

Universidad Católica de Santa María
Facultad de Medicina Humana
Escuela Profesional de Medicina Humana



**EFICACIA DE LA TERAPIA ANTICOAGULANTE EN LA
MEJORA DE LA FUNCIÓN RENAL EN PACIENTES CON
INSUFICIENCIA RENAL AGUDA POR COVID-19, HOSPITAL
HONORIO DELGADO ESPINOZA, AREQUIPA 2020**

Tesis presentada por el Bachiller:

Echegaray Escalante, Joao Pável

para optar el Título Profesional de

Médico Cirujano

Asesor:

Dr. Mendoza del Solar Chávez,

Gonzalo

Arequipa - Perú
2021

UCSM-ERP

UNIVERSIDAD CATÓLICA DE SANTA MARÍA
MEDICINA HUMANA
TITULACIÓN CON TESIS
DICTAMEN APROBACIÓN DE BORRADOR

Arequipa, 10 de Mayo del 2021

Dictamen: 003382-C-EPMH-2021

Visto el borrador del expediente 003382, presentado por:

2014601311 - ECHEGARAY ESCALANTE JOAO PAVEL

Titulado:

**EFICACIA DE LA TERAPIA ANTICOAGULANTE EN LA MEJORA DE LA FUNCIÓN RENAL EN
PACIENTES CON INSUFICIENCIA RENAL AGUDA POR COVID - 19, HOSPITAL HONORIO
DELGADO ESPINOZA, AREQUIPA 2020**

Nuestro dictamen es:

APROBADO

**1301 - FARFAN DELGADO MIGUEL FERNANDO
DICTAMINADOR**

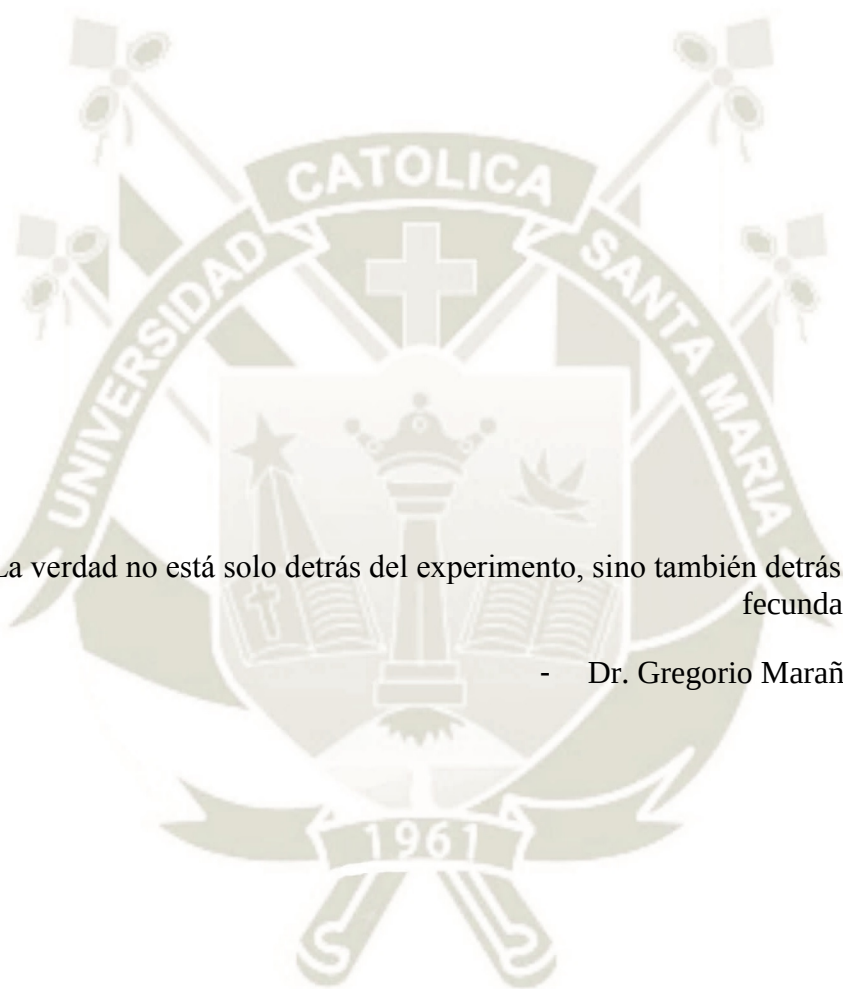


**1312 - MONTANCHEZ CARAZAS EDGAR
DICTAMINADOR**



**1575 - MIRANDA PINTO ALEJANDRO RUTHBALDO
DICTAMINADOR**





“La verdad no está solo detrás del experimento, sino también detrás de la simple y fecunda observación.”

- Dr. Gregorio Marañón y Posadillo

DEDICATORIA

Al santísimo sacramento donde busco tranquilidad
donde sé que puedo expresar mis plegarias.
A mis abuelas y abuelos, que siempre me han dado mucho cariño
y sus experiencias para enfrentarme a la vida.
A mis padres Juan Pável y Ligia Graciela por apoyarme siempre
E inculcarme perseverancia y disciplina.
A mis hermanos Iosif, Einar y Bárbara por estar conmigo en cualquier circunstancia y
ser un soporte emocional.
A mi tía Anuska por ser mi fuente de inspiración y motivación
En todos los años de la carrera universitaria.
A mis mejores amigos y compañeros de internado: Rodrigo, Fernando
Andhers, Claudio, Hubert, Arturo, César, Raúl, Gerald, Luis y Johan
Por hacer que este ciclo académico sea el más llevadero
y por el apoyo incondicional mutuo.

AGRADECIMIENTO

A Dios, por estar conmigo en todo momento, poner a todas las personas especiales en mi vida de las cuales puedo seguir aprendiendo.

A mi familia, por todo el amor y apoyo que me dieron y siguen dando durante toda mi vida.

A la Universidad Católica de Santa María por guiar mi camino hacia el éxito.

A cada uno de mis maestros, doctores que nos enseñaron y nos brindaron sus experiencias para poder ser muy buenos médicos.

Al Hospital General Honorio Delgado donde se me permitió realizar el presente estudio.

A la Clínica Arequipa y el Hospital III Goyeneche que los tengo en mi corazón, por abrirme sus puertas y ser un factor importante en mi aprendizaje.

A mi asesor de tesis por la paciencia, atención y dedicación que me brinda, en cada momento de este trabajo de investigación.

A mis jurados por la confianza puesta en mí para la realización de este trabajo de investigación.

RESUMEN

Objetivo: Establecer la eficacia de la terapia anticoagulante en la mejora de la función renal en pacientes con insuficiencia renal aguda por COVID-19 atendidos en el Hospital Honorio Delgado Espinoza, Arequipa 2020.

Métodos: Revisión de historias clínicas de pacientes que desarrollaron insuficiencia renal durante la hospitalización por COVID-19, divididos en grupo que fue tratado bajo el régimen de terapia anticoagulante (casos) y sin terapia anticoagulante (controles). se comparan grupos con prueba t de Student y Chi cuadrado.

Resultados: La edad en ambos grupos fue similar (59.40 ± 17.29 años para los del grupo tratado, 54.96 ± 15.33 años para control; el 70% de pacientes en ambos grupos fueron varones. El 70% de casos y 66% de controles tuvieron comorbilidades; el 22% de controles tuvo cuadro leve, y fue moderado en 52% de casos y en 34% de controles, mientras que el 48% de casos con terapia anticoagulante y 44% de controles tuvieron cuadro severo. Al momento del alta, la TFG se normalizó en 12% de casos tratados y solo en 4% de controles. Según la escala RIFLE, al momento del alta, el 70% de casos tratados estuvo en riesgo, comparado con 28% en controles, 22% en el primer grupo y 32% en el control tuvieron injuria, y el 20% de controles estuvo aún en falla, comparado con 6% de casos; el 16% de controles tuvo pérdida de función (L) comparado con 2% en los casos, y 4% de controles terminó con falla terminal. El uso de anticoagulantes protegió contra el fallecimiento (OR = 0.52). La estancia hospitalaria fue menor en los casos tratados (18.00 ± 9.24 días versus 24.72 ± 17.11 días en controles; $p < 0.05$).

Conclusiones: El rango de edad en la cual se presentaron los casos con insuficiencia renal aguda por infección COVID-19 fue similar a la encontrada en diversos estudios internacionales. Independientemente del grado de severidad en la presentación clínica de dicha infección, existe afectación del funcionamiento renal teniendo como mínimo un riesgo de lesión renal aguda. El uso de anticoagulantes se asocia con mejor recuperación de la función renal, menos mortalidad y menor estancia hospitalaria. Sin embargo, en la mayoría de casos no se logró recuperar totalmente la función renal.

PALABRAS CLAVE: COVID-19, falla renal, anticoagulantes, estancia hospitalaria, mortalidad.

ABSTRACT

Objective: To establish the efficacy of anticoagulant therapy in improving kidney function in patients with acute renal failure due to COVID-19 treated at the Hospital Honorio Delgado Espinoza, Arequipa 2020.

Methods: Review of medical records of patients who developed kidney failure during hospitalization for COVID-19, divided into groups that were treated under the anticoagulant therapy regimen (cases) and without anticoagulant therapy (controls). Groups are compared with Student's t test and Chi square.

Results: The age in both groups was similar (59.40 ± 17.29 years for the treated group, 54.96 ± 15.33 years for control; 70% of patients in both groups were male. 70% of cases and 66% of controls had comorbidities; 22% of controls had mild symptoms, and it was moderate in 52% of cases and 34% of controls, while 48% of cases with anticoagulant therapy and 44% of controls had severe symptoms. At discharge, GFR normalized in 12% of treated cases and only in 4% of controls. According to the RIFLE scale, at discharge, 70% of treated cases were at risk, compared with 28% in controls, 22% in the first group and 32% in the control group had injury, and 20% of controls were still in fails, compared to 6% of cases; 16% of controls had loss of function (L) compared to 2% in cases, and 4% of controls ended with terminal failure. The use of anticoagulants protected against death (OR = 0.52). Hospital stay was shorter in treated cases (18.00 ± 9.24 days versus 24.72 ± 17.11 days in controls; $p < 0.05$).

Conclusions: The age range in which cases with acute renal failure due to COVID-19 infection occurred was similar to that found in various international studies. Regardless of the degree of severity in the clinical presentation of said infection, there is impairment of kidney function, with at least a risk of acute kidney injury. The use of anticoagulants is associated with better recovery of kidney function, less mortality, and shorter hospital stay. However, in most cases, renal function was not fully recovered.

KEY WORDS: COVID-19, kidney failure, anticoagulants, hospital stay, mortality.

INTRODUCCIÓN

La infección por SARS-CoV-2 se caracteriza por presentar 3 etapas de la enfermedad: “la primera el periodo de contagio donde los pacientes afectados pueden ser asintomáticos, o tener síntomas de resfriado, anosmia y ageusia; pasando a la siguiente etapa en la cual comienza el compromiso pulmonar provocando síndrome de distress respiratorio agudo, en la tercera etapa dependiendo de la severidad de la infección y de cuanta carga viral exista en el paciente se sabe que existe un evento denominado tormenta de citosinas que predispone a formación de microtrombos, causantes de afectación a diversos órganos, que expresan receptores de la Enzima Convertidora de Angiotensina 2 en el cuerpo, como piel, intestino, sistema nervioso o los riñones” (1).

Se ha visto el desarrollo de insuficiencia renal aguda (IRA) secundaria a la infección por el virus de la COVID-19: “sobre todo en pacientes con cuadros severos que requieren de hospitalización en Unidades de Cuidados Intensivos y oxigenoterapia con ventilación mecánica” (2), “y la falla renal se constituye en un marcador de gravedad de la enfermedad y un factor pronóstico negativo para la supervivencia” (1). “En casos severos cuando se ha desarrollado IRA, y se ha demostrado la formación de microtrombos sobre todo a nivel glomerular, se ha observado que la administración de anticoagulantes de bajo peso molecular como la enoxaparina contribuyen a mejorar la función renal y pulmonar, y por lo tanto el pronóstico” (3).

Los casos de lesión renal aguda en pacientes hospitalizados con COVID-19: “es tan alta como 43%. Se ha comprobado que dicha complicación tiene un gran

impacto en la mortalidad hospitalaria de los pacientes, dado que genera trastornos hidroelectrolíticos que pueden provocar disminución de la respuesta inmune y de esta manera empeorar la inflamación sistémica, la hipoxia tisular, daño endotelial y por consiguiente también reducir la perfusión renal” (9).

En cuanto al tratamiento: “no existe al momento una alternativa específica para SARS-CoV-2, sin embargo, se debe tomar en cuenta todas las opciones de acuerdo con las necesidades de cada paciente. Las terapias de reemplazo renal, sea diálisis u Oxigenación por membrana extracorpórea están incluidas en el protocolo y pueden ser complementarias al soporte farmacológico. El uso de actividad de la terapia anticoagulante es utilizado en casos que lo ameriten y se deben adaptar a las condiciones y al cuadro clínico de cada paciente, si está indicada la anticoagulación sistémica, se debe considerar una prescripción integrada” (23).

Por tal motivo surge el interés de realizar la presente investigación, que permitirá realizar recomendaciones acerca del manejo de la LRA secundaria a infección por SARS-CoV-2 en el contexto de esta pandemia que viene cursando una tercera ola y con expectativas de permanecer aun un largo tiempo en nuestro medio.

Luego de realizar el estudio se ha encontrado que gran parte de los pacientes con insuficiencia renal aguda por COVID – 19, presentan como mínimo un riesgo de lesión renal aguda, además pacientes clasificados como infección leve o moderada, en algunos casos pueden mejorar su función renal con o sin terapia anticoagulante sin embargo no se recupera del todo en la mayoría de casos durante los próximos días. En cuanto a los casos severos si ha sido de gran ayuda la terapia anticoagulante, se ha demostrado disminución de la mortalidad y estancia hospitalaria.



ÍNDICE GENERAL

DICTAMEN APROBATORIO.....	ii
DEDICATORIA.....	iv
AGRADECIMIENTOS.....	v
RESUMEN.....	vi
ABSTRACT.....	vii
INTRODUCCIÓN.....	viii
CAPÍTULO I PLANTEAMIENTO TEÓRICO.....	1
1. PROBLEMA DE INVESTIGACIÓN.....	2
1.1 Enunciado del problema.....	2
1.2 Descripción del problema.....	2
1.3 Justificación.....	5
2. OBJETIVOS.....	7
3. MARCO TEÓRICO.....	8
3.1 Insuficiencia Renal Aguda asociada a COVID - 19.....	8
3.1.1 Generalidades	8
3.1.2 Epidemiología.....	9
3.1.3 Fisiopatología.....	11
3.1.4 Cuadro clínico.....	19
3.1.5 Exámenes de laboratorio.....	22
3.1.6 Anatomía patológica en la lesión renal aguda por COVID – 19.....	22
3.1.7 Tratamiento.....	24
3.1.8 Tratamiento Sustitutivo Renal	25
3.1.9 Prevención de la lesión renal aguda asociada a COVID - 19.....	26
3.2 Revisión de antecedentes investigativos.....	28
4. HIPÓTESIS.....	33
CAPÍTULO II PLANTEAMIENTO OPERACIONAL.....	34
1. TÉCNICAS, INSTRUMENTOS Y MATERIALES DE VERIFICACIÓN.....	35
1.1 técnicas.....	35

1.2 Instrumentos.....	35
1.3 Materiales de verificación.....	35
2. CAMPO DE VERIFICACIÓN.....	35
2.1 Ubicación temporal.....	35
2.2 Ubicación espacial.....	35
2.3 Ubicación de estudio.....	35
2.4 Universo	35
2.5 Muestra.....	36
2.6 Criterios de selección.....	36
2.7 Tipo de investigación.....	36
2.8 Nivel de investigación.....	36
2.9 Diseño de investigación.....	36
3 ESTRATEGIA DE RECOLECCIÓN DE DATOS.....	36
3.1 Organización.....	36
3.2 Recursos.....	37
CAPÍTULO III RESULTADOS.....	39
CAPÍTULO IV DISCUSIÓN Y COMENTARIOS	53
CAPÍTULO V CONCLUSIONES Y RECOMENDACIONES.....	62
1. CONCLUSIONES.....	63
2.RECOMENDACIONES.....	64
REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS	65
ANEXOS	68
Anexo 1: Proyecto de investigación.....	70
Anexo 2: Ficha de recolección de datos.....	110
Anexo 3: Matriz de sistematización de información.....	113
Anexo 4: Documentos.....	120

ÍNDICE DE TABLAS

Tabla 1: Características clínicas de los pacientes con COVID-19 y falla renal según grupo de estudio.....	40
Tabla 2: Valoración de la recuperación total de la función renal según grupo de estudio al inicio y al alta.....	42
Tabla 3: Valoración de la función renal por escala RIFLE según grupo de estudio al inicio y al alta.....	44
Tabla 4: Otros parámetros laboratoriales de gravedad según grupo de estudio.....	46
Tabla 5: Indicadores de gravedad en casos de infección por COVID-19 en la hospitalización según grupo de estudio.....	48
Tabla 6: Asociación entre uso de anticoagulantes y mortalidad.....	50
Tabla 7: Asociación entre uso de anticoagulantes y estancia hospitalaria.....	52

ÍNDICE DE GRÁFICOS

Gráfico 1: Características clínicas de los pacientes con COVID-19 y falla renal según grupo de estudio.....	40
Gráfico 2: Valoración de la recuperación total de la función renal según grupo de estudio al inicio y al alta.....	42
Gráfico 3: Valoración de la función renal por escala RIFLE según grupo de estudio al inicio y al alta.....	44
Gráfico 4: Otros parámetros laboratoriales de gravedad según grupo de estudio.....	46
Gráfico 5: Indicadores de gravedad en casos de infección por COVID-19 en la hospitalización según grupo de estudio.....	48
Gráfico 6: Asociación entre uso de anticoagulantes y mortalidad.....	50



CAPÍTULO I

PLANTEAMIENTO TEÓRICO

1 PROBLEMA DE INVESTIGACIÓN

1.1 Enunciado del Problema

¿Cuál es la eficacia de la terapia anticoagulante en la mejora de la función renal en pacientes con insuficiencia renal aguda por COVID-19 atendidos en el Hospital Honorio Delgado Espinoza, Arequipa 2020?

1.2 Descripción del Problema

a) Área del conocimiento

- Área general: Ciencias de la Salud
- Área específica: Medicina Humana
- Especialidad: Infectología - Nefrología
- Línea: Terapia anticoagulante en COVID-19

b) Análisis de Variables

Variable	Indicador	Unidad / Categoría	Escala
Variable independiente			
Grupo de estudio	Uso de anticoagulante	Con enoxaparina / Sin enoxaparina	Nominal
Variable dependiente			
Función renal	Escala RIFLE	Riesgo, Injuria, Fallo, Pérdida (Loss) o Insuf renal terminal (Ends stage)	Ordinal
Variables intervinientes			
Edad	Fecha de nacimiento	Años	De razón
Sexo	Caracteres sexuales secundarios	Masculino / Femenino	Nominal
Tiempo de	Fecha de inicio	Días	De razón

enfermedad COVID	de síntomas		
Diagnóstico de COVID-19	Forma de diagnóstico	Serológico, antigénico, molecular, imagenológico, clínico	Nominal
Severidad de la enfermedad	Valoración clínica de oxigenación y compromiso pulmonar	Leve, moderada, severa	Ordinal
Factores de riesgo	Comorbilidades asociadas	Hipertensión, diabetes, obesidad, cáncer, asma, otras	Nominal
Necesidad de diálisis	Uso de terapia dialítica	No, diálisis peritoneal, hemodiálisis	Nominal
Marcadores laboratoriales	Dímero D	ng/mL	De razón
	Tiempo de protrombina	Segundos	De razón
	PCR	mg/L	De razón
	Creatinina	mg/dL	De razón
	Proteinuria	mg/24 h	De razón
	Sedimento urinario	Hematuria Leucocituria Cilindruria Nitritos	Nominal
Tiempo de recuperación de función renal	Fecha de diagnóstico	Días	De razón
Complicaciones	Evolución adversa	Hemorragias, trombosis, muerte	Nominal

c) Interrogantes básicas

1. ¿Cuáles son las características clínicas de los pacientes con insuficiencia renal aguda por COVID-19 atendidos en el Hospital Honorio Delgado Espinoza, Arequipa 2020?
2. ¿Cómo es la función renal en pacientes con insuficiencia renal aguda por COVID-19 atendidos en el Hospital Honorio Delgado Espinoza, Arequipa 2020 que no recibieron terapia anticoagulante?
3. ¿Cómo es la función renal en pacientes con insuficiencia renal aguda por COVID-19 atendidos en el Hospital Honorio Delgado Espinoza, Arequipa 2020 que si recibieron terapia anticoagulante?
4. ¿Existen diferencias en la recuperación de la función renal en pacientes con insuficiencia renal aguda por COVID-19 atendidos en el Hospital Honorio Delgado Espinoza, Arequipa 2020 que recibieron terapia anticoagulante comparada con los que no la recibieron?

d) Tipo de investigación:

Es un estudio documental.

e) Nivel de investigación:

Se trata de una investigación observacional, retrospectiva, transversal.

1.3 Justificación del problema

El presente estudio busca comparar la recuperación de la función renal en pacientes con insuficiencia renal aguda por COVID-19 que fueron tratados con terapia anticoagulante. Dado que se trata de un cuadro de surgimiento reciente en el contexto de la pandemia de COVID-19, no hemos encontrado muchos estudios relacionados, por lo que la investigación planteada es **original**.

Tiene **relevancia científica** porque busca establecer la utilidad de la terapia anticoagulante en el contexto del conocimiento reciente de la fisiopatología del virus sobre la función de órganos que expresan receptores ECA y que son susceptibles al daño hipóxico. Tiene **relevancia práctica** porque permitirá identificar la utilidad de la aplicación de terapia anticoagulante en casos específicos de cuadros severos con compromiso de la función renal durante la infección por SARS-CoV-2. Tiene **relevancia social** porque beneficiará a grupos específicos de pacientes que desarrollan falla renal como consecuencia de la infección por el nuevo coronavirus.

El estudio es **contemporáneo** debido a la aparición de complicaciones renales durante la pandemia de COVID-19. Es **factible** de realizar por su diseño retrospectivo en el que se ha atendido gran cantidad de pacientes en una unidad especializada renal.

Satisface la **motivación personal** de realizar una investigación

relacionada a la infección por SARS-CoV-2 durante una época de pandemia.

Realizará además una importante **contribución académica** al generar nuevos conocimientos que servirán de fundamento para el desarrollo de estudios posteriores. Cumple las **políticas de investigación** de la universidad para la obtención del título profesional.



2. OBJETIVOS

1.1. General

Establecer la eficacia de la terapia anticoagulante en la mejora de la función renal en pacientes con insuficiencia renal aguda por COVID-19 atendidos en el Hospital Honorio Delgado Espinoza, Arequipa 2020.

1.2. Específicos

1. Describir las características clínicas de los pacientes con insuficiencia renal aguda por COVID-19 atendidos en el Hospital Honorio Delgado Espinoza, Arequipa 2020.
2. Identificar la función renal en pacientes con insuficiencia renal aguda por COVID-19 atendidos en el Hospital Honorio Delgado Espinoza, Arequipa 2020 que no recibieron terapia anticoagulante
3. Describir la función renal en pacientes con insuficiencia renal aguda por COVID-19 atendidos en el Hospital Honorio Delgado Espinoza, Arequipa 2020 que sí recibieron terapia anticoagulante.
4. Comparar la recuperación de la función renal en pacientes con insuficiencia renal aguda por COVID-19 atendidos en el Hospital Honorio Delgado Espinoza, Arequipa 2020 que recibieron terapia anticoagulante en relación a los que no la recibieron.

3 MARCO CONCEPTUAL

3.1 Insuficiencia renal aguda asociada a COVID-19

3.1.1 Generalidades

“Se han producido eventos de infecciones por diversos agentes patógenos, en el siglo pasado, producto de una compleja interacción entre humanos y animales, y la evolución en las comunicaciones entre países y comunidades ha permitido la pronta transmisión de estos patógenos” (1). Como se ve en las pandemias, endemias y epidemias, descritas a lo largo del tiempo causadas por virus, bacterias entre las cuales se tienen representantes que algunas son precedentes del actual SARS – COV -2 como son: “el coronavirus del síndrome respiratorio agudo severo que fue el predecesor del actual, SARS – CoV en el año 2002 en la provincia de cantón en china y el síndrome distress respiratorio del Oriente Medio MERS - CoV, el virus que produce fiebre acompañado de eventos hemorrágicos que es el ébola en África Occidental y la gripe protagonista de la pandemia en el año 2009, la cual fue muy patógena (influenza aviar pandemia AH1N1) en China” (4).

“En el año 2019 en el mes de diciembre, en la ciudad de Wuhan, capital de la provincia de Hubei en el país de China, se registraron casos de pacientes con neumonía grave de etiología desconocida y a finales de diciembre se notificó la epidemia a la Organización Mundial de la Salud. En el mes de enero del año 2020 se identificó el virus como una nueva especie de coronavirus con >95% de homología con un coronavirus de murciélago, sospechándose también como huésped intermediario el pangolín y >70% de similitud con el SARS-CoV1” (5).

La enfermedad conocida por ser provocada por un coronavirus y denominada COVID-19 “se diseminó por todo el mundo y se le dio nombre de pandemia por la OMS, desde entonces, y hasta hoy en día año 2021, se han reconocido más de 159 millones de casos en el mundo y más de 3.3 millones de fallecidos como se puede evidenciar en el mapa mundial de contagios COVID-19” (6). “como consecuencia de la pandemia y la veloz extensión de la infección obligó a un confinamiento en la mayoría de países, produciendo así una crisis económica sin precedentes y un esfuerzo acelerado por la obtención de protocolos de tratamiento y vacunas adecuadas” (1).

3.1.2 Epidemiología

La incidencia de lesión renal aguda en pacientes con infección COVID-19 “es muy variable dependiendo de la población estudiada. Se encontró una incidencia de LRA en pacientes con COVID-19 relativamente baja (3-9%) al principio de la pandemia” (7), pero se trató en investigaciones pequeñas, “en estudios prospectivos más completos es común encontrar pacientes severamente enfermos hospitalizados en unidad de cuidados intensivos que desarrollan lesión renal aguda” (2).

En la actualidad “se considera un indicador de severidad en la evolución de la enfermedad y a la vez un factor de riesgo para mortalidad” (1). En un estudio se analizó que: “los pacientes hospitalizados en la UCI que requerían diálisis, dentro de los resultados de los primeros estudios se indicó un 15%” (7). Al final se detalló en los siguientes estudios “que la cantidad de pacientes hospitalizados que requerían terapia de reemplazo renal era un 29% a 30%” (2). En general, “se estima que el 9% de pacientes ingresados con COVID-19 requirieron este

tratamiento” (8). El aumento de mortalidad “se asoció a la presentación de lesión renal aguda en el 45% de pacientes mientras que en aquellos que no presentaron lesión renal aguda fallecieron solo un 7%” (9).

En un artículo publicado en la sociedad de nefrología española hicieron un registro de pacientes que presentaban falla renal aguda por infección de Covid – 19, encontrando que “El 69 % eran varones que se ubicaban en una edad aproximada 69 años en los cuales se encontraron además diversas comorbilidades como hipertensión arterial en 71%, diabetes mellitus en 36%, enfermedad renal crónica en 31% y antecedentes cardiovasculares en 31% además en menor proporción también encontraron pacientes obesos en 34% y con patología oncológica, Enfermedad pulmonar obstructiva crónica y fumadores” (11).

También en el mismo estudio tomaron en cuenta datos analíticos como: “es el conteo de linfocitos, Proteína C reactiva, dímero D, ferritina e interleucina 6 encontrándose elevados los ya propuestos” (11).

Además, evaluaron la evolución de la falla renal aguda en estos pacientes, presentando así dos grupos uno tratado en UCI y el otro que no accedió a UCI: “el primer grupo que consta de pacientes jóvenes y con menos morbilidad que padecieron de infección severa y por lo tanto requerían manejo en unidad de cuidados intensivos, se observó que en estos pacientes la evolución de la falla renal fue más dificultosa que aparentemente apareció en el mismo instante en el cual estos pacientes fueron ingresados a UCI, en estos casos el periodo de recuperación duro más de 3 semanas, al final 22% de estos pacientes terminaron recibiendo terapia de sustitución renal” (11). Al momento de evaluar el segundo

grupo se vio que: “eran paciente mayores en al menos 15 años y con mayor número de comorbilidades, en este grupo el cuadro fue menos grave, no requerían de tratamientos adicionales en unidad de cuidados intensivos, sus parámetros laboratoriales estaban menos aumentados, en estos casos el cuadro de falla renal aguda apareció antes de los síntomas respiratorios, por lo menos 6 días antes y de estos solo un 12,3% terminaron recibiendo tratamiento sustitutivo renal y su tiempo de recuperación renal fue más corto con un promedio de 7 días, en cuanto a la mortalidad se concluyó que cerca del 50% de ambos grupos fallecieron, relacionando así la falla renal aguda con un mal pronóstico” (11).

En un estudio realizado en China se encontró que: “El registro de mortalidad que se dio en pacientes que estaban hospitalizados por infección Covid 19 y tenían como complicación la lesión renal aguda en los siguientes estadios 1,2 y 3 fue del 62%, 77% y 80%, respectivamente, en conclusión, la lesión renal aguda se asoció con alto riesgo de mortalidad intrahospitalaria” (7). La falla renal y los problemas metabólicos como la dislipidemia: “se asocian a la elevación de reactantes de fase aguda lo que provocan daño endotelial, lo que podría provocar un aumento de la mortalidad” (27).

3.1.3 Fisiopatología

Actualmente se conoce que la presencia de falla renal aguda agrava el pronóstico como lo afirma en un estudio realizado en Brasil el cual también indica que: “La fisiopatología, el cuadro clínico y el pronóstico en los pacientes con esta complicación no está del todo dilucidada, ya que usualmente su presentación es más común en los pacientes que hayan padecido o actualmente presenten enfermedad renal crónica que probablemente con la

infección de COVID – 19 se reagudice, también es común encontrar en pacientes con diabetes mellitus e hipertensión arterial sistémica, por lo que se debe evaluar de manera precisa el sistema renal para la prevención y control de esta complicación.” (12).

Hay eventos mencionados en la infección por coronavirus y tienen un orden cronológico de la siguiente manera: “el virus ingresa a la mucosa del alveolo, activa los macrófagos, los neumocitos tipo 2 y el endotelio produciendo de este modo un efecto conocido como liberación de citoquinas a partir de células inflamatorias que están en el torrente sanguíneo donde llegan los monocitos activados, también neutrófilos, cuyo objetivo es defender el alveolo pulmonar que está invadido por el virus, liberando a partir de esto enzimas en gran cantidad que dañan la extensión del epitelio funcional del alveolo al igual que el endotelio y ambos al estar dañados, les deja libre fácilmente el paso del líquido intravascular hacia el alveolo y produciendo un edema, el cual sería el mecanismo de la dificultad respiratoria, como resultado tenemos un alveolo lleno de líquido proveniente de la extravasación sanguínea acompañado de células inflamatorias que dañan la parte funcional del pulmón, generando necesidad de apoyo ventilatorio” (1).

Se sabe también que “cuando existe daño del endotelio, las plaquetas se adhieren a esas zonas lesionadas y se activan, por lo tanto, se da inicio a la cascada de las vías de la coagulación también, y esto llega a producir la formación de microtrombos” (12). Entonces se puede afirmar, que hay 4 factores importantes en la fisiopatología de la enfermedad COVID - 19: “la

tormenta de citoquinas, el síndrome de distress respiratorio, la activación de la coagulación y la microtrombosis” (12).

Parte de la fisiopatología y como afecta a órganos específicos se explica en que: “De manera similar a la infección producida por la cepa SARS- CoV en el año 2002 en cantón en el país de china, el virus posee una proteína pico, llamada spike, en el caso de la nueva cepa SARS- CoV- 2 esta proteína se adhiere a células del pulmón, riñón y corazón por medio del receptor de la enzima convertidora de angiotensina 2 , una vez que la proteína spike es activada y esta es seccionada por una proteína endotelial llamada proteasa transmembrana de la serina 2 codificada por el gen TMPRSS2, el paso siguiente es, que se permite el virus libere péptidos de fusión para que el virus mismo pueda atravesar las membranas celulares” (17).

Entonces esto logro dar a entender que: “la expresión conjunta de enzima convertidora de angiotensina 2 y la proteína transportadora de serina 2 (TMPRSS), es totalmente fundamental para que se pueda ejecutar el ingreso de esta nueva cepa SARS – CoV - 2 en las células blanco y además interviene en crear las condiciones adecuadas para que este virus sobreviva en las células humanas” (17).

Esta presencia de partes de la estructura del virus que se introdujeron en las células en especial en los podocitos, se ha asociado con: “el frecuente hallazgo de proteinuria (60%) y hematuria (40%) en fases iniciales y también asociado con dos afectaciones renales específicas” (15).

Lesión a nivel de glomérulo renal: En cuanto a la afectación descrita en glomérulos se presenta: “como el colapso de una glomerulopatía esclerosante focal y segmentaria, la cual como su nombre lo dice sus efectos pueden causar la suspensión de la filtración en los glomérulos disminuyendo de esta manera TFG, la ya mencionada se trata de una lesión como la que se evidencia en pacientes con VIH, que se ha observado en raza afroamericana que se infectaron con SARS-CoV-2, portadores de genes de riesgo APOL 1, vinculados a los podocitos” (15).

Lesión a nivel de túbulo contorneado proximal: Se ha sospechado de una presentación similar a la que se describe en la afectación de túbulo contorneado proximal por Covid 19 este sería: “El síndrome de Fanconi en el cual se ha evidenciado proteinuria en rango no nefrótico en 88%, niveles de fosfatúria elevados en un 55% de casos, hiperuricosuria de igual manera en el 55% de casos estudiados y glucosuria normoglicémica en 30% y se ha relacionado por consiguiente con el desarrollo de lesión renal aguda expresada con aumento de creatinina y disminución de tasa de filtración glomerular” (16). Estos resultados laborales son característicos de este síndrome los cuales se ha descrito: “desaparecen en la fase de recuperación” (16).

También en estos casos se ha descrito la posibilidad de que se haya presentado un Síndrome de secreción inadecuada de hormona antidiurética, se encontró que: “esta evidencia estuvo presente en casos previos con otras presentaciones de neumonía, ya que anteriormente como ahora se ha encontrado en exámenes de electrolitos, el trastorno de hiponatremia, menor a 130 mmol/L de sodio en sangre, en aproximadamente el 8% de los pacientes con neumonía adquirida de

la comunidad, y se comprobó que de estos, la mitad presentaban el síndrome de secreción inadecuada de hormona antidiurética” (15).

Se hace más objetiva la participación del virus afectando las diversas estructuras del riñón usualmente en casos graves, pero al momento sigue siendo un enigma cuáles serán los efectos que provocan la lesión renal aguda en casos leves y moderados de COVID-19. “Es fundamental llevar a cabo exámenes que identifiquen la presencia del virus en la muestra de orina, donde se ha encontrado resultados muy variados, no solo para conocer las estructuras afectadas en el riñón y los efectos causados por el virus, sino asimismo por tener un control epidemiológico y realizar pruebas de detección de los posibles contagios” (10).

Se han propuesto: “posibles mecanismos o vías del desarrollo de lesión renal aguda en pacientes que hayan hecho una reacción sistémica a la presencia de este virus, estos procesos son muy complejos y están asociados entre sí” (1).

- En el caso del shock hipovolémico con disminución de la cantidad de sangre que será filtrada por el glomérulo, se produce por varias causas posibles se mencionaran a continuación:
 - **Componente hemodinámico:** “En el que se producen baja perfusión por el riñón consecuencia de una disminución del volumen sanguíneo importante ya sea por efectos sistémicos como fiebre, sepsis viral y vasoplejia” (11).
 - **Compromiso corazón derecho:** “Insuficiencia cardíaca derecha por la neumonía que está afectando la compliance pulmonar y por lo tanto la presión del corazón derecho y además la formación de microtrombos que

son causa de un cor pulmonale agudo con aumento de la presión venosa renal y disminución de la tasa de filtración del glomérulo” (11).

- **Compromiso corazón izquierdo:** “Insuficiencia cardiaca izquierda por daño viral directo que lesiona los vasos sanguíneos donde también ocurren los efectos de la tormenta citoquímica” (11).
- Con respecto al daño que ejerce el virus directamente en el riñón existen dos propuestas en este caso: “La lesión renal aguda podría ser causada por la infección misma del virus, el cual se introduce a las células por medio de los receptores de la enzima Convertidora de angiotensina 2, la cual se expresan altamente en el riñón provocando una lesión en el túbulo de forma aguda, para ser más específico en el túbulo contorneado proximal en el cual se produce una descamación de su epitelio y próximamente una obstrucción tubular” (17). En la segunda propuesta se da el caso de que la lesión renal aguda en la infección por Covid-19 sea causada por: “un efecto citopático inducido por coronavirus o por la respuesta inflamatoria sistémica inducida es algo aún por determinar” (17). Al día de hoy se sabe que “los podocitos y las células del túbulo proximal son células objetivo para este tipo de coronavirus, lo que podría confirmar que la lesión renal sea producto de este efecto citopático sistémico provocado por el virus” (17).
- En cuanto a los efectos de la hipoxia tisular y tratamiento conjunto con ventilación mecánica: “El síndrome de distress respiratorio agudo también puede causar hipoxia tisular de la médula del riñón, según los datos obtenidos en un estudio realizado en la ciudad de nueva york, en la mayoría de los casos, la insuficiencia renal aguda apareció conjuntamente con insuficiencia

respiratoria severa que ameritaba que los pacientes reciban oxígeno en grandes volúmenes como se puede recibir solamente con ventilación mecánica y se evidencio que el 89,7% de los pacientes en ventilación mecánica presentaron lesión renal aguda a diferencia de lo que se vio en un 21,7% de los pacientes que no recibieron oxígeno por medio de ventilación mecánica” (10).

En este estudio se vio que: “se encontraron datos que llevan a pensar que la hipoxia tisular junto con la tormenta de citoquinas y en conjuntamente con situaciones de estrés como son la ventilación mecánica podrían provocar un daño severo del riñón ya que en el estudio se evidenció que un poco menos de la totalidad de pacientes que fueron diagnosticados con insuficiencia renal aguda habían requerido de terapia de reemplazo renal estando aun en ventilación mecánica” (10).

- En cuanto a la formación de microtrombos produciendo daño endotelial: “se encontraron lesiones características de microangiopatía trombótica (MAT), en una revisión de múltiples biopsias de endotelio de pacientes que murieron por la infección, en las cuales se encontró de forma variada rastros de hemolisis, en pacientes que podían o no presentar trombocitopenia” (19). Se planteó posibilidades en las que: “el virus que provoca esta enfermedad COVID-19 se acopla al receptor de enzima convertidor de angiotensina 2, logrando por medio de esta ingresar a las células para luego de aumentar su replicación lo que provocaría un aumento de la movilización de defensas, al igual que factores de transmisión, moléculas de adhesión y por lo tanto también de citoquinas, lo cual favorecerá a un acoplamiento de células

encargadas de la respuesta inflamatoria que después contribuyen a la destrucción del endotelio, con próxima adhesión y activación de plaquetas y por lo tanto el inicio de la cascada de coagulación que conlleva a formar coágulos en vasos sanguíneos de pequeño calibre” (20).

- En cuanto a síndrome de respuesta inflamatoria sistémica se menciona que: “una tormenta citocínica que está asociada a la extravasación de citocinas proinflamatorias, principalmente los interferones alfa y gamma se han asociado con el SARS letal y las interleucinas 6, 1, 1 beta, IFN y CXCL10 están en cantidades elevadas en sangre los cuales están relacionados con el SARS mortal, estas proteínas son secretadas principalmente por células dendríticas y macrófagos, lo que indica que la inmunidad innata juega un papel fundamental en el SARS letal” (18).

El descubrimiento de este mecanismo fisiopatológico de daño llamado la tormenta de citocinas: “se ha documentado desde inicios de la pandemia por SARS-CoV-2 y es consecuencia de la activación los macrófagos inducida por la invasión del virus acompañado de la liberación de interleucina 6, Interleucina 1, factor de necrosis tumoral alfa e IFN- gamma que conlleva a inflamación en las estructuras del riñón, aumento de la permeabilidad vascular, disminución de volumen sanguíneo y posteriormente provocando disminución de la tasa de filtración glomerular” (18).

Se ha descrito en artículos de manejo de insuficiencia renal en Covid 19 que: “el compromiso renal es frecuente en pacientes con esta infección, es característico de estos casos la presentación de aumento de niveles de proteína en orina al momento del ingreso hospitalario, mientras que la

insuficiencia renal aguda, se produce frecuentemente en pacientes con cuadro severo o crítico sobretodo en etapas posteriores y esta lesión se reconoce como un marcador de falla multiorgánica y severidad de esta patología” (23).

En los pacientes portadores sintomáticos de la infección por SARS CoV 2 se ha descubierto que: “la concentración plasmática de interleucina 6 se encuentra elevada por encima de valores normales en pacientes con síndrome de distress respiratorio agudo por lo que se intentó emplear anticuerpos monoclonales anti interleucina 6 como lo es el Tocilizumab en el tratamiento de la infección por Covid-19” (18). Hasta el momento no hay un consenso actual que mencione sea totalmente efectivo. Dentro de lo que si se afirma es que: “se ha comprobado una relación entre la afectación del pulmón y riñón asociada a este exceso de citoquinas, en el cual epitelio tubular renal lesionado estimula una regulación positiva de interleucina 6 y la lesión renal aguda, esto se ha hecho coparticipe con mayor permeabilidad intravascular” (18).

3.1.4 Cuadro Clínico

La enfermedad causada por SARS-CoV-2 tiene varias formas de presentación, desde un cuadro asintomático hasta un síndrome de distress respiratorio agudo y agregándosele falla multiorgánica. “La fiebre, tos, dolor de garganta, dolor de cabeza, fatiga, mialgia conjuntivitis, diarreas y dificultad para respirar son síntomas comúnmente encontrados en esta patología, por lo tanto, son similares a otras enfermedades respiratorias” (1).

En algunos pacientes, se ha visto que después de 7 días, la enfermedad puede progresar a un síndrome de condensación siendo más específico, neumonía

adquirida en comunidad, síndrome de distress respiratorio y finalmente muerte, “esta evolución de la enfermedad se atribuye a un evento llamado tormenta de citoquinas inflamatorias” (1). Asimismo, se sabe que “el síntoma característico es la disnea suele presentarse en un promedio de 5 días después del contagio, motivo por el cual se hospitalizan los pacientes usualmente al 7mo día y en el octavo día aproximadamente se da la aparición del síndrome de distress respiratorio” (1). En unos estudios publicados “el 30 % de pacientes tuvo necesidad de ser trasladado a unidad de cuidados intensivos, presentaban lesión pulmonar, Síndrome de distress respiratorio del adulto, lesión renal aguda, falla cardíaca y shock distributivo probablemente provocado por la infección, además son las complicaciones más frecuentes encontradas” (1). También menciona dicha investigación que “recién a partir de los 15 a 21 días se presentaba recuperación paulatina de este cuadro patológico, teniendo así que 10 días fue el promedio de estancia hospitalaria en la que lograron recuperarse algunos pacientes” (1).

En pacientes que exceden los 65 años de edad y aquellos que presentan comorbilidades como hipertensión arterial, diabetes, inmunosupresión “tienen más probabilidad de presentar los efectos adversos más severos de esta enfermedad, llegando algunos hasta la muerte, teniendo así una tasa de mortalidad en pacientes adultos mayores hospitalizados que se ubicó entre el 4 y el 11% y una letalidad mundial que se estima varía entre el 2 y el 3%” (1).

La enfermedad por COVID 19 “produce principalmente enfermedades respiratorias agudas, que en los exámenes radiológicos se presenta como

neumonía con patrón intersticial y alveolar, sin embargo dicha enfermedad no se limita a pulmón sino que también puede afectar la funcionalidad de múltiples órganos y sistemas, como lo es el cardiovascular, aparato gastrointestinal, células contenidas en la sangre, sistema renal y su control sobre equilibrio hidroelectrolítico y el sistema nervioso central y periférico” (1).

Para conocer más sobre las manifestaciones clínicas de la nueva cepa SARS – CoV- 2, es importante reconocer los síntomas que ya causaba su predecesor en el año 2002, los cuales eran: “el cuadro clínico empieza con fiebre alta cuantificando la temperatura mayor a 38 grados centígrados, incluyó cefalea y mialgias, junto con estos síntomas algunos pacientes padecían síntomas y signos respiratorios de evolución favorable y después de 1 semana aproximadamente, la mayoría de los pacientes se les añadió el síntoma de tos seca, también manifestaron diarrea la cual estuvo presente en casi el 20 % de los casos totales” (4).

En la actualidad con la aparición de la nueva cepa SARS – CoV – 2 se llevó a cabo investigaciones en la ciudad de Nueva York las cuales nos indica que los síntomas más importantes y más frecuentes encontrados en los pacientes son: “dificultad respiratoria en el 74% de pacientes estudiados, fiebre cuantificada en más de 38 grados de temperatura presentaron el 73%, tos caracterizada por ser seca sin secreciones en un 66%, mialgias en 26%, diarrea sin demás características en el 12% de pacientes, rinorrea en el inicio en el 7% de casos estudiados, dolor de garganta en 6% y finalmente cefalea en un 4% de esta población estudiada” (2).

En cuanto a signos vitales evaluados en la hospitalización se encontraron que: “el aumento de temperatura se evidencio en el 71%, taquicardia en el 20 % de pacientes, taquipnea se observó en el 6%, presión arterial elevada en 29% de los casos, disminución de la saturación de oxígeno por debajo de 90% en el 10% de pacientes estudiados, del total 9 % presentaron estado mental alterado” (2).

3.1.5 Exámenes de laboratorio

Acompañado de la clínica se realizaron exámenes de laboratorio que salieron alterados, los cuales son: “recuento de linfocitos disminuido, recuento plaquetario con leve depleción, perfil de coagulación alterado, niveles de enzimas hepáticas aumentados en el examen bioquímico sanguíneo” (4).

Dentro de los exámenes de laboratorio que se presentan alterados en esta enfermedad se menciona: “que en cuanto a valores bioquímicos y biomarcadores hay disminución del recuento de glóbulos blancos, resaltando la linfopenia fue común, aumento de lactato, elevación de creatinina en sangre, aumento de proteinuria y por lo tanto elevación de la misma en la concentración de orina de 24 horas, también se encontraron leve elevación de nivel de aspartato aminotransferasa, dentro de otros exámenes se tuvo concentraciones elevadas de interleucina 6, dímero D, proteína C reactiva, ferritina, procalcitonina y troponina T cardiaca de alta sensibilidad” (2).

3.1.6 Anatomía Patológica en la Lesión Renal Aguda por COVID-19

Al examen macroscópico previo al estudio de anatomía patológica se evidencio: “que varios pacientes en la necropsia se les encontraba signos de

haber presentado coagulación vascular diseminada, en el examen histopatológico ya se logró evidenciar daño tubular agudo en 3 de las 17 biopsias renales que realizaron, caracterizado por estrechez de túbulo renal y atrofia del epitelio tubular acompañado con edema del intersticio, además se encontraron cambios crónicos como arteriosclerosis, fibrosis de la capa íntima de las arterias, cicatrices parte del envejecimiento también fueron mayormente encontradas, además de pacientes con aparente nefropatía diabética en 2 de 17 biopsias renales, en cuanto a hallazgos de microscopia electrónica de transmisión se evidencio señales de inflamación y activación en podocitos, células endoteliales y células del epitelio del túbulo contorneado proximal, además también dentro de los podocitos se encontró partículas aparentemente pertenecientes al virus con medidas de 7 a 110 nanómetros aproximadamente contenidas en vesículas” (21).

En cuanto a la clínica por falla renal se encontró una investigación en España en el que se muestra que: “la presentación clínica de la falla renal aguda era variada, solo 3 de los pacientes estudiados (7,3%) fueron asociados a enfermedades glomerulares, se detectó un caso de nefropatía lúpica y 2 casos de microangiopatía trombótica, siendo estos últimos cuadros inherentes a la fisiopatología renal descrita por la infección por SARS-CoV-2” (26). Además, se afirma que “tanto la proteinuria en rango no nefrótico como la hematuria se han descrito como factores de riesgo asociados a mayor mortalidad hospitalaria en estos pacientes” (26).

En la microscopía óptica se encontró: “en los túbulos proximales se evidenciaron formación de vacuolas, que se ubicaban en los túbulos

contorneados proximales con numerosas matrices virales en el espacio intracelular, los cuales median aproximadamente 76 μm de diámetro y presentaban en su envoltura se observaba picos densos que daban la forma de una corona y estas estaban envueltos en vesículas que estaban contenidas en las mencionadas vacuolas” (13).

3.1.7 Tratamiento

En la infección por COVID – 19 existen etapas que nos van a guiar para dar un tratamiento adecuado: “En la primera etapa el virus ingresa a la mucosa del tracto respiratorio causando síntomas similares a una gripe, junto con fiebre, tos seca y malestar general, por lo que la terapéutica utilizada en estos casos leves es solo manejo sintomático y en esta etapa se debe prevenir la evolución de la enfermedad hacia la severidad” (25). Después “en la segunda etapa o también llamada moderada se desarrolla un cuadro de neumonía la cual puede causar dificultad respiratoria leve, moderada o severa, en estos casos la terapia más correcta es aplicar medidas de apoyo respiratorio (oxígeno) y terapias antivirales que sean adecuadas y comprobadas mediante ensayos clínicos aleatorizados” (25). En cuanto a la tercera etapa se sabe que “se muestra como un síndrome de respuesta inflamatoria sistémica elevada y extrapulmonar en la cual se puede presentar shock, insuficiencia circulatoria, síndrome de distress respiratorio e incluso puede llegar a afectar a diversos órganos, para esta etapa se propuso tratamiento con agentes inmunomoduladores como los corticoesteroides, inhibidores de interleucina 1 como la ankirina y de interleucina 6 como el Tocilizumab” (25).

En cuanto a oxigenación existen varias formas de brindar apoyo ventilatorio como son: “mascarilla facial de oxígeno, oxigenoterapia por cánula binasal de alto flujo, ventilación no invasiva, ventilación mecánica invasiva y otras terapias avanzadas para la insuficiencia respiratoria aguda, como la oxigenación por membrana extracorpórea, ventilación en decúbito prono” (2).

De estas distintas maneras de soporte respiratorio se sugiere comenzar por: “cánula binasal de alto flujo en pacientes que tengan saturación de oxígeno menos de 93%, PaO_2/FiO_2 menor a 300 mmHg, y taquipnea mayor a 25 respiraciones por minuto” (25).

En el caso de uso de terapia anticoagulante conoce que: “Las recomendaciones acerca de la anticoagulación en pacientes con COVID-19 hospitalizados son que no exista contraindicaciones para su aplicación como es la presencia de sangrado activo o recuento de plaquetas, se presenta como indicaciones de este tratamiento la TVP, TEP, embolias arteriales y CID o casos en los que se presenten eventos isquémicos graves, también la elevación aislada del dímero D elevado en 6 veces su valor normal, junto con la alteración de otras pruebas de laboratorio” (25).

3.1.8 Tratamiento Sustitutivo Renal

Cuando el tratamiento conservador falla en cuanto a la protección renal, se tiene como alternativa: “las técnicas de reemplazo de la función renal sobretodo en pacientes que presentaron aumento de volumen y que también desarrollaron hipoxemia refractaria, en estos casos de insuficiencia renal aguda asociada a infección por Covid - 19 es importante un pronto inicio de terapias extracorpóreas para de esta manera evitar que la enfermedad progrese

a etapas más avanzadas y en paciente que presenten temperatura corporal inestable, la utilización, continua de terapias de reemplazo renal son la mejor indicación” (23).

La lesión renal aguda en estos pacientes “puede resultar como consecuencia de un síndrome inflamatorio sistémico que afecta la función combinada del aparato cardiovascular y renal, por lo que en estos casos se recomienda terapias continuas de reemplazo renal mediante hemofiltración y hemodiálisis los cuales pueden contribuir a la mejora de la insuficiencia orgánica” (24).

Para realizar la terapia de sustitución renal se recomienda: “canular una vía en la vena yugular derecha, para después colocarse citrato regional como opción de anticoagulación más eficaz en estos casos, ya que en la enfermedad causada por Covid -19 por medio de inflamación sistémica puede provocar un estado de hipercoagulabilidad; en caso se decida utilizar otras técnicas extracorpóreas como es el caso del ECMO para oxigenación de la sangre, este debe estar separado de la vía utilizada para la terapia de reemplazo renal ya que juntarlas podría provocar coágulos o embolia gaseosa” (23).

3.1.9 Prevención de la lesión renal aguda asociada al COVID-19

Como sabemos las consecuencias hemodinámicas inducidos por ventilación mecánica y los producidos por citoquinas dañan el correcto funcionamiento renal, por lo que: “Se ha indicado que evitar agentes con potencial daño al riñón, control regular de los niveles de creatinina en sangre y en orina al igual que la diuresis diaria junto a con la vigilancia hemodinámica, estas son unas de las recomendaciones aún en proceso de validación para el cuidado del riñón en pacientes con COVID-19, También se debe tener en cuenta el

control de la cantidad de volumen y presión que se ejerce durante la ventilación mecánica con verificación de un correcto funcionamiento pulmonar lo cual reduce los riesgos de progresión de la LRA en estos pacientes” (23).

En cuanto a prevención de falla renal y un mejor manejo del equilibrio hidroelectrolítico se ha planteado que “en estos casos de lesión renal aguda producida por la enfermedad misma o por los tratamientos a los que se someten los pacientes, por lo tanto se tiene una estrategia la cual menciona como meta restaurar el volumen adecuado para evitar el exceso de volumen y reducir la probabilidad de provocar un edema pulmonar, por consiguiente, sobrecarga de ventrículo derecho, congestión y finalmente Lesión renal aguda; así también se propone evitar la reducción del volumen que se encuentra en pacientes con infección COVID-19 que ingresan en estado de deshidratación y no son hidratados hasta el momento en el que llegan al hospital, también se debe tener cuidado cuando se utiliza métodos de manejo de la respiración a presión positiva al final de la espiración (PEEP), que con el paso del tiempo pueden alterar el gasto cardiaco en presencia de deshidratación, es de necesidad añadir nuevos marcadores de función renal en futuros estudios para poder evaluar y obtener datos predictores y de tratamiento de insuficiencia renal aguda” (23).

3.2 REVISIÓN DE ANTECEDENTES INVESTIGATIVOS

A nivel local y nacional

No se ha encontrado investigaciones culminadas relacionadas, salvo un proyecto de postgrado aún no ejecutado.

3.2 **Autor:** “Cáceres Obada, Claudia Cecilia” (25).

Título: “Eficacia de la terapia anticoagulante en la sobrevida de pacientes portadores de insuficiencia respiratoria severa por infección por SARS-COV-2 en la unidad de cuidados intensivos del hospital COVID 19 Honorio Delgado Espinoza, Arequipa 2020” (25).

Fuente: “Proyecto de pregrado para optar el título de médico cirujano, Facultad de Medicina de la Universidad Católica de Santa María” (25).

Resumen: “El presente estudio busca determinar la eficacia de la terapia anticoagulante en la sobrevida de pacientes portadores de insuficiencia respiratoria severa por infección por SARS-CoV-2 en la Unidad de Cuidados Intensivos (UCI) del Hospital COVID-19 Honorio Delgado Espinoza, Arequipa 2020. Se formarán dos grupos de pacientes: aquellos que durante la pandemia por SARS-CoV-2 no hayan recibido tratamiento anticoagulante como parte del manejo en la UCI, y aquellos que acepten recibir el anticoagulante como parte de la terapia. En ambos grupos se hará seguimiento hasta el alta para valorar la

sobrevida y el tiempo de hospitalización, así como la necesidad de terapia de soporte con oxígeno. Se realizará análisis de datos mediante pruebas de comparación entre grupos independientes, con cálculo de chi cuadrado para variables categóricas y t de Student para variables numéricas de distribución normal, caso contrario se empleará la prueba de Mann-Whitney. Los resultados de la presente investigación contribuirán a establecer la eficacia de la terapia anticoagulantes como forma de tratamiento en casos con COVID-19 severos que requieren de hospitalización en UCI” (25).

A nivel internacional

3.3 **Autor:** “Chan L, Chaudhary K, Saha A, Chauhan K, Vaid A, Zhao S” (8).

Título: “Daño renal agudo en pacientes hospitalizados con COVID-19 (*Acute Kidney Injury in Hospitalized Patients with COVID-19*)” (8).

Fuente: “JASN January 2021, 32 (1) 151-160” (8).

Resumen: “Este estudio observacional retrospectivo involucró una revisión de datos de historias clínicas electrónicas de pacientes de 18 años o más con COVID-19 confirmado por laboratorio ingresados en el Sistema de Salud Mount Sinai del 27 de febrero al 30 de mayo de 2020. Se describe la frecuencia de LRA (lesión renal aguda) y requerimiento de diálisis, recuperación de LRA y odds ratios ajustados (ORa) con mortalidad. De 3993 pacientes hospitalizados con COVID-19, la IRA ocurrió en 1835 (46%) pacientes; 347 (19%) de los pacientes con LRA requirieron diálisis. Las proporciones con LRA en estadios 1, 2 o 3 fueron 39%, 19% y 42%, respectivamente. Un total de 976 (24%) pacientes ingresaron en cuidados intensivos y 745 (76%) experimentaron LRA. De los 435 pacientes con LRA y estudios de orina, el 84% tenía proteinuria, el 81%

hematuria y el 60% leucocituria. Los predictores independientes de IRA grave fueron ERC, varones y mayor potasio sérico al ingreso. La mortalidad intrahospitalaria fue del 50% entre los pacientes con AKI frente al 8% entre los que no tenían AKI (ORa, 9,2; intervalo de confianza del 95%, 7,5 a 11,3). De los sobrevivientes con LRA que fueron dados de alta, el 35% no se había recuperado a la función renal basal en el momento del alta. Otros 28 de 77 (36%) pacientes que no habían recuperado la función renal al alta lo hicieron durante el seguimiento posthospitalario. Se concluye que la LRA es común entre los pacientes hospitalizados con COVID-19 y se asocia con una alta mortalidad. De todos los pacientes con LRA, solo el 30% sobrevivió con recuperación de la función renal en el momento del alta” (8).

3.4 Autor: “Tarragón B, Valdenebro M, Serrano ML, Maroto A, Llópez-Carratalá MR, Ramos A” (26).

Título: “Fracaso renal agudo en pacientes hospitalizados por COVID-19” (26).

Fuente: “Nefrología. 2021; 41(1): p. 34-40” (26).

Resumen: “Este es un estudio observacional prospectivo de todos los casos que ingresaron por COVID-19 entre el 6 de marzo y el 12 de mayo de 2020 y requirieron atención por Nefrología. Se recogieron datos clínicos y analíticos de características basales, y la evolución de la COVID-19 y del FRA. Se analizaron 41 pacientes con una edad media de 66,8 años (DE 2,1), el 90,2% varones, y con enfermedad renal crónica previa en el 36,6%. El 56,1% presentaron neumonía grave o síndrome de distrés respiratorio agudo y el 31,7% requirió ingreso en UCI. El FRA fue de etiología prerrenal en el 61%, necrosis tubular aguda en contexto de sepsis en el 24,4%, glomerular en el 7,3% y por toxicidad tubular en

el 7,3%. Se registró proteinuria en el 88,9% y hematuria en el 79,4%. El 48,8% de los pacientes requirió terapia de sustitución renal. La mediana de estancia fue de 12 días (RIC 9-23), y el 22% fallecieron. Los pacientes que desarrollaron FRA durante el ingreso presentaron valores más altos de proteína C reactiva, LDH y dímero-D, una afectación pulmonar más grave, más necesidad de ingreso en UCI, más tratamiento con lopinavir/ritonavir y fármacos biológicos, y mayor necesidad de terapia de sustitución renal. Se concluye que la hipovolemia y la deshidratación son una causa frecuente de FRA en pacientes con COVID-19. Aquellos que desarrollan FRA intrahospitalario presentan un perfil de peor pronóstico respiratorio, analítico y renal. Creemos que la monitorización de marcadores renales, así como el manejo individualizado de la volemia, pueden ser determinantes para prevenir el FRA” (26).

3.5 Autor: “Gallego S, Higuera J, Llorente B, Trascasa M, Molina R, Serrano C.” (27).

Título: “Insuficiencia renal aguda en pacientes COVID-19 en ventilación mecánica” (27).

Fuente: “Rev Chil Anest 2020; 49: 867-873” (27).

Resumen: “Estudio observacional retrospectivo realizado en la unidad de cuidados intensivos de un Hospital Universitario durante la pandemia de COVID-19. Se analizaron pacientes ingresados en UCI con el diagnóstico de insuficiencia respiratoria por neumonía COVID-19 entre el 3/6/2020 y el 21/4/2020. Se analizaron datos demográficos (edad, sexo), APACHE II, comorbilidades, datos analíticos (ferritina, bilirrubina total), tiempo de estancia, tratamientos administrados (ventilación mecánica, relajante muscular, fármacos

vasoactivos, prono) y su asociación con insuficiencia renal aguda. Resultados: 67 pacientes recibieron tratamiento completo en nuestro hospital. Duración de la estancia (días) $14,1 \pm 10$, edad media 60 años, APACHE II $14,3 \pm 5,2$, 67,2% varones. Valor medio máximo de creatinina (mg/dl) $1,48 \pm 1,26$, valor medio máximo de ferritina (ng/ml) 2.310 ± 3.322 , valor medio máximo de bilirrubina total (mg/dl) $2 \pm 2,2$. El 100% de los pacientes requirió ventilación mecánica. El 65,7% en decúbito prono, el 74,6% bloqueantes neuromusculares y el 98,5% requirieron fármacos vasoactivos. Estableciendo la insuficiencia renal como valores de creatinina superiores a 1,2 mg/dl, los pacientes con creatinina máxima superior a 1,2 mg/dl presentaron valores medios de bilirrubina y ferritina superiores a aquellos con valores menores a 1,2 mg/dl, de forma estadísticamente significativa. La presencia de fallo renal, también se asoció de forma estadísticamente significativa al sexo hombre, la presencia de dislipidemia como antecedente personal de interés y a la mortalidad” (27).

4 HIPÓTESIS

Es probable que exista una mejor y más rápida recuperación de la función renal en pacientes con insuficiencia renal aguda por COVID-19 atendidos en el Hospital Honorio Delgado Espinoza, Arequipa 2020 que recibieron terapia anticoagulante comparada con los que no la recibieron.





CAPÍTULO II

PLANTEAMIENTO OPERACIONAL

1 MATERIALES Y MÉTODOS

1.1 Técnicas, instrumentos y materiales de verificación

1.1.1 Técnicas: En la presente investigación se aplicó la técnica de la revisión documentaria.

1.1.2 Instrumentos: Se utilizó para la investigación una ficha de recolección de datos (Anexo 1).

1.1.3 Materiales:

- Fichas de recolección de datos.
- Material de escritorio
- Computadora personal con programas de procesamiento de textos, bases de datos y estadísticos.

1.2 Campo de verificación

1.2.1 Ubicación espacial: El presente estudio se realizó en el Servicio de Medicina interna del Hospital Honorio Delgado Espinoza de Arequipa.

1.2.2 Ubicación temporal: El estudio se realizó en forma histórica durante el año 2020.

1.2.3 Unidades de estudio: Historias clínicas de pacientes con insuficiencia renal aguda por COVID-19 atendidos en el Hospital Honorio Delgado Espinoza.

1.2.4 Universo: Todas las historias clínicas de pacientes con insuficiencia renal aguda por COVID-19 atendidos en el Hospital Honorio Delgado Espinoza durante el periodo de estudio.

1.2.5 Muestra: se dividió a los pacientes en dos grupos de estudio; aquellos que recibieron enoxaparina como terapia anticoagulante (grupo de tratamiento) y los que no lo recibieron o recibieron solamente profilaxis anticoagulante (grupo control). Además, los integrantes de la muestra cumplieron los criterios de selección.

1.2.6 Criterios de selección:

• **Criterios de Inclusión**

- Pacientes mayores de edad
- De ambos sexos
- Diagnóstico de insuficiencia renal aguda asociada a COVID-19

• **Criterios de Exclusión**

- Paciente portador de enfermedad renal crónica preexistente
- Historias clínicas incompletas

1.2.7 Tipo de investigación: Se trata de un estudio documental.

1.2.8 Nivel de investigación: Analítico

1.2.9 Diseño de investigación: Es un estudio observacional, retrospectivo y transversal.

1.3 Estrategia de Recolección de datos

1.3.1 Organización

Se solicitó autorización a la dirección del Hospital Honorio Delgado Espinoza para obtener la autorización para la realización del estudio.

Se buscaron los registros de atenciones de pacientes con COVID-19 que tuvieron diagnóstico de insuficiencia renal aguda, sea atendidos por

interconsulta u hospitalizados en el servicio de medicina interna. Con los datos de nombre y/o número de historia clínica se realizó la búsqueda de las historias clínicas y se verificó que cumplan los criterios de selección y se registraron las variables en una ficha de recolección de datos (Anexo 1).

Una vez concluida la recolección de datos, éstos se organizaron en bases de datos para su posterior interpretación y análisis.

1.3.2 Recursos

1.3.2.1 Validación de los instrumentos

La ficha de recolección de datos (Anexo 1) es una ficha para obtener información, por lo que no se requiere de validación.

1.3.2.2 Criterios para manejo de resultados

a) Plan de Recolección

Se procedió a la revisión de las historias, de donde se extrajo la información necesaria para el llenado de las fichas de recolección de datos.

b) Plan de Procesamiento

Los datos registrados en el Anexo 1 fueron codificados de manera consecutiva y tabulados para su análisis e interpretación.

c) Plan de Clasificación:

Se empleó una matriz de sistematización de datos en la que se transcribieron los datos obtenidos en cada Ficha para facilitar su uso. La matriz fue diseñada en una hoja de cálculo electrónica (Excel 2019).

d) Plan de Codificación:

Se procedió a la codificación de los datos que contenían indicadores en la escala nominal y ordinal para facilitar el ingreso de datos.

e) Plan de Recuento.

El recuento de los datos fue electrónico, en base a la matriz diseñada en la hoja de cálculo.

f) Plan de análisis

Se empleó estadística descriptiva con medidas de tendencia central (promedio) y de dispersión (rango, desviación estándar) para variables continuas; las variables categóricas se presentan como proporciones. Se empleó prueba de independencia chi cuadrado para comparación de variables cualitativas, y prueba t de Student para comparación de variables cuantitativas entre los grupos de estudio, considerando significativas diferencias de $p < 0.05$; Para el análisis de datos se empleó la hoja de cálculo de Excel 2019 y el paquete SPSS v. 24.0.

CAPÍTULO III
RESULTADOS

**EFICACIA DE LA TERAPIA ANTICOAGULANTE EN LA MEJORA DE LA FUNCIÓN RENAL
EN PACIENTES CON INSUFICIENCIA RENAL AGUDA POR COVID-19, HOSPITAL
HONORIO DELGADO ESPINOZA, AREQUIPA 2020**

Tabla 1

**Características clínicas de los pacientes con COVID-19 y falla renal según grupo
de estudio**

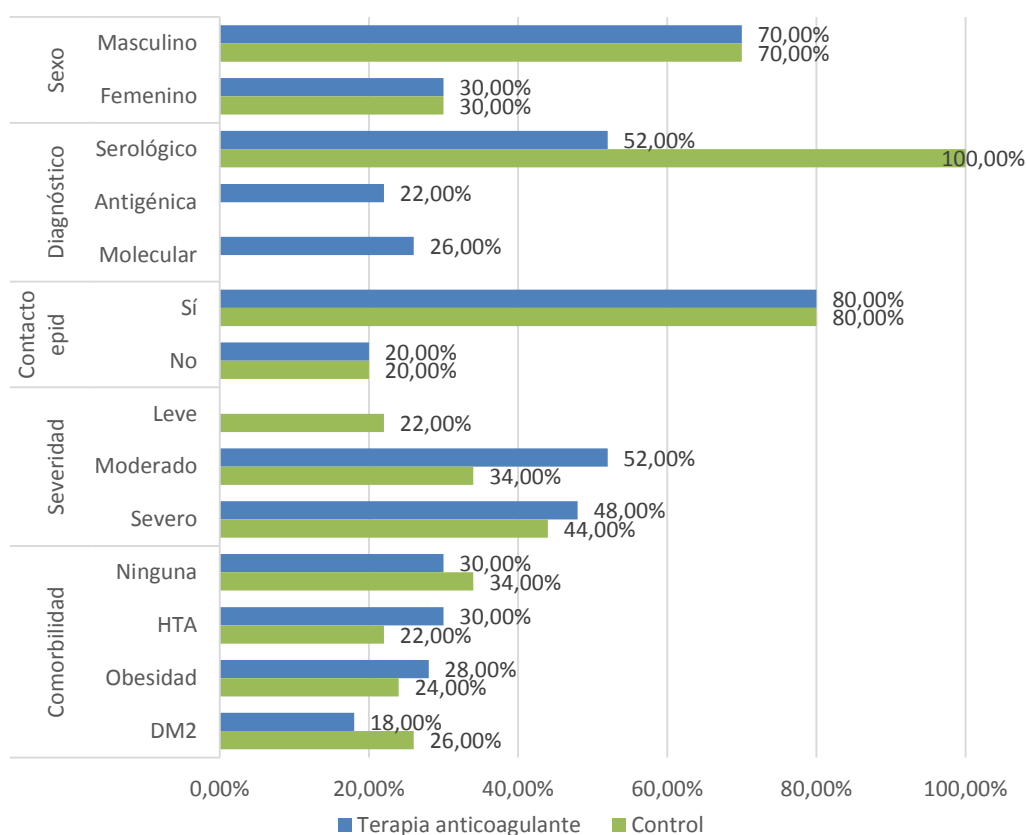
		Terapia anticoagulante		Control	
		N°	%	N°	%
Edad (años)	X ± DE	59.40	17.29	54.96	15.33
Sexo	Masculino	35	70	35	70
	Femenino	15	30	15	30
T. enferm. (días)	X ± DE	7.58	2.33	6.90	1.98
Diagnóstico	Serológico	26	52	50	100
	Antigénica	11	22	0	0
	Molecular	13	26	0	0
Contacto epidemiológico	Sí	40	80	40	80
	No	10	20	10	20
Severidad	Leve	0	0	11	22
	Moderado	26	52	17	34
	Severo	24	48	22	44
Comorbilidad	Ninguna	15	30	17	34
	HTA	15	30	11	22
	Obesidad	14	28	12	24
	DM2	9	18	13	26
Total		50	100	50	100

Fuente: Elaboración Propia

**EFICACIA DE LA TERAPIA ANTICOAGULANTE EN LA MEJORA DE LA FUNCIÓN RENAL
EN PACIENTES CON INSUFICIENCIA RENAL AGUDA POR COVID-19, HOSPITAL
HONORIO DELGADO ESPINOZA, AREQUIPA 2020**

Gráfico 1

Características clínicas de los pacientes con COVID-19 y falla renal según grupo de estudio



Fuente: Elaboración propia

Interpretación: la edad promedio de presentación de lesión renal aguda en el grupo de casos que necesitaron terapia anticoagulante fue de 59 años y en el grupo control 54 años; con tiempo de enfermedad promedio antes de la hospitalización de 7 días; todos los pacientes fueron diagnosticados teniendo como mínimo prueba serológica, el 80% afirma haber tenido un contacto epidemiológico, del grupo casos 38 pacientes, tuvo una comorbilidad y de los controles un 36 pacientes, presentaban una comorbilidad.

**EFICACIA DE LA TERAPIA ANTICOAGULANTE EN LA MEJORA DE LA FUNCIÓN RENAL
EN PACIENTES CON INSUFICIENCIA RENAL AGUDA POR COVID-19, HOSPITAL
HONORIO DELGADO ESPINOZA, AREQUIPA 2020**

Tabla 2

**Valoración de la recuperación total de la función renal según grupo de estudio
al inicio y al alta**

			Terapia anticoagulante		Control		
			Nº	%	Nº	%	
Ingreso							
hospitalario	Creatinina	Baja	18	36	16	32	
		Normal	32	64	32	64	
		Alta	0	0	2	4	
	TFG	Baja	14	28	16	32	
		Normal	34	68	32	64	
		Alta	2	4	2	4	
Inicio de LRA	Creatinina	Normal	11	22	19	38	
		Alta	39	78	31	62	
	TFG	Baja	48	96	47	94	
		Normal	2	4	3	6	
	Alta médica	Creatinina	Baja	1	2	0	0
			Normal	29	58	17	34
Alta			20	40	33	66	
TFG		Baja	44	88	48	96	
		Normal	6	12	2	4	
Total			50	100	50	100	

Día de Inicio de la lesión renal aguda:

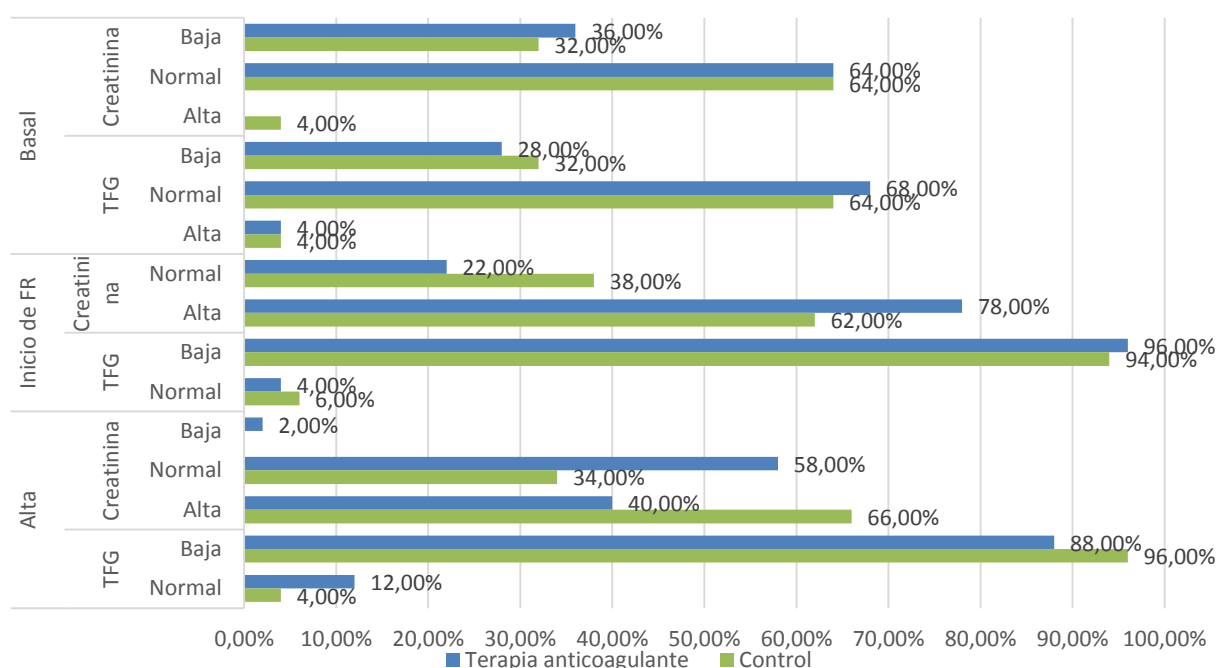
- Día promedio del grupo Con terapia anticoagulante: 10.90 ± 3.40 días
- Día promedio del grupo Control: 11.98 ± 4.64 días
- Día Promedio de inicio de falla renal en ambos grupos: 11.44 ± 4.02 días

Fuente: Elaboración propia

EFICACIA DE LA TERAPIA ANTICOAGULANTE EN LA MEJORA DE LA FUNCIÓN RENAL
EN PACIENTES CON INSUFICIENCIA RENAL AGUDA POR COVID-19, HOSPITAL
HONORIO DELGADO ESPINOZA, AREQUIPA 2020

Gráfico 2

Valoración de la recuperación total de la función renal según grupo de estudio al inicio y al alta



Fuente: Elaboración propia

Interpretación: En cuanto a los valores de creatinina y tasa de filtración glomerular (calculados por medio de la fórmula de Cockcroft Gault), se puede observar que, en el ingreso hospitalario en el primer grupo se encuentra un total de 0 pacientes, con valores de creatinina elevada (según parámetros del laboratorio) sin embargo se calculó una TFG baja en 14 pacientes, probablemente por la edad avanzada y/o peso bajo de algunos pacientes; en el segundo grupo se encuentra con valores de creatinina elevada (según parámetros del laboratorio) en 2 pacientes y se calculó TFG baja en 16 pacientes, probablemente por las razones ya comentadas. En la presente investigación se realiza un promedio de los días de presentación de una disminución aguda de la tasa de filtración glomerular (lesión renal aguda) de los pacientes de ambos grupos cuyo resultado fue 11.44 ± 4.02 días; presentando de esta manera: En el grupo de terapia anticoagulante, al inicio de la lesión renal aguda, una disminución del ya mencionado parámetro en 48 pacientes y en su último control antes del alta hospitalaria se encuentran con disminución de TFG, un total de 44 pacientes; en comparación con el grupo control que aumentó el número de pacientes con lesión renal aguda, teniendo en un inicio 47 pacientes y en el último control 48 pacientes; dentro de esta categoría. Se evidencia que ha habido mayor número de pacientes recuperados en el grupo de terapia anticoagulante en comparación al grupo control; teniendo una TFG normal 6 pacientes en el grupo de casos y solo 2 en el grupo de controles.

**EFICACIA DE LA TERAPIA ANTICOAGULANTE EN LA MEJORA DE LA FUNCIÓN RENAL
EN PACIENTES CON INSUFICIENCIA RENAL AGUDA POR COVID-19, HOSPITAL
HONORIO DELGADO ESPINOZA, AREQUIPA 2020**

Tabla 3

**Valoración de la función renal por escala RIFLE según grupo de estudio al
inicio y al alta**

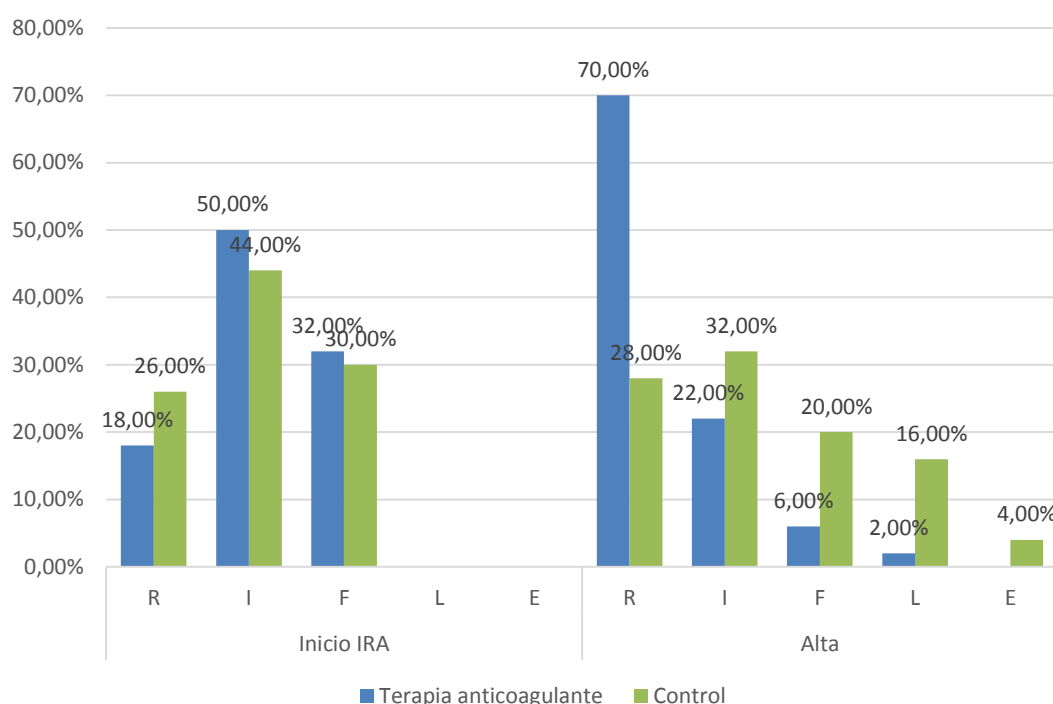
		Terapia anticoagulante		Control	
		N°	%	N°	%
Inicio LRA	R	9	18	13	26
	I	25	50	22	44
	F	16	32	15	30
	L	0	0	0	0
	E	0	0	0	0
Alta médica	R	35	70	14	28
	I	11	22	16	32
	F	3	6	10	20
	L	1	2	8	16
	E	0	0	2	4
Total		50	100	50	100

Fuente: Elaboración propia

**EFICACIA DE LA TERAPIA ANTICOAGULANTE EN LA MEJORA DE LA FUNCIÓN RENAL
EN PACIENTES CON INSUFICIENCIA RENAL AGUDA POR COVID-19, HOSPITAL
HONORIO DELGADO ESPINOZA, AREQUIPA 2020**

Gráfico 3

Valoración de la función renal por escala RIFLE según grupo de estudio al inicio y al alta



Fuente: Elaboración propia

Interpretación: En una muestra de 100 pacientes seleccionados de manera aleatoria cuya tasa de filtración glomerular en el ingreso hospitalario se encontraba dentro de valores normales (de acuerdo a edad y/o peso de cada paciente), se hace una comparación entre los estadios de RIFLE de ambos grupos al inicio de la lesión renal aguda y en el último control de exámenes previos al alta médica. En el grupo de pacientes que recibieron terapia anticoagulante, al inicio de la lesión renal aguda: 9 pacientes presentaron solo Riesgo, 25 Injuria, Falla en 16 pacientes; y en el último control antes del alta: 35 se ubicaron en solo Riesgo, 11 Injuria, 3 Falla, y 1 con Pérdida de función renal Loss. En el grupo control al inicio de lesión renal aguda: 13 solo riesgo, 22 en Injuria, 15 en Falla y en el último examen: 14 solo riesgo, 16 en Injuria, 10 en Falla, 8 en Loss y 2 en End Stage.

**EFICACIA DE LA TERAPIA ANTICOAGULANTE EN LA MEJORA DE LA FUNCIÓN RENAL
EN PACIENTES CON INSUFICIENCIA RENAL AGUDA POR COVID-19, HOSPITAL
HONORIO DELGADO ESPINOZA, AREQUIPA 2020**

Tabla 4

Otros parámetros laboratoriales de gravedad según grupo de estudio

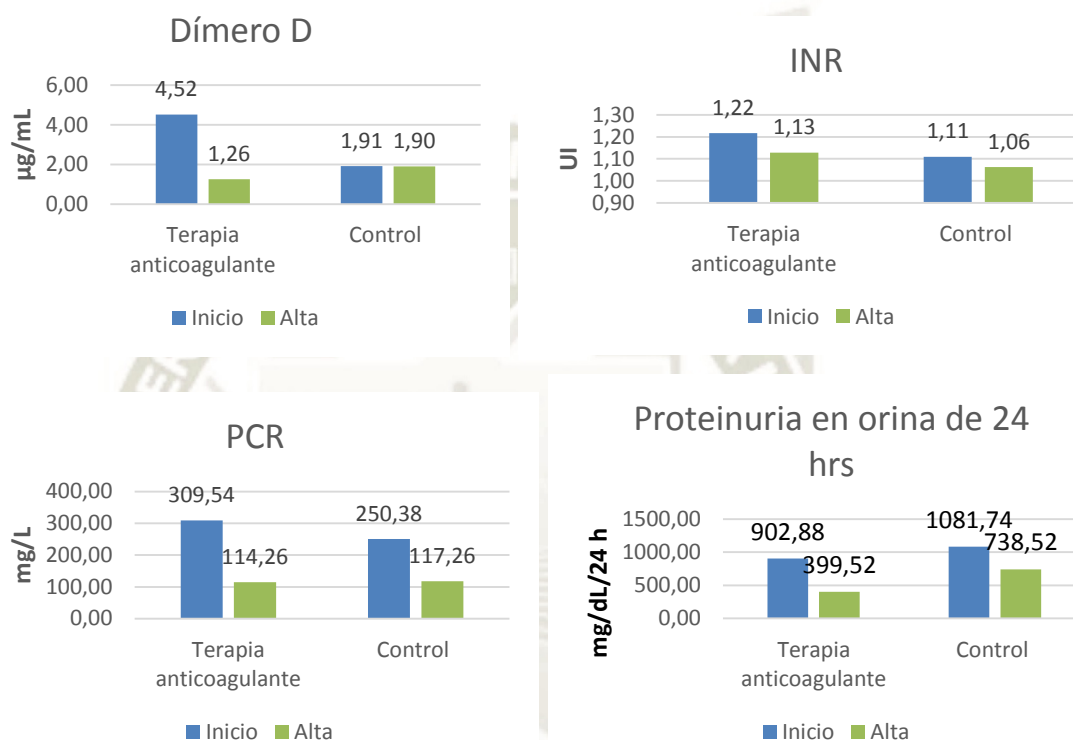
		Terapia anticoagulante		Control	
		n°	X	n°	X
Ingreso hospitalario	Dímero D (µg/mL)	50	4.52	50	1.91
	INR (UI)	50	1.22	50	1.11
	Proteína C Reactiva (mg/L)	50	309.54	50	250.38
	Proteinuria (mg/dL/24 h)	48	902.88	39	1081.74
Alta	Dímero D (µg/mL)	50	1.26	40	1.90
	INR (UI)	50	1.13	50	1.06
	Proteína C Reactiva (mg/L)	50	114.26	50	117.26
	Proteinuria (mg/dL/24 h)	29	399.52	23	738.52

Fuente: Elaboración propia

**EFICACIA DE LA TERAPIA ANTICOAGULANTE EN LA MEJORA DE LA FUNCIÓN RENAL
EN PACIENTES CON INSUFICIENCIA RENAL AGUDA POR COVID-19, HOSPITAL
HONORIO DELGADO ESPINOZA, AREQUIPA 2020**

Gráfico 4

Otros parámetros laboratoriales de gravedad según grupo de estudio



Fuente: Elaboración propia

Interpretación: En cuanto a otros exámenes laboratoriales; se evidencia que en el grupo de terapia anticoagulante el promedio de Dímero D al ingreso 4.52, disminuyó hasta un valor promedio 1.26 en el último control antes del alta médica; INR al ingreso ($\bar{x}=1,22$) ubicándose dentro de los valores normales en el último control con un promedio 1.13; PCR al ingreso ($\bar{x}=309,54$) disminuyendo en el último control ($\bar{x}=114,26$); proteinuria en orina de 24 hrs al ingreso ($\bar{x}=902,88$) disminuyendo en el último control ($\bar{x}=399,52$). Mientras que en el grupo control se encontró que los valores de Dímero D permanecían similares tanto al inicio ($\bar{x}=1,91$) como el último control ($\bar{x}=1,90$); INR al inicio ($\bar{x}=1,11$) que se mantiene parcialmente en el último análisis ($\bar{x}=1,06$); PCR al inicio ($\bar{x}=250,38$) disminuyendo en el último control ($\bar{x}=117,26$) y finalmente la proteinuria de inicio ($\bar{x}=1081,74$) disminuyendo en el último examen ($\bar{x}=738,52$). Comprobándose una disminución de los parámetros laboratoriales más significativa en el grupo de terapia anticoagulante en comparación al grupo control.

**EFICACIA DE LA TERAPIA ANTICOAGULANTE EN LA MEJORA DE LA FUNCIÓN RENAL
EN PACIENTES CON INSUFICIENCIA RENAL AGUDA POR COVID-19, HOSPITAL
HONORIO DELGADO ESPINOZA, AREQUIPA 2020**

Tabla 5

**Indicadores de gravedad en casos de infección por COVID-19 en la
hospitalización según grupo de estudio**

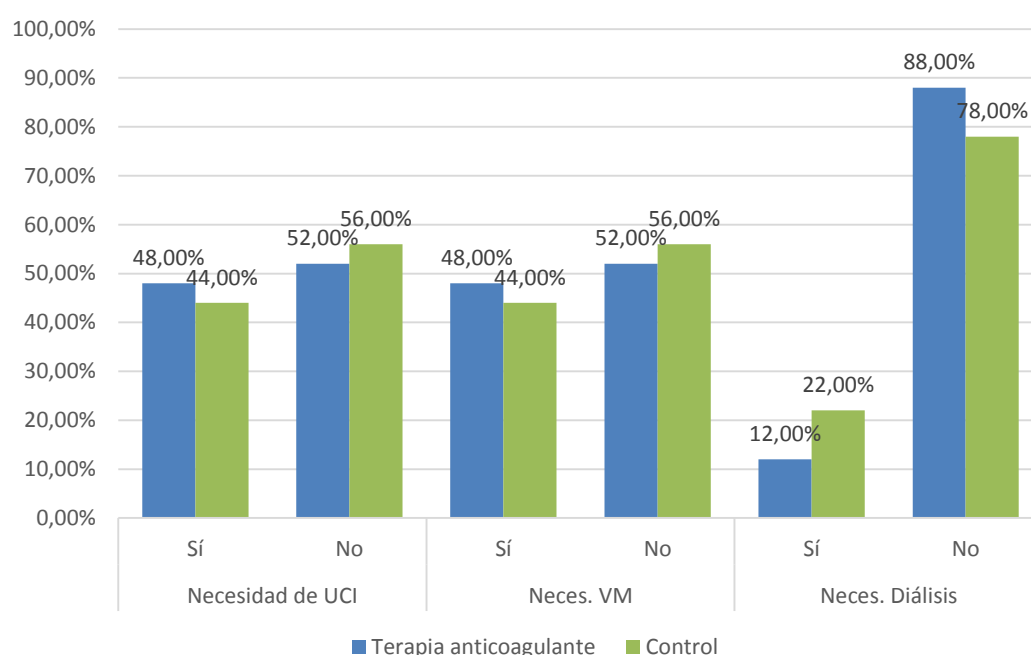
		Casos con terapia anticoagulante		Casos Control	
		Nº	%	Nº	%
Necesidad UCI	Sí	24	48	22	44
	No	26	52	28	56
Necesidad. VM	Sí	24	48	22	44
	No	26	52	28	56
Necesidad.	Sí	6	12	11	22
Diálisis	No	44	88	39	78
Total		50	100	50	100

Fuente: Elaboración propia

**EFICACIA DE LA TERAPIA ANTICOAGULANTE EN LA MEJORA DE LA FUNCIÓN RENAL
EN PACIENTES CON INSUFICIENCIA RENAL AGUDA POR COVID-19, HOSPITAL
HONORIO DELGADO ESPINOZA, AREQUIPA 2020**

Gráfico 5

**Indicadores de gravedad en casos de infección por COVID-19 en la
hospitalización según grupo de estudio**



Fuente: Elaboración propia

Interpretación: en cuanto a indicadores de gravedad, se describe que dentro la población estudiada; del primer grupo requirieron como parte de su manejo, cuidados intensivos y Ventilación mecánica (48%) y diálisis (12%) durante toda su hospitalización; comparando con el grupo control que requirieron cuidados intensivos y ventilación mecánica (44%) y diálisis (22%). Los tratamientos extracorpóreos junto con terapia anticoagulante evitan mayor progresión de la lesión renal aguda, probablemente esto pueda influir en la evolución de la función renal de los pacientes, como se sabe y se ha expresado en anteriores tablas, el primer grupo tratado con terapia anticoagulante mejora la función renal en comparación al segundo grupo control.

**EFICACIA DE LA TERAPIA ANTICOAGULANTE EN LA MEJORA DE LA FUNCIÓN RENAL
EN PACIENTES CON INSUFICIENCIA RENAL AGUDA POR COVID-19, HOSPITAL
HONORIO DELGADO ESPINOZA, AREQUIPA 2020**

Tabla 6

Asociación entre uso de anticoagulantes y mortalidad

	Terapia anticoagulante		Control	
	N°	%	N°	%
Fallecido	12	24	19	38
No fallecido	38	76	31	62
Total	50	100	50	100

Fuente: Elaboración propia

$\chi^2 = 2.29$

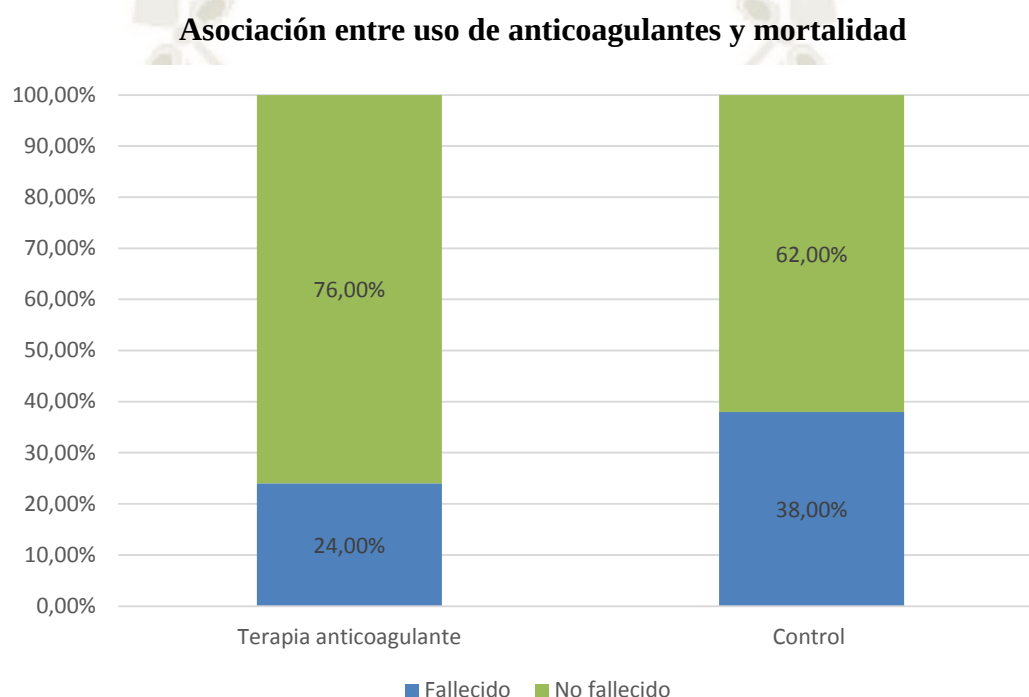
OR: 1.52

G. libertad = 1 p = 0.13

IC95%: 0.22 - 1.22

**EFICACIA DE LA TERAPIA ANTICOAGULANTE EN LA MEJORA DE LA FUNCIÓN RENAL
EN PACIENTES CON INSUFICIENCIA RENAL AGUDA POR COVID-19, HOSPITAL
HONORIO DELGADO ESPINOZA, AREQUIPA 2020**

Gráfico 6



Fuente: Elaboración propia

Interpretación: No se ha encontrado relación estadísticamente significativa entre el fallecimiento y el uso de terapia anticoagulante ($p > 0.05$).

Se encontró un grado de asociación positiva entre el fallecimiento y el uso de terapia anticoagulante (Odds Ratio > 1).

Lo que indicaría que la terapia anticoagulante sería un factor protector ante el fallecimiento en pacientes con infección por COVID-19.

EFICACIA DE LA TERAPIA ANTICOAGULANTE EN LA MEJORA DE LA FUNCIÓN RENAL
EN PACIENTES CON INSUFICIENCIA RENAL AGUDA POR COVID-19, HOSPITAL
HONORIO DELGADO ESPINOZA, AREQUIPA 2020

Tabla 7

Asociación entre uso de anticoagulantes y estancia hospitalaria

	Terapia anticoagulante	control	prueba t	p
Promedio de Días de estancia hospitalaria	$\bar{x} = 18 \pm 9.24$ días	$\bar{x} = 24.72 \pm 17.11$ días	2.42	0.02

Fuente: Elaboración propia

Estancia hospitalaria:

- Con terapia: 18.00 ± 9.24 días

- Control: 24.72 ± 17.11 días

Prueba t = 2.42

p = 0.02

Interpretación: Se ha encontrado relación estadísticamente significativa entre la disminución de la estancia hospitalaria y el uso de terapia anticoagulante en pacientes con infección COVID – 19 ($p < 0.05$).

CAPÍTULO IV
DISCUSIÓN Y COMENTARIOS

DISCUSIÓN Y COMENTARIOS

El presente estudio se realizó con el objeto de establecer la eficacia de la terapia anticoagulante en la mejora de la función renal en pacientes con insuficiencia renal aguda por COVID-19 atendidos en el Hospital Honorio Delgado Espinoza, Arequipa 2020. La presente investigación se llevó a cabo con la finalidad de comprobar la respuesta de la aplicación de protocolos ya establecidos en ensayos clínicos y sociedades de investigación científica en el área de la salud, para el tratamiento de soporte de pacientes con infección por SARS-CoV-2

Para tal fin se revisaron las historias de 100 pacientes entre los cuales había distintos grados de severidad, desde pacientes leves que usualmente eran hospitalizados para realizarles algún procedimiento quirúrgico pero que presentaban pruebas para COVID – 19 con resultado positivo, moderados y severos hospitalizados por parte de medicina interna o UCI, que cumplieron criterios de selección, divididos en grupo casos (terapia anticoagulante) y control (sin terapia anticoagulante o que recibieron anticoagulación en dosis profilácticas). Se muestran resultados mediante estadística descriptiva por medio de porcentajes y se comparan grupos con prueba t de Student y Chi cuadrado, y se asocia la terapia anticoagulante a la disminución de mortalidad mediante cálculo de Odds Ratio.

En la **Tabla y Gráfico 1** se muestra las características clínicas de los pacientes. Los grupos fueron similares excepto en la forma de diagnóstico y en la severidad clínica al inicio del cuadro (lo que probablemente influyó en la decisión de emplear la terapia anticoagulante). La edad en ambos grupos fue similar, con edad promedio de 59.40 ± 17.29 años para los del grupo con anticoagulación y de 54.96 ± 15.33 años.

Igualmente, la misma proporción de afectados fueron varones en ambos grupos (70%). El tiempo de enfermedad previo al desarrollo de síntomas de falla renal fue similar, con 7.58 ± 2.33 días para los casos y 6.90 ± 1.98 días para los controles, y el 80% en ambos grupos tuvo contacto epidemiológico. El 70% de casos y 66% de controles tuvieron comorbilidades, siendo en ambos casos predominante la hipertensión y la obesidad (30% de hipertensos y 28% de obesos entre los que recibieron anticoagulante, 22% de hipertensos y 24% de obesos en los controles), aunque con más diabéticos en el grupo control (26%) en relación al grupo de tratamiento (18%), en cuanto al diagnóstico todos los pacientes tenían como mínimo prueba serológica, además el 26% pacientes contaban con prueba molecular y 22% antigénica, todos tuvieron sintomatología y radiografía o tomografía pulmonar que demostró la presencia de COVID-19. El 22% de controles tuvo cuadro leve, y fue moderado en 52% de casos y en 34% de controles, mientras que el 48% de casos con terapia anticoagulante y 44% de controles tuvieron cuadro severo. En un estudio realizado en España: “se mostró cifras similares en cuanto a la edad de presentación de insuficiencia renal aguda, que fue 15 años menor (55 años) de la edad media de presentación de casos críticos de infección COVID – 19 la cual es 69 años” (1). “En Nueva York en un estudio de 1150 adultos que se encontraban en estado crítico, 212 pacientes presentaban hipertensión arterial 162 (63%), Diabetes 92 (36%), Obesidad 119 (46%)” (2). teniendo cierta similitud con las cifras encontradas en el presente estudio, tomando en cuenta la totalidad de pacientes con comorbilidades (hipertensión, diabetes y obesidad).

En la **Tabla y Gráfico 2** muestra los marcadores de función renal al momento del ingreso hospitalario, es decir, de inicio de COVID, al inicio de los síntomas de falla

renal, y al momento del alta. El 0% de casos que recibieron terapia anticoagulante tuvo creatinina elevada al inicio de la infección, pero se elevó en 78% con los síntomas de falla renal y permaneció elevada en 40% al alta, mientras que en el grupo control el 4% tuvo creatinina elevada en el basal y al inicio de la falla renal se elevó en 62% de pacientes, y al momento del alta médica, permaneció elevada en 66% de pacientes. Se encontró diferencia entre los grupos de tratamiento solo al momento del alta (40% versus 66% para creatinina), mejorando el valor de creatinina en 58% de casos y solo en 34% de controles, lo que podría implicar un beneficio de la terapia anticoagulante. En cuanto a la Tasa de Filtración Glomerular (TFG), estuvo baja en 28% de casos y en 32% de controles en el ingreso hospitalario (probablemente por las características propias de cada paciente, teniendo en cuenta la edad avanzada y/o el peso bajo), y estuvo baja en 96% y 94% entre ambos, respectivamente; al momento del alta, la TFG se normalizó en 12% de casos tratados y solo en 4% de controles, en la presente investigación se calcula un promedio del día de presentación de la disminución aguda de ambos parámetros indicadores de función renal (lesión renal aguda); el día promedio del grupo Con terapia anticoagulante: 10.90 ± 3.40 días, día promedio del grupo Control: 11.98 ± 4.64 días, el promedio final de día de presentación de lesión renal aguda en ambos grupos fue 11.44 ± 4.02 días. En una investigación que se llevó a cabo en España: “más del 80% de los pacientes que desarrollaron IRA en UCI partían de función renal normal” (1), probablemente se deba su aparición al evento denominado “Tormenta de citocinas” durante los 7 a 10 primeros días de infección, que produce un estado hipertrombótico; en el presente estudio se observa también que los pacientes no suelen debutar la insuficiencia renal aguda junto con la insuficiencia respiratoria

característica de esta enfermedad. Sin embargo, en un estudio cohorte retrospectivo del año 2019, realizado en el hospital de Tongji en el cual: “de 1392 pacientes, 99 desarrollaron lesión renal aguda y de estos el 40% presentaron dicha complicación dentro de la primera semana de ingreso” (7).

La valoración de la función renal según escala RIFLE se muestra en la **Tabla y Gráfico 3**; se seleccionó de manera aleatoria a 100 pacientes cuya tasa de filtración glomerular se encontraba dentro de valores normales (teniendo en cuenta la edad y/o peso de cada paciente) en el momento del ingreso hospitalario. Y posteriormente se procedió a comparar los estadios según la escala RIFLE al inicio de la lesión renal aguda y en el último control previo al alta médica. Encontrándose que en los casos con terapia, al inicio de la IRA predominó la etapa de Injuria (50%) con 18% en riesgo, comparado con 26% en riesgo y 44% en injuria en los controles, y en ambos la falla estuvo en 32% y 30% respectivamente. Al momento del alta, el 70% de casos tratados estuvo en riesgo, comparado con 28% en controles, 22% e el primer grupo y 32% en el control tuvieron injuria, y el 20% de controles estuvo aún en falla, comparado con 6% de casos; el 16% de controles tuvo pérdida de función (L) comparado con 2% en los casos, y hasta 4% de controles terminó con falla terminal (E), lo que no ocurrió en los casos tratados, Por lo tanto, al parecer al inicio de la falla renal ambos grupos de pacientes parecían tener injuria y falla, al alta los pacientes del grupo control tuvieron más falla, perdida de función y estadio terminal que los pacientes tratados con anticoagulante. También agregar que en el último control pocos pacientes pudieron recuperar la función renal que tenían antes de padecer la enfermedad. En un artículo publicado (the lancet) por nefrólogos de Italia, Brasil y Alemania, indica al igual que el presente estudio que: “La afectación renal es

frecuente por el estado de hipercoagulabilidad en pacientes enfermos con COVID - 19, con una presentación clínica que varía desde proteinuria leve hasta lesión renal aguda progresiva (LRA) expresada con el aumento de creatinina y por lo tanto disminución de la tasa de filtración glomerular que pueda llegar a requerir terapia de reemplazo renal (TRR) si es que la lesión renal aguda no resuelve con tratamiento conservador. Indica también que el uso de anticoagulante lo utilizaron en caso de terapias extracorpóreas, terapia de sustitución renal o ECMO, en cuanto a anticoagulación con heparina de bajo peso molecular son solo indicativos y deben adaptarse a las características y al estado clínico de cada paciente y menciona que la anticoagulación regional con citrato fue más eficaz en el uso de terapia de reemplazo renal continuo en comparación a otros métodos” (23).

Otros parámetros laboratoriales de severidad se muestran en la **tabla y Gráfico 4**. Al inicio de la hospitalización por infección COVID - 19, los pacientes que recibieron anticoagulación tuvieron mayores niveles de dímero D que los controles (4.52 ± 1.84 $\mu\text{g/mL}$ comparado con 1.91 ± 0.66 $\mu\text{g/mL}$) y mayores niveles de PCR (309.54 ± 124.15 mg/L comparado con 250.38 ± 108.57 mg/L), con similares niveles de INR y de proteinuria. Sin embargo, al momento del alta, el dímero D estuvo más elevado en el grupo control (1.90 ± 0.86 $\mu\text{g/mL}$) que en el grupo tratado (1.26 ± 0.83 $\mu\text{g/mL}$), en cuanto a la Proteína C reactiva y también tuvieron mayores niveles de proteinuria (732.52 ± 528.56 mg/dL/24h) que los casos (399.52 ± 525.33 mg/dL/24h), aunque el INR estuvo más alto en los casos (1.13 ± 0.16 UI comparado con 1.06 ± 0.12 UI en controles), por lo tanto se puede comprobar que los parámetros laboratoriales tienen una disminución significativa en el grupo de terapia anticoagulante en comparación al grupo control; y como datos adicionales se destaca que probablemente exista un

mayor control del INR ya que el tratamiento con HBPM o heparina no fraccionada, se pueden controlar e implican menor riesgo de sangrado; en cuanto a la disminución de niveles de PCR en ambos grupos, presumiblemente sea por el tratamiento de la inflamación que se haya aplicado en los pacientes, además que se encontró un rango de proteinuria en orina de 24 horas no nefrótico tanto al inicio como al final de la hospitalización de ambos grupos. En un estudio en China se encontró que: “en los pacientes que encontraron Lesión renal aguda tenían asociación con enfermedad más grave y eran más propensos a tener hematuria y proteinuria al ingreso que los pacientes sin LRA. Además, la linfopenia y los niveles elevados de dímero D, proteína C reactiva de alta sensibilidad y lactosa deshidrogenasa fueron más frecuentes en pacientes con LRA” (7).

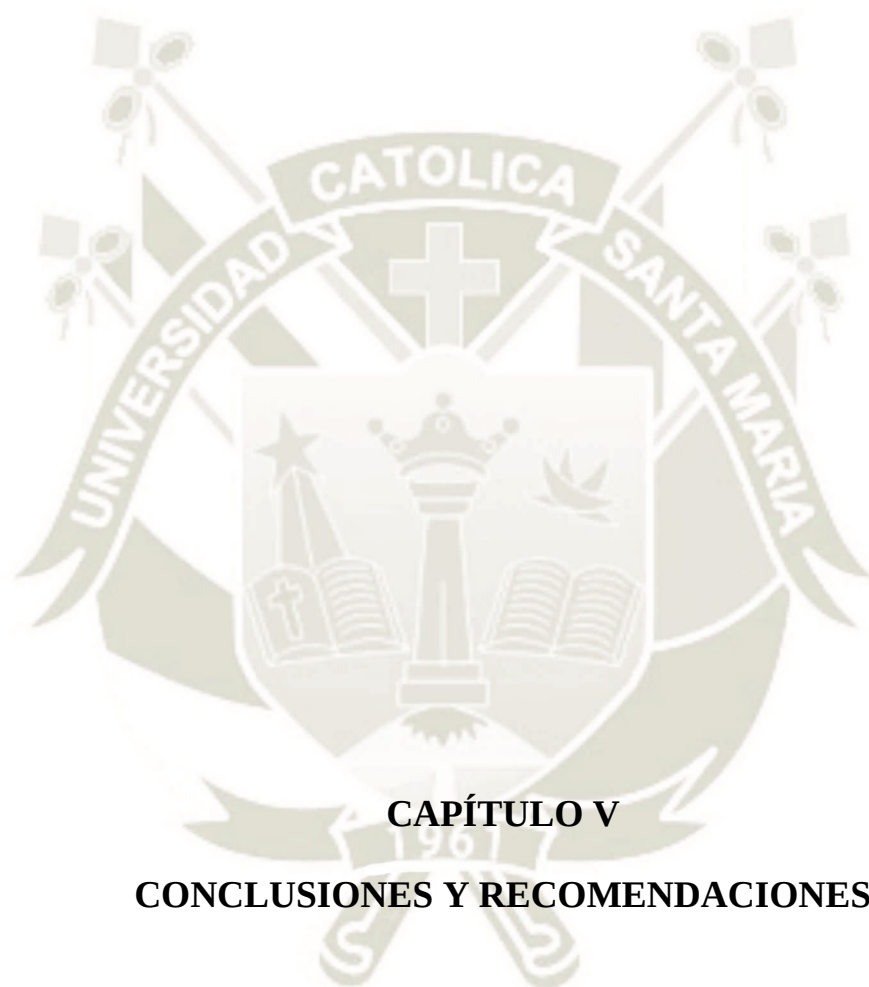
En la **Tabla y Gráfico 5** se muestran otros indicadores de gravedad, como la necesidad de UCI y de ventilación mecánica (48% en casos, 44% en controles), o necesidad de terapia sustitutiva renal (12% en casos, 22% en controles); es importante mencionar que dichos indicadores son indicación en la mayoría de casos para poder complementar el tratamiento de los paciente con infección COVID-19 severa los cuales podrían estar asociados a mayor lesión renal si no se tiene los cuidados respectivos; en relación a este tema se encontró que “en un estudio en Estados Unidos de 5449 pacientes ingresados, 1993 presentaron LRA (36.6%), de los cuales 14.3% requirieron tratamiento renal sustitutivo (TRS), también se observó que dicha complicación se presentó en el 89.7% de los pacientes con ventilación mecánica en comparación con 21.7% que no estuvieron con ventilación mecánica y también presentaron LRA y el 96% que recibieron TRS estaban conectados a ventilación mecánica” (10). “En un artículo publicado en una revista chilena se

encontró 67 pacientes recibieron tratamiento completo en hospitalización. Duración de la estancia (días) $14,1 \pm 10$, edad media 60 años. Valor medio máximo de creatinina (mg/dl) $1,48 \pm 1,26$, valor medio máximo de ferritina (ng/ml) 2.310 ± 3.322 , valor medio máximo de bilirrubina total (mg/dl) $2 \pm 2,2$. El 100% de los pacientes requirió ventilación mecánica” (27). En ambas publicaciones se puede concluir que existe una asociación entre el uso de ventilación mecánica y el desarrollo de lesión renal aguda. En el ya mencionado estudio publicado en la revista “the Lancet” nos informa que: “existe una mejora en la función renal cuando se utiliza las terapias extracorpóreas junto con un tratamiento anticoagulante; cabe mencionar que en ese estudio indica como el tratamiento más eficaz el uso de anticoagulación local con citrato” (23). En comparación con el presente estudio no se encontró una relación con el manejo en cuidados intensivos, ventilación mecánica y diálisis con la decisión de uso de terapia anticoagulante en el grupo control, lo cual podría haber influido en la progresión de la lesión renal aguda en este grupo. como se sabe y se ha expresado en anteriores tablas, el primer grupo tratado con terapia anticoagulante mejora la función renal en comparación al segundo grupo control.

En cuanto a la mortalidad (**Tabla y Gráfico 6**), entre el uso de terapia anticoagulante y el fallecimiento, no se evidencio relación estadísticamente significativa ($p > 0.05$), sin embargo, fue un factor protector contra el fallecimiento ($OR = 0.52$). en este caso se comparó con un estudio realizado en china hasta abril 2020, en el cual se informaba que. “La mortalidad en pacientes con Insuficiencia renal aguda en estadio 1, 2 y 3 (según clasificación KDIGO) fue del 62%, 77% y 80%, respectivamente” (7). Por lo tanto, se puede concluir que existe una asociación entre la lesión renal aguda y una mayor probabilidad de mortalidad.

En cuanto a estancia hospitalaria (**tabla 7**), entre el uso de terapia anticoagulante y la disminución de estancia hospitalaria se evidencio relación estadísticamente significativa ($p < 0.05$). en este aspecto de la investigación solo se han encontrado artículos que mencionan prolongación de la estancia hospitalaria en pacientes que presentaron injuria renal aguda.

En esta investigación se encontraron varias limitaciones, en primer lugar, había casos de pacientes que recibían dosis variadas de anticoagulante, en segundo lugar, a principios de la pandemia por COVID -19, no habían ensayos clínicos adecuados sobre uso de medicamentos que probablemente hayan provocado mayor daño renal (hidroxicloroquina), al igual que uso de anticoagulantes como warfarina en domicilios que provocaban eventos hemorrágicos y por lo tanto no podían recibir terapia anticoagulante de inicio, en tercer lugar la frecuencia de exámenes de sangre para detectar creatinina, Proteína C reactiva, Dímero D y proteinuria en orina de 24 horas.



CAPÍTULO V

CONCLUSIONES Y RECOMENDACIONES

CONCLUSIONES

- Primera.** - Se ha demostrado que la terapia anticoagulante es eficaz en la mejora de la función renal de pacientes que presentaron insuficiencia renal aguda por infección COVID-19. Principalmente en casos severos que requieren mayor terapia de soporte.
- Segunda.** - La función renal en pacientes con insuficiencia renal aguda por COVID-19, que no recibieron terapia anticoagulante mostró mayor elevación de creatinina al inicio, con persistencia de la caída de la TFG al momento del alta, mayor progresión de la lesión renal aguda.
- Tercera.** - Dentro de las características clínicas de los pacientes estudiados fueron predominantemente varones entre los 50 a 59 años, con tiempo de enfermedad previa a la falla renal de 7 días, y con cuadros de enfermedad moderados a severos; dos terceras partes tuvieron comorbilidades como hipertensión y obesidad.
- Cuarta.** - La función renal en pacientes que si recibieron terapia anticoagulante presento mejoría en sus controles de creatinina y por lo tanto recuperación parcial de la tasa de filtración glomerular.
- Quinta.** - En la comparación de la función renal del grupo con terapia anticoagulante y el grupo control, se evidencio que existe mayor mejoría en el grupo de terapia anticoagulante, la cual fue identificada al realizar la clasificación de los pacientes según la escala de RIFLE
- Sexta.** - Se ha evidenciado que la terapia anticoagulante ha tenido efectos positivos en cuanto a la disminución de la mortalidad y el acortamiento de la estancia hospitalaria.

RECOMENDACIONES

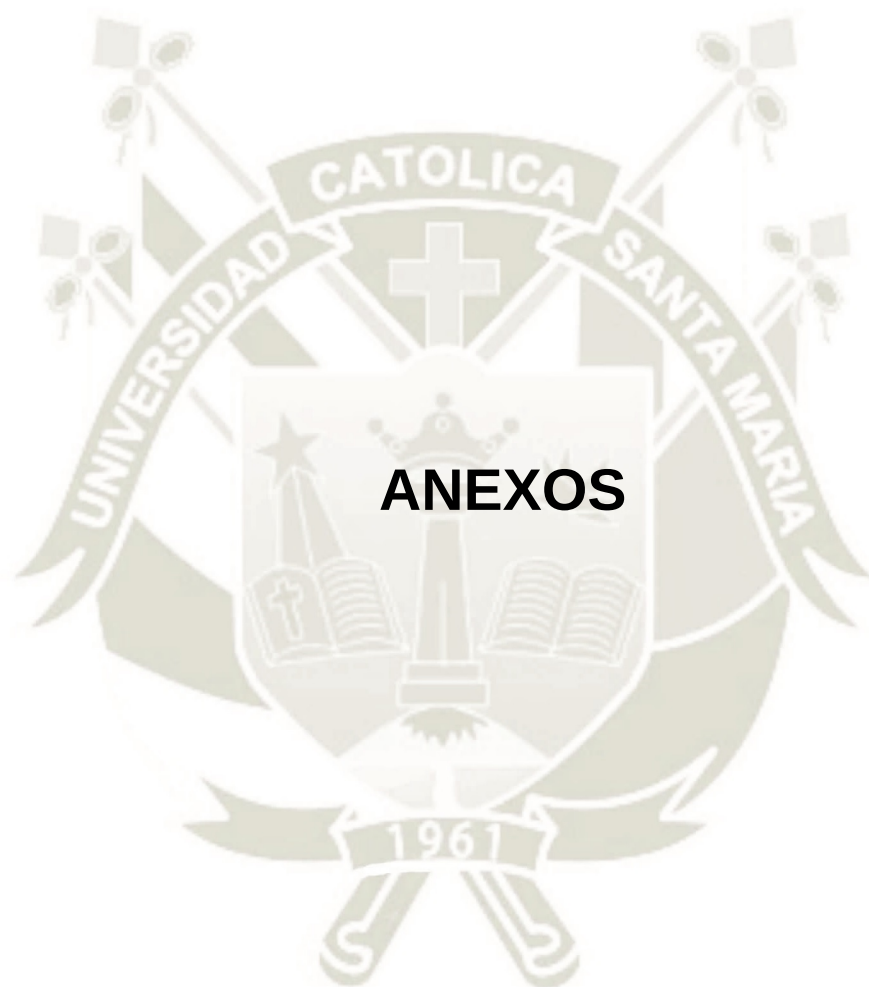
- 1) Se recomienda realizar más estudios de casos y controles en los tratamientos propuestos para el manejo de infección por COVID-19 para comprobar su eficacia.
- 2) Se sugiere llevar a cabo estudios de cohorte y realizar seguimiento a pacientes que hayan sobrevivido a la enfermedad y verificar la funcionalidad de los órganos principalmente: pulmonar, renal y cardíaca.
- 3) Se sugiere a alumnos e internos de medicina humana y demás profesionales de la salud, ejecutar investigaciones sobre la pandemia COVID – 19, aumentar la información que puede ser de utilidad para futuras generaciones y sacar la mejor información posible de cada estudio realizado.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

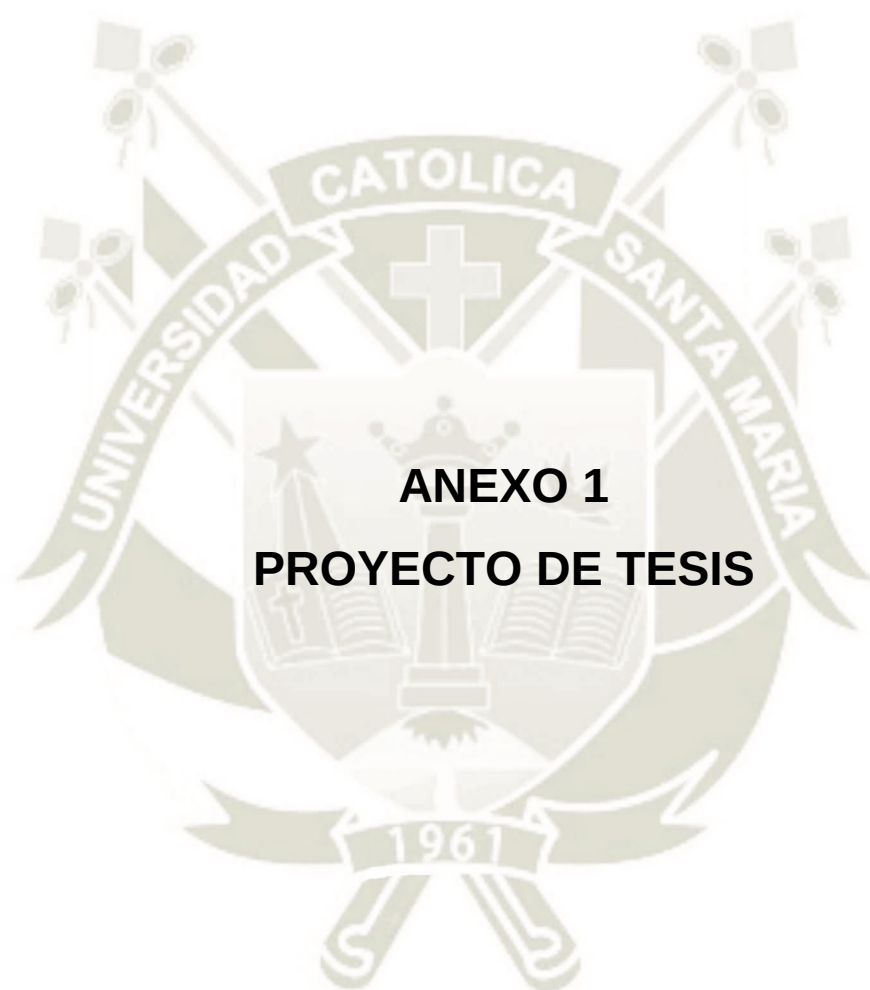
1. de Francisco AL, Ronco C. Insuficiencia renal aguda en la infección por Coronavirus Sars-Cov2 (COVID-19). Nefrología al día. 2021 ene 29.
2. Cummings MJ, Baldwin MR, Abrams D, Jacobson SD, Meyer BJ, Balough EM. Epidemiology, clinical course, and outcomes of critically ill adults with COVID-19 in New York City: a prospective cohort study. The Lancet. 2020; 395(10239): p. 1763-1770.
3. Abuabara-Franco E, Serpa-Díaz D, Leal-Martínez V, Pájaro-Galvis N, Correa-Guerrero J, Rico-Fontalvo J. Anticoagulación en pacientes con infección por SARS-CoV-2/COVID-19. Salud UIS. 2020; 52(4).
4. Weber DJ, Rutala WA, Fischer A. Emerging infectious diseases: Focus on infection control issues for novel coronaviruses (Severe Acute Respiratory Syndrome-CoV and Middle East Respiratory Syndrome-CoV), hemorrhagic fever viruses (Lassa and Ebola), and highly pathogenic avian influenza. Am J Infect Control. 2016; 44(5): p. 91-100.
5. Lu R, Zhao X, Li J, Niu P, Yang B, Wu H. Genomic characterisation and epidemiology of 2019 novel coronavirus: implications for virus origins and receptor binding. The Lancet. 2020; 395(10224): p. 565-574.
6. Mapa Covid-19. [Online].; 2021 [cited 2021 feb 26. Available from: https://www.univadis.es/covid-19-map?utm_source=medscape&utm_medium=partners&utm_campaign=covid19map&ecd=ban_mscp_covidmap_unicovid_link_mapES.
7. Cheng Y, Luo R, Wang X, Wang K, Zhang N, Zhang M. The incidence, risk factors, and prognosis of acute kidney injury in adult patients with coronavirus disease 2019. Clin J Am Soc Nephrol. 2020; 15(10): p. 1394-1402.
8. Chan L, Chaudhary K, Saha A, Chauhan K, Vaid A, Zhao S. Acute Kidney Injury in Hospitalized Patients with COVID-19. JASN. 2021; 32(1): p. 151-160.
9. Kellum JA, Olivier J, Mulligan G. Targeting acute kidney injury in COVID-19. Nephrology Dialysis Transplantation. 2020; 35(10): p. 1652-1662.

10. Hirsch JS, Ng JH, Ross DW, Sharma P, Shah HH, Barnett RL. Acute kidney injury in patients hospitalized with COVID-19. *Kidney Int.* 2020; 98(1): p. 209-218.
11. Del Pino MD, Salgueira M, Sanchez JE. Registro de la Sociedad Española de Nefrología sobre IRA en Covid-19. [Online].; 2020 [cited 23 feb 2021. Available from: <https://mailchi.mp/senefro/registro-epidemiologico-vhc-vhb-vih-1314774>.
12. Maceo-Sobrado E, Elias-Armas KS, Poll-Fernández A, Paumier-Galano E. Bases teóricas sobre la infección por coronavirus-2 en el sistema renal. *Revista Información Científica.* 2020; 99(3): p. 274-283.
13. Farkash EA, Wilson AM, Jentzen JM. Ultrastructural evidence for direct renal infection with SARS-CoV-2. *J Am Soc Nephrol.* 2020; 31(8): p. 1683-1687.
14. Couturier A, Ferlicot S, Chevalier K, Guillet M, Essig M, Jauréguiberry S. Indirect effects of severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 on the kidney in coronavirus disease patients. *Clin Kidney J.* 2020; 13(3): p. 347-353.
15. Carriazo S, Kanbay M, Ortiz A. Kidney disease and electrolytes in COVID-19: more than meets the eye. *Clinical Kidney Journal.* 2020; 13(3): p. 274-280.
16. Kormann R, Jacquot A, Alla A, Corbel A, Koszutski M, Voirin P. Coronavirus disease 2019: acute Fanconi syndrome precedes acute kidney injury. *Clinical kidney journal.* 2020; 13(3): p. 362-370.
17. Pan XW, Xu D, Zhang H, Zhou W, Wang LH, Cui XG. Identification of a potential mechanism of acute kidney injury during the COVID-19 outbreak: a study based on single-cell transcriptome analysis. *Intensive care medicine.* 2020; 46(6): p. 1114-1116.
18. Tang Y, Liu J, Zhang D, Xu Z, Ji J, Wen C. Cytokine storm in COVID-19: the current evidence and treatment strategies. *Frontiers in immunology.* 2020; 11: p. 1708.
19. Su H, Yang M, Wan C, Yi LX, Tang F, Zhu HY. Renal histopathological analysis of 26 postmortem findings of patients with COVID-19 in China. *Kidney international.* 2020; 98(1): p. 219-227.

20. Wichmann D, Sperhake JP, Lütgehetmann M, Steurer S, Edler C, Heinemann A. Autopsy findings and venous thromboembolism in patients with COVID-19: a prospective cohort study. *Ann Intern Med.* 2020; 173(4): p. 268-277.
21. Menter T, Haslbauer JD, Nienhold R, Savic S, Hopfer H, Deigendesch N. Postmortem examination of COVID- 19 patients reveals diffuse alveolar damage with severe capillary congestion and variegated findings in lungs and other organs suggesting vascular dysfunction. *Histopathology.* 2020; 77(2): p. 198-209.
22. Batlle D, Soler MJ, Sparks MA, Hiremath S, South AM, Welling PA, et al. Acute kidney injury in COVID-19: emerging evidence of a distinct pathophysiology. *Journal of the American Society of Nephrology.* 2020; 31(7): p. 1380-1383.
23. Ronco C, Reis T, Husain-Syed F. Management of acute kidney injury in patients with COVID-19. *The Lancet Respiratory Medicine.* 2020; 8: p. 738-42.
24. Ronco C, Navalesi P, Vincent JL. Coronavirus epidemic: preparing for extracorporeal organ support in intensive care. *Lancet Respir Med.* 2020; 9(3): p. 240-241.
25. Cáceres CC. Eficacia de la terapia anticoagulante en la sobrevida de pacientes portadores de insuficiencia respiratoria severa por infección por SARS-COV-2 en la unidad de cuidados intensivos del hospital COVID 19 Honorio Delgado Espinoza, Arequipa 2020: Proyecto para optar el título de médico cirujano, Facultad de Medicina de la Universidad Católica de Santa María; 2020.
26. Tarragón B, Valdenebro M, Serrano ML, Maroto A, Llópez-Carratalá MR, Ramos A. Fracaso renal agudo en pacientes hospitalizados por COVID-19. *Nefrología.* 2021; 41(1): p. 34-40.
27. Gallego S, Higuera J, Llorente B, Trascasa M, Molina R, Serrano C. Insuficiencia renal aguda en pacientes COVID-19 en ventilación mecánica. *Rev Chil Anest.* 2020; 49: p. 867-873.



ANEXOS



ANEXO 1
PROYECTO DE TESIS

Universidad Católica de Santa María
Facultad de Medicina Humana
Escuela Profesional de Medicina Humana



**EFICACIA DE LA TERAPIA ANTICOAGULANTE EN LA
MEJORA DE LA FUNCIÓN RENAL EN PACIENTES CON
INSUFICIENCIA RENAL AGUDA POR COVID-19, HOSPITAL
HONORIO DELGADO ESPINOZA, AREQUIPA 2020**

Proyecto de tesis presentado por el Bachiller:
Echegaray Escalante, Joao Pável
para optar el Título Profesional de
Médico Cirujano

Asesor:

Dr. Mendoza del Solar Chávez, Gonzalo

Arequipa – Perú
2021

I. PREÁMBULO

“La infección por SARS-CoV-2 puede afectar no solamente a los pulmones, sino a muchos otros órganos que expresan receptores de la Enzima Convertidora de Angiotensina (ECA)2 en el cuerpo, como piel, intestino, sistema nervioso o los riñones” (1).

“Se ha visto el desarrollo de insuficiencia renal aguda (IRA) secundaria a la infección por el virus de la COVID-19, sobre todo en pacientes con cuadros severos que requieren de hospitalización en Unidades de Cuidados Intensivos y oxigenoterapia con ventilación mecánica (2), y la falla renal se constituye en un marcador de gravedad de la enfermedad y un factor pronóstico negativo para la supervivencia (1). En casos severos cuando se ha desarrollado IRA, y se ha demostrado la formación de microtrombos sobre todo a nivel glomerular, se ha observado que la administración de anticoagulantes de bajo peso molecular como la enoxaparina contribuyen a mejorar la función renal y pulmonar, y por lo tanto el pronóstico” (3).

Por tal motivo surge el interés de realizar la presente investigación, que permitirá realizar recomendaciones acerca del manejo de la IRA secundaria a infección por SARS-CoV-2 en el contexto de esta pandemia que viene cursando una segunda ola y con expectativa de permanecer aun un largo tiempo en nuestro medio.

II. PLANTEAMIENTO TEÓRICO

2 Problema de investigación

2.1 Enunciado del Problema

¿Cuál es la eficacia de la terapia anticoagulante en la mejora de la función renal en pacientes con insuficiencia renal aguda por COVID-19 atendidos en el Hospital Honorio Delgado Espinoza, Arequipa 2020?

2.2 Descripción del Problema

3. Área del conocimiento

- Área general: Ciencias de la Salud
- Área específica: Medicina Humana
- Especialidad: Infectología - Nefrología
- Línea: Terapia anticoagulante en COVID-19

4. Análisis de Variables

Variable	Indicador	Unidad / Categoría	Escala
Variable independiente			
Grupo de estudio	Uso de anticoagulante	Con enoxaparina / Sin enoxaparina	Nominal
Variable dependiente			
Función renal	Escala RIFLE	Riesgo, Injuria, Fallo, Pérdida (Loss) o Insuf renal terminal (Ends stage)	Ordinal
Variables intervinientes			
Edad	Fecha de nacimiento	Años	De razón
Sexo	Caracteres sexuales secundarios	Masculino / Femenino	Nominal

Tiempo de enfermedad COVID	de	Fecha de inicio de síntomas	Días	De razón
Diagnóstico COVID-19	de	Forma de diagnóstico	Serológico, antigénico, molecular, imagenológico, clínico	Nominal
Severidad de la enfermedad		Valoración clínica de oxigenación y compromiso pulmonar	Leve, moderada, severa	Ordinal
Factores de riesgo	de	Comorbilidades asociadas	Hipertensión, diabetes, obesidad, cáncer, asma, otras	Nominal
Necesidad de diálisis	de	Uso de terapia dialítica	No, diálisis peritoneal, hemodiálisis	Nominal
Marcadores laboratoriales		Dímero D	ng/mL	De razón
		Tiempo de protrombina	Segundos	De razón
		PCR	mg/L	De razón
		Creatinina	mg/dL	De razón
		Proteinuria	mg/24 h	De razón
		Sedimento urinario	Hematuria Leucocituria Cilindruria Nitritos	Nominal
Tiempo de recuperación de función renal	de	Fecha de diagnóstico	Días	De razón
Complicaciones		Evolución adversa	Hemorragias, trombosis, muerte	Nominal

5. Interrogantes básicas

5. ¿Cuáles son las características clínicas de los pacientes con insuficiencia renal aguda por COVID-19 atendidos en el Hospital Honorio Delgado Espinoza, Arequipa 2020?
6. ¿Cómo es la función renal en pacientes con insuficiencia renal aguda por COVID-19 atendidos en el Hospital Honorio Delgado Espinoza, Arequipa 2020 que no recibieron terapia anticoagulante?
7. ¿Cómo es la función renal en pacientes con insuficiencia renal aguda por COVID-19 atendidos en el Hospital Honorio Delgado Espinoza, Arequipa 2020 que si recibieron terapia anticoagulante?
8. ¿Existen diferencias en la recuperación de la función renal en pacientes con insuficiencia renal aguda por COVID-19 atendidos en el Hospital Honorio Delgado Espinoza, Arequipa 2020 que recibieron terapia anticoagulante comparada con los que no la recibieron?

6. Tipo de investigación:

Es un estudio documental.

7. Nivel de investigación:

Se trata de una investigación observacional, retrospectiva, transversal.

2.3 Justificación del problema

El presente estudio busca comparar la recuperación de la función renal en pacientes con insuficiencia renal aguda por COVID-19 que fueron tratados con terapia anticoagulante. Dado que se trata de un cuadro de surgimiento reciente en el contexto de la pandemia de COVID-19, no hemos encontrado muchos estudios relacionados, por lo que la investigación planteada es **original**.

Tiene **relevancia científica** porque busca establecer la utilidad de la terapia anticoagulante en el contexto del conocimiento reciente de la fisiopatología del virus sobre la función de órganos que expresan receptores ECA y que son susceptibles al daño hipóxico. Tiene **relevancia práctica** porque permitirá identificar la utilidad de la aplicación de terapia anticoagulante en casos específicos de cuadros severos con compromiso de la función renal durante la infección por SARS-CoV-2. Tiene **relevancia social** porque beneficiará a grupos específicos de pacientes que desarrollan falla renal como consecuencia de la infección por el nuevo coronavirus.

El estudio es **contemporáneo** debido a la aparición de complicaciones renales durante la pandemia de COVID-19. Es **factible** de realizar por su diseño retrospectivo en el que se ha atendido gran cantidad de pacientes en una unidad especializada renal.

Satisface la **motivación personal** de realizar una investigación

relacionada a la infección por SARS-CoV-2 durante una época de pandemia.

Realizará además una importante **contribución académica** al generar nuevos conocimientos que servirán de fundamento para el desarrollo de estudios posteriores. Cumple las **políticas de investigación** de la universidad para la obtención del título profesional.



III MARCO CONCEPTUAL

4.1 Insuficiencia renal aguda asociada a COVID-19

4.1.1 Generalidades

“Se han producido eventos de infecciones por diversos agentes patógenos, en el siglo pasado, producto de una compleja interacción entre humanos y animales, y la evolución en las comunicaciones entre países y comunidades ha permitido la pronta transmisión de estos patógenos” (1). Como se ve en las pandemias, endemias y epidemias, descritas a lo largo del tiempo causadas por virus, bacterias entre las cuales se tienen representantes que algunas son precedentes del actual SARS – COV -2 como son: “el coronavirus del síndrome respiratorio agudo severo que fue el predecesor del actual, SARS – CoV en el año 2002 en la provincia de cantón en china y el síndrome distress respiratorio del Oriente Medio MERS - CoV, el virus que produce fiebre acompañado de eventos hemorrágicos que es el ébola en África Occidental y la gripe protagonista de la pandemia en el año 2009, la cual fue muy patógena (influenza aviar pandemia AH1N1) en China” (4).

“En el año 2019 en el mes de diciembre, en la ciudad de Wuhan, capital de la provincia de Hubei en el país de China, se registraron casos de pacientes con neumonía grave de etiología desconocida y a finales de diciembre se notificó la epidemia a la Organización Mundial de la Salud. En el mes de enero del año 2020 se identificó el virus como una nueva especie de coronavirus con >95% de

homología con un coronavirus de murciélago, sospechándose también como huésped intermediario el pangolín y >70% de similitud con el SARS-CoV1” (5).

La enfermedad conocida por ser provocada por un coronavirus y denominada COVID-19 “se diseminó por todo el mundo y se le dio nombre de pandemia por la OMS, desde entonces, y hasta hoy en día año 2021, se han reconocido más de 159 millones de casos en el mundo y más de 3.3 millones de fallecidos como se puede evidenciar en el mapa mundial de contagios COVID-19” (6). “como consecuencia de la pandemia y la veloz extensión de la infección obligó a un confinamiento en la mayoría de países, produciendo así una crisis económica sin precedentes y un esfuerzo acelerado por la obtención de protocolos de tratamiento y vacunas adecuadas” (1).

4.1.2 Epidemiología

La incidencia de lesión renal aguda en pacientes con infección COVID-19 “es muy variable dependiendo de la población estudiada. Se encontró una incidencia de LRA en pacientes con COVID-19 relativamente baja (3-9%) al principio de la pandemia” (7), pero se trató en investigaciones pequeñas, “en estudios prospectivos más completos es común encontrar pacientes severamente enfermos hospitalizados en unidad de cuidados intensivos que desarrollan lesión renal aguda” (2).

En la actualidad “se considera un indicador de severidad en la evolución de la enfermedad y a la vez un factor de riesgo para mortalidad” (1). En un estudio se analizó que: “los pacientes hospitalizados en la UCI que requerían diálisis, dentro de los resultados de los primeros estudios se indicó un 15%” (7). Al final

se detalló en los siguientes estudios “que la cantidad de pacientes hospitalizados que requerían terapia de reemplazo renal era un 29% a 30%” (2). En general, “se estima que el 9% de pacientes ingresados con COVID-19 requirieron este tratamiento” (8). El aumento de mortalidad “se asoció a la presentación de lesión renal aguda en el 45% de pacientes mientras que en aquellos que no presentaron lesión renal aguda fallecieron solo un 7%” (9).

En un artículo publicado en la sociedad de nefrología española hicieron un registro de pacientes que presentaban falla renal aguda por infección de Covid – 19, encontrando que “El 69 % eran varones que se ubicaban en una edad aproximada 69 años en los cuales se encontraron además diversas comorbilidades como hipertensión arterial en 71%, diabetes mellitus en 36%, enfermedad renal crónica en 31% y antecedentes cardiovasculares en 31% además en menor proporción también encontraron pacientes obesos en 34% y con patología oncológica, Enfermedad pulmonar obstructiva crónica y fumadores” (11).

También en el mismo estudio tomaron en cuenta datos analíticos como: “es el conteo de linfocitos, Proteína C reactiva, dímero D, ferritina e interleucina 6 encontrándose elevados los ya propuestos” (11).

Además, evaluaron la evolución de la falla renal aguda en estos pacientes, presentando así dos grupos uno tratado en UCI y el otro que no accedió a UCI: “el primer grupo que consta de pacientes jóvenes y con menos morbilidad que padecieron de infección severa y por lo tanto requerían manejo en unidad de cuidados intensivos, se observó que en estos pacientes la evolución de la falla renal fue más dificultosa que aparentemente apareció en el mismo instante en el

cual estos pacientes fueron ingresados a UCI, en estos casos el periodo de recuperación duro más de 3 semanas, al final 22% de estos pacientes terminaron recibiendo terapia de sustitución renal” (11). Al momento de evaluar el segundo grupo se vio que: “eran paciente mayores en al menos 15 años y con mayor número de comorbilidades, en este grupo el cuadro fue menos grave, no requerían de tratamientos adicionales en unidad de cuidados intensivos, sus parámetros laboratoriales estaban menos aumentados, en estos casos el cuadro de falla renal aguda apareció antes de los síntomas respiratorios, por lo menos 6 días antes y de estos solo un 12,3% terminaron recibiendo tratamiento sustitutivo renal y su tiempo de recuperación renal fue más corto con un promedio de 7 días, en cuanto a la mortalidad se concluyó que cerca del 50% de ambos grupos fallecieron, relacionando así la falla renal aguda con un mal pronóstico” (11).

En un estudio realizado en China se encontró que: “El registro de mortalidad que se dio en pacientes que estaban hospitalizados por infección Covid 19 y tenían como complicación la lesión renal aguda en los siguientes estadios 1,2 y 3 fue del 62%, 77% y 80%, respectivamente, en conclusión, la lesión renal aguda se asoció con alto riesgo de mortalidad intrahospitalaria” (7). La falla renal y los problemas metabólicos como la dislipidemia: “se asocian a la elevación de reactantes de fase aguda lo que provocan daño endotelial, lo que podría provocar un aumento de la mortalidad” (27).

4.1.3 Fisiopatología

Actualmente se conoce que la presencia de falla renal aguda agrava el pronóstico como lo afirma en un estudio realizado en Brasil el cual también indica que: “La fisiopatología, el cuadro clínico y el pronóstico en

los pacientes con esta complicación no está del todo dilucidada, ya que usualmente su presentación es más común en los pacientes que hayan padecido o actualmente presenten enfermedad renal crónica que probablemente con la infección de COVID – 19 se reagudice, también es común encontrar en pacientes con diabetes mellitus e hipertensión arterial sistémica, por lo que se debe evaluar de manera precisa el sistema renal para la prevención y control de esta complicación.” (12).

Hay eventos mencionados en la infección por coronavirus y tienen un orden cronológico de la siguiente manera: “el virus ingresa a la mucosa del alveolo, activa los macrófagos, los neumocitos tipo 2 y el endotelio produciendo de este modo un efecto conocido como liberación de citoquinas a partir de células inflamatorias que están en el torrente sanguíneo donde llegan los monocitos activados, también neutrófilos, cuyo objetivo es defender el alveolo pulmonar que está invadido por el virus, liberando a partir de esto enzimas en gran cantidad que dañan la extensión del epitelio funcional del alveolo al igual que el endotelio y ambos al estar dañados, les deja libre fácilmente el paso del líquido intravascular hacia el alveolo y produciendo un edema, el cual sería el mecanismo de la dificultad respiratoria, como resultado tenemos un alveolo lleno de líquido proveniente de la extravasación sanguínea acompañado de células inflamatorias que dañan la parte funcional del pulmón, generando necesidad de apoyo ventilatorio” (1).

Se sabe también que “cuando existe daño del endotelio, las plaquetas se adhieren a esas zonas lesionadas y se activan, por lo tanto, se da inicio a la cascada de las vías de la coagulación también, y esto llega a producir la

formación de microtrombos” (12). Entonces se puede afirmar, que hay 4 factores importantes en la fisiopatología de la enfermedad COVID - 19: “la tormenta de citoquinas, el síndrome de distress respiratorio, la activación de la coagulación y la microtrombosis” (12).

Parte de la fisiopatología y como afecta a órganos específicos se explica en que: “De manera similar a la infección producida por la cepa SARS- CoV en el año 2002 en cantón en el país de china, el virus posee una proteína pico, llamada spike, en el caso de la nueva cepa SARS- CoV- 2 esta proteína se adhiere a células del pulmón, riñón y corazón por medio del receptor de la enzima convertidora de angiotensina 2 , una vez que la proteína spike es activada y esta es seccionada por una proteína endotelial llamada proteasa transmembrana de la serina 2 codificada por el gen TMPRSS2, el paso siguiente es, que se permite el virus libere péptidos de fusión para que el virus mismo pueda atravesar las membranas celulares” (17).

Entonces esto logro dar a entender que: “la expresión conjunta de enzima convertidora de angiotensina 2 y la proteína transportadora de serina 2 (TMPRSS), es totalmente fundamental para que se pueda ejecutar el ingreso de esta nueva cepa SARS – CoV - 2 en las células blanco y además interviene en crear las condiciones adecuadas para que este virus sobreviva en las células humanas” (17).

Esta presencia de partes de la estructura del virus que se introdujeron en las células en especial en los podocitos, se ha asociado con: “el frecuente hallazgo

de proteinuria (60%) y hematuria (40%) en fases iniciales y también asociado con dos afectaciones renales específicas” (15).

Lesión a nivel de glomérulo renal: En cuanto a la afectación descrita en glomérulos se presenta: “como el colapso de una glomerulopatía esclerosante focal y segmentaria, la cual como su nombre lo dice sus efectos pueden causar la suspensión de la filtración en los glomérulos disminuyendo de esta manera TFG, la ya mencionada se trata de una lesión como la que se evidencia en pacientes con VIH, que se ha observado en raza afroamericana que se infectaron con SARS-CoV-2, portadores de genes de riesgo APOL 1, vinculados a los podocitos” (15).

Lesión a nivel de túbulo contorneado proximal: Se ha sospechado de una presentación similar a la que se describe en la afectación de túbulo contorneado proximal por Covid 19 este sería: “El síndrome de Fanconi en el cual se ha evidenciado proteinuria en rango no nefrótico en 88%, niveles de fosfatúria elevados en un 55% de casos, hiperuricosuria de igual manera en el 55% de casos estudiados y glucosuria normoglicémica en 30% y se ha relacionado por consiguiente con el desarrollo de lesión renal aguda expresada con aumento de creatinina y disminución de tasa de filtración glomerular” (16). Estos resultados laboratoriales son característicos de este síndrome los cuales se ha descrito: “desaparecen en la fase de recuperación” (16).

También en estos casos se ha descrito la posibilidad de que se haya presentado un Síndrome de secreción inadecuada de hormona antidiurética, se encontró que: “esta evidencia estuvo presente en casos previos con otras presentaciones de neumonía, ya que anteriormente como ahora se ha encontrado en exámenes

de electrolitos, el trastorno de hiponatremia, menor a 130 mmol/L de sodio en sangre, en aproximadamente el 8% de los pacientes con neumonía adquirida de la comunidad, y se comprobó que de estos, la mitad presentaban el síndrome de secreción inadecuada de hormona antidiurética” (15).

Se hace más objetiva la participación del virus afectando las diversas estructuras del riñón usualmente en casos graves, pero al momento sigue siendo un enigma cuáles serán los efectos que provocan la lesión renal aguda en casos leves y moderados de COVID-19. “Es fundamental llevar a cabo exámenes que identifiquen la presencia del virus en la muestra de orina, donde se ha encontrado resultados muy variados, no solo para conocer las estructuras afectadas en el riñón y los efectos causados por el virus, sino asimismo por tener un control epidemiológico y realizar pruebas de detección de los posibles contagios” (10).

Se han propuesto: “posibles mecanismos o vías del desarrollo de lesión renal aguda en pacientes que hayan hecho una reacción sistémica a la presencia de este virus, estos procesos son muy complejos y están asociados entre sí” (1).

- En el caso del shock hipovolémico con disminución de la cantidad de sangre que será filtrada por el glomérulo, se produce por varias causas posibles se mencionaran a continuación:
 - **Componente hemodinámico:** “En el que se producen baja perfusión por el riñón consecuencia de una disminución del volumen sanguíneo importante ya sea por efectos sistémicos como fiebre, sepsis viral y vasoplejia” (11).

- **Compromiso corazón derecho:** “Insuficiencia cardiaca derecha por la neumonía que está afectando la compliance pulmonar y por lo tanto la presión del corazón derecho y además la formación de microtrombos que son causa de un cor pulmonale agudo con aumento de la presión venosa renal y disminución de la tasa de filtración del glomérulo” (11).
- **Compromiso corazón izquierdo:** “Insuficiencia cardiaca izquierda por daño viral directo que lesiona los vasos sanguíneos donde también ocurren los efectos de la tormenta citoquímica” (11).
- Con respecto al daño que ejerce el virus directamente en el riñón existen dos propuestas en este caso: “La lesión renal aguda podría ser causada por la infección misma del virus, el cual se introduce a las células por medio de los receptores de la enzima Convertidora de angiotensina 2, la cual se expresan altamente en el riñón provocando una lesión en el túbulo de forma aguda, para ser más específico en el túbulo contorneado proximal en el cual se produce una descamación de su epitelio y próximamente una obstrucción tubular” (17). En la segunda propuesta se da el caso de que la lesión renal aguda en la infección por Covid-19 sea causada por: “un efecto citopático inducido por coronavirus o por la respuesta inflamatoria sistémica inducida es algo aún por determinar” (17). Al día de hoy se sabe que “los podocitos y las células del túbulo proximal son células objetivo para este tipo de coronavirus, lo que podría confirmar que la lesión renal sea producto de este efecto citopático sistémico provocado por el virus” (17).
- En cuanto a los efectos de la hipoxia tisular y tratamiento conjunto con ventilación mecánica: “El síndrome de distress respiratorio agudo también

puede causar hipoxia tisular de la médula del riñón, según los datos obtenidos en un estudio realizado en la ciudad de nueva york, en la mayoría de los casos, la insuficiencia renal aguda apareció conjuntamente con insuficiencia respiratoria severa que ameritaba que los pacientes reciban oxígeno en grandes volúmenes como se puede recibir solamente con ventilación mecánica y se evidencio que el 89,7% de los pacientes en ventilación mecánica presentaron lesión renal aguda a diferencia de lo que se vio en un 21,7% de los pacientes que no recibieron oxígeno por medio de ventilación mecánica” (10).

En este estudio se vio que: “se encontraron datos que llevan a pensar que la hipoxia tisular junto con la tormenta de citoquinas y en conjuntamente con situaciones de estrés como son la ventilación mecánica podrían provocar un daño severo del riñón ya que en el estudio se evidenció que un poco menos de la totalidad de pacientes que fueron diagnosticados con insuficiencia renal aguda habían requerido de terapia de reemplazo renal estando aun en ventilación mecánica” (10).

- En cuanto a la formación de microtrombos produciendo daño endotelial: “se encontraron lesiones características de microangiopatía trombótica (MAT), en una revisión de múltiples biopsias de endotelio de pacientes que murieron por la infección, en las cuales se encontró de forma variada rastros de hemolisis, en pacientes que podían o no presentar trombocitopenia” (19). Se planteó posibilidades en las que: “el virus que provoca esta enfermedad COVID-19 se acopla al receptor de enzima convertidor de angiotensina 2, logrando por medio de esta ingresar a las células para luego de aumentar su

replicación lo que provocaría un aumento de la movilización de defensas, al igual que factores de transmisión, moléculas de adhesión y por lo tanto también de citoquinas, lo cual favorecerá a un acoplamiento de células encargadas de la respuesta inflamatoria que después contribuyen a la destrucción del endotelio, con próxima adhesión y activación de plaquetas y por lo tanto el inicio de la cascada de coagulación que conlleva a formar coágulos en vasos sanguíneos de pequeño calibre” (20).

- En cuanto a síndrome de respuesta inflamatoria sistémica se menciona que: “una tormenta citocínica que está asociada a la extravasación de citocinas proinflamatorias, principalmente los interferones alfa y gamma se han asociado con el SARS letal y las interleucinas 6, 1, 1 beta, IFN y CXCL10 están en cantidades elevadas en sangre los cuales están relacionados con el SARS mortal, estas proteínas son secretadas principalmente por células dendríticas y macrófagos, lo que indica que la inmunidad innata juega un papel fundamental en el SARS letal” (18).

El descubrimiento de este mecanismo fisiopatológico de daño llamado la tormenta de citocinas: “se ha documentado desde inicios de la pandemia por SARS-CoV-2 y es consecuencia de la activación los macrófagos inducida por la invasión del virus acompañado de la liberación de interleucina 6, Interleucina 1, factor de necrosis tumoral alfa e IFN- gamma que conlleva a inflamación en las estructuras del riñón, aumento de la permeabilidad vascular, disminución de volumen sanguíneo y posteriormente provocando disminución de la tasa de filtración glomerular” (18).

Se ha descrito en artículos de manejo de insuficiencia renal en Covid 19 que: “el compromiso renal es frecuente en pacientes con esta infección, es característico de estos casos la presentación de aumento de niveles de proteína en orina al momento del ingreso hospitalario, mientras que la insuficiencia renal aguda, se produce frecuentemente en pacientes con cuadro severo o crítico sobretodo en etapas posteriores y esta lesión se reconoce como un marcador de falla multiorgánica y severidad de esta patología” (23). En los pacientes portadores sintomáticos de la infección por SARS CoV 2 se ha descubierto que: “la concentración plasmática de interleucina 6 se encuentra elevada por encima de valores normales en pacientes con síndrome de distress respiratorio agudo por lo que se intentó emplear anticuerpos monoclonales anti interleucina 6 como lo es el Tocilizumab en el tratamiento de la infección por Covid-19” (18). Hasta el momento no hay un consenso actual que mencione sea totalmente efectivo. Dentro de lo que si se afirma es que: “se ha comprobado una relación entre la afectación del pulmón y riñón asociada a este exceso de citoquinas, en el cual epitelio tubular renal lesionado estimula una regulación positiva de interleucina 6 y la lesión renal aguda, esto se ha hecho coparticipe con mayor permeabilidad intravascular” (18).

4.1.4 Cuadro Clínico

La enfermedad causada por SARS-CoV-2 tiene varias formas de presentación, desde un cuadro asintomático hasta un síndrome de distress respiratorio agudo y agregándosele falla multiorgánica. “La fiebre, tos, dolor de garganta, dolor de cabeza, fatiga, mialgia conjuntivitis, diarreas y

dificultad para respirar son síntomas comúnmente encontrados en esta patología, por lo tanto, son similares a otras enfermedades respiratorias” (1). En algunos pacientes, se ha visto que después de 7 días, la enfermedad puede progresar a un síndrome de condensación siendo más específico, neumonía adquirida en comunidad, síndrome de distress respiratorio y finalmente muerte, “esta evolución de la enfermedad se atribuye a un evento llamado tormenta de citoquinas inflamatorias” (1). Asimismo, se sabe que “el síntoma característico es la disnea suele presentarse en un promedio de 5 días después del contagio, motivo por el cual se hospitalizan los pacientes usualmente al 7mo día y en el octavo día aproximadamente se da la aparición del síndrome de distress respiratorio” (1). En unos estudios publicados “el 30 % de pacientes tuvo necesidad de ser trasladado a unidad de cuidados intensivos, presentaban lesión pulmonar, Síndrome de distress respiratorio del adulto, lesión renal aguda, falla cardíaca y shock distributivo probablemente provocado por la infección, además son las complicaciones más frecuentes encontradas” (1). También menciona dicha investigación que “recién a partir de los 15 a 21 días se presentaba recuperación paulatina de este cuadro patológico, teniendo así que 10 días fue el promedio de estancia hospitalaria en la que lograron recuperarse algunos pacientes” (1).

En pacientes que exceden los 65 años de edad y aquellos que presentan comorbilidades como hipertensión arterial, diabetes, inmunosupresión “tienen más probabilidad de presentar los efectos adversos más severos de esta enfermedad, llegando algunos hasta la muerte, teniendo así una tasa de mortalidad en pacientes adultos mayores hospitalizados que se ubicó entre el

4 y el 11% y una letalidad mundial que se estima varía entre el 2 y el 3%” (1).

La enfermedad por COVID 19 “produce principalmente enfermedades respiratorias agudas, que en los exámenes radiológicos se presenta como neumonía con patrón intersticial y alveolar, sin embargo dicha enfermedad no se limita a pulmón sino que también puede afectar la funcionalidad de múltiples órganos y sistemas, como lo es el cardiovascular, aparato gastrointestinal, células contenidas en la sangre, sistema renal y su control sobre equilibrio hidroelectrolítico y el sistema nervioso central y periférico” (1).

Para conocer más sobre las manifestaciones clínicas de la nueva cepa SARS – CoV- 2, es importante reconocer los síntomas que ya causaba su predecesor en el año 2002, los cuales eran: “el cuadro clínico empieza con fiebre alta cuantificando la temperatura mayor a 38 grados centígrados, incluyó cefalea y mialgias, junto con estos síntomas algunos pacientes padecían síntomas y signos respiratorios de evolución favorable y después de 1 semana aproximadamente, la mayoría de los pacientes se les añadió el síntoma de tos seca, también manifestaron diarrea la cual estuvo presente en casi el 20 % de los casos totales” (4).

En la actualidad con la aparición de la nueva cepa SARS – CoV – 2 se llevó a cabo investigaciones en la ciudad de Nueva York las cuales nos indica que los síntomas más importantes y más frecuentes encontrados en los pacientes son: “dificultad respiratoria en el 74% de pacientes estudiados, fiebre cuantificada en más de 38 grados de temperatura presentaron el 73%, tos caracterizada por

ser seca sin secreciones en un 66%, mialgias en 26%, diarrea sin demás características en el 12% de pacientes, rinorrea en el inicio en el 7% de casos estudiados, dolor de garganta en 6% y finalmente cefalea en un 4% de esta población estudiada” (2).

En cuanto a signos vitales evaluados en la hospitalización se encontraron que: “el aumento de temperatura se evidencio en el 71%, taquicardia en el 20 % de pacientes, taquipnea se observó en el 6%, presión arterial elevada en 29% de los casos, disminución de la saturación de oxígeno por debajo de 90% en el 10% de pacientes estudiados, del total 9 % presentaron estado mental alterado” (2).

4.1.5 Exámenes de laboratorio

Acompañado de la clínica se realizaron exámenes de laboratorio que salieron alterados, los cuales son: “recuento de linfocitos disminuido, recuento plaquetario con leve depleción, perfil de coagulación alterado, niveles de enzimas hepáticas aumentados en el examen bioquímico sanguíneo” (4).

Dentro de los exámenes de laboratorio que se presentan alterados en esta enfermedad se menciona: “que en cuanto a valores bioquímicos y biomarcadores hay disminución del recuento de glóbulos blancos, resaltando la linfopenia fue común, aumento de lactato, elevación de creatinina en sangre, aumento de proteinuria y por lo tanto elevación de la misma en la concentración de orina de 24 horas, también se encontraron leve elevación de nivel de aspartato aminotransferasa, dentro de otros exámenes se tuvo concentraciones elevadas de interleucina 6, dímero D, proteína C reactiva, ferritina, procalcitonina y troponina T cardiaca de alta sensibilidad” (2).

4.1.6 Anatomía Patológica en la Lesión Renal Aguda por COVID-19

Al examen macroscópico previo al estudio de anatomía patológica se evidencio: “que varios pacientes en la necropsia se les encontraba signos de haber presentado coagulación vascular diseminada, en el examen histopatológico ya se logró evidenciar daño tubular agudo en 3 de las 17 biopsias renales que realizaron, caracterizado por estrechez de túbulo renal y atrofia del epitelio tubular acompañado con edema del intersticio, además se encontraron cambios crónicos como arteriosclerosis, fibrosis de la capa íntima de las arterias, cicatrices parte del envejecimiento también fueron mayormente encontradas, además de pacientes con aparente nefropatía diabética en 2 de 17 biopsias renales, en cuanto a hallazgos de microscopia electrónica de transmisión se evidencio señales de inflamación y activación en podocitos, células endoteliales y células del epitelio del túbulo contorneado proximal, además también dentro de los podocitos se encontró partículas aparentemente pertenecientes al virus con medidas de 7 a 110 nanómetros aproximadamente contenidas en vesículas” (21).

En cuanto a la clínica por falla renal se encontró una investigación en España en el que se muestra que: “la presentación clínica de la falla renal aguda era variada, solo 3 de los pacientes estudiados (7,3%) fueron asociados a enfermedades glomerulares, se detectó un caso de nefropatía lúpica y 2 casos de microangiopatía trombótica, siendo estos últimos cuadros inherentes a la fisiopatología renal descrita por la infección por SARS-CoV-2” (26). Además, se afirma que “tanto la proteinuria en rango no nefrótico como la

hematuria se han descrito como factores de riesgo asociados a mayor mortalidad hospitalaria en estos pacientes” (26).

En la microscopía óptica se encontró: “en los túbulos proximales se evidenciaron formación de vacuolas, que se ubicaban en los túbulos contorneados proximales con numerosas matrices virales en el espacio intracelular, los cuales median aproximadamente 76 μ m de diámetro y presentaban en su envoltura se observaba picos densos que daban la forma de una corona y estas estaban envueltos en vesículas que estaban contenidas en las mencionadas vacuolas” (13).

4.1.7 Tratamiento

En la infección por COVID – 19 existen etapas que nos van a guiar para dar un tratamiento adecuado: “En la primera etapa el virus ingresa a la mucosa del tracto respiratorio causando síntomas similares a una gripe, junto con fiebre, tos seca y malestar general, por lo que la terapéutica utilizada en estos casos leves es solo manejo sintomático y en esta etapa se debe prevenir la evolución de la enfermedad hacia la severidad” (25). Después “en la segunda etapa o también llamada moderada se desarrolla un cuadro de neumonía la cual puede causar dificultad respiratoria leve, moderada o severa, en estos casos la terapia más correcta es aplicar medidas de apoyo respiratorio (oxígeno) y terapias antivirales que sean adecuadas y comprobadas mediante ensayos clínicos aleatorizados” (25). En cuanto a la tercera etapa se sabe que “se muestra como un síndrome de respuesta inflamatoria sistémica elevada y extrapulmonar en la cual se puede presentar shock, insuficiencia circulatoria, síndrome de distress respiratorio e incluso puede llegar a afectar a diversos

órganos, para esta etapa se propuso tratamiento con agentes inmunomoduladores como los corticoesteroides, inhibidores de interleucina 1 como la ankirina y de interleucina 6 como el Tocilizumab” (25).

En cuanto a oxigenación existen varias formas de brindar apoyo ventilatorio como son: “mascarilla facial de oxígeno, oxigenoterapia por cánula binasal de alto flujo, ventilación no invasiva, ventilación mecánica invasiva y otras terapias avanzadas para la insuficiencia respiratoria aguda, como la oxigenación por membrana extracorpórea, ventilación en decúbito prono” (2). De estas distintas maneras de soporte respiratorio se sugiere comenzar por: “cánula binasal de alto flujo en pacientes que tengan saturación de oxígeno menos de 93%, PaO_2/FiO_2 menor a 300 mmHg, y taquipnea mayor a 25 respiraciones por minuto” (25).

En el caso de uso de terapia anticoagulante conoce que: “Las recomendaciones acerca de la anticoagulación en pacientes con COVID-19 hospitalizados son que no exista contraindicaciones para su aplicación como es la presencia de sangrado activo o recuento de plaquetas, se presenta como indicaciones de este tratamiento la TVP, TEP, embolias arteriales y CID o casos en los que se presenten eventos isquémicos graves, también la elevación aislada del dímero D elevado en 6 veces su valor normal, junto con la alteración de otras pruebas de laboratorio” (25).

4.1.8 Tratamiento Sustitutivo Renal

Cuando el tratamiento conservador falla en cuanto a la protección renal, se tiene como alternativa: “las técnicas de reemplazo de la función renal sobretodo en pacientes que presentaron aumento de volumen y que también

desarrollaron hipoxemia refractaria, en estos casos de insuficiencia renal aguda asociada a infección por Covid - 19 es importante un pronto inicio de terapias extracorpóreas para de esta manera evitar que la enfermedad progrese a etapas más avanzadas y en paciente que presenten temperatura corporal inestable, la utilización, continua de terapias de reemplazo renal son la mejor indicación” (23).

La lesión renal aguda en estos pacientes “puede resultar como consecuencia de un síndrome inflamatorio sistémico que afecta la función combinada del aparato cardiovascular y renal, por lo que en estos casos se recomienda terapias continuas de reemplazo renal mediante hemofiltración y hemodiálisis los cuales pueden contribuir a la mejora de la insuficiencia orgánica” (24).

Para realizar la terapia de sustitución renal se recomienda: “canular una vía en la vena yugular derecha, para después colocarse citrato regional como opción de anticoagulación más eficaz en estos casos, ya que en la enfermedad causada por Covid -19 por medio de inflamación sistémica puede provocar un estado de hipercoagulabilidad; en caso se decida utilizar otras técnicas extracorpóreas como es el caso del ECMO para oxigenación de la sangre, este debe estar separado de la vía utilizada para la terapia de reemplazo renal ya que juntarlas podría provocar coágulos o embolia gaseosa” (23).

4.1.9 Prevención de la lesión renal aguda asociada al COVID-19

Como sabemos las consecuencias hemodinámicas inducidos por ventilación mecánica y los producidos por citoquinas dañan el correcto funcionamiento renal, por lo que: “Se ha indicado que evitar agentes con potencial daño al riñón, control regular de los niveles de creatinina en sangre y en orina al igual

que la diuresis diaria junto a con la vigilancia hemodinámica, estas son unas de las recomendaciones aún en proceso de validación para el cuidado del riñón en pacientes con COVID-19, También se debe tener en cuenta el control de la cantidad de volumen y presión que se ejerce durante la ventilación mecánica con verificación de un correcto funcionamiento pulmonar lo cual reduce los riesgos de progresión de la LRA en estos pacientes” (23).

En cuanto a prevención de falla renal y un mejor manejo del equilibrio hidroelectrolítico se ha planteado que “en estos casos de lesión renal aguda producida por la enfermedad misma o por los tratamientos a los que se someten los pacientes, por lo tanto se tiene una estrategia la cual menciona como meta restaurar el volumen adecuado para evitar el exceso de volumen y reducir la probabilidad de provocar un edema pulmonar, por consiguiente, sobrecarga de ventrículo derecho, congestión y finalmente Lesión renal aguda; así también se propone evitar la reducción del volumen que se encuentra en pacientes con infección COVID-19 que ingresan en estado de deshidratación y no son hidratados hasta el momento en el que llegan al hospital, también se debe tener cuidado cuando se utiliza métodos de manejo de la respiración a presión positiva al final de la espiración (PEEP), que con el paso del tiempo pueden alterar el gasto cardiaco en presencia de deshidratación, es de necesidad añadir nuevos marcadores de función renal en futuros estudios para poder evaluar y obtener datos predictores y de tratamiento de insuficiencia renal aguda” (23).

IV REVISIÓN DE ANTECEDENTES INVESTIGATIVOS

A nivel local y nacional

No se ha encontrado investigaciones culminadas relacionadas, salvo un proyecto de postgrado aún no ejecutado.

4.2 **Autor:** “Cáceres Obada, Claudia Cecilia” (25).

Título: “Eficacia de la terapia anticoagulante en la sobrevida de pacientes portadores de insuficiencia respiratoria severa por infección por SARS-COV-2 en la unidad de cuidados intensivos del hospital COVID 19 Honorio Delgado Espinoza, Arequipa 2020” (25).

Fuente: “Proyecto de pregrado para optar el título de médico cirujano, Facultad de Medicina de la Universidad Católica de Santa María” (25).

Resumen: “El presente estudio busca determinar la eficacia de la terapia anticoagulante en la sobrevida de pacientes portadores de insuficiencia respiratoria severa por infección por SARS-CoV-2 en la Unidad de Cuidados Intensivos (UCI) del Hospital COVID-19 Honorio Delgado Espinoza, Arequipa 2020. Se formarán dos grupos de pacientes: aquellos que durante la pandemia

por SARS-CoV-2 no hayan recibido tratamiento anticoagulante como parte del manejo en la UCI, y aquellos que acepten recibir el anticoagulante como parte de la terapia. En ambos grupos se hará seguimiento hasta el alta para valorar la sobrevida y el tiempo de hospitalización, así como la necesidad de terapia de soporte con oxígeno. Se realizará análisis de datos mediante pruebas de comparación entre grupos independientes, con cálculo de chi cuadrado para variables categóricas y t de Student para variables numéricas de distribución normal, caso contrario se empleará la prueba de Mann-Whitney. Los resultados de la presente investigación contribuirán a establecer la eficacia de la terapia anticoagulantes como forma de tratamiento en casos con COVID-19 severos que requieren de hospitalización en UCI” (25).

A nivel internacional

4.3 **Autor:** “Chan L, Chaudhary K, Saha A, Chauhan K, Vaid A, Zhao S” (8).

Título: “Daño renal agudo en pacientes hospitalizados con COVID-19 (*Acute Kidney Injury in Hospitalized Patients with COVID-19*)” (8).

Fuente: “JASN January 2021, 32 (1) 151-160” (8).

Resumen: “Este estudio observacional retrospectivo involucró una revisión de datos de historias clínicas electrónicas de pacientes de 18 años o más con COVID-19 confirmado por laboratorio ingresados en el Sistema de Salud Mount Sinai del 27 de febrero al 30 de mayo de 2020. Se describe la frecuencia de LRA (lesión renal aguda) y requerimiento de diálisis, recuperación de LRA y odds ratios ajustados (ORa) con mortalidad. De 3993 pacientes hospitalizados con COVID-19, la IRA ocurrió en 1835 (46%) pacientes; 347 (19%) de los pacientes con LRA requirieron diálisis. Las proporciones con LRA en estadios 1, 2 o 3

fueron 39%, 19% y 42%, respectivamente. Un total de 976 (24%) pacientes ingresaron en cuidados intensivos y 745 (76%) experimentaron LRA. De los 435 pacientes con LRA y estudios de orina, el 84% tenía proteinuria, el 81% hematuria y el 60% leucocituria. Los predictores independientes de IRA grave fueron ERC, varones y mayor potasio sérico al ingreso. La mortalidad intrahospitalaria fue del 50% entre los pacientes con AKI frente al 8% entre los que no tenían AKI (ORa, 9,2; intervalo de confianza del 95%, 7,5 a 11,3). De los sobrevivientes con LRA que fueron dados de alta, el 35% no se había recuperado a la función renal basal en el momento del alta. Otros 28 de 77 (36%) pacientes que no habían recuperado la función renal al alta lo hicieron durante el seguimiento posthospitalario. Se concluye que la LRA es común entre los pacientes hospitalizados con COVID-19 y se asocia con una alta mortalidad. De todos los pacientes con LRA, solo el 30% sobrevivió con recuperación de la función renal en el momento del alta” (8).

4.4 Autor: “Tarragón B, Valdenebro M, Serrano ML, Maroto A, Llópez-Carratalá MR, Ramos A” (26).

Título: “Fracaso renal agudo en pacientes hospitalizados por COVID-19” (26).

Fuente: “Nefrología. 2021; 41(1): p. 34-40” (26).

Resumen: “Este es un estudio observacional prospectivo de todos los casos que ingresaron por COVID-19 entre el 6 de marzo y el 12 de mayo de 2020 y requirieron atención por Nefrología. Se recogieron datos clínicos y analíticos de características basales, y la evolución de la COVID-19 y del FRA. Se analizaron 41 pacientes con una edad media de 66,8 años (DE 2,1), el 90,2% varones, y con enfermedad renal crónica previa en el 36,6%. El 56,1% presentaron neumonía

grave o síndrome de distrés respiratorio agudo y el 31,7% requirió ingreso en UCI. El FRA fue de etiología prerrenal en el 61%, necrosis tubular aguda en contexto de sepsis en el 24,4%, glomerular en el 7,3% y por toxicidad tubular en el 7,3%. Se registró proteinuria en el 88,9% y hematuria en el 79,4%. El 48,8% de los pacientes requirió terapia de sustitución renal. La mediana de estancia fue de 12 días (RIC 9-23), y el 22% fallecieron. Los pacientes que desarrollaron FRA durante el ingreso presentaron valores más altos de proteína C reactiva, LDH y dímero-D, una afectación pulmonar más grave, más necesidad de ingreso en UCI, más tratamiento con lopinavir/ritonavir y fármacos biológicos, y mayor necesidad de terapia de sustitución renal. Se concluye que la hipovolemia y la deshidratación son una causa frecuente de FRA en pacientes con COVID-19. Aquellos que desarrollan FRA intrahospitalario presentan un perfil de peor pronóstico respiratorio, analítico y renal. Creemos que la monitorización de marcadores renales, así como el manejo individualizado de la volemia, pueden ser determinantes para prevenir el FRA” (26).

4.5 **Autor:** “Gallego S, Higuera J, Llorente B, Trascasa M, Molina R, Serrano C.” (27).

Título: “Insuficiencia renal aguda en pacientes COVID-19 en ventilación mecánica” (27).

Fuente: “Rev Chil Anest 2020; 49: 867-873” (27).

Resumen: “Estudio observacional retrospectivo realizado en la unidad de cuidados intensivos de un Hospital Universitario durante la pandemia de COVID-19. Se analizaron pacientes ingresados en UCI con el diagnóstico de insuficiencia respiratoria por neumonía COVID-19 entre el 3/6/2020 y el

21/4/2020. Se analizaron datos demográficos (edad, sexo), APACHE II, comorbilidades, datos analíticos (ferritina, bilirrubina total), tiempo de estancia, tratamientos administrados (ventilación mecánica, relajante muscular, fármacos vasoactivos, pronó) y su asociación con insuficiencia renal aguda. Resultados: 67 pacientes recibieron tratamiento completo en nuestro hospital. Duración de la estancia (días) $14,1 \pm 10$, edad media 60 años, APACHE II $14,3 \pm 5,2$, 67,2% varones. Valor medio máximo de creatinina (mg/dl) $1,48 \pm 1,26$, valor medio máximo de ferritina (ng/ml) 2.310 ± 3.322 , valor medio máximo de bilirrubina total (mg/dl) $2 \pm 2,2$. El 100% de los pacientes requirió ventilación mecánica. El 65,7% en decúbito pronó, el 74,6% bloqueantes neuromusculares y el 98,5% requirieron fármacos vasoactivos. Estableciendo la insuficiencia renal como valores de creatinina superiores a 1,2 mg/dl, los pacientes con creatinina máxima superior a 1,2 mg/dl presentaron valores medios de bilirrubina y ferritina superiores a aquellos con valores menores a 1,2 mg/dl, de forma estadísticamente significativa. La presencia de fallo renal, también se asoció de forma estadísticamente significativa al sexo hombre, la presencia de dislipidemia como antecedente personal de interés y a la mortalidad” (27).

V Objetivos.

5.1 General

Establecer la eficacia de la terapia anticoagulante en la mejora de la función renal en pacientes con insuficiencia renal aguda por COVID-19 atendidos en el Hospital Honorio Delgado Espinoza, Arequipa 2020.

5.2 Específicos

1. Describir las características clínicas de los pacientes con insuficiencia renal aguda por COVID-19 atendidos en el Hospital Honorio Delgado Espinoza, Arequipa 2020.
2. Identificar la función renal en pacientes con insuficiencia renal aguda por COVID-19 atendidos en el Hospital Honorio Delgado Espinoza, Arequipa 2020 que no recibieron terapia anticoagulante
3. Describir la función renal en pacientes con insuficiencia renal aguda por COVID-19 atendidos en el Hospital Honorio Delgado Espinoza, Arequipa 2020 que sí recibieron terapia anticoagulante.
4. Comparar la recuperación de la función renal en pacientes con insuficiencia renal aguda por COVID-19 atendidos en el Hospital Honorio Delgado Espinoza, Arequipa 2020 que recibieron terapia anticoagulante en relación a los que no la recibieron.

V Hipótesis

Es probable que exista una mejor y más rápida recuperación de la función renal en pacientes con insuficiencia renal aguda por COVID-19 atendidos en el Hospital Honorio Delgado Espinoza, Arequipa 2020 que recibieron terapia anticoagulante comparada con los que no la recibieron.

VI PLANTEAMIENTO OPERACIONAL

1. Técnicas, instrumentos y materiales de verificación

Técnicas: En la presente investigación se aplicará la técnica de la revisión documentaria.

Instrumentos: El instrumento que se utilizará consistirá en una ficha de recolección de datos (Anexo 1).

Materiales:

- Fichas de investigación
- Material de escritorio
- Computadora personal con programas de procesamiento de textos, bases de datos y estadísticos.

2. Campo de verificación

2.1. Ubicación espacial: La presente investigación se realizará en el Servicio de Medicina Interna del Hospital Honorio Delgado Espinoza de Arequipa.

2.2. Ubicación temporal: El estudio se realizará en forma histórica durante el año 2020.

2.3. Unidades de estudio: Pacientes hospitalizados en servicio de medicina interna del Hospital Honorio Delgado Espinoza

2.4. Población: Historias clínicas de pacientes con insuficiencia renal aguda por COVID-19 atendidos en el Hospital Honorio Delgado Espinoza durante el periodo de estudio.

Muestra: se dividirá a los pacientes en dos grupos de estudio; aquellos que recibieron enoxaparina como terapia anticoagulante (grupo de tratamiento) y los que no lo recibieron (grupo control). Además, los integrantes de la muestra deberán cumplir los criterios de selección.

Criterios de selección:

- ♦ **Criterios de Inclusión**

- Pacientes mayores de edad
- De ambos sexos
- Diagnóstico de insuficiencia renal aguda asociada a COVID-19

- ♦ **Criterios de Exclusión**

- Paciente portador de enfermedad renal crónica preexistente
- Historias clínicas incompletas

3. Estrategia de Recolección de datos

3.1. Organización

Se solicitará autorización a la dirección del Hospital Honorio Delgado Espinoza para obtener la autorización para la realización del estudio.

Se buscarán los registros de atenciones de pacientes con COVID-19 que tengan diagnóstico de insuficiencia renal, sea atendidos por interconsulta u hospitalizados en el servicio de medicina interna. Con los datos de nombre y/o número de historia clínica se realizará la búsqueda de las historias clínicas y se verificará que cumplan los criterios de selección y se registrarán las variables en una ficha de recolección de datos (Anexo 1).

3.2. Recursos

a) Humanos

- Investigador
- Asesor.

b) Materiales

- Fichas de investigación
- Material de escritorio
- Computadora personal con programas de procesamiento de textos, bases de datos y estadísticos.

c) Financieros

- Autofinanciado

3.3. Validación de los instrumentos

La ficha de recolección de datos (Anexo 1) es una ficha para obtener información, por lo que no se requiere de validación.

3.4. Criterios para manejo de resultados

a) Plan de Procesamiento

Los datos registrados en el Anexo 1 serán luego codificados y tabulados para su análisis e interpretación.

b) Plan de Clasificación:

Se empleará una matriz de sistematización de datos en la que se transcribieron los datos obtenidos en cada Ficha para facilitar su uso. La matriz fue diseñada en una hoja de cálculo electrónica (Excel 2019).

c) Plan de Codificación:

Se procederá a la codificación de los datos que contenían indicadores en la escala continua y categórica para facilitar el ingreso de datos.

d) Plan de Recuento.

El recuento de los datos será electrónico, en base a la matriz diseñada en la hoja de cálculo.

e) Plan de análisis

Se empleará estadística descriptiva con medidas de tendencia central (promedio) y de dispersión (rango, desviación estándar) para variables continuas; las variables categóricas se presentarán como frecuencias. Se empleará estadística inferencial: con prueba de independencia chi cuadrado para asociación de variables cualitativas, y con prueba t de Student para comparación de variables cuantitativas entre los grupos de estudio. Para el análisis de datos se empleará la hoja de cálculo de Excel 2019 con su complemento analítico y el paquete SPSSv.24.0.

VII Cronograma de Trabajo

Actividades	Febrero 2021				Marzo 2021				Abril 2021			
	1	2	3	4	1	2	3	4	1	2	3	4
1. Elección del tema												
2. Revisión bibliográfica												
3. Aprobación del proyecto												
4. Ejecución												
5. Análisis e interpretación												
6. Informe final												

Fecha de inicio: 01 de febrero 2021

Fecha probable de término: 10 de abril 2021

VIII Referencias bibliográficas

1. de Francisco AL, Ronco C. Insuficiencia renal aguda en la infección por Coronavirus Sars-Cov2 (COVID-19). Nefrología al día. 2021 ene 29.
2. Cummings MJ, Baldwin MR, Abrams D, Jacobson SD, Meyer BJ, Balough EM. Epidemiology, clinical course, and outcomes of critically ill adults with COVID-19 in New York City: a prospective cohort study. The Lancet. 2020; 395(10239): p. 1763-1770.
3. Abuabara-Franco E, Serpa-Díaz D, Leal-Martínez V, Pájaro-Galvis N, Correa-Guerrero J, Rico-Fontalvo J. Anticoagulación en pacientes con infección por SARS-CoV-2/COVID-19. Salud UIS. 2020; 52(4).
4. Weber DJ, Rutala WA, Fischer A. Emerging infectious diseases: Focus on infection control issues for novel coronaviruses (Severe Acute Respiratory Syndrome-CoV and Middle East Respiratory Syndrome-CoV), hemorrhagic fever viruses (Lassa and Ebola), and highly pathogenic avian influenza. Am J Infect Control. 2016; 44(5): p. 91-100.
5. Lu R, Zhao X, Li J, Niu P, Yang B, Wu H. Genomic characterisation and epidemiology of 2019 novel coronavirus: implications for virus origins and receptor binding. The Lancet. 2020; 395(10224): p. 565-574.
6. Mapa Covid-19. [Online].; 2021 [cited 2021 feb 26. Available from: https://www.univadis.es/covid-19-map?utm_source=medscape&utm_medium=partners&utm_campaign=covid19map&ecd=ban_mscp_covidmap_unicovid_link_mapES.
7. Cheng Y, Luo R, Wang X, Wang K, Zhang N, Zhang M. The incidence, risk factors, and prognosis of acute kidney injury in adult patients with coronavirus disease 2019. Clin J Am Soc Nephrol. 2020; 15(10): p. 1394-1402.
8. Chan L, Chaudhary K, Saha A, Chauhan K, Vaid A, Zhao S. Acute Kidney Injury in Hospitalized Patients with COVID-19. JASN. 2021; 32(1): p. 151-160.
9. Kellum JA, Olivier J, Mulligan G. Targeting acute kidney injury in COVID-19. Nephrology Dialysis Transplantation. 2020; 35(10): p. 1652-1662.

10. Hirsch JS, Ng JH, Ross DW, Sharma P, Shah HH, Barnett RL. Acute kidney injury in patients hospitalized with COVID-19. *Kidney Int.* 2020; 98(1): p. 209-218.
11. Del Pino MD, Salgueira M, Sanchez JE. Registro de la Sociedad Española de Nefrología sobre IRA en Covid-19. [Online].; 2020 [cited 23 feb 2021. Available from: <https://mailchi.mp/senefro/registro-epidemiologico-vhc-vhb-vih-1314774>.
12. Maceo-Sobrado E, Elias-Armas KS, Poll-Fernández A, Paumier-Galano E. Bases teóricas sobre la infección por coronavirus-2 en el sistema renal. *Revista Información Científica.* 2020; 99(3): p. 274-283.
13. Farkash EA, Wilson AM, Jentzen JM. Ultrastructural evidence for direct renal infection with SARS-CoV-2. *J Am Soc Nephrol.* 2020; 31(8): p. 1683-1687.
14. Couturier A, Ferlicot S, Chevalier K, Guillet M, Essig M, Jauréguiberry S. Indirect effects of severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 on the kidney in coronavirus disease patients. *Clin Kidney J.* 2020; 13(3): p. 347-353.
15. Carriazo S, Kanbay M, Ortiz A. Kidney disease and electrolytes in COVID-19: more than meets the eye. *Clinical Kidney Journal.* 2020; 13(3): p. 274-280.
16. Kormann R, Jacquot A, Alla A, Corbel A, Koszutski M, Voirin P. Coronavirus disease 2019: acute Fanconi syndrome precedes acute kidney injury. *Clinical kidney journal.* 2020; 13(3): p. 362-370.
17. Pan XW, Xu D, Zhang H, Zhou W, Wang LH, Cui XG. Identification of a potential mechanism of acute kidney injury during the COVID-19 outbreak: a study based on single-cell transcriptome analysis. *Intensive care medicine.* 2020; 46(6): p. 1114-1116.
18. Tang Y, Liu J, Zhang D, Xu Z, Ji J, Wen C. Cytokine storm in COVID-19: the current evidence and treatment strategies. *Frontiers in immunology.* 2020; 11: p. 1708.
19. Su H, Yang M, Wan C, Yi LX, Tang F, Zhu HY. Renal histopathological analysis of 26 postmortem findings of patients with COVID-19 in China. *Kidney international.* 2020; 98(1): p. 219-227.

20. Wichmann D, Sperhake JP, Lütgehetmann M, Steurer S, Edler C, Heinemann A. Autopsy findings and venous thromboembolism in patients with COVID-19: a prospective cohort study. *Ann Intern Med.* 2020; 173(4): p. 268-277.
21. Menter T, Haslbauer JD, Nienhold R, Savic S, Hopfer H, Deigendesch N. Postmortem examination of COVID- 19 patients reveals diffuse alveolar damage with severe capillary congestion and variegated findings in lungs and other organs suggesting vascular dysfunction. *Histopathology.* 2020; 77(2): p. 198-209.
22. Batlle D, Soler MJ, Sparks MA, Hiremath S, South AM, Welling PA, et al. Acute kidney injury in COVID-19: emerging evidence of a distinct pathophysiology. *Journal of the American Society of Nephrology.* 2020; 31(7): p. 1380-1383.
23. Ronco C, Reis T, Husain-Syed F. Management of acute kidney injury in patients with COVID-19. *The Lancet Respiratory Medicine.* 2020; 8: p. 738-42.
24. Ronco C, Navalesi P, Vincent JL. Coronavirus epidemic: preparing for extracorporeal organ support in intensive care. *Lancet Respir Med.* 2020; 9(3): p. 240-241.
25. Cáceres CC. Eficacia de la terapia anticoagulante en la sobrevida de pacientes portadores de insuficiencia respiratoria severa por infección por SARS-COV-2 en la unidad de cuidados intensivos del hospital COVID 19 Honorio Delgado Espinoza, Arequipa 2020: Proyecto para optar el título de médico cirujano, Facultad de Medicina de la Universidad Católica de Santa María; 2020.
26. Tarragón B, Valdenebro M, Serrano ML, Maroto A, Llópez-Carratalá MR, Ramos A. Fracaso renal agudo en pacientes hospitalizados por COVID-19. *Nefrología.* 2021; 41(1): p. 34-40.
27. Gallego S, Higuera J, Llorente B, Trascasa M, Molina R, Serrano C. Insuficiencia renal aguda en pacientes COVID-19 en ventilación mecánica. *Rev Chil Anest.* 2020; 49: p. 867-873.



**ANEXO 2:
FICHA DE RECOLECCIÓN DE DATOS**

Anexo 2: Ficha de recolección de datos

Ficha N° _____

Grupo de estudio: Con anticoagulante ☐

Sin anticoagulante ☐

Datos del paciente:

Edad: _____ años

Sexo: Masculino ☐

Femenino ☐

Tiempo de enfermedad COVID: _____ días

Forma de diagnóstico:

Serológico ☐

IgG _____

IgM _____

Antigénico ☐

Molecular ☐

Imagenológico ☐

Rx tórax _____

TAC pulmonar _____

Clínico ☐

Epidemiológico ☐

Severidad de la enfermedad:

Leve ☐

Moderada ☐

Severa ☐

Comorbilidades:

Ninguna ☐

HTA ☐

Diabetes ☐

Obesidad ☐

cáncer ☐

Asma ☐

Otra ☐ _____

Falla renal aguda:

Inicio de la IRA: _____ días después del dx de COVID

Escala RIFLE al diagnóstico: R ☐ I ☐ F ☐ L ☐ E ☐

Hospitalizado en UCI

Sí ☐

No ☐

Requirió ventilación mecánica:

No ☐

Sí ☐

Requirió de terapia dialítica: No ☐

D peritoneal ☐

Hemodiálisis ☐

Escala rifle al alta: R ☐

I ☐

F ☐

L ☐

E ☐

Estancia hospitalaria: _____ días

Complicaciones: Trombosis ☐

Hemorragias ☐

Muerte ☐

Marcadores de laboratorio:

	Ingreso	Alta
Dímero D (ng/mL)		
Tiempo de protrombina (s)		
PCR (mg/L)		
Creatinina (mg/dL)		
Proteinuria mg/24 h		
Sedimento urinario • Hematuria • Leucocituria • Cilindruria • Nitritos		

Anexo 2. Escala RIFLE

CATEGORÍA	Criterios de Filtrado Glomerular (FG)	Criterios de Flujo Urinario (FU)
Riesgo	Creatinina incrementada x1,5 o FG disminuido > 25%	FU < 0,5ml/kg/h x 6 hr
Injuria	Creatinina incrementada x2 o FG disminuido > 50%	FU < 0,5ml/kg/h x 12 hr
Fallo	Creatinina incrementada x3 o FG disminuido > 75%	FU < 0,3ml/kg/h x 24 hr o Anuria x 12 hrs
Loss (Pérdida)	IRA persistente = completa pérdida de la función renal > 4 semanas	
ESKD (IRC)	Insuficiencia Renal Estadio Terminal (> 3 meses)	

FG: Filtrado Glomerular; IRA: Insuficiencia Renal Aguda; ESKD (End Stage Kidney Disease): IRC (Insuficiencia Renal Estadio Terminal)

ANEXO 3:
MATRIZ DE SISTEMATIZACIÓN DE
INFORMACIÓN

	tratamiento con anticoagulante (SI/NO)	EDAD	SEXO (M/F)	PESO	Tiempo de enfermedad covid 19 (antecedente de ingreso)	forma de diagnóstico (serológico, antigenica, molecular)	rx torax o tomografía covid (si/no)	sintomático covid (si/no)	contacto epidemiológico covid (si/no)	severidad (leve/moderado/severo)	comorbilidad (asma, HTA, diabetes, obesidad, cancer)	creatinina basal	TFG basal	inicio de insuf. renal, aguda, después de contagio covid (día)	creatinina comienzo de IRA	TFG al comienzo de IRA	porcentaje de pérdida	clasificación RIFLE comienzo de IRA
1	SI	45	M	70,0	10 días	serológico	si	si	si	severo	HTA	0,9	102,623457	día 13	1,3	71,0470085	30,7692308	R
2	SI	34	F	78,0	7 días	ogico + antig	si	si	no	moderado	obesidad	0,85	114,833333	día 18	1,8	54,2268519	52,7777778	I
3	SI	68	M	70,0	14 días	serológico	si	si	no	moderado	no	0,69	101,449275	día 16	1,36	51,4705882	49,2647059	I
4	SI	61	M	61,0	7 días	ogico + antig	si	si	si	severo	DM2	0,63	106,238977	día 9	2,4	27,8877315	73,75	F
5	SI	73	F	74,5	10 días	ogico + mole	si	si	si	moderado	HTA	0,65	90,6575855	día 12	1,13	52,1481686	42,4778761	I
6	SI	67	M	89,3	10 días	antigenica	si	si	si	severo	HTA, obesidad	0,95	95,3055556	día 12	8,3	10,9084672	88,5542169	F
7	SI	58	M	73,0	7 días	serológico	si	si	si	moderado	DM	0,75	110,851852	día 10	1,25	66,5111111	40	I
8	SI	65	F	67,5	7 días	ogico + mole	si	si	si	severo	no	0,68	87,890625	día 7	1,62	36,8923611	58,0246914	F
9	SI	74	M	76,0	14 días	ogico + mole	si	si	no	moderado	DM2	0,73	95,43379	día 19	1,52	45,8333333	51,9736842	F
10	SI	53	F	84,0	5 días	serológico	si	si	si	moderado	obesidad	0,83	103,945783	día 10	1,46	59,0924658	43,1506849	I
11	SI	87	M	75,0	7 días	ogico + mole	si	si	si	severo	HTA	0,65	84,9358974	día 7	1,43	38,6072261	54,5454545	F
12	SI	66	M	63,0	10 días	serológico	si	si	si	severo	no	0,78	83,0128205	día 10	1,3	49,8076923	40	I
13	SI	70	M	84,0	7 días	antigenica	si	si	no	moderado	no	0,9	90,7407407	día 8	1,2	68,0555556	25	R
14	SI	45	F	74,0	7 días	ogico + antig	si	si	si	moderado	DM2	0,9	92,2145062	día 10	1,57	52,8618188	42,6751592	I
15	SI	63	M	85,0	14 días	serológico	si	si	si	severo	DM2	0,85	106,944444	día 21	1,6	56,8142361	46,875	I
16	SI	71	F	73,0	7 días	ogico + mole	si	si	si	severo	HTA	0,77	77,2267316	día 7	2,4	24,7769097	67,9166667	F
17	SI	89	M	89,5	10 días	ogico + mole	si	si	no	severo	obesidad	0,91	69,6657509	día 10	1,83	34,6425319	50,273224	F
18	SI	39	M	67,0	7 días	ogico + mole	si	si	si	moderado	HTA	0,88	106,802399	día 10	1,2	78,3217593	26,6666667	I
19	SI	89	M	63,0	7 días	ogico + antig	si	si	si	severo	HTA	0,54	82,6388889	día 7	1,1	40,5681818	50,9090909	F
20	SI	48	F	77,5	5 días	serológico	si	si	si	moderado	obesidad	0,81	103,918038	día 8	1,34	62,8161277	39,5522388	I
21	SI	74	M	93,0	4 días	serológico	si	si	si	severo	obesidad	0,93	91,6666667	día 7	1,34	63,619403	30,5970149	I
22	SI	40	F	68,0	6 días	serológico	si	si	no	moderado	no	0,85	94,4444444	día 10	1,1	72,979798	22,7272727	R
23	SI	35	F	78,0	7 días	serológico	si	si	si	severo	obesidad	1,1	87,8977273	día 7	1,8	53,7152778	38,8888889	I
24	SI	55	M	85,0	7 días	serológico	si	si	si	severo	no	1,1	91,2247475	día 12	2,7	37,1656379	59,2592593	F
25	SI	78	M	65,0	10 días	serológico	si	si	si	moderado	HTA	0,62	90,2777778	día 15	1,2	46,6435185	48,3333333	I
26	SI	75	F	75,0	7 días	ogico + mole	si	si	si	severo	HTA	0,75	76,7361111	día 7	1,3	44,2708333	42,3076923	I
27	SI	53	M	76,0	7 días	serológico	si	si	no	severo	DM2	0,95	96,6666667	día 12	1,1	83,4848485	13,6363636	R
28	SI	48	M	76,0	5 días	serológico	si	si	si	moderado	no	0,87	111,621967	día 10	1,1	88,2828283	20,9090909	R
29	SI	38	M	82,0	7 días	serológico	si	si	si	moderado	obesidad	0,98	118,537415	día 14	1,7	68,3333333	42,3529412	I
30	SI	85	M	70,0	5 días	serológico	si	si	si	severo	HTA	0,59	90,6308851	día 8	2,7	19,8045267	78,1481481	F
31	SI	90	M	68,0	7 días	ogico + antig	si	si	si	severo	HTA DM2	0,6	78,7037037	día 7	2,9	16,2835249	79,3103448	F
32	SI	78	F	70,0	7 días	serológico	si	si	no	moderado	DM2	0,7	73,1944444	día 10	1,3	39,4123932	46,1538462	I
33	SI	61	M	80,0	10 días	ogico + mole	si	si	si	severo	obesidad	0,82	107,04607	día 15	1,1	79,7979798	25,4545455	I
34	SI	34	M	85,0	5 días	serológico	si	si	si	moderado	obesidad	1,1	113,762626	día 9	1,25	100,111111	12	R
35	SI	45	M	55,0	10 días	ogico + antig	si	si	si	severo	no	0,65	111,645299	día 11	1,73	41,9476557	62,4277457	F
36	SI	35	M	60,7	5 días	ogico + mole	si	si	si	moderado	no	0,91	97,275641	día 13	1,4	63,2291667	35	I
37	SI	56	F	93,2	7 días	ogico + mole	si	si	si	severo	obesidad	1,1	84,0212121	día 7	2,21	41,8205128	50,2262443	F
38	SI	83	M	63,0	7 días	antigenica	si	si	si	severo	HTA	0,92	54,2119565	día 7	1,6	31,171875	42,5	I
39	SI	48	M	72,0	7 días	serológico	si	si	no	moderado	no	0,84	109,52381	día 13	1,43	64,3356643	41,2587413	I

	días de estancia hospitalaria	creatinina al alta	TFG al alta	porcentaje de pérdida en relación al basal	clasificación RIFLE alta	dímero D ingreso (ug/ml) VN<0,5	dímero D alta (ug/ml) VN < 0,5	INR ingreso	INR alta	PCR ingreso (mg/l) VN<5	PCR alta (mg/l) VN<5	proteinuria ingreso (mg/día) VN<150	proteinuria alta (mg/día) VN<150	sedimento urinario (hematuria, leucocituria, cilindruria, nitritos) ingreso	sedimento urinario (hematuria, leucocituria, cilindruria, nitritos) alta	UCI (Si/no)	ventilación mecánica (si/no)	requirió diálisis (si/no)	complicaciones durante estancia hospitalaria
1	10 días	1,06	87,1331237	15,0943396	R	3,3	0,5	1,02	1,1	213	24	135	/	15;0-5;-;-	0-5;0-5;-;-	si	si	no	muerte
2	24 días	1,12	87,1502976	24,1071429	R	2,4	0,5	0,9	1,03	377	64	<150	/	30;0-5;+;+;	0-5;0-5;-;-	no	no	no	no
3	17 días	0,87	80,4597701	20,6896552	R	9,6	2,1	1,16	1,24	272	209	210	/	50;15;+;+;	0-5;0-5;-;-	no	no	no	tpv
4	18 días	0,83	80,6392236	24,0963855	R	3,1	3,5	3,12	1,2	245	43	1260	180	100;50;+;+;	15-50;0-5;-;-	si	si	no	hemorragia
5	11 días	0,86	68,5202681	24,4186047	R	4,2	0,5	1	1,2	101	<5	<150	/	0-5;0-5;-;-	0-5;0-5;-;-	no	no	no	no
6	40 días	4,2	21,557209	77,3809524	L	3,96	0,6	1,15	1,2	312	354	2530	360	100;15;+;+;	10;15;+;+;	si	si	si	muerte
7	15 días	0,93	89,3966547	19,3548387	R	5,3	0,4	0,85	0,95	55	<5	<150	/	0-5;0-5;-;-	0-5;0-5;-;-	no	no	no	no
8	18 días	0,9	66,40625	24,4444444	R	1,2	0,7	0,98	1,07	287	25	1340	160	50;0-5;-;-	15;0-5;-;-	si	si	no	tpv
9	14 días	0,9	77,4074074	18,8888889	R	5,4	1,2	0,9	0,95	314	62	1540	450	0;15-50;+;+;	15;0-5;-;-	no	no	no	no
10	13 días	0,93	92,7688172	10,7526882	R	2,93	0,7	1,01	1,01	89	<5	270	<150	15;0-5;-;-	0-5;0-5;-;-	no	no	no	tpv
11	6 días	1,1	50,1893939	40,9090909	I	3,4	3,2	0,89	0,94	365	392	730	/	15;0-5;-;-	15;10;-;-	Sí	Sí	no	muerte
12	25 días	1,1	58,8636364	29,0909091	I	2,7	0,5	0,87	0,85	367	53	450	<150	50;15;+;+;	15;0-5;-;-	Sí	Sí	no	no
13	7 días	0,95	85,9649123	5,26315789	R	4,8	0,3	1,1	1,2	153	265	<150	/	0-5;0-5;-;-	0-5;0-5;-;-	no	no	no	tpv
14	15 días	1,23	67,4740289	26,8292683	I	3,2	1	0,96	0,99	134	<5	1190	<150	15;0-5;-;-	0-5;0-5;-;-	no	no	no	no
15	12 días	1,69	53,7886259	49,704142	I	3,2	1,8	1,4	1,5	256	347	1560	/	100;15;+;+;	15;0-5;-;-	Sí	Sí	no	muerte
16	44 días	1,7	34,9791667	54,7058824	F	5,3	1,4	0,95	1,3	513	24	1520	180	50;0-5;-;-	0-5;0-5;-;-	Sí	Sí	si	muerte
17	21 días	1,3	48,7660256	30	I	2,3	1,2	1,03	1,1	345	127	320	/	100;50;+;+;	15;0-5;-;-	Sí	Sí	no	no
18	13 días	1,16	81,0225096	24,137931	R	4,3	2,3	1,2	1,2	267	325	210	<150	15;0-5;-;-	0-5;0-5;-;-	no	no	no	muerte
19	35 días	0,7	63,75	22,8571429	R	3,3	0,5	0,93	1,1	428	<5	3100	280	50;15;+;+;	0-5;0-5;-;-	Sí	Sí	no	no
20	9 días	0,9	93,5262346	10	R	2,6	1,2	1,2	1,15	138	89	<150	/	15;0-5;-;-	0-5;0-5;-;-	no	no	no	muerte
21	7 días	1,1	77,5	15,4545455	R	6,9	3,5	1,5	1,1	220	49	330	/	>100;4-6;+;	15;0-5;-;-	Sí	Sí	no	muerte
22	20 días	1,115	71,998007	23,7668161	R	5,7	1,3	1,1	1,15	172	30	<150	/	15;0-5;-;-	0-5;0-5;-;-	no	no	no	no
23	15 días	1,3	74,375	15,3846154	R	3,9	0,8	0,9	1,03	320	79	1249	340	50;15;+;+;	15;0-5;-;-	Sí	Sí	no	muerte
24	21 días	2,3	43,6292271	52,173913	F	5,4	2,8	1,3	1,4	430	<5	2350	1250	>100;0-5;-;-	15;0-5;-;-	Sí	Sí	si	tpv
25	18 días	0,81	69,1015089	23,4567901	R	3,6	1,3	1,1	1,1	345	25	<150	<150	50;0-5;-;-	0-5;0-5;-;-	no	no	no	no
26	15 días	0,9	63,9467593	16,6666667	R	3,2	0,8	0,9	0,94	278	19	470	150	15;4-6;+;	0-5;0-5;-;-	Sí	Sí	no	no
27	17 días	1,5	61,2222222	36,6666667	I	4,3	2,3	0,83	0,82	619	421	1320	/	100;50;+;+;	50;0-5;-;-	Sí	Sí	no	no
28	11 días	0,9	107,901235	3,33333333	R	3,05	1,2	1,05	1,1	347	38	320	/	15;0-5;-;-	0-5;0-5;-;-	no	no	no	no
29	10 días	1,3	89,3589744	24,6153846	R	7,74	1,6	0,82	0,85	203	84	460	/	15;5-10;+;	0-5;0-5;-;-	no	no	no	tpv
30	30 días	1,2	44,5601852	50,8333333	I	7,2	1,6	1,25	1,3	437	135	2360	2090	50;0-5;-;-	15;0-5;-;-	Sí	Sí	si	no
31	23 días	1,5	31,4814815	60	F	9,4	3,2	1,2	1,3	634	239	2750	1840	100;4-6;+;+;	15;0-5;-;-	Sí	Sí	si	muerte
32	34 días	0,93	55,0925926	24,7311828	R	3,8	1,4	3,2	1,5	358	29	320	/	50;4-6;+;	15;0-5;-;-	no	no	no	hemorragia
33	25 días	1,03	85,2211435	20,3883495	R	2,8	0,8	1,4	1,5	254	201	1800	1260	>100;4-6;+;	50;10;+;+;	Sí	Sí	no	no
34	13 días	1,12	111,731151	1,78571429	R	7,5	1,2	3,5	1,3	415	32	670	/	15;0-5;-;-	50;0-5;-;-	no	no	no	hemorragia
35	24 días	0,85	85,375817	23,5294118	R	6,2	0,6	1,4	1,4	234	23	1430	230	15-50;4-6;+;	0-5;0-5;-;-	Sí	Sí	no	no
36	5 días	1,27	69,7014436	28,3464567	I	4,6	0,45	1,1	1,03	217	<5	180	/	15;0-5;-;-	0-5;0-5;-;-	no	no	no	no
37	32 días	1,32	70,0176768	16,6666667	R	3,2	1,5	0,94	1,01	254	<5	1520	190	15;10;+;+;	0-5;0-5;-;-	Sí	Sí	no	no
38	27 días	1,22	40,8811475	24,5901639	R	3,75	1,7	1,1	1,2	416	45	2450	630	50;4-6;+;	15;10;+;+;	Sí	Sí	no	muerte
39	21 días	1,12	82,1428571	25	R	3,84	0,6	0,95	1,2	374	15	1320	160	15;0-5;-;-	0-5;0-5;-;-	no	no	no	tpv

40	SI	34	F	87,0	7 días	antigenica	si	si	si	moderado	obesidad	1,2	90,7256944	día 11	2,83	38,4702591	57,5971731	F
41	SI	41	M	73,0	5 días	serologico	si	si	si	moderado	no	0,82	122,408537	día 8	1,03	97,4514563	20,3883495	R
42	SI	80	M	70,0	10 días	serologico	si	si	si	severo	HTA	0,64	91,1458333	día 16	1,23	47,4254743	47,9674797	I
43	SI	53	M	83,0	7 días	serologico	si	si	si	moderado	obesidad	0,83	120,833333	día 14	1,43	70,1340326	41,958042	I
44	SI	62	M	79,0	5 días	serologico	si	si	si	severo	DM2,HTA	0,93	92,0250896	día 11	1,89	45,2821869	50,7936508	F
45	SI	49	F	74,5	7 días	serologico	si	si	si	moderado	no	1,04	76,9574653	día 12	1,38	57,9969304	24,6376812	R
46	SI	72	M	65,0	5 días	ogico + mole	si	si	si	moderado	no	0,68	90,2777778	día 8	0,84	73,0820106	19,047619	R
47	SI	39	M	78,0	7 días	antigenica	si	si	no	moderado	no	1,15	95,1449275	día 13	2,07	52,8582931	44,4444444	I
48	SI	79	F	83,0	10 días	serologico	si	si	si	severo	HTA	0,84	71,1565807	día 10	2,1	28,4626323	60	F
49	SI	45	M	83,0	7 días	ógico + mole	si	si	si	moderado	obesidad	1,04	105,301816	día 10	1,47	74,4992441	29,2517007	I
50	SI	40	M	75,5	7 días	serologico	si	si	si	moderado	no	0,93	112,753883	día 14	1,32	79,4402357	29,5454545	I
51	NO	43	M	60,1	7 días	serologico	si	no	si	leve	no	0,87	93,0667305	día 12	1,23	65,8276874	29,2682927	I
52	NO	62	F	63,3	10 días	serologico	si	si	si	severo	HTA	1,03	56,5910194	día 10	4,3	13,5555233	76,0465116	F
53	NO	51	M	83,2	7 días	serologico	si	si	no	moderado	obesidad	1,1	93,4949495	día 10	1,53	67,2185911	28,1045752	I
54	NO	35	M	68,5	5 días	serologico	si	no	si	leve	no	0,93	107,414875	día 8	1,2	83,2465278	22,5	R
55	NO	48	M	75,2	5 días	serologico	si	no	si	leve	no	1,05	91,5132275	día 9	1,1	87,3535354	4,54545455	R
56	NO	59	M	87,4	7 días	ogico + mole	si	si	si	severo	2,HTA,obesid	1,3	75,6346154	día 7	3,4	28,9191176	61,7647059	F
57	NO	54	M	74,2	5 días	serologico	si	si	no	moderado	no	0,98	90,4365079	día 10	1,34	66,1401327	26,8656716	I
58	NO	41	M	72,0	7 días	ogico + mole	si	si	si	moderado	HTA	1,03	96,1165049	día 12	1,43	69,2307692	27,972028	I
59	NO	48	M	73,7	7 días	serologico	si	si	no	moderado	no	0,94	100,183215	día 12	1,1	85,6111111	14,5454545	R
60	NO	61	F	88,4	10 días	antigenica	si	si	si	severo	obesidad	0,93	88,6508363	día 10	2,4	34,3521991	61,25	F
61	NO	45	M	64,3	7 días	ogico + antig	si	no	si	leve	no	0,75	113,12037	día 14	0,85	99,8120915	11,7647059	R
62	NO	41	M	56,8	7 días	serologico	si	si	si	moderado	no	0,86	90,8139535	día 10	1,23	63,495935	30,0813008	I
63	NO	48	M	97,9	10 días	ogico + mole	si	si	si	severo	obesidad	1,1	113,722222	día 22	3,2	39,0920139	65,625	F
64	NO	56	F	76,8	5 días	ogico + mole	si	si	no	moderado	DM2	0,94	81,0212766	día 7	1,43	53,2587413	34,2657343	I
65	NO	83	F	84,2	7 días	ogico + mole	si	si	si	severo	DM2	0,65	87,1685897	día 7	2,1	26,980754	69,047619	F
66	NO	44	M	88,1	7 días	ogico + antig	si	si	si	severo	obesidad	1,1	106,787879	día 10	1,8	65,2592593	38,8888889	I
67	NO	79	M	72,3	7 días	serologico	si	si	no	severo	HTA,DM2	0,83	73,8002008	día 7	2,1	29,1686508	60,4761905	F
68	NO	37	M	75,6	5 días	serologico	si	no	si	leve	no	0,85	127,235294	día 12	1,12	96,5625	24,1071429	R
69	NO	55	F	61,9	10 días	serologico	si	si	si	severo	DM2	0,7	88,7356151	día 19	1,3	47,7807158	46,1538462	I
70	NO	68	M	84,5	5 días	serologico	si	si	si	moderado	obesidad	0,9	93,8888889	día 12	1,09	77,5229358	17,4311927	R
71	NO	5	F	60,3	5 días	serologico	si	si	si	severo	DM2	1,01	95,1516089	día 15	2,1	45,7633929	51,9047619	F
72	NO	61	F	68,2	5 días	serologico	si	si	no	moderado	no	0,73	87,1314688	día 5	1,1	57,8236111	33,6363636	I
73	NO	42	M	60,5	10 días	serologico	si	si	si	severo	HTA	0,84	98,0324074	día 18	2,87	28,6924119	70,7317073	F
74	NO	88	M	67,2	7 días	serologico	si	si	si	severo	no	0,63	77,037037	día 7	0,9	53,9259259	30	I
75	NO	55	M	65,1	5 días	serologico	si	no	si	leve	no	0,74	103,856982	día 15	0,84	91,4930556	11,9047619	R
76	NO	34	M	77,8	5 días	ogico + antig	si	si	si	leve	no	1,08	106,054527	día 12	1,84	62,2493961	41,3043478	I
77	NO	65	M	79,4	7 días	serologico	si	si	si	severo	DM2	0,91	90,8882784	día 10	3,3	25,0631313	72,4242424	F
78	NO	44	F	63,9	7 días	ogico + mole	si	si	si	moderado	no	0,79	91,6708861	día 13	1,1	65,8363636	28,1818182	I
79	NO	87	M	60,8	7 días	serologico	si	si	si	moderado	HTA	0,57	78,5185185	día 7	0,94	47,6122931	39,3617021	I

40	16 días	1,6	68,0442708	25	I	4,2	1,1	2,7	1,2	332	37	1150	210	50;4-6;+;+	15;0-5;-;-	no	no	no	hemorragia
41	6 días	1,08	92,9398148	24,0740741	R	4,5	0,5	1,1	1,15	254	25	/	/	0-5;0-5;-;-	0-5;0-5;-;-	no	no	no	no
42	13 días	0,84	69,4444444	23,8095238	R	6,1	0,9	1,04	1,1	324	226	190	/	15;0-5;-;-	0-5;0-5;-;-	Sí	Sí	no	no
43	15 días	1,1	91,1742424	24,5454545	R	7,1	0,85	0,85	0,93	351	<5	340	130	50;4-6;+;+	0-5;0-5;-;-	no	no	no	tpv
44	28 días	1,29	66,3436693	27,9069767	I	3,3	0,5	1,03	1,1	233	31	1230	250	15-50;4-6;+;+	15;10;+;+;+	Sí	Sí	no	no
45	12 días	1,21	66,1452594	14,0495868	R	6,9	1,2	0,84	0,94	397	<5	330	<150	0-5;0-5;-;-	0-5;0-5;-;-	no	no	no	tpv
46	7 días	0,8	76,7361111	15	R	3,6	0,65	0,88	1	201	<5	/	/	15;4-6;+;+	0-5;0-5;-;-	no	no	no	no
47	8 días	1,53	71,5141612	24,8366013	R	3,1	1,4	1,1	1,1	315	206	180	<150	15;0-5;-;-	0-5;0-5;-;-	no	no	no	muerte
48	33 días	1,6	37,3572049	47,5	I	6,4	1,2	1,2	1,15	549	32	760	250	50;4-6;+;+	0-5;0-5;-;-	Sí	Sí	si	no
49	15 días	1,32	82,9650673	21,2121212	R	3,3	0,94	0,94	1,13	427	65	250	<150	>100;0-5;+;+;	15;0-5;-;-	no	no	no	tpv
50	12 días	1,23	85,2529359	24,3902439	R	5,1	0,87	1,01	1,1	336	<5	530	180	15;0-5;-;-	15;0-5;-;-	no	no	no	no
51	10 días	1,1	73,6073232	20,9090909	R	1,7	/	1,13	1	105	<5	/	/	15;0-5;-;-	0-5;0-5;-;-	no	no	no	no
52	39 días	2,3	25,3429348	55,2173913	L	2,1	1,5	1,1	1,1	414	64	1270	370	>100;0-5;+;+;	15;0-5;-;-	Sí	Sí	si	no
53	19 días	1,51	68,1089036	27,1523179	I	2,5	0,7	0,9	0,85	316	49	<150	/	15;0-5;-;-	0-5;0-5;-;-	no	no	no	no
54	13 días	1,15	86,865942	19,1304348	R	1,1	/	0,8	0,9	71	19	/	/	15;0-5;-;-	0-5;0-5;-;-	no	no	no	no
55	15 días	1,12	85,7936508	6,25	R	1,8	/	1,03	0,95	44	<5	/	/	15;0-5;-;-	10;0-5;-;-	no	no	no	no
56	40 días	2,7	36,4166667	51,8518519	L	2,8	2,2	1,1	1,1	339	274	1150	<150	>100;0-5;+;+;	50;10;+;+;+	Sí	Sí	si	muerte
57	21 días	2,2	40,2853535	55,4545455	F	1,9	1,6	1,3	1,2	145	161	430	/	15;10;+;+;+	50;0-5;-;-	no	no	no	muerte
58	32 días	1,5	66	31,3333333	I	1,0	2,9	1,1	1,1	103	57	1400	340	15;0-5;-;-	0-5;0-5;-;-	no	no	no	no
59	13 días	1,25	75,3377778	24,8	R	1,5	2,7	1,2	1	164	45	<150	/	0-5;0-5;-;-	0-5;0-5;-;-	no	no	no	no
60	38 días	1,87	44,0883838	50,2673797	L	1,0	2,0	0,78	0,84	287	44	820	320	15;10;+;+	15;0-5;-;-	Sí	Sí	si	no
61	12 días	0,86	98,6514858	12,7906977	R	2,7	/	0,98	1	70	<5	/	/	0-5;15;-;-	0-5;0-5;-;-	no	no	no	no
62	20 días	1,4	55,7857143	38,5714286	I	1,1	2,2	0,82	0,9	159	61	1200	/	0-5;0-5;-;-	0-5;0-5;-;-	no	no	no	no
63	46 días	2,3	54,3888889	52,173913	L	2,6	1,5	1	1	245	44	1960	540	15;10;+;+;+	0-5;4-6;-;-	Sí	Sí	si	muerte
64	18 días	1,35	56,4148148	30,3703704	I	2,5	2,1	0,98	0,9	193	71	1750	/	15;0-5;-;-	0-5;0-5;-;-	no	no	no	no
65	35 días	2,2	25,7543561	70,4545455	L	1,7	2,9	1,4	1,3	350	23	1050	1250	50, 15;+;+	15;0-5;-;-	Sí	Sí	no	muerte
66	32 días	1,54	76,2770563	28,5714286	I	2,4	1,6	1,4	1,1	250	37	1290	1310	15;10;+;+;+	0-5;0-5;-;-	Sí	Sí	no	no
67	37 días	1,7	36,0318627	51,1764706	L	2,6	1,1	1,5	1,12	325	150	900	1250	50;4-6;+;+	15;0-5;-;-	Sí	Sí	si	muerte
68	15 días	1,04	103,990385	18,2692308	R	1,7	/	1,3	1,3	146	<5	/	/	10;0-5;-;-	0-5;0-5;-;-	no	no	no	no
69	32 días	1,41	44,0531422	50,3546099	L	2,8	1,8	0,9	1	352	30	1300	700	50;15;+;+;+	15;0-5;-;-	Sí	Sí	no	tpv
70	21 días	1,64	51,5243902	45,1219512	I	2,1	1,8	1,2	1,1	200	14	1700	/	>100;0-5;+;+;	0-5;0-5;-;-	no	no	no	no
71	28 días	1,54	62,4046266	34,4155844	I	2,0	2,6	1	1	223	125	1640	1400	>100;10;+;+;	100;15;+;+;+	Sí	Sí	si	muerte
72	18 días	0,9	70,6733025	18,8888889	R	1,9	1,0	1,1	1,1	179	<5	350	/	0-15;10-15;+	0-5;0-5;-;-	no	no	no	no
73	17 días	1,8	45,7484568	53,3333333	F	1,8	1,5	1,4	1,3	295	134	1350	1050	00;10-15;+;+;	50;15-50;+;+;	Sí	Sí	si	muerte
74	32 días	1,3	37,3333333	51,5384615	F	1,8	1,3	1,3	1,2	234	<5	650	<150	50;0-5;-;-	0-5;0-5;-;-	Sí	Sí	no	no
75	10 días	0,9	85,3935185	17,7777778	R	2,9	/	1,1	1,1	42	<5	/	/	0-5;0-5;-;-	0-5;0-5;-;-	no	no	no	no
76	14 días	1,45	78,9923372	25,5172414	R	1,3	/	1,12	1,1	162	76	/	/	0-5;15;-;-	0-5;0-5;-;-	no	no	no	no
77	23 días	2,7	30,632716	66,2962963	F	2,6	1,9	0,9	0,95	342	198	230	740	15;0-5;-;-	15;10;+;+	Sí	Sí	si	muerte
78	16 días	1,05	68,9714286	24,7619048	R	1,2	1,6	0,85	0,9	479	235	640	/	10;15;+;+	10;0-5;-;-	no	no	no	muerte
79	25 días	1,1	40,6868687	48,1818182	I	1,7	1,5	1,2	1,2	238	11	<150	/	15;0-5;-;-	0-5;15;-;-	no	no	no	tpv

80	NO	65	M	76,6	5 días	ogico + antig	si	si	si	moderado	HTA	0,75	106,388889	día 13	1,51	52,8421634	50,3311258	F
81	NO	54	M	70,3	7 días	ogico + mole	si	si	si	severo	DM2	0,93	90,2897252	día 10	1,38	60,8474235	32,6086957	I
82	NO	56	F	61,0	14 días	ogico + mole	si	si	si	severo	DM2	0,54	112,021605	día 20	1,04	58,1650641	48,0769231	I
83	NO	35	M	103,4	10 días	antigenica	si	si	si	severo	obesidad	1,12	134,635417	día 18	2,40	62,8298611	53,3333333	F
84	NO	38	M	65,9	5 días	serologico	si	no	si	leve	no	0,84	111,140873	día 15	1,10	84,8712121	23,6363636	R
85	NO	42	F	73,3	5 días	serologico	si	no	si	leve	HTA	0,84	100,957176	día 14	0,97	87,4268328	13,4020619	R
86	NO	75	M	96,1	7 días	serologico	si	si	no	severo	DM2	1,1	78,8699495	día 7	2,30	37,7204106	52,173913	F
87	NO	40	F	63,5	7 días	serologico	si	no	si	leve	no	0,75	99,9537037	día 13	0,90	83,2947531	16,6666667	R
88	NO	78	M	96,0	10 días	serologico	si	si	si	severo	obesidad	0,91	90,8424908	día 13	1,60	51,6666667	43,125	I
89	NO	55	M	81,3	7 días	ogico + mole	si	si	si	severo	HTA	1,04	92,2876603	día 27	4,70	20,4210993	77,8723404	F
90	NO	46	M	61,3	5 días	serologico	si	si	no	moderado	no	0,84	95,2744709	día 10	1,05	76,2195767	20	R
91	NO	67	F	60,3	7 días	ogico + mole	si	si	si	moderado	DM2	0,63	82,4871032	día 7	1,20	43,3057292	47,5	I
92	NO	65	M	63,7	5 días	serologico	si	si	si	severo	DM2	0,8	82,9427083	día 12	1,34	49,5180348	40,2985075	I
93	NO	78	M	74,0	5 días	antigenica	si	si	si	leve	no	0,66	96,5488215	día 15	0,83	76,7737617	20,4819277	R
94	NO	59	M	59,0	7 días	ogico + antig	si	si	si	moderado	obesidad	0,72	92,1875	día 10	1,34	49,5335821	46,2686567	I
95	NO	81	F	82,0	7 días	serologico	si	si	si	severo	HTA	0,65	87,8696581	día 21	5,40	10,5769033	87,962963	F
96	NO	42	M	86,2	5 días	ogico + mole	si	si	no	moderado	obesidad	1,2	97,7731481	día 5	1,45	80,9157088	17,2413793	R
97	NO	32	F	73,0	5 días	ogico + mole	si	si	si	moderado	obesidad	1,1	84,6136364	día 9	1,74	53,4913793	36,7816092	I
98	NO	35	M	89,4	10 días	ogico + mole	si	si	no	severo	HTA	1,17	111,431624	día 18	4,2	31,0416667	72,1428571	F
99	NO	43	M	95,4	7 días	ogico + antig	si	si	si	severo	obesidad	1,37	93,8138686	día 10	1,65	77,8939394	16,969697	I
100	NO	74	F	73,2	7 días	serologico	si	si	si	moderado	DM2	0,62	91,9919355	día 10	0,84	67,8988095	26,1904762	I

80	23 días	1,48	53,9132883	49,3243243	I	1,4	1,8	1,3	1,2	177	<5	420	/	0-5;0-5;-;-	0-5;0-5;-;-	no	no	no	no
81	8 días	3,34	25,1405522	72,1556886	F	2,6	2,6	1,1	1	343	220	1930	720	50;0-5;+;-	10;0-5;+;-	Sí	Sí	no	muerte
82	24 días	1,02	59,3055556	47,0588235	I	0,9	1,1	0,87	1	269	125	1610	1650	0-5;0-5;-;-	0-5;0-5;-;-	Sí	Sí	no	muerte
83	27 días	2,3	65,5615942	51,3043478	F	1,7	2,0	1,3	1,2	399	241	2300	1750	100;0-5;+++;	10;0-5;+;-	Sí	Sí	no	muerte
84	15 días	1,15	81,1811594	26,9565217	I	1,1	/	0,97	1,1	154	<5	/	/	15;0-5;-;-	0-5;0-5;-;-	no	no	no	no
85	12 días	1,1	77,0945707	23,6363636	R	1,0	1,4	1,15	1,1	252	62	/	/	15;0-5;+;-	0-5;0-5;-;-	no	no	no	no
86	35 días	2,7	32,1322016	59,2592593	F	2,4	1,2	0,96	1	292	149	2120	320	100;0-5;+++;	15;0-5;+;-	Sí	Sí	no	muerte
87	5 días	0,97	77,2837915	22,6804124	R	0,5	/	1,02	0,95	139	34	/	/	0-5;0-5;-;-	0-5;10;-;-	no	no	no	no
88	14 días	2,3	35,942029	60,4347826	F	1,9	1,2	1,1	1	248	198	1470	900	15;0-5;-;-	15;0-5;-;-	Sí	Sí	no	muerte
89	>3 meses	2,1	45,7043651	50,4761905	E	1,2	0,7	1,23	1,05	448	246	1890	1270	100;0-5;+++;	0-5;0-5;-;-	Sí	Sí	si	muerte
90	9 días	1,1	72,7550505	23,6363636	R	1,3	0,7	0,95	1	298	127	720	/	15;0-5;+;-	15;10;+;-	no	no	no	no
91	24 días	1,24	41,9087702	49,1935484	I	2,5	2,6	1,06	0,94	302	110	550	/	15;0-5;-;-	15;0-5;-;-	no	no	no	no
92	12 días	3,2	20,7356771	75	F	2,5	2,5	1,44	1,2	358	211	1430	400	50;15;+;-	100;0-5;+++;	Sí	Sí	no	muerte
93	10 días	0,87	73,2439336	24,137931	R	1,2	/	1,39	1,1	220	<5	/	/	15;0-5;+;-	0-5;0-5;-;-	no	no	no	no
94	24 días	1,1	60,3409091	34,5454545	I	2,7	2,9	1,26	1,2	173	93	1470	/	50;0-5;+;-	15-50;0-5;+;-	no	no	no	tv
95	>3 meses	2,3	24,8327295	71,7391304	E	2,9	5,4	0,95	1,1	439	113	730	<150	15;0-5;+;-	0-5;0-5;-;-	Sí	Sí	si	no
96	21 días	1,64	71,5413279	26,8292683	I	1,0	2,7	1,13	1	319	225	1080	/	15;0-5;-;-	0-5;0-5;-;-	no	no	no	tv
97	15 días	1,68	55,4017857	34,5238095	I	2,1	0,8	1,27	1,2	431	244	430	/	15-50;0-5;-;-	15;0-5;-;-	no	no	no	muerte
98	48 días	2,5	52,15	53,2	L	2,8	2,3	1,12	1,1	276	277	1830	240	15;0-5;+;-	0-5;0-5;-;-	Sí	Sí	si	muerte
99	22 días	2,8	45,9017857	51,0714286	F	2,4	1,8	1,1	1,1	227	144	720	160	50;0-5;+;-	15;0-5;-;-	Sí	Sí	no	muerte
100	15 días	0,93	61,327957	33,3333333	I	2,6	2,2	0,92	0,95	283	<5	<150	/	15;0-5;+;-	0-5;0-5;-;-	no	no	no	no

ANEXO 4:
DOCUMENTOS

Anexo 4.1: Solicitud de permiso de revisión de historias clínicas

SOLICITO: PERMISO DE INGRESAR AL ÁREA DE ARCHIVO

SR: DR. RICHARD HERNÁNDEZ MAYORI

DIRECTOR GENERAL DEL HOSPITAL REGIONAL HONORIO DELGADO

Yo, **JOAO PÁVEL ECHEGARAY ESCALANTE**, identificado con Documento Nacional de Identidad N° **70000297**, con domicilio real en Calle Francisco Mostajo 124 Miraflores, con Código Universitario N° **2014601311**, en mi calidad de estudiante del **séptimo año** de la **Facultad de Medicina Humana** de la **Universidad Católica Santa María**, me presento ante usted respetuosamente y digo:

Que siendo necesaria para mi titulación como médico – cirujano, el proceso de sustentación de tesis cuyo título es “Eficacia de la terapia anticoagulante en la mejora de la función renal en pacientes con insuficiencia renal aguda por COVID-19, Hospital Honorio Delgado Espinoza, Arequipa 2020”. **SOLICITO PERMISO DE INGRESAR AL ÁREA DE ARCHIVO** y acceder a historias clínicas.

Por lo expuesto:

Ruego a usted acceder a mi solicitud.

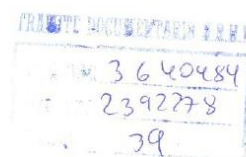
Arequipa, 15 de Abril del 2021



JOAO PÁVEL ECHEGARAY ESCALANTE

DNI 70000297

CU 2014601311



Anexo 4.2: Dictamen Favorable de Comité de Ética



COMITÉ DE ÉTICA INSTITUCIONAL DE INVESTIGACIÓN UCSM

DICTAMEN COMITÉ DE ÉTICA DE INVESTIGACIÓN UNIVERSIDAD CATÓLICA DE SANTA MARÍA

Arequipa, 05 de marzo 2021

Investigador Joao Pavel Echegaray Escalante

Presente

De mi especial consideración.

Me dirijo a ustedes para hacerles llegar el resultado de la evaluación del proyecto de tesis y dictamen del Comité Institucional de Ética de Investigación.

El proyecto de tesis denominado "Eficacia de la terapia anticoagulante en la mejora de la función renal en pacientes con insuficiencia renal aguda por COVID-19, Hospital Honorio Delgado Espinoza, Arequipa 2020", cuyo autor principal es Joao Pável Echegaray Escalante.

A. DISEÑO:

Estudio es de tipo a observacional, retrospectivo y transversal

B. OBJETIVO:

El estudio tiene como objetivo: determinar la eficacia de la terapia anticoagulante en la mejora de la función renal en pacientes con insuficiencia renal aguda por COVID-19 atendidos en el Hospital Honorio Delgado Espinoza, Arequipa 2020





COMITÉ DE ÉTICA INSTITUCIONAL DE INVESTIGACIÓN UCSM

C. SUJETOS DE ESTUDIO:

Pacientes con insuficiencia renal aguda por COVID-19 atendidos en el Hospital Honorio Delgado Espinoza durante el periodo de estudio.

D. TÉCNICAS DE ESTUDIO:

Observación Documental

E. PROTECCIÓN DE LOS SUJETOS DE ESTUDIO:

Se guardará la confidencialidad de los datos y resultados de las evaluaciones.

F. PROCEDIMIENTOS:

Se recopilará los datos de las historias clínicas de pacientes con insuficiencia renal aguda por COVID-19 atendidos en el Hospital Honorio Delgado Espinoza durante el año 2020.

G. OBSERVACIONES Y RECOMENDACIONES

Debe informar al Comité Institucional de ética de investigación informe final
En la tesis no deben figurar los nombres, apellidos números de historias clínicas anexados.

H. DICTAMEN:



**DICTAMEN
FAVORABLE
205- 2021**



**Comité Institucional de Ética de la
Investigación UCSM**

Cualquier duda comunicarse a: comiteeticainvestigacionucsm@gmail.com