

LONG COVID Y RIÑÓN

Dr. Raúl Lombardi

Docente Libre, Centro de Nefrología, Facultad de Medicina, UDELAR, Montevideo, Uruguay

Co-Director Comité de Injuria Renal Aguda, Sociedad Latinoamericana de Nefrología e Hipertensión (SLANH)

Tempranamente en el curso de la pandemia por Covid-19, se hizo evidente que en ciertos pacientes, luego de la recuperación de la etapa aguda, persistían algunos síntomas o se agregaban nuevos. Este hecho llamó la atención de los investigadores que profundizaron en el significado y la magnitud de estos hallazgos, por sus potenciales implicancias en la salud futura de los pacientes recuperados de COvid-19 agudo.

A esta condición se le denominó **long Covid** que fue definido por el National Institute for Health and Care Excellence (NICE) como “síntomas que continúan o se desarrollan luego de la infección aguda por Covid y que no pueden ser explicada por diagnósticos alternativos. Este término incluye la persistencia de Covid sintomático por 4 a 12 semanas luego de la infección”. Por otra parte, los Institutos Nacionales de Salud de EEUU (NIH) utiliza la definición de los CDC, que lo describe como “una secuela que se extiende más allá de las 4 semana del inicio de la infección”.

Los pacientes con **long Covid**, se presentan con alteraciones a nivel de múltiples órganos y con diversa severidad: fatiga; disnea; alteraciones neurosíquicas (“niebla mental”, cefaleas, ACV, Guillaine-Barré, síndrome post-traumático, y diversas alteraciones sicoemocionales en parte influidas por las cuarentenas y el aislamiento social); cambios en el olfato y el gusto; alteraciones cardiovasculares asociadas a miocarditis.

La real incidencia de esta condición no está bien establecida, por la variabilidad de las series de pacientes, la diferente capacidad de captación de pacientes, por la focalización en determinados síntomas, etc. A modo de ejemplo, se han comunicado frecuencias de long Covid de 76% a los 6 meses, 32.6% a los 60 días, 87% a 60 días, 96% a 90 días. Se ha identificado como principal factor de riesgo para el desarrollo de **long Covid**, a la severidad de la infección evaluada por la presencia de más de 5 síntomas o la necesidad de hospitalización (Crook H, Bowe B).

Al igual que al inicio de la pandemia, la afectación renal en el **long Covid** fue descrita tardíamente. Según nuestro conocimiento, el primer estudio fue publicado marzo de 2021 (Nugent et al) y más recientemente se publicaron los resultados de un muy extenso y profundo

estudio basado en una cohorte de más de 89.216 sobrevivientes de COVID-19 de la Administración de Veteranos de EEUU (*U.S. Department of Veterans Affairs*) (Bowe et al). Ambos estudios fueron precedidos por la mención en un estudio general de *long Covid* (Huang C et al), de un descenso del FG en 107 de 822 (13%) pacientes sin IRA en la fase aguda, con un seguimiento de 6 meses, en la cual predominaron la fatiga, trastornos del sueño, sintomatología respiratoria y siconeurológica

Dado la escasez de información, limitada a los dos estudios referidos, consideramos oportuno presentar un breve resumen de los mismos, a la espera de más datos que validen los resultados comunicados por ambos grupos de investigadores.

1. Assessment of acute kidney injury and longitudinal kidney function after hospital discharge among patients with and without COVID-19 (Nugent J et al)

Se trata de un estudio realizado con el objetivo de evaluar la evolución del FG en dos series de pacientes: 182 que tuvieron IRA por Covid-19 durante la fase aguda de la infección y 1430 con IRA por causas no Covid-19. Utilizaron modelos de efectos mixtos para evaluar la asociación de IRA-Covid y la pendiente de FG luego del alta. Como resultado secundario, evaluaron el tiempo de recuperación en los pacientes que continuaban con IRA al alta. Los pacientes con IRA-Covid tuvieron un mayor descenso del FG en el modelo no ajustado (-11.3 ; 95%CI, -22.1 to -0.4 mL/min/1.73 m²/y; $P = .04$) y en el ajustado a comorbilidades (-12.4 ; 95%CI, -23.7 to -1.2 mL/min/1.73m²/y; $P = .03$). En el modelo completamente ajustado a comorbilidades, pico de creatinemia (SCr) y necesidad de diálisis, la diferencia en la pendiente persistió (-14.0 ; 95%CI, -25.1 to -2.9 mL/min/1.73m²/y; $P = .01$). Finalmente, el subgrupo de pacientes con IRA persistente al alta, la IRA tuvo una menor tasa de recuperación durante el seguimiento ambulatorio (HR 0.57; 95%CI, 0.35-0.92).

2. Kidney Outcomes in Long COVID (Benjamin Bowe et al)

El estudio fue realizado con el objetivo de evaluar las posibles consecuencias renales en sobrevivientes de Covid-19, luego de la fase aguda.

Los autores utilizaron los datos correspondientes a los usuarios de la *United States Department of Veterans Affairs (VA) Veterans Health Administration (VHA)* recolectados en el curso de su atención médica por todas las causas, entre el 1 de marzo de 2020 y el 15 de marzo de 2021. Incluyeron como casos a los pacientes Covid-19 diagnosticado por PCR durante el período de estudio y definieron como T₀ el día del diagnóstico de Covid-19, con sobrevivida a los 30 días

posteriores. Los controles fueron usuarios de VHA que tuvieron alguna consulta en ese lapso por causas no Covid. El T₀ se asignó de manera aleatoria con los casos en una relación 25 a 1, incluyendo los sobrevivientes al día 30. En ambos grupos se excluyeron los pacientes con enfermedad renal crónica (ERC) conocida y aquellos sin datos de SCr luego del día 30.

De esta manera se constituyó una cohorte de 1.726.683 pacientes que correspondió a 1.637.467 controles y 89.216 COVID-19. La cohorte de casos fue subdividida para el análisis en no hospitalizados, hospitalizados, e ingresados en UCI en algún momento de los 30 días de la fase aguda.

Los resultados seleccionados fueron mortalidad, ERC terminal (ingreso a diálisis o trasplante), y descenso del FG mayor o igual a 30%, 40% y 50% luego del día 30. Se consideraron efectos adversos renales mayores (EARM) a un descenso del FG mayor a 50%, ERC terminal o muerte. La injuria renal aguda (IRA) se diagnosticó de acuerdo a los criterios KDIGO 2012 y se consideró como SCr basal al promedio de todos los valores en los dos años previos.

Se analizaron múltiples covariables: Demográficas: edad, raza, sexo, tabaquismo.

Comorbilidades: eFG basal, PA, IMC, cáncer, enf. cardiovascular, enf. cerebrovascular, EPOC, demencia, diabetes 2. Medicaciones: IECA/ARA2, antibióticos, anticoagulantes, antivirales, aspirina, beta-bloqueantes, quimioterápicos, diuréticos, inmunopresores, AINE, inhibidores de la bomba de protones. Para obtener un mejor ajuste de las covariables, se seleccionaron de los dominios de diagnósticos, medicaciones y laboratorio, mediante un algoritmo de alta dimensionalidad de selección de variables, todas aquellas que ocurrieron al menos 10 veces en cada grupo, las que fueron un total de 832, y se compararon entre casos Covid-19 y usuarios VHA no Covid-19. Finalmente, se seleccionaron las primeras 100 variables con mayor asociación en cada grupo de pacientes. Los autores utilizaron un robusto análisis estadístico, apropiado a los objetivos del estudio, cuya descripción excede al espacio de este resumen.

En cuanto a los resultados, el grupo de sobrevivientes Covid-19 tuvieron un mayor riesgo de IRA (HR=1.94 (IC95%: 1.86,2.04)), descenso de eFG \geq 30% (1.25 (1.14,1.37)), de eFG \geq 40% (1.44 (1.37,1.51)) y de eFG \geq 50% (1.62 (1.51,1.74)), ERCT (2.96 (2.49-3.51)), and EARM (1.66 (1.58,1.74)). El aumento del riesgo estuvo relacionado a la severidad de la etapa aguda de la infección (paciente no hospitalizado, hospitalizado y UCI). Así mismo, tuvieron también un mayor descenso del eFG en sus 3 categorías de -3.26 (-3.58, -2.94), -5.20 (-6.24, -4.16), y -7.69 (-8.27, -7.12) mL/min/1.73m²/año respectivamente.

Los autores concluyen que los sobrevivientes Covid-19 tuvieron un mayor riesgo de resultados adversos en la fase post-aguda de la enfermedad por lo que en el plan de cuidados de estos pacientes se debe la vigilancia de enfermedad renal.

Bibliografía

- Crook H et al. Long covid—mechanisms, risk factors, and management.. *BMJ* 2021;374:n1648.
- Bowe B et al. Kidney Outcomes in Long COVID. *J Am Soc Nephrol.* 2021;32(11):2851-2862.
- Huang Ch et al. 6-month consequences of COVID-19 in patients discharged from hospital: a cohort study. *Lancet* 2021; 397: 220–32.
- Nugent J et al. Assessment of acute kidney injury and longitudinal kidney function after hospital discharge among patients with and without COVID-19. *JAMA Network Open.* 2021;4(3):e211095. doi:10.1001/jamanetworkopen.2021.1095

LONG COVID E RIM

Dr. Raúl Lombardi

Docente Libre, Centro de Nefrología, Facultad de Medicina, UDELAR, Montevideo, Uruguay

Co-Director Comité de Injuria Renal Aguda, Sociedad Latinoamericana de Nefrología e Hipertensión (SLANH)

No início da pandemia de Covid-19, tornou-se evidente que em certos pacientes, após a recuperação da fase aguda, alguns sintomas persistiram ou novos foram adicionados. Esse fato chamou a atenção de pesquisadores que se aprofundaram no significado e na magnitude dessas descobertas, devido às suas potenciais implicações para a saúde futura dos pacientes recuperados da COVID-19 aguda.

Essa condição foi chamada de long Covid, que foi definida pelo National Institute for Health and Care Excellence (NICE) como “sintomas que continuam ou se desenvolvem após infecção aguda por Covid e que não podem ser explicados por diagnósticos alternativos. Este termo inclui a persistência do Covid sintomático por 4 a 12 semanas após a infecção. Por outro lado, os

National Institutes of Health dos EUA (NIH) usam a definição do CDC, que a descreve como “uma seqüela que se estende além de 4 semanas desde o início da infecção”.

Os doentes com long Covid apresentam alterações ao nível de múltiplos órgãos e com gravidade variável: fadiga; dispnéia; alterações neuropsíquicas (“nevoeiro mental”, dores de cabeça, acidente vascular cerebral, Guillaine-Barré, síndrome pós-traumática e várias alterações psicoemocionais influenciadas em parte por quarentenas e isolamento social); alterações no olfato e paladar; distúrbios cardiovasculares associados à miocardite.

A real incidência dessa condição não está bem estabelecida, devido à variabilidade da série de pacientes, à diferente capacidade de recrutamento de pacientes, ao foco em determinados sintomas, etc. Como exemplo, foram relatadas frequências de long Covid de 76% em 6 meses, 32,6% em 60 dias, 87% em 60 dias, 96% em 90 dias. A gravidade da infecção avaliada pela presença de mais de 5 sintomas ou a necessidade de internação foi identificada como o principal fator de risco para o desenvolvimento da long Covid (Crook H, Bowe B).

Assim como no início da pandemia, o envolvimento renal na long Covid foi descrito tardiamente. Até onde sabemos, o primeiro estudo foi publicado em março de 2021 (Nugent et al) e, mais recentemente, os resultados de um estudo muito grande e aprofundado com base em uma coorte de mais de 89.216 sobreviventes de COVID-19 da Veterans Administration dos EUA (*U.S. Department of Veterans Affairs*) (Bowe et al). Ambos os estudos foram precedidos pela menção em um estudo geral de long Covid (Huang C et al), de diminuição da TFG em 107 de 822 (13%) pacientes sem LRA na fase aguda, com seguimento de 6 meses, em que predominaram fadiga, distúrbios do sono, sintomas respiratórios e psiconeurológicos

Dada a escassez de informação, limitada aos dois estudos referidos, consideramos oportuno apresentar um breve resumo dos mesmos, enquanto aguardamos mais dados para validar os resultados reportados por ambos os grupos de investigadores.

1. Assessment of acute kidney injury and longitudinal kidney function after hospital discharge among patients with and without COVID-19 (Nugent J et al)

Este é um estudo realizado com o objetivo de avaliar a evolução da TFG em duas séries de pacientes: 182 que tiveram IRA por Covid-19 na fase aguda da infecção e 1430 com IRA por causas não-Covid-19. Eles usaram modelos de efeitos mistos para avaliar a associação de IRA-Covid e a inclinação da TFG após a alta. Como desfecho secundário, avaliaram o tempo de recuperação em pacientes que continuaram com LRA na alta. Pacientes com LRA-Covid tiveram

maior diminuição da TFG no modelo não ajustado (-11,3; IC 95%, -22,1 a -0,4 mL/min/1,73 m²/ano; P = 0,04) e no modelo ajustado para comorbidades (-12,4; IC 95%, -23,7 a -1,2 mL/min/1,73m²/ano; P = 0,03). No modelo totalmente ajustado para comorbidades, pico de creatinina (SCr) e necessidade de diálise, a diferença na inclinação persistiu (-14,0; IC 95%, -25,1 a -2,9 mL/min/1,73m²/a; P = . 01). Finalmente, no subgrupo de pacientes com LRA persistente na alta, a LRA teve menor taxa de recuperação durante o acompanhamento ambulatorial (HR, 0,57; IC 95%, 0,35-0,92).

2. Kidney Outcomes in Long COVID (Benjamin Bowe et al)

O estudo foi realizado com o objetivo de avaliar as possíveis consequências renais em sobreviventes da Covid-19, após a fase aguda.

Os autores usaram dados de usuários da Administração de Saúde de Veteranos (VHA) do Departamento de Assuntos de Veteranos (VA) dos Estados Unidos coletados durante seus cuidados de saúde de todas as causas entre 1º de março de 2020 e 15 de março de 2020. Março de 2021. Eles incluíram Covid- 19 pacientes diagnosticados por PCR durante o período do estudo como casos e definidos como T0 no dia do diagnóstico de Covid-19, com sobrevivida 30 dias depois. Os controles foram usuários de HAV que tiveram alguma consulta nesse período por motivos não Covid. T0 foi atribuído aleatoriamente com casos em uma proporção de 25:1, incluindo sobreviventes no dia 30. Pacientes com doença renal crônica (DRC) conhecida e aqueles sem dados de CSr após o dia 30 foram excluídos de ambos os grupos.

Dessa forma, constituiu-se uma coorte de 1.726.683 pacientes, correspondendo a 1.637.467 controles e 89.216 COVID-19. A coorte de casos foi subdividida para análise em não internados, internados e internados em UTI em algum momento dos 30 dias da fase aguda.

Os desfechos selecionados foram mortalidade, DRC em estágio final (admissão em diálise ou transplante) e diminuição da TFG maior ou igual a 30%, 40% e 50% após o dia 30. Eventos renais adversos maiores (ERAM) foram considerados ser uma diminuição da TFG superior a 50%, DRC terminal ou morte. A lesão renal aguda (LRA) foi diagnosticada de acordo com os critérios KDIGO 2012 e a CrS basal foi considerada a média de todos os valores nos dois anos anteriores.

Várias covariáveis foram analisadas: Demografia: idade, raça, sexo, tabagismo. Comorbidades: eGFR basal, PA, IMC, câncer, doença. doença cardiovascular cerebrovascular, DPOC, demência, diabetes 2. Medicamentos: IECA/ARA2, antibióticos, anticoagulantes, antivirais, aspirina,

betabloqueadores, agentes quimioterápicos, diuréticos, imunodepressivos, AINEs, inibidores da bomba de prótons. Para obter um melhor ajuste das covariáveis, todas aquelas que ocorreram pelo menos 10 vezes em cada grupo, que foram um total de 832, e foram comparadas entre casos de Covid-19 e não usuários de VHA Covid-19. Por fim, foram selecionadas as primeiras 100 variáveis com maior associação em cada grupo de pacientes. Os autores utilizaram uma análise estatística robusta, adequada aos objetivos do estudo, cuja descrição extrapola o espaço deste resumo.

Em relação aos resultados, o grupo de sobreviventes da Covid-19 apresentou maior risco de LRA (HR=1,94 (IC 95%: 1,86,2,04)), diminuição da TFGe $\geq 30\%$ (1,25 (1,14,1,37)), TFGe $\geq 40\%$ (1,44 (1,37,1,51)) e eGFR $\geq 50\%$ (1,62 (1,51,1,74)), ESRD (2,96 (2,49-3,51)) e ERAM (1,66 (1,58,1,74)). O risco aumentado foi relacionado à gravidade do estágio agudo da infecção (ambulatorial, hospitalizado e UTI). Da mesma forma, eles também tiveram uma diminuição maior na eGFR em suas 3 categorias de -3,26 (-3,58, -2,94), -5,20 (-6,24, -4,16) e -7,69 (-8,27, -7,12) mL/min/1,73 m²/ano respectivamente.

Os autores concluem que os sobreviventes da Covid-19 apresentaram maior risco de desfechos adversos na fase pós-aguda da doença, portanto, a vigilância da doença renal deve ser incluída no plano de cuidados para esses pacientes.

Bibliografia

- Crook H et al. Long covid—mechanisms, risk factors, and management.. *BMJ* 2021;374:n1648.
- Bowe B et al. Kidney Outcomes in Long COVID. *J Am Soc Nephrol.* 2021;32(11):2851-2862.
- Huang Ch et al. 6-month consequences of COVID-19 in patients discharged from hospital: a cohort study. *Lancet* 2021; 397: 220–32.
- Nugent J et al. Assessment of acute kidney injury and longitudinal kidney function after hospital discharge among patients with and without COVID-19. *JAMA Network Open.* 2021;4(3):e211095. doi:10.1001/jamanetworkopen.2021.1095

