

Valor pronóstico del compromiso renal en COVID-19

Prognostic value of kidney involvement in COVID-19

Guillermo Fragale¹, Matías Tisi Baña², Mauro Magenta¹, Vanina Beitia¹, Alejandra Karl¹, Lina Rodríguez Cortés², Victoria Pousa³

RESUMEN

Introducción: La insuficiencia renal aguda es una complicación descrita en pacientes con infección por SARS-CoV-2 que ronda 0,5-7 % de los casos. **Objetivo:** evaluar el valor pronóstico del compromiso renal en los pacientes internados por enfermedad por COVID-19.

Material y métodos: Se analizó una cohorte prospectiva de pacientes mayores de 18 años con diagnóstico de enfermedad por COVID-19 en el período comprendido entre los meses de mayo a octubre de 2020. Todos fueron seguidos hasta el alta hospitalaria o muerte. Se evaluaron parámetros clínicos, laboratorio, *score* de Charlson, mortalidad y gravedad de enfermedad COVID-19.

Resultados: Ingresaron 412 pacientes al estudio, 57% hombres y con promedio de edad de 51 ± 16 años. El 20% tenía un *score* de Charlson ≥3, la incidencia de insuficiencia renal aguda, definida como el aumento de la creatinina sérica 0,3 mg/dl del valor basal, fue 5,5% (n=23) y la mortalidad hospitalaria de 2,2% (n=9). El análisis bi y multivariado mostró que el sexo masculino [OR= 0,32 (IC 0,12-0,82), p=0,017], dímero D > 500 ng/ml [OR= 3,68 (IC 1,23-10,96), p=0,019], relación proteinuria/creatininuria > 0,20 [OR= 2,43 (IC 1,03-5,74), p=0,043], insuficiencia renal aguda [OR= 10,53 (IC 2,99-37,09), p<0,0001] fueron predictores de COVID-19 grave, definido como frecuencia respiratoria >30 x min, saturación de oxígeno <93% o PO₂/FIO₂ <300. En el análisis bivariado la mortalidad se asoció con el

desarrollo de COVID-19 grave [OR= 68,76 (IC 8,39-563,36), p<0,0001] e insuficiencia renal aguda [OR= 45,41 (IC 10,45-197,22), p<0,0001].

Conclusión: El compromiso renal está asociado a peor evolución y mayor mortalidad en COVID-19. La valoración de la función renal y la proteinuria son parámetros accesibles que deberían ser incluidos como factores de riesgo en la evaluación inicial.

PALABRAS CLAVE: COVID-19; coronavirus; síndrome respiratorio agudo severo; SARS-CoV-2; insuficiencia renal aguda; prognosis

ABSTRACT

Introduction: Acute kidney injury is a complication described in patients with SARS-CoV-2 infection that is around 0.5-7% of cases. **Objective:** evaluate the prognostic value of kidney involvement in patients hospitalized for COVID-19 disease. **Methods:** A prospective cohort of patients over 18 years with a diagnosis of COVID-19 disease in the period from May to October 2020 was analyzed. All were followed up until hospital discharge or death. Clinical and biochemical parameters, Charlson score, mortality and severity of COVID-19 disease were evaluated. **Results:** Four hundred twelve patients entered the study, 57% men and mean age 51 ± 16 years. Twenty percent had a Charlson score ≥3, the incidence of acute kidney injury, defined as the increase in serum creatinine 0.3 mg / dl from baseline, was 5.5% (n = 23) and hospital mortality was 2.2% (n =

1) Servicio de Nefrología y Trasplante Renal, Hospital Universitario Austral, Universidad Austral, Pilar, Buenos Aires, Argentina

2) Servicio de Clínica Médica, Hospital Universitario Austral, Universidad Austral, Pilar, Buenos Aires, Argentina

3) Unidad de Terapia Intensiva, Hospital Universitario Austral, Universidad Austral, Pilar, Buenos Aires, Argentina

Correspondencia:
Guillermo Fragale
ORCID: 0000-0002-6137-4140
gfragale@cas.austral.edu.ar

Financiamiento:
Ninguno.

Conflicto de intereses:
Ninguno

Recibido: 08-08-2021
Aceptado: 18-10-2021

9). The bivariate and multivariate analysis showed that the male sex [OR= 0.32 (IC 0.12-0.82), $p = 0.017$], D-dimer > 500 ng/ml [OR= 3.68 (IC 1.23-10.96), $p = 0.019$], urinary protein/creatinine > 0.20 [OR= 2.43 (CI 1.03-5.74), $p = 0.043$], and AKI [OR= 10.53 (CI 2.99-37.09), $p < 0.0001$] were predictors of severe COVID-19, defined as respiratory rate >30 x min, oxygen saturation <93% or $PO_2/FIO_2 < 300$. The univariate analysis of mortality was associated with the development of severe COVID-19 [OR= 68.76 (CI 8.39-563.36), $p < 0.0001$] and acute kidney injury [OR= 45.41 (CI 10.45-197.22), $p < 0.0001$]. **Conclusion:** Renal involvement is associated with worse evolution and higher mortality in COVID-19. The assessment of renal function and proteinuria are accessible parameters that should be included as risk factors in the initial evaluation of these patients.

KEYWORDS: COVID-19; coronavirus; severe acute respiratory syndrome; SARS-CoV-2; acute kidney injury; kidney disease

INTRODUCCIÓN

En diciembre de 2019 en Wuhan, Hubei, China se reconoce una nueva enfermedad (COVID-19) producida por un coronavirus (SARS-CoV-2) caracterizada principalmente por el compromiso respiratorio que rápidamente se expande en el mundo y es declarada por la Organización Mundial de la Salud como pandemia en marzo 2020.⁽¹⁾ La insuficiencia renal aguda (IRA) es una complicación descrita en esta enfermedad que ronda 0,5-7% de los casos.⁽²⁻⁶⁾ El compromiso renal puede ser producido por efecto citopático directo del virus o como parte del síndrome liberación de citoquinas, *shock* que se produce en las formas graves de presentación de la infección. Otros factores asociados al proceso de cuidado en la evolución producen daño renal: alteraciones hemodinámicas, insuficiencia cardíaca, hipovolemia, uso de fármacos nefrotóxicos, infecciones nosocomiales.⁽⁷⁻¹¹⁾ Estudios epidemiológicos muestran que la mortalidad por COVID-19 es más elevada en pacientes añosos y con comorbilidades como enfermedad cardiovascular, diabetes, enfermedad pulmonar crónica, hipertensión arterial, enfermedad renal crónica y cáncer.⁽⁵⁾ Los primeros informes publicados muestran que la presencia

de IRA se asocia a una elevada mortalidad, incluso en etapas precoces de la infección.⁽¹⁰⁻¹¹⁾ Sin embargo, hay otros estudios que no muestran esta asociación, incluso en pacientes con insuficiencia renal crónica previa a la infección.⁽⁷⁾

OBJETIVOS

Los objetivos del trabajo fueron estimar la incidencia de:

- 1) IRA en sujetos con enfermedad COVID-19
- 2) Formas graves de COVID-19, factores de riesgo asociados a ellas
- 3) Mortalidad intrahospitalaria.

MATERIAL Y MÉTODOS

Se realizó un estudio observacional longitudinal prospectivo analizando una cohorte de sujetos mayores de 18 años con diagnóstico de enfermedad COVID-19 por PCR positiva para SARS-CoV-2 al ingreso a la institución en el período comprendido entre mayo a octubre 2020. Todos fueron seguidos hasta el alta hospitalaria o muerte. El análisis incluyó sexo, edad, días de internación, síntomas iniciales de infección por SARS-CoV-2, tomografía axial computarizada y/o radiografía de tórax de ingreso con infiltrado alveolar uni o bilateral, síndrome de distrés respiratorio del adulto (SDRA) definido como la presencia de infiltrados pulmonares bilaterales y $PO_2/FIO_2 < 300$, *shock*, terapia de reemplazo renal (TRR) y asistencia respiratoria mecánica (ARM).

Se definió caso grave de COVID-19 a quienes presentaban cualquiera de los siguientes criterios en la evolución de la internación: frecuencia respiratoria >30/min, saturación de oxígeno <93% y/o $PO_2/FIO_2 < 300$.⁽¹²⁾

Para el análisis de las comorbilidades se utilizó el *score* de Charlson al ingreso, ampliamente utilizado para predecir estadía hospitalaria, costos de hospitalización y mortalidad.⁽¹³⁾

Variabes de laboratorio en sangre al ingreso: hematocrito (%), glóbulos blancos (n/mm^3), plaquetas (n/mm^3), transaminasa oxalacética (valor referencia ≤ 34 U/l), transaminasa pirúvica (valor referencia ≤ 55 U/l), albúmina (g%), dímero D (ng/ml), tiempos de protombina (%) y de tromboplastina parcial activada (segundos) y razón internacional normatizada (RIN). La creatinina (mg%) se midió al ingreso, durante la internación y al alta.

Variabes de laboratorio en orina al ingreso:

relación proteinuria/creatininuria de muestra aislada normal $<0,20$. Sedimento de orina normal <5 hematíes o leucocitos por campo.

Definición de IRA. se utilizó la definición de IRA de *Kidney Disease Improving Global Outcomes* (KDIGO). Estadio 1: aumento de la creatinina sérica 1,5-1,9 veces el valor basal o $>0,3\text{mg/dl}$ en 48 h, estadio 2: aumento de la creatinina sérica 2-2,9 veces el valor basal y estadio 3: aumento de la creatinina sérica 3 veces de su valor basal, creatinina $>4\text{mg/dl}$ o inicio de TRR.⁽¹⁴⁾ La incidencia de IRA se estimó como la proporción de pacientes con COVID-19 que desarrollaron IRA durante la internación.

Fueron excluidos menores de 18 años, pacientes con insuficiencia renal crónica en diálisis y trasplantados renales.

Los pacientes recibieron tratamiento según la guía de tratamiento COVID-19 del hospital, basada en las recomendaciones para el abordaje terapéutico de COVID-19 del Ministerio de Salud de la Nación Argentina. Debido a la dinámica epidemiológica del SARS-CoV-2 y a la generación de evidencia continua, dichas recomendaciones estaban sujetas a revisión permanente. Los puntos claves del manejo clínico de estos pacientes fueron: tratamiento oportuno de las complicaciones y medidas de soporte, uso de corticoides en pacientes con compromiso respiratorio grave (requerimiento de oxígeno suplementario y/o asistencia respiratoria mecánica) y en caso de neumonía, uso de tratamiento antimicrobiano habitual de la neumonía aguda de la comunidad.⁽¹⁵⁾

Se resumieron las características demográficas y clínicas de la población incluida. La fuente de datos fue una ficha electrónica de recolección de datos confeccionada para tal fin.

En el análisis estadístico los datos continuos se expresaron como media y desvío estándar o mediana e intervalo intercuartilo según tengan o no distribución normal, respectivamente.

Los datos categóricos se expresaron como frecuencia y porcentajes. Comparamos los datos continuos mediante test de T o prueba de Mann-Whitney según su distribución y los categóricos mediante el test de Fisher exacto o Chi cuadrado con corrección de Yates, según corresponda.

En el análisis multivariado realizamos una regresión logística con aquellas variables con $p<0,15$ en los análisis bivariados, para evaluar

que variables predicen COVID-19 grave.

Analizamos la capacidad de discriminación y ajuste del modelo final. Todas las comparaciones se realizaron a dos colas y se consideraron significativas las que tenían una $p<0,05$.

Si consideró un nivel de confianza del 95%, un margen de error del 3% y una proporción probable del evento de interés más relevante (IRA por COVID-19) del 7%,⁽²⁻⁶⁾ según los primeros informes, el cálculo muestral fue de 278 pacientes.

Los pacientes que participaron del estudio firmaron consentimiento informado. El estudio fue aprobado por el Comité Institucional de Investigación.

RESULTADOS

Ingresaron al estudio 412 pacientes, el 57% fue del sexo masculino y la media de edad fue 51 ± 16 años. En el 40% de los casos, la fiebre y tos fue la forma de presentación de COVID-19 al ingreso al hospital. La mediana de estadía hospitalaria fue de 6 días con un rango intercuartilo entre 4 y 10 días. En cuanto a las comorbilidades medidas por el *score* de Charlson, el 20% tuvo un valor ≥ 3 . Cincuenta (12,1%) presentaron un cuadro grave de COVID-19 en la evolución de la internación, de los cuales 25 requirieron internación en terapia intensiva. La incidencia de IRA en la internación fue 5,5% ($n=23$) de los cuales 5 (1,21%) requirieron TRR (**Tabla 1**). Su distribución según los estadios de IRA fue: diez individuos en estadio 1, cuatro en estadio 2 y nueve en estadio 3. La mortalidad hospitalaria fue 2,2% ($n=9$). Más de la mitad de los pacientes que desarrollaron COVID-19 grave tuvieron sedimento de orina patológico y/o relación proteinuria/creatininuria $>0,20$ al ingreso al hospital. (**Tabla 2**)

El análisis bivariado (**Tabla 3**) y multivariado (**Tabla 4**) mostró que el sexo masculino, dímero D >500 ng/ml, relación proteinuria/creatininuria $>0,20$ e IRA fueron predictores de COVID-19 grave en la internación. El análisis bivariado de mortalidad mostró una asociación significativa con el desarrollo de COVID-19 grave [OR = 68,76 (IC 8,39-563,35), $p<0,0001$] e IRA [OR= 45,4 (IC 10,45-197,22), $p<0,0001$].

Tabla 1. Resultados de los 412 pacientes con COVID-19 estudiados

Variable	
IRA, n (%)	23 (5,5)
TRR, n (%)	5 (1,2)
COVID-19 grave, n (%)	50 (12,1)
ARM, n (%)	27 (6,5)
SDRA, n (%)	21 (5,0)
<i>Shock</i> , n (%)	25 (6,0)
Diabetes, n (%)	50 (12,1)
Dímero D >500 ng/ml, n (%)	207 (50,2)
Relación P/C >0,20, n (%)	94 (22,8)
Sedimento de orina patológico, n (%)	78 (18,9)
Compromiso pulmonar bilateral, n (%)	305 (74)

IRA: insuficiencia renal aguda; **TRR:** terapia de reemplazo renal; **ARM:** asistencia respiratoria mecánica; **SDRA:** síndrome de distrés respiratorio del adulto; **relación P/C:** relación proteinuria/creatininuria en muestra de orina aislada

Tabla 2. Diferencias entre los pacientes COVID-19 grave *versus* no grave

Variable	COVID-19 grave (n=50)	COVID-19 no grave (n=362)	p
Mortalidad, n (%)	8 (16)	1 (0,27)	<0,0001
IRA, n (%)	14 (28)	9 (2,5)	<0,0001
Relación P/C > 0.20, n (%)	19 (38)	68 (18,8)	0,0048
Sedimento de orina patológico, n (%)	16 (32)	62 (17,1)	0,0194

IRA: insuficiencia renal aguda; **relación P/C:** relación proteinuria/creatininuria en muestra de orina aislada

Tabla 3. Análisis bivariado de factores de riesgo para COVID-19 grave (n=50)

Variable	OR	IC 95%	p
Sexo masculino	0,33	0,16 0,67	0,002
Edad	1,04	1,02 1,06	<0,0001
IRA	15,25	6,17 37,70	<0,0001
<i>Score</i> Charlson ≥ 3	2,48	1,31 4,67	0,005
Relación P/C >0,20	3,32	1,66 6,65	0,001
Sedimento orina patológico	2,54	1,28 5,02	0,007
Dímero D >500 ng/ml	3,68	1,66 8,16	0,001
Enzimas hepáticas	2,61	1,37 4,95	0,003

IRA: insuficiencia renal aguda; **relación P/C:** relación proteinuria/creatininuria en muestra de orina aislada; **EPOC:** enfermedad pulmonar crónica

Tabla 4. Análisis multivariado de factores de riesgo para COVID-19 grave (n=50)

Variable	OR	IC95%	p
Edad	1.02	0.98 1.05	0.438
Sexo masculino	0.32	0.12 0.82	0.017
<i>Score</i> Charlson ≥ 3	0.81	0.25 2.65	0.727
Enzimas hepáticas	1.26	0.52 3.08	0.609
Relación P/C >0.20	2.43	1.03 5.74	0.043
Sedimento de orina	1.69	0.65 4.37	0.283
Dímero D >500 ng/ml	3.68	1.23 10.96	0.019
IRA	10.53	2.99 37.09	<0.0001

Relación P/C: relación proteinuria/creatininuria en muestra de orina aislada; **IRA:** insuficiencia renal aguda

DISCUSIÓN

Los primeros reportes de incidencia de IRA en COVID-19 publicados por China, oscilaban entre 0,5-7% y no todos mostraban asociación entre IRA y mortalidad.⁽²⁻⁷⁾ Posteriormente, un metaanálisis mostró una prevalencia de IRA del 17% con un rango de 0,5-80,3%, poniendo de manifiesto mayor mortalidad en quienes desarrollaban IRA.⁽¹⁶⁾ Esta heterogeneidad quizás refleje diversos umbrales de gravedad de la enfermedad para la hospitalización y diferencias en las prácticas clínicas en el seguimiento de la disfunción renal en el mundo que incluso fueron modificándose de acuerdo con el progreso de la pandemia.

En cuanto al compromiso renal en la enfermedad COVID-19 existen dos formas de presentación; una precoz producida por efecto citopático directo del virus y la forma tardía vinculada a la activación de citoquinas en el contexto de la disfunción multiorgánica que padecen los pacientes críticos.⁽¹¹⁾ La isquemia glomerular y lesión de células endoteliales fueron descritas en algunos casos. Su *et al.*⁽²⁴⁾ describe trombos de fibrina dentro de las asas capilares glomerulares, lo que refleja la activación de la coagulación en pacientes con COVID-19. En nuestro estudio la presentación de proteinuria al ingreso mostró ser un factor predictor de COVID-19 grave. La mitad de los pacientes que presentaron proteinuria al ingreso al hospital no tenían ninguna enfermedad renal previa. Se conoce que el virus SARS-CoV-2 ingresa a las células humanas uniéndose a la enzima convertidora de angiotensina 2 (ACE2). En el riñón, la ACE2 se expresa en las células mesangiales, podocitos, el epitelio parietal de la cápsula de Bowman y los conductos colectores¹⁷⁻¹⁸. Se ha demostrado la presencia de partículas virales de 80-160 nm por microscopía electrónica en riñones de los fallecidos por la infección, lo que demuestra que el SARS-CoV-2 produce compromiso renal directo.⁽⁸⁾ Cheng Y *et al.*, en una cohorte prospectiva de 701 pacientes que ingresaron al hospital por COVID-19, informaron que el 43,9% tenía proteinuria, el 26,7% hematuria y el 14,4% valores elevados de creatinina sérica. El análisis de Kaplan-Meier mostró que aquellos con insuficiencia renal tienen un mayor riesgo de muerte intrahospitalaria. El análisis por regresión de Cox mostró que la creatinina sérica elevada, IRA, proteinuria y hematuria eran factores de riesgo independiente de muerte intrahospitalaria

después de ajustar por edad, sexo, gravedad de la enfermedad, comorbilidad y recuento de leucocitos.⁽¹⁹⁾

Al igual que el estudio de Huang *et al.*,⁽²⁾ quienes evidenciaron que el nivel de dímero-D al ingreso al hospital de pacientes con COVID-19 fue hasta 5 veces superior en aquellos que requerían cuidados críticos, nuestro estudio mostró que el dímero D >500ng/ml al ingreso fue predictor de COVID-19 grave y peor evolución. Una revisión sistemática publicada recientemente hace referencia a que el nivel de dímero-D puede ser un predictor de gravedad y de mortalidad. Sin embargo, la evidencia que respalda dicha asociación es de baja calidad y se necesitan más estudios con ajuste de factores de confusión para confirmarla.⁽²⁰⁾

Otras de las variables analizadas fueron las enzimas hepáticas, que en nuestro estudio solo mostraron asociación con el desarrollo de COVID-19 grave en el análisis bivariado.

Un metaanálisis que evaluó manifestaciones gastrointestinales y hepáticas en pacientes con COVID-19 hace referencia a trece estudios que mostraron asociación entre injuria hepática en la presentación y mayor gravedad de la enfermedad o peor evolución, la mayoría de ellos en el análisis bivariado²¹. Un estudio retrospectivo de 1827 individuos, en el análisis multivariado reveló una asociación entre enzimas hepáticas elevadas y COVID-19 grave, admisión a UTI, requerimiento de ARM y muerte.⁽²²⁾ Por otra parte, un estudio prospectivo realizado en América Latina que incluyó 1611 sujetos, mostró que las enzimas hepáticas elevadas al ingreso al hospital fueron independientemente asociadas a muerte [OR=1,5 (IC 1,1-2,0), p=0,01], y COVID-19 grave [OR = 2,6 (IC 2,0-3,3), p <0.0001] ambos análisis ajustados por edad, sexo, diabetes, neumonía e índice de masa corporal >30 kg/m².⁽²³⁾ La injuria hepática puede ser debida a múltiples causas: efecto citopático del virus, compromiso hemodinámico, hiperreactividad inmune, activación de citoquinas y fármacos. Quizás la falta de uniformidad en los resultados de los estudios se deba a diferentes criterios de laboratorio en cuanto a valores de referencia de enzimas hepáticas.

Como fortalezas de nuestro trabajo podemos mencionar que no hubo pérdidas de seguimiento. La recolección de datos en fichas predeterminadas y valores objetivos evitó sesgos en la recolección de información al igual que la evaluación de los

eventos. Los pacientes fueron seguidos y tratados según las guías vigentes por lo que tampoco hubo tratamientos diferenciales.

Como limitación de nuestro estudio, la población seleccionada pertenece a un solo centro universitario de alta complejidad, por lo que las conclusiones podrían no extrapolarse a otras poblaciones

En conclusión, nuestro estudio muestra que el desarrollo de IRA y COVID-19 grave en la internación se asocian a mayor mortalidad. El compromiso renal en la enfermedad COVID-19 puede manifestarse incluso en etapas precoces de la enfermedad y se encuentra asociado a una peor evolución. Los resultados obtenidos sugieren que la valoración de la función renal y la proteinuria en muestra aislada de orina son parámetros de laboratorio accesibles que deberían ser incluidos en la evaluación inicial del paciente con enfermedad COVID-19 ya que permiten identificar a los de riesgo.

BIBLIOGRAFÍA

- 1) World Health Organization. Coronavirus disease 2019 (COVID-19) [Internet]. *Situation Report*. 2020;56. Disponible en: <<https://www.who.int/docs/default-source/coronaviruse/situation-reports/20200316-sitrep-56-covid-19.pdf>> (consulta: 15/03/2021).
- 2) Huang C, Wang Y, Li X, Ren L, Zhao J, Hu Y, *et al*. Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China. *Lancet*. 2020;395(10223):497-506. doi: 10.1016/S0140-6736(20)30183-5.
- 3) Wang D, Hu B, Hu C, Zhu F, Liu X, Zhang J, *et al*. Clinical characteristics of 138 hospitalized patients with 2019 novel coronavirus-infected pneumonia in Wuhan, China. *JAMA*. 2020;323(11):1061-9. doi: 10.1001/jama.2020.1585.
- 4) Guan WJ, Ni ZY, Hu Y, Liang WH, Ou CQ, He JX, *et al*.; China Medical Treatment Expert Group for COVID-19. Clinical characteristics of coronavirus disease 2019 in China. *NEnglJMed*. 2020;382(18):1708-20. doi: 10.1056/NEJMoa2002032.
- 5) Wang T, Du Z, Zhu F, Cao Z, An Y, Gao Y, *et al*. Comorbidities and multi-organ injuries in the treatment of COVID-19. *Lancet*. 2020;395(10228):e52. doi: 10.1016/S0140-6736(20)30558-4.
- 6) Cheng Y, Luo R, Wang K, Zhang M, Wang Z, Dong L, *et al*. Kidney disease is associated with in-hospital death of patients with COVID-19. *Kidney Int*. 2020;97(5):829-38. doi: 10.1016/j.kint.2020.03.005.
- 7) Wang L, Li X, Chen H, Yan S, Li D, Li Y, *et al*. Coronavirus disease 19 infection does Not result in acute kidney injury: an analysis of 116 hospitalized patients from Wuhan, China. *Am J Nephrol*. 2020;51(5):343-8. doi: 10.1159/000507471.
- 8) Abbate M, Rottoli D, Gianatti A. COVID-19 attacks the kidney: ultrastructural evidence for the presence of virus in the glomerular epithelium. *Nephron*. 2020;144(7):341-2. doi: 10.1159/000508430.
- 9) Su H, Yang M, Wan C, Yi LX, Tang F, Zhu HY, *et al*. Renal histopathological analysis of 26 postmortem findings of patients with COVID-19 in China. *Kidney Int*. 2020;98(1):219-27. doi: 10.1016/j.kint.2020.04.003.
- 10) Lim JH, Park SH, Jeon Y, Cho JH, Jung HY, Choi JY, *et al*. Fatal outcomes of COVID-19 in patients with Severe Acute Kidney Injury. *J Clin Med*. 2020;9(6):1718. doi: 10.3390/jcm9061718.
- 11) Peng S, Wang HY, Sun X, Li P, Ye Z, Li Q, *et al*. Early versus late acute kidney injury among patients with COVID-19-a multicenter study from Wuhan, China. *Nephrol Dial Transplant*. 2020;35(12):2095-102. doi: 10.1093/ndt/gfaa288.
- 12) Diagnosis and treatment protocol for novel coronavirus pneumonia (trial version 7). *Chin Med J (Engl)*. 2020;133(9):1087-95. doi: 10.1097/CM9.0000000000000819.
- 13) Charlson ME, Pompei P, Ales KL, MacKenzie CR. A new method of classifying prognostic comorbidity in longitudinal studies: development and validation. *J Chronic Dis*. 1987;40(5):373-83. doi: 10.1016/0021-9681(87)90171-8.
- 14) Kellum JA, Lameire N, Aspelin P, MacLeod AM, Barsoum RS, Mehta RL, *et al*. Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) Acute Kidney Injury Workgroup. KDIGO clinical practice guideline for acute kidney injury. *Kidney Int Suppl*. 2012;2(1):1-138.
- 15) Argentina. Ministerio de Salud. *Recomendaciones condicionales para el abordaje terapéutico de COVID-19* [Internet]. Disponible en: <<https://www.argentina.gob.ar/salud/coronavirus/abordaje-terapeutico>> (consulta: 15/03/2021).
- 16) Robbins-Juarez SY, Qian L, King KL, Stevens JS, Husain SA, Radhakrishnan J, *et al*. Outcomes for patients with COVID-19 and acute kidney injury: a systematic review and meta-analysis. *Kidney Int Rep*. 2020;5(8):1149-60. doi: 10.1016/j.ekir.2020.06.013.
- 17) Yan R, Zhang Y, Li Y, Xia L, Guo Y, Zhou Q. Structural basis for the recognition of SARS-CoV-2 by full-length

- human ACE2. *Science*. 2020;367(6485):1444-8. doi: 10.1126/science.abb2762.
- 18) Hamming I, Timens W, Bulthuis ML, Lely AT, Navis G, van Goor H. Tissue distribution of ACE2 protein, the functional receptor for SARS coronavirus. A first step in understanding SARS pathogenesis. *J Pathol*. 2004;203(2):631-7. doi: 10.1002/path.1570.
- 19) Cheng Y, Luo R, Wang K, Zhang M, Wang Z, Dong L, et al. Kidney disease is associated with in-hospital death of patients with COVID-19. *Kidney Int*. 2020;97(5):829-38. doi: 10.1016/j.kint.2020.03.005.
- 20) Moreno G, Carbonell R, Bodí M, Rodríguez A. Systematic review of the prognostic utility of D-dimer, disseminated intravascular coagulation, and anticoagulant therapy in COVID-19 critically ill patients. *Med Intensiva (Engl Ed)*. 2021;45(1):42-55. doi: 10.1016/j.medin.2020.06.006.
- 21) Sultan S, Altayar O, Siddique SM, Davitkov P, Feuerstein JD, Lim JK, et al. AGA Institute rapid review of the gastrointestinal and liver manifestations of COVID-19, meta-analysis of international data, and recommendations for the consultative management of patients with COVID-19. *Gastroenterology*. 2020;159(1):320-334.e27. doi: 10.1053/j.gastro.2020.05.001.
- 22) Hundt MA, Deng Y, Ciarleglio MM, Nathanson MH, Lim JK. Abnormal liver tests in COVID-19: a retrospective observational cohort study of 1,827 patients in a Major U.S. Hospital Network. *Hepatology*. 2020;72(4):1169-76. doi: 10.1002/hep.31487.
- 23) Mendizabal M, Piñero F, Ridruejo E, Anders M, Silveyra MD, Torre A, et al. Prospective Latin American cohort evaluating outcomes of patients with COVID-19 and abnormal liver tests on admission. *Ann Hepatol*. 2021;21:100298. doi: 10.1016/j.aohep.2020.100298.
- 24) 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*. 2020;98(1):219-27. doi: 10.1016/j.kint.2020.04.003.