



Lesión renal aguda y sustitución de la función renal con hemodiafiltración veno-venosa continua en pacientes con neumonía grave por COVID-19 en la unidad de cuidados intensivos

Acute kidney injury and replacement of kidney function with continuous veno-venous hemodiafiltration in patients with severe COVID-19 pneumonia in the intensive care unit

Ana Lilia Vásquez-Rodríguez,* Felipe de Jesús Montelongo, Miguel Trujillo-Martínez,***
Jonathan Galindo-Ayala,* Manuel Gabriel Romo-Sánchez,§ Jesús Román Sanvicente-Sánchez***

Citar como: Vásquez-Rodríguez AL, Montelongo FJ, Trujillo-Martínez M, Galindo-Ayala J, Romo-Sánchez M, Sanvicente-Sánchez JR. Lesión renal aguda y sustitución de la función renal con hemodiafiltración veno-venosa continua en pacientes con neumonía grave por COVID-19 en la unidad de cuidados intensivos. Arch Med Urgen Mex. 2024;16(2):94-101.

RESUMEN

En países como México, donde la hipertensión arterial, la diabetes tipo 2 y la obesidad son problemas de salud pública, es prioritario considerar la función renal de los pacientes infectados por SARS-CoV-2. A medida que la infección por COVID-19 progresa se desarrollan complicaciones orgánicas, en pacientes críticamente enfermos con manejo en la Unidad de Cuidados Intensivos; aquellas incluyen shock, sepsis, lesión cardíaca aguda, falla renal aguda e incluso disfunción multiorgánica.

En pacientes con afección grave de COVID-19, se ha señalado al riñón como un órgano blanco para la proliferación del virus, lo que provoca lesión renal aguda (LRA) que empeora el pronóstico e incrementa el riesgo de muerte en comparación con los que no desarrollan LRA. Existen diversas hipótesis sobre el mecanismo asociado a LRA; se ha propuesto un efecto citopático del virus a las células del riñón por lo que podría existir un daño celular directo, la entrada del virus a través de la enzima dipeptidil peptidasa 4 y de la ECA la cual se encuentra hasta 100 veces mayor expresada en el riñón comparado con el pulmón.

La terapia de reemplazo renal lenta continua o diálisis lenta de baja eficacia deben de ser reservadas para pacientes muy inestables, situación que puede presentarse en COVID-19 grave. Así mismo se debe de hacer un esfuerzo por optimizar las otras alternativas de reemplazo renal como la hemodiálisis intermitente de menor duración en caso de estabilidad hemodinámica y en el caso de terapias lentas continuas algunas publicaciones¹ sugieren dosis más altas a las convencionales (40 a 50 mL/kg/hora de dosis renal) con el fin de forzar mayor convección, restringir el tiempo y optimizar los recursos.

Palabras clave. Lesión renal aguda, neumonía por COVID-19, hemodiafiltración veno-venosa continua, dosis renal, biopsia renal, nefritis autoinmune.

ABSTRACT

In countries like Mexico, where high blood pressure, type 2 diabetes, and obesity are public health problems, it is a priority to consider the kidney function of patients affected by SARS-CoV-2. As the COVID-19 infection progresses, organic complications develop, predominantly in critically ill patients managed in the Intensive Care Unit; those include shock, sepsis, acute cardiac injury, acute renal failure, and even multi-organ dysfunction.

In patients with severe COVID-19 infection, the kidney has been identified as a target organ for the clearance of the virus, causing acute kidney injury (AKI) that worsens the prognosis and increases the risk of death compared to those without develops AKI. There are various hypotheses about the mechanism associated with AKI; A cytopathic effect of the virus on kidney cells has been proposed, so there could be direct cell damage, the entry of the virus through the enzyme dipeptidyl peptidase 4 and ACE, which is up to 100 times more expressed in the kidney. kidney compared to lung.

Continuous slow renal replacement therapy or low-efficiency slow dialysis should be reserved for highly unstable patients, a situation that may occur in the severity of COVID-19. Likewise, an effort must be made to optimize renal replacement alternatives such as intermittent hemodialysis of shorter duration in case of hemodynamic stable state and in the case of continuous slow therapies, some publications¹ show higher doses than conventional ones (40 to 50 mL/kg/hour) in order to force greater convection, reduce time and optimize resources.

Keywords: Acute kidney injury, COVID-19 pneumonia, continuous veno-venous hemodiafiltration, renal dose, kidney biopsy, autoimmune nephritis.

* Médico Adscrito a la Unidad de Cuidados Intensivos, Hospital General "Las Américas". Instituto de Salud del Estado de México.

** Jefe de la Unidad de Cuidados Intensivos, Hospital General "Las Américas". Instituto de Salud del Estado de México y Profesor Titular de la Subespecialidad de Medicina del Enfermo en Estado Crítico, Universidad Autónoma del Estado de México.

*** Médico Adscrito al Hospital General de Zona 7 con Medicina Familiar. Instituto Mexicano del Seguro Social, Cuautla Morelos.

§ Jefe de la Unidad de Patología, Hospital General "Las Américas". Instituto de Salud del Estado de México.

INTRODUCCIÓN

En países como México, donde la hipertensión arterial,¹⁻³ la diabetes tipo 2^{4,5} y la obesidad^{6,7} son problemas de salud pública, es prioritario considerar la función renal de los pacientes infectados por SARS-CoV-2. La preexistencia de enfermedad renal crónica (ERC) en infectados con SARS-CoV-2 oscila entre 1 y 16%.^{8,9} En pacientes con infección grave se ha señalado al riñón como un órgano blanco para la proliferación del virus, lo que provoca lesión renal aguda (LRA) que empeora el pronóstico e incrementa el riesgo de muerte en comparación con los que no desarrollan LRA.¹⁰

Desde el ingreso hospitalario se debe definir la preexistencia de hipertensión arterial y diabetes tipo 2 asociadas o no con sobrepeso u obesidad que pueden estar asociadas a ERC, adicionalmente medir la magnitud del daño renal, así como diseñar medidas específicas para evitar deterioro de la función renal para evitar complicaciones severas o muerte asociada a SARS-CoV-2. La LRA en pacientes con SARS-CoV-2 es más frecuente en personas con ERC preexistente; por lo tanto, en presencia de ERC y carga viral elevada, el desarrollo de LRA se ha asociado con mayor gravedad de las complicaciones cardiovasculares y falla multiorgánica, por ende, con menor supervivencia.^{11,12}

La disfunción renal aguda se asocia con resultados desfavorables en COVID-19 desde los primeros estudios reportados.^{13,14} Suele ser multifactorial, incluido el daño viral potencialmente directo.¹⁵ Existen diversas hipótesis sobre el mecanismo asociado a LRA; se ha propuesto un efecto citopático del virus a las células del riñón por lo que podría existir un daño celular directo, la entrada del virus a través de la enzima dipeptidil peptidasa 4 y de la ECA la cual se encuentra hasta 100 veces mayor expresada en el riñón comparado con el pulmón. Se ha postulado daño renal asociado a tormenta de citoquinas, hipoxia, shock y rabdomiólisis; aunque histológicamente no se ha demostrado, existe la teoría de depósito de complejos inmunes y aunque la mayor parte de los medicamentos actualmente utilizados para la infección tienen metabolismo hepático, la excreción se lleva a cabo de forma renal, afirmamos lo contrario para la mayoría de antibióticos cuando se agrega una infección bacteriana.^{16,17} En relación con la necesidad de terapia de reemplazo renal agudo, generalmente se utiliza en un 5% de pacientes en cuidados intensivos. La interrogante que surge en esta pandemia es si la LRA debe ser tratada de forma distinta en el entorno agudo; y haciendo referencia a la tormenta de citoquinas que contribuye a la gravedad de la enfermedad en COVID-19, entonces, en teoría, la separación convectiva puede ser superior para la eliminación de citoquinas de tamaño molecular medio, en

comparación con las modalidades basadas en difusión, ambas modalidades disponibles en la terapia de reemplazo renal continuo (TRRC) a través de una membrana semipermeable de baja eficiencia, pero con alta difusión y convección (hemodiafiltración) de moléculas de diversos pesos desde muy pequeñas como la urea de 6 Daltons, hasta de 32 kilodaltons (kDa) como la interleucina 1 beta, así como muchas otras.¹⁸ Además de remoción de exceso de agua, hidrogeniones y otros solutos. Sin embargo, la terapia de reemplazo renal lenta continua o diálisis lenta deben de ser reservadas para pacientes inestables y daño multiorgánico, situación que puede presentarse en COVID-19 grave. Así mismo se debe de hacer un esfuerzo por optimizar las otras alternativas de reemplazo renal como la hemodiálisis intermitente de menor duración si el paciente está hemodinámicamente estable o incluso diálisis peritoneal y en el caso de terapias lentas continuas algunas publicaciones sugieren dosis renal más altas a las convencionales con el fin de forzar mayor convección a través de la membrana o filtro, restringir el tiempo y optimizar los recursos.

Con base a lo anterior el presente estudio describe una serie de casos de lesión renal aguda con sustitución de la función renal mediante TRRC en modo hemodiafiltración veno-venosa continua (HDFVVC) en pacientes con neumonía grave por COVID-19 en la Unidad de Cuidados Intensivos (UCI) del Hospital General de Ecatepec "Las Américas", del Instituto de Salud del Estado de México, México.

OBJETIVO DEL ESTUDIO

Conocer el comportamiento y la relación de la lesión renal aguda con la terapia de reemplazo de la función renal en los pacientes que desarrollaron neumonía grave por COVID-19 en México.

MATERIAL Y MÉTODOS

Se trata de un estudio de cohorte retrospectivo, descriptivo y analítico conformado por una serie de casos de pacientes con lesión renal aguda, con datos obtenidos de expedientes con criterios operativos para el diagnóstico o con PCR positiva para neumonía atípica por COVID-19 clasificada como grave¹⁹ y que fueron sometidos a TRRC durante el período de abril 2020 a marzo 2022 (durante la primera y segunda ola de la pandemia). El diagnóstico de lesión renal aguda y su clasificación se establecieron de acuerdo con la clasificación *Acute Kidney Injury Network* (AKIN) que se define de la siguiente manera (**Cuadro 1**).

Cuadro 1. Lesión renal aguda. Clasificación AKIN

Estadio	Incremento de Crs ^b	Diuresis
1	Cre x 1.5 o Δ Crs ≥ 0.3 mg/dL	< 0.5 mL/kg/h durante 6 horas
2	Cre x 2	< 0.5 mL/kg/h durante 12 horas
3	Cre x 3 o Cre ≥ 4 mg/dL con aumento ≥ 0.5 mg/dL	< 0.3 mL/kg/h durante 24 horas

b: basal. Tomado de: *Nefrología al día*. ISBN: 9788412762440 (<https://www.nefrologiaaldia.org/es>)



Figura 1. Terapia de reemplazo renal continuo en paciente con neumonía grave por COVID-19. Unidad de Cuidados Intensivos, Hospital General “Las Américas”.

Las variables demográficas, comorbilidades subyacentes, días de evolución de la enfermedad por COVID-19, niveles de parámetros bioquímicos desde el ingreso y durante la hospitalización, necesidad de ventilación mecánica, fármacos administrados y evolución de la disfunción renal, tipo de terapia de sustitución renal recibida, dosis renal entregada, efluente, sustitución, ultrafiltrado de sangre, tiempo de duración de la terapia y el desenlace clínico fueron recopilados.

Respecto a la TRRC se utilizó la modalidad de HD-FVVC, previo autorización de consentimiento informado y colocación de catéter de hemodiálisis (Mahurkar) de 12 French en todos los casos, instalado en la vena yugular derecha o izquierda, guiado por ultrasonido ya sea en posición supina o prono.²⁰ Se emplearon dos equipos de hemodiálisis PRISMAFLEX® con bolsas de líquido de

diálisis de 5 litros PRISMASATE® con 0/2/4 potasio según los requerimientos del paciente, utilizando en promedio 50 bolsas por terapia y hemofiltros de diálisis disponibles en el momento (ST-150 y Oxiris®). Todas las terapias fueron indicadas y prescritas por el médico intensivista a cargo del paciente, así como los ajustes diarios cuando fuera necesario, lo que evitó retraso para instaurar el tratamiento; así mismo el mantenimiento, continuidad y funcionamiento se llevó a cabo por el personal de enfermería especialista intensivista del servicio. Como parte del protocolo de las medidas de aislamiento por pandemia del virus SARS-CoV2 se utilizó equipo de protección personal compuesto por goggles o careta, cubrebocas N95 o mascarilla P100, guantes, traje tyvek, gorro, botas y bata impermeable. (**Fig. 1**).

Para el análisis estadístico se utilizaron las variables cuantitativas, se calcularon medias y desviación estándar o medianas y rangos intercuartiles, de acuerdo a la distribución que presentaron y para las variables categóricas se calcularon frecuencias absolutas y porcentajes, se realizó además un análisis de supervivencia, donde se tomó como día “0” el día de ingreso al hospital, calculando la supervivencia global a partir del estimador de Kaplan Meier además realizando un análisis comparativo

por algunas covariables relevantes utilizando el estadístico Log-Rank para comparar funciones de supervivencia, considerando diferencias estadísticamente significativas con un valor $p < 0.05$. Todos los análisis fueron realizados mediante el paquete estadístico STATA 14®.

RESULTADOS

Se incluyeron 13 pacientes, cuyas características basales se recopilan en el **cuadro 2**. De los 13 pacientes analizados ninguno tenía diagnóstico previo de nefropatía, neuropatía, hepatopatía; la patología adyacente de mayor prevalencia fue diabetes y un alto porcentaje de los pacientes presentaban algún grado de obesidad, siendo la obesidad grado II la más frecuente.

Cuadro 2. Características demográficas y clínicas de los pacientes con fracaso renal y neumonía POR COVID-19

Género	N	%
Masculino	4	30.8
Femenino	9	69.2
Edad (años)*	54.3	12.9
IMC (kg/m ²)*	35.6	8.3
Hipertensión (n, %)	4	30.8
Diabetes (n, %)	5	38.5
Cardiopatías (n, %)	1	7.7
Obesidad (n, %)	10	76.9

*Se muestra media y desviación estándar

Cuadro 3. Síntomas respiratorios y tratamiento en los pacientes con fracaso renal y COVID

Síntomas	N	%
Fiebre	9	69.2
Tos	11	84.6
Disnea	13	100
SDRA* por Berlín	N	%
Leve	1	7.6
Moderado	5	38.4
Severo	7	53.8
Tratamiento	N	%
Dexametasona	10	76.9
Tocilizumab	1	7.6
Oseltamivir	1	7.6
Soporte/ninguno	1	7.6

*Síndrome de Dificultad Respiratoria Aguda

Infección por SARS-CoV2 y neumonía por COVID-19

Los datos recabados que se consideraron relevantes de la infección por SARS-CoV2 y neumonía grave, su impacto en la oxigenación y tratamientos se desglosan en el **cuadro 3**.

La sintomatología respiratoria predominante fue la disnea en el 100% de los pacientes, se diagnosticó distrés respiratorio severo en el 53.8% con hipoxemia refractaria y manejo con posición prono en el 100% y al momento de iniciar el tratamiento sustitutivo de la función renal el 100% de los pacientes se encontraban con apoyo mecánico ventilatorio y el 92% tenían uso de amina; norepinefrina y vasopresina.

Fracaso renal agudo

La evolución bioquímica del fracaso renal se observa en el **cuadro 4**, evaluados al ingreso, previo a la instauración y al retiro de la terapia sustitutiva de la función renal. Los signos clínicos asociados a fracaso renal fue oliguria en el 53.9% y anuria en 5 pacientes correspondiente al 38.5%.

Terapia de sustitución renal

La terapia de reemplazo renal se administró durante 2 días en promedio (una media de 36 horas continuas); con una mediana de 10 días, el tiempo transcurrido desde el ingreso intrahospitalario hasta la defunción o mejoría de la función renal. El ingreso a la unidad de cuidados intensivos se llevó a cabo en promedio 2 días posteriores al ingreso hospitalario y la mediana de días de estancia en UCI fue de 7.5. Se utilizaron 14 membranas ST-150 y dos Oxiris®. El modo de terapia seleccionado para todos los pacientes fue la HDFVVC y solo un paciente requirió ultrafiltración continua lenta (SCUF) sola en algún momento de su tratamiento.

Cuadro 4. Evolución de los parámetros bioquímicos de los pacientes sometidos a terapia de sustitución renal

	Al ingreso		Previo a TSFR		Al retiro de TSFR	
	Mediana	Rango intercuartil	Mediana	Rango intercuartil	Mediana	Rango intercuartil
Urea (mg/dL)	120	105	254	216	206.5	100.5
Creatinina (mg/dL)	3.3	1.5	6.3	4.94	4.6	2.2
Potasio (mEq/L)	5	4.4	5	4.4	4.4	3.7
pH	7.27	7.14	7.20	7.12	7.23	7.10
TFG (mL/min/1.73 m ² SC)	22.0	11.4	9.5	5.3		

*TSFR: terapia sustitutiva de la función renal, MG/DL: miligramos por decilitro, MEQ/L: miliequivalentes por litro, PH: potencial de hidrogeniones, TFG: tasa de filtrado glomerular, ml/min: mililitros por minuto, m²SC: metro cuadrado de superficie corporal

Vásquez-Rodríguez AL, Montelongo FJ, Trujillo-Martínez M, y cols.

Los parámetros para el tratamiento de sustitución renal se establecieron de acuerdo con el peso real en kilogramos del paciente, al balance hídrico acumulado, parámetros bioquímicos (laboratorios y gasometría arterial) y a las necesidades individuales de cada paciente, se asignó el porcentaje de dializante (difusión) y sustitución (convección) en la unidad de terapia intensiva, tomando en cuenta los siguientes conceptos:

- La hemodiafiltración total es el volumen de sangre y/o líquido que pasa y es filtrado a través de la membrana para la diálisis. Incluye al ultrafiltrado neto y al líquido de sustitución pre y/o postdilución.
- Se entiende como efluente la suma de todos los desechos colectados en la bolsa final (dializante + sustitución prefiltrado y posfiltrado + líquido extraído o ultrafiltrado).

En nuestro estudio 5 pacientes iniciaron la TRRC con balance negativo y 8 con balance positivo, el promedio del balance hídrico acumulado fue de 2370 mL, la dosis renal fluctuó de 24 a 38 mL/kg/h como dosis total entregada, el efluente mínimo fue de 2000 mL y máximo de 3507 mL con ultrafiltrado promedio de 147 mL/kg/h. Finalmente el flujo de sangre osciló desde 100 a 300 mL/min que dependió de la estabilidad hemodinámica del paciente;

la proporción de dosis de diálisis (difusión) y sustitución (convección) predominó de 80% y 20% respectivamente en 10 pacientes, en 3 pacientes fue a la inversa predominando la convección predilución (PBP) en la sustitución desde un 50% a un 60%, (**Cuadro 5**). Todos los pacientes fueron anticoagulados con heparina no fraccionada, sin presentar eventos de hemorragia a ningún nivel.

Análisis de supervivencia

En la **figura 2** se muestra la función de supervivencia de Kaplan Meier, donde podemos observar que la mediana de tiempo de supervivencia fue de 10 días y ningún paciente sobrevivió más allá del día 27. La supervivencia de los pacientes mostró una diferencia marginalmente significativa por la presencia de diabetes mellitus (**Fig. 3**) ya que los pacientes sin diabetes sobrevivieron más tiempo ($p=0.056$), de igual forma se observó una relación directamente proporcional de la supervivencia con el IMC (**Fig. 4**) ya que sobrevivieron mayor tiempo aquellos pacientes con un IMC >35 Kg/m² sin embargo esta diferencia no fue estadísticamente significativa ($p=0.208$). Al 38% de la muestra de pacientes se le retiró la terapia de sustitución por mejoría de la función renal, sin embargo, fallecieron por otras complicaciones del COVID-19 severo.

Cuadro 5. Parámetros establecidos durante la terapia de reemplazo renal

Paciente numero	Balance acumulado inicial	Dosis renal ent. (mL/kg/h)		Efluente (mL)		Ultrafiltrado (mL/kg/h)		Flujo de sangre (mL/min)		Dializante (mL/h)		Sustitución (mL/h)		Bomba previa de sangre (mL)
		Mín	Max	Min	Max	Min	Max	Min	Max	Min	Max	Min	Max	
1	43.2 mL	30		2,800		25		200		1000 (40%)		1500 (60%)		1800
2	921 mL	25	30	2,800		50		200		730 (60%)		500 (40%)		500
3	4464 mL	30	32	2,621	2,490	80	113	150	170	1900 (80%)		200 (20%)		400
4	-3097 mL	24	30	4,350		14	50	100	200	1000 (50%)	1600 (60%)	1000 (50%)	1350 (40%)	500
5	11,367 mL	30		2,950		135		200		1970 (80%)		425 (20%)		425
6	6,244 mL	31		3,014		13		150		1600 (70%)		600 (30%)		600
7	15, 250 mL	35		3,300		380		250		2330 (80%)		586 (20%)		300
8	-1,791 mL	31		3,100		12		130		1650 (70%)		750 (30%)		350
9	-2,532 mL	28		3,150	3,507	285		200		1890 (70%)	2550 (70%)	750 (30%)	1200 (30%)	125
10	-6,551 mL	30		2,500		170		300		3500 (80%)	3840 (80%)	900 (20%)	960 (20%)	320
11	-2560 mL	25		3000		250		200		1850 (70%)		710 (30%)		280
12	8500 mL	38		3500		420		200		2000 (80%)		800 (20%)		800
13	550 mL	25		2000		40		150		500 (50%)		500 (50%)		350

*ent: entregada, mL/kg/h: mililitros por kilogramo por hora, mL/min: mililitros por minuto, mL/h: mililitros por hora

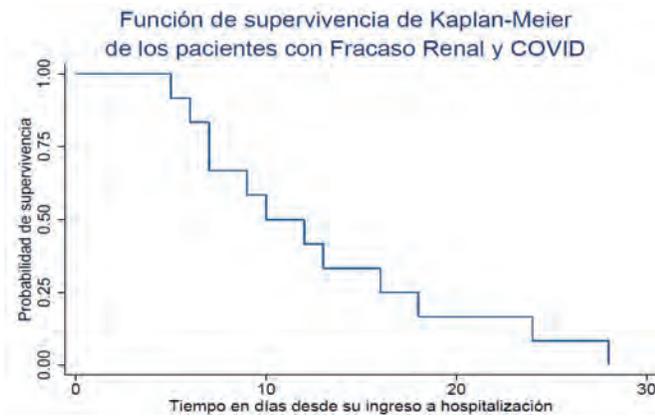


Figura 2. Supervivencia de los pacientes con lesión renal aguda y neumonía por COVID-19.

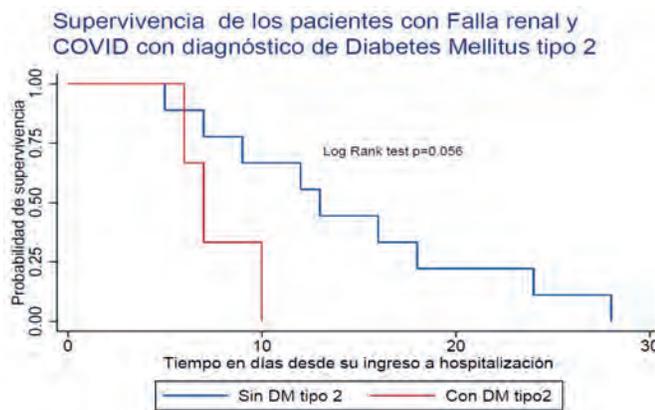


Figura 3. Supervivencia de los pacientes con lesión renal aguda y neumonía por COVID-19 que tenían diagnóstico de Diabetes Mellitus tipo 2.

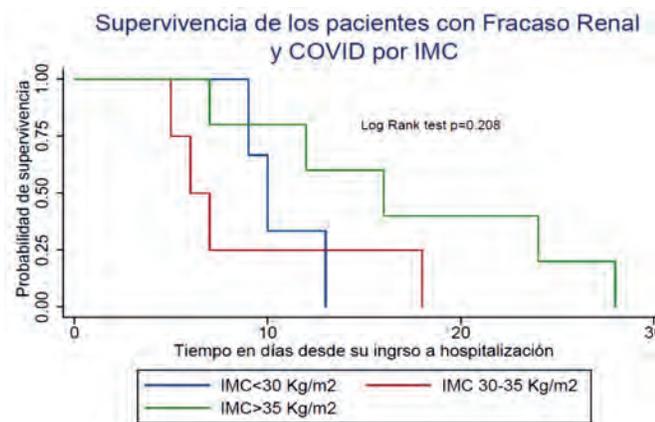


Figura 4. Supervivencia de los pacientes con lesión renal aguda y neumonía por COVID-19 asociados al índice de masa corporal.

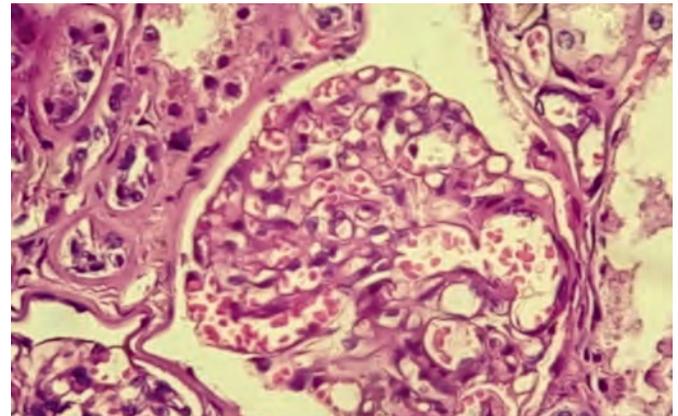


Figura 5. Glomérulo con dilatación de asas capilares e hiperplasia moderada de células mesangiales. En el intersticio se observa peritubulitis linfocítica y el epitelio tubular con necrosis. *Biopsia renal y microfotografía tomada en la unidad de cuidados intensivos, HG "Las Américas" ISEM.*

Al paciente número 9, con PCR positiva para infección por SARS-CoV2 se le tomo múltiples biopsias renales utilizando una aguja tru-cut con disparador automático (Bard MAGNUMTM) en la UCI, guiado por ultrasonido por el médico intensivista y procesado por el médico patólogo, siendo incluido en formol, xilol, alcohol y parafina, para ser cortado con microtomo y realizado tinción con hematoxilina y eosina, con hallazgo de una nefritis de tipo autoinmune debido a un daño indirecto mediado por inmunidad celular linfocítica (nefritis linfocítica). (**Fig. 5**).

DISCUSIÓN

El principal objetivo de la TRRC es mitigar el impacto deletéreo de las alteraciones metabólicas y ácido-base, hiperazoemia, electrolíticas y del equilibrio hídrico que se presentan en aquellos con deterioro parcial o total de la función renal. La HDFVVC se caracteriza por un flujo lento de dializado, el mecanismo de transporte de solutos es la difusión y la convección, en este estudio se priorizó la difusión o sea la diálisis ya que el daño orgánico por hiperazoemia era la principal alteración y de la convección a través de la sustitución en un porcentaje menor debido a la sepsis para la remoción de citoquinas y moléculas de cadena media proinflamatorias. No hubo diferencia en la respuesta al utilizar membranas especializadas como la Oxiris® pero su uso fue muy limitado.

Existe controversia en la dosis renal en el tratamiento de los pacientes críticos con sepsis y/ o choque séptico. El estudio del grupo Vicenza²¹ encontró mortalidad significativamente menor en los grupos tratados con mayor dosis renal (45 y 30 vs 20 mL/kg/h) y a partir de entonces varios grupos repor-

Vásquez-Rodríguez AL, Montelongo FJ, Trujillo-Martínez M, y cols.

taron hallazgos similares, en los cuales se asociaron mayores dosis de diálisis con menor mortalidad y mayor recuperación de la función renal.²²⁻²⁴ Sin embargo Van Wert y cols.,²⁵ analizaron 12 estudios con 3,999 pacientes y mostraron que no existe beneficio de dosis más altas con respecto a supervivencia o independencia de diálisis entre los supervivientes, incluidos en grupo de pacientes con sepsis. En nuestro centro se prescribe una dosis inicial de 30 mL/kg en forma rutinaria, sin embargo, la dosis alta se definió como una dosis prescrita >30 mL/kg/hora, alcanzando una dosis máxima de 38 mL/kg independientemente de la dosis total entregada, además al análisis de supervivencia este fue mejor en pacientes sin comorbilidades (diabetes), sin embargo con los mismos desenlaces en la mortalidad como en el estudio de Van Wert, aunque habrá que considerarse si bien se analizaron pacientes con sepsis, este no fue por COVID-19.

En los pacientes de nuestro estudio la dosis renal instaurada fue de 30 mL/kg con una variación de 24 a 38 mL/kg/hora de dosis renal total entregada, debido a la caída de la permeabilidad de la membrana o filtro y los tiempos muertos de la terapia, aun así se encuentra dentro de los parámetros referidos en las bibliografías previas, sin embargo el desenlace del 100% de los pacientes fue la muerte y tomando en cuenta que la causa de lesión renal aguda fue secundaria a COVID-19 se propone utilizar dosis renal por arriba de 50 ml y hasta 100 mL/kg/hora para favorecer o forzar intensamente la convección del aclaramiento de interleucinas o citoquinas (partículas de peso molecular medio) a través de la membrana dializante de estireno acrilonitrilo por el proceso séptico y con ello intentar disminuir o frenar el proceso tóxico y consecuentemente disminuir el proceso inflamatorio sistémico e indirectamente la mortalidad, claro tomando en cuenta la necesidad de prescribir la diálisis según la magnitud de la hiperazoemia, sin tener que modificar la dosis de sustitución en forma directa, por lo que cada caso debe ser individualizado. La relación que pudiera tener la magnitud de dosis administrada de TRRC en pacientes con sepsis y choque séptico se fundamenta en el concepto teórico que por medio de transporte convectivo puede llevarse a cabo aclaramiento de moléculas tóxicas que perpetúan el daño, tales como cápsides, virus o fragmentos virales, interleucinas 1 y 6, factor de necrosis tumoral alfa o diversos patrones moleculares asociados a daño, y en estos pacientes el aclaramiento de dichas moléculas con dosis más altas de TRRC podría traducirse en mejores desenlaces, por lo que se requieren mayores estudios para comprobarlo.

Proponemos además, según los resultados de nuestro estudio, que demuestra la fluctuación de la dosis renal, entre la dosis prescrita y la dosis real administrada (dosis renal entregada) puede medirse por medio del cociente FUN/BUN (nitrogeno ureico del efluente/nitrogeno ureico sanguíneo), como lo propone Macedo y cols.,²⁶ para evaluar la efectividad de la terapia y que rutinariamente no se realiza, debido a que como se comentó la permeabilidad de la membrana disminuye con el tiempo de uso debido a la saturación y/o coagulación y a

los tiempos muertos que son muy variables, muy comunes en las áreas de terapia intensiva, como desconexiones por trasladar al paciente a estudios radiológicos, ingreso a quirófano, etc., por lo que debe incluirse en el protocolo de tratamiento de los pacientes con terapias continuas o sea medir el BUN en el líquido de la bolsa del efluente al retirarla de la máquina, siempre y cuando esto sea posible tomando en consideración que se manipulan líquidos potencialmente infectantes (residuos biológico infecciosos) por lo que se deben extremar las precauciones infectocontagiosas estándar.

Por último demostramos por medio de estudio histopatológico un daño autoinmunitario por linfocitos primordialmente dirigido a células de los túbulos, además del mesangio y glomérulo, sin observarse datos indirectos de replicación viral intracelular, si bien se conoce que el tejido renal se encuentra con abundantes receptores AC2 para interiorizar el virus a la célula, probablemente el mecanismo no sea así, sino que a través de este receptor y fragmentos del virus (probablemente la envoltura viral o nucleocápsides) se formen complejos inmunes capaces de despertar una respuesta autoinmunitaria mediada por linfocitos, no demostramos con este estudio histopatológico un efecto citopático directo de replicación intracelular. Será necesario realizar más estudios histológicos e incluso con microscopía electrónica para demostrarlo.

CONCLUSIONES

La terapia de reemplazo renal forma parte del soporte orgánico en el paciente crítico, su función es facilitar la eliminación del exceso de líquido, una variedad de productos de desecho endógenos, exógenos, electrolitos y proporciona la restauración de las sustancias base, muy utilizada actualmente en los pacientes con COVID-19 severo, debido a la disfunción multiorgánica que origina la enfermedad, por lo que debemos optimizarla al máximo para que pueda tener un impacto en la reducción de la mortalidad cuando se asocia la infección de SARS-CoV2 con falla renal aguda. Debido a que también implica un alto costo de insumos, de recursos tecnológicos y de capacitación del personal para las instituciones de salud.

La dosis renal debe reconsiderarse a dosis más altas de la tradicional (50 mL o más) y evaluarse de forma continua y dinámica de acuerdo con las necesidades clínicas, metabólicas y fisiológicas de cada individuo. Otro aspecto importante es que la definición de dosis debe ser cuantitativa y asociada con un cambio medible en los desenlaces deseados de solutos y en la homeostasis de líquidos; se debe tomar en cuenta que la dosis prescrita rara vez corresponde a la dosis administrada real debido a diversos factores que ya se han identificado como disfunción del catéter, problemas de coagulación del filtro, alarmas de la máquina, cambio de las soluciones, estudios de imagen o gabinete y/o procedimientos quirúrgicos, esto denominado en forma genérica como tiempos muertos.

FINANCIAMIENTO

Los recursos fueron otorgados por el Hospital y el Instituto de Salud del Estado de México, así como por los autores.

DECLARACION DE INTERESES

No se declara ningún conflicto de intereses.

AGRADECIMIENTOS

Agradecemos a nuestros pacientes, a los médicos, residentes, enfermeras y paramédicos de la UCI que se enfrentaron a esta terrible pandemia que sin su esfuerzo, dedicación y amor a sus pacientes no hubiera sido posible salir adelante.

REFERENCIAS

- Ma Y, Diao B, Lv X, et al. COVID-19 in hemodialysis (HD) patients: Report from one HD center in Wuhan, China. Available from: <https://doi.org/10.1101/2020.02.24.20027201>
- Campos-Nonato I, Hernández-Barrera L, Pedroza-Tobías A, Medina C, Barquera S. Hypertension in Mexican adults: Prevalence, diagnosis and type of treatment. *Ensalud MC* 2016. *Salud Publica Mex.* 2018 May 1;60(3):233–43.
- Campos-Nonato I, Hernández-Barrera L, Flores-Coria A, Gómez-Álvarez E, Barquera S. Prevalence, diagnosis and control of hypertension in Mexican adults with vulnerable condition. Results of the Ensalud 100k. *Salud Publica Mex.* 2019;61(6):888–97.
- Villalobos A, Rojas-Martínez R, Aguilar-Salinas CA, Romero-Martínez M, Mendoza-Alvarado LR, Flores-Luna M de L, et al. Medical care and self-care actions in people living with diabetes, according to socioeconomic level. *Salud Publica Mex.* 2019;61(6):876–87.
- Rojas-Martínez R, Basto-Abreu A, Aguilar-Salinas CA, Zárate-Rojas E, Villalpando S, Barrientos-Gutiérrez T. Prevalence of previously diagnosed diabetes mellitus in Mexico. *Salud Publica Mex.* 2018 May 1;60(3):224–32.
- Shamah-Levy T, Campos-Nonato I, Cuevas-Nasu L, Hernández-Barrera L, Morales-Ruán M del C, Rivera-Dommarco J, et al. Overweight and obesity in Mexican vulnerable population. Results of Ensanut 100k. *Salud Publica Mex.* 2019;61(6):852–65.
- Shamah-Levy TT, Cuevas-Nasu L, Gaona-Pineda EB, Gómez-Acosta LM, Morales-Ruán M del C, Hernández-ávila M, et al. Overweight and obesity in children and adolescents, 2016 Halfway National Health and Nutrition Survey update. *Salud Publica Mex.* 2018 May 1;60(3):244–53.
- Docherty AB, Harrison EM, Green CA, Hardwick HE, Pius R, Norman L, et al. Features of 20 133 UK patients in hospital with covid-19 using the ISARIC WHO Clinical Characterisation Protocol: Prospective observational cohort study. *The BMJ.* 2020 May 22;369.
- Chen T, Wu D, Chen H, Yan W, Yang D, Chen G, et al. Clinical characteristics of 113 deceased patients with coronavirus disease 2019: Retrospective study. *The BMJ.* 2020 Mar 26;368.
- Malberti F, Pecchini P, Marchi G, Foramitti M. When a nephrology ward becomes a COVID-19 ward: the Cremona experience. Vol. 33, *Journal of Nephrology*. Springer Science and Business Media Deutschland GmbH; 2020. p. 625–8.
- 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. *The Lancet.* 2020 Mar 28;395(10229):1054–62.
- Zhen Li, Ming Wu, Jiwei Yao, et al. Caution on kidney dysfunctions of COVID 19. *BMJ.* 2020 <https://doi.org/10.1101/2020.02.08.20021212>
- Su H, Yang M, Wan C, Yi LX, Tang F, Zhu HY, et al. Renal histopathological analysis of 26 postmortem findings of patients with COVID-19 in China. *Kidney Int.* 2020 Jul 1;98(1):219–27.
- 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. Vol. 97, *Kidney International*. Elsevier B.V.; 2020. p. 829–38.
- Hirsch JS, Ng JH, Ross DW, Sharma P, Shah HH, Barnett RL, et al. Acute kidney injury in patients hospitalized with COVID-19. *Kidney Int.* 2020 Jul 1;98(1):209–18.
- Chen N, Zhou M, Dong X, Qu J, Gong F, Han Y, et al. Epidemiological and clinical characteristics of 99 cases of 2019 novel coronavirus pneumonia in Wuhan, China: a descriptive study. *The Lancet.* 2020 Feb 15;395(10223):507–13.
- Tsang K. A Cluster of Cases of Severe Acute Respiratory Syndrome in Hong Kong [Internet]. Vol. 348, *N Engl J Med*. 2003. Available from: www.nejm.org
- Zhu N, Zhang D, Wang W, Li X, Yang B, Song J, et al. A Novel Coronavirus from Patients with Pneumonia in China, 2019. *New England Journal of Medicine.* 2020 Feb 20;382(8):727–33.
- Guía clínica para el tratamiento de la COVID-19 en México.202 <https://coronavirus.gob.mx>
- Hernandez HOT, Montelongo FJ, Suárez AS, et al. Ultrasound-Guided Central Venous Access Insertion in Prone Decubitus Position in Severe Covid-19 Patients: Case Report. *Online Journal of Cardiology Research & Reports.* 2021 Sep 21;5(5). doi:10.33552/OJ-CRR.2021.05.000625
- Bellomo R, Ronco C, Kellum JA, Mehta RL, Palevsky P. Acute renal failure - definition, outcome measures, animal models, fluid therapy and information technology needs: the Second International Consensus Conference of the Acute Dialysis Quality Initiative (ADQI) Group. In: *Critical care (London, England)*. 2004.
- Neyra JA, Tolwani AJ. A Quality Improvement Initiative Targeting CRRT Delivered Dose: The What, the How, and the Why. Vol. 74, *American Journal of Kidney Diseases*. W.B. Saunders; 2019. p. 721–3.
- Clark WR, Turk JE, Kraus A, Gao Dayong. Dose Determinants in Continuous Renal Replacement Therapy. *Artif Organ.* 2003;27(9):815-20. doi:10.1046/j.1525-1594.2003.07288.x
- Brunet S, Leblanc M, Geadah D, Padre D, Courteau S, Cardenal J. Diffusive and Convective Solute Clearances During Continuous Renal Replacement Therapy at Various Dialysate and Ultrafiltration Flow Rates. *Am J Kidney Dis.* 1999; 34(3):486-92. doi: 10.1016/s0272-6386(99)70076-4
- Van Wert R, Friedrich JO, Damon EC, et al. High-dose renal replacement therapy for acute kidney injury: Systematic review and meta-analysis. *Crit Care Med.* 2020; 38(5): 1360-9 <http://www.ccm.org/pubmed/10222222> doi: 10.1097/CCM.0b013e3181d9d912
- Macedo E, et al. Effluent volume and dialysis dose in CRRT: time for reappraisal. *Nat Rev Nephrol.* 2012; 8: 57-60. doi:10.1038/nrneph.2011.172