

# Fatores de risco para lesão renal aguda em pacientes hospitalizados com COVID-19

## Risk factors for acute kidney injury in patients hospitalized with COVID-19

### Autores

Carolina Larrarte Arenas<sup>1</sup>   
 Andrés Camilo Prieto Forero<sup>1</sup>   
 Diana Carolina Vargas Ángel<sup>1</sup>   
 Pedro Manuel Rincón López<sup>1</sup>   
 Lizeth Vanessa Gómez Díaz<sup>1</sup>   
 Diana Katherine Navas Aguilar<sup>1</sup>   
 Henry Camilo Morera Yate<sup>1</sup> 

<sup>1</sup>RCS Hospital Militar Central, Bogotá, Colômbia.

Data de submissão: 21/04/2023.  
 Data de aprovação: 20/09/2023.  
 Data de publicação: 08/12/2023.

**Correspondência para:**  
 Carolina Larrarte Arenas.  
 E-mail: carolarrarte@hotmail.com

DOI: <https://doi.org/10.1590/2175-8239-JBN-2023-0056pt>

### RESUMO

**Introdução:** Lesão renal aguda (LRA) ocorre frequentemente em pacientes com COVID-19 e associa-se a maior morbidade e mortalidade. Conhecer riscos da LRA permite a identificação, prevenção e tratamento oportuno. Este estudo teve como objetivo identificar fatores de risco associados à LRA em pacientes hospitalizados. **Métodos:** Realizou-se estudo descritivo, retrospectivo, transversal e de componente analítico de pacientes adultos hospitalizados com COVID-19 de 1º de março a 31 de dezembro, 2020. Definiu-se a LRA pelos critérios de creatinina das diretrizes KDIGO-LRA. Informações sobre fatores de risco foram obtidas de prontuários eletrônicos. **Resultados:** Dos 934 pacientes, 42,93% desenvolveram LRA, 60,59% KDIGO-1 e 9,9% necessitaram de terapia renal substitutiva. Pacientes com LRA apresentaram maior tempo de internação, maior mortalidade e necessitaram de mais internações em UTIs, ventilação mecânica e suporte vasopressor. A análise multivariada mostrou que idade (OR 1,03; IC 95% 1,02–1,04), sexo masculino (OR 2,13; IC 95% 1,49–3,04), diabetes mellitus (DM) (OR 1,55; IC 95% 1,04–2,32), doença renal crônica (DRC) (OR 2,07; IC 95% 1,06–4,04), proteína C reativa (PCR) (OR 1,02; IC 95% 1,00–1,03), admissão em UTI (OR 1,81; IC 95% 1,04–3,16) e suporte vasopressor (OR 7,46; IC 95% 3,34–16,64) foram fatores de risco para LRA, e que bicarbonato (OR 0,89; IC 95% 0,84–0,94) e índice de pressão parcial de oxigênio arterial/fração inspirada de oxigênio (OR 0,99; IC 95% 0,98–0,99) poderiam ser fatores de proteção. **Conclusões:** Documentou-se alta frequência de LRA em pacientes com COVID-19, com diversos preditores: idade, sexo masculino, DM, DRC, PCR, admissão em UTI e suporte vasopressor. LRA ocorreu mais frequentemente em pacientes com maior gravidade da doença e associou-se a maior mortalidade e piores desfechos.

### ABSTRACT

**Introduction:** Acute kidney injury (AKI) occurs frequently in COVID-19 patients and is associated with greater morbidity and mortality. Knowing the risks of AKI allows for identification, prevention, and timely treatment. This study aimed to identify the risk factors associated with AKI in hospitalized patients. **Methods:** A descriptive, retrospective, cross-sectional, and analytical component study of adult patients hospitalized with COVID-19 from March 1 to December 31, 2020 was carried out. AKI was defined by the creatinine criteria of the KDIGO-AKI guidelines. Information, regarding risk factors, was obtained from electronic medical records. **Results:** Out of the 934 patients, 42.93% developed AKI, 60.59% KDIGO-1, and 9.9% required renal replacement therapy. Patients with AKI had longer hospital stay, higher mortality, and required more intensive care unit (ICU) admission, mechanical ventilation, and vasopressor support. Multivariate analysis showed that age (OR 1.03; 95% CI 1.02–1.04), male sex (OR 2.13; 95% CI 1.49–3.04), diabetes mellitus (DM) (OR 1.55; 95% CI 1.04–2.32), chronic kidney disease (CKD) (OR 2.07; 95% CI 1.06–4.04), C-reactive protein (CRP) (OR 1.02; 95% CI 1.00–1.03), ICU admission (OR 1.81; 95% CI 1.04–3.16), and vasopressor support (OR 7.46; 95% CI 3.34–16.64) were risk factors for AKI, and that bicarbonate (OR 0.89; 95% CI 0.84–0.94) and partial pressure arterial oxygen/inspired oxygen fraction index (OR 0.99; 95% CI 0.98–0.99) could be protective factors. **Conclusions:** A high frequency of AKI was documented in COVID-19 patients, with several predictors: age, male sex, DM, CKD, CRP, ICU admission, and vasopressor support. AKI occurred more frequently in patients with higher disease severity and was associated with higher mortality and worse outcomes.



**Descritores:** Injúria Renal Aguda; Infecções por Coronavírus; COVID-19; SARS-CoV-2; Fatores de Risco.

**Keywords:** Acute Kidney Injury; Coronavirus Infections; COVID-19; SARS-CoV-2; Risk Factors.

## INTRODUÇÃO

O primeiro caso de infecção por SARS-CoV-2 foi relatado em 2019, levando a um rápido aumento de casos em diversos países, e foi declarada uma pandemia em março de 2020<sup>1,2</sup>. A COVID-19 causou um grande impacto em todo o mundo em termos de morbidade e mortalidade, custos para o sistema de saúde e ônus econômico para os países afetados<sup>3,4</sup>. Inicialmente, foi considerada uma doença pulmonar, mas, com o tempo, aprendeu-se mais sobre seu comportamento e descobriu-se que ela poderia afetar outros órgãos, inclusive os rins. O envolvimento renal pela COVID-19 tem sido frequentemente relatado na literatura médica e pode se manifestar com hematúria, proteinúria e/ou disfunção renal com lesão renal aguda (LRA)<sup>5</sup>. A frequência do envolvimento renal varia nos estudos publicados; no entanto, foi relatada em mais de 20% dos pacientes hospitalizados e em mais de 50% dos pacientes em unidade de terapia intensiva (UTI)<sup>6</sup>. Múltiplos mecanismos estão envolvidos na fisiopatologia da LRA associada à COVID-19, como tropismo viral renal e dano direto, envolvimento inflamatório, disfunção imunológica, coagulopatia, disfunção endotelial, ativação do complemento, além de fatores envolvidos no desenvolvimento de LRA em pacientes graves e suas intervenções<sup>7</sup>. A LRA tem sido considerada um fator de risco independente para mortalidade em pacientes com COVID-19, relatada em 35 a 80% dos pacientes, sendo maior (75 a 90%) em pacientes que necessitam de terapia renal substitutiva (TRS)<sup>6-11</sup>. Estudos que avaliaram o risco de LRA em pacientes com COVID-19 identificaram fatores de risco como sexo masculino, idade, diabetes mellitus, doença cardíaca, doença renal crônica (DRC), raça negra, escore SOFA não renal elevado, COVID-19 grave, ventilação mecânica invasiva (VMI) e uso de vasopressores<sup>5,11-13</sup>. Na Colômbia, as informações disponíveis sobre o assunto são limitadas. Considerando a associação de LRA com pior prognóstico, é importante estratificar o risco de

LRA para iniciar medidas preventivas e estratégias terapêuticas precoces que possam melhorar os desfechos dos pacientes.

Este estudo teve como objetivo identificar fatores de risco associados ao desenvolvimento de LRA em pacientes hospitalizados com diagnóstico de COVID-19 em um hospital universitário em Bogotá, na Colômbia, de 1º de março a 31 de dezembro de 2020. O objetivo secundário foi caracterizar a população e descrever os desfechos, como TRS e óbito.

## MÉTODOS

Este foi um estudo descritivo, retrospectivo e transversal com componente analítico realizado no Hospital Militar Central, Bogotá, na Colômbia. Inicialmente, 1.019 pacientes foram selecionados por atenderem aos critérios de inclusão do estudo (adultos com 18 anos ou mais com diagnóstico de COVID-19 por RT-PCR ou teste de antígeno, com tempo de internação hospitalar superior a 48 horas). Um total de 934 pacientes foram incluídos na análise, enquanto 22 foram excluídos devido à DRC 5D, histórico de transplante renal e gravidez, e 63 foram excluídos devido à falta de informações para avaliar o diagnóstico de LRA.

A LRA foi definida de acordo com os critérios de elevação da creatinina sérica propostos pelas diretrizes do KDIGO para LRA, de 2012 (aumento da creatinina superior ou igual a 0,3 mg/dL em 48 horas ou superior ou igual a 1,5 vezes em relação aos valores basais nos últimos 7 dias)<sup>14</sup>. A classificação KDIGO foi usada para definir a gravidade da LRA (1: aumento da creatinina de 1,5 a 1,9 vezes em relação ao valor basal ou maior ou igual a 0,3 mg/dL; 2: aumento de 2 a 5 vezes; 3: aumento superior ou igual a 3 vezes ou aumento da creatinina para maior ou igual a 4 mg/dL ou início de TRS)<sup>14</sup>. O critério de diminuição do débito urinário não foi incluído na definição ou gravidade da LRA porque essa informação não estava disponível no histórico clínico dos pacientes.

Para cada paciente, foi calculada a creatinina média dos dias 8 a 365 antes da internação, e determinou-se a creatinina mais baixa nos 7 dias antes da internação. O valor mais baixo de creatinina entre esses dois parâmetros foi definido como a creatinina basal. Se essa informação não estivesse disponível, o valor mais baixo de creatinina durante a hospitalização (excluindo o período em que o paciente esteve em TRS) foi considerado como a creatinina de referência.

Após a aprovação do comitê de ética e pesquisa do Hospital Militar Central, um banco de dados foi criado em planilha Excel, versão 2019, no qual foram inseridas as informações obtidas dos prontuários eletrônicos dos pacientes e, em seguida, exportadas para o pacote estatístico SPSS 21 para análise. As variáveis registradas foram características demográficas, histórico, características clínicas, creatinina basal ou de referência, resultados laboratoriais das primeiras 72 horas de internação, valor máximo e/ou mínimo de alguns exames laboratoriais e desfechos. As informações sobre comorbidades foram obtidas por meio da revisão dos registros médicos. Algumas variáveis apresentaram dados ausentes aleatórios; no entanto, nenhuma imputação por média/mediana foi realizada para evitar alteração na distribuição da variável. Devido à ausência de linearidade ou correlação entre algumas dessas variáveis com dados ausentes, não foi realizada nenhuma imputação múltipla ou de regressão. Em vez disso, decidiu-se realizar a exclusão pareada.

Inicialmente, foi realizada uma análise exploratória dos dados. As variáveis quantitativas foram descritas como medianas e intervalos interquartis. As variáveis qualitativas (nominais ou ordinais) foram descritas como frequências absolutas e porcentagens relativas. Para a análise univariada, foram criadas variáveis *dummy* de acordo com os pontos de corte encontrados na literatura médica. Posteriormente, na análise bivariada, a comparação de variáveis quantitativas e qualitativas foi realizada entre os grupos definidos pela presença ou ausência de LRA em termos de características sociodemográficas, comorbidades, tratamentos recebidos, status clínico-paraclínico basal e durante o acompanhamento, usando o teste de Mood para a comparação de medianas e o teste qui-quadrado de Pearson ou o teste exato de Fisher para variáveis categóricas. A magnitude e a força da associação foram então determinadas pelo cálculo de *odds ratios* (OR) e seus respectivos intervalos de

confiança de 95% (IC 95%). Por fim, estratificamos por outras variáveis utilizando um modelo de regressão logística multivariada, analisando possíveis variáveis modificadoras ou de confusão da medida de associação. Um valor de *p* inferior a 0,05 foi considerado estatisticamente significativo.

Para estabelecer os fatores de risco associados ao desenvolvimento de LRA e à necessidade de TRS, foi realizada uma análise multivariada com regressão logística binária. As premissas para as variáveis incluídas no modelo foram verificadas, destacando o cumprimento de independência de erro com um teste estatístico de Durbin-Watson variando entre 2 e 3. Além disso, foi confirmada a ausência de multicolinearidade, com uma estatística de fator de inflação da variância (VIF, por sua sigla em inglês) inferior a 10 para cada variável do modelo. As variáveis de interesse e com diferenças estatisticamente significativas foram incluídas na análise bivariada. Além disso, foi realizado o teste de calibração (Hosmer e Lemeshow *p* = 0,022), e as variáveis que afetaram o número total de casos a serem analisados devido à baixa representatividade foram excluídas (*n* = 894, casos ausentes: 40 para desenvolvimento de LRA e *n* = 383, casos ausentes: 18 para necessidade de TRS), obtendo-se um R-quadrado de Nagelkerke de 0,35.

## RESULTADOS

A população analisada tinha uma idade mediana de 62 anos; a maioria era do sexo masculino (68,6%), e as comorbidades mais frequentes foram hipertensão arterial (HAS) (45,2%), diabetes mellitus (DM) (19,4%) e obesidade (14,6%). Apenas 7,3% dos pacientes apresentaram histórico de DRC. Cerca de um terço dos pacientes estavam sendo tratados com inibidores da enzima conversora de angiotensina (inibidores da ECA) e/ou bloqueadores do receptor da angiotensina II (BRA II). Um total de 401 dos 934 pacientes (42,93%) desenvolveu LRA (60,59% KDIGO1, 17,95% KDIGO2 e 21,44% KDIGO3). Os pacientes com LRA eram significativamente mais velhos do que aqueles que não apresentaram esse desfecho; além disso, 60,09% dos pacientes com LRA tinham 65 anos de idade ou mais, em comparação com 35,83% do grupo sem LRA (*p* < 0,001). Nos pacientes com LRA, houve uma proporção maior de pacientes do sexo masculino e comorbidades como HAS, DM, isquemia cardíaca, neoplasia, doença

vascular aterosclerótica, DRC e uma maior frequência de tratamento com IECA e/ou BRAs (Tabela 1).

Alguns pacientes (33,2%) tiveram um diagnóstico confirmado de infecção por SARS-CoV2 na admissão. Em 88,9% dos demais pacientes, houve suspeita de infecção na admissão. A maioria dos pacientes relatou sintomas respiratórios na admissão, e uma proporção menor relatou febre e sintomas gastrointestinais. O tratamento com dexametasona foi administrado a 96,5% dos pacientes (Tabela 2). A Tabela 2 também descreve os resultados laboratoriais na admissão hospitalar. Destaca-se a documentação de lactato desidrogenase (LDH), lactato, PCR e D-dímero elevados, e diminuição do índice de pressão parcial de oxigênio arterial/fração inspirada de oxigênio (PaFiO<sub>2</sub>, por sua sigla em inglês). Os valores medianos de creatinina e nitrogênio ureico no sangue (NUS) foram normais. Os pacientes com LRA apresentaram contagens mais elevadas de

leucócitos e neutrófilos e níveis mais elevados de creatinina, LDH, PCR, D-dímero, troponina e lactato do que os pacientes sem LRA. Linfócitos, plaquetas, pressão de oxigênio arterial (PO<sub>2</sub>), bicarbonato e o índice PaFiO<sub>2</sub> foram estatisticamente menores no grupo com LRA. A evolução dos exames laboratoriais durante a internação mostrou que pacientes com LRA apresentaram valores de pico mais elevados de leucócitos (15.910 vs. 11.060; p < 0,001), neutrófilos (13.840 vs. 8.990; p < 0,001), creatinina (1,35 vs. 0,92; p < 0,001), NUS (35,7 vs. 19,4; p < 0,001), LDH (475 vs. 330; p < 0,001), ferritina (19,5 vs. 11,7; p < 0,001), PCR (22,7 vs 11,6; p < 0,001), troponina (25,6 vs. 7,6; p < 0,001), D-dímero (2,6 vs 1,1; p < 0,001), PCO<sub>2</sub> (49,1 vs. 37,2; p < 0,001) e lactato (3,8 vs. 3,1; p < 0,001) e valores mínimos mais baixos de linfócitos (440 vs. 720; p < 0,001) e pH (7,30 vs. 7,36; p < 0,001). A análise categórica de algumas variáveis laboratoriais também mostrou que o grupo

**TABELA 1** CARACTERÍSTICAS BASAIS DE PACIENTES HOSPITALIZADOS COM COVID-19

Característica	Coorte total (n = 934)	LRA (n = 401)	Sem LRA (n = 533)	Valor de p
Idade – anos, mediana (IIQ)	63 (49–76)	70 (57–80)	58 (43–70)	<0,001
Sexo – n (%)				
Masculino	641 (68,60)	307 (76,55)	334 (62,66)	<0,001
Feminino	292 (31,40)	94 (23,44)	199 (37,33)	
Comorbidades – n (%)				
HAS	422 (45,20)	228 (56,85)	194 (36,39)	<0,001
DM	181 (19,40)	108 (26,93)	73 (13,69)	<0,001
Obesidade	136 (14,60)	60 (14,96)	76 (14,25)	0,76
DPOC	94 (10,10)	45 (11,22)	49 (9,19)	0,31
Cardiopatia isquêmica	85 (9,10)	51 (12,71)	34 (6,37)	0,001
Tabagismo	84 (8,99)	40 (9,97)	44 (8,25)	0,36
Neoplasia	76 (8,10)	45 (11,22)	31 (5,81)	0,003
Doença vascular aterosclerótica	74 (7,90)	50 (12,46)	24 (4,50)	<0,001
DRC	68 (7,30)	49 (12,21)	19 (3,56)	<0,001
Doença autoimune	33 (3,50)	17 (4,23)	16 (3,00)	0,31
AOS	49 (5,20)	29 (7,23)	20 (3,75)	0,018
Asma	18 (1,90)	6 (1,49)	12 (2,25)	0,4
Infecção por HIV	5 (0,50)	4 (0,99)	1 (0,18)	0,09
Inibidores da ECA e/ou BRA	333 (35,70)	177 (44,13)	156 (29,26)	<0,001

HAS: Hipertensão arterial, DM: Diabetes mellitus, DPOC: Doença pulmonar obstrutiva crônica, DRC: Doença renal crônica, AOS: Apneia obstrutiva do sono, HIV: vírus da imunodeficiência humana, ECA: Enzima conversora da angiotensina, BRA: Bloqueadores do receptor da angiotensina.

**TABELA 2** CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS E RESULTADOS LABORATORIAIS NA ADMISSÃO

Característica	Coorte total (n = 934)	LRA (n = 401)	Sem LRA (n = 533)	Valor de p
Sintomas – n (%)				
Respiratório	861 (92,18)	359 (89,52)	502 (94,18)	0,009
Gastrointestinal	240 (25,69)	102 (25,43)	138 (25,89)	0,87
Febre	274 (29,33)	120 (29,92)	154 (28,89)	0,73
Teste de diagnóstico de SARS-CoV-2 – n (%)				
RT-PCR	912 (97,64)	388 (96,75)	524 (98,31)	–
Antígeno	22 (2,35)	13 (3,241)	9 (1,68)	–
Escore NEWS2 igual ou superior a 5 – n (%)	542 (68,17)	264 (78,1)	278 (60,83)	<0,001
Tratamento – n (%)				
Dexametasona	901 (96,50)	391 (97,50)	510 (95,68)	0,13
Ivermectina	679 (72,70)	300 (74,81)	379 (71,10)	0,21
Cloroquina ou hidroxicloroquina	3 (0,30)	1 (0,24)	3 (0,37)	0,73
Vancomicina	60 (6,40)	52 (12,96)	8 (1,50)	<0,001
Hemograma, mediana (IIQ)				
GB – n/mm <sup>3</sup>	7.850 (5.805–10.805)	8.330 (6.115–11.817)	7.530 (5.500–10.280)	<0,001
Neutrófilos – n/mm <sup>3</sup>	5.870 (4.000–8.715)	6.350 (4.220–9.502)	5.610 (3.800–8.300)	<0,001
Linfócitos – n/mm <sup>3</sup>	1.080 (760–1.450)	1.020 (712–1.390)	1.120 (790–1.485)	0,013
Hemoglobina – gr/dL	14,90 (13,70–16,17)	14,90 (13,62–16,30)	14,90 (13,72–16,10)	0,901
Plaquetas – n/mm <sup>3</sup>	224.000 (170.000–277.000)	209.000 (161.000–267.000)	233.000 (185.000–282.500)	<0,001
Creatinina – mg/dL	0,93 (0,78–1,11)	1,07 (0,89–1,33)	0,87 (0,73–0,99)	<0,001
Nitrogênio ureico no sangue – mg/dL	15,65 (11,40–21,12)	19,30 (14,55–28,10)	13,60 (10,50–17,55)	<0,001
LDH – U/L	314 (253–410)	353 (274–480)	297 (245–382)	<0,001
Ferritina – ng/mL	901 (455–1.596)	933 (523–1.711)	880 (428–1.505)	0,073
PCR – mg/dL	9,98 (4,48–18,67)	12 (5,55–22,71)	8,91 (4,03–16,45)	<0,001
D-dímero – µg/mL	0,94 (0,60–1,63)	1,18 (0,70–2,22)	0,86 (0,55–1,37)	<0,001
Troponina – ng/mL	8,40 (5,20–15,52)	12,20 (7,50–22,60)	6,40 (4,60–10,20)	<0,001
Gases arteriais				
pH	7,41 (7,38–7,44)	7,41 (7,37–7,43)	7,42 (7,39–7,44)	<0,001
PCO <sub>2</sub> – mmHg	32,80 (29,80–36,20)	32,50 (29,32–32,97)	33,05 (30–36,30)	0,101
PO <sub>2</sub> – mmHg	64,05 (54,40–74,40)	62,95 (52,82–74,80)	65 (56,20–74,20)	0,019
HCO <sub>3</sub> – mEq/L	20,70 (19,10–22,30)	20,10 (18,30–22,17)	21 (19,60–22,40)	<0,001
PaO <sub>2</sub>	245,34 (185,66–296,43)	221,79 (163,13–286,43)	248 (201–303)	<0,001
Lactato – mmol/L	2,16 (1,75–2,79)	2,24 (1,82–2,89)	2,08 (1,68–2,66)	0,001

RT-PCR: Reação em cadeia da polimerase com transcrição reversa em tempo real, NEWS2: Escore Nacional de Alerta Precoce, GB: Contagem de glóbulos brancos, LDH: Lactato desidrogenase, PCR: Proteína C reativa, PCO<sub>2</sub>: Pressão arterial de dióxido de carbono, PO<sub>2</sub>: Pressão arterial de oxigênio, HCO<sub>3</sub>: Bicarbonato, PaO<sub>2</sub>: Pressão parcial de oxigênio arterial/fração inspirada de oxigênio.

com LRA apresentou maior percentual de alterações hematológicas, equilíbrio ácido-base, hiperlactatemia, hipoxemia e marcadores inflamatórios elevados, consistentes com os resultados anteriores (dados não mostrados).

A duração mediana da hospitalização foi de 11 dias; 31,37% necessitaram de internação em UTI, 21,84% de tratamento com vasopressores, 5,24% de medicamentos inotrópicos e 23,23% de VMI. A principal indicação de internação na UTI foi insuficiência ventilatória (91,8%). A mortalidade hospitalar foi de 23,2% (217 pacientes). Os pacientes com LRA apresentaram tempo de internação mais longo (16 dias vs. 9 dias), maior mortalidade (44,6% vs. 7,1%), admissão na UTI (60,8% vs. 9,1%), VMI (49,8% vs. 3,1%), suporte vasopressor (47,8% vs. 2,2%), suporte inotrópico (11,4% vs. 0,5%) e coinfeção bacteriana mais frequente (24,4% vs. 4,8%), com valores de p inferiores a 0,001 (Tabela 3). Dos pacientes que precisaram de VMI e apresentaram LRA, 60% (120/200) desenvolveram LRA após o início da ventilação. Com relação aos pacientes que necessitaram de suporte vasopressor e apresentaram LRA, 55,2% (106/192) desenvolveram LRA após o início da medicação.

Em relação aos desfechos renais, um percentual significativo (43,89%) apresentou LRA na admissão. A mortalidade no grupo que desenvolveu LRA foi de 44,63%, significativamente maior do que no grupo que não apresentou LRA (7,12%;  $p < 0,001$ ). Quarenta pacientes (4,28% da população total e 9,9% da população com LRA) necessitaram de TRS, 75% com terapia renal substitutiva contínua

(TRSC), 20% com hemodiálise intermitente e 5% com ambas as modalidades. O cateter na veia femoral foi o acesso vascular mais frequente (60%). Mais da metade dos pacientes necessitaram de TRS devido à sobrecarga de volume e/ou oligúria/anúria (52,5%). Outras indicações menos frequentes foram acidose metabólica (17,5%), uremia (15%) e hipercalemia (15%). A duração mediana da TRS foi de 4 dias (IIQ 2-9). O tempo mediano de início da TRS foi de um dia após o diagnóstico de LRA (IIQ 0-3). Dos 40 pacientes que necessitaram de TRS, 36 foram a óbito (90%), três pacientes conseguiram descontinuar a terapia e um paciente recebeu alta da diálise. O modelo logístico que avaliou os fatores de risco para TRS mostrou que as variáveis de suporte vasopressor (OR 15,97; IC 95% 6,75–37,8;  $p < 0,001$ ), D-dímero na admissão superior a 1  $\mu\text{g}/\text{mL}$  (OR 5,35; IC 95% 2,1–13,61;  $p < 0,001$ ) e lactato na admissão maior que 2  $\text{mmol}/\text{L}$  (OR 3,07; IC 95% 1,32–7,12;  $p = 0,009$ ) impactaram a probabilidade de TRS em pacientes com LRA e COVID-19.

O modelo logístico que avaliou os fatores de risco para LRA mostrou que as variáveis idade (OR 1,03; IC 95% 1,02–1,04), sexo masculino (OR 2,13; IC 95% 1,49–3,04), DM (OR 1,55; IC 95% 1,04–2,32), DRC (OR 2,07; IC 95% 1,06–4,04), PCR na admissão (OR 1,02; IC 95% 1,00–1,03), admissão em UTI (OR 1,81; IC 95% 1,04–3,16) e suporte vasopressor (OR 7,46; IC 95% 3,34–16,64) afetaram a probabilidade de desenvolvimento de LRA na população e que bicarbonato (OR 0,89; IC 95% 0,84–0,94) e  $\text{PaFiO}_2$  (OR 0,99; IC 95% 0,98–0,99) foram fatores de proteção (Tabela 4).

**TABELA 3** DESFECHOS GERAIS

Desfecho	Coorte total (n = 934)	LRA (n = 401)	Sem LRA (n = 533)	Valor de p
Tempo de internação hospitalar – dias, mediana (IIQ)	11 (8–18)	16 (11–24,50)	9 (7–12)	<0,001
UTI – n (%)	293 (31,37)	244 (60,84)	49 (9,19)	<0,001
Vasopressores - n (%)	204 (21,84)	192 (47,88)	12 (2,25)	<0,001
Inotrópicos – n (%)	49 (5,24)	46 (11,47)	3 (0,56)	<0,001
VMI – n (%)	217 (23,23)	200 (49,87)	17 (3,18)	<0,001
Coinfeção bacteriana – n (%)	124 (13,30)	98 (24,4)	26 (4,87)	<0,001
Óbito hospitalar – n (%)	217 (23,20)	179 (44,63)	38 (7,12)	<0,001
Readmissão hospitalar (30 dias) – n (%)	39 (4,17)	17 (4,23)	21 (3,93)	0,82

UTI: Unidade de terapia intensiva, VMI: Ventilação mecânica invasiva.

**TABELA 4** ODDS RATIOS DE DESENVOLVIMENTO DE LRA NO MODELO NÃO AJUSTADO E AJUSTADO

Coorte total (n = 934)	Não ajustado		Ajustado	
	OR (IC 95%)	Valor de p	OR (IC 95%)	Valor de p
Idade	1,36 (1,02–1,04)	<0,001	1,03 (1,02–1,04)	<0,001
Sexo	1,94 (1,45–2,60)	<0,001	2,13 (1,49–3,04)	<0,001
Comorbidades				
Hipertensão arterial	2,30 (1,76–3,00)	<0,001	–	–
Diabetes mellitus	2,32 (1,66–3,23)	<0,001	1,55 (1,04–2,32)	0,031
Obesidade	1,05 (0,73–1,52)	0,763	–	–
DPOC	1,24 (0,81–1,91)	0,308	–	–
Cardiopatia isquêmica	2,13 (1,35–3,37)	<0,001	–	–
Tabagismo	1,23 (0,78–1,93)	0,363	–	–
Neoplasia	2,04 (1,27–3,29)	0,003	–	–
Doença vascular aterosclerótica	3,02 (1,82–5,00)	<0,001	–	–
DRC	3,76 (2,18–6,50)	<0,001	2,07 (1,06–4,04)	0,031
Doença autoimune	1,43 (0,71–2,86)	0,311	–	–
AOS	2,00 (1,11–3,59)	0,018	–	–
Asma	0,65 (0,24–1,77)	0,406	–	–
Infecção por HIV	5,36 (0,59–48,14)	0,093	–	–
Inibidores da ECA e/ou BRA	1,91 (1,45–2,50)	<0,001	–	–
PCR – mg/dL	1,03 (1,01–1,04)	<0,001	1,02 (1,00–1,03)	0,006
Plaquetas – n/mm <sup>3</sup>	1,00 (1,00–1,00)	<0,001	1,00 (1,00–1,01)	0,01
HCO <sub>3</sub> – mEq/L	0,87 (0,83–0,92)	<0,001	0,89 (0,84–0,94)	<0,001
PaFiO <sub>2</sub>	0,99 (0,99–0,99)	<0,001	0,99 (0,98–0,99)	0,014
UTI	5,18 (3,62–7,42)	<0,001	1,81 (1,04–3,16)	<0,001
Vasopressores	15,8 (8,5–29,18)	<0,001	7,46 (3,34–16,64)	<0,001
Inotrópicos	1,00 (0,99–1,01)	0,264	–	–
VMI	0,70 (0,48–1,02)	0,067	–	–
Idade ≥ 65 anos	2,69 (2,06–3,52)	<0,001	–	–
GB ≥ 13000/mm <sup>3</sup>	1,87 (1,30–2,69)	<0,001	–	–
Neutrófilos ≥ 10000/mm <sup>3</sup>	1,69 (1,21–2,35)	0,002	–	–
Linfócitos < 1000/mm <sup>3</sup>	1,44 (1,11–1,87)	0,006	–	–
Plaquetas < 100000/mm <sup>3</sup>	2,55 (1,07–6,09)	0,028	–	–
HCO <sub>3</sub> < ou > 22 mEq/L	1,31 (1,01–1,71)	0,038	–	–
LDH ≥ 350 U/L	2,17 (1,65–2,86)	<0,001	–	–
PCR ≥ 10 mg/dL	1,54 (1,18–2,01)	0,001	–	–
Troponina ≥ 10 ng/mL	4,59 (3,43–6,14)	<0,001	–	–
pH < 7,35 ou > 7,45	1,13 (0,84–1,53)	0,398	–	–
PO <sub>2</sub> < 60 mmHg	1,30 (1,00–1,70)	0,047	–	–
Lactato > 2 mmol/L	1,52 (1,16–1,99)	0,002	–	–
PaFiO <sub>2</sub> < 200	2,14 (1,61–2,84)	<0,001	–	–
PaFiO <sub>2</sub> < 100	2,75 (1,27–5,95)	0,007	–	–
D-dímero > 0,5 ug/mL	0,49 (0,33–0,72)	<0,001	–	–
Ferritina > 1000 ng/mL	1,25 (0,96–1,64)	0,092	–	–
NEWS ≥ 5	2,29 (1,67–3,16)	<0,001	–	–

DPOC: Doença pulmonar obstrutiva crônica, DRC: Doença renal crônica, AOS: Apneia obstrutiva do sono, HIV: vírus da imunodeficiência humana, ECA: enzima conversora da angiotensina, BRA: bloqueadores do receptor da angiotensina, PCR: Proteína C reativa, HCO<sub>3</sub>: Bicarbonato, UTI: Unidade de terapia intensiva, VMI: ventilação mecânica invasiva, LDH: Lactato desidrogenase, GB: Contagem de glóbulos brancos, PO<sub>2</sub>: Pressão arterial de oxigênio, PaFiO<sub>2</sub>: Pressão parcial de oxigênio arterial/fração inspirada de oxigênio, NEWS2: Escore Nacional de Alerta Precoce.

## DISCUSSÃO

Durante a hospitalização, 43,93% dos pacientes com COVID-19 desenvolveram LRA, indicando uma elevada incidência de envolvimento renal. Essa taxa foi maior do que a relatada anteriormente, especialmente na Ásia. Paek et al.<sup>15</sup> relataram uma taxa de LRA de 4% em 704 pacientes de Daegu, Coreia. Da mesma forma, Cheng et al.<sup>8</sup> relataram uma taxa de 5,1% em 701 pacientes de Wugan, na China. Uma metanálise que analisou a incidência por continentes documentou taxas mais baixas na Ásia (6,9%) em comparação com a Europa (22,9%) e a América do Norte (34,6%)<sup>16</sup>. Três grandes estudos populacionais sobre COVID-19 realizados em Nova York, nos Estados Unidos, relataram taxas de LRA de 36,6% a 46%, semelhantes aos resultados do presente estudo<sup>5,11,17</sup>. Sugeriu-se que essas diferenças podem ser devidas a uma proporção maior de pacientes com comorbidades, em estudos de países ocidentais<sup>16</sup>. Na América Latina, estudos relataram incidências de até 58,6%; no entanto, tais estudos incluíram somente pacientes gravemente enfermos ou pacientes com COVID-19 grave, ao contrário deste estudo, que também incluiu pacientes da enfermaria geral<sup>18-20</sup>.

Em comparação com a população que não desenvolveu LRA, o grupo com LRA apresentou uma frequência maior de comorbidades, como HAS, DM, neoplasia e doença cardiovascular. Isso é consistente com o que foi relatado na literatura, onde essas doenças são prevalentes e têm sido associadas à gravidade e aos desfechos da doença<sup>21-25</sup>. A DRC foi observada com maior frequência na população com LRA; no entanto, essa condição provavelmente foi subestimada porque a taxa de filtração glomerular não foi estimada com a creatinina basal dos pacientes. Achados semelhantes foram relatados em dois estudos realizados em Nova York, onde a DRC foi avaliada da mesma forma. Eles relataram uma prevalência de 2,9% e 11% na população com COVID-19, mostrando também diferenças entre os grupos<sup>11,17</sup>. Por outro lado, a obesidade, que tem sido associada à COVID-19 grave, pode ter sido subestimada, uma vez que o índice de massa corporal dos pacientes não foi calculado, considerando somente o diagnóstico registrado no histórico médico<sup>26</sup>. Não foram encontradas diferenças na frequência da obesidade, nem a obesidade foi identificada como um fator de risco para LRA.

Vale ressaltar que cerca de um terço dos pacientes já tinha um diagnóstico de COVID-19 no momento da admissão e, dos que não tinham um diagnóstico, 88,9% tinham suspeita de infecção na admissão, sugerindo que os exames laboratoriais realizados nas primeiras 72 horas já poderiam refletir alterações associadas à infecção. Nesses exames laboratoriais, os pacientes com LRA apresentaram com mais frequência alterações hematológicas, marcadores inflamatórios elevados, distúrbios do equilíbrio ácido-base e comprometimento da oxigenação. Resultados semelhantes foram relatados por Ng et al.<sup>17</sup> em seu estudo, no qual pacientes com COVID-19 com LRA apresentaram níveis mais elevados de leucócitos, PCR, D-dímero e ferritina na admissão em comparação com aqueles sem LRA. Os níveis de D-dímero, PCR e ferritina foram ainda mais elevados em pacientes com LRA que necessitaram de TRS em comparação com aqueles que não necessitaram. Esses achados podem ser observados em pacientes com COVID-19 devido ao componente inflamatório da doença, ao comprometimento da oxigenação ou, em alguns casos, à perfusão tecidual<sup>27,28</sup>.

Em termos de desfechos, os pacientes com LRA apresentaram um tempo de internação mais longo, maior mortalidade, admissão em UTI, suportes vasopressor e inotrópico e suporte ventilatório em comparação com os pacientes sem LRA. Chan et al.<sup>11</sup> relataram resultados semelhantes em uma coorte de 3.993 pacientes hospitalizados com COVID-19 em cinco centros de Nova York (LRA versus sem LRA: tempo de internação 10 vs 7 dias, mortalidade 50% vs 8%, admissão em UTI 41% vs 11%, suporte vasopressor 43% vs 10%, VMI 44% vs 6%, com valores de p significativos). Esses resultados também foram reproduzidos por outros autores<sup>4,7</sup>. Além disso, a LRA foi descrita como um fator de risco independente para mortalidade na COVID-19<sup>29</sup>. Outro estudo realizado por nosso grupo na mesma população colombiana documentou o impacto da LRA na mortalidade (OR 12,5; IC 95% 2,1-74,5; p = 0,005)<sup>30</sup>. Esses achados destacam a importância prognóstica do desenvolvimento de LRA em pacientes com COVID-19, contribuindo para desfechos graves e maior ônus da doença. Eles também ressaltam a relação do desenvolvimento de LRA no contexto de doenças inflamatórias e/ou disfunção de múltiplos órgãos.

Quase 10% dos pacientes com LRA necessitaram de TRS. A TRS foi relatada como sendo entre 10%

e 20% em pacientes hospitalizados com LRA e COVID-19 e, ainda mais elevada, dependendo da população estudada<sup>5,11,17</sup>. Em um estudo multicêntrico que avaliou 3.099 pacientes com COVID-19 em estado grave, Gupta et al.<sup>31</sup> relataram a necessidade de TRS em 37,8% dos pacientes com LRA. A diferença pode ser atribuída ao fato de todos os pacientes estarem na UTI, enquanto no presente estudo, 39,2% foram hospitalizados na enfermaria geral.

A modalidade inicial de TRS foi a TRSC em 75% dos pacientes; isso era esperado devido à gravidade da doença e à condição crítica dos pacientes, uma vez que todos os pacientes que necessitaram de TRS estavam na UTI e 97,5% estavam em suporte vasopressor. A principal indicação para TRS foi sobrecarga de volume e/ou oligúria/anúria. Durante a internação, os valores de pico de creatinina e NUS não foram tão elevados quanto o esperado (dados não mostrados), o que é consistente com o fato de que a hiperazotemia não foi uma indicação frequente de TRS. Além disso, o acúmulo de fluidos aumenta a água corporal total e altera a distribuição do volume de creatinina sérica, o que afeta os níveis medidos de creatinina<sup>32</sup>. No entanto, este estudo não continha informações sobre o equilíbrio hídrico dos pacientes, de modo que essa suposição não pôde ser confirmada.

A mortalidade é elevada em pacientes com TRS e COVID-19, com relatos de até 63,3% e 79,3%<sup>17,31</sup>. Neste estudo, a mortalidade foi ainda maior, chegando a 90%. Como esse não era um objetivo do estudo, não há informações suficientes disponíveis para realizar uma análise de mortalidade em pacientes com TRS. Isso exigiria a coleta de informações sobre dosagem de diálise, equilíbrio hídrico, suspensão temporal da TRSC e adesão aos objetivos terapêuticos. O tempo mediano de início da TRS foi de 1 dia após o diagnóstico de LRA, o que sugere intervenção precoce. No entanto, é importante considerar que o diagnóstico de LRA não considerou os critérios de débito urinário, portanto, a LRA pode ter ocorrido antes do considerado, afetando potencialmente a interpretação desses dados.

Por fim, com relação aos fatores de risco associados ao desenvolvimento de LRA, o modelo foi calibrado e apresentou um valor de *p* estatisticamente significativo, indicando a consistência do modelo. Idade, sexo masculino, internação em UTI, histórico de DM, DRC, PCR e suporte vasopressor foram fatores associados ao desenvolvimento de LRA. Esses fatores

já foram relatados na literatura como fatores de risco para LRA na população com COVID-19<sup>12,13,33</sup>.

A DRC e a LRA são síndromes interconectadas. Os pacientes com DRC estão predispostos à LRA porque apresentam menor reserva funcional renal e maior suscetibilidade a novas lesões renais<sup>34</sup>. Um evento de LRA em pacientes com DRC preexistente pode acelerar a DRC subjacente e, na população com COVID-19, constatou-se que a função renal basal deficiente esteve relacionada ao aumento da hospitalização, das taxas de mortalidade e da necessidade de TRS<sup>35</sup>. Chan et al.<sup>11</sup> relataram que a DRC é um fator de risco para LRA grave em uma população de 3.993 pacientes hospitalizados com COVID-19 (OR 2,8; IC 95% 2,5–3,7). Os dados reportados por Gupta et al.<sup>31</sup> também corroboram esse achado e, por outro lado, documentam que a idade (acima de 80 anos) é um fator de risco para o desfecho composto de TRS e óbito (OR 3,69; IC 95% 2,33–5,82).

O papel da inflamação na COVID-19 deve ser enfatizado, pois pode estar relacionado a desfechos adversos. A PCR é um marcador de gravidade da doença e da magnitude da resposta inflamatória. Smilowitz et al.<sup>36</sup> relataram que a PCR está relacionada ao desenvolvimento de LRA em pacientes com COVID-19 (OR 2,11; IC 95% 1,76–2,52) e ao tromboembolismo venoso, gravidade da doença e mortalidade. No presente estudo, a PCR na admissão hospitalar foi associada ao desenvolvimento de LRA. Embora os níveis de pico dos marcadores inflamatórios tenham sido maiores em pacientes com LRA do que naqueles sem LRA, essas variáveis não foram incluídas na análise dos fatores de risco de LRA devido à falta de dados sobre a relação temporal entre os níveis de pico e o início da LRA.

Bicarbonato e PaFiO<sub>2</sub> são indicadores do estado ácido-base e da oxigenação, que frequentemente estão alterados em pacientes com COVID-19. Hipoxemia e acidose podem levar à desregulação do sistema imunológico e a reações inflamatórias, potencialmente resultando em uma tempestade de citocinas<sup>37</sup>. Embora a acidose em si não tenha sido documentada como uma causa de LRA, é essencial observar que a acidose é um marcador de gravidade da doença e que a disfunção orgânica pode estar associada ao desenvolvimento de LRA. Existem diversos fatores fisiopatológicos que explicam a interação pulmão-rim, incluindo alterações nos gases sanguíneos devido

à hipoxemia, que reduz o fluxo sanguíneo renal por meio do aumento da resistência vascular renal<sup>38</sup>. O resultado da análise multivariada sugere que o bicarbonato e a PaFiO<sub>2</sub> podem ser potenciais fatores de proteção contra a LRA, em conformidade com o que foi mencionado anteriormente.

Alguns estudos relataram a VMI como um fator de risco para LRA na COVID-19<sup>12,13</sup>. Apesar do fato de que, neste estudo, os pacientes com LRA apresentaram uma necessidade maior de VMI e 60% dos pacientes que precisaram de VMI e desenvolveram LRA o fizeram após o início da ventilação, a VMI não surgiu como um fator de risco na população descrita.

O presente estudo apresentou diversas limitações. Primeiro, foi um estudo retrospectivo que possivelmente gerou viés de informação. Segundo, foi um estudo de centro único, limitando sua validade externa. Terceiro, a creatinina basal não estava disponível para 91,76% dos pacientes. Nesse grupo, o resultado da LRA foi avaliado por comparação com a creatinina de referência, conforme descrito na seção Métodos. Em quarto lugar, o débito urinário não foi incluído como critério diagnóstico ou como medida de gravidade da LRA. Esses dois últimos pontos podem ter gerado inconsistências na mensuração do desfecho de LRA<sup>30</sup>.

## CONCLUSÕES

Este estudo mostra o comportamento da COVID-19 na população colombiana e, até onde temos conhecimento, não há estudos em nosso país com uma população tão grande em um único centro. Os resultados do estudo são consistentes com os relatados na literatura médica, destacando a elevada frequência de LRA e seu impacto prognóstico. A presença de LRA em pacientes com parâmetros graves da doença é algo que merece destaque. Os fatores de risco associados ao desenvolvimento de LRA estão relacionados ao sexo masculino, comprometimento hemodinâmico e comorbidades, incluindo DM e DRC.

A estratificação de risco com base em parâmetros descritos anteriormente será importante para adequar o monitoramento e iniciar estratégias para pacientes que se beneficiarão da intervenção. Além disso, isso deve aumentar a conscientização para o acompanhamento pós-COVID-19, já que a LRA na DRC pode afetar a função renal basal dos pacientes.

## AGRADECIMENTOS

Agradecemos ao Hospital Militar Central por permitir o desenvolvimento do estudo.

## CONTRIBUIÇÃO DOS AUTORES

CLA e ACPF participaram do desenho e desenvolvimento do estudo, revisão e correção do banco de dados, análise estatística, redação do texto principal do manuscrito, revisão crítica do manuscrito e da literatura médica. DCVA participou do desenho e desenvolvimento do estudo, revisão e correção do banco de dados, revisão crítica e correção do manuscrito. PMRL, LVGD, DKNA e HCMY participaram da revisão dos registros médicos, coleta de informações do banco de dados, redação do resumo e introdução e elaboração das tabelas. Todos os autores aprovaram a versão final.

## CONFLITO DE INTERESSE

Os autores declaram não ter conflito de interesse relacionado à publicação deste manuscrito.

## REFERÊNCIAS

- Zhu N, Zhang D, Wang W, Li X, Yang B, Song J, et al. A novel coronavirus from patients with pneumonia in China, 2019. *N Engl J Med.* 2020;382(8):727–33. doi: <http://dx.doi.org/10.1056/NEJMoa2001017>. PubMed PMID: 31978945.
- Guan WJ, Ni ZY, Hu Y, Liang WH, Ou CQ, He JX, et al. Clinical Characteristics of Coronavirus Disease 2019 in China. *N Engl J Med.* 2020;382(18):1708–20. doi: <http://dx.doi.org/10.1056/NEJMoa2002032>. PubMed PMID: 32109013.
- Kolahchi Z, De Domenico M, Uddin LQ, Cauda V, Grossmann I, Lacasa L, et al. COVID-19 and its global economic impact. *Adv Exp Med Biol.* 2021;1318:825–37. doi: [http://dx.doi.org/10.1007/978-3-030-63761-3\\_46](http://dx.doi.org/10.1007/978-3-030-63761-3_46). PubMed PMID: 33973214.
- Wei X, Li L, Zhang F. The impact of the COVID-19 pandemic on socio-economic and sustainability. *Environ Sci Pollut Res Int.* 2021;28(48):68251–60. doi: <http://dx.doi.org/10.1007/s11356-021-14986-0>. PubMed PMID: 34268692.
- Hirsch JS, Ng JH, Ross DW, Sharma P, Shah HH, Barnett RL, et al. Acute kidney injury in patients hospitalized with COVID-19. *Kidney Int.* 2020;98(1):209–18. doi: <http://dx.doi.org/10.1016/j.kint.2020.05.006>. PubMed PMID: 32416116.
- Nadim MK, Forni LG, Mehta RL, Connor Jr 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.* 2020;16(12):747–64. doi: <http://dx.doi.org/10.1038/s41581-020-00356-5>. PubMed PMID: 33060844.
- Adamczak M, Surma S, Więcek A. Acute kidney injury in patients with COVID-19: epidemiology, pathogenesis and treatment. *Adv Clin Exp Med.* 2022;31(3):317–26. doi: <http://dx.doi.org/10.17219/acem/143542>. PubMed PMID: 35077034.
- 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: <http://dx.doi.org/10.1016/j.kint.2020.03.005>. PubMed PMID: 32247631.
- Zheng X, Yang H, Li X, Li H, Xu L, Yu Q, et al. Prevalence of kidney injury and associations with critical illness and death in patients with COVID-19. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2020;15(11):1549–56. doi: <http://dx.doi.org/10.2215/CJN.04780420>. PubMed PMID: 32943396.
- Pei G, Zhang Z, Peng J, Liu L, Zhang C, Yu C, et al. Renal involvement and early prognosis in patients with COVID-19 pneumonia. *J Am Soc Nephrol.* 2020;31(6):1157–65. doi:

- <http://dx.doi.org/10.1681/ASN.2020030276>. PubMed PMID: 32345702.
11. Chan L, Chaudhary K, Saha A, Chauhan K, Vaid A, Zhao S, et al. AKI in hospitalized patients with COVID-19. *J Am Soc Nephrol.* 2021;32(1):151–60. doi: <http://dx.doi.org/10.1681/ASN.2020050615>. PubMed PMID: 32883700.
  12. Alfano G, Ferraro A, Fontana F, Mori G, Magistroni R, Meschiari M, et al. Incidence, risk factors and outcome of acute kidney injury (AKI) in patients with COVID-19. *Clin Exp Nephrol.* 2021;25(11):1203–14. doi: <http://dx.doi.org/10.1007/s10157-021-02092-x>. PubMed PMID: 34196877.
  13. Lin L, Wang X, Ren J, Sun Y, Yu R, Li K, et al. Risk factors and prognosis for COVID-19-induced acute kidney injury: a meta-analysis. *BMJ Open.* 2020;10(11):e042573. doi: <http://dx.doi.org/10.1136/bmjopen-2020-042573>. PubMed PMID: 33172950.
  14. Khwaja A. KDIGO clinical practice guidelines for acute kidney injury. *Nephron Clin Pract.* 2012;120(4):c179–84. doi: <http://dx.doi.org/10.1159/000339789>. PubMed PMID: 22890468.
  15. Paek JH, Kim Y, Park WY, Jin K, Hyun M, Lee JY, et al. Severe acute kidney injury in COVID-19 patients is associated with in-hospital mortality. *PLoS One.* 2020;15(12):e0243528. doi: <http://dx.doi.org/10.1371/journal.pone.0243528>. PubMed PMID: 33296419.
  16. Yang X, Tian S, Guo H. Acute kidney injury and renal replacement therapy in COVID-19 patients: a systematic review and meta-analysis. *Int Immunopharmacol.* 2021;90:107159. doi: <http://dx.doi.org/10.1016/j.intimp.2020.107159>. PubMed PMID: 33223467.
  17. Ng JH, Hirsch JS, Hazzan A, Wanchoo R, Shah HH, Malieckal DA, et al. Outcomes among patients hospitalized with COVID-19 and acute kidney injury. *Am J Kidney Dis.* 2021;77(2):204–215. e1. doi: <http://dx.doi.org/10.1053/j.ajkd.2020.09.002>. PubMed PMID: 32961245.
  18. Casas-Aparicio GA, León-Rodríguez I, Alvarado-de la Barrera C, González-Navarro M, Peralta-Prado AB, Luna-Villalobos Y, et al. Acute kidney injury in patients with severe COVID-19 in Mexico. *PLoS One.* 2021;16(2):e0246595. doi: <http://dx.doi.org/10.1371/journal.pone.0246595>. PubMed PMID: 33556150.
  19. Contrera Rolón N, Varela CF, Ferraris A, Rojano A, Carboni Bisso I, Greloni G, et al. Characteristics of acute kidney injury in adult patients with severe COVID-19. *Medicina (B Aires).* 2022;82(2):172–80. PubMed PMID: 35417379.
  20. Costa RLD, Sória TC, Salles EF, Gerech AV, Corvisier MF, Menezes MAM, et al. Acute kidney injury in patients with Covid-19 in a Brazilian ICU: incidence, predictors and in-hospital mortality. *J Bras Nefrol.* 2021;43(3):349–58. doi: <http://dx.doi.org/10.1590/2175-8239-jbn-2020-0144>. PubMed PMID: 33570081.
  21. 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: <http://dx.doi.org/10.1001/jama.2020.1585>. PubMed PMID: 32031570.
  22. Ouchetto O, Drissi Bourhanbour A. Risk factors of COVID-19 patients. *Disaster Med Public Health Prep.* 2022;16(4):1300–2. doi: <http://dx.doi.org/10.1017/dmp.2021.7>. PubMed PMID: 33413734.
  23. Cheng S, Zhao Y, Wang F, Chen Y, Kaminga AC, Xu H. Comorbidities' potential impacts on severe and non-severe patients with COVID-19: a systematic review and meta-analysis. *Medicine (Baltimore).* 2021;100(12):e24971. doi: <http://dx.doi.org/10.1097/MD.00000000000024971>. PubMed PMID: 33761654.
  24. Ng WH, Tipih T, Makoah NA, Vermeulen JG, Goedhals D, Sempa JB, et al. Comorbidities in SARS-CoV-2 patients: a systematic review and meta-analysis. *MBio.* 2021;12(1):e03647–20. doi: <http://dx.doi.org/10.1128/mBio.03647-20>. PubMed PMID: 33563817.
  25. Li J, Huang DQ, Zou B, Yang H, Hui WZ, Rui F, et al. Epidemiology of COVID-19: a systematic review and meta-analysis of clinical characteristics, risk factors, and outcomes. *J Med Virol.* 2021;93(3):1449–58. doi: <http://dx.doi.org/10.1002/jmv.26424>. PubMed PMID: 32790106.
  26. Hussain A, Mahawar K, Xia Z, Yang W, El-Hasani S. Obesity and mortality of COVID-19. Meta-analysis. *Obes Res Clin Pract.* 2020;14(4):295–300. doi: <http://dx.doi.org/10.1016/j.orcp.2020.07.002>. PubMed PMID: 32660813.
  27. Hariyanto TI, Japar KV, Kwenandar F, Damay V, Siregar JL, Lugito NPH, et al. Inflammatory and hematologic markers as predictors of severe outcomes in COVID-19 infection: a systematic review and meta-analysis. *Am J Emerg Med.* 2021;41:110–9. doi: <http://dx.doi.org/10.1016/j.ajem.2020.12.076>. PubMed PMID: 33418211.
  28. Huang I, Pranata R, Lim MA, Oehadian A, Alisjahbana B. C-reactive protein, procalcitonin, D-dimer, and ferritin in severe coronavirus disease-2019: a meta-analysis. *Ther Adv Respir Dis.* 2020;14:1753466620937175. doi: <http://dx.doi.org/10.1177/1753466620937175>. PubMed PMID: 32615866.
  29. Dessie ZG, Zewotir T. Mortality-related risk factors of COVID-19: a systematic review and meta-analysis of 42 studies and 423,117 patients. *BMC Infect Dis.* 2021;21(1):855. doi: <http://dx.doi.org/10.1186/s12879-021-06536-3>. PubMed PMID: 34418980.
  30. Prieto A, Larrarte C, Vargas D, Orrego G, Gomez V, Pedro R, et al. Factores asociados a mortalidad en paciente con COVID-19 hospitalizados en el Hospital Militar Central (HOMIL), Bogotá, Colombia. *Acta Med Colomb.* 2022;47(35):51.
  31. Gupta S, Coca SG, Chan L, Melamed ML, Brenner SK, Hayek SS, et al. AKI treated with renal replacement therapy in critically ill patients with COVID-19. *J Am Soc Nephrol.* 2021;32(1):161–76. doi: <http://dx.doi.org/10.1681/ASN.2020060897>. PubMed PMID: 33067383.
  32. Ostermann M, Bellomo R, Burdmann EA, Doi K, Endre ZH, Goldstein SL, et al. Controversies in acute kidney injury: conclusions from a Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) Conference. *Kidney Int.* 2020;98(2):294–309. doi: <http://dx.doi.org/10.1016/j.kint.2020.04.020>. PubMed PMID: 32709292.
  33. Silva BM, Assis LCS, Batista Júnior MC, Gonzalez NAP, Anjos SBD, Goes MA. Acute kidney injury outcomes in covid-19 patients: systematic review and meta-analysis. *J Bras Nefrol.* 2022;44(4):543–56. doi: <http://dx.doi.org/10.1590/2175-8239-jbn-2022-0013pt>. PubMed PMID: 35848725.
  34. Neyra JA, Chawla LS. Acute kidney disease to chronic kidney disease. *Crit Care Clin.* 2021;37(2):453–74. doi: <http://dx.doi.org/10.1016/j.ccc.2020.11.013>. PubMed PMID: 33752866.
  35. Copur S, Berkkan M, Basile C, Tuttle K, Kanbay M. Post-acute COVID-19 syndrome and kidney diseases: what do we know? *J Nephrol.* 2022;35(3):795–805. doi: <http://dx.doi.org/10.1007/s40620-022-01296-y>. PubMed PMID: 35294747.
  36. Smilowitz NR, Kunichoff D, Garshick M, Shah B, Pillinger M, Hochman JS, et al. C-reactive protein and clinical outcomes in patients with COVID-19. *Eur Heart J.* 2021;42(23):2270–9. doi: <http://dx.doi.org/10.1093/eurheartj/ehaa1103>. PubMed PMID: 33448289.
  37. Nechipurenko YD, Semyonov DA, Lavrinenko IA, Lagutkin DA, Generalov EA, Zaitceva AY, et al. The role of acidosis in the pathogenesis of severe forms of COVID-19. *Biology (Basel).* 2021;10(9):852. doi: <http://dx.doi.org/10.3390/biology10090852>. PubMed PMID: 34571729.
  38. Larrarte C, Tuberquia O, Ortiz G, Ballesteros D, Vargas J, Echeverri J. Interacción entre lesión pulmonar aguda y lesión renal aguda. *Acta Colombiana de Cuidado Intensivo.* 2016;16(1):47–53. doi: <http://dx.doi.org/10.1016/j.acci.2016.01.001>.