio de Salud Pública. El MSP informa: Situación coronavirus Covid-19. MSP Noticias Destacadas [Internet]. Ecuador 2020 [citado 25 jun 2020]. Disponible en: <https://www.salud.gob.ec/el-ministerio-de-salud-publica-del-ecuador-msp-informa-situacion-coronavirus/>

4. Chen N, Zhou M, Dong X, Qu J, Gong F, Han Y, et al. Epidemiological and clinical characteristics of 99 cases of 2019 novel coronavirus pneumonia in Wuhan, China: a descriptive study. *The Lancet* [Internet]. 2020 feb [citado 25 jun 2020]; 15;395(10223): 507–13. Disponible en: [https://doi.org/10.1016/S01406736\(20\)30211-7](https://doi.org/10.1016/S01406736(20)30211-7).
5. 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. *The Lancet* [Internet]. 2020 feb [citado 25 jun 2020]; 15;395(10223): 497–506. Disponible en: [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)30183-5](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)30183-5).
6. Jiang F, Deng L, Zhang L, Cai Y, Cheung CW, Xia Z. Review of the Clinical Characteristics of Coronavirus Disease 2019 (COVID-19). *Journal of General Internal Medicine*. Springer [Internet]. 2020 mar [citado 25 jun 2020]; 35(5):1545–1549. Disponible en: <https://doi.org/10.1007/s11606-020-05762-w>
7. Zhou P, Yang X lou, Wang XG, Hu B, Zhang L, Zhang W, et al. A pneumonia outbreak associated with a new coronavirus of probable bat origin. *Nature* [Internet]. 2020 feb [citado 26 jun 2020]; 12;579(7798): 270–3. Disponible en: <https://doi.org/10.1038/s41586-020-2012-7>.
8. Shi Y, Wang G, Cai X peng, Deng J wen, Zheng L, Zhu H hong, et al. An overview of COVID-19. *Journal of Zhejiang University: Science B*. Zhejiang University Press [Internet]. 2020 may [citado 26 jun 2020]; 21(5): 343–360. Disponible en: <https://doi.org/10.163/jzys.B200083>.
9. Singhal T. A Review of Coronavirus Disease-2019 (COVID-19). *Indian Journal of Pediatrics*. Springer [Internet]. 2020 mar [citado 26 jun 2020]; 87(4): 281–286. Disponible en: <https://doi.org/10.1007/s12098-020-0363-6>.
10. Brooks G, Carroll K, Butel J, Morse stephen, Mietzner T. JAWETZ, MELNICK Y ADELBERG. *MICROBIOLOGÍA MÉDICA*. 25th ed. Mexico: Gacía N, editor. McGraw-Hill; 2012 [citado 27 jun 2020]. p. 573–577.
11. Gulati A, Pomeranz C, Qamar Z, Thomas S, Frisch D, George G, et al. A Comprehensive Review of Manifestations of Novel Coronaviruses in the Context of Deadly COVID-19 Global Pandemic. *Am J Med Sci* [Internet]. 2020 jun [citado 27 jun 2020]; 360(1): 5-34. Disponible en [www.amjmedsci.com](http://www.amjmedsci.com).
12. Kannan S, Shaik P, Sheeza A, Hemalatha K. COVID-19 (Novel Coronavirus 2019) – recent trends. *European Review for Medical and Pharmacological Sciences*. [Internet]. 2020 feb [citado 27 jun 2020]; 24(4): 2006-2011. Disponible en: [https://doi.org/10.26355/eurrev\\_202002\\_20378](https://doi.org/10.26355/eurrev_202002_20378).

13. Velavan TP, Meyer CG. The COVID-19 epidemic. *Tropical Medicine and International Health*. Blackwell Publishing Ltd [Internet]. 2020 mar [citado 28 jun 2020]; 25(3): 278–80. Disponible en: <https://doi.org/10.1111/tmi.13383>.
14. 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 International*. Elsevier B.V. [Internet]. 2020 mar [citado 28 jun 2020]; 97: 829–38. Disponible en: <https://doi.org/10.1016/j.kint.2020.03.005>.
15. Gabarre P, Dumas G, Dupont T, Darmon M, Azoulay E, Zafrani L. Acute kidney injury in critically ill patients with COVID-19. *Intensive Care Medicine*. Springer [Internet]. 2020 jun [citado 28 jun 2020]; 46(7): 1339-1348. Disponible en: <https://doi.org/10.1007/s00134-020-06153-9>.
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 International* [Internet]. 2020 may [citado 28 jun 2020]; 98: 209-218. Disponible en: <https://doi.org/10.1016/j.kint.2020.05.006>.
17. Arentz M, Yim E, Klaff L, Lokhandwala S, Riedo FX, Chong M, et al. Characteristics and Outcomes of 21 Critically Ill Patients with COVID-19 in Washington State. *JAMA - Journal of the American Medical Association*. American Medical Association [Internet]. 2020 mar [citado 28 jun 2020]; 323(16): 1612–1614. Disponible en: <https://doi.org/10.1001/jama.2020.4326>.
18. Diao B, Wang C, Wang R, Feng Z, Tan Y, Wang H, et al. Human Kidney is a Target for Novel Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2 (SARS-CoV-2) Infection  
Running title: SARS-CoV-2 infects human kidney [Internet]. 2020 abr [citado 29 jun 2020]; p. 1-17. Disponible en: <https://doi.org/10.1101/2020.03.04.20031120>.
19. Soto GP. Genetic and Molecular Basis of COVID-19 (SARS-CoV-2) Mechanisms of Pathogenesis and Immune. *Int. J. Odontostomat* [Internet]. 2020 may [citado 29 jun 2020]; 14(3): 331-337. Disponible en: <https://doi.org/10.4067/S0718-381X2020000300331>.
20. Li X, Geng M, Peng Y, Meng L, Lu S. Molecular immune pathogenesis and diagnosis of COVID-19. *Journal of Pharmaceutical Analysis*. Xi'an Jiaotong University [Internet]. 2020 mar [citado 29 jun 2020];10(2):102–108. Disponible en: <https://doi.org/10.1016/j.jpha.2020.03.001>.
21. Mihalopoulos M, Dogra N, Mohamed N, Badani K, Kyprianou N. COVID-19 and Kidney Disease: Molecular Determinants and Clinical Implications in Renal Cancer.

- European Urology Focus. [Internet]. 2020 jun [citado 30 jun 2020]; 4569(20): 30160-7. Disponible en: <https://doi.org/10.1016/j.euf.2020.06.002>.
22. Jin Y, Yang H, Ji W, Wu W, Chen S, Zhang W, et al. Virology, epidemiology, pathogenesis, and control of covid-19. *Viruses*. MDPI AG [Internet]. 2020 mar [citado 30 jun 2020]; 12(4): 372-388. Disponible en: <https://doi.org/10.3390/v12040372>.
23. Halaji M, Farhani A, Ranjbar R, Heiat M, Safarpour F. Emerging coronaviruses first SARS, second MERS and third SARS CoV 2. *Infezioni in Medicina* [Internet]. 2020 jun [citado 30 jun 2020]; 28(1): 6-17. Disponible en: [https://www.infezmed.it/media/journal/Vol\\_28\\_suppl1\\_2020\\_3](https://www.infezmed.it/media/journal/Vol_28_suppl1_2020_3).
24. Zhai P, Ding Y, Wu X, Long J, Zhong Y, Li Y. The epidemiology, diagnosis and treatment of COVID-19. *International Journal of Antimicrobial Agents* [Internet]. 2020 may [citado 30 jun 2020]; 55(5): 2-14. Disponible en: <https://doi.org/10.1016/j.jantimicag.2020.105955>.
25. Cao M, Zhang D, Wang Y, Lu Y, Zhu X, Li Y, et al. Clinical Features of Patients Infected with the 2019 Novel Coronavirus (COVID-19) in Shanghai, China. *Reimpresion medRxiv* [Internet]. 2020 mar [citado 1 jul 2020]. Disponible en: <https://doi.org/10.1101/2020.03.04.20030395>.
26. Tian S, Hu N, Lou J, Chen K, Kang X, Xiang Z, et al. Characteristics of COVID-19 infection in Beijing. *Journal of Infection* [Internet]. 2020 abr [citado 1 jul 2020]; 80(4): 401–6. Disponible en: <https://doi.org/10.1016/j.jinf.2020.02.018>.
27. Sahin AR, Erdogan A., Agaoglu PM, Dineri Y., Cakirci AY, Senel ME. 2019 Novel Coronavirus (COVID-19) outbreak: A review of the current literatura. *EUR. J. Med. Oncol* [Internet]. 2019 oct [citado 1 jul 2020]; 4: 1–7. Disponible en <https://doi.org/10.14744/ejmo.2020.12220.2020>.
28. Abbasi-Oshaghi E, Mirzaei F, Farahani F, Khodadadi I, Tayebinia H. Diagnosis and treatment of coronavirus disease 2019 (COVID-19): Laboratory, PCR, and chest CT imaging findings. *Int J Surg* [Internet]. 2020 may [Citado 1 jul]; 79: 143-153. Disponible en <https://doi.org/10.1016/j.ijsu.2020.05.018>
29. Fang Y, Zhang H, Xie J, Lin M, Ying L, Pang P, et al. Sensitivity of chest CT for COVID-19: Comparison to RT-PCR. *Rad* [Internet]. 2020 feb [Citado 1 jul 2020]; 296(2): 115-117. Disponible en <https://doi.org/10.1148/radiol.2020200432>
30. Zu ZY, Jiang MD, Xu P, Chen W, Ni QQ, Lu GM, et al. Coronavirus disease 2019 (COVID-19): A prospective from China. *Radiol*. [Internet]. 2020 feb [Citado 1 jul 2020]. 296(2): 15-25. Disponible en: <https://doi.org/10.1148/radiol.2020200490>.



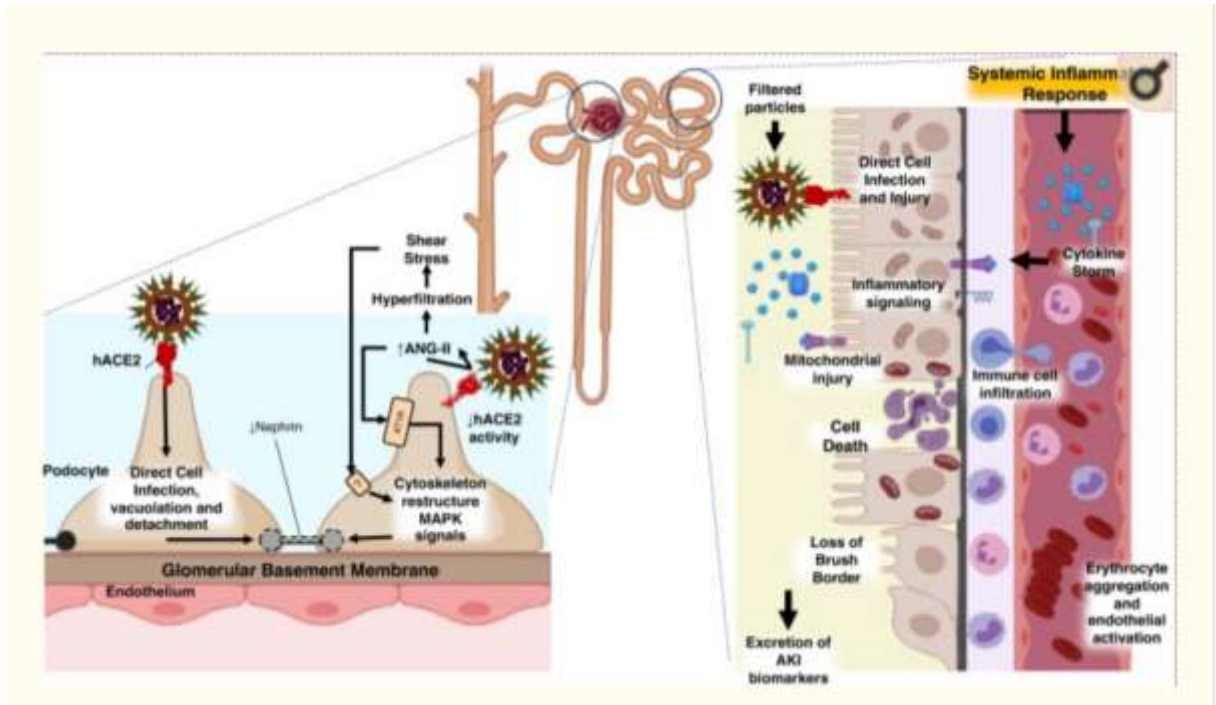
31. Rodwell V, Bender D, Botham K, Kennelly Peter, Weil A. Harper Bioquímica Ilustrada. 31st ed. México: Serrano H, editor. McGraw-Hill; 2018 [citado 1 jul 2020]. p. 274–280.
32. Lieberman M, Peet A. Marks Bioquímica Médica Básica. 5th ed. Barcelona: Estrada K, editor. Wolters Kluwer; 2018 [citado 1 jul 2020]. p. 1714–1719.
33. Martínez-Rojas M, Vega-Vega O, Bobadilla NA. ¿Es el riñón un objetivo de SARS-CoV-2? Am J. Physiol. Renal [Internet]. 2020 may [citado 2 jul 2020]; 318(6): 1454-1462. Disponible en: <https://doi.org/10.1152/ajprenal.00160.2020>.
34. Yang Q, Yang X. Incidence and risk factors of kidney impairment on patients with COVID-19: a systematic review and meta-analysis. Med Rxiv [Internet]. 2020 jun [citado 2 jul 2020]. Disponible en: <https://doi.org/10.1101.2020.05.28.20116400>.
35. Pin F, Yang L, Li Y et al. Factors associated with death outcome in patients with severe coronavirus disease-19 (COVID-19): a case-control study. International Journal of Medical Sciences [Internet]. 2020 may [citado 2 jul 2020]; 17(9): 1281-1292. Disponible en: <https://doi.org/10.7150/ijms.46614>.
36. Patel S, Singh R, Rana J, Tiwari R, Natesan S, Hararapan H, et al. The kidney and COVID-19 patients – Important considerations. Travel Med Infect Dis [Internet]. 2020 ago [Citado 5 ago 2020]; 37: 101831. Disponible en: <https://doi.org/10.1016/j.tmaid.2020.101831>.
37. Farouk S, Fiaccadori E, Cravedi P, Campbell K. COVID-19 and the kidney: what we think we know so far and what we don't. J Nephrol [Internet]. 2020 jul [Citado 5 ago 2020]; 33(6): 1213-1218. Disponible en <https://doi.org/10.1007/s40620-020-00789-y>.
38. Su H, Yang M, Wan Ch, Yi LX, Tang F, Zhu HY, et al. Renal histopathological analysis of 26 postmortem findings of patients whit COVID-19 in China. Kid Int. [Internet]. 2020 abr [Citado 5 ago 2020]; 98 (1): 219-227. Disponible en <https://doi.org/10.1016/j.kint.2020.04.003>
39. Post A, Deurwaarde E, Bakker S, Haas R, van Meurs M, Gansevoort R, et al. Kidney infarction in patients whit COVID-19. Am J Kidney Dis [Internet]. 2020 may [Citado 5 ago 2020]; 76 (3): 431-435. Disponible en <https://doi.org/10.1053/j.ajkd.2020.05.004>.
40. Cheng Y, Luo R, Wang K, Zhang M, eang Zh, Dong L, et al. Kidney disease is associated whit in – hospital death of patients whit COVID-19. Kidney Int [Internet]. 2020 may [Citado 1 sep 2020]; 97 (5): 829-838. Disponible en <https://doi.org/10.1016/j.kint.2020.05.005>.
41. Zhou K, 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* [Internet]. 2020 mar [Citado 8 sep 2020]; 395 (10229): 1038. Disponible en [https://doi.org/10.1016/s0140-6736\(20\)30566-3](https://doi.org/10.1016/s0140-6736(20)30566-3).
42. Hong XW, Chi ZP, Liu GY, Huang H, Guo SQ, Fan JR, et al. Characteristics of renal function in patients diagnosed with COVID-19: an observational study. *Front Med* [Internet]. 2020 jul [Citado 16 sep 2020]; 7: 409. Disponible en <https://doi.org/10.3389/fmed.202000409>.
43. Liang J, Liu J, Chen Y, Ye B, Li N, Wang X, et al. Characteristics of laboratory findings of COVID-19 patients with comorbid diabetes mellitus. *Diabetes Res Clin Pract* [Internet]. 2020 sep [Citado 20 sep 2020]; 167: 108351. Disponible en <https://doi.org/10.1016/j.diabres.2020.108351>.
44. Ghahramani S, Tabrizi R, Lankarani KB, Kashani SMA, Rezaei S, Zeidi N, et al. Laboratory features of severe vs. non-severe COVID-19 patients in Asia populations: a systematic review and meta-analysis. *Eur J Med Res* [Internet]. 2020 ago [Citado 30 sep 2020]; 25 (1): 30. Disponible en <https://doi.org/10.1186/s40001-020-00432-3>.
45. Nimkar A, Naaraayan A, Hasan A, Sushil P, Durdevic M, Suarez CN, et al. Incidence and risk factors for acute injury and its effect on mortality in patients hospitalized from COVID-19. *Mayo Clin Proc Innov Qual Outcomes* [Internet]. 2020 jul [Citado 5 oct 2020]; 4 (6): 687-695. Disponible en <https://doi.org/10.1016/j.mayocpiqo.2020.07.003>.
46. Deng Y, Liu W, Liu K, Fang YY, Shang J, Zhou L, et al. Clinical characteristics of fatal and recovered cases of coronavirus disease 2019 in Wuhan, China: a retrospective study. *Chin Med J (Engl)* [Internet]. 2020 jun [Citado 11 oct 2020]; 133 (11): 1261-1267. Disponible en <https://doi.org/10.10978CM9.0000000000000824>.
47. Argenziano M, Bruce M, Slater C, Tiao J, Baldwin M, Barr R, et al. Characterization and clinical course of 1000 patients with coronavirus disease 2019 in New York: retrospective case series. *BMJ* [Internet]. 2020 may [Citado 20 oct 2020]; 369: m 1996. Disponible en <https://doi.org/10.1136/bmj.m1996>.
48. Yang Q, Xie L, Zhang W, Zhao L, Wu H, Jiang J, et al. Analysis of the clinical characteristics, drugs treatments and prognoses of 136 patients with coronavirus disease 2019. *J Clin Pharm Ther* [Internet]. 2020 ago [Citado 29 oct 2020]; 45 (4): 609-616. Disponible en <https://doi.org/10.1111/jcpt.13170>.
49. Zhao XY, Xu XX, Yin HS, Hu QM, Xiong T, Tang YY, et al. Clinical characteristics of patients with 2019 coronavirus disease in a non-Wuhan area of Hubei province, China: a retrospective study. *BMC Infect Di.* [Internet]. 2020 abr [Citado 4 nov 2020]; 20 (1): 311. Disponible en <https://doi.org/10.1186/s12879-020-05010-w>.

50. Shi P, Ren G, Yang J, Li Z, Deng S, Li M, et al. Clinical characteristics of imported and second-generation COVID-19 cases outside Wuhan, China: a multicenter retrospective study. medRxiv [Internet]. 2020 abr [Citado 15 nov 2020]. Disponible en <https://doi.org/10.1101/2020.04.19.20071472>.
51. Hu L, Chen S, Fu Y, Gao Z, Long H, Ren HW, et al. Risk factors associated with clinical outcomes in 323 coronavirus disease 2019 (COVID-19) hospitalized patients in Wuhan, China. Clin Infect Dis [Internet]. 2020 nov [Citado 28 nov 2020]; 71 (16): 2089-2098. Disponible en <https://doi.org/10.1093/cid/ciaa539>.
52. Zhang G, Hu Ch, Luo L, Fang F, Chen Y, Li J, et al. Clinical features and short-term outcomes of 221 patients with COVID-19 in Wuhan, China. J Clin Virol [Internet]. 2020 jun [Citado 9 dic 2020]; 127: 104364. Disponible en <https://doi.org/10.1016/j.jcv.2020.104364>.
53. Zhao W, Yu Sh, Zha X, Wang N, Pang Q, Li D, et al. Clinical characteristics and durations of hospitalized patients with COVID-19 in Beijing: a retrospective cohort study. medRxiv [Internet]. 2020 mar [Citado 15 dic 2020]. Disponible en <https://doi.org/10.1101/2020.03.13.20035436>.
54. Li X, Xu Sh, Yu, M, Wang K, Tao Y, Zhou Y, et al. Risk factors severity and mortality in adult COVID-19 inpatients in Wuhan. J Allergy Clin Immunol Pract [Internet]. 2020 jul [Citado 20 dic 2020]; 146 (1): 110-118. Disponible en <https://doi.org/10.1016/j.jaci.2020.04.006>.
55. Trabulus S, Karaca C, Balkan I, Dincer MT, Murt A, Ozcan SG, et al. Kidney function on admission predicts in-hospital mortality in COVID-19. medRxiv [Internet]. 2020 sep [Citado 24 dic 2020]; 20134627. Disponible en <https://doi.org/10.1101/2020.06.18.20134627>.

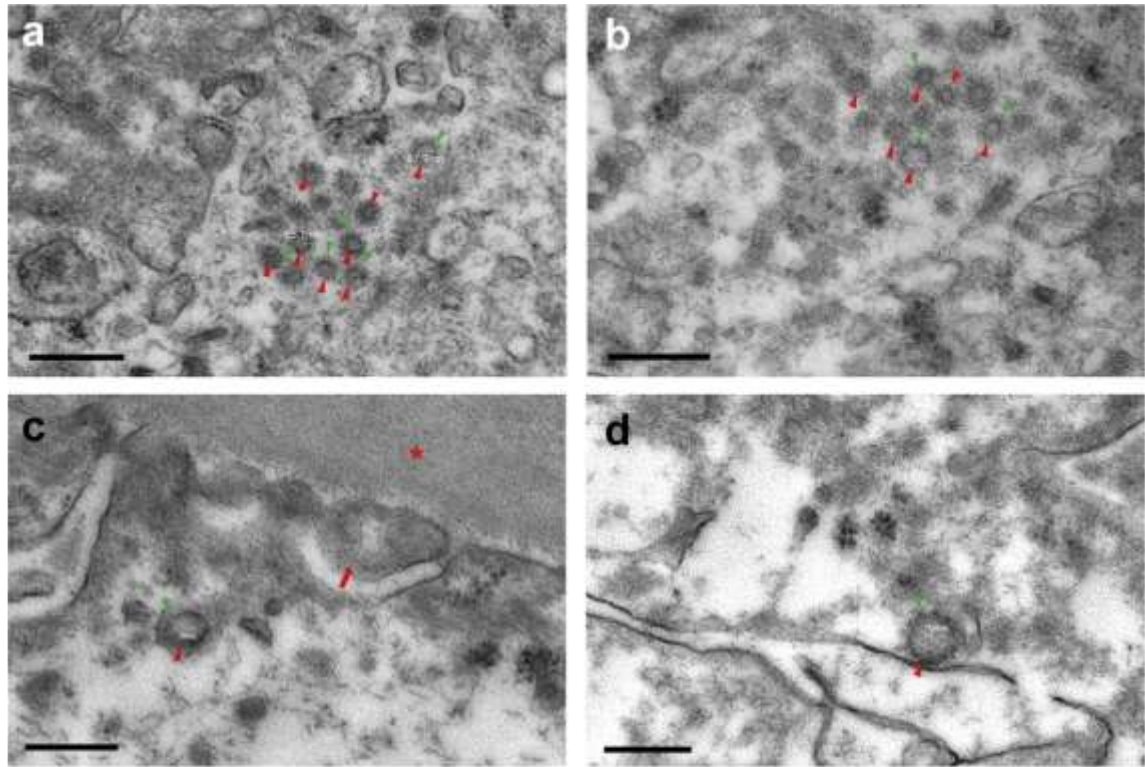
## **ANEXOS**

**Anexo No.1:** Ingreso del virus SARS-CoV2 al riñon por medio de la ACE2



**Fuente:** Is the kidney a target of SARS-CoV-2?

**Anexo No.2:** Presencia de rasgos estructurales en los riñones de pacientes con la COVID-19 durante la autopsia.



Estructuras parecidas al coronavirus con su forma de singular de corona señaladas con flechas rojas y verdes de **a-d** en el citoplasma del túbulo proximal y distal.

**Fuente:** Renal histopathological analysis of 26 postmortem findings of patients with COVID-19 in China.

**Anexo No.3:** Tomografía computarizada de riñones

