



**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO
FACULTAD DE MEDICINA
DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO E
INVESTIGACIÓN**



**SECRETARIA DE SALUD
HOSPITAL JUÁREZ DE MÉXICO
DIVISIÓN DE ENSEÑANZA**

CURSO DE ESPECIALIZACIÓN EN MEDICINA INTERNA

**FACTORES DE RIESGO PARA DESARROLLAR LESIÓN RENAL
AGUDA EN PACIENTES CON NEUMONÍA POR SARS-COV-2 EN EL
HOSPITAL JUÁREZ DE MÉXICO**

TESIS

PARA OBTENER EL TÍTULO DE ESPECIALISTA EN MEDICINA INTERNA

PRESENTA

MEXTLI GABRIELA LÓPEZ FRAGOSO

ASESOR DE TESIS

DR. OTTO PAVEL GONZÁLEZ GUZMÁN

CIUDAD DE MÉXICO, OCTUBRE 2021

AUTORES

**Mextli Gabriela López Fragoso, Médico Residente de cuarto año en Medicina
Interna, Hospital Juárez de México**

**Otto Pavel González Guzmán. Médico Especialista en Medicina Interna,
Subespecialista en Endocrinología. Jefe del Servicio de Endocrinología, Hospital
Juárez de México**



Universidad Nacional
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

Biblioteca Central



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

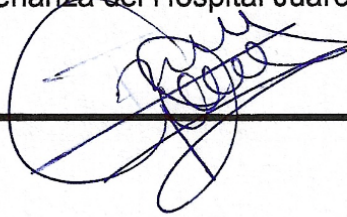
DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

AUTORIZACIÓN DE TESIS

Dra. Erika Gómez Zamora
Subdirectora de Enseñanza del Hospital Juárez de México



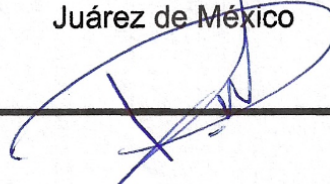
Dr. Erik Efraín Sosa Durán
Jefe de Posgrado del Hospital Juárez de México



Dra. María del Rosario Martínez Esteves
Profesor titular del curso de Medicina Interna del Hospital Juárez de México
Médico Especialista en Medicina Interna, Subespecialista en Geriatria. Jefe del
Servicio de Geriatria, Hospital Juárez de México



Otto Pavel González Guzmán. Asesor de tesis. Médico Especialista en
Medicina Interna, Subespecialista en Endocrinología. Alta especialidad en
enfermedades oseo mineral. Jefe del Servicio de Endocrinología, Hospital
Juárez de México



Número de registro:

HJM 087/21-R

DEDICATORIA

Dedico este trabajo con todo cariño y amor a mis padres Eduardo y Fabiola, orgullosamente mi mayor inspiración; por su apoyo constante, por llenar mi vida con sus valiosos consejos. A mis Abuelos, y en especial a mi Abuelita Rosalía, y a los demás miembros de mi familia.

El esfuerzo y las metas alcanzadas, reflejan su dedicación y el amor que invirtieron. Gracias a ellos he concluido con mi mayor meta.

AGRADECIMIENTOS

En primer lugar quiero agradecer a mi tutor Otto Pavel González Guzmán jefe del servicio de Endocrinología del Hospital Juárez de México, quien con sus conocimientos y apoyo me guió a través de cada una de las etapas de este proyecto para alcanzar los resultados que buscaba. Sin usted y sus virtudes, su paciencia y constancia este trabajo no lo hubiese logrado. Sus consejos fueron siempre útiles; parte importante con sus aportes profesionales que lo caracterizan. Muchas gracias por sus múltiples palabras de aliento, cuando más las necesite.

A mis padres, siempre el motor que impulsa mis sueños y esperanzas, quienes estuvieron siempre a mi lado en los días y noches más difíciles durante mis horas de estudio. Siempre han sido mis mejores guías de vida. Hoy cuando concluyo mis estudios de posgrado, les dedico a ustedes este logro, como una meta más conquistada. Orgullosa de tenerlos como mis padres y que estén a mi lado en este momento tan importante.

También quiero agradecer al servicio de Medicina Interna del Hospital Juárez de México por brindarme todos los recursos y herramientas que fueron necesarios para llevar a cabo el proceso de investigación, y a todos los que fueron mis profesores, por sus grandes aportaciones en lo profesional y personal.

Amigos y compañeros, por los buenos momentos que hemos compartido. Creo que todos hemos aprendido tanto personal como profesionalmente, en especial un cariñoso reconocimiento a los que me han demostrado su apoyo y brindado su ánimo y consejo.

Por último, quiero agradecer a una persona que quiero, por apoyarme, siempre estuvo ahí para darme palabras de apoyo y un abrazo reconfortante para renovar energías, Uriel.

Muchas gracias a todos.

ÍNDICE

I. INTRODUCCIÓN	6
II. MARCO TEÓRICO	7
2.1 INFECCIÓN POR VIRUS SARS-CoV2.....	7
2.2 CONCEPTUALIZACIÓN DE LA LESIÓN RENAL AGUDA	8
2.3 LESIÓN RENAL AGUDA Y VIRUS SARS-COV2	10
2.3.1 EPIDEMIOLOGIA LESIÓN RENAL AGUDA Y VIRUS SARS-COV2	10
2.3.2 FACTORES DE RIESGO PARA EL DESARROLLO DE LESIÓN RENAL AGUDA.....	11
2.4 FISIOPATOLOGIA DE LA LESIÓN RENAL AGUDA	12
2.4.1 MECANISMOS PATOGÉNICOS DIRECTOS	12
2.4.2 MECANISMOS PATOGÉNICOS INDIRECTOS	14
2.5 TRATAMIENTO	16
2.6 LESIÓN RENAL AGUDA Y MORTALIDAD EN NEUMONIA POR COVID-19	16
III. JUSTIFICACIÓN	17
IV. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA	17
V. PREGUNTA DE INVESTIGACION	17
VI. HIPÓTESIS	18
VII. OBJETIVOS	18
7.1 OBJETIVO GENERAL	18
7.2 OBJETIVOS SECUNDARIOS	18
VIII. DISEÑO DE LA INVESTIGACIÓN	18
IX. DEFINICIÓN DE LA POBLACIÓN	19
9.1 CRITERIOS DE INCLUSIÓN.....	19
9.2 CRITERIOS DE EXCLUSIÓN	20
9.3 CRITERIOS DE ELIMINACIÓN.....	20
X. DEFINICIÓN DE VARIABLES	20
10. 1 VARIABLES DEPENDIENTES	20
10.2 VARIABLES INDEPENDIENTES	21
XI. TÉCNICAS, INSTRUMENTOS Y PROCEDIMIENTOS DE RECOLECCIÓN DE LA INFORMACIÓN	22
XII. ANALISIS E INTERPRETACIÓN DE LOS RESULTADOS	22
XIII. RECURSOS	28

XIV. ASPECTOS ÉTICOS	28
XV. CRONOGRAMA DE ACTIVIDADES	29
REFERENCIAS	30

I. INTRODUCCIÓN

En diciembre de 2019, el padecimiento relacionado con el virus SARS-CoV-2 se definió como enfermedad por coronavirus, 2019 (COVID-19); ésta se extendió rápidamente en la población de China, aunado a un número creciente de casos en todos los continentes (1–3). Posteriormente, la Organización Mundial de la Salud (OMS) declaró la pandemia por COVID-19 el 11 de marzo de 2020 (4–7)

Dentro de la presentación clínica de la de infección por COVID-19, los síntomas más reportados son: fiebre, tos y cansancio, simulando la presentación de un cuadro gripal. Sin embargo, en el 5-20% de los casos se observan datos de mayor severidad como lo son la neumonía intersticial, eventos tromboembólicos, accidentes cerebrovasculares isquémicos, el síndrome coronario agudo, la lesión renal aguda y la insuficiencia orgánica múltiple; tales escenarios aumentan la morbimortalidad de manera significativa(4,8,9)

La lesión renal aguda (LRA), a este respecto, se ha asociado con algunas infecciones virales –dengue, chikungunya, Zika y VIH– a través de varios mecanismos que incluyen el tropismo viral por el tejido renal(3,10) .La LRA es una condición común en pacientes críticos enfermos con COVID-19, ya que se ha reportado en el 40% de los casos; esto se considera un marcador de la gravedad de la enfermedad y un factor de pronóstico negativo para supervivencia (5,8,11)

Se cree que la lesión viral directa, la inflamación incontrolada, la activación de la coagulación y las cascadas del complemento participan en la patogenia de la enfermedad(4).Pocos estudios han analizado los factores de riesgo y prevalencia de la LRA asociada a la enfermedad por COVID-19 (10)La identificación de los

factores de riesgo para el desarrollo de la lesión renal ofrece una ventana de intervenciones oportunas que pueden modificar el desenlace de los pacientes con enfermedad grave por COVID-19 (8,9).

II. MARCO TEÓRICO

2.1 INFECCIÓN POR VIRUS SARS-CoV2

La neumonía por COVID-19 es causada por el virus SARS-CoV-2, patógeno identificado como un beta coronavirus de ARN envuelto, denominado *coronavirus del síndrome respiratorio agudo severo*. El diagnóstico de COVID-19 puede establecerse sobre la base de una historia clínica sugerente y un resultado positivo en la secuenciación de la reacción de la cadena de transcriptasa-polimerasa inversa en tiempo real (RT-PCR) de muestras de frotis nasal y faríngeo; asimismo, la radiografía de tórax suele mostrar consolidaciones bilaterales u opacidades en vidrio deslustrado(1,9,12,13).

El cuadro clínico es heterogéneo, con síntomas que van desde fatiga leve hasta neumonía potencialmente mortal, acompañada de tormenta de citosinas y falla multiorgánica. La disnea es el síntoma más común de enfermedad grave y suele ir acompañada de hipoxemia, que puede progresar hasta el síndrome de dificultad respiratoria aguda (SDRA) (1,9,12,13).

Dentro de los factores de riesgo para desarrollar enfermedad crítica destacan la edad y las afecciones crónicas, principalmente las enfermedades cardiovasculares, la diabetes mellitus, la inmunosupresión y la obesidad (12).

En la práctica clínica la evaluación de PCR, dímero D, hipoalbuminemia, disfunción renal son útiles para evaluar la severidad de la enfermedad por COVID-19 (1,13)

2.2 CONCEPTUALIZACIÓN DE LA LESIÓN RENAL AGUDA

En 2012, la *Kidney Diseases Improving Global Outcomes* (KDIGO) definió la lesión renal aguda (LRA) como un síndrome secundario a la afección de la estructura o función de los riñones, lo que genera la disminución abrupta de la función renal cuya definición clínica se consensua con un aumento del 50% en creatinina sérica en una semana o un aumento de 0,3 mg / dl (26,5 mmol / l) en 48 horas y/u oliguria, considerándose subrogados de un menor filtrado glomerular. Este cuadro puede presentarse con o sin otras enfermedades renales previas(2,14–17)

Tanto la producción de orina como la creatinina sérica se utilizan como medidas de un cambio agudo en la tasa de filtrado glomerular; la primera de dichas medidas cuenta con la ventaja de tener cambios más tempranos en la historia natural de la enfermedad. De manera que la uresis es razonablemente sensible tanto como índice de función renal, como un biomarcador de lesión tubular renal (2,18). Sin embargo, al emplear ambos criterios, existe una mayor sensibilidad para el diagnóstico temprano de la LRA (2).

Se han propuesto y validado clasificaciones basadas en la creatinina sérica y en la producción de orina, con la finalidad de obtener una definición única para la práctica, la investigación y la salud pública.

Los criterios de diagnóstico y clasificación de la LRA más utilizados son los acordados a la definición y consenso realizado por la KDIGO en el 2012. Éstos se desglosan en la tabla 1 (2,15,17).

Tabla 1¹⁴. *Criterios diagnósticos de la LRA*

Criterios diagnósticos:

- Aumento de la creatinina sérica en ≥ 0.3 mg / dL (≥ 26.5 micromol / L) en 48 horas, o
- Aumento de la creatinina sérica a ≥ 1.5 veces el valor inicial, ocurrido dentro de los siete días anteriores.
- Volumen de orina $< 0,5$ ml / kg / hora durante seis horas.

Clasificación:

- Estadio 1: Incremento de la creatinina sérica de 1,5 a 1,9 veces, o incremento de la creatinina sérica igual o mayor a $0,3\text{mg/dl} > 26,5$ micromol/L); o reducción del volumen urinario < 0.5 ml/kg/hr por 6 a 12 horas.
- Estadio 2: Incremento de la creatinina sérica de 2 a 2,9 veces su basal o reducción del volumen urinario < 0.5 ml/kg/hora por > 12 horas.
- Estadio 3: Incremento de la creatinina a 3 veces su basal, o incremento en la creatinina sérica $\geq 4\text{mg/dl}$ (≥ 353.6 micromol/L), o reducción del volumen urinario < 0.3 ml/kg/hora por ≥ 12 horas, o inicio de terapia de reemplazo renal, o en paciente < 18 años con disminución en la TFG.

< 35 ml/min/ 1.73m^2

2.3 LESIÓN RENAL AGUDA Y VIRUS SARS-COV2

Los pacientes con enfermedad por COVID-19 pueden presentar datos subclínicos de daño renal como proteinuria, hematuria, niveles aumentados de nitrógeno ureico en sangre al momento del ingreso hospitalario. Mientras que la LRA se desarrolla con frecuencia en etapas posteriores en pacientes críticamente enfermos y se reconoce como un marcador de disfunción orgánica múltiple y gravedad de la enfermedad (6,17,19)

2.3.1 EPIDEMIOLOGIA LESIÓN RENAL AGUDA Y VIRUS SARS-COV2

A nivel mundial se ha reportado una incidencia del 11% de la lesión renal aguda (LRA) en pacientes hospitalizados por neumonía por COVID-19 y en pacientes críticamente enfermos hasta el 35%. En México, la incidencia fue del 60,7% en los pacientes ingresados en la Unidad de Cuidados Intensivos (UCI) y la mediana de tiempo entre la aparición de los síntomas y el inicio de terapia renal sustitución fue 12 días (4,9,10,20,21).

En los estudios observacionales reportados en Estados Unidos, se encontró que el inicio tendía a ser temprano; los pacientes eran ingresados con LRA o la desarrollaban dentro de las 24 horas posteriores al ingreso. El 31,1% alcanzó el estadio 3 y el 14,3% necesitó terapia de reemplazo renal; esto, en comparación con el comportamiento descrito para la población China donde el inicio se encuentra en una mediana de 7 a 14 días después de la admisión (21).

A medida que se desarrolla la pandemia por COVID-19, se ha hecho evidente el gran número de pacientes con LRA grave secundaria a neumonía por COVID-19 (22).

No obstante, es posible que la incidencia se encuentre subestimada, ya que los valores de creatinina al ingreso podrían no reflejar la verdadera función renal basal previa al ingreso y los valores de creatinina sérica previos podrían no estar disponibles (9,23).

La incidencia real de la LRA, en particular en UCI, aún es incierta y puede haber sido subestimada debido al diseño retrospectivo de los estudios y la falta de definiciones operativas claras de lesión renal aguda en la mayoría de los estudios publicados(9).

2.3.2 FACTORES DE RIESGO PARA EL DESARROLLO DE LESIÓN RENAL AGUDA

La evidencia sugiere son factores de riesgo independientes de COVID-19 asociados con LRA: el sexo masculino, edad avanzada, etnia afroamericana e hispana, diabetes mellitus, enfermedad renal crónica, hipertensión, enfermedades cardiovasculares, insuficiencia cardíaca congestiva, índice de masa corporal alto, enfermedad grave, ventilación mecánica, niveles elevados de creatinina sérica basal y dímero D y uso de vasopresores; (4,6,10,21,24).

En la mayoría de los estudios, la LRA se desarrolló a lo largo de estancia hospitalaria, con un promedio de 5 a 9 días después del ingreso. A su vez, la LRA es un factor de riesgo para el ingreso en la UCI, para el requerimiento de ventilación mecánica y apoyo vasopresor (2,4,9,16,17,24,25)

Un amplio estudio de cohorte de Nueva York mostró que el 52,2% de los pacientes que recibieron ventilación mecánica desarrollaron lesión renal aguda dentro de las 24 horas posteriores a la intubación. Esto sugiere que la ventilación mecánica puede ser un factor predictivo significativo (10).

La mitigación de volutrauma y barotrauma, a través de la aplicación de ventilación protectora de pulmón, reduce el riesgo de LRA de novo al limitar los efectos hemodinámicos inducidos por la ventilación y los mediadores inflamatorios sobre el riñón(9).

2.4 FISIOPATOLOGIA DE LA LESIÓN RENAL AGUDA

La causa más común de lesión renal en pacientes con COVID-19 es la lesión tubular aguda (20), la cual se relaciona con mecanismos inespecíficos y, en otros casos, se encuentran estrechamente relacionados con el proceso inflamatorio producido por el COVID. Así, el padecimiento se considera multifactorial como la mayoría de los pacientes críticamente enfermos (9).

2.4.1 MECANISMOS PATOGÉNICOS DIRECTOS

2.4.1.1 Hipovolemia

La depleción de volumen al ingreso puede ser un desencadenante común de LRA, ya que los pacientes suelen presentar fiebre e intolerancia adecuada a la vía oral (9). Durante muchos años, la LRA se consideró un problema de hemodinámica glomerular y las intervenciones se centraron casi exclusivamente en aumentar el flujo sanguíneo renal, lo que condujo a la excesiva reanimación hídrica, a la sobrecarga y sus complicaciones asociadas (6,24) Sin embargo, el proceso isquémico resultante de un volumen arterial efectivo inadecuado sigue siendo central para el deterioro de la función renal.

2.4.1.2 Tropismo viral y lesión renal directa

Se ha sugerido que el virus posee la capacidad de generar lesión renal a través de un efecto citopático directo sobre las células renales. Como se describe, el virus

invade primero los podocitos y posteriormente a las células del túbulo proximal, donde puede unirse a la ECA-2 (20); estos últimos receptores están presentes en los riñones, en los pulmones, el corazón y en las células intestinales, pero poseen su principal expresión en la membrana apical del borde en cepillo del túbulo proximal y también en los podocitos (3,9,24).

La evidencia más contundente sobre este proceso es la demostración de la proteína de la nucleocápside (NP) del SARS-CoV-2 mediante inmunohistoquímica en los túbulos renales. La infección viral podría inducir daño tubular a través de la deposición del complejo MAC en los túbulos y la infiltración de macrófagos CD68 + en el túbulo-intersticio (4). Se especula que la proteinuria y hematuria son resultado de la replicación viral en los podocitos (3,10,20,21)

La glomerulopatía colapsante es una característica histopatológica que se ha asociado con otras infecciones virales; más característicamente se ha visto en la nefropatía asociada al VIH (20). Esta variante morfológica de la glomeruloesclerosis focal y segmentaria se asocia con una serie de factores, incluida la infección viral, sobre todo en pacientes de ascendencia africana, en los que la presencia de alelos APOL1 es un factor de riesgo (20,24).

Las infecciones virales estimulan la interacción del huésped; el interferón es un potente estímulo para expresión del gen APOL1 y con que conduce a la desregulación de los podocitos, lesiones y glomerulopatía colapsante.

2.4.1.3 Disfunción endotelial, coagulopatía y activación del complemento

Por una parte, se ha informado que los pacientes con LRA por COVID-19 tienen niveles más altos de marcadores sistémicos de inflamación, en particular ferritina,

proteína C reactiva, procalcitonina y lactato deshidrogenasa, lo que se relaciona con desenlaces clínicos adversos (24). Por otra, los datos de la autopsia indican que el daño endotelial no está reservado al parénquima pulmonar y que su presencia en el riñón probablemente sea responsable de la proteinuria (9).

La disfunción endotelial es un factor clave para el desarrollo de la coagulopatía asociada a COVID-19, un estado de hipercoagulabilidad que puede dañar la microvasculatura sistémica; la presentación clínica es inusual con plaquetas normales y sin evidencia franca de coagulación intravascular diseminada (6,24,26)

2.4.1.4 Inflamación sistémica y la disfunción inmunológica

La infección por SARS-CoV-2 se asocia con la activación de una respuesta inflamatoria que se ha denominado "tormenta de citosinas", esto podría contribuir a la patogénesis de la disfunción multiorgánica asociada a COVID-19 (24). La hiperinflamación inducida por el virus provoca la liberación masiva de citocinas, entre ellas el factor estimulante de colonias de granulocitos, varios IL e interferones; presentes en patologías como sepsis y síndrome hemofagocítico y que podrían contribuir al desarrollo de la LRA por vías inmunológicas; de todas éstas la IL-6 es la principal responsable de la hiperinflamación (7–9)

2.4.2 MECANISMOS PATOGÉNICOS INDIRECTOS

2.4.2.1 Cuidados intensivos

Los mecanismos inespecíficos son comunes al paciente en estado crítico e incluyen alteraciones hemodinámicas, insuficiencia cardíaca derecha, niveles elevados de

PEEP en pacientes con requerimiento de ventilación mecánica, hipovolemia, administración de fármacos nefrotóxicos y sepsis nosocomial (4,7,9,17).

El requerimiento de ventilación mecánica es uno de los factores de mayor peso para desarrollar LRA. El uso de estrategias como la protección pulmonar, con volumen límite corriente de 8 ml / kg de peso corporal predicho, puede provocar hipercapnia, acidosis respiratoria, mayor necesidad de vasopresores y finalmente lesión renal aguda. Se ha reconocido que la alteración del intercambio de gases y la hipoxemia grave son factores asociados(8) .La presión positiva al final de la espiración (PEEP) conduce a un aumento de la presión intratorácica y, en última instancia, puede resultar en un aumento de la presión venosa renal y una reducción de la filtración. Además, todas las formas de ventilación con presión positiva pueden incrementar el tono simpático, lo que lleva a una activación secundaria del sistema renina-angiotensina (24).

Otras interacciones hemodinámicas importantes –como el síndrome cardiorrenal– con insuficiencia ventricular derecha secundaria a la neumonía por COVID-19, puede provocar congestión renal y el deterioro de su funcionamiento. De manera similar, la disfunción del ventrículo izquierdo puede dar lugar a un gasto cardíaco bajo, llenado insuficiente de las arterias e hipoperfusión renal (9).

A nivel inmunológico, la hiperactivación de estas células inmunitarias puede provocar fibrosis, apoptosis de las células epiteliales y dañar la microvasculatura. Los individuos que desarrollan infecciones secundarias tienen un mayor riesgo de LRA asociada a la sepsis secundaria. Por tanto, en pacientes con COVID-19 o síndrome de dificultad respiratoria aguda, es plausible que la hipotensión

persistente y la vasoconstricción inducida farmacológicamente puedan participar en la caída del filtrado glomerular y la consiguiente necrosis tubular aguda (20)

2.5 TRATAMIENTO

No hay evidencia específica disponible que sugiera que la LRA por COVID-19 deba tratarse de manera diferente a otras causas de lesión renal aguda en pacientes críticamente enfermos. Así, la mayoría de las medidas recomendadas por la KDIGO y otras guías relevantes son adecuadas para pacientes con COVID-19 (24).

En ausencia de terapias dirigidas, se han iniciado ensayos clínicos para establecer el posible uso de estrategias de eliminación de citocinas, en pacientes con signos tempranos de hiperinflamación y síndrome de liberación de citocinas; empero, aún no se cuenta con resultados positivos (9,15)

2.6 LESIÓN RENAL AGUDA Y MORTALIDAD EN NEUMONIA POR COVID-19

La presencia de LRA, con requerimiento de manejo sustitutivo de la función renal, se asocia a una mortalidad del 40 al 80% e incrementa de manera sustancial los costos de la atención y los días de estancia intrahospitalaria (24). La duración de la LRA también es importante en cuanto a la severidad de la morbilidad que desarrollan los pacientes sobrevivientes: una lesión renal con tiempo pronunciado de resolución se asocia con un aumento en los desenlaces cardiovasculares adversos, así como con el riesgo de enfermedad renal crónica (6,10,27).

Aún no se cuenta con datos suficientes para establecer un perfil de LRA en COVID-19, lo que permita identificar de forma adecuada las causas desencadenantes y proponga intervenciones tempranas que impacten en estos pacientes (8,28).

III. JUSTIFICACIÓN

La lesión renal aguda (LRA) es frecuente en pacientes con COVID-19 críticamente enfermos y se asocia con una mayor mortalidad y morbilidad. La evaluación inicial de riesgo –en conjunto con la detección temprana y el tratamiento específico de los factores modificables– puede mejorar la evolución de los pacientes críticamente enfermos con COVID-19.

En el Hospital Juárez de México se atiende una gran cantidad de pacientes con COVID-19 severo; éstos, durante la hospitalización, han presentado elevación de azoados o reducción de los volúmenes urinarios.

Así, con este trabajo se pretende conocer los factores de riesgo asociado al desarrollo de LRA en pacientes con neumonía por COVID-19 con el objetivo de proponer medidas preventivas que mejoren la trayectoria clínica de estos pacientes.

IV. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

Actualmente, no se cuenta con un registro de la incidencia de LRA asociada a COVID-19 en el Hospital Juárez de México; además, se desconocen los factores de riesgo relacionados como desencadenantes o perpetuadores de la misma. Por lo que su descripción permitiría establecer protocolos de identificación e intervención temprana que modifiquen el curso de la enfermedad.

V. PREGUNTA DE INVESTIGACION

¿Cuáles son los factores de riesgo para desarrollar lesión renal aguda en pacientes con neumonía por SARs-COV-2 en el Hospital Juárez de México?

VI. HIPÓTESIS

Existen factores de riesgo demográficos, bioquímicos y clínicos que se asocian al desarrollo de lesión renal aguda en los pacientes con neumonía por SARs-COV-2 en el Hospital Juárez de México.

VII. OBJETIVOS

7.1 OBJETIVO GENERAL

1. Establecer si existen factores de riesgo para el desarrollo de lesión renal aguda en los pacientes con neumonía por SARs-COV-2 en el Hospital Juárez de México.

7.2 OBJETIVOS SECUNDARIOS

- 1) Reportar la incidencia de lesión renal aguda con necesidad de terapia de reemplazo renal en los primeros 7 días de hospitalización por neumonía por SARs-COV-2 en el Hospital Juárez de México.
- 2) Describir el tipo de soporte de oxígeno en el grupo de pacientes con lesión renal aguda y neumonía por SARs-COV-2 en el Hospital Juárez de México.
- 3) Establecer la mortalidad que presentan los pacientes con lesión renal aguda y neumonía asociada a SARs-COV-2 en el Hospital Juárez de México.

VIII. DISEÑO DE LA INVESTIGACIÓN

Se trata de un estudio prospectivo, con alcance descriptivo y correlacional, observacional, longitudinal y de cohorte; se describirá la incidencia del fenómeno, las características clínicas y bioquímicas de la población en estudio, con posterior

correlación de las variables para conocer el grado de asociación tanto positiva como negativa. Se establecerá el grupo de casos y grupo de controles y se analizarán los datos de los pacientes admitidos en el servicio de Medicina Interna del Hospital Juárez de México, en el periodo comprendido del 1 de enero al 30 marzo del 2021.

IX. DEFINICIÓN DE LA POBLACIÓN

Pacientes que ingresaron en el servicio de Medicina Interna del Hospital Juárez de México con neumonía por virus SARs-COV-2 incluidos en el periodo comprendido del 1 de enero al 30 de marzo del 2021.

- Grupo de casos: pacientes con diagnóstico de neumonía por virus SARs-COV-2 con lesión renal aguda en los primeros 7 días de hospitalización.
- Grupo de control: pacientes con diagnóstico de neumonía por virus SARs-COV-2 que no presentaron lesión renal aguda en los primeros 7 días de hospitalización

Tamaño de la muestra: no es necesario su cálculo, ya que se considerará a todos los pacientes que cumplan los criterios de inclusión en el tiempo establecido.

9.1 CRITERIOS DE INCLUSIÓN

- a) Adultos (> a 18 años y < 90 años) que se encuentren hospitalizados, en el periodo establecido, en el servicio de Medicina Interna del Hospital Juárez de México por neumonía por SARS-COV2.
- b) Pacientes con expediente completo.

- c) Pacientes que cuenten con PCR positivo para neumonía por virus SARs-COV-2.

9.2 CRITERIOS DE EXCLUSIÓN

- a) Pacientes con enfermedad renal crónica, estadio 5 (KDIGO) previo al ingreso al hospital.
- b) Pacientes post-transplante de órgano sólido (hígado, riñón, corazón y pulmón).
- c) Pacientes en estado de gestación.

9.3 CRITERIOS DE ELIMINACIÓN

Estancia en el servicio de Medicina Interna del Hospital Juárez de México menor a 24 horas.

X. DEFINICIÓN DE VARIABLES

10. 1 VARIABLES DEPENDIENTES

Variable	Definición conceptual	Definición operacional	Tipo de variable	Escala de medición
Lesión renal aguda	Niveles elevados de creatinina 0.3mg/dL sobre la basal o más, reducción de volúmenes urinarios por kg por hora.	Elevación de la creatinina > 0,3 mg/dL sobre la basal o más; reducción de orina < 0,5 mL/kg/ hr por 6 horas o más.	Cuantitativa	mg/ dL o mL/ kg/hr

10.2 VARIABLES INDEPENDIENTES

Variable	Definición conceptual	Definición operacional	Tipo de variable	Escala de medición
Balance hídrico global	Es la relación existente entre los ingresos y egresos de los líquidos corporales.	Se miden los ingresos de líquidos totales con las pérdidas corporales en 24 horas y se suman durante su estancia hospitalaria	Cuantitativa	En mililitros por día
Edad	Tiempo cronológico que ha vivido una persona.	Número de edad proporcional en años.	Cuantitativa	Años
Sexo	Condición orgánica que distingue lo masculino de lo femenino.	Masculino Femenino	Cualitativa	Nominal
Uso de vasopresores	Fármacos que se usan para mantener presiones arteriales perfusorias cuando disminuye la tensión arterial.	Norepinefrina Vasopresina	Cualitativa Dicotómica	SÍ o NO
Oliguria	Indices urinarios que indican una disminución en el flujo de orina, y a su vez	Reducción del volumen de orina a 0,5 ml / kg / h en 24 horas.	Cuantitativa	ml/kg/hora

	disminucion en la tasa de filtrado glomerular.			
--	--	--	--	--

XI. TÉCNICAS, INSTRUMENTOS Y PROCEDIMIENTOS DE RECOLECCIÓN DE LA INFORMACIÓN

- 1) Identificar a los pacientes hospitalizados con lesión renal aguda, cumpliendo los criterios de LRA mediante niveles de creatinina o reducción de volúmenes urinarios en un intervalo de tiempo.
- 2) Se informó al paciente o al familiar los objetivos de la investigación en caso de haber estado consciente, así como su papel en la misma; se le indicó que los datos proporcionados y obtenidos eran confidenciales. Para demostrar que estaba de acuerdo en participar, el paciente firmó el consentimiento informado.
- 3) Revisión de expedientes clínicos.
- 4) Registro de variables y tabulación en el programa Microsoft Excel.
- 5) Se utilizará para la evaluación, el análisis y la realización de los gráficos el programa SPSS (*Statistical Package for the Social Sciences*).

XII. ANALISIS E INTERPRETACIÓN DE LOS RESULTADOS

Descripción de la población:

Se revisaron los expedientes de los pacientes ingresados al servicio de medicina interna del HJM del periodo de Julio - Agosto 2021 de los cuales 111 sujetos cumplieron los criterios de inclusión. La lesión renal aguda se definió según los criterios KDIGO. La lesión renal aguda se desarrollo en 59 sujetos (53.1%), con respecto a la severidad la frecuencia es la siguiente: KDIGO 1 en 13 sujetos (22%), KDIGO 2 con 29 sujetos (49.15%), KDIGO 3 con 17 sujetos (28.81%) de los casos. Ninguno de los pacientes se sometió a hemodiálisis en agudo durante los primeros

7 días de estancia intrahospitalaria. El 60.4% correspondieron al sexo masculino (n=67) y el 39.6% correspondieron al sexo femenino (n=44). Edad promedio de 58.96 ± 12 años, la mediana de edad de 60 años, las características demográficas y metabólicas de la población de muestran en la **tabla 1**. De los 111 sujetos, la distribución de las comorbilidades fueron las siguientes: 37.8% con diabetes mellitus tipo 2, 39.6% con hipertensión arterial sistémica, 36.9% con obesidad, 8.1% con tabaquismo. Dentro de los pacientes con lesión renal aguda fallecieron 15 pacientes (25.4%) **tabla 9**.

El comportamiento de las variables bioquímicas y el desarrollo de lesión renal aguda se describe en las siguiente tablas.

Tabla 1. Características demográficas de la población.

Femenino	Masculino	DMt2	HAS	Obesidad	Tabaquismo
44 (39.6%)	67 (60.4%)	42 (37.8%)	44 (39.6%)	41 (36.9%)	9 (8.1%)

Resultados:

Tabla 2. Factores de riesgo y desarrollo de lesión renal aguda.

Características		LRA n=59	Sin LRA n=52	<i>p</i>
Genero	M	36 (61.01%)	31 (59.6%)	0.023
	F	23 (38.9%)	21 (40.3%)	
DM2		20 (33.8%)	22 (42.3%)	0.831
HAS		17 (28.8%)	27 (51.9%)	6.169
Obesidad		26 (44.06%)	15 (28.8%)	2.995
Tabaquismo		3 (5.08%)	6 (11.5%)	1.545

Nota: Test de estadística: Chi cuadrada, prueba exacta de Fisher.

Tabla 3. Tipo de soporte ventilatorio y desarrollo de lesión renal aguda.

Dispositivo aporte	LRA n=59	Sin LRA n=52	<i>p</i>
Puntas nasales	10 (16.9%)	4 (7.6%)	2.696

Mascarilla reservorio	8 (13.5%)	10 (19.2%)	
Puntas de alto flujo	15 (25.4%)	12 (23.0%)	
Ventilación mecánica invasiva	26 (44.0%)	26 (50%)	

Nota: Test de estadística: Chi cuadrada, prueba exacta de Fisher.

Tabla 4. Biomarcadores y desarrollo de lesión renal aguda.

Características	LRA n=59	Sin LRA n=52	<i>p</i>
Uso de Vasopresor	11 (18.6%)	11 (21.1%)	0.110
Uso de Diurético	1 (1.6%)	5 (9.6%)	3.391
Albúmina <3.5 mg/dl	38 (64.4%)	32 (61.5%)	1.224
Ferritina >370 ng/ml	41 (69.4%)	33 (63.4%)	0.085
Dímero D > 500 ng/ml	1 (1.6%)	0 (0%)	0.656
DHL > 330 UI/L	48 (81.3%)	35 (67.3%)	0.170
PCR > 0.5 mg/L	47 (79.6%)	2 (3.8%)	1.662

Nota: Test de estadística: Chi cuadrada, prueba exacta de Fisher.

Tabla 5. Severidad del SIRA y desarrollo de lesión renal aguda.

SIRA	LRA n=59	Sin LRA n=52	<i>p</i>
Leve	7 (11.8%)	4 (7.69%)	1.410
Moderado	10 (16.9%)	13 (25%)	
Severo	42 (71.1%)	35 (67.3%)	

Nota: Test de estadística: Chi cuadrada, prueba exacta de Fisher.

Tabla 6. Requerimiento de ventilación mecánica, SIRA y desarrollo de lesión renal aguda.

LRA	No VMI	Si VMI	<i>p</i>
No	26 (44%)	26 (50%)	0.391
Si	33 (55.9%)	26 (50%)	
Total	59	52	

Nota: Test de estadística: Chi cuadrada, prueba exacta de Fisher.

Tabla 7. SIRA grave y desarrollo de lesión renal aguda.

LRA	No SIRA Grave	Si SIRA Grave	<i>p</i>
No	17 (50%)	35 (45%)	0.196
Si	17 (50%)	42 (54%)	
Total	34	77	

Nota: Test de estadística: Chi cuadrada, prueba exacta de Fisher.

Tabla 8. Mortalidad y desarrollo de lesión renal aguda.

Desenlace	LRA n=59	Sin LRA n=52	<i>p</i>
Mortalidad	15 (25.4%)	11 (21.1%)	0.281

Nota: Test de estadística: Chi cuadrada, prueba exacta de Fisher.

Tabla 9. Mortalidad, ventilación mecánica invasiva y desarrollo de lesión renal aguda.

Desenlace	VMI n=59	Sin VMI n=52	<i>p</i>
Mortalidad	13 (22%)	13 (25%)	0.136

Nota: Test de estadística: Chi cuadrada, prueba exacta de Fisher.

Discusión:

La infección por COVID-19 se presenta de manera inicial como una afección respiratoria, pero tiene involucro en otros órganos, dentro de los cuales, la afección renal tiene un papel central tanto como marcador de gravedad como predictor de mortalidad. Con respecto al comportamiento epidemiológico en nuestro hospital, encontramos que los factores de riesgo asociados a lesión renal aguda adquirida en la comunidad difieren con respecto a las descritas en la bibliografía. En nuestra muestra no hubo una relación con asociación estadística entre los pacientes que desarrollaron lesión renal aguda con la gravedad del SIRA y el tipo de soporte ventilatorio requerido (ver **tabla 5**); en cuanto a la incidencia de lesión renal aguda en nuestro estudio se reportó en un porcentaje del 53.1% la cual es mayor que la reportada por Fay De *et al.* (29) Nueva York Estados Unidos, China e Italia.

En particular, en el estudio de Fay De *et al* ellos plantean que las tasas significativamente más altas. Se debe que tanto la población de Estados Unidos como la de nuestro país presentan mayor cantidad de comorbilidades, entre las cuales las principales son diabetes e hipertensión arterial sistémica. Fay De *et al* comenta que su población en comparación de la de China e Italia, registró un mayor empleo de ventilación mecánica invasiva, la cual reporta en 21.8%, en nuestra cohorte es de 46.8% (29).

En nuestro análisis, los factores de riesgo más claros para el desarrollo de lesión renal aguda fueron el sexo masculino con 36 sujetos con un porcentaje de 61.01% con una p 0.023, lo que podríamos interpretar que el sexo masculino se asocia con un factor de riesgo entre las dos poblaciones, el resto de las variables no presentaron relevancia estadística. Podemos considerar que existe un sesgo por el tamaño de la n que este resultado está relacionado con el número de casos que al final se incluyeron en el estudio; lo cual concuerda con los resultados de mal pronóstico como el aumento de la edad, el sexo masculino y un IMC más alto (29), por otro lado la obesidad no presenta asociación al menos en los primeros 7 días de estancia intrahospitalaria.

En nuestro análisis se puede inferir que el desarrollo de la lesión renal aguda durante los primeros días del cuadro infeccioso parece determinado por el sexo del enfermo y que las distintas comorbilidades ya descritas podrían tener un peso en el desarrollo de lesión renal en los días posteriores que coincide con el aumento de la gravedad en la fase de tormentas de citocinas y el desarrollo de disfunción renal intrahospitalaria en donde el componente del tratamiento, en especial la reanimación de líquidos, los fármacos y la estabilidad hemodinámica tienen una interacción más intensa con las comorbilidades. Con respecto a la mortalidad esta se presentó en 15 sujetos (25.4%), y no se encontró una correlación estadísticamente significativa entre esta y el desarrollo de la lesión renal aguda dentro de los primeros 7 días de hospitalización (p de 0.281).

Conclusión:

La lesión renal aguda durante el curso de infección por COVID-19 tiene múltiples desencadenantes, dentro de los cuales figura la edad avanzada y las comorbilidades preexistentes, y por lo tanto la lesión renal aguda en los pacientes los predisponía a una mayor mortalidad. Se reporta una incidencia de lesión renal aguda en el 36.6% de los casos en Estados Unidos en la Ciudad de Nueva York, en comparación con lo reportado por China e Italia que varía entre 0.5 a 29% (29).

Nuestro estudio es realizado en un solo centro hospitalario, pero con una gran variación en la población principalmente del centro y sur del país, así como un retraso importante en los días de inicio de los síntomas a la atención en el servicio de urgencias que puede generar cuadros más severos a su ingreso a hospitalización. La definición e identificación de lesión renal aguda es coherente con las directrices normadas por las guías internacionales (2).

En conclusión, encontramos que la lesión renal aguda en cualquiera de sus grados fue relativamente común nuestros pacientes hospitalizados por COVID-19, con incidencia en 59 sujetos (53.15%), se puede observar una tendencia a la mayor incidencia en los pacientes con síndrome de dificultad respiratoria aguda severa 42 sujetos (71.1%), y requerimiento de ventilación mecánica invasiva 26 sujetos (44%), sin alcanzar significancia estadística. Esto puede estar asociado al periodo de seguimiento (7 días) y al tamaño de la muestra. La mortalidad en el grupo que desarrollo lesión renal aguda tambien muestra esta tendencia 25.4% vs).

Del 53.7% de los individuos nuestra población el único factor de riesgo que se relacionó con el desenlace fue con pertenecer al sexo masculino, teniendo un valor de p 0.023 en la prueba exacta de Fisher. Esto concuerda con otras series en donde esta condición esta asociada a peores desenlaces independientemente de las comorbilidades asociadas.

Dentro de las limitaciones del estudio, el principal es que es un estudio observacional; la segunda es la falta de una valoración previa de la función renal, el tamaño de la muestra y el espacio temporal en el cual se recolectaron los datos.

RECURSOS

Recursos humanos

- Responsable: Mextli Gabriela López Fragoso, Médico Residente de cuarto año de Medicina Interna del Hospital Juárez de México.
- Director de tesis: Dr. Otto Pavel González Guzmán, Jefe del Servicio de Endocrinología, Hospital Juárez de México.

Recursos materiales

Expedientes clínicos, hoja de recolección de datos, computadora con paquetería de Office y programa SPSS; hoja de enfermería de los días de hospitalización y niveles séricos de creatinina sérica, deshidrogenasa láctica, proteína C reactiva y albumina.

Recursos financieros

Los responsables de tesis se harán cargo de todos los gastos que implique el desarrollo del estudio.

XIII. ASPECTOS ÉTICOS

Para realizar el presente estudio se tomaron en cuenta las normas de la Declaración de Helsinki y en estudio se consideró sin riesgo, de acuerdo con el Reglamento de la Ley General de Salud en Materia de Investigación para la Salud, Título Segundo,

REFERENCIAS

1. Guan W, Ni Z, Hu Y, Liang W, Ou C, He J, et al. Clinical Characteristics of Coronavirus Disease 2019 in China. *N Engl J Med*. 2020;382(18):1708–20.
2. Ronco C, Bellomo R, Kellum JA. Acute kidney injury. *Lancet* [Internet]. 2019;394(10212):1949–64. Available from: [http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736\(19\)32563-2](http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(19)32563-2)
3. Larsen CP, Bourne TD, Wilson JD, Saqqa O, Sharshir MA. Collapsing Glomerulopathy in a Patient With COVID-19. *Kidney Int Reports* [Internet]. 2020;5(6):935–9. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.ekir.2020.04.002>
4. Benedetti C, Waldman M, Zaza G, Riella L V., Cravedi P. COVID-19 and the Kidneys: An Update. *Front Med*. 2020;7(July):1–13.
5. Gabarre P, Dumas G, Dupont T, Darmon M, Azoulay E, Zafrani L. Acute kidney injury in critically ill patients with COVID-19. *Intensive Care Med* [Internet]. 2020;46(7):1339–48. Available from: <https://doi.org/10.1007/s00134-020-06153-9>
6. Kellum JA, Olivier van Till JW, Mulligan G. Targeting acute kidney injury in COVID-19. *Nephrol Dial Transplant*. 2020;35(10):1652–62.
7. Ronco C, Reis T. Kidney involvement in COVID-19 and rationale for extracorporeal therapies. *Nat Rev Nephrol* [Internet]. 2020;16(6):308–10. Available from: <http://dx.doi.org/10.1038/s41581-020-0284-7>
8. Gagliardi I, Patella G, Michael A, Serra R, Provenzano M, Andreucci M. COVID-19 and the Kidney: From Epidemiology to Clinical Practice. *J Clin Med*. 2020;9(8):2506.

9. Ronco C, Reis T, Husain-Syed F. Management of acute kidney injury in patients with COVID-19. *Lancet Respir Med* [Internet]. 2020;8(7):738–42. Available from: [http://dx.doi.org/10.1016/S2213-2600\(20\)30229-0](http://dx.doi.org/10.1016/S2213-2600(20)30229-0)
10. Mallhi TH, Khan YH, Adnan AS. Stratification of acute kidney injury in covid-19. *Am J Trop Med Hyg*. 2020;103(6):2164–7.
11. Izzedine H, Jhaveri KD. Acute kidney injury in patients with COVID-19: an update on the pathophysiology. *Nephrol Dial Transplant*. 2021;36(2):224–6.
12. Gandhi RT, Lynch JB, del Rio C. Mild or Moderate Covid-19. *N Engl J Med*. 2020;383(18):1757–66.
13. Fajgenbaum DC, June CH. Cytokine Storm. *N Engl J Med*. 2020;383(23):2255–73.
14. Rosner MH, La Manna G, Ronco C. Acute Kidney Injury in the Geriatric Population. *Contrib Nephrol*. 2018;193:149–60.
15. Walther CP, Podoll AS, Finkel KW. Summary of clinical practice guidelines for acute kidney injury. *Hosp Pract (1995)*. 2014;42(1):7–14.
16. Levey AS, James MT. Annals graphic medicine - The problem list. *Ann Intern Med*. 2017;167(9):ITC65–79.
17. Kellum JA, Prowle JR. Paradigms of acute kidney injury in the intensive care setting. *Nat Rev Nephrol* [Internet]. 2018;14(4):217–30. Available from: <http://dx.doi.org/10.1038/nrneph.2017.184>
18. Lombi F, Muryan A, Canzonieri R, Trimarchi H. Biomarcadores en la lesión renal aguda: ¿ paradigma o evidencia? *Nefrología*. 2016;36(4):339–46.
19. Moore PK, Hsu RK, Liu KD. Management of Acute Kidney Injury: Core Curriculum 2018. *Am J Kidney Dis* [Internet]. 2018;72(1):136–48. Available

from: <https://doi.org/10.1053/j.ajkd.2017.11.021>

20. Ng JH, Bijol V, Sparks MA, Sise ME, Izzedine H, Jhaveri KD. Pathophysiology and Pathology of Acute Kidney Injury in Patients With COVID-19. *Adv Chronic Kidney Dis* [Internet]. 2020;27(5):365–76. Available from: <https://doi.org/10.1053/j.ackd.2020.09.003>
21. Hassanein M, Radhakrishnan Y, Sedor J, Vachharajani T, Vachharajani VT, Augustine J, et al. COVID-19 and the kidney. *Cleve Clin J Med*. 2020;87(10):619–31.
22. Ramirez-Sandoval JC, Gaytan-Arocha JE, Xolalpa-Chávez P, Mejia-Vilet JM, Arvizu-Hernandez M, Rivero-Sigarroa E, et al. Prolonged Intermittent Renal Replacement Therapy for Acute Kidney Injury in COVID-19 Patients with Acute Respiratory Distress Syndrome. *Blood Purif*. 2021;50(3):355–63.
23. Koza Y. Acute kidney injury: Current concepts and new insights. *J Inj Violence Res*. 2014;8(1):58–62.
24. Nadim MK, Forni LG, Mehta RL, Connor MJ, Liu KD, Ostermann M, et al. COVID-19-associated acute kidney injury: consensus report of the 25th Acute Disease Quality Initiative (ADQI) Workgroup. *Nat Rev Nephrol* [Internet]. 2020;16(12):747–64. Available from: <http://dx.doi.org/10.1038/s41581-020-00356-5>
25. Anand S, Montez-Rath M, Han J, Bozeman J, Kerschmann R, Beyer P, et al. Prevalence of SARS-CoV-2 antibodies in a large nationwide sample of patients on dialysis in the USA: a cross-sectional study. *Lancet* [Internet]. 2020;396(10259):1335–44. Available from: [http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)32009-2](http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(20)32009-2)

26. Tang N, Li D, Wang X, Sun Z. Abnormal coagulation parameters are associated with poor prognosis in patients with novel coronavirus pneumonia. *J Thromb Haemost.* 2020;18(4):844–7.
27. Maggiore U, Abramowicz D, Crespo M, Mariat C, Mjoen G, Peruzzi L, et al. How should i manage immunosuppression in a kidney transplant patient with COVID-19? An ERA-EDTA DESCARTES expert opinion. *Nephrol Dial Transplant.* 2020;35(6):899–904.
28. Gaião SM, De Carvalho Paiva JAO. Biomarkers of renal recovery after acute kidney injury. *Rev Bras Ter Intensiva.* 2017;29(3):373–81.
29. Fay DL. Acute kidney injury in patients hospitalized with COVID-19. *Angew Chemie Int Ed* 6(11), 951–952. 2020;(January).