

Prevalencia de lesión renal aguda y mortalidad asociada de los pacientes críticamente enfermos que cursan con una infección por SARS-CoV2 versus un SDRA severo: una revisión sistemática de la literatura y meta análisis.

Prevalence of acute kidney injury and associated mortality in critically ill patients SARS-CoV2 vs. severe ARDS: A systematic review of the literature

Andrés Alirio Restrepo Bastidas

Universidad Tecnológica de Pereira

Facultad de Ciencias de la Salud

Especialización en Medicina Crítica y Cuidado Intensivo

Pereira, Risaralda

2022

Prevalencia de lesión renal aguda y mortalidad asociada de los pacientes críticamente enfermos que cursan con una infección por SARS-CoV2 versus un SDRA severo: una revisión sistemática de la literatura y meta análisis.

Prevalence of acute kidney injury and associated mortality in critically ill patients SARS-CoV2 vs. severe ARDS: A systematic review of the literature

Andrés Alirio Restrepo Bastidas

Propuesta de trabajo de grado presentada como requisito para optar al título de Especialista en Medicina Crítica y Cuidado Intensivo

Dr. David Ricardo Echeverri

Médico Especialista en Medicina Crítica y Cuidado Intensivo

Asesor

Universidad Tecnológica de Pereira

Facultad de Ciencias de la Salud

Especialización en Medicina Crítica y Cuidado Intensivo

Pereira, Risaralda

## **RESUMEN:**

**INTRODUCCIÓN:** La enfermedad crítica por SARS-CoV2 ha representado un determinante relevante de mortalidad dentro de las causas de ingreso a una unidad de cuidado crítico, se ha descrito que estos pacientes tienen mayor prevalencia de lesión renal comparado a otras causas de enfermedad crítica (38). Dada la similitud entre los mecanismos fisiopatológicos descritos para SARS-CoV2 y el Síndrome de Dificultad Respiratoria Aguda (SDRA), el objetivo del presente trabajo es determinar la relación entre la enfermedad crítica por SARS-CoV2 respecto a la prevalencia de lesión renal aguda, necesidad de terapia de reemplazo renal (TRR) y mortalidad en comparación con los pacientes críticos con SDRA severo.

**MÉTODOS:** Hasta el 1 de junio de 2021, se realizó una revisión sistemática de la literatura en las bases de datos PubMed/Scopus/Cochrane/EMBASE/Google Scholar. Para identificar artículos de interés, se utilizó las siguientes palabras claves como estrategias de búsqueda “renal complications” o “acute kidney injury” o “kidney complications” o “renal replacement therapy” o “Y” seguido por “SARS-COV2” o “COVID-19” o “Y” “critically ill” para los estudios de SARS-COV2; mientras que para los escritos relacionados con SDRA se usó “renal complications” o “acute kidney injury” o “kidney complications” o “renal replacement therapy” o “Y” seguido por “Acute respiratory distress syndrome” o “Y” “Not COVID-19”. Se analizaron los estudios y se consolidó la información recolectada, luego se establecieron el Riesgo Relativo (RR), Diferencias de Riesgo (DR) y los Odds Ratio (OR) y medidas de frecuencia de eventos para lesión renal aguda, necesidad de Terapia de Reemplazo Renal (TRR) y para mortalidad asociada a la presencia de daño renal.

**RESULTADOS:** Se incluyeron 22 estudios para el análisis cualitativo, de los cuales todos fueron estudios observacionales 17 para COVID-19 y 5 para SDRA por otras causas. Se estableció una prevalencia de Lesión Renal Aguda y necesidad de TRR para SARS-COV2 de 56.1% y 35.5% respectivamente, para SDRA fue 41.0 % y 37.4 %. El OR para mortalidad debido a lesión renal aguda para SARS-COV2 fue 7.05 (IC: 3.59 – 13.82) y para SDRA fue 2.1 (IC: 1.18 – 3.72).

**CONCLUSIÓN:** La enfermedad crítica por SARS-COV2 genera más complicaciones renales en términos de prevalencia de lesión renal aguda y al igual mayor impacto en la probabilidad de fallecer en comparación con el SDRA severo desencadenado por otras causas, este hecho plantea la existencia de mecanismos fisiopatológicos adicionales que inducen esta carga adicional en la mortalidad.

**PALABRAS CLAVES:** COVID-19, SDRA, LESIÓN RENAL AGUDA, MORTALIDAD.

**ABSTRACT:**

**INTRODUCTION:** Critical disease by COVID-19 has been an important cause of mortality compared to other etiologies for admission in critical care, it has been described that these patients have a greater prevalence of kidney injury compared to the others causes of critical disease. Due the similarity in the pathophysiology described for COVID-19 and ARDS, the objective of the present work is to determine the relationship between critical illness due to COVID-19 with respect to the proportion of acute kidney injury and mortality compared to critical patients with ARDS.

**METHODS:** Until June 1 of 2021, it was realized a systematic review of the literature in the databases of PubMed/Scopus/Cochrane/EMBASE/Google Scholar. To identify the relevant articles, using the following keywords as search strategies “renal complications” or “acute kidney injury” or “renal replacement therapy” or “AND” followed by “SARS-COV2” or “COVID-19” or “AND” “critically ill” for SARS-COV2 studies; while it used “renal complications” or “acute kidney injury” or “renal replacement therapy” or “AND” followed by “Acute respiratory distress syndrome” or “AND” “Not COVID-19” for ARDS studies. The studies were assessed, and the collected data was organized, then RRs, DRs and ORs; and frequency measurements were calculated for acute kidney injury, need of RRT and mortality associated.

**RESULTS:** 22 studies were included in the qualitative analysis, from these studies all were observational 17 for COVID-19 and 5 for ARDS for others causes. The prevalence for AKI and need of RRT for COVID-19 was 56.1% and 35.5% respectively, for ARDS was 41.0% and 37.4%. The OR for mortality due acute kidney injury in COVID-19 was 7.05 (CI: 3.59 – 13.82) and for ARDS was 2.1 (CI: 1.18 – 3.72).

**CONCLUSION:** There was more renal complications and risk of mortality due a critical disease in COVID-19 in comparison with ARDS provoked by other causes, which open the discussion for additional disease mechanism that induce this added mortality burden.

**KEYWORDS:** COVID-19, ARDS, ACUTE KIDNEY FAILURE, MORTALITY.

## **AGRADECIMIENTOS**

Agradezco al Dr. David Echeverry por su ayuda y guía durante la investigación, pero especialmente durante la residencia; a Diana, por su paciencia y compañía; y a mis padres, hermano y abuela que son mis pilares y mi apoyo en los momentos más difíciles.

## LISTADO DE ILUSTRACIONES

|   |    |
|---|----|
| Ilustración 1: Flujograma de selección de estudios de SARS-COV2 y SDRA. ....  | 36 |
| Ilustración 2: Forest-plot de Riesgo Relativo, diferencia de riesgo y Odds Ratio para LRA en relación con los estudios de SARS-COV2. ....   | 40 |
| Ilustración 3: Funnel plot para LRA en relación con los estudios de SARS – COV2. <b>Error! Bookmark not defined.</b>  |    |
| Ilustración 4: Forest-plot de Riesgo Relativo, diferencia de riesgo y Odds Ratio para LRA en relación con los estudios de SDRA. ....  | 44 |
| Ilustración 5: Funnel plot para LRA en relación con los estudios de SDRA severo. <b>Error! Bookmark not defined.</b>  |    |
| Ilustración 6: Forest-plot de Riesgo Relativo, diferencia de riesgo y Odds Ratio para necesidad de TRR en relación con los estudios de SARS-COV2. ....  | 48 |
| Ilustración 7: Funnel plot para necesidad de TRR en relación con los estudios de SARS – COV2. ....  | 49 |
| Ilustración 8: Forest-plot de Riesgo Relativo, diferencia de riesgo y Odds Ratio para necesidad de TRR en relación con los estudios de SDRA severo ..... <b>Error! Bookmark not defined.</b>                      |    |
| Ilustración 9: Funnel plot para necesidad de TRR en relación con los estudios SDRA severo ..... <b>Error! Bookmark not defined.</b>   |    |
| Ilustración 10: Forest-plot de Riesgo Relativo, diferencia de riesgo y Odds Ratio para mortalidad en relación con los estudios de SARS-COV2..... <b>Error! Bookmark not defined.</b>                              |    |
| Ilustración 11: Funnel plot para mortalidad en relación con los estudios de SARS-COV2 ..... <b>Error! Bookmark not defined.</b>   |    |
| Ilustración 12: Forest-plot de Riesgo Relativo, diferencia de riesgo y Odds Ratio para mortalidad en relación con los estudios de SDRA severo ..... <b>Error! Bookmark not defined.</b>                           |    |
| Ilustración 13: Funnel plot para mortalidad en relación con los estudios de SDRA severo ..... <b>Error! Bookmark not defined.</b>   |    |
| Ilustración 14: Forest-plot de Riesgo Relativo, diferencia de riesgo y Odds Ratio de la comparación entre la presencia de LRA por SARS-COV2 versus SDRA..... <b>Error! Bookmark not defined.</b>                  |    |
| Ilustración 15: Forest-plot de Riesgo Relativo, diferencia de riesgo y Odds Ratio de la comparación entre necesidad de TRR por SARS-COV2 versus SDRA ..... <b>Error! Bookmark not defined.</b>                    |    |
| Ilustración 16: Forest-plot de Riesgo Relativo, diferencia de riesgo y Odds Ratio de la comparación entre la mortalidad por LRA en el contexto de SARS-COV2 versus SDRA ..... <b>Error! Bookmark not defined.</b> |    |
| Ilustración 17: Forest-plot de Riesgo Relativo (RR) para análisis de sensibilidad de LRA, necesidad de TRR y mortalidad en el contexto de SARS-COV2 ..... 47  | 47 |
| Ilustración 18: Forest-plot de Riesgo Relativo (RR) para análisis de sensibilidad de LRA, necesidad de TRR y mortalidad en el contexto de SDRA ..... 47   | 47 |

## LISTADO DE TABLAS

|  |    |
|--|----|
| Tabla 1: Esquema de la pregunta problema.....  | 14 |
| Tabla 2: Factores de riesgo y condiciones asociadas a LRA adaptado de (15, 16, 24, 39).....                      | 22 |
| Tabla 3: Características histopatológicas y clínicas de la lesión renal aguda en SARS-COV2 adaptado de (45)..... | 25 |
| Tabla 4: Definición de Berlín 2012 de Síndrome de Dificultad Respiratoria Aguda (48).....                        | 28 |
| Tabla 5: Características generales de los estudios de pacientes críticamente enfermos con SARS-COV2.....         | 37 |
| Tabla 6: Características generales de los estudios de pacientes críticamente enfermos con SDRA severo .....      | 37 |



## TABLA DE CONTENIDO

**Prevalencia de lesión renal aguda y mortalidad asociada de los pacientes críticamente enfermos que cursan con una infección por SARS-CoV2 versus un SDRA severo: una revisión sistemática de la literatura y meta análisis .....**

**Error! Bookmark not defined.**

**Prevalence of acute kidney injury and associated mortality in critically ill patients SARS-COV2 vs. severe ARDS: A systematic review of the literature and meta-analysis .....** 1

**RESUMEN .....** **Error! Bookmark not defined.**

**ABSTRACT .....** **Error! Bookmark not defined.**

**LISTADO DE ILUSTRACIONES .....** 7

**LISTADO DE TABLAS .....** 8

**TABLA DE CONTENIDO .....** 9

**INTRODUCCIÓN .....** **Error! Bookmark not defined.**

**1. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA .....** **Error! Bookmark not defined.**

1.1 Planteamiento de la pregunta problema .....

**2. JUSTIFICACIÓN .....** **Error! Bookmark not defined.**

**3. OBJETIVOS .....** **Error! Bookmark not defined.**

3.1 Objetivo General .....

3.2 Objetivos Específicos .....

**4 MARCO TEÓRICO .....** **Error! Bookmark not defined.**

4.1 Epidemiología .....

4.2 Lesión renal aguda en SARS-COV2 .....

4.3 Factores de riesgo y condiciones asociadas .....

4.4 Fisiopatología de la lesión renal aguda asociada a SARS-COV2 **Error! Bookmark not defined.**

4.5 Manifestaciones clínicas de la lesión renal aguda asociada a SARS-CoV2 **Error! Bookmark not defined.**

4.6 Complicaciones, curso clínico y pronóstico de la lesión renal aguda asociada a SARS-COV2 **Error! Bookmark not defined.**

4.7 Diagnóstico de SDRA .....

4.8 Tratamiento del SDRA .....

**5 CONSIDERACIONES BIOÉTICAS .....** **Error! Bookmark not defined.**

**6 MATERIALES Y MÉTODOS .....** **Error! Bookmark not defined.**

|           |  |                              |
|-----------|--|------------------------------|
| 6.1       | Revisión de la literatura .....                          | Error! Bookmark not defined. |
| 6.2       | Elegibilidad y selección de estudios .....               | Error! Bookmark not defined. |
| 6.3       | Búsqueda y evaluación de los estudios .....              | Error! Bookmark not defined. |
| 6.4       | Análisis estadístico .....                               | Error! Bookmark not defined. |
| <b>7</b>  | <b>RESULTADOS</b> .....                                  | Error! Bookmark not defined. |
| 6.5       | Características de los estudios de SARS-COV2 .....       | Error! Bookmark not defined. |
| 6.6       | Características generales de los estudios de SDRA severo | Error! Bookmark not defined. |
| 6.7       | Prevalencia de lesión renal aguda .....                  | Error! Bookmark not defined. |
| 6.8       | Prevalencia de Terapia reemplazo renal .....             | Error! Bookmark not defined. |
| 6.9       | Mortalidad por LRA .....                                 | Error! Bookmark not defined. |
| 6.10      | Comparación entre SARS-COV2 y SDRA severo .....          | Error! Bookmark not defined. |
| <b>8</b>  | <b>DISCUSIÓN</b> .....                                   | Error! Bookmark not defined. |
| 8.1       | LIMITACIONES .....                                       | Error! Bookmark not defined. |
| <b>8</b>  | <b>RECOMENDACIONES</b> .....                             | Error! Bookmark not defined. |
| <b>9</b>  | <b>CONCLUSIONES</b> .....                                | Error! Bookmark not defined. |
| <b>10</b> | <b>REFERENTES BIBLIOGRÁFICOS</b> .....                   | Error! Bookmark not defined. |
| <b>11</b> | <b>ANEXOS</b> .....                                      | 75                           |
| 11.1      | Cuadro de operacionalización de variables .....          | 75                           |
| 11.2      | Rutas de búsqueda por metabuscador .....                 | 76                           |
| 11.3      | Formato de recolección de datos .....                    | 78                           |
| 11.4      | Aprobación del trabajo de grado .....                    | Error! Bookmark not defined. |
| 11.5      | Formato del artículo científico .....                    | Error! Bookmark not defined. |

## INTRODUCCIÓN

A inicios de diciembre del 2019, se identificó el primer caso de neumonía de origen desconocido en la ciudad de Wuhan, capital de la provincia de Hubei (1). Este microorganismo se describió como un nuevo *Betacoronavirus* envuelto en ARN (2), el cual ha sido nombrado por la OMS como “SARS-COV2 – 19” y como “SARS – CoV2” dada su capacidad para producir síndrome de dificultad respiratorio agudo del adulto y su similitud filogenética con el “SARS – CoV” (3, 4). Se ha conocido desde antes que los virus de la familia coronavirus se han propagado ampliamente en pájaros y mamíferos, siendo el murciélago el principal hospedero de diferentes variedades de genotipos clasificándose dentro de 4 géneros distintos que pueden afectar el ser humano (5, 6). Y debido al rápido crecimiento del número de infectados y el gran compromiso en los sistemas de salud de diferentes países, la OMS declaró estado de pandemia (3)

Desde el primer reporte de caso, se han diagnosticado casos en todos los continentes excepto, la Antártida (7). Globalmente, se han reportado más de 50 millones de casos confirmados de SARS-COV2; casi 4 millones de casos nuevos se dieron en la semana comprendida entre el 9 a 15 de noviembre del 2020 representando un continuo ascenso, siendo los países más comprometidos los Estados Unidos de América, India, Italia, Francia y Brasil (3). Los reportes de casos notificados han subestimado la carga de la enfermedad puesto que solo una parte de las infecciones agudas se diagnosticaron y se registraron; los registros de vigilancia de seroprevalencia en Estados Unidos y Europa han sugerido que, al excluirse los falsos positivos y negativos potenciales, la tasa de exposición previa a SARS-COV2 excedió la incidencia de los casos reportados en aproximadamente 10 veces o más (7, 8). Aproximadamente el 30 a 40 % de los pacientes infectados han cursado

asintomáticos, pero no han sido estudiados prospectivamente (9, 10); y el porcentaje restante han cursado con una infección sintomática que puede variar desde leve hasta crítica (11, 12), la forma leve se ha presentado en un 81%, enfermedad severa 14% y la forma crítica en un 5% (13).

La mortalidad varía de acuerdo al escenario clínico, en el contexto general ha oscilado entre 2 a 4%, si la persona está hospitalizada aumenta hasta un 26% y a un 37% en un paciente crítico (14). Debido al desarrollo del síndrome de disfunción multiorgánico, este puede comprometer el riñón generando múltiples implicaciones para los pacientes que presentan lesión renal aguda (15), hecho que se ha presentado en 20 – 40% de los pacientes críticos con SARS-COV2 que han sido admitidos a una Unidad de Cuidados Intensivos (UCI), considerándose como un factor pronóstico negativo y un marcador de severidad (16, 17). El compromiso renal ha sido resultado de la interacción de múltiples variables en las cuales se incluye el desbalance hídrico, lesión tubular tóxica por liberación de citoquinas, activación de la vía de Angiotensina II, efecto citopático directo por el virus, endotelitis, eventos trombóticos y coagulación Intravascular, entre otros (18). Con este estudio se pretende evaluar la prevalencia de la lesión renal aguda y su mortalidad asociada en pacientes críticos con SARS-COV2 y con SDRA severo.

## **1. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA.**

La pandemia producida por el SARS-COV2 ha implicado grandes retos para el sistema de salud dado que en todo el mundo estos se han visto al borde del colapso, disminuyendo la disponibilidad del talento humano en salud, los recursos materiales para la atención de los enfermos afectados por esta enfermedad, además de las pérdidas humanas generadas durante la pandemia (19, 20).

El ascenso en el número de contagios ha llevado que aumente el número de pacientes que requieren hospitalización o cuidados especiales como el soporte ventilatorio avanzado en una unidad de cuidado intensivo. La enfermedad por el nuevo coronavirus ha mostrado que el 14% de los pacientes infectados tendrán una enfermedad severa que requerirá algún soporte ventilatorio en una unidad de cuidado crítico, y un 5% tendrá una enfermedad crítica caracterizada por un síndrome de dificultad respiratoria aguda o disfunción múltiple de órganos (13, 21).

Se ha conocido la asociación de la lesión renal aguda en los pacientes críticamente enfermos y la mortalidad que puede ir entre 20-95%. (22) En la enfermedad por coronavirus se ha encontrado que los reportes de lesión renal aguda varían considerablemente entre los estudios, estando presente en un 8,3% de todos los pacientes que cursan con SARS-COV2 y 19,9% en los pacientes críticamente enfermos asociándose con un riesgo de 13 veces mayor de morir (23). Asimismo, otros reportes hacen referencia a una mortalidad de aproximadamente el 80% en quienes requieren terapia de reemplazo renal. (24) por lo cual es importante conocer la frecuencia de la disfunción renal en este tipo de paciente críticamente enfermo.

De igual forma, el SDRA de otra etiología se asocia con presencia de LRA con una incidencia entre 35-45%, generando una mortalidad de 50% cuando la LRA es leve y de hasta el 58% con una disfunción grave, por ende, se relaciona con peores resultados clínicos tanto en términos de morbilidad como mortalidad (25).

Con base en la literatura mundial disponible se planteó este trabajo de investigación mediante el uso de la metodología de revisión sistemática de la literatura que busca evaluar la evidencia vigente que permita determinar la prevalencia de lesión renal aguda, la necesidad de terapia de reemplazo renal y la mortalidad debido a la disfunción renal en pacientes críticamente enfermos con SARS – COV2 versus SDRA severo y sí difieren la frecuencia de estos eventos en ambos grupos, proponiéndose la siguiente pregunta de investigación:

### 1.1 Planteamiento de la pregunta problema

*¿Cuál es la prevalencia de lesión renal aguda y la mortalidad asociada de los pacientes críticamente enfermos que cursan con una infección por SARS-CoV2 comparados contra pacientes que tienen diagnóstico de síndrome de dificultad respiratoria aguda del adulto (SDRA) severo con base en lo reportado dentro de la literatura mundial?*

| Esquema de la pregunta problema                              |  |   |  |   |
|--|--|---|--|---|
| Población  | Intervención                                 | Comparador  | Desenlace  | Estrategia  |
| Investigaciones que abordaron la prevalencia de SARS-CoV2 en | Medición de los casos con lesión renal aguda | Grupo de control con pacientes con SDRA sin SARS-CoV2 | Prevalencia de lesión renal aguda<br>Proporción de | Revisión sistemática de la literatura y meta-análisis |

|     |  |  |            |  |
|-----|--|--|------------|--|
| UCI |  |  | mortalidad |  |
|-----|--|--|------------|--|

Tabla 1: Esquema de la pregunta problema

## 2. JUSTIFICACIÓN:

Diferentes entidades como la Organización Mundial de la Salud (OMS) y la Organización Panamericana de la Salud (OPS) tienen estrategias para la disminución del impacto del SARS-COV2 tales como la vacunación masiva, la captación temprana, el abordaje de la pandemia como una sindemia permitiendo una aproximación más global de la situación en salud de la población (26); por tanto, esta revisión sistemática y meta análisis es relevante a la luz de las tácticas que deben ser implementadas para la disminución de la morbimortalidad generada por la Lesión renal aguda (LRA) en SARS-COV2.

De igual forma, el plan de respuesta estratégica de la Organización Mundial de la Salud (OMS) a la pandemia del SARS-COV2 establece 2 objetivos principales, reducir y controlar la incidencia de esta patología así como prevenir, diagnosticar y tratar el SARS-COV2 para reducir la mortalidad, morbilidad y consecuencias a largo plazo al mínimo (27), acorde con este segundo objetivo, uno de los aspectos que justifica la realización de este estudio es el reconocimiento del impacto de la disfunción renal sobre el curso natural de la enfermedad estableciéndola como un evento frecuente que aumenta la morbilidad mediante múltiples mecanismos siendo el desarrollo de injuria renal aguda uno de ellos y especialmente el subgrupo de pacientes que requieren terapia de reemplazo renal y que tiene un impacto relevante sobre la mortalidad.

En SDRA secundario a SARS-COV2 se puede utilizar herramientas que permitan un mejor acercamiento hacia el diagnóstico temprano de LRA (frente a la creatinina); como podría ser el

caso de la proteinuria o de la hematuria puesto que son hallazgos más frecuentes en este tipo de pacientes (se encuentran en aproximadamente 59% versus un 10% para elevación de creatinina) y por tanto se pueden implementar estrategias de nefroprotección más tempranas que pueden generar un mayor impacto en la morbimortalidad (16,47).

En el mismo sentido, el SARS-COV2 como una patología nueva desde muchos aspectos, genero hipótesis que se tradujeron en el uso de múltiples fármacos de forma terapéutica como el tocilizumab o remdesivir que se pueden asociar a necrosis tubular aguda o nefritis intersticial; sin olvidar que, debido a la respuesta inflamatoria excesiva, muchos de estos pacientes se asemejaban a pacientes con neumonías bacterianas de otras etiologías llevando a un uso excesivo de antibióticos con alto riesgo de Nefrotoxicidad; por ende se deben generar estrategias más estrictas sobre el uso racional de antibiótico para así impactar sobre desenlaces clínicos duros en estos individuos (18,32).

Por otro lado, el conocimiento del comportamiento de la historia natural del SARS – COV2 en términos de prevalencia, morbilidad y mortalidad puede llevar a la optimización de tácticas sobre cuidado renal y nefroprotección; por último, frente a un punto de colapso del sistema de salud puede ser el inicio de una estrategia basada en priorizar recursos en relación con el pronóstico del individuo (32).



### **3. OBJETIVOS:**

*General:*

Determinar la prevalencia de lesión renal aguda, la necesidad de terapia de reemplazo renal y la mortalidad secundaria en pacientes críticamente enfermos con SARS-CoV2 versus pacientes críticamente enfermos con SDRA severo de otra etiología según la literatura mundial.

*Específicos:*

- a. Establecer la frecuencia de lesión renal aguda en los dos grupos de pacientes críticos.
  
- b. Determinar la necesidad de terapia de reemplazo renal en los dos grupos de pacientes críticos.
  
- c. Comparar la mortalidad asociada a lesión renal aguda en ambos grupos de pacientes críticos.

#### 4. MARCO TEÓRICO:

Los coronavirus son un grupo diverso de virus de la subfamilia *Coronavirinae* en la familia *Coronaviridae* y el orden *Nidovirales*, y que a su vez se subdividen en 4 tipos; *Alphacoronavirus*, *Betacoronavirus*, *Deltacoronavirus* y *Gammacoronavirus*, que infectan diferentes tipos de animales y pueden causar desde infecciones respiratorias leves a infecciones respiratorias severas. En el año 2002 y 2012 emergieron dos tipos de coronavirus de origen zoonótico altamente patogénicos y que generaron infecciones respiratorias fatales en humanos, siendo los coronavirus una enfermedad de importancia epidemiológica. Finalizando el año 2019 un nuevo coronavirus denominado SARS-CoV-2 apareció en la ciudad de Wuhan produciendo un brote de neumonía viral que se ha diseminado de forma global (21, 28).

El SARS-CoV2, es un virus RNA, que pertenece a los *Betacoronavirus* cuyo genoma tiene un 79,5% de similitud con el SARS-CoV que se encuentra en los murciélagos. Su genoma se traduce en cuatro proteínas estructurales principales; la glicoproteína "S", la proteína "M", la proteína "E" y la nucleocápside. La proteína "S" se une al receptor de la Enzima convertidora de angiotensina (ACE2) para entrar en las células del huésped, cuando el virus entra a la célula, se libera el ARN en el citoplasma y traduce las proteínas estructurales del virus, así el genoma del virus se empieza a replicar y forma una nueva nucleocápside en combinación con un nuevo ARN viral (29, 30).

La principal vía de contagio es a través de la vía respiratoria, donde puede producir a nivel histológico daño alveolar difuso, con evidencia de daño citopático directo, y en casos de infección severa combinado a una respuesta inflamatoria desregulada puede tener compromiso multiorgánico y microangiopático. Estos efectos sistémicos sumados a la ventilación mecánica y el potencial uso de nefrotóxicos se han reconocido como potenciales causas de la lesión renal aguda característica en los pacientes que cursan con SARS-CoV2, siendo reconocido como un factor de riesgo que aumenta la mortalidad en los pacientes hospitalizados con SARS-CoV2 (31, 32).

#### *4.1 Epidemiología*

En las últimas dos décadas han aparecido tres nuevos Coronavirus con diferentes características genómicas y que han causado epidemias de diferente magnitud. En el año 2003, se conoció la epidemia producida por el síndrome respiratorio agudo severo (SARS) causado por un nuevo coronavirus (SARS-CoV). El brote se inició en Guangdong, al sur de la China y a finales del año 2002 se extendió a diferentes partes del mundo; Al suroeste de Asia, así como a Europa, sur África y América del Norte. Se estima que se diseminó a través de rutas aéreas y resultó en 8.700 casos, 744 muertes en 33 países de los 5 continentes, con una tasa de mortalidad del 10% que llegó a ser hasta del 50% en personas ancianas. Este brote de SARS fue la primera pandemia que hubo en el siglo 21 (33).

Luego de la pandemia del SARS, en el año 2012 se reportó el primer caso de infección por el Coronavirus denominado MERS-CoV, un patógeno zoonótico letal que produce el síndrome de dificultad respiratoria del medio oriente, el cual se cree que surgió entre los años 2007 y 2012 a través de mutaciones y transmitido entre varios animales como el murciélago, los dromedarios y camellos que tenían contacto con humanos. La infección por MERS puede producir una

enfermedad severa con una alta mortalidad con tasas alrededor del 40%. Se reportaron alrededor de 2499 casos de MERS entre 2012 y noviembre de 2019 (33, 34).

En diciembre del año 2019, en la ciudad de Wuhan, en la provincia de Hubei, se encontró un grupo de pacientes con neumonía de etiología desconocida, estos individuos tenían un vínculo en común y era la visita al mercado de Wuhan. Hacia enero del 2020 ya se tenían alrededor de 571 casos del nuevo coronavirus en 25 provincias de China. A finales de enero del mismo año se reportaron 7734 casos en china y otros 90 casos en otros países (35). Hoy el mundo se enfrenta a una situación pandémica y un gran reto para todos los sistemas de salud, con más 50 millones de casos reportados y más de 1 millón de muertes (36).

#### *4.2 Lesión renal aguda en SARS-COV2.*

Dado el predominio de los síntomas respiratorios, inicialmente hubo escasos datos acerca de la incidencia del compromiso renal en la infección por SARS-CoV2, con algunos reportes sugiriendo poca frecuencia, sin embargo datos subsecuentes provenientes de Estados Unidos y Europa reportaron alrededor de un 40% de proteinuria anormal al ingreso hospitalario de estos pacientes, apareciendo la lesión renal aguda en aproximadamente un 20-40% de los pacientes admitidos a la unidad de cuidado intensivo (31, 32). La incidencia de lesión renal aguda es del 10% en pacientes con SARS-CoV2 y esta se asoció a una mayor tasa de mortalidad, con necesidad de terapia de reemplazo renal en un 6,8% de los casos, y siendo la hiperkalemia la complicación renal más frecuente con una incidencia de 12,5% (31, 37).

Es importante destacar que sólo algunos autores usaron la clasificación de Lesión renal aguda propuesta por KDIGO (*kidney disease Improving Global Outcomes*) ya que la mayoría no especifican o clasifican la severidad de la lesión renal aguda (LRA), la mayoría de los casos reportados de LRA en los artículos se acerca sólo a los casos más severos que necesitan terapia de

reemplazo renal. Se estima que los pacientes que requieren diálisis en UCI oscilan normalmente entre 15 y 20%, sin embargo, Kellum et. al sugiere que la tasa de LRA en esta población puede llegar a ser de 4 a 7 veces más de lo reportado. Los primeros datos provienen de diferentes periodos de tiempo; inicialmente de reportes chinos de pacientes hospitalizados en salas generales, con tasas de SARS-COV2-LRA que van desde 0,5-27% y de 28%-43% en los estudios fuera de China, siendo mayor en las unidades de cuidado intensivo; 29% en la población china y entre 19-78% en pacientes de Norteamérica. La mayoría de los casos de lesión renal aguda suele ser leve a moderada y entre un 5-39% con requerimiento de terapia reemplazo renal en los pacientes críticamente enfermos (38).

Se ha encontrado que la lesión renal aguda severa parece desarrollarse en una media de 15 días, otros autores destacan que la lesión renal aguda se desarrolló los primeros 7 días de la admisión.(32, 39). En la literatura existen 3 meta-análisis con diferentes hallazgos. La incidencia de lesión renal aguda asociada a SARS-CoV2 fue de 10-11% con gran heterogeneidad, y acorde a la severidad de la enfermedad también varía la incidencia de LRA, basados en los hallazgos de Yang et al. La incidencia fue de 1,3%, 2,8% y 36,4% para casos leves o moderados, severos y críticos respectivamente. La aparición de trastornos electrolíticos, acidosis y necesidad de terapia de reemplazo renal fueron de 12,5%, 6,8% y 5% respectivamente, con una tasa de mortalidad de 20,3% (37, 40, 41).

#### *4.3 Factores de riesgo y condiciones asociadas*

La lesión renal aguda asociada a SARS-CoV2 parece ser más frecuente en pacientes hombres, ancianos, obesos y con comorbilidades como Enfermedad renal crónica, diabetes mellitus y enfermedad arterial periférica.

---

**Tabla 1. Factores de riesgo y condiciones asociadas a LRA adaptado de (15, 16, 24, 42)**

---

- Sexo masculino: OR 1.21 (1.08 – 1.35)

---

- Afrodescendiente: OR 1.23 (1.01 – 1.5)

---

- Edad mayor de 50 años: OR 1.03 (1.03 – 1.04)

---

- Hiperpotasemia y presencia de enfermedad renal crónica previa

---

- Hipertensión arterial crónica: OR 1.25 (1.04 – 1.5)

---

- Factores de riesgo genéticos (polimorfismos de ACE2 o genotipo APOL1)

---

- Tabaquismo

---

**Condiciones asociadas**

---

- Lesión renal aguda apareció en el 90% de pacientes con Ventilación mecánica invasiva (OR: 10.7)

---

- Pacientes con Lesión renal aguda (LRA) tienen altos niveles de procalcitonina, dímero D, ferritina y lactato deshidrogenasa (LDH)

---

*Tabla 2: Factores de riesgo y condiciones asociadas a LRA adaptado de (15, 16, 24, 39)*

---

#### *4.4 Fisiopatología de la lesión renal aguda asociada a SARS-COV2*

El SARS-COV2 puede producir un síndrome de disfunción orgánica múltiple a través de su efecto citopático o mediante la activación de citoquinas, induciendo reclutamiento de células proinflamatorias y generar apoptosis de podocitos. La lesión renal aguda es común en los pacientes con SARS-COV2 y puede coincidir con el inicio de la ventilación mecánica, ocurriendo como una interacción de múltiples factores:

- **Efecto citopático viral:** se ha encontrado que las Proteínas ACE2, TMPRSS2 y CTSL están altamente expresadas en el riñón, las cuales son fundamentales para mediar la infección por SARS-

CoV2, se ha visto una alta expresión de dichas proteínas en el borde en cepillo de las células tubulares proximales y los podocitos, además que se ha encontrado ARN viral a nivel celular en el tejido renal lo cual soporta un papel en la infección directa del virus en el tejido renal y una asociación directa con la patogenia de la lesión renal aguda. En estudios post-mortem se ha encontrado la presencia de ARN mensajero en el tejido renal, sin embargo, sigue siendo controvertido atribuir estos hallazgos solamente a la patogénesis de la lesión renal aguda, ya que las pruebas inmunohistoquímicas no han logrado detectar virus en el tejido renal (15, 43).

- **Endotelitis, eventos trombóticos y coagulación intravascular diseminada:** La coagulación intravascular diseminada se ha reconocido como una complicación que compromete la vida, muy característica de la sepsis, no obstante, también es una condición típica en los pacientes que debutan con una infección severa por SARS-CoV2 con alta mortalidad 71,4%. La disfunción endotelial, formación de trombos y coagulación intravascular contribuyen significativamente a la disfunción múltiple de órganos incluyendo el riñón.

- **Hipovolemia y alteraciones del balance hídrico:** Se ha reportado que un 11% de los pacientes con SARS-COV2 presenta síntomas gastrointestinales como náuseas, emesis o diarrea, lo que a su vez puede comprometer el estado de volemia de los pacientes y contribuir a la injuria renal aguda. Se ha encontrado que la lesión renal aguda es más común en los pacientes que son sometidos a ventilación mecánica invasiva y soporte vasoactivo, por lo que una reanimación hídrica inadecuada o la hipoperfusión tisular pueden conducir a una lesión renal aguda, así como también la falla cardíaca asociada al compromiso cardíaco por SARS-CoV2 que puede llevar a disminución de la tasa de filtración glomerular (15, 18, 44).

-**Interacción del riñón con otros órganos:** La lesión renal aguda es la lesión orgánica extrapulmonar más común en el SDRA, a través de diversos mecanismos como la hipoxemia, la

disminución del gasto cardíaco y la respuesta inflamatoria sistémica. El eje pulmón-riñón tiene una relación bidireccional, ya que tanto el daño alveolar como tubular puede ser resultado de la sobreproducción de citoquinas en la infección por SARS-CoV2, de igual forma la hipoxia asociada al síndrome de dificultad respiratoria aguda secundario a SARS-CoV2 puede producir hipoxia de la médula renal lo cual se adiciona al insulto de las células tubulares renales. Otra de las interacciones con el riñón, es la del eje cardio-renal, que puede contribuir a la lesión renal aguda en SARS-CoV2 en pacientes que cursan con miocarditis viral la cual se puede desarrollar en los primeros 9 días luego de la admisión (15) (17, 18, 38).

**-Rabdomiólisis:** Se ha reportado la rabdomiólisis como una complicación de SARS-CoV2, la cual puede estar presente entre un 7-20% de los pacientes que cursan con una lesión renal aguda en el contexto de la SARS-CoV2 (31, 45).

- **Uso de nefrotóxicos:** Una gran proporción de pacientes con SARS-CoV2 se les administra antibióticos y algunos medicamentos de uso experimental para tratar el SARS-CoV2 como lopinavir/ritonavir, remdesivir, tenofovir o cloroquina, lo cual hace que estos pacientes se encuentren con mayor riesgo de efectos adversos renales secundarios a la medicación (18).

#### *4.5 Manifestaciones clínicas de la lesión renal aguda asociada a SARS-CoV2*

Al evaluarse un paciente que cursa con SARS-COV2 se debe tener en cuenta que al ingreso hospitalario se ha encontrado una gran proporción de pacientes con signos de disfunción renal subclínica que aún no constituyen una lesión renal aguda por definición; por ejemplo se encontró que al ingreso 59% de los pacientes con SARS-COV2 presentaron proteinuria, 44% hematuria, 14% elevación del nitrógeno ureico y solo 10% elevación de la creatinina sérica, en otros tres estudios se encontró la proteinuria entre 69-85% y hematuria entre un 64-75% lo cual hace que sean extremadamente comunes en pacientes con SARS-COV2 (16, 38, 46, 47). Por lo tanto, el espectro



clínico de los pacientes con lesión renal aguda en SARS-COV2 se puede abordar según su grado de proteinuria. En condiciones de pérdidas importantes de proteínas, las etiologías podrían ser debidas a daño epitelial por una glomerulonefritis colapsante, por daño endotelial debido a un microangiopatía trombótica o infartos renales. Si la proteinuria es menor de 2 g/día podría ser más amplio el espectro de patologías como sería la nefritis intersticial aguda o la necrosis tubular aguda por múltiples causas; por tormenta de citoquinas, rabdomiólisis, sepsis, endotoxinas, síndrome compartimental renal, hipoxia medular, o nefrotoxicidad (18, 38).

**Tabla 2. Características histopatológicas y clínicas de la lesión renal aguda en SARS-COV2 adaptado de (48)**

| Sitio de lesión                    | Cambio histológico   | Patogénesis postulada   | Clínica   |
|------------------------------------|--|---|---|
| <b>Necrosis tubular aguda</b>      | Dilatación tubular con detritos celulares y alteración del borde en cepillo de las células tubulares proximales. | Tormenta de citoquinas e inestabilidad hemodinámica<br>Expresión de ACE2 y entrada del virus con efecto citopático.<br>Entrada del virus a través de CD147 en membrana basolateral<br>Activación de complejo de ataque membrana en los túbulos renales. | Disminución de la tasa de filtración glomerular y proteinuria |
| <b>Nefritis intersticial Aguda</b> | Infiltración mononuclear intersticio renal   | Sobrexpresión de IRF3 y STAT1   | Disminución de la tasa de filtración glomerular.              |
| <b>Podocitopatía</b>               | Desnudamiento podocitario, colapso glomerular y formación de medialunas.   | Daño podocitario directo por el virus.  | Proteinuria.  |
| <b>Microangiopatía trombótica</b>  | Microtrombos en el glomérulo   | Agregación de neutrófilos por producción de anticuerpos parecidos a los anticardiolipinas, activación de complejo de ataque a membrana, activación de sistema renina angiotensina aldosterona y predisposición a la hipercoagulabilidad                 | Hematuria y disminución de la tasa de filtración glomerular.  |

*Tabla 3: Características histopatológicas y clínicas de la lesión renal aguda en SARS-COV2 adaptado de (45)*

#### *4.7 Complicaciones, curso clínico y pronóstico de la lesión renal aguda asociada a SARS-COV2*

Los pacientes con SARS-COV2 que presentan una lesión renal aguda, es más probable que sean admitidos a una unidad de cuidado crítico y que requieran ventilación mecánica invasiva y vasopresores, en la literatura se ha encontrado que hasta un tercio de los pacientes admitidos por SARS-COV2 desarrollan lesión renal aguda en las primeras 24 horas, en otros se reporta que puede presentarse en los primeros 15 días del cuadro clínico (24). La hipercaliemia se ha observado en un 12,5% de los pacientes con lesión renal aguda asociada a SARS-COV2 y frecuentemente se asocia a acidosis metabólica. La acidosis metabólica se ha encontrado en un 6,8% de los casos y la necesidad de terapia reemplazo renal en 5% de los casos con una mortalidad de 20,3% (37, 40, 41).

#### *Síndrome de dificultad respiratoria aguda*

El síndrome de dificultad respiratoria aguda (SDRA) es una forma grave de insuficiencia respiratoria aguda y se caracteriza por una interrupción de la barrera endotelial de los capilares que recubren los alvéolos con un aumento de la permeabilidad, lo que provoca una intensa injuria inflamatoria, una lesión del epitelio alveolar y la entrada de un líquido de edema rico en proteínas hacia los alvéolos y que provoca un intercambio gaseoso defectuoso, disminución de la distensibilidad pulmonar y aumento del trabajo respiratorio (49). Se ha encontrado que no solo causa lesión pulmonar, sino que también afecta significativamente el sistema cardiovascular, renal y la función neurológica (50).

La prevalencia del SDRA en pacientes ingresados en las UCI es de aproximadamente el 10%, y la tasa de mortalidad oscila entre el 30 % y el 50% debido a la alta heterogeneidad en el SDRA (51). La mortalidad reportada para el SDRA con Lesión Renal Aguda (LRA) es alta, del 50 % para la LRA leve a moderada y del 58 % para la LRA grave (25, 52).

La incidencia de LRA en pacientes con SDRA ha sido reportada como del 35-45% de los casos, con una mortalidad del 42,3%. Se reportó que dos tercios de los pacientes con SDRA desarrollaron LRA durante su estancia en la UCI y casi la mitad de estos pacientes se deterioraron a LRA en etapa III, según la clasificación KDIGO y la presencia de LRA está asociado con peores resultados en los pacientes con SDRA (25, 52, 53).

El mecanismo de la LRA en el SDRA no se comprende completamente, pero los estudios experimentales han sugerido que muchos mecanismos potenciales podrían estar en juego en la presentación de la LRA en pacientes con SDRA (51). Se han identificado factores predictivos significativos asociados con la mortalidad en pacientes con SDRA como la edad, puntuación APACHE II, SDRA pulmonar no relacionados con la influenza, Insuficiencia Cardíaca (IC), TRR (Terapia de Reemplazo Renal) y enfermedad maligna activa (25).

La recuperación renal en los pacientes con SDRA dependerá de las comorbilidades subyacentes, la gravedad inicial de la enfermedad aguda y la gravedad de la LRA, así como el desarrollo de otras fallas orgánicas; sin embargo, la LRA se asocia con peores resultados en pacientes con SDRA (54).

---

**Tabla 3. Definición de Berlín 2012 de Síndrome de Dificultad Respiratoria Aguda (51)**

---

|                  |  |
|------------------|--|
| Temporalidad     | Aparición de cuadro clínico o de nuevos síntomas respiratorios o empeoramiento menor a 1 semana.   |
| Radiografía      | Opacidades bilaterales no completamente explicadas por derrame, colapso lobar o nódulos.   |
| Origen del edema | Insuficiencia respiratoria que no es explicada por una falla cardíaca o sobrecarga de fluidos. Necesita evaluación objetiva (ej. Ecocardiografía) para excluir edema hidrostático si no existe ningún factor de riesgo presente. |
| Oxigenación      | Leve<br>200 mmHg < PaO <sub>2</sub> /FiO <sub>2</sub> ≤ 300 mmHg con PEEP/cPAP ≥ 5 cm H <sub>2</sub> O   |

---

---

Moderado

$100 \text{ mmHg} < \text{PaO}_2/\text{FiO}_2 \leq 200 \text{ mmHg}$  con  $\text{PEEP} \geq 5 \text{ cm H}_2\text{O}$

---

Severo

$\text{PaO}_2/\text{FiO}_2 \leq 100 \text{ mmHg}$  con  $\text{PEEP} \geq 5 \text{ cm H}_2\text{O}$

---

Abreviaciones: CPAP, presión positiva continua de las vías respiratorias;  $\text{FiO}_2$ , fracción inspirada de oxígeno;  $\text{PaO}_2$ , Presión parcial arterial de oxígeno; PEEP, presión positiva al final de la espiración.

---

*Tabla 4: Definición de Berlín 2012 de Síndrome de Dificultad Respiratoria Aguda (48)*

---

#### 4.7 Diagnóstico de SDRA

Es importante descartar condiciones que puedan simular un SDRA como IC, Enfermedad pulmonar intersticial (p. ej., neumonía intersticial aguda, enfermedad pulmonar intersticial inespecífica) neumonitis, neumonía organizada criptogénica, neumonía eosinofílica aguda, neumonía por hipersensibilidad y proteinosis alveolar pulmonar), enfermedades del tejido conectivo como polimiositis (síndrome antisintetasa), hemorragia alveolar difusa por vasculitis o síndrome de Goodpasture, enfermedades pulmonares inducidas por fármacos (p. ej., bleomicina o amiodarona), incluidos síndrome vascular de fuga por inmunoterapia, cáncer (linfomas de células T o B o carcinoma metastásico), tuberculosis endobronquial (55).

#### 4.8 Tratamiento del SDRA

La terapia de apoyo para el SDRA se enfoca en limitar la lesión pulmonar adicional a través de una combinación de ventilación protectora de los pulmones para prevenir la lesión pulmonar asociada con el ventilador y fluidoterapia conservadora para prevenir la formación del edema pulmonar y promover la reabsorción del edema pulmonar. Se recomienda una PEEP de al menos 5 cm de agua

ya que un PEEP bajo se relaciona con aumento en la mortalidad comparado con un PEEP alto. En cuanto a la terapia farmacológica, no ha demostrado reducir la mortalidad a corto o largo plazo (56).

El óxido nítrico inhalado mejora transitoriamente la oxigenación y puede mejorar la función pulmonar a largo plazo entre los pacientes que sobreviven, pero no reduce la mortalidad y se asocia con LRA y su uso está asociado con un riesgo significativamente mayor de necesitar TRR (51). Los glucocorticoides pueden mejorar la oxigenación y las presiones de las vías respiratorias y, en pacientes con neumonía, pueden acelerar la mejoría radiográfica, pero estos agentes no se asocian con un beneficio de supervivencia consistente y son dañinos si se inician 14 días o más después de que se haya diagnosticado SDRA (57).

El posicionamiento prono (PP) que se ha convertido en un tratamiento estándar, ha demostrado mejorar los resultados ya que su aplicación temprana y duración prolongada reducen significativamente la mortalidad en pacientes con SDRA de moderado a grave; por lo tanto, es recomendado que los pacientes hospitalizados con SDRA que requieran PP, introduzcan la terapia de manera temprana, dentro de las 36 horas después del diagnóstico del SDRA (con base al ensayo PROSEVA), y prolongada  $\geq 10$ -12 h, acompañada de una estrategia de protección pulmonar ya que se asocia a una menor mortalidad. No obstante, en la literatura existen hallazgos diversos, se ha encontrado que la mortalidad no fue significativamente diferente entre los grupos de sobrevivientes y no sobrevivientes (57).

La terapia de reemplazo renal (TRR) se ha utilizado como tratamiento de apoyo en el contexto de la LRA y generalmente se ha centrado en evitar los trastornos potencialmente mortales asociados con la insuficiencia renal, que también son indicadores de la TRR, que incluyen acidosis metabólica, hiperpotasemia, uremia y/o sobrecarga de líquidos, con el objetivo de dar tiempo para la

recuperación del órgano. Se utiliza en 8 a 10% de los pacientes en estado crítico y su uso se ha incrementado más del 10% por año en los últimos 10 años (55).

En los diferentes estudios revisados no es claro el tiempo de inicio de la TRR que lleve a un beneficio en la mortalidad hospitalaria en pacientes con SDRA; sin embargo, el estudio (RTT 2018) plantea que el inicio temprano de TRR (dentro de las 48 horas posteriores a la intubación) mejoraría la mortalidad hospitalaria en comparación con el inicio tardío (>48 horas pos-intubación) pero no fue estadísticamente significativo en la supervivencia entre los dos grupos (58).

Se encontró beneficios en el inicio temprano de la TRR en el control del volumen y la ventilación pulmonar, además de mantener el equilibrio de líquidos y corregir las anomalías electrolíticas, permitir la administración de nutrición, medicamentos y hemoderivados adecuados, pero, al mismo tiempo se asoció con desventajas como la eliminación temprana y agresiva de líquidos que podría estar asociado con un empeoramiento de la inestabilidad hemodinámica afectando la oxigenación de los tejidos como resultado de la hipoperfusión de los órganos.

En relación con la tasa de mortalidad en pacientes que desarrollaron LRA que tenían SDRA y recibieron TRR se evidenció que estaba relacionada con la puntuación media de APACHE II dando como resultado una asociación entre los puntajes y el porcentaje de mortalidad. Un estudio de cohortes prospectivo, multicéntrico que analizó el reconocimiento y el tratamiento del SDRA informó una mortalidad no ajustada basada en el SDRA leve, moderado y grave del 35%, 40% y 46%, respectivamente; sin embargo, se reportó que la tasa de mortalidad estaba asociada a la TRR y que era significativamente más alta en pacientes que recibieron TRR en comparación con los pacientes que no requerían TRR (25, 53).

## **5. CONSIDERACIONES BIOÉTICAS**

Según la resolución 8430 de 1993 este se considera un estudio de bajo riesgo, ya que implica como sujeto de estudio la información que reposa en las bases de datos de publicaciones científicas indexadas; por lo cual este trabajo no requirió evaluación por el comité de bioética para su realización.

Con fines de poder ser publicado se registró en la base de datos PROSPERO que pretende servir de control al número y pertinencia de las revisiones sistemáticas en curso para evitar duplicación y repetición en la literatura científica.

## **6. MATERIALES Y MÉTODOS**

Se realizó una revisión sistemática de la literatura y meta-análisis, con el fin de identificar estudios que evalúen la prevalencia de lesión renal aguda, necesidad de terapia de reemplazo renal y mortalidad secundaria en pacientes críticamente enfermos con infección por SARS-COV2 y en pacientes con SDRA severo de otra etiología. Se propuso esta metodología dado que se trata del proceso reconocido con el mayor nivel de evidencia a través del análisis estadístico conjunto de una serie de resultados de investigación individuales que permiten generar un consolidado global extrapolable dentro de lo posible a la población general. Para garantizar las buenas prácticas de investigación en salud se inscribió la revisión sistemática en la base de datos PROSPERO.

### *Revisión de la literatura*

Hasta el 1 de junio de 2021, se realizó una revisión sistemática de la literatura en las bases de datos PubMed/Scopus/Cochrane/EMBASE/Google Scholar. Para identificar artículos de interés, se utilizó las siguientes palabras claves como estrategia de búsqueda “renal complications” o “acute



kidney injury” o “kidney complications” o “renal replacement therapy” o “Y” seguido por “SARS-COV2” o “COVID-19” o “Y” “critically ill” para los estudios de SARS-COV2; mientras que para los escritos relacionados con SDRA se usó “renal complications” o “acute kidney injury” o “kidney complications” o “renal replacement therapy” o “Y” seguido por “Acute respiratory distress syndrome” o “Y” “NOT COVID-19”. La búsqueda se limitó a artículos en inglés o español. Además, se analizaron listas de referencias de revisiones sistemáticas relevantes publicadas. El equipo de investigación revisó inicialmente los títulos y resúmenes, para seleccionar los estudios susceptibles de ser incluidos. Los textos completos de los artículos elegibles fueron revisados por los dos investigadores y se midió el grado de acuerdo entre los revisores por medio de cálculo estadístico con análisis Kappa; el asesor tomó las decisiones de excluir estudios. Se tuvieron en cuenta ensayos clínicos aleatorizados y no aleatorizados, cohortes y estudios de casos y controles.

#### *Elegibilidad y selección de estudios*

Se incluyeron estudios observacionales y analíticos, que hayan evaluado la prevalencia lesión renal aguda, necesidad de terapia de reemplazo renal y mortalidad en pacientes críticamente enfermos por SARS-COV2 ingresados a unidad de cuidado intensivo y estudios que hayan evaluado estos desenlaces en pacientes críticamente enfermos con SDRA de otra etiología. Estudios que no incluyan datos sobre desenlaces de mortalidad, frecuencia, método por el cual se describan los criterios de la complicación renal o que no permita realizar la comparación de la frecuencia de eventos en grupo con lesión renal y en grupo sin lesión renal fueron excluidos.

Se excluyeron adicionalmente los reportes de caso, revisiones de tema, protocolos, artículos de opinión o los cuales se encuentren en un idioma diferente a los ya definidos.

#### *Búsqueda y evaluación de los estudios*

Los artículos seleccionados con base a los criterios establecidos fueron revisados mediante la evaluación del título y el resumen. Posteriormente, se procedió a una lectura del texto completo de cada artículo, luego de incluir los artículos el asesor verificó los datos extraídos y corroboró que los artículos cumplieran los criterios de búsqueda y calidad. Los datos para extraer serán: Título; Tipo de estudio (retrospectivo vs prospectivo); País del estudio; Inicio y fin del estudio, Tamaño de muestra; Población de pacientes; Media o mediana de edad; Pacientes con lesión renal aguda; Terapia de reemplazo renal; Mortalidad.

Se realizó una tercera revisión para corroborar la calidad y cumplimiento de los criterios. Con base a las recomendaciones del grupo MOOSE (Meta-Analysis of Observational Studies in Epidemiology) se llevó a cabo la revisión de los artículos. Al completar la revisión, se realizó el análisis de subgrupos por tipos de estudios, países estudios evaluando complicaciones renales (prevalencia de lesión renal aguda, necesidad de terapia de reemplazo renal), mortalidad; y enfermedad crítica por SARS-CoV2 y por SDRA severo. El sesgo de publicación se evaluó usando mediante la prueba de Begg y el funnel plot.

#### *Análisis estadístico*

Se calcularon las medidas de frecuencia según el tipo de variable. Se reportaron la frecuencia de evento por grupo y la población total. Se planteó un modelo de metaanálisis de efectos aleatorios para establecer el Riesgo relativo, diferencia de riesgo y Odds ratio con un intervalo de confianza del 95% para los desenlaces de lesión renal aguda, necesidad de terapia de reemplazo renal y mortalidad, además se estableció la frecuencia de total del evento a través de la prevalencia global y su intervalo de confianza al 95% para el desenlace de estas variables. Y por último se realizó una comparación entre los resultados de OR, RR y DR entre SARS – COV2 crítico y SDRA severo. Se estimaron las medidas de heterogeneidad, incluyendo el índice I<sup>2</sup> y la prueba de Tau cuadrado. Se

utilizó el programa Review manager versión 5.4.1 de uso gratuito. Se realizó análisis de sensibilidad basado en tamaño muestral en donde se excluyó el estudio con la mayor n.

## **7. RESULTADOS:**

Se realizó la búsqueda en las bases de datos descritas previamente y se hallaron 1.226 artículos, de los cuales se eliminaron 37 duplicados y 1.147 estudios que no respondían a los objetivos del estudio. Se revisaron 42 manuscritos completos, de los cuales se excluyeron 13 por no tener datos consistentes o evaluación de subgrupos y 7 en los que no fue claro el método de inclusión de los pacientes. Se revisaron 22 artículos que fueron llevados a análisis cualitativo y cuantitativo, con 17 artículos referentes a enfermedad crítica por SARS-COV2 y 5 a enfermedad crítica por SDRA. No se encontró ningún artículo que incluyera ambas patologías en el mismo documento. En la Figura 1 se presenta el flujograma de selección.

**Figura 1. Flujograma de selección de estudios de SARS-COV2 y SDRA.**

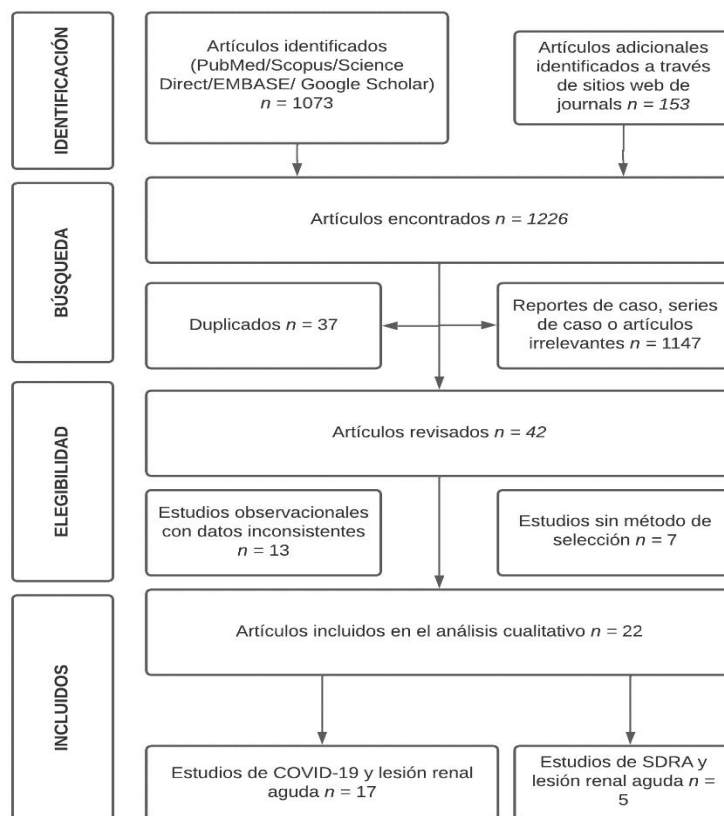


Ilustración 1:Flujograma de selección de estudios de SARS-COV2 y SDRA.

### Características de los estudios de SARS-COV2

Todos los estudios incluidos fueron observacionales publicados entre 2020 y 2021, con una población total variable que oscilo entre 52 a 3099 pacientes, con un seguimiento mínimo de 28 días posterior al ingreso a la unidad de cuidados intensivos, y todos los pacientes cursaron con enfermedad crítica por SARS-COV2. En la Tabla 4 se presenta la frecuencia de lesión renal aguda y necesidad de Terapia de Reemplazo Renal (TRR), además la mortalidad hospitalaria en pacientes que cursaron con lesión renal aguda y sin lesión renal aguda.

**Tabla 4. Características generales de los estudios de pacientes críticamente enfermos con SARS-COV2.**

| Estudio | Edad | Prevalencia | Población | LRA | TRR | Mortalidad | Mortalidad |
|---------|------|-------------|-----------|-----|-----|------------|------------|
|---------|------|-------------|-----------|-----|-----|------------|------------|

|                  | (Mediana) | de ERC* | total |           |          | LRA      | No LRA   |
|------------------|-----------|---------|-------|-----------|----------|----------|----------|
| Cheng et al      | 70        | NR      | 119   | 51/119    | 21/51    | 30/51    | 27/68    |
| Hittesdorf et al | 62        | NR      | 116   | 76/116    | 45/76    | 28/76    | 7/40     |
| Gupta et al      | 62        | 15.5%   | 3099  | 1685/3099 | 637/1685 | 957/1685 | 565/1414 |
| Hirsch et al     | 65        | 8%      | 2409  | 2042/2409 | 589/2042 | NR       | NR       |
| Piñeiro et al    | 71        | 13.5%   | 237   | 52/237    | 15/52    | 27/52    | 13/185   |
| Cheng et al      | 63        | NR      | 140   | 74/140    | NR       | NR       | NR       |
| Ludwig et al     | 62        | 19%     | 487   | 222/487   | NR       | NR       | NR       |
| Gasparini et al  | 60        | 6%      | 372   | 168/372   | 82/168   | 81/168   | 32/204   |
| Zamoner et al    | 58        | 9.9%    | 52    | 39/52     | 24/39    | 33/39    | 3/13     |
| Xie et al        | 65        | 1.8%    | 733   | 59/733    | NR       | NR       | NR       |
| Yu et al         | 64        | 3%      | 226   | 57/226    | 24/57    | NR       | NR       |
| Fisher et al     | 57        | 16.1%   | 136   | 108/136   | 70/108   | 54/108   | 2/28     |
| Sang et al       | 64        | 4.8%    | 210   | 92/210    | 52/92    | 65/92    | 28/118   |
| Sulaiman et al   | 60        | NR      | 560   | 261/560   | NR       | 195/261  | 42/299   |
| Lowe et al       | 57        | 6.2%    | 81    | 36/81     | 16/36    | 9/36     | 3/45     |
| Li et al         | 70        | 4.7%    | 107   | 48/107    | 20/48    | 40/48    | 11/59    |
| Joseph et al     | 59        | 29%     | 100   | 81/100    | 13/81    | 28/81    | 1/19     |

\* Prevalencia global de la población del estudio incluyendo pacientes no críticos LRA: Lesión renal aguda  
TRR: Terapia de Reemplazo Renal

Tabla 5: Características generales de los estudios de pacientes críticamente enfermos con SARS-COV2

#### Características generales de los estudios de SDRA severo

Todos los estudios incluidos fueron observacionales publicados entre 2019 y 2021, con una población total variable que oscilo entre 116 a 1974 pacientes, con un seguimiento mínimo de 28 días posterior al ingreso a la unidad de cuidados intensivos y todos los pacientes cursaron enfermedad crítica con SDRA severo. En la Tabla 5 se presenta la frecuencia de lesión renal aguda y necesidad de TRR, además la mortalidad hospitalaria en pacientes que cursaron con lesión renal aguda y sin lesión renal aguda.

Tabla 5. Características generales de los estudios de pacientes críticamente enfermos con SDRA severo

| Estudio          | Edad (Mediana) | Prevalencia de ERC* | Población total | LRA      | TRR     | Mortalidad LRA | Mortalidad No LRA |
|------------------|----------------|---------------------|-----------------|----------|---------|----------------|-------------------|
| Chang et al      | 60             | NR                  | 282             | 110/282  | 34/110  | 33/110         | 47/172            |
| Lee et al        | 63             | 37.9                | 116             | 52/116   | NR      | 37/52          | 27/64             |
| Panitchote et al | 56             | NR                  | 357             | 244/357  | 78/244  | NR             | NR                |
| McNicholas et al | 60             | NR                  | 1974            | 765/1974 | 370/765 | 404/765        | 370/1209          |
| Federspiel et al | 54             | NR                  | 711             | 238/711  | 25/238  | NR             | NR                |

\* Prevalencia global de la población del estudio incluyendo pacientes no críticos LRA: Lesión renal aguda  
TRR: Terapia de Reemplazo Renal

Tabla 6: Características generales de los estudios de pacientes críticamente enfermos con SDRA severo

#### Riesgo de lesión renal aguda (LRA)

El RR para la presencia de LRA en SARS-COV2 crítico obtenido por el modelo de efectos aleatorios fue de 1.01 (Intervalo de confianza 95% (IC95%), 0.66 – 1.54), la DR de 0.01 (Intervalo de confianza 95% -0.29 a 0.31) y OR de 1.02 (IC95% 0.39 – 2.66), se encontró una prevalencia global de LRA de 56.1% (IC95%: 55.1% - 57.1%) con un valor de p de 0.96 que indica que hay una asociación débil entre tener SARS-COV2 crítico y lesión renal aguda. El funnel plot evidencio que si hay presencia de sesgo de publicación, y este se confirmó con la prueba de Begg que evidenció un valor de p de 0.089 lo que sugiere que la posibilidad es alta, de que haya existido un sesgo de publicación en la conclusión del metaanálisis sobre el evento (LRA) y la exposición (SARS-COV2), esto sugiere que la interpretación de estos resultados debe hacerse con precaución. En la Figura 2 se presenta el forest-plot de Riesgo Relativo (RR), diferencia de riesgo (DR) y Odds Ratio (OR) para frecuencia de evento, además en la Figura 3 se muestra el funnel plot para LRA.

**Figura 2. Forest-plot de Riesgo Relativo (RR), diferencia de riesgo (DR) y Odds Ratio (OR) para LRA en relación con los estudios de SARS-COV2.**

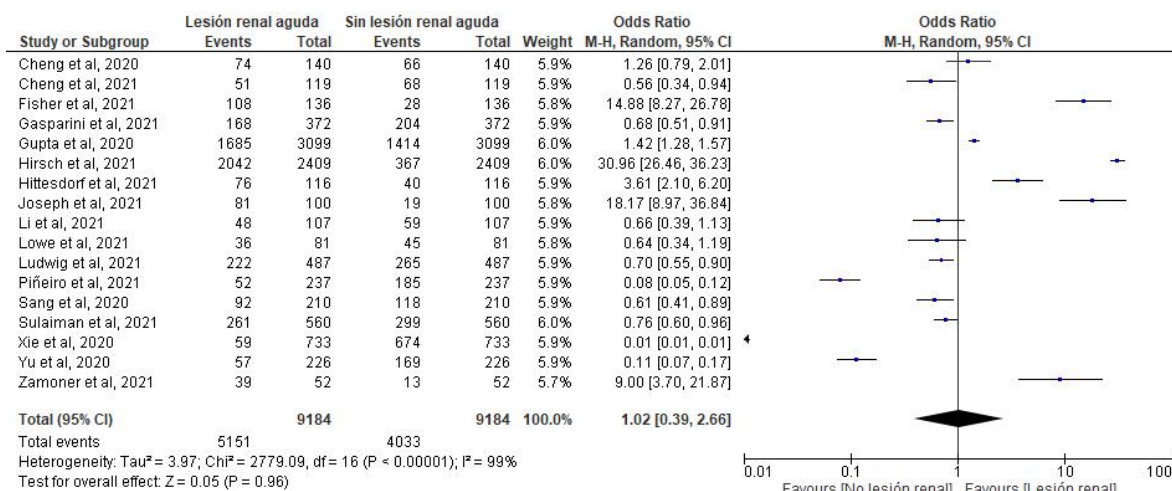
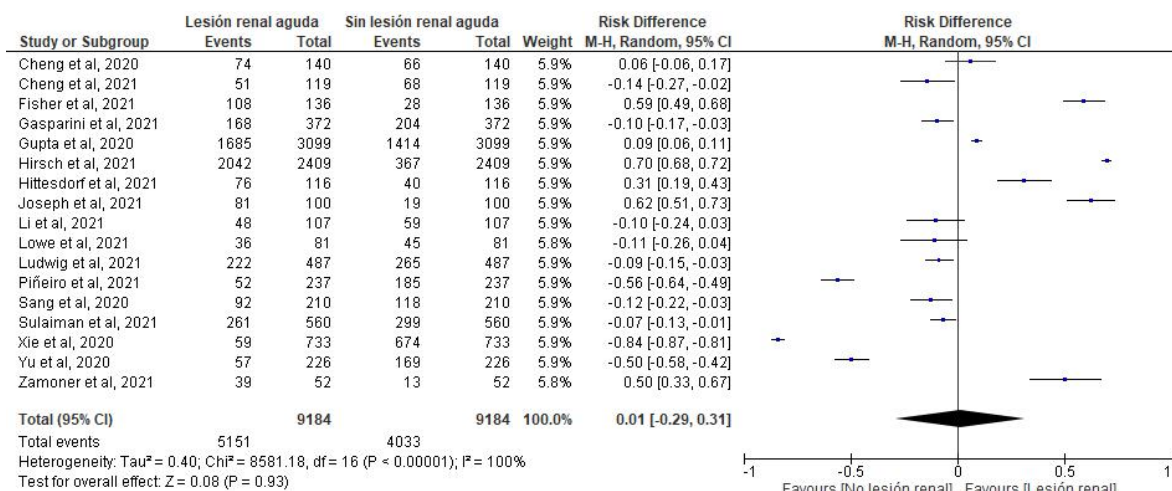
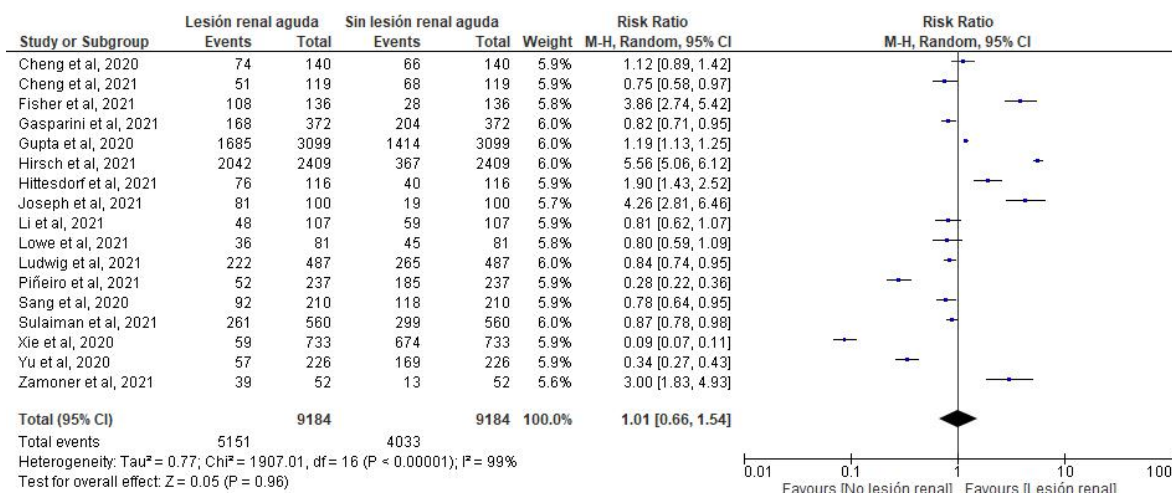


Ilustración 2: Forest-plot de Riesgo Relativo (RR), diferencia de riesgo (DR) y Odds Ratio (OR) para LRA en relación con los estudios de SARS-COV2.

**Figura 3. Funnel plot para LRA en relación con los estudios de SARS-COV2.**

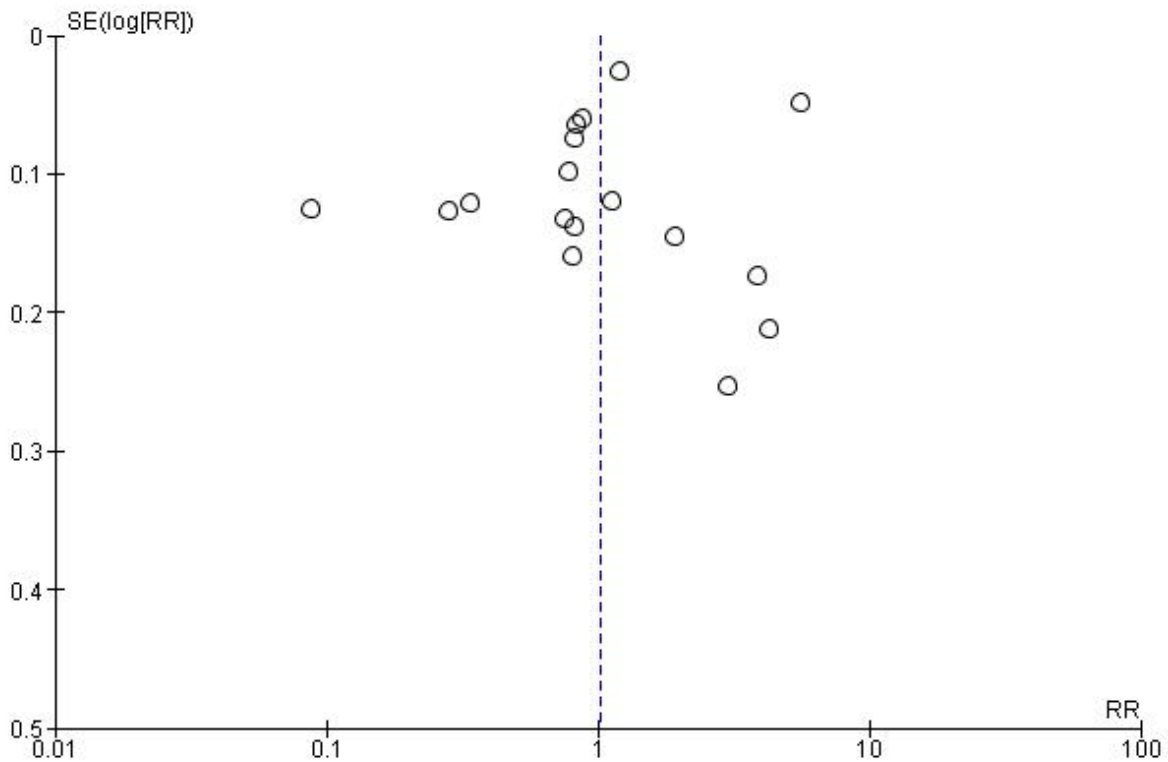


Ilustración 3: Funnel plot para LRA en relación con los estudios de SARS-COV2.

El RR para la presencia de LRA en SDRA severo obtenido por el modelo de efectos aleatorios fue de 0.81 (Intervalo de confianza 95% (IC95%), 0.53 – 1.25), la DR de - 0.1(Intervalo de confianza 95% - 0.33 a 0.12) y OR de 0.66 (IC95% 0.27 – 1.60), se encontró una prevalencia global de LRA de 41% (IC95%: 39.3% - 42.6%) con un valor p de 0.35 que indica que hay una asociación débil entre tener SDRA severo y lesión renal aguda. El funnel plot evidenció que no hay presencia de sesgo de publicación, además la prueba de Begg evidenció un valor de  $p$  de 0.223 lo que sugiere que la posibilidad es baja, de que haya existido un sesgo de publicación en la conclusión del metaanálisis sobre el evento (LRA) y la exposición (SDRA). En la Figura 4 se presenta el forest-plot de Riesgo



Relativo (RR), diferencia de riesgo (DR) y Odds Ratio (OR) para frecuencia de evento, además en la

Figura 5 se muestra el funnel plot para LRA.

**Figura 4. Forest-plot de Riesgo Relativo (RR), diferencia de riesgo (DR) y Odds Ratio (OR) para LRA en relación con los estudios de SDRA severo.**

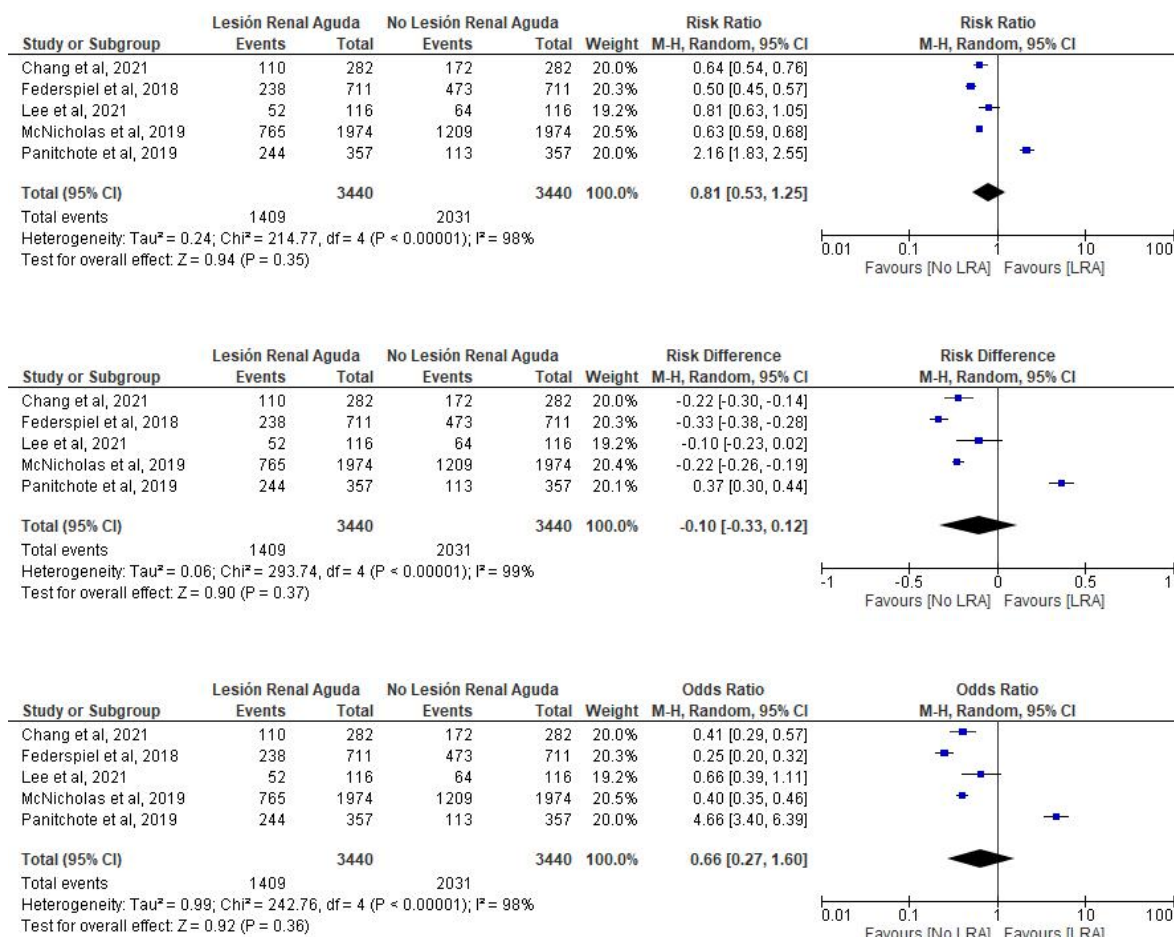


Ilustración 4: Forest-plot de Riesgo Relativo (RR), diferencia de riesgo (DR) y Odds Ratio (OR) para LRA en relación con los estudios de SDRA severo

**Figura 5. Funnel plot para LRA en relación con los estudios de SDRA.**

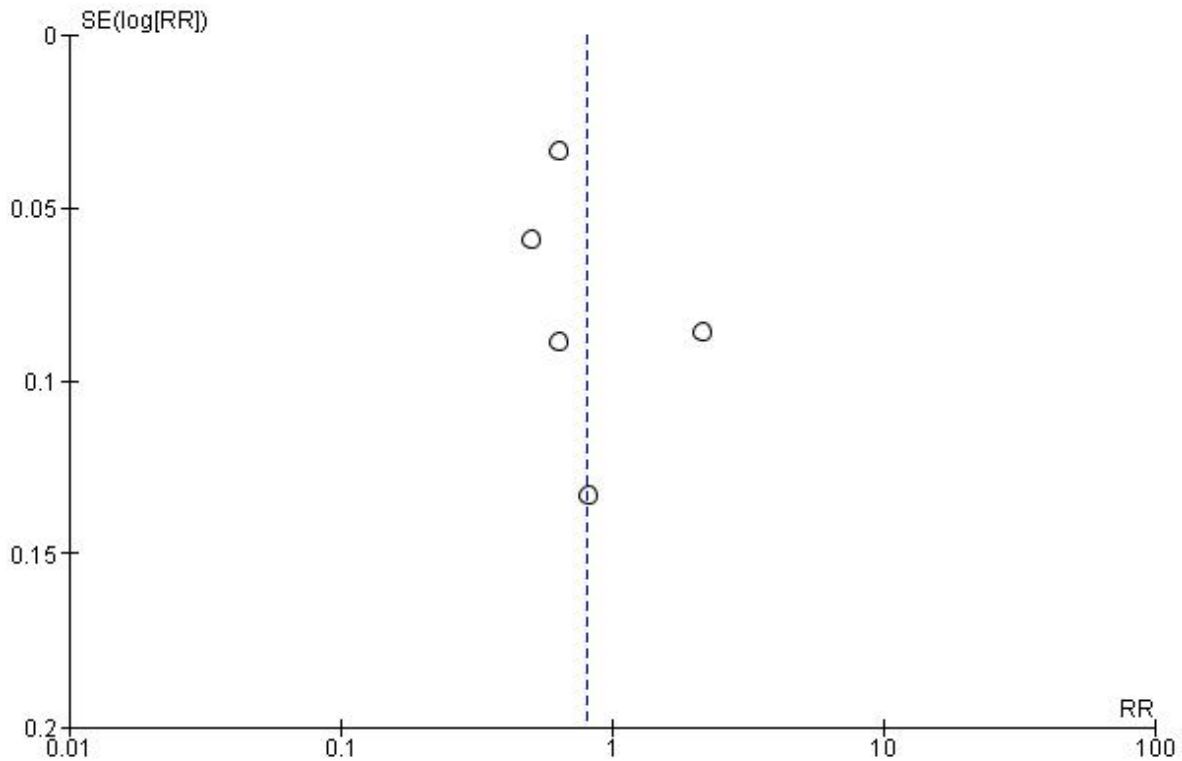


Ilustración 5: Funnel plot para LRA en relación con los estudios de SDRA.

**Necesidad de Terapia de Reemplazo Renal (TRR)**

El RR para la necesidad de TRR en SARS COV2 crítico obtenido por el modelo de efectos aleatorios fue de 0.77 (Intervalo de confianza 95% (IC95%), 0.59 – 1.01), la DR de - 0.13 (Intervalo de confianza 95% -0.25 a 0.00) y OR de 0.58 (IC95% 0.34 – 1.01), se encontró una necesidad consolidada de TRR de 35.5% (IC: 34.1% - 36.8%) con un valor de p de 0.06 que indica que hay una asociación débil entre tener SARS-COV2 crítico y necesidad de TRR. El funnel plot evidenció que, si hay presencia de sesgo de publicación, corroborándose con la prueba de Begg que mostró un valor de  $p$  de 0.091 lo que sugiere que la posibilidad es alta, de que haya existido un sesgo de publicación en la conclusión del metaanálisis sobre el evento (necesidad TRR) y la exposición (SARS-COV2), esto sugiere que la interpretación de estos resultados debe hacerse con precaución.

En la Figura 6 se presenta el forest-plot de Riesgo Relativo (RR), diferencia de riesgo (DR) y Odds Ratio (OR) para frecuencia de evento, además en la Figura 7 se muestra el funnel plot para necesidad de TRR.

**Figura 6. Forest-plot de Riesgo Relativo (RR), diferencia de riesgo (DR) y Odds Ratio (OR) para necesidad de TRR en relación con los estudios de SARS-COV2.**

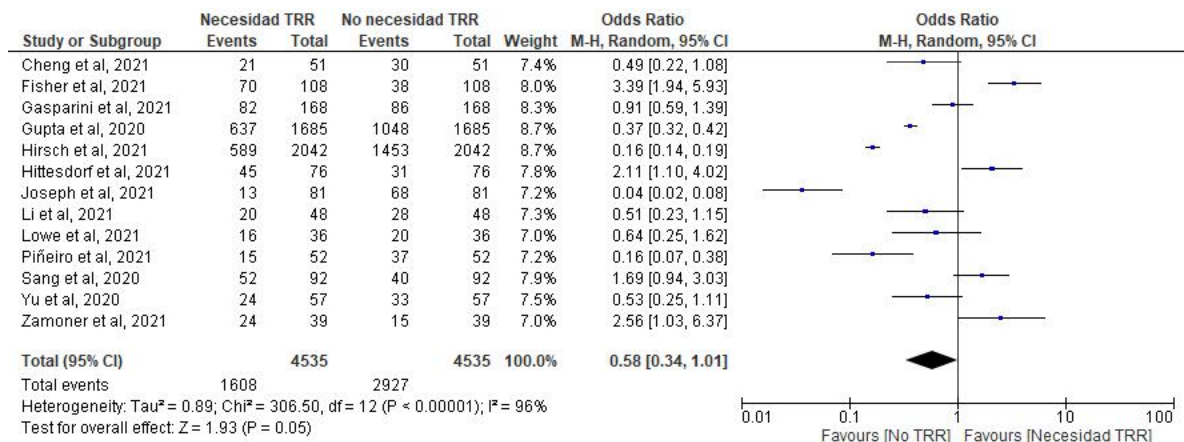
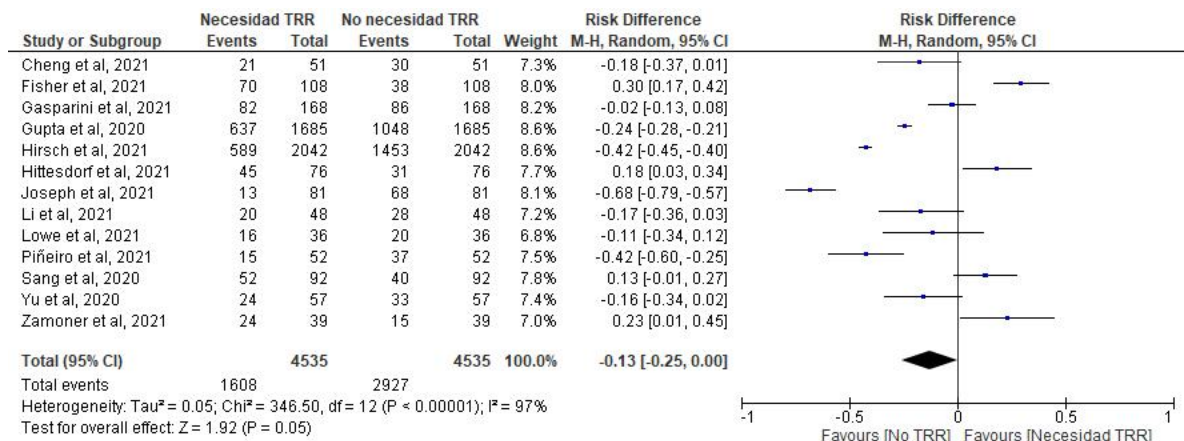
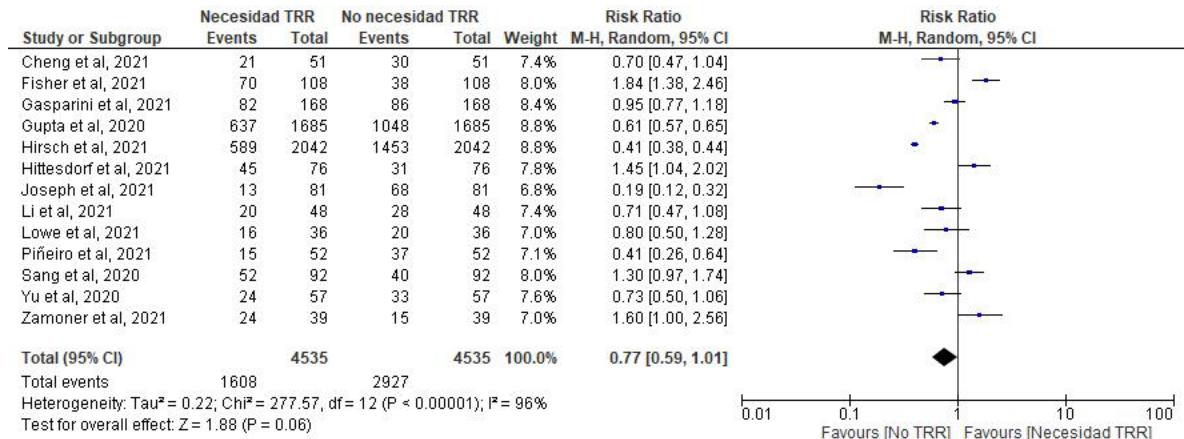


Ilustración 6: Forest-plot de Riesgo Relativo (RR), diferencia de riesgo (DR) y Odds Ratio (OR) para necesidad de TRR en relación con los estudios de SARS-COV2.

**Figura 7. Funnel plot para necesidad de TRR en relación con los estudios de SARS-COV2.**

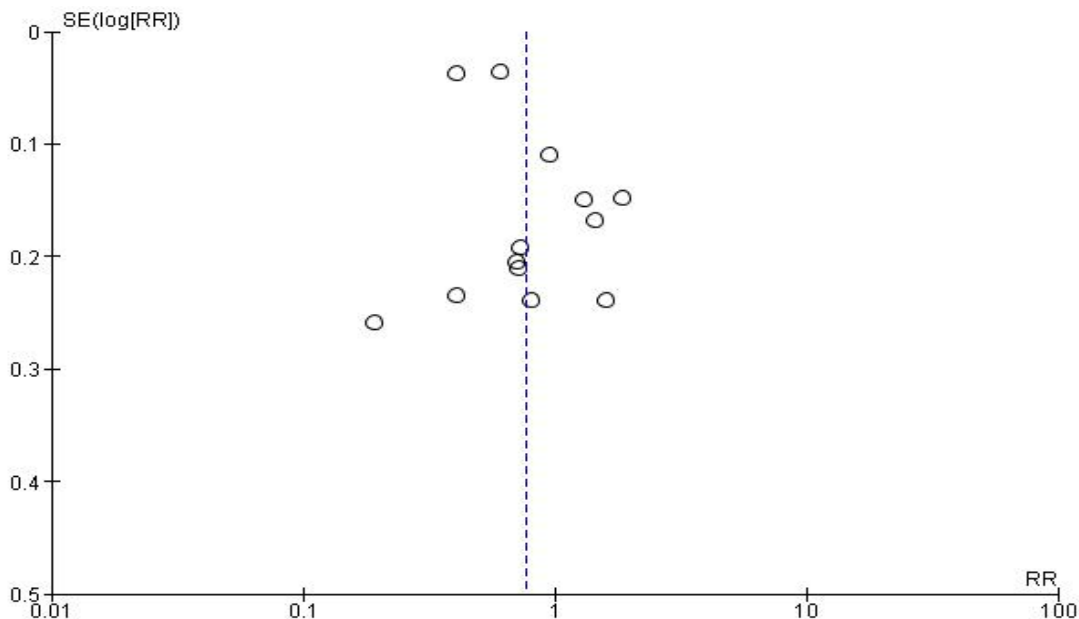
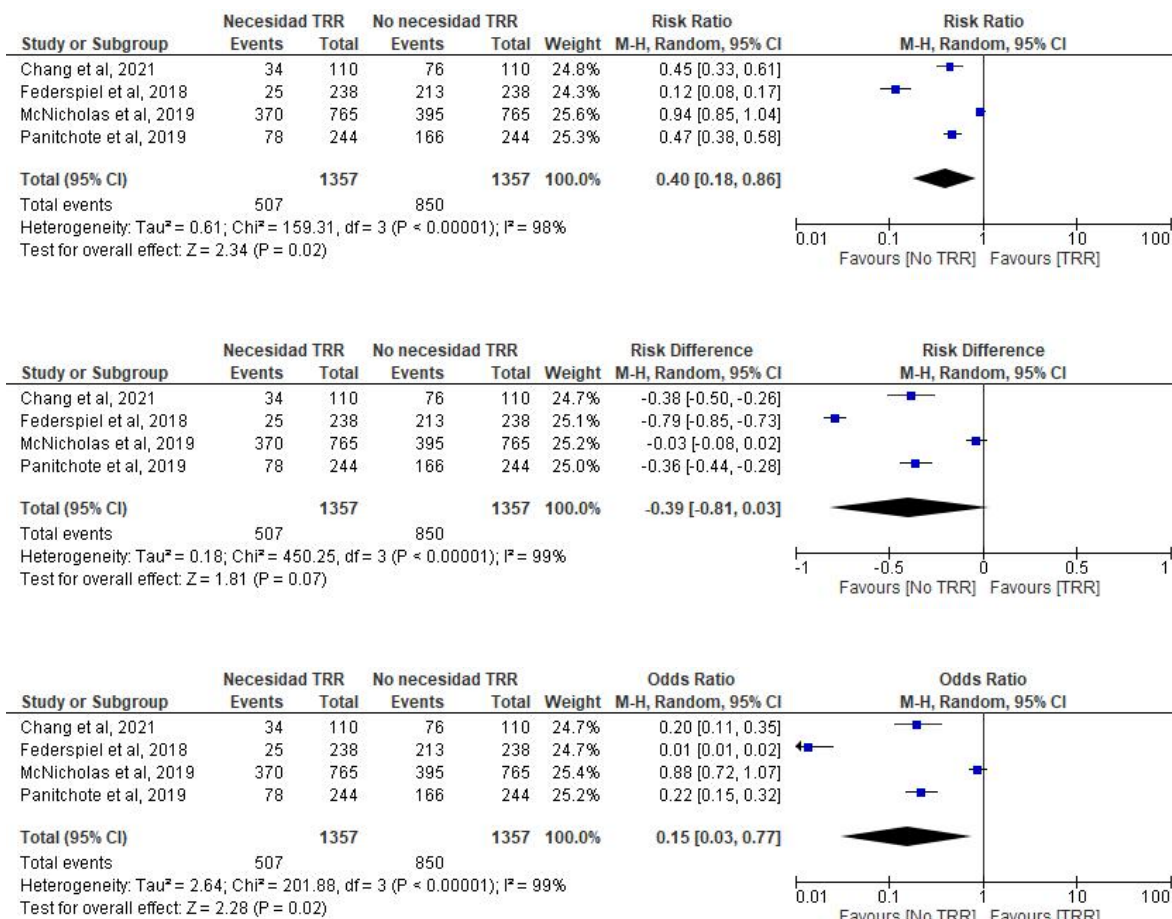


Ilustración 7: Funnel plot para necesidad de TRR en relación con los estudios de SARS-COV2.

El RR para la necesidad de TRR en SDRA severo obtenido por el modelo de efectos aleatorios fue de 0.40 (Intervalo de confianza 95% (IC95%), 0.18 – 0.86), la DR de - 0.39 (Intervalo de confianza 95% -0.81 a 0.03) y OR de 0.15 (IC95% 0.03 – 0.77), se encontró una necesidad consolidada de TRR de 37.4% (IC: 34.8% - 39.9%) y dado que el RR y OR es  $< 1.0$  el riesgo es bajo para este desenlace. El funnel plot evidencio que no hay presencia de sesgo de publicación, además la prueba de Begg evidenció un valor de  $p$  de 0.423 lo que sugiere que la posibilidad es baja, de que haya existido un sesgo de publicación en la conclusión del metaanálisis sobre el evento (necesidad TRR) y la exposición (SDRA). En la Figura 8 se presenta el forest-plot de Riesgo Relativo (RR), diferencia de riesgo (DR) y Odds Ratio (OR) para frecuencia de evento, además en la Figura 9 se muestra el funnel plot para necesidad de TRR.

**Figura 8. Forest-plot de Riesgo Relativo (RR), diferencia de riesgo (DR) y Odds Ratio (OR) para necesidad de TRR en relación con los estudios de SDRA severo.**



*Ilustración 8: Forest-plot de Riesgo Relativo (RR), diferencia de riesgo (DR) y Odds Ratio (OR) para necesidad de TRR en relación con los estudios de SDRA severo.*

**Figura 9. Funnel plot para necesidad de TRR en relación con los estudios de SDRA.**

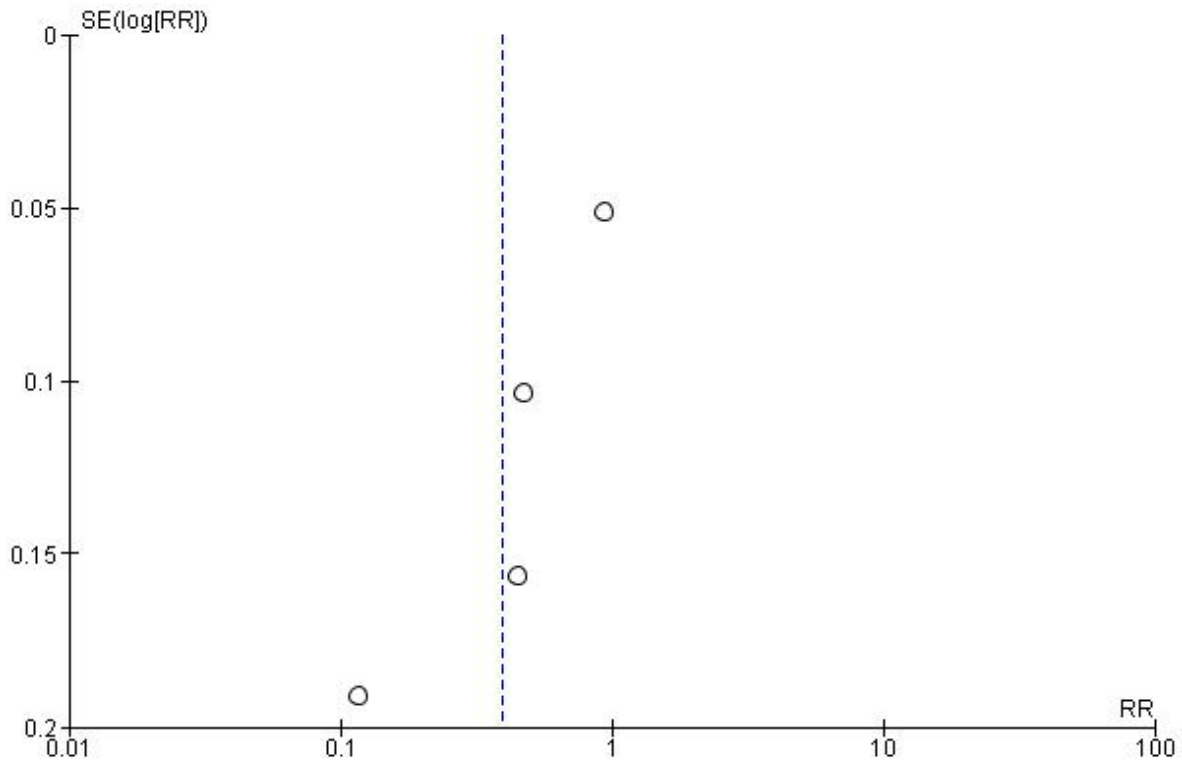


Ilustración 9: Funnel plot para necesidad de TRR en relación con los estudios de SDRA.

### Mortalidad por LRA

El RR para fallecer por SARS-COV2 en pacientes con LRA obtenido por el modelo de efectos aleatorios fue de 3.31 (Intervalo de confianza 95% (IC95%), 2.13 – 5.15), la DR de 0.38 (Intervalo de confianza 95% 0.25 a 0.50) y OR de 7.05 (IC95% 3.59 – 13.82), se encontró una prevalencia consolidada de mortalidad de 57.4% (IC95% 55.5% - 59.2%) con un valor de  $p$  de  $< 0.00001$  que indica que hay una asociación fuerte entre tener LRA y fallecer en el contexto de SARS-COV2. El funnel plot evidencio que no hay presencia de sesgo de publicación, además la prueba de Begg mostró un valor de  $p$  de 0.342 lo que sugiere que la posibilidad es baja, de que haya existido un sesgo de publicación en la conclusión del metaanálisis sobre el evento (fallecer) y la exposición (LRA en SARS-COV2). En la Figura 10 se presenta el forest-plot de Riesgo Relativo (RR), diferencia



de riesgo (DR) y Odds Ratio (OR) para mortalidad, además en la figura 11 se muestra el funnel plot para este desenlace.

**Figura 10. Forest-plot de Riesgo Relativo (RR), diferencia de riesgo (DR) y Odds Ratio (OR) para mortalidad en relación con los estudios de SARS-COV2.**

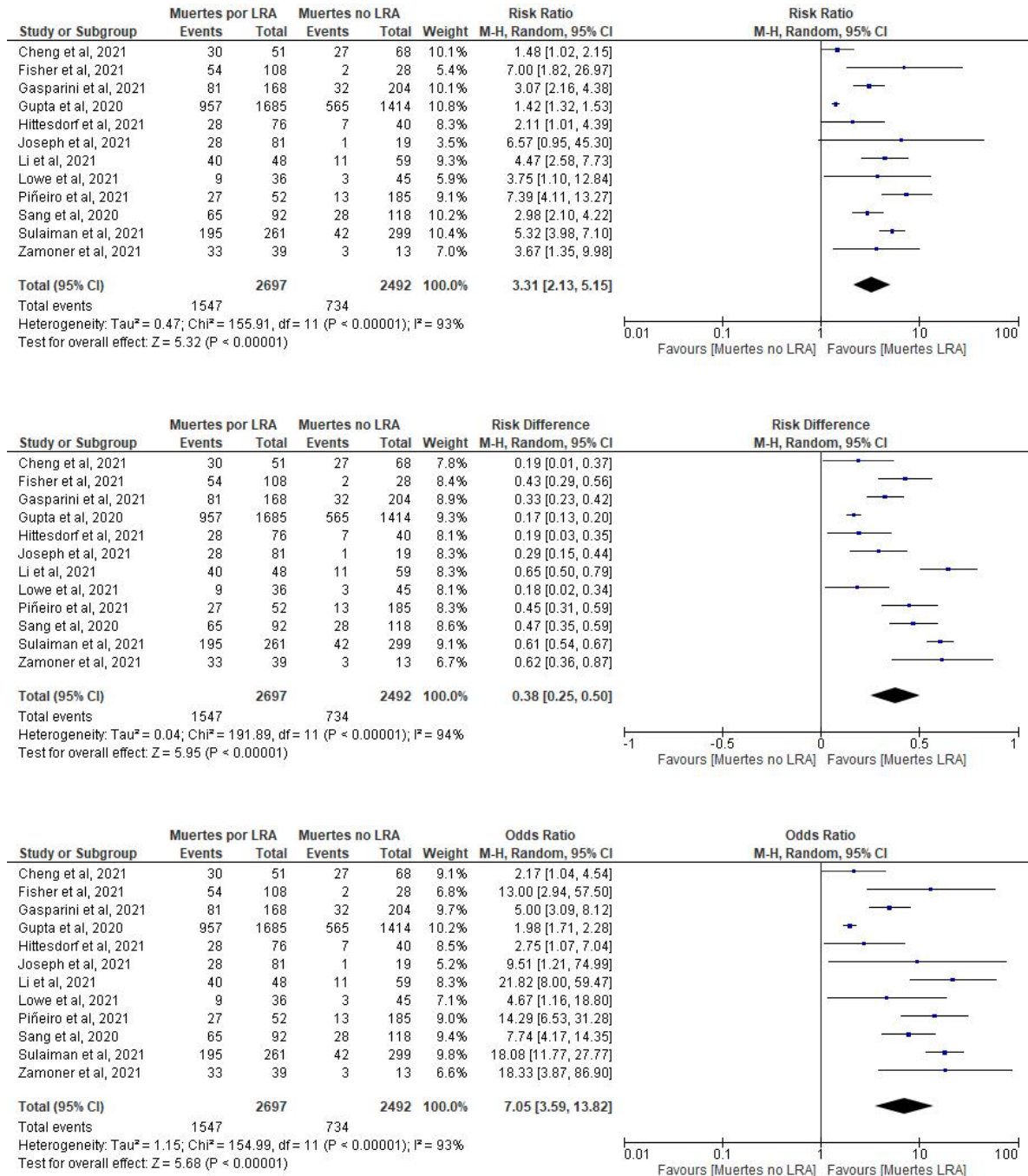


Ilustración 10: Forest-plot de Riesgo Relativo (RR), diferencia de riesgo (DR) y Odds Ratio (OR) para mortalidad en relación con los estudios de SARS-COV2.

**Figura 11. Funnel plot para mortalidad en relación con los estudios de SARS-COV2.**

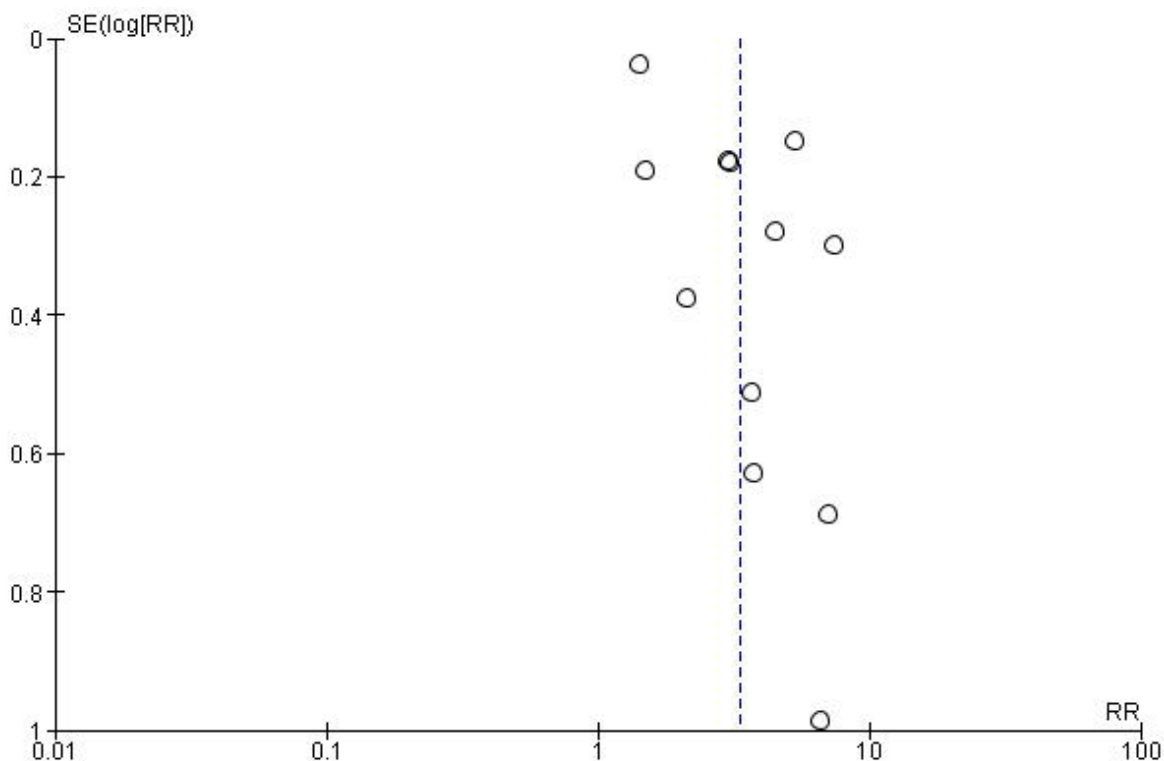


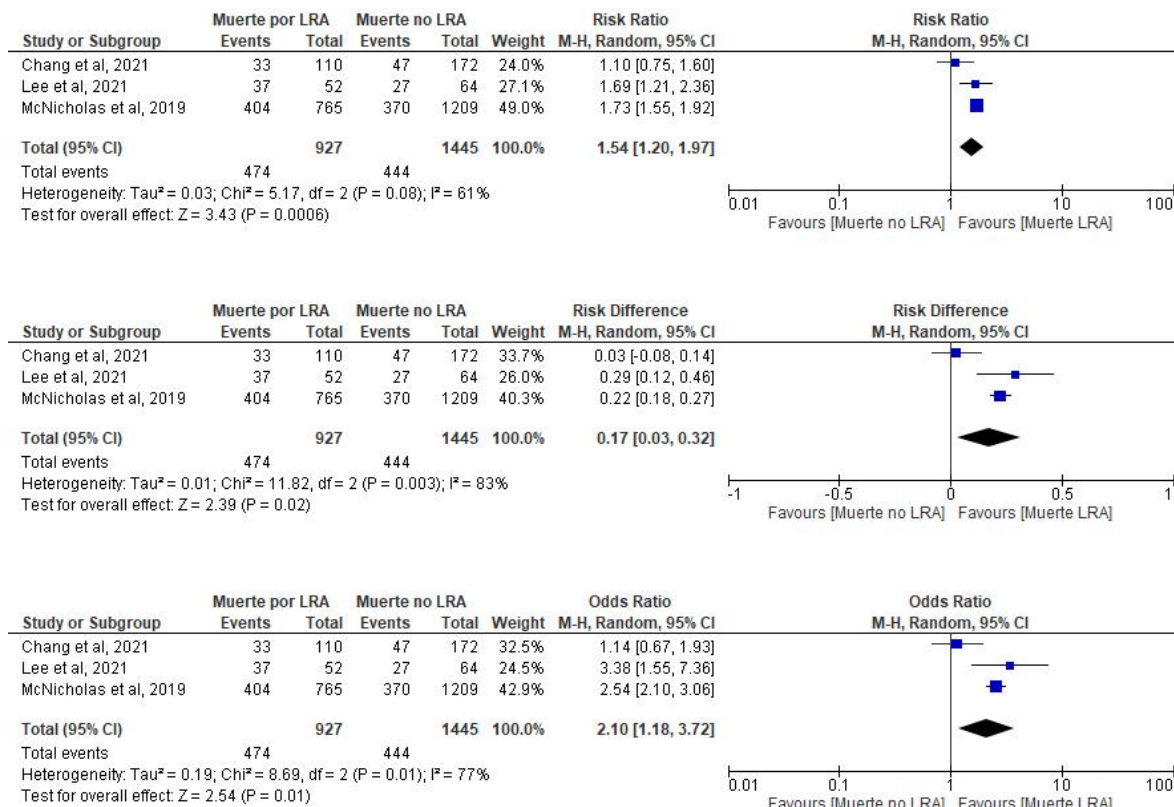
Ilustración 11: Funnel plot para mortalidad en relación con los estudios de SARS-COV2.

El RR para fallecer por SDRA en pacientes con LRA obtenido por el modelo de efectos aleatorios fue de 1.54 (Intervalo de confianza 95% (IC95%), 1.2 – 1.97), la DR de 0.17 (Intervalo de confianza 95% 0.03 a 0.32) y OR de 2.1 (IC95% 1.18 – 3.72), se encontró una prevalencia consolidada de mortalidad 51.1% (IC95% 47.9% - 54.4%) con un valor de  $p$  de 0.0006 que indica que hay una asociación fuerte entre tener LRA y fallecer en el contexto de SDRA. El funnel plot evidencio que no hay presencia de sesgo de publicación, además la prueba de Begg mostró un valor de  $p$  de 0.623 lo que sugiere que la posibilidad es baja, de que haya existido un sesgo de publicación en la conclusión del metaanálisis sobre el evento (fallecer) y la exposición (LRA en SDRA). En la Figura 12



se presenta el forest-plot de Riesgo Relativo (RR), diferencia de riesgo (DR) y Odds Ratio (OR) para mortalidad, además en la figura 13 se muestra el funnel plot para este desenlace.

**Figura 12. Forest-plot de Riesgo Relativo (RR), diferencia de riesgo (DR) y Odds Ratio (OR) para mortalidad en relación con los estudios de SDRA severo.**



*Ilustración 12: Forest-plot de Riesgo Relativo (RR), diferencia de riesgo (DR) y Odds Ratio (OR) para mortalidad en relación con los estudios de SDRA severo.*

**Figura 13. Funnel plot para mortalidad en relación con los estudios de SDRA.**

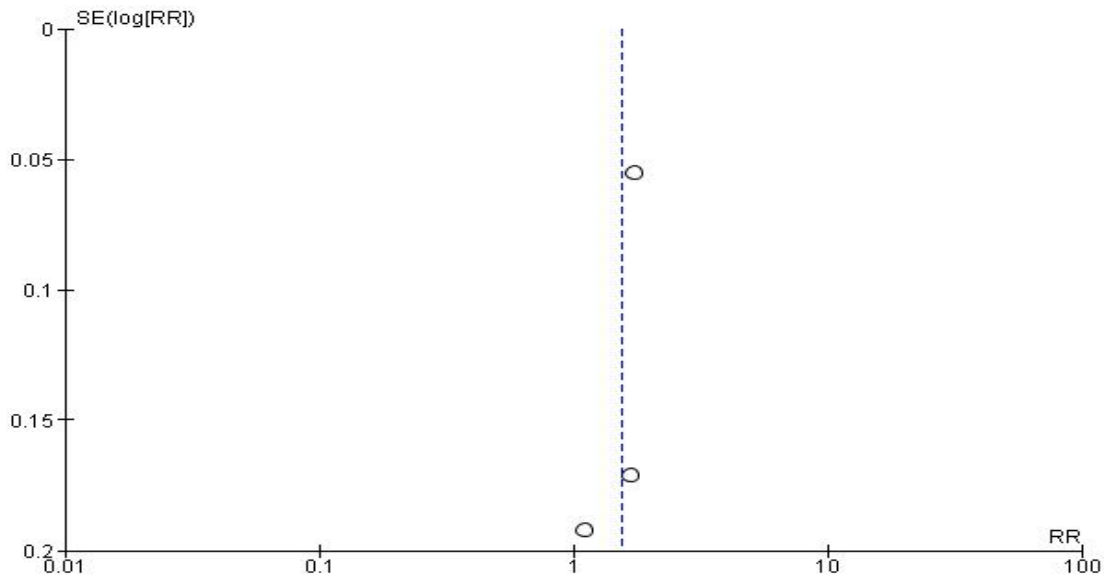


Ilustración 13: Funnel plot para mortalidad en relación con los estudios de SDRA.

#### Comparación entre SARS-COV2 crítico y SDRA severo

En la Tabla 6 se presentan los valores obtenidos para cada escenario evaluado y como difieren la frecuencia de eventos y el riesgo de lesión renal aguda, necesidad de TRR y de morir para cada enfermedad.

La diferencia entre la prevalencia global de LRA entre cada grupo es del 15%, para el evento de TRR es del 2%, y para mortalidad del 6%; en cuanto al riesgo determinado principalmente por el RR y complementándose con la DR y OR, existe un mayor riesgo de lesión renal aguda en aproximadamente un 20% para SARS-COV2; presenta entre 2 a 3 veces más probabilidad de morir por LRA en el escenario de SARS-COV2; con un riesgo similar de necesidad de TRR.

En las figuras 14, 15 y 16 se muestran los forest plot de RR, RD y OR entre SARS-COV2 y SDRA para prevalencia de lesión renal aguda, necesidad de TRR y mortalidad, respectivamente. Se realizó un meta análisis para estos resultados con efectos fijos debido a que es una manera artificial de ver cómo se comporta cada desenlace entre estas dos patologías; con hallazgo de mayor riesgo de

lesión renal aguda y mortalidad por LRA en pacientes que padecen SARS-COV2 critico frente a SDRa severo, en cuanto al desenlace de necesidad de TRR no se encontró diferencias significativas.

**Tabla 6. Comparación de desenlaces entre el grupo de SARS-COV2 y SDRa severo**

|                                 | LESIÓN RENAL AGUDA                |                             |                                       |                             | MORTALIDAD POR LESIÓN RENAL AGUDA  |                                   |                             |                             | NECESIDAD DE TRR                  |                                   |                                |                             |
|---------------------------------|-----------------------------------|-----------------------------|---------------------------------------|-----------------------------|------------------------------------|-----------------------------------|-----------------------------|-----------------------------|-----------------------------------|-----------------------------------|--------------------------------|-----------------------------|
|                                 | OR (ODDS RATIO)                   | RR (RELATIVE RISK)          | RD (DIFERENCIA DE RIESGOS)            | Prevalencia (IC95%)         | OR (ODDS RATIO)                    | RR (RELATIVE RISK)                | RD (DIFERENCIA DE RIESGOS)  | Prevalencia (IC95%)         | OR (ODDS RATIO)                   | RR (RELATIVE RISK)                | RD (DIFERENCIA DE RIESGOS)     | Prevalencia (IC95%)         |
| <b>SARS-CoV2</b>                | 1,02<br>(IC95%<br>0,39 – 2,66)    | 1,01 (IC95%<br>0,66 – 1,54) | 0,01<br>(IC95% -<br>0,29 -<br>+0,31)  | 0,561<br>(0,551 –<br>0,571) | 7,05<br>(IC95%<br>3,59 –<br>13,82) | 3,31<br>(IC95%<br>2,13 –<br>5,15) | 0,38 (IC95%<br>0,25 – 0,50) | 0,574<br>(0,555 –<br>0,592) | 0,58<br>(IC95%<br>0,34 –<br>1,01) | 0,77<br>(IC95%<br>0,59 –<br>1,01) | -0,13 (IC95%<br>-0,25 – 0,00)  | 0,355<br>(0,341 –<br>0,368) |
| <b>SDRA Severo</b>              | 0,66<br>(IC95%<br>0,27 -<br>1,60) | 0,81 (IC95%<br>0,53 – 1,25) | -0,10<br>(IC95% -<br>0,33 -<br>+0,12) | 0,41 (0,393<br>– 0,426)     | 2,10<br>(IC95%<br>1,18-<br>3,72)   | 1,54<br>(IC95%<br>1,20-1,97)      | 0,17 (IC95%<br>0,03-0,32)   | 0,511<br>(0,479 –<br>0,544) | 0,15<br>(IC95%<br>0,03-<br>0,77)  | 0,40<br>(IC95%<br>0,18-0,86)      | -0,39 (IC95%<br>-0,81-0,03)    | 0,374<br>(0,348 –<br>0,399) |
| <b>SARS-CoV2 vs SDRa Severo</b> | 1,84<br>(IC95%<br>1,70 –<br>1,99) | 1,37 (IC95%<br>1,31 – 1,43) | 0,15<br>(IC95%<br>0,13 –<br>0,17)     | -                           | 1,29<br>(IC95%<br>1,11 –<br>1,49)  | 1,12<br>(IC95%<br>1,05 –<br>1,20) | 0,06 (IC95%<br>0,03 – 0,10) | -                           | 0,92<br>(IC95%<br>0,81 –<br>1,04) | 0,95<br>(IC95%<br>0,88 –<br>1,03) | -0,02 (IC95%<br>-0,05 - +0,01) | -                           |

Tabla 6: Comparación de desenlaces entre el grupo de SARS-COV2 crítico y SDRa severo

**Figura 14: Forest-plot de Riesgo Relativo (RR), diferencia de riesgo (DR) y Odds Ratio (OR) de la comparación entre la presencia de LRA por SARS-CO2 versus SDRa.**

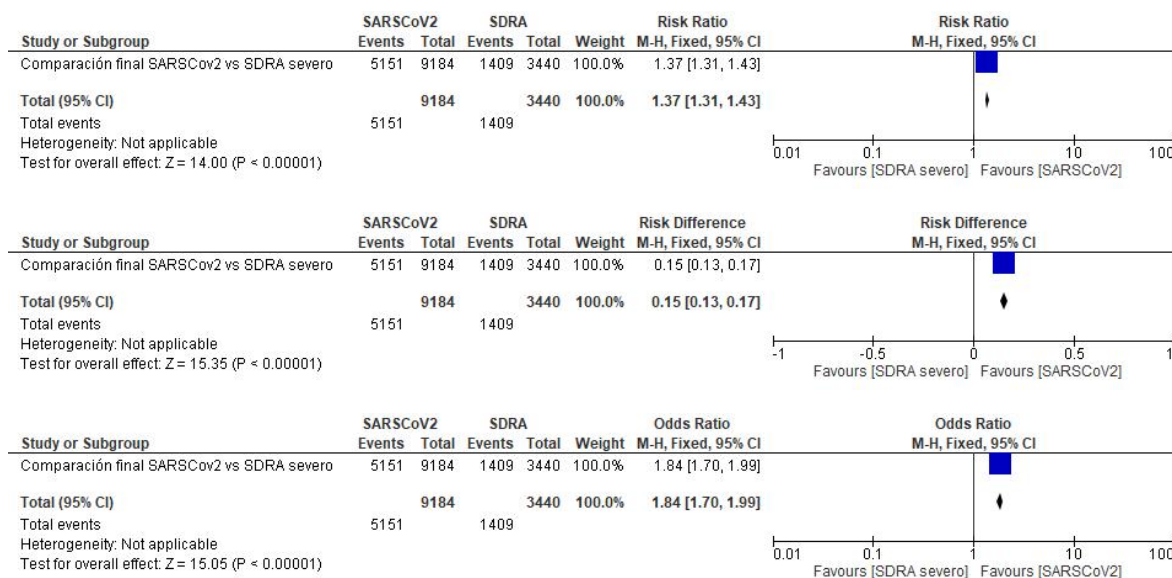


Ilustración 14: Forest-plot de Riesgo Relativo (RR), diferencia de riesgo (DR) y Odds Ratio (OR) de la comparación entre la presencia de LRA por SARS-COV2 versus SDRa.

**Figura 15: Forest-plot de Riesgo Relativo (RR), diferencia de riesgo (DR) y Odds Ratio (OR) de la comparación entre necesidad de TRR por SARS-CO2 versus SDRa.**

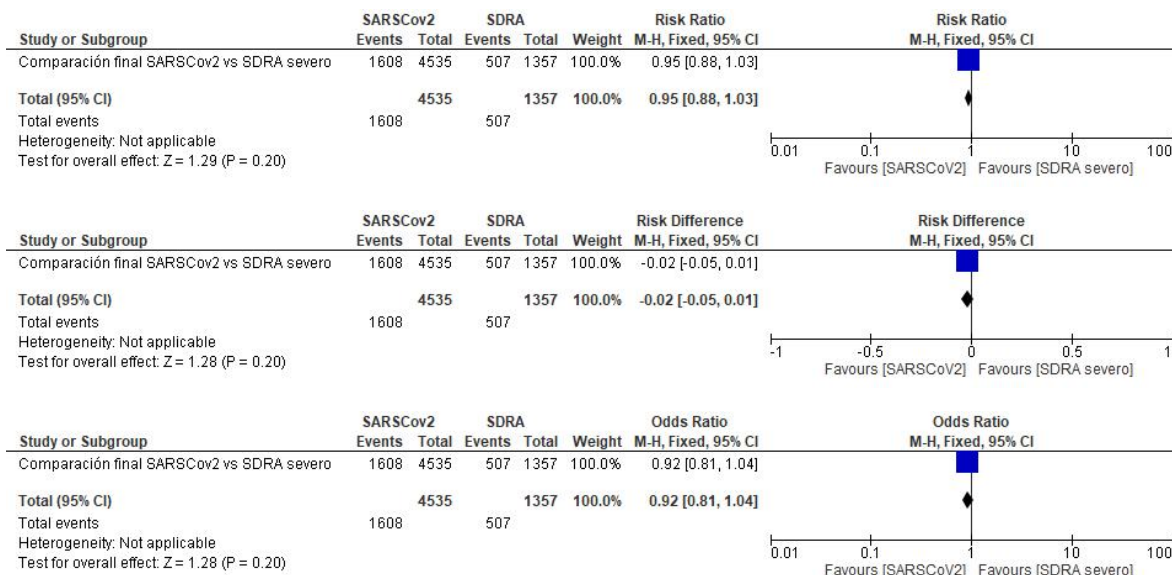


Ilustración 15: Forest-plot de Riesgo Relativo (RR), diferencia de riesgo (DR) y Odds Ratio (OR) de la comparación entre la necesidad de TRR por SARS-COV2 versus SDRa.

**Figura 16: Forest-plot de Riesgo Relativo (RR), diferencia de riesgo (DR) y Odds Ratio (OR) de la comparación entre mortalidad por LRA en el contexto de SARS-CO2 versus SDRa.**

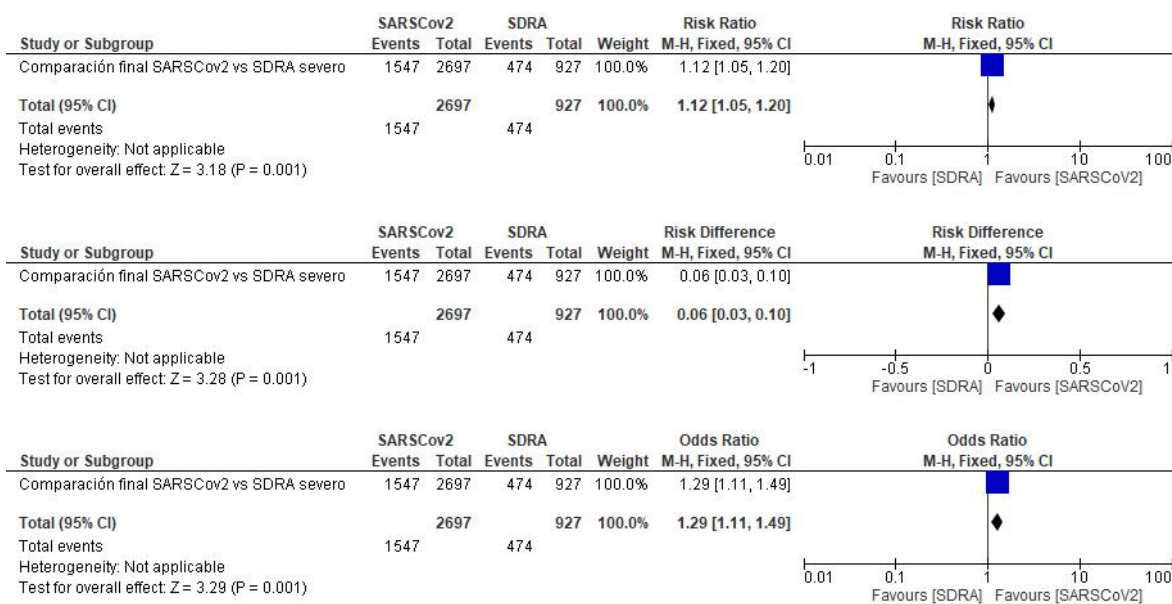
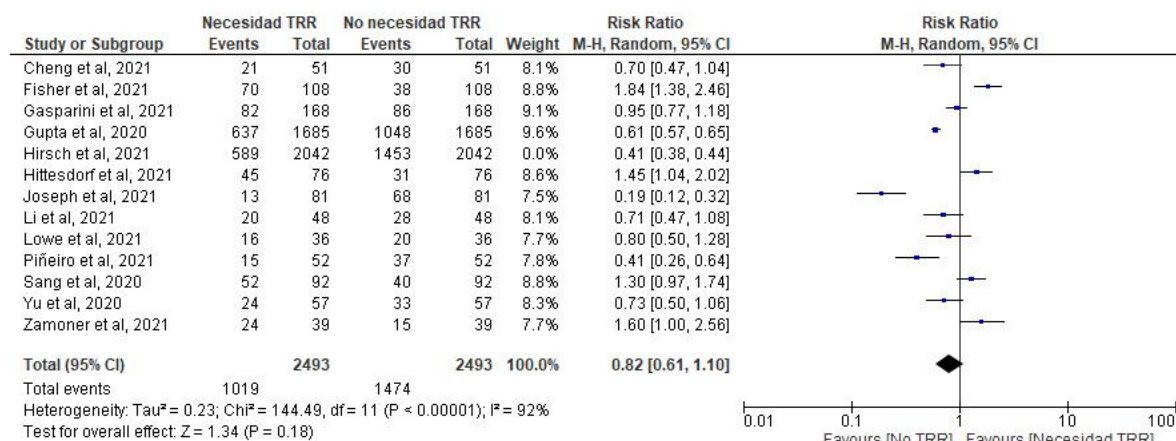
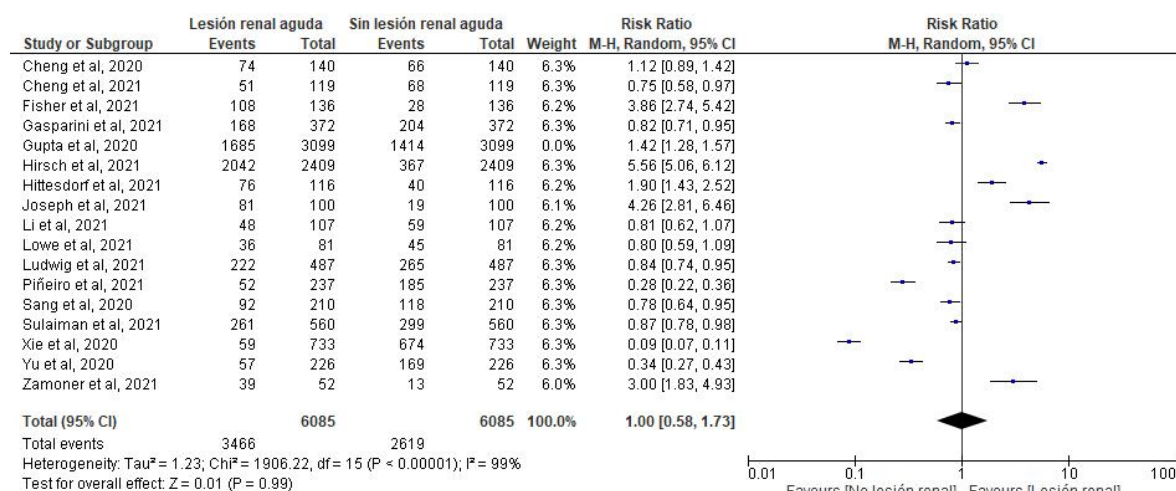


Ilustración 16: Forest-plot de Riesgo Relativo (RR), diferencia de riesgo (DR) y Odds Ratio (OR) de la comparación entre mortalidad por LRA en el contexto de SARS-COV2 versus SDRa.

## Análisis de sensibilidad.

Se realizó análisis de sensibilidad por tamaño muestral donde se excluyó el estudio con mayor n y se determinó el impacto sobre la medida resumen u overall. En la figura 17 se muestra los Forest-plot para análisis de sensibilidad de LRA, necesidad de TRR y mortalidad en SARS-COV2 en los cuales se excluyeron el estudio de Gupta et al y Hirsch et al, no se modificó sustancialmente la medida resumen por lo tanto al hacer el análisis de sensibilidad se considera que no hay un cambio significativo una vez controlado el efecto por el tamaño de la muestra del estudio más importante. En la figura 18 se observa los Forest plot para análisis de sensibilidad de LRA, necesidad de TRR y mortalidad en SDRa en donde se excluyó el estudio de McNicholas et al, y se encontró ausencia de cambio relevante en la medida resumen.

**Figura 17: Forest-plot de Riesgo Relativo (RR) para análisis de sensibilidad de LRA, necesidad de TRR y mortalidad en el contexto de SARS-COV2.**





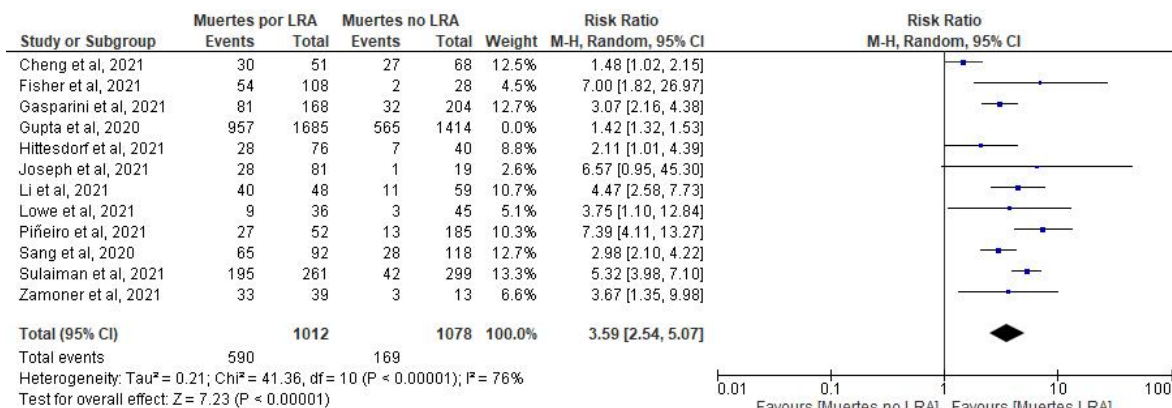


Ilustración 17: Forest-plot de Riesgo Relativo (RR) para análisis de sensibilidad de LRA, necesidad de TRR y mortalidad en el contexto de SARS-COV2.

Figura 18: Forest-plot de Riesgo Relativo (RR) para análisis de sensibilidad de LRA, necesidad de TRR y mortalidad en el contexto de SDRA.

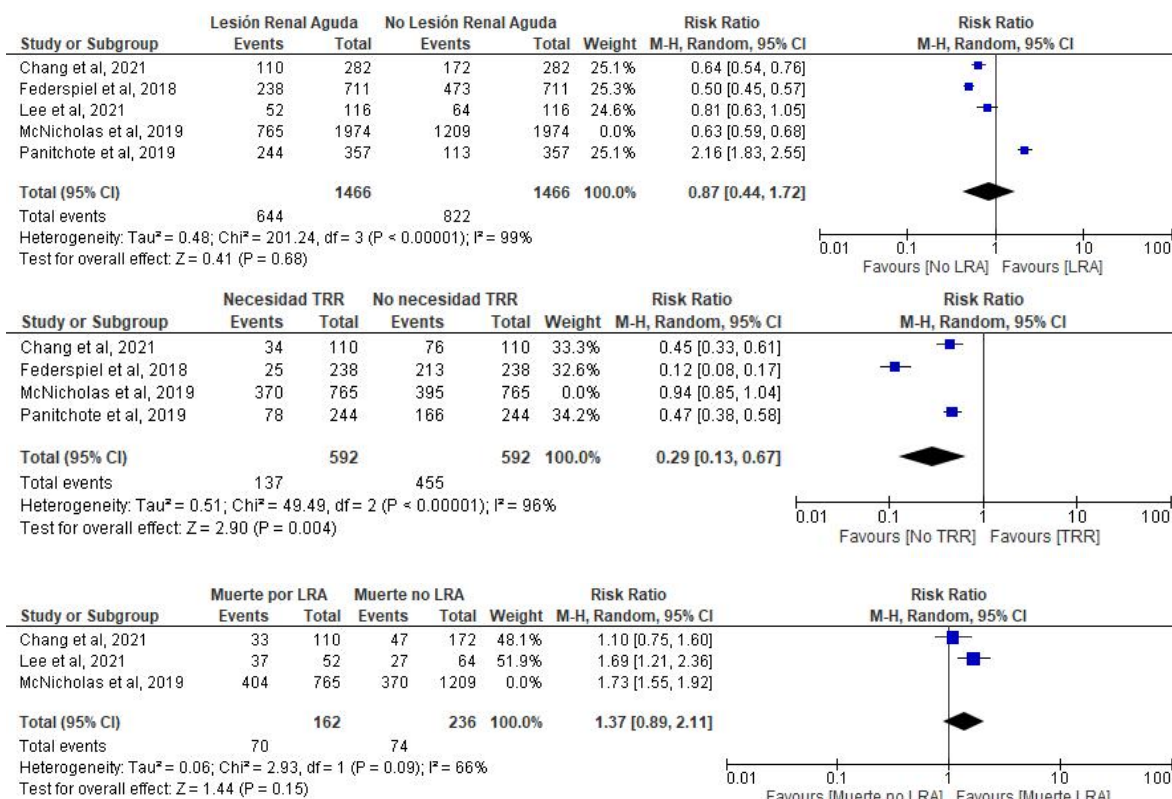


Ilustración 18: Forest-plot de Riesgo Relativo (RR) para análisis de sensibilidad de LRA, necesidad de TRR y mortalidad en el contexto de SDRA.

**Tabla 7. Características principales de los estudios de SARS-COV2 y SDRA severo**

| <b>Año del estudio</b> | <b>Autor</b>            | <b>Título del estudio</b>  | <b>País del estudio</b>     | <b>Tipo estudio</b>                                 | <b>Tamaño población</b> | <b>Características población</b>  |
|------------------------|-------------------------|--|-----------------------------|---|-------------------------|---|
| 2020                   | <b>Cheng et al</b>      | Risk Factors and Outcomes of Acute Kidney Injury in Critically Ill Patients with Coronavirus Disease 2019  | Wuhan (China)               | Observacional retrospectivo Unicéntrico             | 119 pacientes           | <ul style="list-style-type: none"> <li>• Diagnóstico COVID -19</li> <li>• Ingreso UCI</li> <li>• Desarrollo LRA en UCI</li> </ul> <p>Exclusión:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• LRA en curso (creatinina elevada desde el inicio)</li> <li>• No creatinina a la admisión</li> <li>• Historia diálisis</li> </ul> |
| 2020                   | <b>Hittesdorf et al</b> | Mortality and renal outcomes of patients with severe COVID-19 treated in a provisional intensive care unit | Nueva York (Estados Unidos) | Cohorte retrospectivo Unicéntrico                   | 116 pacientes           | <ul style="list-style-type: none"> <li>• COVID -19 severo</li> <li>• Ingreso UCI</li> <li>• Desarrollo LRA en UCI</li> </ul> <p>Exclusión:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Registro incompleto</li> <li>• Seguimiento incompleto</li> </ul>  |
| 2020                   | <b>Gupta et al</b>      | AKI Treated with Renal Replacement Therapy in Critically Ill Patients with COVID-19                        | Estados Unidos              | Cohorte multicéntrico (67 UCIs)                     | 3099                    | <ul style="list-style-type: none"> <li>➤ &gt; 18 años</li> <li>➤ COVID – 19 severo.</li> <li>➤ Ingreso UCI</li> </ul> <p>Exclusión:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>➤ Enfermedad renal crónica</li> </ul>  |
| 2020                   | <b>Hirsch et al</b>     | Outcomes Among Patients Hospitalized With COVID-19 and Acute Kidney Injury                                 | Nueva York (Estados Unidos) | Cohorte retrospectiva Multicéntrico (13 hospitales) | 2409                    | <ul style="list-style-type: none"> <li>➤ &gt; 18 años</li> <li>➤ Dx COVID – 19</li> <li>➤ Hospitalizado</li> </ul> <p>Exclusión:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>➤ Transferencia a otros hospitales fuera sistema</li> <li>➤ Falla renal previa</li> <li>➤ Trasplante renal</li> </ul>                             |

|             |                        |  |                                   |   |     |  |
|-------------|------------------------|--|-----------------------------------|---|-----|--|
|             |                        |  |                                   |   |     | previo   |
| 2020        | <b>Piñeiro et al</b>   | Severe acute kidney injury in critically ill COVID-19 patients   | Barcelona (España)                | Observacional prospectivo Unicéntrico             | 237 | <ul style="list-style-type: none"> <li>• Dx COVID – 19</li> <li>• LRA mayor o igual a AKIN 2</li> <li>• Ingreso UCI</li> </ul> <p>Exclusión:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Diálisis crónica</li> <li>• Trasplante renal</li> <li>• ERC estadio 4 o más</li> </ul> |
| 2020        | <b>Cheng et al</b>     | The Incidence, Risk Factors, and Prognosis of Acute Kidney Injury in Adult Patients with Coronavirus Disease 2019                        | Wuhan (China)                     | Observacional retrospectivo Unicéntrico           | 140 | <ul style="list-style-type: none"> <li>➤ Dx COVID – 19</li> <li>➤ Hospitalizados.</li> </ul> <p>Exclusión:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>➤ &lt; 18 años</li> <li>➤ Historia diálisis o trasplante</li> <li>➤ No creatinina al ingreso</li> </ul>                    |
| <b>2020</b> | <b>Ludwig et al</b>    | Clinical outcomes and characteristics of patients hospitalized for Influenza or COVID-19 in Germany                                      | Alemania                          | Estudio Observacional retrospectivo               | 487 | <ul style="list-style-type: none"> <li>• Dx COVID-19</li> <li>• Curso completo hospitalización disponible</li> <li>• Ingreso UCI</li> </ul>  |
| <b>2020</b> | <b>Gasparini et al</b> | Renal impairment and its impact on clinical outcomes in patients who are critically ill with COVID-19: a multicentre observational study | Londres y Birmingham (Inglaterra) | Estudio observacional retrospectivo multicéntrico | 372 | <ul style="list-style-type: none"> <li>• Mayor o igual 18 años</li> <li>• Dx COVID-19</li> <li>• Ingreso UCI</li> </ul>  |
| <b>2020</b> | <b>Zamoner et al</b>   | Acute Kidney Injury in COVID-19: 90 Days of the  | Sao Paulo (Brasil)                | Estudio cohorte prospectivo unicéntrico           | 52  | <ul style="list-style-type: none"> <li>• Mayor o igual a 18 años</li> <li>• Hospitalizados</li> <li>• Dx COVID – 19</li> </ul>   |



|      |              |   |                      |   |     |  |
|------|--------------|---|----------------------|---|-----|--|
|      |              | Pandemic in a Brazilian Public Hospital   |                      |   |     | <ul style="list-style-type: none"> <li>Excluyo: <ul style="list-style-type: none"> <li>ERC estadio IV y V</li> <li>Trasplantado renal</li> <li>&lt; 18 años</li> </ul> </li> </ul>   |
| 2020 | Xie et al    | Clinical characteristics and outcomes of critically ill patients with novel coronavirus infectious disease (COVID-19) in China: a retrospective multicenter study                               | China                | Estudio observacional retrospectivo multicéntrico | 733 | <ul style="list-style-type: none"> <li>Dx COVID – 19</li> <li>Ingreso UCI</li> <li>Mayor o igual a 18 años</li> <li>Falla respiratoria con soporte respiratorio avanzado</li> <li>Choque circulatorio</li> <li>Falla multiorgánica</li> <li>No presento criterios de exclusión.</li> </ul> |
| 2020 | Yu et al     | Patients with COVID-19 in 19 ICUs in Wuhan, China: a cross-sectional study  | Wuhan (China)        | Estudio observacional prospectivo multicéntrico   | 226 | <ul style="list-style-type: none"> <li>Dx COVID 19</li> <li>Ingreso UCI</li> </ul>   |
| 2020 | Fisher et al | Provision of acute renal replacement therapy, using three separate modalities, in critically ill patients during the COVID-19 pandemic. An after action review from a UK tertiary critical care | Londres (Inglaterra) | Estudio observacional retrospectivo Unicéntrico   | 143 | <ul style="list-style-type: none"> <li>Dx COVID-19</li> <li>Ingreso UCI</li> </ul> <p>Excluyo:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Pacientes transferidos otra UCI</li> </ul>   |

|      |                |   |                          |   |     |   |
|------|----------------|---|--------------------------|---|-----|---|
|      |                | centre  |                          |   |     |   |
| 2020 | Sang et al     | The incidence, risk factors and prognosis of acute kidney injury in severe and critically ill patients with COVID-19 in mainland China: a retrospective study | Wuhan (China)            | Estudio observacional retrospectivo multicéntrico                       | 210 | <ul style="list-style-type: none"> <li>• Mayor o igual a 18 años</li> <li>• Dx COVID – 19</li> <li>• Ingreso UCI</li> </ul> <p>Excluyo:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Pacientes con LRA al ingreso.</li> </ul>   |
| 2020 | Sulaiman et al | Clinical features and outcomes of critically ill patients with coronavirus disease 2019 (COVID-19): A multicenter cohort study                                | Arabia Saudita           | Estudio observacional cohorte retrospectivo y prospectivo multicéntrico | 560 | <ul style="list-style-type: none"> <li>• Dx COVID-19</li> <li>• Paciente crítico</li> <li>• Ingreso UCI</li> <li>• Mayor o igual a 18 años</li> </ul> <p>Exclusión:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Estancia hospitalaria &lt; 1 día o &gt; 60 días</li> <li>• Estado “no resuscitación”</li> <li>• Sin indicación de reanimación</li> </ul> |
| 2020 | Lowe et al     | Clinical characteristics and outcome of critically ill COVID-19 patients with acute kidney injury: a single centre cohort study                               | Southampton (Inglaterra) | Estudio observacional cohorte Retrospectivo Unicéntrico                 | 81  | <ul style="list-style-type: none"> <li>• Mayor o igual a 18 años.</li> <li>• Dx COVID-19</li> <li>• Ingreso UCI</li> </ul>  |
| 2020 | Li et al       | Clinical characteristics and short-term outcomes of acute kidney injury missed diagnosis in   | Wuhan (China)            | Estudio observacional retrospectivo Unicéntrico                         | 107 | <ul style="list-style-type: none"> <li>• Dx COVID-19</li> <li>• Ingreso UCI</li> <li>• Mayor o igual a 18 años</li> </ul> <p>Exclusión:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• ERC estadio 4 o 5</li> </ul>   |

|                    |                         |   |                            |   |     |  |
|--------------------|-------------------------|---|----------------------------|---|-----|--|
|                    |                         | older patients with severe covid-19 in intensive care unit  |                            |   |     | <ul style="list-style-type: none"> <li>• Historia clínica incompleta</li> </ul>  |
| <b>2020</b>        | <b>Joseph et al</b>     | Acute kidney injury in patients with SARS-CoV-2 infection   | Francia                    | Estudio observacional retrospectivo Unicéntrico           | 100 | <ul style="list-style-type: none"> <li>• Mayor o igual a 18 años</li> <li>• Dx COVID-19</li> <li>• Ingreso UCI</li> </ul>  |
| <b>2016</b>        | <b>Chang et al</b>      | Renal Replacement Therapy in Patients with Influenza Pneumonia Related Acute Respiratory Distress Syndrome                          | Taiwan                     | Estudio observacional cohorte retrospectivo multicéntrico | 282 | <ul style="list-style-type: none"> <li>• Ingreso UCI</li> <li>• Dx SDRA por influenza</li> </ul>   |
| <b>2015-2018</b>   | <b>Lee et al</b>        | Prognostic Factors to Predict ICU Mortality in Patients with Severe ARDS Who Received Early and Prolonged Prone Positioning Therapy | Taiwan                     | Estudio observacional cohorte retrospectivo Unicéntrico   | 116 | <ul style="list-style-type: none"> <li>• Dx SDRA severo por múltiples causas</li> <li>• Ventilación mecánica</li> <li>• Terapia pronó</li> </ul> <p>Exclusión:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Prono por &lt; 6 horas</li> <li>• ECMO</li> <li>• Disfunción cardíaca</li> </ul> |
| <b>2010 - 2017</b> | <b>Panitchote et al</b> | Clinical predictors of renal non-recovery in acute respiratory distress syndrome  | Cleveland (Estados Unidos) | Estudio observacional cohorte retrospectivo Unicéntrico   | 357 | <ul style="list-style-type: none"> <li>• Dx SDRA</li> <li>• Ingreso UCI médica</li> <li>• Mayor o igual a 18 años</li> </ul> <p>Exclusión:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• ERC 3 a a 5</li> <li>• LRA previo a SDRA</li> <li>• Estancia UCI &lt; 24 horas</li> </ul>            |

|                    |                         |   |                                |   |      |  |
|--------------------|-------------------------|---|--------------------------------|---|------|--|
| <b>2014</b>        | <b>McNicholas et al</b> | Impact of Early Acute Kidney Injury on Management and Outcome in Patients With Acute Respiratory Distress Syndrome: A Secondary Analysis of a Multicenter Observational Study (LUNG SAFE) | 50 países de 5 continentes     | Estudio observacional cohorte prospectivo | 1974 | <ul style="list-style-type: none"> <li>• Dx SDRA</li> <li>• Ingreso UCI</li> <li>• Edad mayor o igual a 16 años</li> </ul> <p>Exclusión:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Enfermedad renal crónica.</li> <li>• Transferencia de otras UCI después 2 días.</li> <li>• Información perdida.</li> </ul> |
| <b>2010 – 2013</b> | <b>Federspiel et al</b> | Duration of acute kidney injury in critically ill patients (Estudio SAILS)  | Estados Unidos (44 hospitales) | Estudio controlado aleatorizado           | 745  | <ul style="list-style-type: none"> <li>• Dx SDRA asociado a sepsis</li> <li>• Ingreso UCI</li> </ul> <p>Exclusión:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• ERC terminal</li> <li>• Dialisis actual</li> </ul>   |

| <b>Título del estudio</b>  | <b>Resultados relevantes</b>  |
|--|---|
| Risk Factors and Outcomes of Acute Kidney Injury in Critically Ill Patients with Coronavirus Disease 2019  | <ul style="list-style-type: none"> <li>• Prevalencia de LRA: 42.8% (51/119)</li> <li>• Necesidad Terapia Reemplazo Renal (TRR): 41.2% (21/51)</li> <li>• Mortalidad hospitalaria en LRA: 59% (30/51)</li> </ul>                                       |
| Mortality and renal outcomes of patients with severe COVID-19 treated in a provisional intensive care unit | <ul style="list-style-type: none"> <li>• Prevalencia de LRA: 65% (76/116)</li> <li>• Necesidad Terapia Reemplazo Renal (TRR): 59% (45/76) Mortalidad en TRR: 38.8% (18/45)</li> <li>• Mortalidad hospitalaria en LRA: 37% (28/76)</li> </ul>          |
| AKI Treated with Renal Replacement Therapy in Critically Ill Patients with COVID-19                        | <ul style="list-style-type: none"> <li>• Prevalencia de LRA: 54% (1685/3099)</li> <li>• Necesidad Terapia Reemplazo Renal (TRR): 37% (637/1685) Mortalidad en TRR: 55% (350/637)</li> <li>• Mortalidad hospitalaria en LRA: 57% (957/1685)</li> </ul> |
| Outcomes Among Patients Hospitalized With COVID-19 and Acute Kidney Injury                                 | <ul style="list-style-type: none"> <li>• Prevalencia de LRA: 85% (2042/2409)</li> <li>• Necesidad Terapia Reemplazo Renal (TRR): 31% (589/2042) Mortalidad en TRR: 79% (506/589)</li> </ul>   |

|  | Hospitalizados no solo UCI  |
|--|---|
| Severe acute kidney injury in critically ill COVID-19 patients   | <ul style="list-style-type: none"> <li>• Prevalencia de LRA: 21.4% (52/237)</li> <li>• Necesidad Terapia Reemplazo Renal (TRR): 29% (15/52) Mortalidad en TRR: 33% (5/15)</li> <li>• Mortalidad hospitalaria en LRA: 52% (27/52)</li> </ul>   |
| The Incidence, Risk Factors, and Prognosis of Acute Kidney Injury in Adult Patients with Coronavirus Disease 2019  | <ul style="list-style-type: none"> <li>• Prevalencia de LRA: 53% (74/140)</li> </ul>  |
| Clinical outcomes and characteristics of patients hospitalized for Influenza or COVID-19 in Germany  | <ul style="list-style-type: none"> <li>• Prevalencia de LRA: 45.5% (222/487)</li> </ul>   |
| Renal impairment and its impact on clinical outcomes in patients who are critically ill with COVID-19: a multicentre observational study   | <ul style="list-style-type: none"> <li>• Prevalencia de LRA: 45% (168/372)</li> <li>• Necesidad Terapia Reemplazo Renal (TRR): 49% (82/168) Mortalidad en TRR: 51% (42/82)</li> <li>• Mortalidad hospitalaria en LRA: 48% (81/168)</li> </ul> |
| Acute Kidney Injury in COVID-19: 90 Days of the Pandemic in a Brazilian Public Hospital  | <ul style="list-style-type: none"> <li>• Prevalencia de LRA: 77% (39/52)</li> <li>• Necesidad Terapia Reemplazo Renal (TRR): 61% (25/39) Mortalidad en TRR: 87% (21/25)</li> <li>• Mortalidad hospitalaria en LRA: 68% (33/39)</li> </ul>     |
| Clinical characteristics and outcomes of critically ill patients with novel coronavirus infectious disease (COVID-19) in China: a retrospective multicenter study                                      | <ul style="list-style-type: none"> <li>• Prevalencia de LRA: 8% (59/733)</li> </ul>   |
| Patients with COVID-19 in 19 ICUs in Wuhan, China: a cross-sectional study   | <ul style="list-style-type: none"> <li>• Prevalencia de LRA: 25% (57/226)</li> <li>• Necesidad Terapia Reemplazo Renal (TRR): 42% (24/57)</li> </ul>  |
| Provision of acute renal replacement therapy, using three separate modalities, in critically ill patients during the COVID-19 pandemic. An after action review from a UK tertiary critical care centre | <ul style="list-style-type: none"> <li>• Prevalencia de LRA: 80% (108/136)</li> <li>• Mortalidad hospitalaria en LRA: 49% (54/108)</li> </ul>   |
| The incidence, risk factors and prognosis of acute kidney injury in severe and critically ill patients with COVID-19 in mainland China: a retrospective  | <ul style="list-style-type: none"> <li>• Prevalencia de LRA: 44% (92/210)</li> <li>• Necesidad Terapia Reemplazo Renal (TRR): 59% (54/92) Mortalidad en TRR: 72% (39/54)</li> <li>• Mortalidad hospitalaria en LRA: 71% (65/92)</li> </ul>    |

|   |  |
|---|--|
| study   |  |
| Clinical features and outcomes of critically ill patients with coronavirus disease 2019 (COVID-19): A multicenter cohort study  | <ul style="list-style-type: none"> <li>• Prevalencia de LRA: 47% (261/560)</li> <li>• Mortalidad hospitalaria en LRA: 63% (195/261)</li> </ul>   |
| Clinical characteristics and outcome of critically ill COVID-19 patients with acute kidney injury: a single centre cohort study   | <ul style="list-style-type: none"> <li>• Prevalencia de LRA: 44% (36/81)</li> <li>• Necesidad Terapia Reemplazo Renal (TRR): 44% (16/36) Mortalidad en TRR: 25% (4/16)</li> <li>• Mortalidad hospitalaria en LRA: 25% (9/36)</li> </ul>  |
| Clinical characteristics and short-term outcomes of acute kidney injury missed diagnosis in older patients with severe covid-19 in intensive care unit                                    | <ul style="list-style-type: none"> <li>• Prevalencia de LRA: 45% (48/107)</li> <li>• Necesidad Terapia Reemplazo Renal (TRR): 42% (20/48)</li> <li>• Mortalidad hospitalaria en LRA: 83% (40/48)</li> </ul>  |
| Acute kidney injury in patients with SARS-CoV-2 infection   | <ul style="list-style-type: none"> <li>• Prevalencia de LRA: 81% (81/100)</li> <li>• Necesidad Terapia Reemplazo Renal (TRR): 16% (13/81)</li> <li>• Mortalidad hospitalaria en LRA: 35% (28/81)</li> </ul>  |
| Renal Replacement Therapy in Patients with Influenza Pneumonia Related Acute Respiratory Distress Syndrome  | <ul style="list-style-type: none"> <li>• Prevalencia de LRA: 39% (110/282)</li> <li>• Necesidad Terapia Reemplazo Renal (TRR): 31% (34/110) Mortalidad en TRR: 59% (20/34) <ul style="list-style-type: none"> <li>• Mortalidad en LRA: 15% (20/110)</li> </ul> </li> <li>• Etiologías del SDRA: Infección por Influenza.</li> </ul>                        |
| Prognostic Factors to Predict ICU Mortality in Patients with Severe ARDS Who Received Early and Prolonged Prone Positioning Therapy   | <ul style="list-style-type: none"> <li>• Prevalencia de LRA: 45% (52/116)</li> <li>• Mortalidad hospitalaria en LRA: 71% (37/52)</li> <li>• Etiologías del SDRA: Infección por Influenza, SDRA extrapulmonar, SDRA primario no por Influenza.</li> </ul>   |
| Clinical predictors of renal non-recovery in acute respiratory distress syndrome  | <ul style="list-style-type: none"> <li>• Prevalencia de LRA: 68% (244/357)</li> <li>• Necesidad Terapia Reemplazo Renal (TRR): 32% (78/244)</li> <li>• Etiologías del SDRA: Neumonía, aspiración, sepsis no pulmonar, pancreatitis.</li> </ul>   |
| Impact of Early Acute Kidney Injury on Management and Outcome in Patients With Acute Respiratory Distress Syndrome: A Secondary Analysis of a Multicenter Observational Study (LUNG SAFE) | <ul style="list-style-type: none"> <li>• Prevalencia de LRA: 39% (765/1974)</li> <li>• Necesidad Terapia Reemplazo Renal (TRR): 48% (370/765) <ul style="list-style-type: none"> <li>• Mortalidad en LRA: 53% (404/765)</li> </ul> </li> <li>• Etiologías del SDRA: Neumonía, sepsis extrapulmonar, aspiración, trauma, choque no cardiogénico.</li> </ul> |

Duration of acute kidney injury in critically ill patients (Estudio SAILS)

- Prevalencia de LRA: 32% (238/711)
- Necesidad Terapia Reemplazo Renal (TRR): 11% (25/238)
- Etiologías del SDRA: Neumonía, infección no pulmonar, aspiración, múltiples transfusiones y trauma

**8. DISCUSIÓN:**

En este estudio se presentó evidencia sobre la frecuencia de lesión renal aguda asociada a la infección por SARS-CoV2 en pacientes críticamente enfermos, teniendo como etiología de referencia a la enfermedad crítica producida en el contexto del SDRA severo de otra etiología.

El hallazgo principal fue una mayor probabilidad de morir por SARS-COV2 cuando se asoció a lesión renal aguda que cuando esta misma situación ocurrió en pacientes con SDRA, además se encontró una proporción mayor de casos de lesión renal aguda asociada a SARS-COV2 en comparación con los casos de SDRA, con una necesidad de TRR similar entre ambas patologías.

En la atención de pacientes críticamente enfermos, la lesión renal aguda ha sido siempre reconocida como un factor independiente de mortalidad (18); esto se debe al estado inflamatorio y/o de hipoperfusión en el que tiende a encontrarse el paciente críticamente enfermo, la suma de estos factores en diferentes proporciones precipita la disfunción renal. La hipoperfusión producida por la alteración severa de la oxigenación en el SDRA es la alteración que más se ha asociado con el compromiso del riñón, todo esto generado por la disminución del aporte de oxígeno (59). Por otro lado, la pandemia por SARS-COV2 enfrentó a los servicios de cuidado crítico a comprender un fenómeno fisiopatológico, que según las descripciones clínicas, imagenológicas y bioquímicas se enmarcó dentro un concepto similar al del SDRA de otro origen (60). En base a esto, se planteó esta revisión sistemática donde se evidenció que aporta mayor mortalidad y desarrollo de LRA en comparación al SDRA de otra etiología a pesar de haberse considerado entidades fisiopatológicamente similares, es decir cuenta con mecanismos de lesión adicional, siendo los principales mecanismos el daño citopático directo del virus a través de la gran densidad de receptores de Enzima Convertidora de Angiotensina 2 (ECA -2) que tiene el tejido renal, la agresión viral directa sobre los túbulos renales, el efecto indirecto de las citoquinas o mediadores producidos, el depósito de complejos inmunes formados por antígenos virales que pueden activar



el complemento, y la Microangiopatía trombótica que lleva a la formación de microtrombos en la circulación renal y sistémica (61).

Por otro lado, el SDRA de otra etiología tiene múltiples causas siendo la gran mayoría de origen no viral, no se asocian con una respuesta inflamatoria tan marcada y en muchos casos no hay un daño renal directo por el agente causal por lo que se podría sugerir esto como una hipótesis adicional a la diferencia que se encontró en los resultados entre estas poblaciones.

En estudios que han evaluado el riesgo mortalidad asociada la lesión renal aguda en pacientes con SDRA de otra etiología, se ha reportado un OR de 14.2 (1.69 – 93.31) con una prevalencia del 43% de disfunción renal, también se ha reportado que la necesidad de TRR aproximadamente es del 13.5% ( que difiere con lo que se encontró y como es la diferencia) pero con un margen ponderado según esta revisión sistemática que habla de un 37.4 % comparado a un 35.5% para SARS-COV2 (49). El SDRA es la complicación más frecuente en la enfermedad crítica por SARS-COV2 (39).

Antes de la emergencia sanitaria, el SDRA (40.7%) se había descrito como una causa de mortalidad cercana a la sepsis (56.9%), no obstante, la mortalidad documentada al inicio de la emergencia sanitaria por SARS-COV2 en las unidades de cuidado crítico fue del 42%; en un ciclo de análisis posterior al inicio de la inmunización disminuyó al 19.6% (51). Sin embargo, continúa siendo una mortalidad elevada y a pesar de la disminución de casos graves dado el estado de inmunización, todavía no se logra la inmunización de toda la comunidad y siempre existirá la posibilidad de que existan pacientes con comorbilidades que inevitablemente desarrollaran enfermedad crítica y por ello debe continuarse el análisis sobre las medidas de nefroprotección y atenuación de la enfermedad para prevenir la muerte asociada a SARS-COV2.

Este meta análisis de estudios clínicos muestra que la lesión renal aguda es un evento que se presenta con mayor frecuencia en el paciente críticamente enfermo con SARS-COV2 frente al

paciente crítico con SDRA de otra etiología, sin olvidar que en ambos grupos existe una relación entre resultados desfavorables como mortalidad y el desarrollo de algún grado de disfunción renal, es decir si mi paciente desarrolla compromiso renal tiene mayor probabilidad de fallecer en los próximos días, de acuerdo a este estudio existe aproximadamente un doble a triple de riesgo mayor de morir si el paciente hace lesión renal aguda en SARS-COV2 critico versus SDRA severo lo que sugiere la presencia de mecanismos adicionales de la enfermedad frente al daño renal y tal vez de otros órganos que se reflejan en esta carga adicional de mortalidad, como ya se ha descrito.

Dentro de las complicaciones renales más severas se encuentra la necesidad de terapia de reemplazo renal independiente del tipo de terapia que se realice, es bien sabido que los pacientes con necesidad de TRR tienen peores desenlaces clínicos, en este estudio la mortalidad en aquellos que requirieron TRR fue variable con un rango amplio entre 25 a 87%; y frente a esto no se encontró una mayor prevalencia de su uso en pacientes críticamente enfermos que desarrollan lesión renal aguda por SARS-COV2 frente a SDRA de otra etiología, lo que sugiere que frente a este desenlace no presenta mecanismos adicionales que impacten aún más en la mortalidad.

En términos generales, el peso de cada estudio sobre el efecto combinado está distribuido de forma similar excepto en el desenlace de mortalidad para SDRA donde el estudio de McNicholas et al generó un mayor efecto posiblemente relacionado a la diferencia de tamaño poblacional, pero sin ningún tipo de relevancia estadística.

La heterogeneidad es un componente importante a la hora de definir si se puede realizar un meta análisis o según otras corrientes, como se debe realizar este; en términos generales existen 3 tipos de heterogeneidad: La clínica, la metodológica y la estadística. La heterogeneidad clínica está en relación con la naturaleza de las intervenciones clínicas, diferencia en la selección de los pacientes, severidad de la enfermedad y se determina de forma cualitativa. La heterogeneidad metodológica

que se relaciona con la variabilidad en los diseños de los estudios y, la heterogeneidad estadística que es la que se evidencia mediante pruebas estadísticas como la Q de Cochrane y la I<sup>2</sup>, estas son las diferencias que no son explicadas por el azar. Existen diferentes enfoques con posturas conservadoras y liberales, en relación con los primeros se habla que si la heterogeneidad estadística es mayor al 50% no se debe realizar un meta análisis, y esta la segunda que hace referencia a que si se puede correr el meta análisis desde cuando se utilice un modelo de efectos aleatorios debido a que este corrige de cierta forma la heterogeneidad ya que pondera los estudios en relación con la precisión y castiga el tamaño de la muestra (62,63). En cuanto a este meta análisis, se considera que la heterogeneidad clínica y metodológica es baja debido a que se utilizaron pacientes críticos con SARS-COV2 y SDRA severo de otra etiología, pero si muestra una importante heterogeneidad estadística en la mayoría de los casos > 90% por lo que de acuerdo a la corriente de Cochrane se realizó a través de un modelo de efectos aleatorios.

### **8.1 LIMITACIONES:**

Esta revisión sistemática se realizó con base a una literatura vigente, pero con restricciones en la búsqueda de evidencia previo al inicio de la pandemia de SARS-COV2 sobre SDRA, ya que la comparación de estrategias de intervención para la recuperación del paciente crítico no podía ser comparada en cuanto al avance tecnológico y la disponibilidad de recursos para la atención.

En la literatura realmente no existen experiencias reportadas o estudios de seguimiento orientados a comparar la severidad de una enfermedad crítica, particularmente, para SARS-COV2 la cual ha representado una serie de retos por su rápida expansión y mortalidad asociada, por tanto surgió el interés por comprender si se trataba de una enfermedad fuera de las dimensiones conocidas en el contexto de la atención del paciente crítico; basado en esto se pretendió realizar este análisis aún conscientes de las limitaciones de causalidad que representaba.

La gran mayoría de estudios incluidos no excluye a través de criterios claros la población con Enfermedad Renal Crónica por lo que esto sobreestima todos los desenlaces analizados puesto que este grupo es especial ya que tiene mayor riesgo de desarrollar una agudización de su patología crónica, mayor necesidad de TRR y mayor mortalidad de forma basal frente a la población previamente sana que desarrolla lesión renal aguda por SARS-COV2.

La mayoría de los desenlaces (prevalencia de LRA y necesidad de TRR) no mostraron una asociación estadísticamente significativa, aunque si una tendencia a mayor lesión renal aguda en SARS-COV2 y una necesidad similar de TRR.

No se encontraron estudios primarios que compararan directamente pacientes con SARS-COV2 crítico frente a SDRA severo de otra etiología, por lo que la comparación entre estas dos patologías se hizo como algo artificial para ver el efecto encontrado a través del Forest plot y aportar un componente adicional a la discusión de los resultados.

Las fortalezas del estudio se basan en haber recolectado la cantidad suficiente de información para poder lograr la realización de un análisis cuantitativo, a pesar de que no se incluyeron estudios clínicos controlados que puede distorsionar la relación de causalidad, el uso de estudios observacionales especialmente de cohortes permite soportar una interacción de causa raíz. El control de sesgos se realizó a través de la exclusión de pacientes hospitalizados en condición no crítica y así evitar evaluar pacientes con una mortalidad subestimada dada la presencia de lesión renal aguda; puesto que esta se puede desarrollar sin necesidad de requerir manejo en UCI. Además, se excluyeron series de casos, lo mínimo que se aceptó fueron estudios observacionales, garantizándose la exclusión de pacientes que no habían sido valorados de forma adecuada.

## **9. RECOMENDACIONES:**

La enfermedad crítica por SARS-COV2 es una causa importante de mortalidad y la cual tiende a incrementar su severidad cuando los pacientes desarrollan lesión renal aguda. La LRA es una complicación frecuente del paciente crítico, no obstante, en los pacientes con SARS-COV2 incrementan de forma significativa la mortalidad incluso de una manera más acentuada que en el SDRA (el cual es una entidad de alta morbimortalidad en el paciente crítico), por ello, ser más estricto en las medidas de nefroprotección en el paciente crítico con SARS-COV2 es menester y debe realizarse educación en el personal de cuidado crítico para la búsqueda y atención de los pacientes con SARS-COV2 más LRA e iniciar su intervención lo más pronto posible.

La LRA en pacientes críticamente enfermos por SARS-COV2 al menos en la literatura revisada y evaluada en este estudio incrementa el riesgo de morir más que la LRA en pacientes críticamente enfermos por SDRA.

Se sugiere explorar las consecuencias y las implicaciones de otras etiologías de enfermedad crítica con respecto a la LRA, ya que balancear el uso de la TRR debería poder ser ajustada e individualizada según el beneficio de su inicio temprano vs. tardío. Además, se debe continuar la evaluación de las implicaciones y mecanismos de lesión de órgano blanco producidas y derivadas de la infección por SARS-COV2, la cual al menos para la última década ha representado un reto terapéutico de gran relevancia.

De igual forma se deben realizar estudios que comparen directamente los desenlaces renales en pacientes con SARS-CO2 y SDRA de otra etiología y así permitir realizar un análisis de los datos primarios, obteniendo resultados menos artificiales.

## **10. CONCLUSIONES**

El presente estudio apuntó hacia la evaluación del desarrollo de lesión renal aguda y su impacto sobre la morbilidad y mortalidad de los pacientes críticamente enfermos con COVID – 19 en relación con el paciente crítico que sufrió SDRA severo de otra etiología, este objetivo primordial se alcanzó puesto que se encontró que existe una mayor prevalencia de lesión renal aguda en el paciente crítico con SARS-COV2 versus SDRA severo, que habló acerca de posibles mecanismos adicionales de enfermedad que comprometieron directa e indirectamente el riñón.

Además, presentó peores desenlaces a través de aproximadamente un doble a triple de riesgo de morir, que también informó sobre la presencia de una mayor carga de mortalidad por medio de procesos patológicos adicionales.

## **11. REFERENCIAS:**

1. Huang C, Wang Y, Li X, Ren L, Zhao J, Hu Y, et al. Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China. *Lancet* (London, England). 2020;395(10223):497-506.
2. Lu R, Zhao X, Li J, Niu P, Yang B, Wu H, et al. Genomic characterisation and epidemiology of 2019 novel coronavirus: implications for virus origins and receptor binding. *Lancet* (London, England). 2020;395(10224):565-74.
3. Bedford J, Enria D, Giesecke J, Heymann DL, Ihekweazu C, Kobinger G, et al. COVID-19: towards controlling of a pandemic. *Lancet* (London, England). 2020;395(10229):1015-8.
4. Zhu N, Zhang D, Wang W, Li X, Yang B, Song J, et al. A Novel Coronavirus from Patients with Pneumonia in China, 2019. *The New England journal of medicine*. 2020;382(8):727-33.
5. Anthony SJ, Johnson CK, Greig DJ, Kramer S, Che X, Wells H, et al. Global patterns in coronavirus diversity. *Virus Evolution*. 2017;3(1).
6. Chan JFW, Lau SKP, To KKW, Cheng VCC, Woo PCY, Yuen K-Y. Middle East respiratory syndrome coronavirus: another zoonotic betacoronavirus causing SARS-like disease. *Clin Microbiol Rev*. 2015;28(2):465-522.
7. Stringhini S, Wisniak A, Piumatti G, Azman AS, Lauer SA, Baysson H, et al. Seroprevalence of anti-SARS-CoV-2 IgG antibodies in Geneva, Switzerland (SEROCoV-POP): a population-based study. *Lancet* (London, England). 2020;396(10247):313-9.
8. Havers FP, Reed C, Lim T, Montgomery JM, Klena JD, Hall AJ, et al. Seroprevalence of Antibodies to SARS-CoV-2 in 10 Sites in the United States, March 23-May 12, 2020. *JAMA Internal Medicine*. 2020.
9. Oran DP, Topol EJ. Prevalence of Asymptomatic SARS-CoV-2 Infection : A Narrative Review. *Annals of internal medicine*. 2020;173(5):362-7.
10. Lavezzo E, Franchin E, Ciavarella C, Cuomo-Dannenburg G, Barzon L, Del Vecchio C, et al. Suppression of a SARS-CoV-2 outbreak in the Italian municipality of Vo'. *Nature*. 2020;584(7821):425-9.
11. Bajema KL, Oster AM, McGovern OL, Lindstrom S, Stenger MR, Anderson TC, et al. Persons Evaluated for 2019 Novel Coronavirus - United States, January 2020. *MMWR Morbidity and mortality weekly report*. 2020;69(6):166-70.
12. Chan JF, Yuan S, Kok KH, To KK, Chu H, Yang J, et al. A familial cluster of pneumonia associated with the 2019 novel coronavirus indicating person-to-person transmission: a study of a family cluster. *Lancet* (London, England). 2020;395(10223):514-23.
13. Wu Z, McGoogan JM. Characteristics of and Important Lessons From the Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) Outbreak in China: Summary of a Report of 72 314 Cases From the Chinese Center for Disease Control and Prevention. *Jama*. 2020;323(13):1239-42.
14. Murthy S, Gomersall CD, Fowler RA. Care for Critically Ill Patients With COVID-19. *Jama*. 2020;323(15):1499-500.
15. Kant S, Menez SP, Hanouneh M, Fine DM, Crews DC, Brennan DC, et al. The COVID-19 nephrology compendium: AKI, CKD, ESKD and transplantation. *BMC nephrology*. 2020;21(1):449.
16. Hirsch JS, Ng JH, Ross DW, Sharma P, Shah HH, Barnett RL, et al. Acute kidney injury in patients hospitalized with COVID-19. *Kidney international*. 2020;98(1):209-18.
17. Ronco C, Reis T. Kidney involvement in COVID-19 and rationale for extracorporeal therapies. *Nature reviews Nephrology*. 2020;16(6):308-10.
18. Izzedine H, Jhaveri KD. Acute kidney injury in patients with COVID-19: an update on the pathophysiology. *Nephrology, dialysis, transplantation : official publication of the European Dialysis and Transplant Association - European Renal Association*. 2020.
19. Armocida B, Formenti B, Ussai S, Palestra F, Missoni E. The Italian health system and the COVID-19 challenge. *The Lancet Public health*. 2020;5(5):e253.

20. Arabi YM, Murthy S, Webb S. COVID-19: a novel coronavirus and a novel challenge for critical care. *Intensive care medicine*. 2020;46(5):833-6.
21. Hu B, Guo H, Zhou P, Shi Z-L. Characteristics of SARS-CoV-2 and COVID-19. *Nature Reviews Microbiology*. 2020.
22. Hashemian SM, Jamaati H, Farzanegan Bidgoli B, Farrokhi FR, Malekmohammad M, Roozdar S, et al. Outcome of Acute Kidney Injury in Critical Care Unit, Based on AKI Network. *Tanaffos*. 2016;15(2):89-95.
23. Hansrivijit P, Qian C, Boonpheng B, Thongprayoon C, Vallabhajosyula S, Cheungpasitporn W, et al. Incidence of acute kidney injury and its association with mortality in patients with COVID-19: a meta-analysis. *Journal of investigative medicine : the official publication of the American Federation for Clinical Research*. 2020;68(7):1261-70.
24. Nadim MK, Forni LG, Mehta RL, Connor MJ, Jr., Liu KD, Ostermann M, et al. COVID-19-associated acute kidney injury: consensus report of the 25th Acute Disease Quality Initiative (ADQI) Workgroup. *Nature reviews Nephrology*. 2020;16(12):747-64.
25. Lee PH, Kuo CT, Hsu CY, Lin SP, Fu PK. Prognostic Factors to Predict ICU Mortality in Patients with Severe ARDS Who Received Early and Prolonged Prone Positioning Therapy. *J Clin Med*. 2021;10(11).
26. Organization PAH. COVID-19 pandemic in the Americas. Response Strategy and Donor Appeal April 2022 – March 2023. Summary. 2022.
27. Organization WH. COVID-19 Strategic preparedness and response plan: Operational planning guideline. 2021.
28. Cui J, Li F, Shi ZL. Origin and evolution of pathogenic coronaviruses. *Nature reviews Microbiology*. 2019;17(3):181-92.
29. Mokhtari T, Hassani F, Ghaffari N, Ebrahimi B, Yarahmadi A, Hassanzadeh G. COVID-19 and multiorgan failure: A narrative review on potential mechanisms. *J Mol Histol*. 2020;51(6):613-28.
30. Andersen KG, Rambaut A, Lipkin WI, Holmes EC, Garry RF. The proximal origin of SARS-CoV-2. *Nature medicine*. 2020;26(4):450-2.
31. Alvarez-Belón L, Sarnowski A, Forni LG. COVID-19 infection and the kidney. *British journal of hospital medicine (London, England : 2005)*. 2020;81(10):1-8.
32. Cheng Y, Luo R, Wang K, Zhang M, Wang Z, Dong L, et al. Kidney disease is associated with in-hospital death of patients with COVID-19. *Kidney international*. 2020;97(5):829-38.
33. Contini C, Di Nuzzo M, Barp N, Bonazza A, De Giorgio R, Tognon M, et al. The novel zoonotic COVID-19 pandemic: An expected global health concern. *Journal of infection in developing countries*. 2020;14(3):254-64.
34. Cotten M, Watson SJ, Kellam P, Al-Rabeeh AA, Makhdoom HQ, Assiri A, et al. Transmission and evolution of the Middle East respiratory syndrome coronavirus in Saudi Arabia: a descriptive genomic study. *Lancet (London, England)*. 2013;382(9909):1993-2002.
35. Rothan HA, Byrareddy SN. The epidemiology and pathogenesis of coronavirus disease (COVID-19) outbreak. *Journal of autoimmunity*. 2020;109:102433.
36. Roser M, Ritchie H, Ortiz-Ospina E, Hasell J. Coronavirus disease (COVID-19)—Statistics and research. *Our World in data*. 2020.
37. Kunutsor SK, Laukkanen JA. Renal complications in COVID-19: a systematic review and meta-analysis. *Annals of medicine*. 2020;52(7):345-53.
38. Kellum JA, van Till JWO, Mulligan G. Targeting acute kidney injury in COVID-19. *Nephrology, dialysis, transplantation : official publication of the European Dialysis and Transplant Association - European Renal Association*. 2020;35(10):1652-62.



39. Zhou F, Yu T, Du R, Fan G, Liu Y, Liu Z, et al. Clinical course and risk factors for mortality of adult inpatients with COVID-19 in Wuhan, China: a retrospective cohort study. *Lancet (London, England)*. 2020;395(10229):1054-62.
40. Shao M, Li X, Liu F, Tian T, Luo J, Yang Y. Acute kidney injury is associated with severe infection and fatality in patients with COVID-19: A systematic review and meta-analysis of 40 studies and 24,527 patients. *Pharmacol Res*. 2020;161:105107-.
41. Yang X, Jin Y, Li R, Zhang Z, Sun R, Chen D. Prevalence and impact of acute renal impairment on COVID-19: a systematic review and meta-analysis. *Critical Care*. 2020;24(1):356.
42. Mohamed MMB, Lukitsch I, Torres-Ortiz AE, Walker JB, Varghese V, Hernandez-Arroyo CF, et al. Acute Kidney Injury Associated with Coronavirus Disease 2019 in Urban New Orleans. *Kidney360*. 2020;1(7):614.
43. Braun F, Lütgehetmann M, Pfefferle S, Wong MN, Carsten A, Lindenmeyer MT, et al. SARS-CoV-2 renal tropism associates with acute kidney injury. *Lancet (London, England)*. 2020;396(10251):597-8.
44. Tang N, Li D, Wang X, Sun Z. Abnormal coagulation parameters are associated with poor prognosis in patients with novel coronavirus pneumonia. *Journal of thrombosis and haemostasis : JTH*. 2020;18(4):844-7.
45. Pei G, Zhang Z, Peng J, Liu L, Zhang C, Yu C, et al. Renal Involvement and Early Prognosis in Patients with COVID-19 Pneumonia. *Journal of the American Society of Nephrology : JASN*. 2020;31(6):1157-65.
46. Li Z, Wu M, Yao J, Guo J, Liao X, Song S, et al. Caution on Kidney Dysfunctions of COVID-19 Patients. *medRxiv*. 2020:2020.02.08.20021212.
47. Chan L, Chaudhary K, Saha A, Chauhan K, Vaid A, Baweja M, et al. Acute Kidney Injury in Hospitalized Patients with COVID-19. *medRxiv*. 2020:2020.05.04.20090944.
48. Chueh TI, Zheng CM, Hou YC, Lu KC. Novel Evidence of Acute Kidney Injury in COVID-19. *Journal of clinical medicine*. 2020;9(11).
49. Dill J, Bixby B, Ateeli H, Sarsah B, Goel K, Buckley R, et al. Renal replacement therapy in patients with acute respiratory distress syndrome: a single-center retrospective study. *Int J Nephrol Renovasc Dis*. 2018;11:249-57.
50. Panitchote A, Mehkri O, Hastings A, Hanane T, Demirjian S, Torbic H, et al. Factors associated with acute kidney injury in acute respiratory distress syndrome. *Annals of intensive care*. 2019;9(1):1-10.
51. Thompson BT, Chambers RC, Liu KD. Acute respiratory distress syndrome. *New England Journal of Medicine*. 2017;377(6):562-72.
52. McNicholas BA, Rezoagli E, Pham T, Madotto F, Guiard E, Fanelli V, et al. Impact of Early Acute Kidney Injury on Management and Outcome in Patients With Acute Respiratory Distress Syndrome: A Secondary Analysis of a Multicenter Observational Study. *Crit Care Med*. 2019;47(9):1216-25.
53. Ersoy EO, Er B, Ciftci F, Gulleroglu A, Suner K, Arpinar B, et al. Outcome of Patients Admitted to Intensive Care Units due to Influenza-Related Severe Acute Respiratory Illness in 2017–2018 Flu Season: A Multicenter Study from Turkey. *Respiration*. 2020;99(11):954-60.
54. Panitchote A, Mehkri O, Hastings A, Hanane T, Demirjian S, Torbic H, et al. Correction to: Factors associated with acute kidney injury in acute respiratory distress syndrome. *Ann Intensive Care*. 2019;9(1):84.
55. Federspiel CK, Itenov TS, Mehta K, Hsu RK, Bestle MH, Liu KD. Duration of acute kidney injury in critically ill patients. *Ann Intensive Care*. 2018;8(1):30.

56. Meduri GU, Marik PE, Chrousos GP, Pastores SM, Arlt W, Beishuizen A, et al. Steroid treatment in ARDS: a critical appraisal of the ARDS network trial and the recent literature. *Intensive care medicine*. 2008;34(1):61-9.
57. Scholten EL, Beitler JR, Prisk GK, Malhotra A. Treatment of ARDS with prone positioning. *Chest*. 2017;151(1):215-24.
58. Dahlerus C, Quinn M, Messersmith E, Lachance L, Subramanian L, Perry E, et al. Patient perspectives on the choice of dialysis modality: results from the Empowering Patients on Choices for Renal Replacement Therapy (EPOCH-RRT) Study. *American Journal of Kidney Diseases*. 2016;68(6):901-10.
59. Gattinoni L, Chiumello D, Rossi S. COVID-19 pneumonia: ARDS or not? : *BioMed Central*; 2020. p. 1-3.
60. Rodriguez-Morales AJ, Cardona-Ospina JA, Gutiérrez-Ocampo E, Villamizar-Peña R, Holguin-Rivera Y, Escalera-Antezana JP, et al. Clinical, laboratory and imaging features of COVID-19: A systematic review and meta-analysis. *Travel medicine and infectious disease*. 2020;34:101623.
61. Pecoí IMD, Azevedo RB, Muxfeldt ES, Botelho BG, Albuquerque GG, Diniz PHP, et al. A review of Covid-19 and acute kidney injury: from pathophysiology to clinical results. *J Bras Nefrol*. 2021;43(4):551-71.
62. Oliveros H. La heterogeneidad en los metaanálisis, ¿es nuestra mejor aliada? *Revista Colombiana de Anestesiología*. 2015;43(3):176-8.
63. Fletcher J. What is heterogeneity and is it important? *BMJ*. 2007;334(7584):94-6.

## 12. ANEXOS

### 12.1 Cuadro de operacionalización de variables

| Variable                                | Definición conceptual  | Definición operacional  | Nivel medición        | Escala medición | Indicador  |
|---|--|---|-----------------------|-----------------|--|
| Prevalencia de lesión renal aguda (LRA) | Número documentado de casos de LRA reportados por los investigadores de los estudios                                   | Se revisó en la sección de resultados el número absoluto de casos de LRA y se tomó el dato de población total, calculando la prevalencia mediante el número de casos de LRA/población total | Cuantitativa de razón | Discreta        | Número de casos de LRA/población total                                     |
| Edad                                    | Mediana de la cantidad de años que tienen las personas reportadas en los estudios                                      |   | Cuantitativo de razón | Discreta        | Mediana edad de todos los pacientes  |
| Casos de Terapia de reemplazo renal     | Cantidad de casos que requirieron inicio de terapia de reemplazo renal descrito por los investigadores de los estudios | Se revisó en la sección de resultados el número absoluto de casos que requirió inicio de terapia de reemplazo renal   | Cuantitativo de razón | Discreta        | Número absoluto de casos que requirió inicio de terapia de reemplazo renal |
| Población total lesión renal aguda      | Número total de pacientes que desarrollaron lesión renal   | Se revisó en la sección de resultados el número absoluto de   | Cuantitativo de razón | Discreta        | Número total de casos con LRA  |

|                 |   |  |                       |          |   |
|-----------------|---|--|-----------------------|----------|---|
|                 | aguda de acuerdo a lo reportado por los investigadores de los estudios                                | casos que desarrollaron LRA  |                       |          |   |
| Población total | Número total de pacientes que participaron en el estudio acorde a lo reportado por los investigadores | Se revisó en la sección de resultados el número absoluto de pacientes que participaron en el estudio                     | Cuantitativo de razón | Discreta | Número total de pacientes del estudio                                 |
| Mortalidad      | Frecuencia de fallecimientos reportados por los investigadores  | Se revisó en la sección de resultados el número absoluto de pacientes que fallecieron posterior al desarrollo de una LRA | Cuantitativa de razón | Discreta | Número total de pacientes que murieron posterior al desarrollo de LRA |

## 12.2 Rutas de búsqueda por metabuscador

### 12.2.1 Pubmed

COVID-19 AND critically ill AND renal complications  
 COVID-19 AND critically ill AND kidney complications  
 COVID-19 AND critically ill AND acute kidney injury  
 COVID-19 AND critically ill AND renal replacement therapy  
 Acute respiratory distress syndrome AND acute kidney injury  
 NOT COVID-19  
 Acute respiratory distress syndrome AND renal complications  
 NOT COVID-19  
 Acute respiratory distress syndrome AND kidney complications NOT COVID-19  
 Acute respiratory distress syndrome AND acute kidney renal replacement therapy NOT COVID-19

### 12.2.2 Scopus

COVID-19 AND critically ill AND renal complications  
COVID-19 AND critically ill AND kidney complications  
COVID-19 AND critically ill AND acute kidney injury  
COVID-19 AND critically ill AND renal replacement therapy  
Acute respiratory distress syndrome AND acute kidney injury  
NOT COVID-19  
Acute respiratory distress syndrome AND renal complications  
NOT COVID-19  
Acute respiratory distress syndrome AND kidney  
complications NOT COVID-19  
Acute respiratory distress syndrome AND acute kidney renal  
replacement therapy NOT COVID-19

### 12.2.3 Cochrane

COVID-19 AND critically ill AND renal complications  
COVID-19 AND critically ill AND kidney complications  
COVID-19 AND critically ill AND acute kidney injury  
COVID-19 AND critically ill AND renal replacement therapy  
Acute respiratory distress syndrome AND acute kidney injury  
NOT COVID-19  
Acute respiratory distress syndrome AND renal complications  
NOT COVID-19  
Acute respiratory distress syndrome AND kidney  
complications NOT COVID-19  
Acute respiratory distress syndrome AND acute kidney renal  
replacement therapy NOT COVID-19

### 12.2.4 Embase

COVID-19 AND critically ill AND renal complications  
COVID-19 AND critically ill AND kidney complications  
COVID-19 AND critically ill AND acute kidney injury  
COVID-19 AND critically ill AND renal replacement therapy  
Acute respiratory distress syndrome AND acute kidney injury  
NOT COVID-19  
Acute respiratory distress syndrome AND renal complications  
NOT COVID-19  
Acute respiratory distress syndrome AND kidney  
complications NOT COVID-19  
Acute respiratory distress syndrome AND acute kidney renal  
replacement therapy NOT COVID-19

### 12.2.5 Google académico

COVID-19 AND critically ill AND renal complications  
COVID-19 AND critically ill AND kidney complications  
COVID-19 AND critically ill AND acute kidney injury  
COVID-19 AND critically ill AND renal replacement therapy  
Acute respiratory distress syndrome AND acute kidney injury  
NOT COVID-19  
Acute respiratory distress syndrome AND renal complications  
NOT COVID-19  
Acute respiratory distress syndrome AND kidney  
complications NOT COVID-19  
Acute respiratory distress syndrome AND acute kidney renal  
replacement therapy NOT COVID-19

## 12.3 Formato de recolección de datos



# Data collection form

## Información general

|  |  |
|--|--|
| Fecha de diligenciamiento                    |  |
| Nombre del investigador que extrae los datos |  |

|                                |  |
|--------------------------------|--|
| Formato de la citación         |  |
| Detalles de contacto del autor |  |
| Tipo de publicación            |  |
| Notas:                         |  |

### Elegibilidad del estudio

| Características del estudio                 | Criterios de elegibilidad                         | ¿Cumple criterios de selección?     |                          |                          | Fuente en el texto |
|---|---|-------------------------------------|--------------------------|--------------------------|--------------------|
|   |   | Sí                                  | No                       | No es claro              |                    |
| Tipo de estudio                             | Ensayo aleatorizado controlado                    | <input type="checkbox"/>            | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |                    |
|   | Ensayo aleatorizado controlado cuasi-experimental | <input type="checkbox"/>            | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |                    |
|   | Observacional                                     | <input checked="" type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |                    |
| Participantes                               |   | <input checked="" type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |                    |
| Tipos de intervención                       |   | <input type="checkbox"/>            | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |                    |
| Tipos de comparación                        |   | <input type="checkbox"/>            | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |                    |
| Tipos de medidas de desenlaces              |   | <input type="checkbox"/>            | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |                    |
| INCLUIR <input checked="" type="checkbox"/> |   | EXCLUIR <input type="checkbox"/>    |                          |                          |                    |
| Razones para excluir                        |   |                                     |                          |                          |                    |

Notas:

**NO PROCEDA SÍ EL ESTUDIO FUE EXCLUIDO DE LA REVISIÓN**

Métodos

|   | Descripciones tal como aparecen en el manuscrito   | Fuente en el texto |
|---|--|--------------------|
| <b>Objetivo del estudio</b>                             |  |                    |
| <b>Diseño</b>   |  |                    |
| <b>Unidad de organización de los sujetos de estudio</b> |  |                    |
| <b>Fecha de inicio</b>                                  |  |                    |
| <b>Fecha de finalización</b>                            |  |                    |
| <b>Duración de la participación (Sí aplica)</b>         |  |                    |
| <b>Aval bioético</b>                                    | <input checked="" type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/><br>Sí      No      No es claro |                    |
| <b>Notas:</b>   |  |                    |



## Participantes

|   | Descripción  | Fuente en el texto |
|---|--|--------------------|
| Descripción de la población de estudio          |  |                    |
| Escenario y contexto del estudio                |  |                    |
| Criterios de inclusión                          |  |                    |
| Criterios de exclusión                          |  |                    |
| Método de reclutamiento o búsqueda de pacientes |  |                    |
| Consentimiento informado                        | <div style="display: flex; justify-content: space-around; align-items: center;"> <span>x <input checked="" type="checkbox"/></span> <span><input type="checkbox"/></span> <span><input type="checkbox"/></span> </div> <div style="display: flex; justify-content: space-around; align-items: center; margin-top: 5px;"> <span>Sí</span> <span>No</span> <span>No es claro</span> </div> |                    |
| Número total de pacientes o muestra             |  |                    |
| Subgrupos de análisis (Sí aplica)               |  |                    |
| Parámetros basales asimétricos                  |  |                    |
| Retiros y exclusiones de participantes          |  |                    |
| Edad  |  |                    |
| Sexo  |  |                    |
| Raza  |  |                    |
| Severidad de la enfermedad                      |  |                    |
| Comorbilidades                                  |  |                    |
| Otros datos sociodemográficos relevantes        |  |                    |

|                      |  |  |
|----------------------|--|--|
| Subgrupos analizados |  |  |
| Subgrupos reportados |  |  |
| Notas:               |  |  |

Grupos de intervención (Sí existe más de un grupo de intervención elabore una tabla para cada uno de ellos)

|  | Descripciones | Fuente en el texto |
|--|---------------|--------------------|
| Nombre del grupo   |               |                    |
| Número de participantes en este grupo                                    |               |                    |
| Base teórica para la concepción del grupo                                |               |                    |
| Descripción detallada de la intervención                                 |               |                    |
| Duración del período de tratamiento                                      |               |                    |
| Temporalización de cada intervención o exposición definida en el estudio |               |                    |
| Intervenciones concurrentes  |               |                    |
| Notas:   |               |                    |

Desenlaces (Elabore una tabla por cada desenlace definido en la revisión)

|  | Descripción | Fuente en el texto |
|--|-------------|--------------------|
|  |             |                    |

|   |  |  |
|---|--|--|
| Desenlace   |  |  |
| Momentos de medición definidos en el estudio, aplica sí fueron múltiples mediciones en un observacional |  |  |
| Tiempos de medición reportados  |  |  |
| Definición del desenlace  |  |  |
| Unidad de medida  |  |  |
| Escalas utilizadas para el desenlace  |  |  |
| ¿El método de medición del desenlace es validado?   | <input type="checkbox"/> Sí <input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/> No es claro |  |
| Riesgo estimado asumido del desenlace   |  |  |
| Poder del estudio   |  |  |
| Notas:  |  |  |
|   |  |  |

Otros

|                                  |            |  |
|----------------------------------|------------|--|
| <b>Fuentes de financiación</b>   |            |  |
| <b>¿Conflictos de intereses?</b> | No refiere |  |
| <b>Notas:</b>                    |            |  |
|                                  |            |  |

## Evaluación de los riesgos de sesgos

| Dominio   | Riesgo de sesgos         |                                     |                          | Argumentos para juicio | Fuente en el texto |
|---|--------------------------|-------------------------------------|--------------------------|------------------------|--------------------|
|   | Bajo                     | Alto                                | No es claro              |                        |                    |
| Aleatorización de selección                                       | <input type="checkbox"/> | <input checked="" type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |                        |                    |
| Asignación de grupos  | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/>            | <input type="checkbox"/> |                        |                    |
| Método para el ciego con participantes y personal                 | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/>            | <input type="checkbox"/> |                        |                    |
| Métodos para mantener el ciego en la evaluación de los desenlaces | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/>            | <input type="checkbox"/> |                        |                    |
| Datos de los desenlaces incompletos                               | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/>            | <input type="checkbox"/> |                        |                    |
| Reporte selectivo de desenlaces                                   | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/>            | <input type="checkbox"/> |                        |                    |
| Otros sesgos  | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/>            | <input type="checkbox"/> |                        |                    |
| Notas:  |                          |                                     |                          |                        |                    |

## Datos y análisis

### ***Desenlaces dicotómicos***

|                                 | Descripción | Fuente en el texto |
|---------------------------------|-------------|--------------------|
| Comparación                     |             |                    |
| Desenlace                       |             |                    |
| Subgrupo (Sí aplica)            |             |                    |
| Tiempo de inicio y finalización |             |                    |

| Resultados                                       | Intervención             |                          | Comparación              |                  |
|--|--------------------------|--------------------------|--------------------------|------------------|
|  | Eventos reportados       | Total de sujetos         | Eventos reportados       | Total de sujetos |
|  |                          |                          |                          |                  |
| Otros resultados reportados                      |                          |                          |                          |                  |
| Número de participantes ausentes                 |                          |                          |                          |                  |
| Razones para el fallo en el seguimiento          |                          |                          |                          |                  |
| Número de participantes trasladados a otro grupo |                          |                          |                          |                  |
| Razones para el traslado                         |                          |                          |                          |                  |
| Unidad de análisis                               |                          |                          |                          |                  |
| Métodos estadísticos                             |                          |                          |                          |                  |
| Se requiere re-análisis                          | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |                  |
|  | Sí                       | No                       | No es claro              |                  |
| ¿Es posible el re-análisis?                      | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |                  |
|  | Sí                       | No                       | No es claro              |                  |
| Resultados reanalizados                          |                          |                          |                          |                  |
| Notas:   |                          |                          |                          |                  |

***Desenlace continuo***

|                    | Descripción | Fuente en el texto |
|--------------------|-------------|--------------------|
| Comparación        |             |                    |
| Desenlace          |             |                    |
| Subgrupo           |             |                    |
| Tiempo de inicio y |             |                    |

|  |                          |                          |                          |             |                     |                          |  |
|--|--------------------------|--------------------------|--------------------------|-------------|---------------------|--------------------------|--|
| finalización)  |                          |                          |                          |             |                     |                          |  |
| ¿Post intervención o cambio desde la medición basal? |                          |                          |                          |             |                     |                          |  |
| Resultados   | Intervención             |                          |                          | Comparación |                     |                          |  |
|  | Media                    | Desviación estándar      | Número de participantes  | Me dia      | Desviación estándar | Número de participan tes |  |
|  |                          |                          |                          |             |                     |                          |  |
| Otros resultados reportados                          |                          |                          |                          |             |                     |                          |  |
| Número de participantes ausentes                     |                          |                          |                          |             |                     |                          |  |
| Razones para el fallo en el seguimiento              |                          |                          |                          |             |                     |                          |  |
| Número de participantes trasladados a otro grupo     |                          |                          |                          |             |                     |                          |  |
| Razones para el traslado                             |                          |                          |                          |             |                     |                          |  |
| Unidad de análisis)                                  |                          |                          |                          |             |                     |                          |  |
| Métodos estadísticos                                 |                          |                          |                          |             |                     |                          |  |
| Se requiere re-análisis                              | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |             |                     |                          |  |
|  | Sí                       | No                       | No es claro              |             |                     |                          |  |
| ¿Es posible el re-análisis?                          | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |             |                     |                          |  |
|  | Sí                       | No                       | No es claro              |             |                     |                          |  |
| Resultados reanalizados                              |                          |                          |                          |             |                     |                          |  |
| Notas:   |                          |                          |                          |             |                     |                          |  |

|  |
|--|
|  |
|--|

### Otra información

|   | <b>Descripción</b> | <b>Fuente en el texto</b> |
|---|--------------------|---------------------------|
| <b>Conclusiones clave</b>   |                    |                           |
| <b>Referencias de otros estudios relevantes</b>   |                    |                           |
| <b>Información de correspondencia en caso de requerir más información sobre el estudio.</b> |                    |                           |
| <b>Notas:</b>   |                    |                           |