



Universidad de Valladolid
Facultad de Medicina



TRABAJO DE FIN DE GRADO
GRADO EN MEDICINA
CURSO 2021/2022

**INFLUENCIA DEL DAÑO RENAL AGUDO EN
LOS MARCADORES INFLAMATORIOS DE
PACIENTES COVID-19**



AUTORA: SARA RODRÍGUEZ TARDÓN
TUTOR: PABLO JORGE MONJAS
Servicio de Anestesiología y Reanimación
Hospital Clínico Universitario de Valladolid

INFLUENCIA DEL DAÑO RENAL AGUDO EN LOS MARCADORES INFLAMATORIOS DE PACIENTES COVID-19

TRABAJO DE FIN DE GRADO

AUTORA: SARA RODRÍGUEZ TARDÓN

TUTOR: PABLO JORGE MONJAS

ÍNDICE

1. RESUMEN Y PALABRAS CLAVE.	p. 4
<hr/>	
2. INTRODUCCIÓN	p. 5
2.1. Enfermedad por coronavirus.	p. 5
2.1.1. Fisiopatología de la inflamación sistémica en la COVID-19	p. 5
2.1.2. Marcadores del cuadro sistémico inflamatorio.	p. 6
2.2. Daño renal y COVID-19.	p. 7
2.2.1. Definición de daño renal agudo y estadificación.	p. 7
2.2.2. Pronóstico del paciente COVID-19 con daño renal agudo.	p. 8
2.3. Perspectiva actual de la afectación del daño renal agudo a marcadores inflamatorios.	p. 8
<hr/>	
3. HIPÓTESIS Y OBJETIVOS.	p. 9
<hr/>	
4. MATERIAL Y MÉTODOS.	p. 9
4.1. Tipo de estudio.	p. 9
4.2. Muestra, técnica de muestreo y periodo de seguimiento.	p. 9
4.3. Variables del estudio.	p. 9
4.4. Recogida y tratamiento de los datos. Análisis estadístico.	p. 10
4.5. Consideraciones éticas.	p. 11
<hr/>	
5. RESULTADOS.	p. 11
5.1. Caracterización de la muestra.	p. 11
5.2. Sobre los principales marcadores hematológicos.	p. 12
5.3. Sobre los principales proteínas y péptidos marcadores.	p. 13
5.4. Sobre las interleucinas.	p. 14
5.5. Sobre otros mediadores inflamatorios.	p. 15
5.6. Sobre las complicaciones desarrolladas.	p. 16
<hr/>	
6. DISCUSIÓN.	p. 16
<hr/>	
7. CONCLUSIONES.	p. 19
<hr/>	
8. BIBLIOGRAFÍA.	p. 20
<hr/>	
PÓSTER DEL TRABAJO	p. 22
<hr/>	

1. RESUMEN Y PALABRAS CLAVE.

El COVID severo produce un cuadro de inflamación sistémica por el síndrome de liberación de citoquinas, afectando a diferentes órganos, siendo el riñón el segundo afectado en frecuencia y confiriendo este hecho mal pronóstico al paciente.

La inflamación sistémica eleva o disminuye parámetros serológicos que pueden contribuir a una temprana detección y manejo del cuadro, evitando así complicaciones de la enfermedad. Este daño renal agudo, al disminuir el filtrado glomerular, podría sesgar la interpretación de esta respuesta inflamatoria, por lo que nuestro estudio pretende demostrar si existe una influencia del daño renal sobre estos marcadores inflamatorios, y de haber relación, valorar algunas características de la modificación.

Para realizar el estudio, se contó con una muestra de 1082 pacientes que ingresaron por COVID-19. Se valoró la presencia o ausencia de daño renal agudo en base a sus creatininas séricas, y los niveles de ciertos parámetros inflamatorios.

Nuestro estudio objetivó una relación estadísticamente significativa entre el daño renal agudo y los niveles de; mostrándose en ellos, a excepción de los leucocitos, niveles mayores en plasma en el grupo que desarrolló daño renal agudo que en los pacientes que no lo desarrollaron. Nuestro estudio concluye que el contexto de daño renal agudo sí se relaciona con los niveles de algunos parámetros inflamatorios en los pacientes COVID-19.

Palabras clave: COVID-19, daño renal agudo, parámetros inflamatorios, linfocitos, leucocitos, neutrófilos, plaquetas, LDH, dímero D, procalcitonina, IFN γ , IP10, VEGFA.

2. INTRODUCCIÓN.

2.1. Enfermedad por Coronavirus.

La enfermedad por coronavirus o COVID-19 (coronavirus disease of 2019) es uno de los temas de mayor interés en el campo de la salud en este momento, tras su declaración como pandemia el 11 de Marzo de 2020. De acuerdo con el Johns Hopkins Coronavirus Resource Center, en Mayo de 2022 se han confirmado más de 510 millones de casos y 6 millones de muertes globales y, en España, en torno a los 12 millones de casos y 104.000 muertes [1].

La COVID-19 es una infección respiratoria baja causada por coronavirus, que se transmite principalmente de persona a persona por contacto o por aerosoles. Las manifestaciones clínicas más habituales son fiebre, tos, disnea, cefalea y diarrea, entre otras [2,3]. El cuadro clínico es variable y comprende un rango desde lo asintomático hasta un compromiso sistémico severo debido al cuadro inflamatorio producido [4].

Para su diagnóstico se han empleado diferentes métodos de detección antigénica, ácidos nucleicos o pruebas de imagen, principalmente. Entre las estrategias de tratamiento propuestas, destacan los antivirales, inmunomoduladores, inhibidores de las Janus Kinasas o anticuerpos monoclonales anti-IL6. Además, se han desarrollado vacunas basadas en diferentes tecnologías para su prevención [2].

2.1.1. Fisiopatología de la inflamación sistémica en la COVID-19.

La enfermedad por coronavirus es una infección respiratoria baja, por lo que tiene sentido que el inicio de la patología esté en el pulmón. La barrera alveolocapilar es el elemento esencial delimitante de cara al inicio del cuadro sistémico: en estadios avanzados, la integridad de esta barrera se ve comprometida. Cuando se produce el daño del endotelio alveolar, se produce un aflujo de monocitos y neutrófilos que aumentan la respuesta inflamatoria local y así se activa la cascada de coagulación (riesgo de complicaciones trombóticas) [5] y se inicia lo que se conoce como síndrome de liberación de citoquinas (SLC) [4].

El SLC conlleva un incremento de la inflamación a nivel sistémico. Uno de los principales mediadores de esta cascada de citoquinas es la IL-6 [6]: diversos estudios han constatado que sus niveles se elevan significativamente en pacientes con COVID severo [4] y que implica mal pronóstico [6], por lo que podemos considerarla un marcador de gravedad. De aquí que entre las estrategias de tratamiento se encuentren biológicos anti-IL6, como sarilumab o tocilizumab, que interactúan con sus receptores consiguiendo inhibir la vía de señalización desencadenada [2], y disminuyen así el SLC.

2.1.2. Marcadores del cuadro sistémico inflamatorio.

Como hemos comentado previamente, el SLC y el cuadro de inflamación sistémico se producen con el avance de la enfermedad, es decir, se relacionan con el COVID severo. El deterioro del cuadro suele producirse en un periodo de tiempo corto, de en torno a una semana. Por esto, cobran interés algunos marcadores séricos inflamatorios que contribuyen a una identificación temprana del cuadro severo [7] permitiendo un manejo precoz que pretenda frenar su evolución.

Diversos estudios han constatado como marcadores de COVID-19 severo [3,7]:

- Proteína C reactiva (PCR): la síntesis hepática de esta proteína es inducida por la IL-6: una severa inflamación sistémica eleva intensamente sus valores.
- Procalcitonina (PCT): marcador inflamatorio relacionado con los cuadros sépticos. Sin embargo, es controvertido su uso para diferenciar una infección viral o bacteriana (podría marcar una sobreinfección).
- Lactato deshidrogenasa (LDH): contribuye a la conversión de piruvato a lactato, lo que implicaría aumento del metabolismo anaerobio y riesgo de shock. Es muy buen predictor de daño pulmonar, en especial la isoenzima 3.
- Dímero D: el estado protrombótico generado por la activación de la cascada de coagulación hace que sus valores aumenten.
- Creatinina: marcador de daño renal y útil en su diagnóstico.
- Otros: valores del hemograma como linfopenia o trombocitopenia; parámetros de daño hepático, como elevación de GOT y GPT o disminución de la albúmina (disminución de la producción y extravasación a espacio extracapilar por aumento de la permeabilidad vascular); o de daño muscular, como es el incremento de la CPK.

Podemos cerrar este capítulo concluyendo que el COVID severo produce un cuadro de inflamación sistémica por el SLC, afectando a diferentes órganos, y que esta situación produce la elevación (o descenso) de parámetros serológicos que pueden contribuir a una temprana detección y manejo del cuadro, evitando así complicaciones de la enfermedad.

2.2. Daño renal y COVID-19.

El cuadro inflamatorio que se produce en la COVID-19 implica un deterioro multiorgánico. El órgano más frecuentemente afectado es, sin duda, el pulmón. Sin embargo, es de trascendencia para el presente trabajo destacar que el segundo órgano en frecuencia que se ve comprometido es el riñón, alcanzándose una prevalencia de daño renal de hasta el 69%. Diversos estudios constatan una mayor incidencia de daño renal agudo en pacientes COVID críticos, tanto clínico como histopatológico [4].

Existen otras vías para el daño renal además del SLC. Se ha demostrado que las células del epitelio tubular proximal y los podocitos son huéspedes del virus, lo que produce el acúmulo de anticuerpos, de macrófagos CD69+ y depósitos de C5b-C9 en el espacio tubulointersticial. El conjunto de mecanismos fisiopatológicos deriva en un daño renal agudo que puede presentarse como diferentes formas de túbulo o glomerulopatías [4].

2.2.1. Definición de daño renal agudo y estadificación.

La definición de daño renal agudo (AKI, por sus siglas en inglés) está evolucionando. La organización Kidney Disease Improving Global Outcomes (KDIGO) ha desarrollado una guía de práctica clínica para el AKI, en la que propone una definición sencilla [8]:

- Incremento de la creatinina sérica $\geq 0,3$ mg/dl (26.5 μ mol/l) en 48 horas; o
- Incremento de la creatinina sérica 1,5 veces con respecto al valor de la creatinina sérica basal, habiendo ocurrido esto presumiblemente en los 7 días previos; o
- Volumen urinario < 0.5 mg/kg/h en un periodo de 6 horas.

Es importante considerar que, aunque el deterioro de la función renal de forma aguda sea leve, esto implica un mal pronóstico y es importante su detección precoz (y, si es posible, de su etiología) para aplicar las medidas necesarias para frenarlo [8].

Se acepta que el filtrado glomerular es el índice más útil de función renal, y que cambios en los valores de creatinina sérica y de los niveles de diuresis están subrogados a cambios en el filtrado glomerular, por lo que pueden emplearse como sustitutos del mismo. Aunque se reconoce que se requieren marcadores más sensibles y específicos, cambios en la creatinina sérica y la diuresis son la base del diagnóstico del AKI [8].

Además, existen clasificaciones que valoran el grado de severidad del deterioro renal agudo. Los criterios RIFLE presentan 5 estadios que exponen que el daño renal agudo es un proceso que cursa con un descenso del filtrado glomerular y puede conducir a la muerte. Los criterios AKIN (Figura 1) son más recientes y sensibles al considerar pequeñas variaciones en la creatinina sérica que RIFLE no tiene en cuenta [8].

Stage	Serum creatinine	Urine output
1	1.5–1.9 times baseline OR ≥0.3 mg/dl (≥26.5 μmol/l) increase	<0.5 ml/kg/h for 6–12 hours
2	2.0–2.9 times baseline	<0.5 ml/kg/h for ≥12 hours
3	3.0 times baseline OR Increase in serum creatinine to ≥4.0 mg/dl (≥353.6 μmol/l) OR Initiation of renal replacement therapy OR, In patients <18 years, decrease in eGFR to <35 ml/min per 1.73 m ²	<0.3 ml/kg/h for ≥24 hours OR Anuria for ≥12 hours

Figura 1. Estadificación del daño renal agudo según los criterios AKIN. Se definen tres estadios de daño renal, determinados por los incrementos de la creatinina sérica respecto a la basal o los niveles de diuresis, que son los parámetros diagnósticos fundamentales del AKI [8].

2.2.2. Pronóstico del paciente COVID-19 con daño renal agudo.

Como idea global, se considera que la disfunción renal confiere mal pronóstico. Los estudios disponibles concuerdan en que el incremento en la creatinina sérica u otros parámetros relacionados con el daño renal, como el pico de BUN, son significativamente mayores en los casos de COVID-19 severo que en los moderados. Se ha llegado a objetivar un riesgo de mortalidad hasta 4 veces superior en los pacientes con AKI grado 3 respecto a los grado 2. Sin embargo, si el paciente sobrevive, es frecuente la recuperación renal [4].

2.3. Perspectiva actual de la afectación del daño renal agudo a marcadores inflamatorios.

En la actualidad existe poca evidencia al respecto. Un estudio acerca de la procalcitonina en cirugía cardíaca ha demostrado que aparecen niveles superiores de este marcador en pacientes con AKI con respecto a pacientes sin AKI en el postoperatorio quirúrgico [9]. Otros estudios que valoran parámetros inflamatorios directamente excluyen a aquellos pacientes con enfermedad renal [10]. Esto último deja entrever que se intuye que el daño renal interfiere con los niveles de estos parámetros.

Por lo tanto, este trabajo podría aportar información novedosa: en general, con respecto a la modificación de marcadores inflamatorios en el daño renal agudo, y más particularmente, en pacientes COVID-19, pudiendo implicar esto modificaciones en el manejo.

3. HIPÓTESIS Y OBJETIVOS.

Se puede presuponer que el daño renal agudo, al disminuir el filtrado glomerular, pueda conllevar una disminución del filtrado y aclaramiento total de parámetros inflamatorios, pudiendo quedarse estos acumulados en sangre y sesgar la interpretación de la respuesta inflamatoria de los pacientes COVID-19 a través de los marcadores séricos.

Por ello, la hipótesis de la que parte este trabajo es que el daño renal agudo influencia a los marcadores inflamatorios de los pacientes COVID-19.

Los objetivos del trabajo son los siguientes:

- Como objetivo principal, se pretende estudiar la relación del daño renal agudo con los niveles de los marcadores inflamatorios en pacientes con COVID-19.
- Además, como objetivos secundarios, trataremos de detectar en qué forma se modifican estos parámetros de inflamación, y determinar cómo interpretarlos en función de dicha modificación.

4. MATERIALES Y MÉTODOS.

4.1. Tipo de estudio.

El presente estudio es retrospectivo, observacional y descriptivo.

4.2. Muestra, técnica de muestreo y periodo de seguimiento.

La muestra empleada para realizar este estudio son los pacientes que ingresaron de manera consecutiva con COVID-19 en el HCUV en las fechas del 20 de Marzo al 10 de Abril de 2020.

- Criterios de inclusión: pacientes mayores de 18 años que ingresan de forma consecutiva en el Hospital Clínico Universitario de Valladolid.
- Criterios de exclusión: insuficiencia renal crónica, rechazo expreso del paciente a participar en estudios que impliquen muestras biológicas.

Se estudió a los pacientes de forma retrospectiva desde su ingreso y hasta su alta hospitalaria. En función de los criterios KDIGO, dividimos la muestra dos grupos: pacientes que desarrollaron fallo renal agudo (grupo AKI) y pacientes que no lo desarrollaron (grupo control) durante el ingreso.

4.3. Variables del estudio.

Se recogen las siguientes variables:

- Para la caracterización de la muestra se obtuvieron:

- Variables demográficas: sexo y edad.
- Variables relacionadas con factores de riesgo cardiovascular: hábito tabáquico, cardiopatía coronaria, hipertensión arterial (HTA), obesidad, diabetes mellitus tipo I y tipo II.
- Variables relacionadas con características clínicas o comorbilidades previas: grupo sanguíneo; alergias; enfermedad autoinmune, neurológica, hepática, pulmonar; cáncer.
- Se obtuvieron una creatinina basal previa como parámetro de referencia y las creatininas plasmáticas durante el ingreso para estratificar al paciente según los criterios KDIGO.
- Además, se analizaron los siguientes marcadores inflamatorios:
 - Principales marcadores hematológicos: GMCSF, leucocitos/ml, linfocitos/ml, neutrófilos/ml, plaquetas, PDGFBB.
 - Principales proteínas y péptidos marcadores: PCR, procalcitonina, LDH, dímero D, CPK.
 - Interleucinas: IL1a, IL1b, IL1RA, IL2, IL4, IL5, IL6, IL7, IL8, IL9, IL10, IL12p70, IL13, IL15, IL17a, IL18, IL21, IL22, IL23, IL27, IL31.
 - Otros mediadores inflamatorios: IFN α , IFN γ , IP1b, IP10; TNF α , TNF β ; MCP1, MIP1a; VEGFA, VEGFD, PIGF1.
- Como complicaciones, se determinó:
 - Desarrollo de shock séptico durante el ingreso.
 - Éxito durante el ingreso.

4.4. Recogida y tratamiento de los datos. Análisis estadístico.

Se han revisado las analíticas de los pacientes incluidos en el estudio correspondientes al periodo de su ingreso hospitalario por COVID-19. Además, se ha revisado una analítica previa a su ingreso para considerar sus valores basales de creatinina sérica y así poder valorar daño renal agudo durante el periodo de su ingreso.

Análisis estadístico. Se ha realizado un análisis descriptivo de la muestra comparando variables clínicas y sociodemográficas por nuestra variable de interés (fallo renal agudo). Sobre las variables cuantitativas se ha aplicado un test U de Mann Whitney, mientras que las variables categóricas se han comparado con una Chi-cuadrado o un test exacto de Fisher.

Se ha realizado un análisis con regresión logística para explorar las variables asociadas a fallo renal agudo y poder identificar posibles factores de riesgo o de protección. Para la selección del modelo más adecuado, se ha aplicado una selección de las variables

de la base de datos mediante *random forest* junto con *Recursive Feature Elimination* (RFE) (con el método de cross-validation repetida con 10 repeticiones) para elegir el mejor conjunto de variables predictoras que generaran el modelo con mayor *Accuracy*. Adicionalmente, se han definido manualmente otros dos modelos más: uno con las variables significativas a $p < 0.05$ (selected) y otro con las variables seleccionadas por *random forest* más el resto de citoquinas que dieron significativas en el análisis descriptivo (combinado). Se ha seleccionado el modelo más idóneo para explicar los datos aplicando el criterio AIC (Akaike information criterion) corregido (en que el modelo con menor AICc es el seleccionado) y también se han aplicado una comparación por Likelihood Ratio. entre los 3 modelos definidos, genera un p-valor cercano a la significación.

Finalmente, se analizó el modelo seleccionado con las variables estandarizadas, para hacerlas comparables entre sí. El modelo de regresión logística se corrió con el paquete *caret*, siguiendo la técnica de *repeated K-fold cross-validation*, se comprobó que se cumplían las asunciones del modelo y se calcularon los odds ratios (OR) junto con sus intervalos de confianza al 95%. Todos los análisis estadísticos han usado un nivel α a dos colas al 0.05. Los test se han realizado con el software R (R Core Team, 2020).

4.5. Consideraciones éticas.

Este estudio ha sido aprobado por el CEIm del Área de Salud de Valladolid Este, considerando que el contempla los Convenios y Normas establecidos en la legislación española en el ámbito de la investigación biomédica, la protección de datos de carácter personal y la bioética (Anexo 1). Se aprueba el estudio a fecha de 10 de Marzo de 2022.

5. RESULTADOS.

5.1. Caracterización de la muestra.

Nuestro estudio contó con una muestra total de 1082 pacientes ingresados en el HCUV por COVID-19 de forma consecutiva, de entre los cuales el porcentaje de fallo renal fue de un 29'7%.

En cuanto a las variables demográficas tenidas en cuenta, no hubo diferencias significativas en cuanto al sexo o la edad entre los pacientes con y sin daño renal.

Con respecto a los factores de riesgo cardiovascular (FRCV), tampoco hubo diferencias significativas entre los dos grupos en cuanto a ellos, a excepción de la HTA: la prevalencia de hipertensión dentro del grupo de los pacientes que desarrollaron daño renal agudo fue de casi el doble que en el grupo control.

TABLA 1. Variables muestrales relacionadas con FRCV.

Variable	Control (N=761)	Grupo AKI (N=321)	p-valor
Tabaquismo	5 (6.7%)	4 (12%)	0.4
Coronariopatía	8 (11%)	2 (6.2%)	0.7
HTA	28 (37%)	22 (69%)	0.003
Obesidad	5 (6.7%)	5 (16%)	0.2
Diabetes mellitus I	1 (1.3%)	0 (0%)	>0.9
Diabetes mellitus II	10 (13%)	8 (25%)	0.14

Se muestran los valores de los FRCV tenidos en cuenta para la caracterización de la muestra.

En el caso de otras características clínicas y comorbilidades previas, ninguna de las variables estudiadas demostró una relación significativa con el daño renal.

5.2. Sobre los principales marcadores hematológicos.

TABLA 2. Valores de los parámetros hematológicos.

Variable	Control (N=761)	Grupo AKI (N=321)	p-valor
GMCSF (pg/ml)	11.39 (5.24, 29.51)	11.78 (7.69, 44.31)	0.3
Leucocitos/ml	6,200.00 (4,425.00, 7,890.00)	8,060.00 (5,997.50, 10,416.75)	0.004
Linfocitos/ml	1,000.00 (750.00, 1,300.00)	605.00 (400.00, 1,165.00)	0.005
Neutrófilos/ml	4,430.00 (2,945.00, 6,485.00)	6,465.00 (4,212.50, 9,647.50)	<0.001
Plaquetas	198,000.00 (155,000.00, 264,000.00)	240,500.00 (184,500.00, 302,500.00)	0.042
PDGFBB (pg/ml)	274.50 (81.26, 658.50)	415.33 (159.89, 1,090.88)	0.15

Se muestran los valores de los parámetros hematológicos estudiados para cada uno de los grupos.

En este apartado se evalúa la relación entre la presencia o no de daño renal agudo con respecto a las siguientes variables: valores máximos de GMCSF, leucocitos/ml, linfocitos/ml, neutrófilos/ml, plaquetas y PDGFBB durante el ingreso.

En nuestra muestra, tras realizar el análisis estadístico, observamos que, dentro de las variables hematológicas, existía una asociación estadísticamente significativa entre los pacientes que desarrollaron fracaso renal agudo y los niveles de leucocitos/ml, linfocitos/ml, neutrófilos/ml, plaquetas; no siendo así para el resto de variables.

Nuestro estudio objetivo valores mayores de los leucocitos, de los neutrófilos y de las plaquetas en el grupo AKI con respecto al grupo control. Sin embargo, para los linfocitos se constataron valores menores en el grupo de pacientes con daño renal con respecto a los que no lo desarrollaron.

5.3. Sobre los principales proteínas y péptidos marcadores.

A continuación, se evalúa la relación entre la presencia o no de daño renal agudo con respecto a las siguientes variables: picos máximos de PCR, PCT, LDH, dímero D y CPK durante el ingreso.

TABLA 3. Valores de los principales parámetros de carácter proteico.

Variable	Control (N=761)	Grupo AKI (N=321)	p-valor
PCR (mg/dl)	78.00 (39.00, 135.50)	91.00 (37.50, 181.50)	0.3
PCT (ng/ml)	0.08 (0.04, 0.20)	0.29 (0.10, 0.76)	<0.001
LDH (UI/l)	300.00 (260.00, 342.00)	361.50 (300.50, 472.50)	0.003
Dímero D (µg/ml)	692.00 (444.00, 1,182.25)	1,205.00 (572.50, 3,092.50)	0.019
CPK (UI/l)	72.50 (47.00, 132.00)	92.00 (68.50, 185.75)	0.10

Se muestran los valores de los principales parámetros proteicos estudiados para cada uno de los grupos.

En nuestra muestra, tras realizar el análisis estadístico, observamos que, dentro de los principales péptidos y proteínas marcadores de inflamación, existía una asociación estadísticamente significativa entre los pacientes que desarrollaron fracaso renal agudo y los niveles de procalcitonina, LDH y dímero D; no siendo así para el resto de variables. Para las tres, se objetivaron valores mayores en el grupo de pacientes con daño renal agudo con respecto al grupo sin fallo renal.

5.4. Sobre las interleucinas.

TABLA 4. Valores de las interleucinas.

Variable (pg/ml)	Control (N=761)	Grupo AKI (N=321)	p-valor
IL1a	1.83 (0.37, 8.46)	3.45 (1.32, 7.67)	0.3
IL1b	6.70 (3.01, 11.11)	6.75 (2.63, 14.82)	0.8
IL1RA	571.00 (210.00, 1,020.17)	856.25 (299.00, 1,656.25)	0.2
IL2	14.33 (7.59, 26.15)	12.62 (6.31, 30.21)	>0.9
IL4	5.09 (2.67, 9.53)	6.00 (4.23, 11.73)	0.2
IL5	3.94 (1.25, 18.20)	7.32 (2.99, 56.23)	0.2
IL6	11.90 (6.90, 24.10)	16.73 (5.09, 35.26)	0.6
IL7	1.64 (0.79, 3.54)	1.79 (0.65, 4.76)	0.8
IL8	1.59 (0.54, 3.63)	2.36 (1.37, 5.91)	0.2
IL9	1.87 (0.92, 4.53)	2.30 (1.49, 3.89)	0.5
IL10	1.65 (1.08, 2.48)	2.28 (1.28, 4.39)	0.11
IL12p70	3.19 (2.21, 5.34)	3.81 (2.77, 5.33)	0.2
IL13	2.19 (0.80, 3.50)	2.06 (1.31, 4.49)	0.5
IL15	13.45 (8.77, 24.07)	10.18 (5.22, 28.66)	0.4
IL17a	7.15 (3.43, 14.71)	5.99 (3.06, 23.88)	>0.9
IL18	42.25 (26.30, 66.62)	67.75 (23.98, 94.00)	0.086
IL21	3.29 (0.55, 12.23)	4.04 (1.72, 9.60)	0.4
IL22	2.90 (0.23, 21.99)	4.30 (1.02, 18.60)	0.5
IL23	7.58 (3.58, 13.03)	8.07 (5.27, 11.34)	0.7
IL27	19.54 (4.70, 41.95)	17.80 (8.62, 47.03)	0.6
IL31	4.66 (2.23, 10.83)	5.71 (3.51, 8.52)	0.7

Se muestran los valores de las interleucinas estudiadas para cada uno de los grupos.

En este apartado se evalúa la relación entre la presencia o no de daño renal agudo con respecto a las siguientes variables: picos máximos de IL1a, IL1b, IL1RA, IL2, IL4, IL5, IL6, IL7, IL8, IL9, IL10, IL12p70, IL13, IL15, IL17a, IL18, IL21, IL22, IL23, IL27 e IL31 durante el ingreso.

En nuestra muestra, tras realizar el análisis estadístico, observamos que la relación entre las interleucinas y el fracaso renal agudo resultó no tener significación estadística en ninguno de los casos, si bien para el caso concreto de la IL18 el p-valor queda muy cercano a objetivar una asociación estadísticamente significativa.

5.5. Sobre otros mediadores relacionados con la inflamación.

A continuación, se evalúa la relación entre la presencia o no de daño renal agudo con respecto a las siguientes variables: picos máximos de IFN α , IFN γ , IP1b, IP10; TNF α , TNF β ; MCP1, MIP1a; VEGFA, VEGFD y PIGF1 durante el ingreso.

TABLA 5. Valores de otros parámetros relacionados con la inflamación.

Variable (pg/ml)	Control (N=761)	Grupo AKI (N=321)	p-valor
IFN α	0.54 (0.12, 2.12)	0.42 (0.21, 1.09)	0.5
IFNγ	7.95 (5.16, 11.34)	11.13 (6.92, 22.34)	0.019
IP1b	41.35 (31.82, 68.78)	57.12 (37.37, 85.01)	0.12
IP10	40.10 (29.08, 61.52)	62.45 (35.05, 91.42)	0.032
TNF α	5.84 (3.59, 11.95)	7.97 (4.31, 20.03)	0.2
TNF β	2.86 (1.55, 6.23)	3.43 (2.35, 5.35)	0.5
MCP1	35.89 (23.90, 54.17)	47.90 (25.94, 62.09)	0.2
MIP1a	3.16 (1.60, 8.87)	3.83 (1.60, 14.19)	0.6
VEGFA	106.85 (56.60, 230.25)	196.00 (117.63, 291.12)	0.013
VEGFD	12.65 (7.49, 20.48)	13.00 (6.98, 22.95)	>0.9
PIGF1	4.31 (0.64, 50.30)	20.71 (2.30, 88.90)	0.12

Se muestran los valores de otros marcadores inflamatorios para cada uno de los grupos.

En nuestra muestra, tras realizar el análisis estadístico, observamos que, con respecto a estos marcadores, existía una asociación estadísticamente significativa entre los

pacientes que desarrollaron fracaso renal agudo y los niveles interferón gamma, IP10 y VEGFA; no siendo así para el resto de variables. Los niveles de estos tres parámetros fueron mayores en el grupo de los pacientes con AKI que en el grupo control.

5.6. Sobre las complicaciones desarrolladas.

Los pacientes con fallo renal agudo presentaron de forma significativa un mayor número de complicaciones que el grupo control (shock séptico y éxitus). Casi la mitad de los pacientes que desarrollaron AKI desarrollaron también shock séptico (45%), en comparación con un 2% en los pacientes sin fallo renal. Por otra parte, la mitad de los pacientes que desarrollaron AKI fallecieron, con respecto a sólo un 9'3% en el grupo control.

TABLA 6. Complicaciones desarrolladas.

Variable	Control (N=761)	Grupo AKI (N=321)	p-valor
Shock séptico	2 (2.7%)	14 (45%)	<0.001
Éxitus	7 (9.3%)	16 (50%)	<0.001

Se muestran los valores de las complicaciones estudiadas. Para ambas se demostró una relación estadísticamente significativa con la presencia de AKI.

6. DISCUSIÓN.

El porcentaje de fallo renal agudo en nuestra muestra fue de un 29.7%, que concuerda con la información aportada por otros estudios, en los que se ha constatado una prevalencia de hasta el 69% [4].

Diversos estudios han demostrado que los marcadores inflamatorios guardan una estrecha relación con el COVID severo [7]. Otros autores han constatado una mayor afectación renal en cuadros COVID graves en el cuadro clínico desarrollado, y también a nivel tisular [4]. Esto implica correlacionar daño renal agudo con COVID severo, y supondría que los marcadores inflamatorios de COVID-19 severo se vieran alterados en presencia de daño renal agudo. Este estudio pretende valorar la existencia o no de interrelación de estos parámetros marcadores de inflamación con respecto al AKI.

En cuanto a los parámetros hematológicos, la evidencia interrelaciona la severidad con linfopenia o trombopenia [7]. En nuestro estudio se ha constatado un evidente descenso de los linfocitos por debajo de los valores generales de normalidad; sin embargo, el estudio es discrepante con otros en cuanto a las plaquetas, ya que ha objetivado valores

normales de plaquetas en el grupo con daño renal, y estos son de hecho superiores a los del grupo control.

En cuanto a marcadores séricos de tipo proteico, la evidencia destaca la elevación de de PCR, procalcitonina, LDH, dímero D o CPK en los cuadros COVID severos, pudiéndose usar estos como agentes predictores de gravedad [3,7]. La PCR es un fuerte predictor de evolución del cuadro, conllevando su incremento hasta 4 veces más riesgo de mal pronóstico. La CPK, por su parte, confiere hasta 4 veces más riesgo de mal pronóstico [3]. En nuestro estudio no se ha constatado una correlación entre el daño renal agudo y los niveles séricos de PCR ni de CPK, resultados discordantes con respecto a la evidencia disponible.

Elevaciones en el dímero D y la LDH triplican y quintuplican el riesgo de mal pronóstico, respectivamente. Además, la elevación de los niveles de dímero D aumenta el riesgo de intubación [3]. Nuestro estudio sí ha demostrado significación estadística en la correlación de ambos parámetros con el daño renal agudo, lo que refuerza su uso como predictores de mal pronóstico.

La procalcitonina, es también un fuerte predictor, y se debe prestar atención a su elevación ya que aumenta considerablemente el riesgo de mal pronóstico [3]. Además, es el parámetro inflamatorio del que más evidencia se dispone en cuanto a su correlación con el daño renal agudo [9]. En nuestro estudio, la procalcitonina presenta una relación estadísticamente significativa con el daño renal, y además es el parámetro con mayor índice de variación entre el grupo control y el grupo AKI, lo que respalda la elevación de sus valores en los pacientes con daño renal agudo.

Finalmente, en cuanto a los mediadores de la cascada de citoquinas (SLC) y otros mediadores inflamatorios, la evidencia disponible indica que la elevación de la IL6 es un fuerte predictor de mal pronóstico del COVID-19 [6]. Nuestro estudio pretendió estudiar de forma novedosa si existía alguna influencia del daño renal agudo sobre estos parámetros, no habiéndose encontrado resultados significativos para ninguna interleucina, pero sí se ha objetivado una correlación con parámetros como son interferón gamma, IP10 y VEGFA, lo que se puede tener en cuenta de cara a la realización de futuras líneas de investigación al respecto de este tema.

- El IFN γ es un mediador proinflamatorio producido principalmente por los linfocitos T, NK y NKT en respuesta a la infección, y con capacidad de auto-feedback positivo [11]. Recientemente, se ha establecido que el SARS-CoV-2 severo se relaciona mayoritariamente con los interferones de tipo I [12]. Sin

embargo, diversos estudios han constatado una relación del virus con el IFN γ ya que algunas dinámicas inmunitarias inducidas por vacunas de ARNm implican a estas células NK y NKT activando la vía de quimiocinas inducidas por IFN γ [13]. A diferencia de nuestro trabajo, un estudio reciente ha obtenido resultados no significativos en cuanto a la relación entre el IFN γ y el cuadro sistémico inflamatorio del COVID-19 [14].

- IP10 es una citoquina antiinflamatoria y su elevación representa una señal de respuesta antiviral ineficaz. Implica mal pronóstico y se plantea como parámetro útil para estratificar a los pacientes COVID en función de la gravedad del cuadro. Además, se plantea considerarla como una “firma” del virus [14].
- VEGFA (factor de crecimiento endotelial vascular A) es un potente mitógeno secretado y el único factor de crecimiento específico de las células endoteliales que se observa casi de forma ubicua en los sitios de angiogénesis [15]. En la COVID-19, la permeabilidad vascular asociada a VEGF está implicada en el aumento de la fuga vascular y del edema pulmonar, por lo que se está investigando el uso de antiangiogénicos biológicos como opción terapéutica en el COVID severo [16]. Además, se están desarrollando fármacos anti-VEGFA específicos, por ahora de cara al tratamiento de otras entidades [17,18].

Además de las anteriormente mencionadas, otras líneas de investigación a plantear a raíz de nuestro trabajo podrían abarcar el estudio de la direccionalidad de la interrelación entre daño renal agudo y los parámetros inflamatorios. Este trabajo solamente determina que existe una relación entre algunos marcadores de inflamación y el desarrollo de fallo renal en un paciente COVID. Sin embargo, no determina si es el daño renal el que consigue, en la mayoría de los casos, la elevación de los niveles del parámetro; si, por el contrario, es sólo el aumento de la inflamación la que deriva en daño renal; o si se tratase de un proceso cíclico en el que inflamación y daño renal se retroalimentasen produciéndose un aumento simultáneo de ambos.

Este estudio presenta algunas limitaciones. La principal limitación es que nuestro estudio es retrospectivo. Otra limitación es que se ha utilizado solamente la creatinina como parámetro para estimar el daño renal agudo. El hecho de omitir el uso del débito urinario en 24 horas podría suponer una infraestimación del daño renal en nuestra muestra. Sin embargo, la creatinina está ampliamente aceptada como parámetro diagnóstico de esta entidad [8], es fácil de medir de forma reiterada y otros estudios la ya han utilizado aisladamente para estimar el daño renal agudo [20]. En segundo lugar, este estudio se ha realizado en un único centro sanitario, lo que podría suponer una

validez externa limitada. Esto se puede ver compensado estadísticamente, con una amplia muestra de pacientes (n=1082); y realizando el estudio en las condiciones reales de la práctica clínica diaria. Para finalizar, el abordaje de la correlación de los marcadores inflamatorios con el daño renal agudo es un tema novedoso por lo que, a pesar de haber escasos estudios al respecto en el momento actual, este trabajo puede suponer una base útil de la que partir para profundizar en esta materia en futuras investigaciones.

7. CONCLUSIONES.

En conclusión, algunos de los marcadores inflamatorios se ven modificados en el contexto de daño renal agudo en los pacientes con enfermedad por coronavirus sistémica. Los parámetros que se ven afectados por esta modificación son hematológicos, como linfocitos, leucocitos, neutrófilos y plaquetas; de carácter proteico, como la LDH, dímero D y procalcitonina; u otros marcadores, como el interferón gamma, IP10 y VEGFA. Estos parámetros, a excepción de los linfocitos, presentan valores mayores en los pacientes que desarrollan daño renal agudo con respecto a aquellos pacientes que no lo desarrollan.

Otros marcadores, como la PCR, CPK o las interleucinas, no se ven modificados en los pacientes con daño renal agudo con respecto a aquellos sin daño renal.

8. BIBLIOGRAFÍA.

1. Johns Hopkins Coronavirus Resource Center [Internet]. Johns Hopkins Coronavirus Resource Center [citado 2022 may 17]. Disponible en: <https://coronavirus.jhu.edu/>
2. Chilamakuri R, Agarwal S. COVID-19: Characteristics and Therapeutics. *Cells* 2021;10:206.
3. Malik P, Patel U, Mehta D, Patel N, Kelkar R, Akrmah M, et al. Biomarkers and outcomes of COVID-19 hospitalisations: systematic review and meta-analysis. *BMJ Evid Based Med* 2021;26:107-8.
4. Ertuğlu LA, Kanbay A, Afşar B, Elsürer Afşar R, Kanbay M. COVID-19 and acute kidney injury. *Tuberk Toraks* 2020;68:407-18.
5. Wiersinga WJ, Rhodes A, Cheng AC, Peacock SJ, Prescott HC. Pathophysiology, Transmission, Diagnosis, and Treatment of Coronavirus Disease 2019 (COVID-19): A Review. *JAMA* 2020;324:782-93.
6. Coomes EA, Haghbayan H. Interleukin-6 in Covid-19: A systematic review and meta-analysis. *Rev Med Virol* 2020;30:1-9.
7. Hariyanto TI, Japar KV, Kwenandar F, Damay V, Siregar JI, Lugito NPH, et al. Inflammatory and hematologic markers as predictors of severe outcomes in COVID-19 infection: A systematic review and meta-analysis. *Am J Emerg Med* 2021;41:110-9.
8. KDIGO Clinical Practice Guideline for Acute Kidney Injury. *Kidney International Supplements* 2012;2:1.
9. Heredia-Rodríguez M, Bustamante-Munguira J, Fierro I, Lorenzo M, Jorge-Monjas P, Gómez-Sánchez E, et al. Procalcitonin cannot be used as a biomarker of infection in heart surgery patients with acute kidney injury. *J Crit Care* 2016;33:233-9.
10. Erfurt S, Hoffmeister M, Oess S, Asmus K, Ritter O, Patschan S, et al. Serum IL-33 as a biomarker in different diseases: useful parameter or much need for clarification? *J Circ Biomark* 2021;10:20-5.
11. Chen CL, Tseng PC, Satria RD, Nguyen TT, Tsai CC, Lin CF. Role of Glycogen Synthase Kinase-3 in Interferon- γ -Mediated Immune Hepatitis. *Int J Mol Sci* 2022;23:4669.

12. Manry J, Bastard P, Gervais A, Le Voyer T, Rosain J, Philippot Q, et al. The risk of COVID-19 death is much greater and age dependent with type I IFN autoantibodies. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2022;119:e2200413119.
13. Takano T, Morikawa M, Adachi Y, Kabasawa K, Sax N, Moriyama S, et al. Distinct immune cell dynamics correlate with the immunogenicity and reactogenicity of SARS-CoV-2 mRNA vaccine. *Cell Rep Med* 2022;3:100631.
14. Fabris M, Del Ben F, Sozio E, Beltrami AP, Cifù A, Bertolino G, et al. Cytokines from Bench to Bedside: A Retrospective Study Identifies a Definite Panel of Biomarkers to Early Assess the Risk of Negative Outcome in COVID-19 Patients. *Int J Mol Sci* 2022;23:4830.
15. Fontemaggi G. Non-coding RNA regulatory networks in post-transcriptional regulation of VEGFA in cancer. *IUBMB Life* 2022;
16. Lampropoulou DI, Bala VM, Zerva E, Pliakou E, Filippou D, Gazouli M, et al. The potential role of the combined PARP-1 and VEGF inhibition in severe SARS-CoV-2 (COVID-19) infection. *J Infect Dev Ctries* 2022;16:101-11.
17. Shirley M. Faricimab: First Approval. *Drugs* 2022;
18. Li Y, Lin M, Wang S, Cao B, Li C, Li G. Novel Angiogenic Regulators and Anti-Angiogenesis Drugs Targeting Angiogenesis Signaling Pathways: Perspectives for Targeting Angiogenesis in Lung Cancer. *Front Oncol* 2022;12:842960.
19. Llover MN, Jiménez MC. Estado actual de los tratamientos para la COVID-19. *FMC* 2021;28:40-56.
20. Jorge-Monjas P, Bustamante-Munguira J, Lorenzo M, Heredia-Rodríguez M, Fierro I, Gómez-Sánchez E, et al. Predicting cardiac surgery-associated acute kidney injury: The CRATE score. *J Crit Care* 2016;31:130-8.



INFLUENCIA DEL DAÑO RENAL AGUDO EN LOS MARCADORES INFLAMATORIOS DE PACIENTES COVID-19



Autor: Sara Rodríguez Tardón | Tutor: Pablo Jorge Monjas

Servicio de Anestesiología y Reanimación. Hospital Clínico Universitario de Valladolid

INTRODUCCIÓN

El **COVID severo** produce un **cuadro de inflamación sistémica** por el síndrome de liberación de citoquinas, afectando a diferentes órganos, siendo el **riñón el segundo afectado** en frecuencia y confiriendo este hecho mal pronóstico.

La inflamación sistémica, por el síndrome de liberación de citoquinas, eleva o disminuye **parámetros serológicos** que pueden contribuir a una temprana detección y manejo del cuadro, evitando así posibles complicaciones de la enfermedad. La presencia de **daño renal agudo**, al disminuir el filtrado glomerular, **podría sesgar la interpretación de esta respuesta inflamatoria**.

OBJETIVOS

PRINCIPAL

Estudiar la relación del daño renal agudo con los niveles de los marcadores inflamatorios en pacientes con COVID-19

Secundarios

Detectar en qué forma se modifican estos marcadores y determinar cómo interpretarlos en función de dicha modificación

MATERIALES Y MÉTODOS



1082 PACIENTES
ingreso por COVID-19 en 2020

ESTUDIO RETROSPECTIVO DESCRIPTIVO

PRINCIPALES PARÁMETROS A ESTUDIO



• CREATININA → DAÑO RENAL AGUDO

• PARÁMETROS INFLAMATORIOS

RESULTADOS

TABLA 1. PARÁMETROS INFLAMATORIOS CON RELACIÓN CON EL DAÑO RENAL AGUDO.

Variable	p-valor	Variable	p-valor
Leucocitos/ml	0.004	PCT (ng/ml)	<0.001
Linfocitos/ml	0.005	LDH (UI/l)	0.003
Neutrófilos/ml	<0.001	IFN γ (pg/ml)	0.019
Plaquetas	0.042	IP10 (pg/ml)	0.032
Dímero D (μ g/ml)	0.019	VEGFA (pg/ml)	0.013

Se considera que la relación entre el parámetro y el daño renal agudo es estadísticamente significativa cuando el p-valor es ≤ 0.05 .

TABLA 2. OTRAS VARIABLES ESTUDIADAS CON RELACIÓN SIGNIFICATIVA CON EL DAÑO RENAL AGUDO.

Variable	Control (n=761)	Grupo AKI (n=321)	p-valor
HTA	28 (37%)	22 (69%)	0.003
Shock séptico	2 (2.7%)	14 (45%)	<0.001
Éxito	7 (9.3%)	16 (50%)	<0.001

CONCLUSIONES

Existe una relación estadísticamente significativa entre la presencia de daño renal agudo y los niveles plasmáticos de marcadores inflamatorios en pacientes COVID-19.

Estos parámetros, a excepción de los linfocitos, presentan valores mayores en los pacientes que desarrollan daño renal agudo con respecto a aquellos pacientes que no lo desarrollan.

BIBLIOGRAFÍA

Malik P, Patel U, Mehta D, Patel N, Kelkar R, Akrmah M, et al. Biomarkers and outcomes of COVID-19 hospitalisations: systematic review and meta-analysis. *BMJ Evid Based Med* 2021;26:107-8.

Ertuğlu LA, Kanbay A, Afşar B, Elsürer Afşar R, Kanbay M. COVID-19 and acute kidney injury. *Tuberk Toraks* 2020;68:407-18.

Hariyanto TI, Japar KV, Kwenandar F, Damay V, Siregar JI, Lugito NPH, et al. Inflammatory and hematologic markers as predictors of severe outcomes in COVID-19 infection: A systematic review and meta-analysis. *Am J Emerg Med* 2021;41:110-9.