



Universidad Nacional Autónoma de México



Facultad De Medicina

División de Estudios de Posgrado e Investigación

Instituto Nacional De Ciencias Médicas y Nutrición Salvador Zubirán

Título de tesis:

Lesión renal aguda por COVID-19 adquirida en el hospital y en la comunidad,

Tesis para obtener el grado de
Médico Especialista en Nefrología

Presenta:

Dr. Rigoberto Doroteo Alvarez Morales

Tutor de tesis:

Dr. Juan Manuel Mejía Vilet

Ciudad de México
Octubre del 2021



Universidad Nacional
Autónoma de México



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

Título de tesis: **Lesión renal aguda por COVID-19 adquirida en el hospital y en la comunidad**



INCMNSZ
INSTITUTO NACIONAL
DE CIENCIAS MEDICAS Y NUTRICIÓN
DR. "SALVADOR ZUBIRAN"
DIRECCIÓN DE ENSEÑANZA

Dr. Sergio Ponce De León Rosales

Director de Enseñanza

Instituto Nacional De Ciencias Médicas y Nutrición Salvador Zubirán

Dr. José Ricardo Correa Rotter

Profesor Titular del Curso de Nefrología

Instituto Nacional De Ciencias Médicas y Nutrición Salvador Zubirán

Dr. Juan Manuel Mejía Vilet

Profesor Adscrito al Departamento de Nefrología y Metabolismo Mineral

Instituto Nacional De Ciencias Médicas y Nutrición Salvador Zubirán

Tutor de tesis

Dr. Rigoberto Doroteo Álvarez Morales

Residente de 3er año del Departamento de Nefrología y Metabolismo Mineral

Instituto Nacional De Ciencias Médicas y Nutrición Salvador Zubirán

Dedicatoria

A mi familia por su apoyo incondicional para lograr mis metas.

A mis compañeros de generación por su amistad.

A mis profesores de la especialidad por siempre fomentar nuestro desarrollo profesional y la curiosidad por la ciencia.

A mí amada por su paciencia, amor y apoyo en mi especialidad a lo largo de la estos 3 años.

Al personal del instituto por estos 7 años por hacer de mi estancia en el instituto como un segundo hogar.

A los amigos que nos dejaron en el camino.

Índice

1. Resumen del Estudio	2
2. Marco Teórico	3
3. Planteamiento del Problema	5
4. Objetivos del Estudio	6
5. Hipótesis del Estudio	6
6. Metodología del Estudio	7
7. Resultados	11
8. Discusión	20
9. Conclusión	24
10. Referencias	25

Resumen

Introducción: La lesión renal aguda (LRA) es frecuente en la enfermedad por coronavirus (COVID-19). Se desconoce si la LRA adquirida en el hospital (LRA-AH) y la adquirida en la comunidad (LRA-AC) presentan un pronóstico distinto.

Métodos: El objetivo del estudio fue evaluar la incidencia y los factores de riesgo asociados a la LRA-AH y LRA-AC. En este estudio prospectivo se incluyeron pacientes hospitalizados en un centro de referencia para COVID-19 los cuales fueron incluidos en esta cohorte prospectiva.

Resultados: Se registraron 349 (30%) episodios de LRA en 1.170 pacientes hospitalizados, 224 (19%) correspondieron a LRA-AC y 125 (11%) a LRA-AH. En comparación con los pacientes con LRA-AH, los sujetos con LRA-AC eran mayores (61 años [IQR 49-70] vs 50 años [IQR 43-61]), tenían más comorbilidades (hipertensión [44 vs 26%], enfermedad renal crónica [10 vs 3%]), mayor índice de comorbilidad de Charlson (2 puntos [IQR 1-4] vs 1 punto [IQR 0-2]), y acudieron al servicio de urgencias con una enfermedad más grave. Las tasas de mortalidad no fueron diferentes entre LRA-AC y LRA-AH (119 [53%] vs 63 [50%], $p = 0.66$). En el análisis multivariado, la LRA-AC se asoció fuertemente a los antecedentes de enfermedad renal crónica (OR 4.17, IC del 95%: 1.53-11.3), hipertensión (OR 1.55, IC del 95% 1.01-2.36), índice de comorbilidad de Charlson (OR 1.16, IC del 95% 1.02-1.32), y mayor puntuación SOFA (OR 2.19, IC del 95% 1.87-2.57). La LRA-AH se asoció a la necesidad de ventilación mecánica invasiva (OR 68.2, IC del 95% 37.1-126), elevación de la troponina I (OR 1.95, IC del 95% 1.01-3.83), y niveles de glucosa al ingreso (OR 1.05, IC del 95% 1.02-1.08).

Discusión/Conclusiones: La LRA-AC y la LRA-AH predicen un pronóstico adverso en la enfermedad por COVID-19. Sin embargo, la LRA-AC se asoció con una mayor carga de comorbilidad (incluyendo ERC e hipertensión), mientras que la LRA-AH se produjo en pacientes más jóvenes en el momento que desarrollaron afección multiorgánica grave.

Marco Teórico

Los coronavirus son virus de ARN de sentido positivo con envoltura, su nombre deriva de su aspecto característico de corona en la microscopía electrónica y son importantes patógenos para humanos y animales [1,2]. A finales de 2019, se identificó un nuevo coronavirus como causa de neumonía en Wuhan, una ciudad de la provincia China de Hubei. Los contagios se extendieron posteriormente a otras regiones dando lugar a una epidemia en toda China, seguida de una pandemia. En febrero de 2020, la Organización Mundial de la Salud designó la enfermedad COVID-19, que significa enfermedad por coronavirus 2019 [1,2,3]. El virus que causa la COVID-19 se denomina coronavirus del síndrome respiratorio agudo severo 2 (SARS-CoV-2).

El espectro de la enfermedad por SARS-COV-2 abarca desde la infección asintomática hasta las formas graves y potencialmente mortales [4,5,6]. El síndrome de dificultad respiratoria aguda (SDRA) es la principal complicación en los pacientes con enfermedad grave. Otras complicaciones incluyen tromboembolismo, lesión miocárdica, síndrome inflamatorio asociado a COVID-19 y lesión renal aguda [5,7,8,9,10].

Datos iniciales sugerían que la incidencia de lesión renal aguda (LRA) era poco frecuente [10]. Sin embargo, posteriormente se evidenció que la LRA es frecuente en los pacientes ingresados a las unidades de cuidados intensivos (UCI) [11-15]. La frecuencia de LRA se ha reportado en alrededor del 20% de los pacientes hospitalizados en sala general y aproximadamente 50% de los pacientes en la UCI [11-15].

Los primeros informes sobre LRA en COVID-19 describieron, además de la reducción de la función renal propia del síndrome, la presencia de hematuria y/o proteinuria [11]. En una cohorte de 701 pacientes con COVID-19 [10], el 44% y el 26% de los pacientes presentaban proteinuria y hematuria, respectivamente; el grado de a hematuria o proteinuria (2-3 + en la tira reactiva) se asoció con mayor riesgo de mortalidad hospitalaria.

La fisiopatología de la LRA por COVID-19 implica respuestas inflamatorias e inmunes locales y sistémicas, lesión endotelial, y activación de las vías de coagulación y del sistema renina-angiotensina [16-20]. Los datos histopatológicos relacionados a la LRA por COVID-19 son limitados, pero la evidencia disponible sugiere que existen numerosas causas de LRA en COVID-19 [21-26]. Los estudios de autopsia demuestran que la lesión tubular aguda es el hallazgo más común en los riñones de los pacientes con LRA y COVID-19 [21-26]. Un estudio *post-mortem* de 26 pacientes con LRA que fallecieron por COVID-19 evidenció en la microscopía de luz, la presencia de lesión tubular aguda[21]. El SARS CoV-2 podría tener un tropismo hacia el riñón y afectarlo directamente. Dos estudios *post-mortem* informaron de la presencia de partículas virales dentro del epitelio tubular y podocitos en la microscopía electrónica, lo que implica una infección directa del riñón [21,26]. Además de las respuestas específicas al virus, la patogénesis de la LRA en el contexto de COVID-19 también involucra factores que no son específicos del virus, sino que forman parte de una respuesta general a la enfermedad crítica o a su tratamiento, incluyendo factores hemodinámicos, toxicidad de medicamentos y el impacto del soporte orgánico artificial. Así mismo, ciertas características de los pacientes pueden actuar como modificadores de la enfermedad o mecanismos patogénicos directos [18,19].

Las recomendaciones KDIGO para LRA [27] hacen hincapié en la distinción entre la LRA "adquirida en el hospital" (LRA-AH) y la LRA ya presente al momento del ingreso del paciente o "LRA adquirida en la comunidad" (LRA-AC). En metaanálisis reciente [28,29], la LRA-AC se asoció significativamente con un estadio de gravedad más elevado, pero con una mortalidad más baja, en comparación con la LRA-AH.

En un sistema sanitario como el nuestro, y con una población frágil como la que atendemos, es de suma importancia que los servicios de Nefrología trabajemos para desarrollar planes de contingencia ante situaciones de crisis que garanticen la continuidad de los cuidados necesarios en la población que atendemos y la generación de nueva información de calidad a través de investigación de calidad para combatir la crisis sanitaria.

Planteamiento del Problema

La pandemia por COVID-19 ha condicionado un estrés adicional a los sistemas de salud de todo el mundo por lo que se requiere generar información para facilitar la planeación de los servicios de salud.

El desarrollo de LRA es un factor predictor de mortalidad en pacientes con COVID-19, sin embargo, no se ha explorado si el pronóstico es distinto entre pacientes que desarrollan LRA durante la hospitalización, y aquellos quienes cursan con LRA desde su ingreso hospitalario.

En este estudio se plantea evaluar esta distinción, generando información sobre mortalidad y los factores asociados tanto a LRA comunitaria como hospitalaria.

Se espera que, con la información generada, se facilite la planeación de atención en los servicios de salud de nuestro país.

Objetivos del Estudio

Objetivo primario:

Determinar la frecuencia y los factores de riesgo para LRA adquirida en la comunidad (LRA-AC) y LRA adquirida en el hospital (LRA-AH) en una cohorte de pacientes con COVID-19, sin evidencia de ERC.

Objetivos Secundarios:

Determinar las características y las variables clínicas y de evolución de los pacientes que requirieron Ingreso a la Unidad Cuidados Intensivos(UCI), de aquellos que fallecieron y finalmente aquellos egresados por muerte o mejoría, y adicionalmente, evaluar indicadores asociados con recuperación de la función renal.

Hipótesis del Estudio

La mortalidad asociada con la LRA hospitalaria será un 10% mayor que la de la LRA adquirida en la comunidad.

Metodología del Estudio

Tipo de estudio:

Estudio de cohorte, observacional, prospectivo y unicéntrico

Lugar de realización:

Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición Salvador Zubirán
Avenida Vasco de Quiroga No.15, Colonia Belisario Domínguez Sección XVI, Delegación Tlalpan C.P.14080, Ciudad de México.

Aspectos éticos

El estudio fue aprobado por los Comités de Ética e Investigación Humana locales (número de referencia NMM-3325-20-20-1) y se llevó a cabo de acuerdo con la Declaración de Helsinki de la Asociación Médica Mundial.

No se obtuvo consentimiento informado debido a la naturaleza observacional del estudio.

Financiamiento:

Este estudio fue realizado con fondos del Departamento de Nefrología y Metabolismo Mineral del Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición Salvador Zubirán.

Población:

Pacientes con diagnóstico de COVID-19 que requirieron hospitalización entre el 16 de marzo del 2020 y el 16 de julio de 2020 y sin evidencia de enfermedad renal crónica previa

Muestra:

Todos los pacientes con diagnóstico de COVID-19 hospitalizados entre marzo y julio de 2020 que cumplen con los criterios de selección que se especifican a continuación.

Criterios de inclusión:

Pacientes mayores de 18 años con diagnóstico de COVID-19 por tomografía axial computarizada y/o PCR positiva para SARS-COV2 y LRA presente al ingreso o que se desarrolló durante la hospitalización.

Criterios de exclusión:

- Pacientes que permanecieron hospitalizados hasta el 16 de julio del 2020.
- Alta voluntaria.
- Pacientes readmitidos posterior al alta
- Pacientes trasladados a otras instituciones en los cuales no fue posible recabar información posterior al traslado.
- Trasplante renal previo.
- Enfermedad renal crónica estadio V de KDIGO (TFGe menor a 15 ml/min y pacientes en terapia sustitutiva renal).

Definición de variables:

La LRA se definió y clasificó según los criterios de KDIGO (*Kidney Disease Improving Global Outcomes*) [27]. La creatinina sérica (sCr) basal se definió como la media de sCr en los 6 meses antes de la hospitalización, o el valor mínimo de sCr durante la hospitalización si los valores anteriores no estaban disponibles [30]. La diuresis en muchos casos, no se tuvo en cuenta para la evaluación de la LRA. La LRA-AC se definió como la presencia de LRA al momento del ingreso o el desarrollo de LRA <48 h después del ingreso al hospital.

La LRA-HA se definió como cualquier LRA documentada más allá de las 48 h del del ingreso hospitalario.

La enfermedad renal crónica (ERC) se definió con base a los criterios de KDIGO para la ERC en estadios 1-5, basándose en haber sido documentada previamente o durante la evaluación de COVID-19.

La tasa de filtración glomerular estimada (TFGe) se calculó utilizando la ecuación basada en género y creatinina sérica de la *Chronic Kidney Disease Collaboration* (CKD-EPI) [31]. La recuperación de la LRA se definió operativamente como una reducción del estadio máximo de LRA, y se refinó aún más por una reducción del nivel de sCr a un nivel del 50% de la sCr máxima durante el internamiento[32]. El índice de comorbilidad de Charlson se utilizó para resumir la información sobre la comorbilidad[33].

Recolección y análisis de datos:

Se elaboró una base de datos prospectiva en Excel donde se registraron los datos demográficos de los pacientes, historia clínica, medicamentos tomados en casa, comorbilidades, hallazgos clínicos, de laboratorio y radiológicos, así como requerimiento de ingreso a la UCI, necesidad de ventilación mecánica invasiva o el uso de vasopresores. En la base se incluyó el examen general de orina (EGO) y los electrolitos urinarios realizados en las 24 horas siguientes a la detección de LRA.

Análisis estadístico:

La distribución de las variables continuas se evaluó mediante la prueba de Kolmogorov-Smirnov. La estadística descriptiva se expresó como mediana (rango intercuartil [IQR]) para las variables continuas y número (%) para las variables categóricas. Las comparaciones entre grupos se realizaron mediante ANOVA no paramétrico con la corrección de Dunnett, o χ^2 , según el caso.

Se utilizó regresión logística para definir los factores asociados con LRA-HA y LRA-CA. La edad, sexo, y todas las variables con un valor de $p < 0.05$ en el análisis bivariado se incluyeron en el modelo multivariado por pasos. Hubo $< 1\%$ de valores perdidos para cualquier variable. En el caso de que faltaran datos, las variables se consideraron mediante imputaciones múltiples. Los modelos finales se evaluaron por la prueba de Hosmer-Lemeshow. Todas las pruebas estadísticas fueron de dos colas, y un valor $p < 0.05$ se consideró estadísticamente significativo.

Todos los análisis se realizaron con el programa SPSS 24.0 (IBM, Armonk, NY, USA) y GraphPad Prism 6.0 (GraphPad Software, San Diego, CA, EE.UU.).

Resultados

Del 16 de marzo al 16 de julio de 2020, 1534 pacientes ingresaron a nuestro centro, de los cuales 1477 fueron diagnosticados con COVID-19. 296 pacientes fueron excluidos, de los cuales 9 contaban trasplante renal previo, 28 estaban en etapa V de enfermedad renal crónica, 139 pacientes se excluyeron por no contar con datos suficientes para el análisis, ya que 126 fueron transferidos a otra institución y 13 fueron egresados por alta voluntaria, 120 pacientes permanecieron hospitalizados a la fecha de termino del estudio y fueron excluidos. Se incluyeron un total de 1170 pacientes para el análisis. Todos los pacientes tuvieron neumonía asociada a COVID-19 que requirió oxígeno suplementario. La media de edad de la cohorte fue de 53 años (IQR 44-64), 730 (62%) pacientes fueron hombres, y 882 (75%) del total de pacientes tuvieron al menos una comorbilidad. Un total de 443 (38%) pacientes requirieron ingreso a UCI, 321 (27%) del total de los ingresados fallecieron, y 849 (73%) fueron dados de alta tras la mejoría. En la figura 1 se muestra un total de 349 (30%) pacientes con diagnóstico de LRA. De ellos, 224 (19%) y 125 (11%) se clasificaron como LRA-AC y LRA-AH, respectivamente.

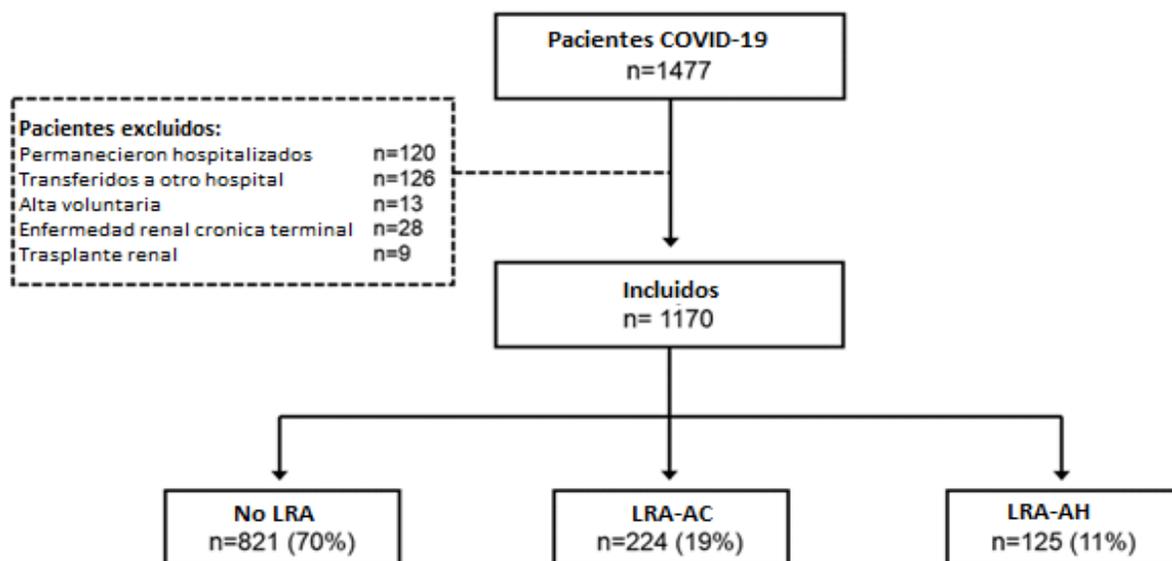


Figura 1. Diagrama de flujo de los pacientes incluidos en el estudio.

Las características de la cohorte al momento de ingreso se resumen en la Tabla 1. Se observaron diferencias en múltiples parámetros entre el grupo de LRA-AC, aquel que en el curso de los siguientes días desarrolló LRA (LRA-AH) y el grupo que no desarrolló LRA a lo largo de su estancia hospitalaria.

Tabla 1. Características de los pacientes al momento de ingreso.

	No LRA(control) n=821	LRA-AC n=224	LRA-AH n=125	P
Edad, años	52 (43-62)	61 (49-71)	50 (43-61)	<0.001
Hombres, <i>n</i> (%)	488 (59)	158 (71)	84 (67)	0.001
Comorbilidades				
Índice de comorbilidad de Charlson	1 (0-2)	2 (1-4)	1 (0-2)	<0.001
Diabetes, <i>n</i> (%)	200 (24)	90 (40)	39 (31)	<0.001
Hipertensión, <i>n</i> (%)	204 (25)	100 (45)	31 (25)	<0.001
Obesidad, <i>n</i> (%)	359 (44)	93 (42)	70 (56)	<0.001
Enfermedad Renal Crónica, <i>n</i> (%)	11 (1)	22 (10)	3 (2)	<0.001
Medicamentos				
IECA, <i>n</i> (%)	158 (19)	75 (34)	26 (21)	<0.001
ARA-II, <i>n</i> (%)	106 (13)	57 (25)	19 (15)	<0.001
Evaluación en urgencias				
Días desde el inicio de los síntomas	8 (6-10)	7 (5-11)	7 (6-9)	0.201
Presión arterial media, <i>mmHg</i>	92 (83-100)	86 (76-97)	90 (81-97)	<0.001
Frecuencia respiratoria, <i>rpm</i>	26 (22-32)	30 (26-38)	30 (24-36)	<0.001
Saturación de oxígeno, %	86 (78-89)	78 (59-85)	80 (64-86)	<0.001
Laboratorios al ingreso o al momento de la LRA				
Leucocitos, $\times 10^3/mm^3$	7.80 (5.70-10.4)	10.4 (7.6-15.0)	9.40 (6.85-12.9)	<0.001
Neutrófilos, $\times 10^3/mm^3$	6.26 (4.33-8.84)	8.91 (6.44-13.4)	8.09 (5.62-11.4)	<0.001
Linfocitos, $\times 10^3/mm^3$	0.81 (0.56-1.08)	0.62 (0.43-0.88)	0.75 (0.54-0.99)	<0.001
Índice N/L	7.64 (4.58-13.4)	15.3 (8.43-24.4)	10.7 (7.41-14.9)	<0.001
Hemoglobina, <i>g/dL</i>	15.4 (14.3-16.4)	15.0 (13.6-16.3)	15.2 (13.9-16.5)	0.025
Plaquetas, $\times 10^3/mm^3$	229 (183-298)	229 (181-305)	212 (173-276)	0.126
Glucosa, <i>mg/dL</i>	118 (103-150)	160 (116-235)	140 (113-221)	<0.001
Creatinina, <i>mg/dL</i>	0.87 (0.73-1.01)	1.52 (1.25-2.01)	1.0 (0.8-1.2)	<0.001
Albumina, <i>g/dL</i>	3.8 (3.4-4.1)	3.4 (3.1-3.7)	3.5 (3.3-3.9)	<0.001
Creatina quinasa, <i>U/L</i>	92 (53-179)	118 (63-276)	119 (68-245)	<0.001
Lactato deshidrogenasa, <i>U/L</i>	353 (280-454)	467 (337-629)	447 (338-545)	<0.001
Proteína C reactiva, <i>mg/dL</i>	13.5 (6.2-20.3)	20.2 (13.8-29.5)	18.4 (12.5-24.8)	<0.001
Ferritina, <i>ng/mL</i>	527 (275-962)	766 (406-1326)	698 (409-1069)	<0.001
Dímero-D, <i>ng/mL</i>	788 (476-1188)	1120 (718-2502)	729 (525-1307)	<0.001
Fibrinógeno, <i>mg/dL</i>	653 (490-785)	706 (557-866)	697 (548-832)	<0.001
Troponina I > límite de referencia	79 (10)	82 (37)	35 (28)	<0.001
PaO ₂ /FiO ₂ ratio	238 (170-283)	159 (100-236)	171 (110-254)	<0.001
SaO ₂ /FiO ₂ ratio	318 (232-419)	191 (150-316)	236 (153-345)	<0.001
Índices de gravedad al ingreso				
NEWS-2	7 (5-8)	8 (7-9)	8 (6-9)	<0.001
SOFA	2 (2-3)	4 (3-5)	3 (2-4)	<0.001
COVID-GRAM, ICU probabilidad %	22 (12-39)	52 (32-74)	33 (19-53)	<0.001
ABC-GOALS, ICU probabilidad, %	35 (23-40)	53 (35-81)	40 (35-64)	<0.001

* Las variables cuantitativas se expresan como mediana (rango intercuartilar). Los valores de p corresponden a la comparación entre LRA-AH Y LRA AH.

Tabla 2. Características de los pacientes al momento del diagnóstico de LRA.

	LRA-AC n=224	LRA-AH n=125	p
Demográficos			
Edad, años	61 (49-71)	50 (43-61)	<0.001
Hombres, n (%)	158 (71)	84 (67)	0.001
Comorbilidades			
Índice de comorbilidad de Charlson	2 (1-4)	1 (0-2)	<0.001
Diabetes, n (%)	90 (40)	39 (31)	<0.001
Hipertensión, n (%)	100 (45)	31 (25)	<0.001
Obesidad, n (%)	93 (42)	70 (56)	<0.001
Enfermedad Renal Crónica, n (%)	22 (10)	3 (2)	<0.001
Medicamentos			
IECA, n (%)	75 (34)	26 (21)	<0.001
ARA-II, n (%)	57 (25)	19 (15)	<0.001
Evaluación en urgencias			
Días desde el inicio de los síntomas	7 (5-11)	7 (6-9)	0.201
Presión arterial media, mmHg	86 (76-97)	90 (81-97)	<0.001
Saturación de oxígeno, %	78 (59-85)	80 (64-86)	<0.001
Leucocitos x 10 ³ /mm ³	10.4 (7.6-15.0)	10.1 (8.00-13.0)	<0.001
Índice N/L	15.3 (8.43-24.4)	8.42 (5.18-12.7)	<0.001
Hemoglobina, g/dL	15.0 (13.6-16.3)	13.1 (11.7-14.8)	0.025
Plaquetas, x10 ³ /mm ³	229 (181-305)	273 (212-393)	0.126
Glucosa, mg/dL	160 (116-235)	132 (101-176)	<0.001
Creatinina, mg/dL	1.52 (1.25-2.01)	1.40 (1.11-2.12)	<0.001
Creatina quinasa, U/L	118 (63-276)	250 (76-802)	<0.001
Lactato deshidrogenasa, U/L	467 (337-629)	428 (318-548)	<0.001
Proteína C reactiva, mg/dL	20.2 (13.8-29.5)	19.5 (7.8-30.1)	<0.001
Ferritina, ng/mL	766 (406-1326)	890 (508-1387)	<0.001
Dímero-D, ng/mL	1120 (718-2502)	2398 (1087-5451)	<0.001
Troponina I > ULN	82 (37)	NA	<0.001
PaO ₂ /FiO ₂	159 (100-236)	131 (91-166)	<0.001
SaO ₂ /FiO ₂	191 (150-316)	162 (126-219)	<0.001
SOFA	4 (3-5)	7 (6-9)	<0.001
Lesión renal aguda			
Estadio 1, n (%)	134 (60)	47 (38)	<0.001
Estadio 2, n (%)	50 (22)	30 (24)	<0.001
Estadio 3, n (%)	40 (18)	48 (38)	<0.001
Días desde el ingreso	0 (0-0)	4 (2-8)	<0.001
Días desde inicio de síntomas	7 (5-11)	13 (9-19)	<0.001
Terapia de reemplazo renal, n (%)	16 (7)	34 (27)	<0.001
Intubación previa a LRA, n (%)	-	109 (87)	-
Intubados, cualquier momento n (%)	66 (30)	110 (88)	<0.001
Vasopresor antes de LRA, n (%)	-	110 (88)	-
LRA resuelta, n (%)	167 (75)	74 (59)	<0.001
Ubicación del paciente			
Sala general, n (%)	82 (37)	8 (6)	<0.001
UCI, n (%)	142 (63)	117 (94)	<0.001
Desenlaces			
Alta n (%)	105 (47)	62 (50)	<0.001
Duración de la hospitalización, días	10 (7-19)	26 (19-33)	<0.001
Muerte, n (%)	119 (53)	63 (50)	<0.001
Días del ingreso a la muerte	4 (2-8)	9 (5-17)	<0.001

* Las variables cuantitativas se expresan como mediana (rango intercuartilar). Los valores de p corresponden a la comparación entre LRA-AH Y LRA AH.

En la primera columna de la tabla 2 se muestran los datos de la población que al llegar al hospital tenía LRA-AC, en la segunda columna se muestran las variables del grupo que desarrolló lesión renal aguda en el curso de su internamiento (LRA-AH) y en momento en que se realizó dicho diagnóstico.

Lesión renal aguda adquirida en la comunidad

Entre los 224 (19%) pacientes con LRA-AC desde su ingreso, la LRA se clasificó como estadio 1, estadio 2 y estadio 3 en 134 (60%), 50 (22%) y 40 (18%) de los casos, respectivamente. En comparación con los pacientes con LRA-AH, los pacientes con LRA-AC tenían mayor edad (61 años [IQR 49-70] vs 50 años [IQR 43-61]), un mayor número de comorbilidades (diabetes [41% vs 30%], hipertensión [44 frente al 26%], ERC [10 vs. 3%]), mayor índice de comorbilidad de Charlson (2 puntos [RIC 1-4] vs 1 punto [RIC 0-2]), y acudieron al servicio de urgencias con parámetros de enfermedad por COVID-19 más graves, incluida la relación PaO₂/FiO₂ (159 mmHg [RIC 100-236] vs 170 mmHg [RIC 108-252]), proteína C reactiva de alta sensibilidad (20.2 mg/dl [RIC 13.8-29.3] vs 18.4 mg/dL [RIC 12.5-25.0]), dímero D (111 ng/mL [RIC 718-2.418] vs. 732 ng/mL [RIC 532-1.427]), índice neutrófilos/linfocitos (15.3 [RIC 8.4-24.4] vs. 10.9 [RIC 7.4-15.0]), puntuación SOFA (4 puntos [RIC 3-5] vs. 3 puntos [RIC 2-4]), y una mayor probabilidad de ingreso a la UCI estimada por la puntuación ABC-GOALS[24] (53% [RIC 35-81] vs. 40% [RIC 35-64]).

Tabla 3. Examen general de orina y electrolitos urinarios en pacientes con COVID-19.

	No LRA n=158	LRA-AC n=118	LRA-AH n=87	p
Examen general de orina				
Gravedad específica	1.020 (1.015-1.027)	1.018 (1.015-1.024)	1.018 (1.014-1.025)	0.380
Proteinuria (tira reactiva)				0.232
Negativa	44 (28)	24 (21)	32 (36)	
1+	58 (37)	45 (39)	26 (29)	
2+	47 (30)	40 (35)	29 (32)	
3+	9 (6)	6 (5)	3 (3)	
Hematuria (tira reactiva)				
Negativa	102 (65)	53 (46)	36 (40)	<0.001

1+	35 (22)	28 (24)	19 (21)	
2+	12 (8)	23 (20)	20 (22)	
3+	9 (6)	11 (10)	13 (14)	
Leucocituria, <i>n</i> (%)	48 (30)	52 (45)	57 (63)	<0.001
Hematuria (sedimento), <i>n</i> (%)	33 (21)	32 (28)	52 (58)	<0.001
Electrolitos urinarios				
Sodio urinario, <i>mmol/L</i>	28 (15-46)	27 (16-43)	22 (12-44)	0.532
U _{Na} <20 <i>mmol/L</i> , <i>n</i> (%)	24 (37)	34 (43)	36 (32)	0.555
U _{Na} 20-40 <i>mmol/L</i> , <i>n</i> (%)	20 (31)	21 (27)	82 (32)	
U _{Na} >40 <i>mmol/L</i> , <i>n</i> (%)	21 (32)	24 (30)	61 (32)	
FE sodio, %	0.17 (0.08-0.45)	0.30 (0.12-0.62)	0.22 (0.14-0.62)	0.046
FE _{Na} <0.5%, <i>n</i> (%)	45 (78)	53 (71)	75 (71)	0.021
FE _{Na} 0.5-1.0%, <i>n</i> (%)	9 (16)	13 (17)	10 (9)	
FE _{Na} 1.0-2.0%, <i>n</i> (%)	4 (7)	2 (3)	14 (13)	
FE _{Na} >2%, <i>n</i> (%)	0 (0)	7 (9)	7 (7)	

Un total de 118 (53%) de los casos de LRA-AC tuvieron disponible el examen general de orina y los electrolitos urinarios en las 24 horas tras el episodio de LRA. Como se muestra en la Tabla 3, la excreción fraccional de sodio (FENa) fue <0.5% en 75 (71%) casos, y se observaron alteraciones urinarias como hematuria y proteinuria $\geq 2+$ en 33 (28%) y 46 (39%) pacientes, respectivamente. Al excluir a los pacientes con evidencia de enfermedad renal crónica previa, la hematuria microscópica ($n = 30/102$, 29%) y la proteinuria ≥ 2 ($n = 37/102$, 36%) fueron hallazgos frecuentes en LRA-AC.

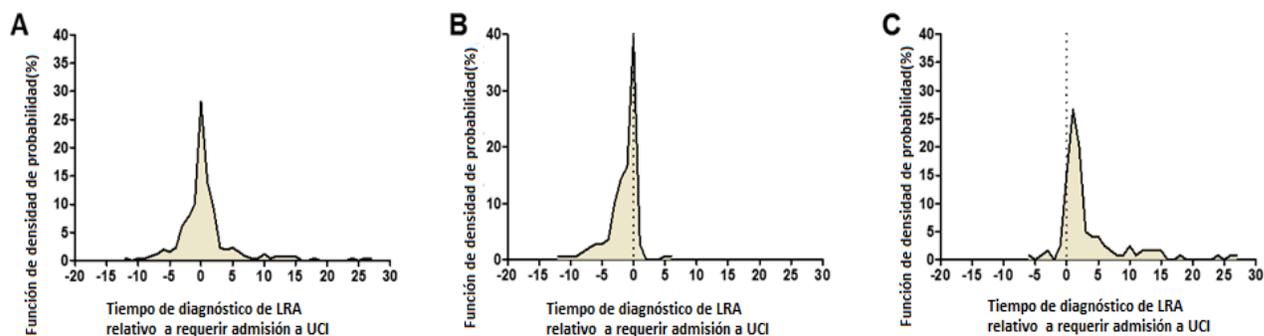


Figura 2. Tiempo de ingreso a UCI en relación al diagnóstico de LRA A) Todos los pacientes con LRA B) LRA-AC, C) LRA-AH.

Entre los pacientes con LRA-AC, un mayor número de pacientes requirió ingreso a la UCI en comparación con los pacientes sin LRA (142 [63%] vs. 184 [22%]). De estos pacientes con LRA-AC, 115 (81%) requirieron ingreso a UCI en las 72 h siguientes a la detección de LRA.

El tratamiento sustitutivo de la función renal (TSR) fue necesario en 16 casos (7.1%). De estos casos, 3 (19%) fallecieron y 13 (81%) evolucionaron favorablemente y fueron dados de alta. En el momento del alta, 5/13 (38%) pacientes continuaron con TSR, y 8/13 (62%) recuperaron función renal. Las principales indicaciones de la TSR fueron el manejo del volumen (63%), hipercalemia (25%) y acidosis metabólica (12%).

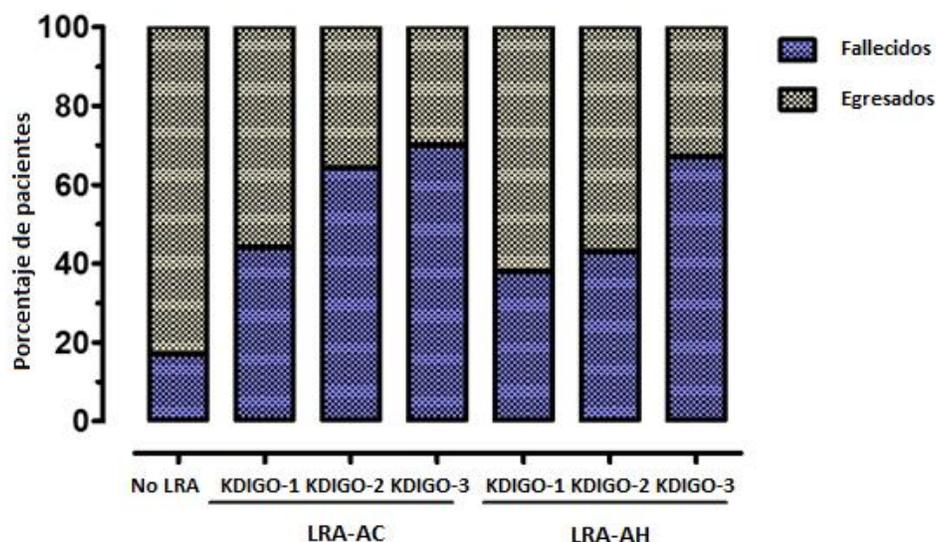


Figura 3. Desenlaces por estadio de LRA .

En 167 (75%) pacientes, con LRA-AC, el episodio de LRA se había resuelto en el último seguimiento; sin embargo, la mortalidad incrementó a mayor estadio de LRA y fue mayor en comparación con los pacientes sin LRA .

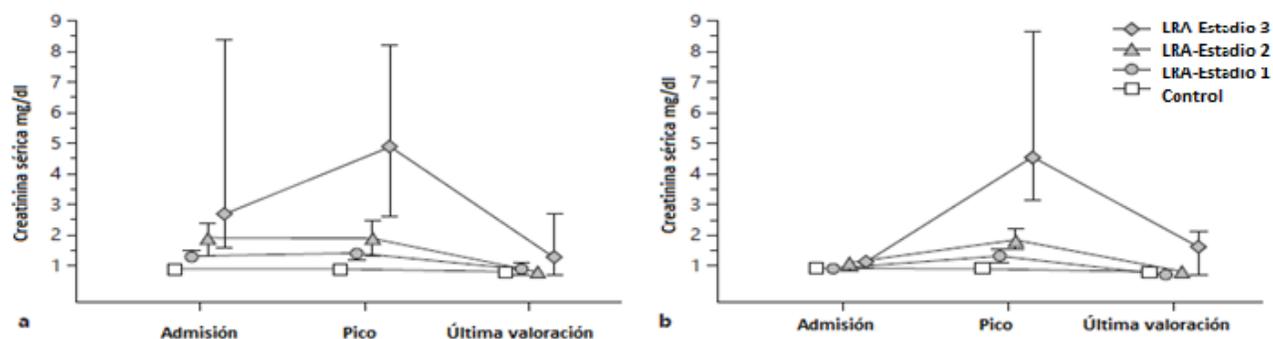


Figura 4. Creatinina a la admisión, pico y última valoración en sobrevivientes a) LRA-AC, b) LRA-AH.

Entre los pacientes dados de alta, los que experimentaron estadio 3 de LRA tuvieron una tendencia de sCr más alta al egreso ($p = 0.096$) (1.3 mg/dL, RIC 0.7-2.7) que los pacientes

con estadio 1 (0.9 mg/dL, RIC 0.7-1.1) o estadio 2 (0.8 mg/dL, RIC 0.6-0.9, sin embargo esta diferencia no fue estadísticamente significativa.

Análisis de factores asociados a lesión renal aguda adquirida en la comunidad

Varios factores se asociaron a LRA-AC en el análisis de regresión logística bivariado (Tabla 4). En el análisis multivariado, el índice de comorbilidad de Charlson (OR 1.16, IC del 95% 1.02-1.32), antecedente de ERC (OR 4.17, IC del 95% 1.53-11.3), y el diagnóstico previo de hipertensión (OR 1.55, IC del 95% 1.01-2.36) se asociaron con el LRA-AC. Además, varios biomarcadores de gravedad de COVID-19 al momento del ingreso se asociaron con LRA-AC, incluyendo una mayor puntuación de SOFA (OR 2.19, IC del 95% 1.87-2.57), niveles de glucosa (OR 1.04, IC del 95% 1.03-1.06), incremento de creatina fosfoquinasa (OR 1.06, IC del 95% 1.01-1.12), proteína C reactiva elevada (OR 1.04, IC del 95% 1.02-1.06) y niveles séricos de troponina I por encima del nivel superior de referencia (OR 1.91, IC del 95% 1.20-3.05) (Tabla 4).

Tabla 4. Factores asociados a la lesión renal aguda adquirida en la comunidad y en el hospital.

	Bivariado		Multivariado	
	OR (95% CI)	Valor p	HR (95% CI)	Valor p
LRA adquirida en la comunidad				
Índice de comorbilidad de Charlson , <i>por punto</i>	1.47 (1.34-1.61)	<0.001	1.16 (1.02-1.32)	0.020
Enfermedad renal Crónica , <i>vs. no</i>	8.02 (3.83-16.8)	<0.001	4.17 (1.53-11.3)	0.005
Hipertensión, <i>vs. no</i>	2.44 (1.79-3.32)	<0.001	1.55 (1.01-2.36)	0.043
Puntaje SOFA , <i>por punto</i>	2.71 (2.34-3.14)	<0.001	2.19 (1.87-2.57)	<0.001
Glucosa al ingreso, <i>por 10mg/dL</i>	1.07 (1.05-1.08)	<0.001	1.04 (1.03-1.06)	<0.001
Creatina quinase, <i>por 10U/dL</i>	1.05 (1.02-1.09)	0.005	1.06 (1.01-1.12)	0.021
Proteína C Reactiva, <i>por mg/dL</i>	1.08 (1.06-1.09)	<0.001	1.04 (1.02-1.06)	<0.001
Troponina I > ULN, <i>vs. no</i>	5.41 (3.78-7.75)	<0.001	1.91 (1.20-3.05)	0.006
LRA adquirida en el hospital				
Índice de masa corporal, <i>por kg/m²</i>	1.07 (1.04-1.10)	<0.001	1.04 (0.99-1.09)	0.053
Glucosa al ingreso, <i>por 10mg/dL</i>	1.05 (1.03-1.07)	<0.001	1.05 (1.02-1.08)	0.002
Troponina I >LSR, <i>vs. no</i>	3.61 (2.29-5.69)	<0.001	1.95 (1.01-3.83)	0.046
Intubación, <i>vs. no</i>	77.5 (42.9-140)	<0.001	68.2 (37.1-126)	<0.001

Lesión renal aguda adquirida en el hospital

Se observó LRA-AH en 125 (11%) pacientes. La LRA-AH clasificó como grado 1, 2, y 3 en 47 (38%), 30 (24%) y 48 (38%) pacientes, respectivamente. A diferencia de lo observado en los pacientes con LRA-AC, aquellos que presentaron LRA-AH tenían ciertos factores en común al ingreso en comparación con los pacientes que no desarrollaron LRA durante el curso de la enfermedad como una edad similar, índice de comorbilidad de Charlson, prevalencia de ERC o uso previo de bloqueadores de los receptores de la angiotensina.

En comparación con el grupo sin LRA, los pacientes con LRA-AH tenían mayor prevalencia de obesidad y parámetros de gravedad de la enfermedad más elevados al momento del ingreso, como la puntuación de SOFA, relación neutrófilos/linfocitos, glucosa sérica, deshidrogenasa láctica, proteína C reactiva, troponina I, dímero D y relación PaO₂/FiO₂. En el momento del diagnóstico de LRA, los parámetros inflamatorios y las puntuaciones de gravedad fueron mayores en los pacientes con LRA-AH en comparación con los LRA-AC. Estos parámetros incluyeron una mayor puntuación SOFA, mayor índice N/L, menor número de linfocitos, glucosa sérica elevada, creatina quinasa y dímero D incrementados, menor índice PaO₂/FiO₂ (Tabla 1).

En comparación con los pacientes con LRA-AC, las muestras de EGO realizadas para evaluar LRA en pacientes con LRA-AH tuvieron una mayor prevalencia de hematuria (59 vs 28%), pero proporciones similares de proteinuria >2+ (34 vs 41%) y FENa <0,5% (71 vs 71%) (Tabla 3).

Al momento del diagnóstico de LRA-AH, 109/125 (87%) pacientes ya estaban en ventilación mecánica invasiva y 110/125 (88%) recibiendo tratamiento vasopresor. La LRA-AH se desarrolló durante las 72 horas siguientes a la intubación en 78 (67%) pacientes (Figura 2). Treinta y cuatro (27%) pacientes con LRA-AH requirieron tratamiento sustitutivo de la función renal (TSR). Las principales indicaciones para la TSR fueron el manejo del volumen (88%) e hipercalcemia (12%). 18 (53%) pacientes fallecieron y 16 (47%) fueron dados de alta. Al momento del alta, 15/16 (94%) pacientes recuperaron función renal lo suficiente para

suspender la TSR, y 1/16 (6%) continuó TSR. En el grupo de LRA-AH, 74 (59%) pacientes resolvieron la LRA en la última valoración. Entre los pacientes dados de alta de hospitalización, la creatinina sérica al alta fue significativamente mayor ($p=0.008$) en los pacientes que experimentaron una LRA estadio 3 (1.6 mg/dL, RIC 0.7-2.1) que en los pacientes con LRA estadio 1 (0.7 mg/dL, RIC 0.6-0.8) o estadio 2 (0.8 mg/dL, RIC 0.6-0.9) y que en pacientes sin LRA (0.8 mg/dL, RIC 0.7-0.9) (Figura 4). La mortalidad aumentó en cada fase progresiva de LRA-AH, pero no fue diferente de la del grupo de LRA-AC (Figura 3).

Factores asociados al desarrollo de LRA-AH

Cuando se comparó la LRA-AH con la LRA-AC, el índice de comorbilidad de Charlson, la edad, el antecedente de ERC y el diagnóstico previo de hipertensión no resultaron significativos en el análisis de regresión logística bivariado. En el análisis multivariado, la intubación (OR 68.2, IC al 95% 37.1-126), los niveles de troponina I cardíaca por encima del límite superior de referencia (OR 1.95, IC al 95% 1.01-3.83) y mayor glucemia al ingreso (OR 1.05, IC al 95% 1.02-1.08) se asociaron de forma independiente con el desarrollo de LRA-AH (Tabla 4).

Discusión

A medida que la pandemia de COVID-19 evoluciona, se hace más claro que la LRA es un evento común en los pacientes hospitalizados por COVID-19. En este estudio, observamos que tanto la LRA-AC como la LRA-AH son fuertes indicadores de COVID-19 grave y se asocian a tasas de mortalidad superiores al 50%. No obstante, se observaron claras diferencias entre LRA-AC Y LRA-AH [1]. La proporción de LRA-AC fue casi el doble, aunque menos grave, que LA LRA-AH (19 vs 11%) [2]. LA LRA-AC se produjo en pacientes con menor "reserva renal" y una alta susceptibilidad a agresiones agudas, ya que se observó con mayor frecuencia en pacientes de edad avanzada, y comorbilidades como diabetes, ERC e hipertensión [4]. La LRA-AH se desarrolló con mayor frecuencia en pacientes más jóvenes y sin comorbilidades, apareció súbitamente como una LRA de estadio 3 en la mitad de los casos tras 2-8 días de hospitalización, y se acompañó de una falla orgánica grave evaluada por la puntuación SOFA, a menudo con neumonía grave que requirió ventilación mecánica invasiva [5]. Ambas clases de LRA se produjeron con una intensa respuesta inflamatoria y cerca del ingreso a la UCI.

La LRA se produce en el 8.4-46% de los pacientes con COVID-19, con una incidencia de hasta el 75% en los pacientes ingresados a la UCI [11-15]. Sin embargo, la incidencia exacta de la LRA asociada a COVID-19 es imprecisa e inconstante, ya que depende de la gravedad de la enfermedad, el diseño del estudio, la población seleccionada y del lugar en el que se produzca la LRA (e.g. UCI, salas del hospital general y clínica ambulatoria).

En muchos estudios epidemiológicos, la incidencia global de LRA-AC no asociada a COVID-19 parece estar aumentando, especialmente en poblaciones de edad avanzada con comorbilidades crónicas [35,36]. En un informe reciente, la incidencia de LRA-AC en comparación con LRA-AH en pacientes con COVID-19 se estimó en una proporción de entre 2:1 y 3:1 [12,37], similar a nuestros resultados. Proponemos que la categorización de LRA-AC y LRA-AH puede ser útil para comprender las tasas variables de LRA reportadas en COVID-19.

Es ampliamente conocido que el desarrollo de LRA se asocia a un mayor riesgo de mortalidad, con tasas de hasta el 40-50% en pacientes con síndrome de distrés respiratorio agudo no asociado a COVID-19 [38,39]. Particularmente, la LRA asociada a COVID-19 se ha relacionado con una mayor duración de la ventilación mecánica invasiva, estancia hospitalaria y un incremento en la mortalidad [15]. La conveniencia de categorizar la LRA en LRA-AC y LRA-HA ha sido cuestionada, dado que se asocian supuestamente con secuelas a largo plazo y mortalidad similares [40,41]. Sin embargo, dos metaanálisis sugieren que la LRA-AC tiene un mejor pronóstico que la LRA-AH, con una menor incidencia de oliguria, menor riesgo de ingreso en UCI y una estancia hospitalaria más corta [12, 42].

En esta cohorte, observamos que los pacientes con LRA-AH tuvieron una estancia hospitalaria cuatro veces más larga, una mayor necesidad de hospitalización, una mayor necesidad de TSR, y una menor proporción de recuperación de la función renal. Además, tanto la LRA-ACI como la LRA-AH se asociaron con tasas de mortalidad similares. Una cohorte española reciente de pacientes de COVID-19 [43] informó del mismo hallazgo. Nuestra hipótesis es que los pacientes de mayor edad y mayor carga de comorbilidades desarrollan de manera más temprana la lesión renal, pero también son más propensos a morir más rápidamente a causa de COVID-19 grave. A la inversa, los pacientes más jóvenes, con menos comorbilidades y mayor resistencia, pueden sobrevivir más tiempo y desarrollar una LRA grave una vez que se establece una afección multiorgánica grave. También es posible que el tratamiento y el apoyo invasivo hayan sido limitados en una proporción de pacientes con LRA-AC debido a sus condiciones médicas previas o a la limitada disponibilidad de camas en el área de cuidados críticos.

Varios parámetros que reflejan la inflamación inducida por COVID-19 se han asociado con valor pronóstico. Estos parámetros incluyen los niveles séricos de proteína C reactiva, lactato deshidrogenasa, ferritina, procalcitonina, una relación elevada de neutrófilos sobre linfocitos, junto con biomarcadores específicos de daño orgánico, como la troponina I específica del corazón o biomarcadores de oxigenación [44, 45]. Todos estos parámetros,

junto con puntuaciones altas de SOFA se observaron con frecuencia en ambas formas de LRA. En los pacientes con LRA-AC, estos parámetros estaban elevados desde el ingreso, mientras que en los pacientes con LRA-HA, estos parámetros aumentaron desde el ingreso hasta el momento de desarrollo de la LRA.

Como se encontró aquí y en otros estudios [12,13], el principal factor asociado a la LRA-AH en COVID-19 es la necesidad de intubación y ventilación mecánica. El síndrome de distrés respiratorio agudo puede inducir LRA a través de varios mecanismos, entre los cuales uno importante es la producción de citoquinas inflamatorias, como la interleucina-6 [46,47]. En una revisión sistemática y un metaanálisis, Van Den Akker *et al.* [48] descubrieron que la razón de momios combinada para la LRA en pacientes con ventilación mecánica era de 3.16. Además, el desarrollo de LRA también empeora la lesión pulmonar al perpetuar un entorno inflamatorio, promoviendo la disfunción inmunológica y la sobrecarga de líquidos, entre otros mecanismos [49].

La etiología precisa de la LRA en nuestra cohorte no pudo ser dilucidada por completo y, dada la diversidad de presentaciones, probablemente sea diversa y, en muchos casos, multifactorial. La sepsis y la inestabilidad hemodinámica pueden tener un papel predominante en los casos de LRA-AH, dado que el 80% de los pacientes con LRA-AH estaban con vasopresores al momento del diagnóstico de LRA. La disfunción microcirculatoria en sepsis debido a la liberación local y sistémica de citocinas proinflamatorias como la IL-6 y el TNF- α , pueden inducir cambios hemodinámicos intrarrenales, incluida la vasoconstricción de la arteriola aferente [50-52].

En un estudio previo, el 65% de los episodios de LRA asociado a COVID-19 con vasopresores, la etiología se atribuyó a una lesión tubular aguda [12]. En los reportes de estudios con biopsias renales, casi todos los pacientes han tenido un grado variable de lesión tubular aguda, y entre 40-61% de ellos recibieron vasopresores. Interesantemente, encontramos una FENa inferior al 1% al diagnóstico de LRA en el 88 y el 80% de los pacientes con LRA-AC y LRA-AH, respectivamente, lo que sugiere una hipoperfusión glomerular y una absorción tubular de sodio al menos parcialmente conservada, sin una lesión tubular aguda completa.

Estos resultados contrastan con una prevalencia de FENa <1% de 38% reportada en un estudio previo en pacientes de COVID-19 [13].

Además del daño tubular comúnmente descrito en pacientes en estado crítico, otros mecanismos pueden contribuir al daño renal, como la nefritis inflamatoria [53,54], la microtrombosis vascular [55] o la glomerulopatía subclínica, entre otros. Como se informó aquí y en otros estudios, la hematuria y la proteinuria en la tira reactiva son frecuentes en los pacientes con COVID-19. Una proteinuria >2+ se observó en el 41 y el 34% de los pacientes con LRA-AC y LRA-AH, respectivamente. Estos porcentajes de proteinuria se mantuvieron similares tras excluir los casos de ERC y fueron similares a la prevalencia del 39-44% en series anteriores [12,56]. La proteinuria se hipotetiza como secundaria a la fuga capilar y/o a la disminución en la recaptación tubular proximal [57], aunque no pudimos descartar un origen glomerular. La hematuria también es frecuente, con una prevalencia de 28 y 59% observada en LRA-AC y LRA-AH respectivamente. Cheng *et al.*[56] observaron un porcentaje comparable de hematuria del 37%. Probablemente será necesario realizar más biopsias renales, incluso en el periodo postmortem, para evaluar si la hematuria es un marcador de COVID-19 más grave o si indica un subgrupo de pacientes con daño directo al tejido renal por el SARS-CoV-2.

Limitaciones del estudio

Incluso cuando los datos fueron recogidos de forma prospectiva, no pudimos registrar los diagnósticos específicos de los consultores de nefrología. El análisis del sedimento urinario se basó en el análisis automatizado y no en la evaluación visual del nefrólogo. La LRA se definió y clasificó por criterios de sCr, ya que no se disponía de información sobre la diuresis, por lo que es probable que la prevalencia de LRA sea mayor en nuestra población. Los datos sobre el tratamiento no se incluyeron en los análisis, ya que la mayoría de los pacientes se incluyeron en ensayos clínicos ciegos y aleatorizados.

Conclusión

La LRA-AC como la LRA-AH predicen un pronóstico adverso en los pacientes de COVID-19. La LRA-AC se asoció con una mayor carga de comorbilidades (incluyendo la enfermedad renal crónica y la hipertensión) y a una mayor gravedad de enfermedad por COVID-19, mientras que la LRA-AH se asoció a pacientes más jóvenes con presencia de enfermedad multiorgánica grave e insuficiencia respiratoria.

Referencias

1. Coronaviridae Study Group of the International Committee on Taxonomy of Viruses. The species Severe acute respiratory syndrome-related coronavirus: classifying 2019-nCoV and naming it SARS-CoV-2. *Nat Microbiol.* 2020 Apr;5(4):536-544.
2. Helmy YA, Fawzy M, Elasad A, Sobieh A, Kenney SP, Shehata AA: The COVID-19 Pandemic: A Comprehensive Review of Taxonomy, Genetics, Epidemiology, Diagnosis, Treatment, and Control. *J Clin Med* 9: 1225, 2020
3. World Health Organization. Director-General's remarks at the media briefing on 2019-nCoV on 11 February 2020. <http://www.who.int/dg/speeches/detail/who-director-general-s-remarks-at-the-media-briefing-on-2019-ncov-on-11-february-2020>
4. Yang X, Yu Y, Xu J, Shu H, Xia J, Liu H, Wu Y, Zhang L, Yu Z, Fang M, Yu T, Wang Y, Pan S, Zou X, Yuan S, Shang Y. Clinical course and outcomes of critically ill patients with SARS-CoV-2 pneumonia in Wuhan, China: a single-centered, retrospective, observational study. *Lancet Respir Med.* 2020 May;8(5):475-481.
5. Guan W, Ni Z, Hu Y, et al. Clinical characteristics of coronavirus disease 2019 in China. *N Engl J Med* 2020;382:1708-1720.
6. CDC COVID-19 Response Team. Severe outcomes among patients with coronavirus disease 2019 (COVID-19) — United States, February 12–March 16, 2020. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 2020;69:343-346.
7. Klok FA, Kruip MJHA, van der Meer NJM, Arbous MS, Gommers DAMPJ, Kant KM, Kaptein FHJ, van Paassen J, Stals MAM, Huisman MV, Endeman H. Incidence of thrombotic complications in critically ill ICU patients with COVID-19. *Thromb Res.* 2020 Jul;191:145-147
8. Mehta P, McAuley DF, Brown M, Sanchez E, Tattersall RS, Manson JJ; HLH Across Speciality Collaboration, UK. COVID-19: consider cytokine storm syndromes and immunosuppression. *Lancet.* 2020 Mar 28;395(10229):1033-1034.
9. Shi S, Qin M, Shen B, Cai Y, Liu T, Yang F, Gong W, Liu X, Liang J, Zhao Q, Huang H, Yang B, Huang C. Association of Cardiac Injury With Mortality in Hospitalized Patients With COVID-19 in Wuhan, China. *JAMA Cardiol.* 2020 Jul 1;5(7):802-810.
10. Batlle D, Soler MJ, Sparks MA, Hiremath S, South AM, Welling PA, Swaminathan S; COVID-19 and ACE2 in Cardiovascular, Lung, and Kidney Working Group. Acute Kidney Injury in COVID-19: Emerging Evidence of a Distinct Pathophysiology. *J Am Soc Nephrol.* 2020 Jul;31(7):1380-1383.

11. Pei G, Zhang Z, Peng J, Liu L, Zhang C, Yu C, Ma Z, Huang Y, Liu W, Yao Y, Zeng R, Xu G. Renal Involvement and Early Prognosis in Patients with COVID-19 Pneumonia. *J Am Soc Nephrol*. 2020 Jun;31(6):1157-1165. doi: 10.1681/ASN.2020030276.
12. Mohamed MMB, Lukitsch I, Torres-Ortiz AE, Walker JB, Varghese V, Hernandez-Arroyo CF, Alqudsi M, LeDoux JR, Velez JCQ: Acute Kidney Injury Associated with Coronavirus Disease 2019 in Urban New Orleans. *Kidney360* 1: 614–622, 2020
13. Hirsch JS, Ng JH, Ross DW, Sharma P, Shah HH, Barnett RL, Hazzan AD, Fishbane S, Jhaveri KD, Abate M, Andrade HP, Barnett RL, Bellucci A, Bhaskaran MC, Corona AG, Chang BF, Finger M, Fishbane S, Gitman M, Halinski C, Hasan S, Hazzan AD, Hirsch JS, Hong S, Jhaveri KD, Khanin Y, Kuan A, Madireddy V, Malieckal D, Muzib A, Nair G, Nair V., Ng JH, Parikh R, Ross DW, Sakhiya V, Sachdeva M, Schwarz R, Shah HH, Sharma P, Singhal PC, Uppal NN, Wanchoo R, Bessy Suyin Flores Chang, Ng JH: Acute kidney injury in patients hospitalized with COVID-19. *Kidney Int* 98: 209–218, 2020
14. Fisher M, Neugarten J, Bellin E, Yunes M, Stahl L, Johns TS, Abramowitz MK, Levy R, Kumar N, Mokrzycki MH, Coco M, Dominguez M, Prudhvi K, Golestaneh L: AKI in Hospitalized Patients with and without COVID-19: A Comparison Study. *J Am Soc Nephrol* ASN.2020040509, 2020
15. Fominskiy EV, Scandroglio AM, Monti G, Calabrò MG, Landoni G, Dell'Acqua A, Beretta L, Moizo E, Ravizza A, Monaco F, Campochiaro C, Pieri M, Azzolini ML, Borghi G, Crivellari M, Conte C, Mattioli C, Silvani P, Mucci M, Turi S, Tentori S, Baiardo Redaelli M, Sartorelli M, Angelillo P, Belletti A, Nardelli P, Nisi FG, Valsecchi G, Barberio C, Ciceri F, Serpa Neto A, Dagna L, Bellomo R, Zangrillo A: Prevalence, Characteristics, Risk Factors, and Outcomes of Invasively Ventilated COVID-19 Patients with Acute Kidney Injury and Renal Replacement Therapy. *Blood Purif* 1–8, 2020
16. Li W, Moore MJ, Vasilieva N, Sui J, Wong SK, Berne MA, Somasundaran M, Sullivan JL, Luzuriaga K, Greenough TC, Choe H, Farzan M: Angiotensin-converting enzyme 2 is a functional receptor for the SARS coronavirus. *Nature* 426: 450–454, 2003
17. Diao B, Wang C, Wang R, Feng Z, Tang Y, Wang H, Wang C, Liu L, Liu Y, Liu Y, Wang G, Yuan Z, Rne L, Wu Y, Cheng Y: Human Kidney is a Target for Novel Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2 (SARS-CoV-2) Infection. [www.medrxiv.org](https://doi.org/10.1101/2020.03.04.20031120) 2020, <https://doi.org/10.1101/2020.03.04.20031120>
18. Perico L, Benigni A, Remuzzi G: Should COVID-19 Concern Nephrologists? Why and to What Extent? The Emerging Impasse of Angiotensin Blockade. *Nephron* 144: 213–221, 2020
19. Naicker S, Yang CW, Hwang SJ, Liu BC, Chen JH, Jha V: The Novel Coronavirus 2019 epidemic and kidneys. *Kidney Int* 97: 824–828, 2020

20. Martinez-Rojas MA, Vega-Vega O, Bobadilla NA: Is the kidney a target of SARS-CoV-2? *Am J Physiol* 318: F1454–F1462, 2020
21. Su H, Yang M, Wan C, Yi LX, Tang F, Zhu HY, Yi F, Yang HC, Fogo AB, Nie X, Zhang C: Renal histopathological analysis of 26 postmortem findings of patients with COVID-19 in China. *Kidney Int* 98: 219–227, 2020
22. Kudose S, Batal I, Santoriello D, Xu K, Barasch J, Peleg Y, Canetta P, Ratner LE, Marasa M, Gharavi AG, Stokes MB, Markowitz GS, D'Agati VD: Kidney Biopsy Findings in Patients with COVID-19. *J Am Soc Nephrol ASN.2020060802*, 2020
23. Santoriello D, Khairallah P, Bomback AS, Xu K, Kudose S, Batal I, Barasch J, Radhakrishnan J, D'Agati V, Markowitz G: Postmortem Kidney Pathology Findings in Patients with COVID-19. *J Am Soc Nephrol ASN.2020050744*, 2020
24. Rossi GM, Delsante M, Pilato FP, Gnetti L, Gabrielli L, Rossini G, Re MC, Cenacchi G, Affanni P, Colucci ME, Picetti E, Rossi S, Parenti E, Maccari C, Greco P, Di Mario F, Maggiore U, Regolisti G, Fiaccadori E: Kidney Biopsy Findings in a Critically Ill COVID-19 Patient With Dialysis-Dependent Acute Kidney Injury: A Case Against “SARS-CoV-2 Nephropathy.” *Kidney Int Reports* 5: 1100–1105, 2020
25. Sharma P, Uppal NN, Wanchoo R, Shah HH, Yang Y, Parikh R, Khanin Y, Madireddy V, Larsen CP, Jhaveri KD, Bijol V: COVID-19–Associated Kidney Injury: A Case Series of Kidney Biopsy Findings. *J Am Soc Nephrol ASN.2020050699*, 2020
26. Farkash, E. A., Wilson, A. M. & Jentzen, J. M. Ultrastructural evidence for direct renal infection with SARS- CoV-2. *J. Am. Soc. Nephrol.* 31, 1683–1687(2020).
27. Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) Acute Kidney Injury Work Group: KDIGO Clinical Practice Guideline for Acute Kidney Injury. *Kidney Int. Suppl.* 2: 1–138, 2012
28. Robbins-Juarez SY, Qian L, King KL, Stevens JS, Husain SA, Radhakrishnan J, Mohan S: Outcomes for Patients With COVID-19 and Acute Kidney Injury: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Kidney Int. Reports* 5: 1149–1160, 2020
29. Inokuchi R, Hara Y, Yasuda H, Itami N, Terada Y, Doi K: Differences in characteristics and outcomes between community- and hospital-acquired acute kidney injury: A systematic review and meta-analysis. *Clin Nephrol* 88: 167–182, 2017
30. Siew ED, Matheny ME: Choice of Reference Serum Creatinine in Defining Acute Kidney Injury. *Nephron* 131: 107–112, 2015

31. Levey AS, Stevens LA: Estimating GFR Using the CKD Epidemiology Collaboration (CKD-EPI) Creatinine Equation: More Accurate GFR Estimates, Lower CKD Prevalence Estimates, and Better Risk Predictions. *Am J Kidney Dis* 55: 622–627, 2010
32. Chawla LS, Bellomo R, Bihorac A, Goldstein SL, Siew ED, Bagshaw SM, Bittleman D, Cruz D, Endre Z, Fitzgerald RL, Forni L, Kane-Gill SL, Hoste E, Koyner J, Liu KD, Macedo E, Mehta R, Murray P, Nadim M, Ostermann M, Palevsky PM, Pannu N, Rosner M, Wald R, Zarbock A, Ronco C, Kellum JA: Acute kidney disease and renal recovery: consensus report of the Acute Disease Quality Initiative (ADQI) 16 Workgroup. *Nat Rev Nephrol* 13: 241–257, 2017
33. Charlson ME, Pompei P, Ales KL, MacKenzie CR: A new method of classifying prognostic comorbidity in longitudinal studies: Development and validation. *J Chronic Dis* 40: 373–383, 1987
34. Mejia-Vilet, Juan M; Córdova-Sánchez, Bertha M.; Fernández-Camargo, Dheni A.; Méndez-Pérez, R Angélica; Morales-Buenrostro, Luis E.; Hernández-Gilsoul T: A risk score to predict admission to the intensive care unit in patients with Covid-19: the ABC-GOALS score. *Salud Publica Mex* 2020, <https://doi.org/10.21149/11684>
35. Hsu CN, Lee CT, Su CH, Wang YCL, Chen HL, Chuang JH, Tain YL: Incidence, Outcomes, and Risk Factors of Community-Acquired and Hospital-Acquired Acute Kidney Injury. *Medicine (Baltimore)* 95: e3674, 2016
36. Yang L, Xing G, Wang L, Wu Y, Li S, Xu G, He Q, Chen J, Chen M, Liu X, Zhu Z, Yang L, Lian X, Ding F, Li Y, Wang H, Wang J, Wang R, Mei C, Xu J, Li R, Cao J, Zhang L, Wang Y, Xu J, Bao B, Liu B, Chen H, Li S, Zha Y, Luo Q, Chen D, Shen Y, Liao Y, Zhang Z, Wang X, Zhang K, Liu L, Mao P, Guo C, Li J, Wang Z, Bai S, Shi S, Wang Y, Wang J, Liu Z, Wang F, Huang D, Wang S, Ge S, Shen Q, Zhang P, Wu L, Pan M, Zou X, Zhu P, Zhao J, Zhou M, Yang L, Hu W, Wang J, Liu B, Zhang T, Han J, Wen T, Zhao M, Wang H: Acute kidney injury in China: a cross-sectional survey. *Lancet* 386: 1465–1471, 2015
37. Pelayo J, Lo KB, Bhargav R, Gul F, Peterson E, DeJoy III R, Salacup GF, Albano J, Gopalakrishnan A, Azmaiparashvili Z, Patarroyo-Aponte G, Rangaswami J: Clinical Characteristics and Outcomes of Community- and Hospital-Acquired Acute Kidney Injury with COVID-19 in a US Inner City Hospital System. *Cardiorenal Med* 10: 223–231, 2020
38. Angus DC, Wax RS: Epidemiology of sepsis: An update. *Crit Care Med* 29: S109–S116, 2001
39. Vincent JL, Sakr Y, Sprung CL, Ranieri VM, Reinhart K, Gerlach H, Moreno R, Carlet J, Le Gall JR, Payen D: Sepsis in European intensive care units: Results of the SOAP study*. *Crit. Care Med* 34: 344–353, 2006

40. Daher EF, Junior GBS, Santos SQ, Bezerra CCR, Diniz EJB, Lima RSA, Babosa CA, Guimarães AAC, Mota RMS, Abreu KLS, Libório AB: Differences in community, hospital and intensive care unit-acquired acute kidney injury: observational study in a nephrology service of a developing country. *Clin Nephrol* 78: 449–455, 2012
41. Mesropian PJ Der, Kalamaras JS, Eisele G, Phelps KR, Asif A, Mathew RO: Long-term outcomes of community-acquired versus hospital-acquired acute kidney injury: a retrospective analysis. *Clin Nephrol* 81: 174–184, 2014
42. Huang L, Xue C, Kuai J, Ruan M, Yang B, Chen X, Zhang Y, Qian Y, Wu J, Zhao X, Mei C, Xu J, Mao Z: Clinical Characteristics and Outcomes of Community-Acquired versus Hospital-Acquired Acute Kidney Injury: A Meta-Analysis. *Kidney Blood Press Res* 44: 879–896, 2019
43. Portoles J, Marques M, Lopez-Sanchez P, de Valdenebro M, Munez E, Serrano ML, et al. Chronic kidney disease and acute kidney injury in the COVID-19 Spanish outbreak. *Nephrol Dial Transplant*. 2020; 35(8): 1353- 61
44. Guan W, Ni Z, Hu Y, Liang W, Ou C, He J, Liu L, Shan H, Lei C, Hui DSC, Du B, Li L, Zeng G, Yuen K-Y, Chen R, Tang C, Wang T, Chen P, Xiang J, Li S, Wang J, Liang Z, Peng Y, Wei L, Liu Y, Hu Y, Peng P, Wang J, Liu J, Chen Z, Li G, Zheng Z, Qiu S, Luo J, Ye C, Zhu S, Zhong N: Clinical Characteristics of Coronavirus Disease 2019 in China. *N Engl J Med* 382: 1708–1720, 2020
45. Chen R, Liang W, Jiang M, Guan W, Zhan C, Wang T, Tang C, Sang L, Liu J, Ni Z, Hu Y, Liu L, Shan H, Lei C, Peng Y, Wei L, Liu Y, Hu Y, Peng P, Wang J, Liu J, Chen Z, Li G, Zheng Z, Qiu S, Luo J, Ye C, Zhu S, Liu X, Cheng L, Ye F, Zheng J, Zhang N, Li Y, He J, Li S, Zhong N: Risk Factors of Fatal Outcome in Hospitalized Subjects With Coronavirus Disease 2019 From a Nationwide Analysis in China. *Chest* 158: 97-105, 2020
46. Imai Y: Injurious Mechanical Ventilation and End-Organ Epithelial Cell Apoptosis and Organ Dysfunction in an Experimental Model of Acute Respiratory Distress Syndrome. *JAMA* 289: 2104, 2003
47. Liu KD, Glidden D V, Eisner MD, Parsons PE, Ware LB, Wheeler A, Korpak A, Thompson BT, Chertow GM, Matthay MA, National Heart, Lung and BIANCTG: Predictive and pathogenetic value of plasma biomarkers for acute kidney injury in patients with acute lung injury. *Crit Care Med* 35: 2755–61, 2007
48. Van den Akker JPC, Egal M, Groeneveld JAB: Invasive mechanical ventilation as a risk factor for acute kidney injury in the critically ill: a systematic review and meta-analysis. *Crit Care* 17: R98, 2013

49. Faubel S, Edelstein CL: Mechanisms and mediators of lung injury after acute kidney injury. *Nat Rev Nephrol* 12: 48–60, 2016
50. Benes J, Chvojka J, Sykora R, Radej J, Krouzecky A, Novak I, Matejovic M: Searching for mechanisms that matter in early septic acute kidney injury: An experimental study. *Crit Care* 15: R256, 2011
51. Gomez H, Ince C, De Backer D, Pickkers P, Payen D, Hotchkiss J, Kellum JA: A Unified Theory of Sepsis-Induced Acute Kidney Injury. *Shock* 41: 3–11, 2014
52. Bhaskar S, Sinha A, Banach M, Mittoo S, Weissert R, Kass JS, Rajagopal S, Pai AR, Kutty S: Cytokine Storm in COVID-19—Immunopathological Mechanisms, Clinical Considerations, and Therapeutic Approaches: The REPROGRAM Consortium Position Paper. *Front Immunol* 11: 1648, 2020
53. Lerolle N, Nochy D, Guérot E, Bruneval P, Fagon JY, Diehl JL, Hill G: Histopathology of septic shock induced acute kidney injury: apoptosis and leukocytic infiltration. *Intensive Care Med* 36: 471–478, 2010
54. Aslan A, van den Heuvel MC, Stegeman CA, Popa ER, Leliveld AM, Molema G, Zijlstra JG, Moser J, van Meurs M: Kidney histopathology in lethal human sepsis. *Crit Care* 22: 359, 2018
55. Tavazzi G, Civardi L, Caneva L, Mongodi S, Mojoli F: Thrombotic events in SARS-CoV-2 patients: an urgent call for ultrasound screening. *Intensive Care Med* 46: 1121–1123, 2020
56. Cheng Y, Luo R, Wang K, Zhang M, Wang Z, Dong L, Li J, Yao Y, Ge S, Xu G: Kidney disease is associated with in-hospital death of patients with COVID-19. *Kidney Int.* 97: 829–838, 2020
57. Werion A, Belkhir L, Perrot M, Schmit G, Aydin S, Chen Z, Penalzoza A, De Greef J, Yildiz H, Pothén L, Yombi JC, Dewulf J, Scohy A, Gérard L, Wittebole X, Laterre P-F, Miller SE, Devuyst O, Jadoul M, Morelle J, Aboubakar F, Acid S, Amini N, Bailly S, Beauloye C, Castanares-Zapatero D, Coche E, Collienne C, Cornette P, De Brauwer I, Dechamps M, Dupriez F, Froidure A, Garnir Q, Gerber B, Ghaye B, Gilard I, Gohy S, Grégoire C, Hantson P, Jacquet L-M, Kabamba B, Kautbally S, Lanthier N, Larbaoui F, Liistro G, Maes F, Montiel V, Mwenge B, Pierard S, Pilette C, Pouleur AC, Sogorb A, Starkel P, Rodriguez-Villalobos H, Thoma M, Van Caeneghem O, Vancraeynest D: SARS-CoV-2 Causes a Specific Dysfunction of the Kidney Proximal Tubule. *Kidney Int* S0085-2538(20)30912-1, 2020