

Panoramica del danno renale acuto nella COVID-19

L'epidemia Covid-19: diario di bordo di una emergenza

Claudia Altobelli¹, Emanuela de Pascale¹, Gabriella Di Natale¹, Gaia Marinelli¹, Maristella Minco¹, Francesco Mirengi¹, Roberta Russo¹, Corrado Pluvio¹

1 A.O.R.N. Ospedali dei Colli – Monaldi, Cotugno, CTO – P.O. Domenico Cotugno, U.O.C. Nefrologia e Dialisi, Napoli, Italia

Corrispondenza a:

Claudia Altobelli

A.O.R.N. Ospedali dei Colli – Monaldi, Cotugno, CTO – P.O. Domenico Cotugno, U.O.C. Nefrologia e Dialisi

Via G. Quagliariello n°54

80131 Napoli

Tel: 0817067294

Fax: 08170671374

E-mail: claudia.altobelli@ospedalideicolli.it



Claudia Altobelli

ABSTRACT

L'infezione da SARS-CoV-2 è responsabile della malattia sistemica da coronavirus 2019 (COVID-19). Nel complesso quadro della COVID-19 è possibile riscontrare anche un danno renale dalla patogenesi non univoca e multifattoriale che clinicamente si può presentare con alterazioni urinarie come proteinuria ed ematuria, accompagnate o meno ad una riduzione della funzionalità renale. Il danno renale acuto (AKI) non è infrequente, soprattutto nei pazienti critici ospedalizzati in terapia intensiva. L'AKI è un fattore prognostico negativo ed è gravato da una elevata mortalità intraospedaliera. La diagnosi tempestiva di danno renale acuto e la valutazione dei fattori di rischio eventualmente presenti, permetterà al nefrologo di attuare strategie terapeutiche adeguate del tipo farmacologico o di supporto extracorporeo. La mortalità nei pazienti con AKI in corso della COVID-19 rimane ancora elevata. La COVID-19 AKI è una area di studio tuttora in evoluzione.

PAROLE CHIAVE: COVID-19, AKI, Cotugno, CRRT, terapie di purificazione extracorporee

Introduzione

La malattia causata dal nuovo ceppo di coronavirus SARS-CoV-2 (Covid-19) [1,2,3] è caratterizzata nella maggior parte dei pazienti da una lieve sintomatologia respiratoria simil influenzale ma, nel 5% dei casi può evolvere in una sintomatologia severa con polmonite interstiziale atipica, sindrome da distress respiratorio acuto (ARDS), shock settico, sindrome da disfunzione multiorgano (MOF) e morte [4,5]. Nella Figura 1 sono sintetizzate le fasi della COVID-19.

Il nuovo coronavirus presenta un indice di letalità del 3% e una contagiosità intorno al 5% [6,7,8]. Nella nostra popolazione, il SARS-CoV-2 appare almeno in un ordine di dieci volte più pericoloso dell'influenza e un poco più contagioso [8]. I pazienti più gravi necessitano di ospedalizzazione e di supporto, talvolta multiorgano. Circa il 4% dei malati richiede il ricovero in terapia intensiva (T.I.) [6,7]. In Italia, dall'inizio della pandemia al 15 giugno 2020, sono stati registrati 237.290 casi totali [9], mentre in Campania se ne sono registrati 4.613, di cui 2.640 nella provincia di Napoli [9]. Nello stesso arco temporale (1/3/2020-15/6/2020) il numero dei pazienti ospedalizzati in Italia è risultato pari a 3.696, di cui 207 in T.I. [9]; 382 pazienti sono stati ospedalizzati nella Regione Campania, e in particolare nella provincia di Napoli, e tutti presso il Presidio Ospedaliero (P.O.) Domenico Cotugno di Napoli.

Nell'ambito di una riesamina della letteratura, vogliamo fornire il nostro contributo descrivendo la popolazione di pazienti affetti dalla COVID-19 ospedalizzata presso il nostro P.O. durante la prima ondata pandemica (1/3/2020-15/6/2020) che hanno riportato un danno renale acuto (AKI), con un focus sulle strategie terapeutiche nefrologiche adottate.

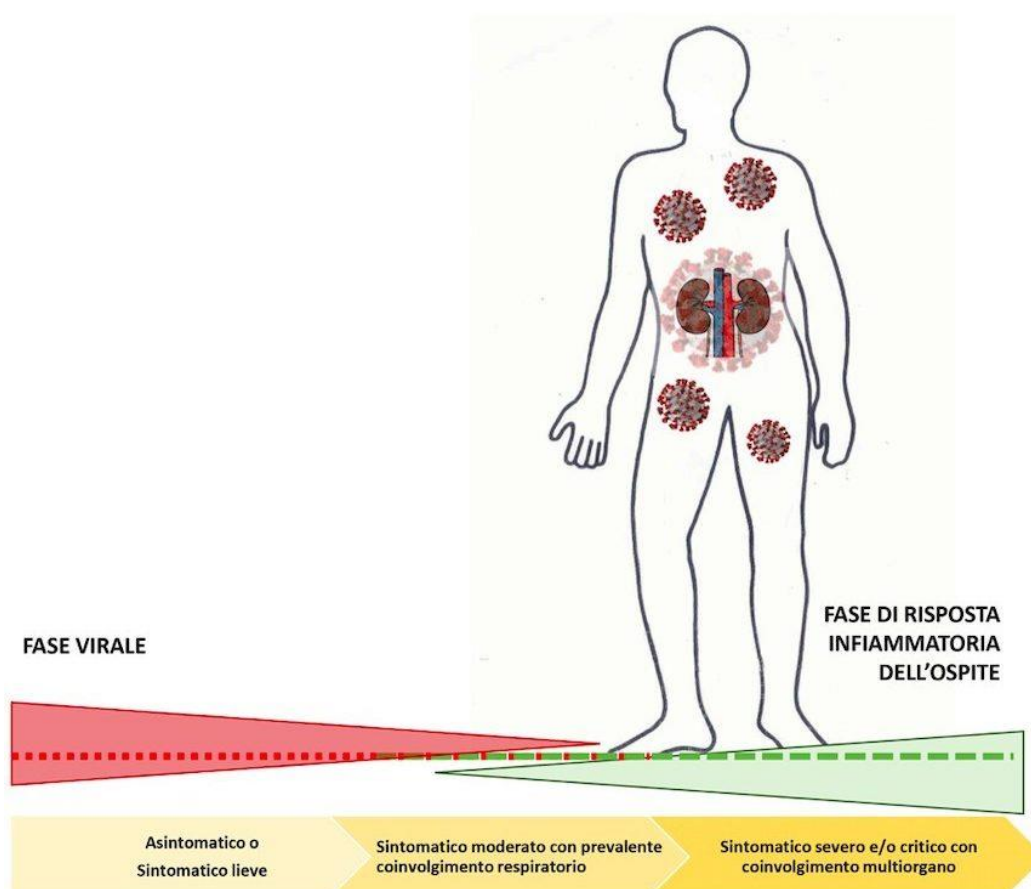


Figura 1: Schematizzazione delle fasi della COVID-19: prima fase caratterizzata da asintomaticità oppure da sintomatologia lieve; seconda fase contraddistinta da sintomatologia moderata e dall'interessamento respiratorio; terza fase rappresentata dalla sintomatologia severa che può evolvere fino alla criticità con disfunzione multiorgano, compreso il danno renale

Patogenesi del danno renale indotto da SARS-CoV2

I reni sono frequentemente coinvolti nella COVID-19, sebbene l'esatto meccanismo del danno renale indotto dal SARS-CoV-2 non sia completamente chiarito.

Il SARS-CoV-2, una volta penetrato nell'organismo, entra nelle cellule ospiti legandosi tramite il dominio di legame della sua proteina spike ai recettori umani dell'enzima di conversione dell'angiotensina (ACE 2) [10,11], coadiuvato da alcune proteasi situate sulla superficie cellulare, in particolare, la transmembrane protease serine 2 (TMPRSS2) [10]. A livello renale, gli ubiquitari ACE 2 [12,13,14] sono espressi sulla superficie apicale delle cellule tubulari prossimali e sulla superficie dei podociti [15], mentre la TMPRSS2 è maggiormente espressa a livello delle cellule tubulari sia distali che prossimali [16,17,18].

La patogenesi dell'AKI nei pazienti con COVID-19 (COVID-19 AKI) è probabilmente multifattoriale, coinvolgendo sia gli effetti diretti del virus SARS-CoV-2 sul rene sia i meccanismi indiretti derivanti dalle conseguenze sistemiche dell'infezione virale o dagli effetti del virus su organi distanti compreso il polmone [19]. Tra i meccanismi patogenetici diretti annoveriamo: il danno cellulare a livello tubulare e podocitario, il danno endoteliale, la coagulopatia e la microtrombosi, l'attivazione del complemento e l'infiammazione; mentre, tra i meccanismi patogenetici indiretti riportiamo: l'AKI pre-renale da ipovolemia e secondaria a febbre e/o diarrea, l'AKI iatrogena dall'uso di farmaci nefrotossici, la sepsi, la ventilazione meccanica, il crosstalk tra gli organi [5,19–37] (Figura 2).

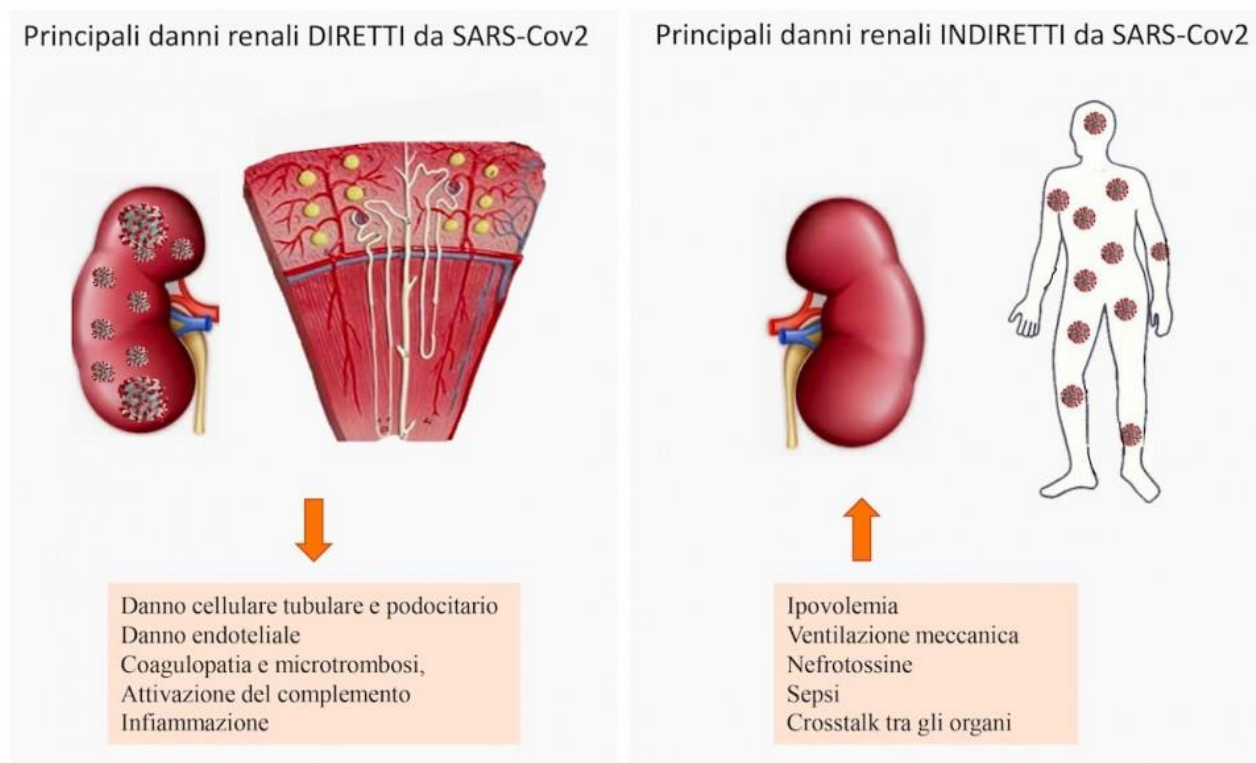


Figura 2: Meccanismi patogenetici dell'AKI in corso di COVID-19

Le prove del danno renale a causa del tropismo diretto del nuovo coronavirus sono state fornite da vari studi autoptici ed in vivo. I quadri istopatologici renali riscontrati consistono in necrosi tubulare acuta (ATN), prevalentemente prossimale, di vario grado senza infiltrati cellulari tubulo interstiziale [38], ATN di vario grado con infiltrati cellulari tubulo interstiziali [39], e collapsing glomerulopathy, quest'ultima riscontrata inizialmente in tre pazienti neri africani, due dei quali portatori dell'allele G1 del gene APOL1 [40,41,42]. Inoltre, la carica virale del SARS-CoV-2 è stata identificata in tutti i

compartimenti renali esaminati, con target preferenziale delle cellule glomerulari [23].

Il ruolo della trombosi e della microangiopatia a livello renale deve essere ulteriormente documentato, come è già avvenuto per il polmone. La disfunzione endoteliale, caratterizzata da alti livelli di D-dimero e danno microvascolare, rappresenta un fattore di rischio chiave per la coagulopatia associata alla COVID-19. Altre condizioni pro-trombotiche come la porpora trombotica trombocitopenica e la sindrome emolitica uremica atipica, o l'attivazione virale diretta del complemento potrebbero contribuire alla disfunzione endoteliale e alla coagulopatia in questi pazienti [19,24,25,26].

L'infezione da SARS-CoV-2 è associata all'attivazione di una risposta infiammatoria definita "tempesta citochinica", che potrebbe contribuire alla patogenesi della disfunzione multiorgano associata alla COVID-19. Rispetto ad altre patologie da coronavirus come la Sindrome Respiratoria Acuta Grave (SARS) e la Sindrome Respiratoria Medio Orientale (MERS), le citochine sono solo moderatamente elevate; pertanto, potrebbero non essere direttamente patogene, ma potrebbero riflettere la malattia critica sottostante [19,27–30]. Gli individui che sviluppano infezioni secondarie (indipendentemente dal fatto che siano batteriche, fungine o virali) sono a maggior rischio di AKI associato a sepsi secondaria [31].

I pazienti con polmonite grave associata a COVID-19 e/o ARDS sono ad alto rischio di AKI come complicanza della ventilazione meccanica. La pressione positiva di fine espirazione (PEEP), porta ad un aumento della pressione intratoracica, con conseguente aumento della pressione venosa renale e una ridotta filtrazione renale. Inoltre, tutte le forme di ventilazione a pressione positiva possono aumentare il tono simpatico, portando all'attivazione secondaria del sistema renina-angiotensina (RAS) [19,34,35].

Altro meccanismo di danno renale acuto indiretto da SARS-CoV-2 è associato al crosstalk tra gli organi, cioè un danno renale amplificato dal rilascio di Damage-Associated Molecular Patterns (DAMPs), citochine, chemochine e sostanze vasoattive o patogene da parte del polmone o di altri organi già danneggiati. Un esempio di danno da crosstalk può essere la rhabdmiolisi in corso della COVID-19 come conseguenza di un danno muscolare [19,36,37,43].

Epidemiologia e diagnosi della COVID-19 AKI

Inizialmente, l'incidenza di AKI riportata in corso di infezione da SARS-CoV-2 oscillava da 0,9 a 29% [38]. Da studi successivi è emersa un'incidenza variabile, maggiore in Europa, nel Regno Unito e negli Stati Uniti rispetto alla Cina.

La maggior parte degli studi cinesi sono stati condotti su un singolo centro ed il numero di pazienti valutati è compreso tra 52 e 1392, riportando un tasso di AKI dallo 0,5% al 50% [4,7,44–57]. Negli Stati Uniti, dove le regioni di New York City e New Orleans in Louisiana sono state particolarmente colpite dalla COVID-19, il numero di pazienti valutati è compreso tra 21 e 5700. Negli studi statunitensi, il tasso di AKI è stato superiore del 20% (range 19%-57%), con una maggiore percentuale di pazienti affetti da CKD rispetto ai dati cinesi ed europei [58–66]. Tra gli studi europei consideriamo quelli del Regno Unito, Francia e Spagna, condotti su un numero di pazienti compreso tra 71 e 20133. Il tasso di AKI riscontrato è tra il 21% e 80%, anche se questo dato non è stato valutato in tutti gli studi, e sono stati considerati prevalentemente pazienti ospedalizzati nelle T.I. [67–70].

La variabilità nell'incidenza di AKI è attribuibile ai diversi criteri utilizzati per la diagnosi, ma anche ai diversi metodi utilizzati per considerare la creatinina basale mancante e la valutazione dell'output urinario, oltre che alle dissimili etnie, sistemi sanitari nazionali, politiche di ospedalizzazione e criteri di assegnazione dei livelli di cura presi in esame [19,52,72,73,74].

Nel P.O. Domenico Cotugno, dei 382 pazienti ospedalizzati per la Covid-19, n=16 (4,2%) hanno presentato COVID-19 AKI da patogenesi non univoca. All'ingresso, la creatinina mediana ed il range interquartile (IQR) sono stati di 1 mg/dl (0,7-1,3). Presso il nostro centro la diagnosi di AKI è stata posta utilizzando la classificazione Kidney Disease Improving Global Outcomes (KDIGO) [71]. Dopo aver valutato l'anamnesi patologica per insufficienza renale cronica, abbiamo fatto riferimento al valore di creatinina dell'ingresso come creatinina basale. L'output urinario è stato monitorato nelle 24 ore.

In particolare, dei 16 pazienti con diagnosi di AKI, n=1 (6,3%) è rientrato nello stadio 1 KDIGO, mentre n=15 (93,7%) nello stadio 3 KDIGO; di questi ultimi n=10 (66,6%) hanno necessitato di terapia renale sostitutiva (RRT). Tutti i pazienti soddisfacevano i criteri KDIGO per la creatinina, mentre 12 pazienti (75%) soddisfacevano i criteri sia per la creatinina che per l'output urinario. Prenderemo qui in considerazione solo la coorte dei pazienti con COVID-19 AKI stadio 3 KDIGO, il gruppo più numeroso.

Lo sviluppo dell'AKI ha avuto un timing variabile nella nostra coorte di acuti: n=2 (13,3%) presentavano già AKI al momento dell'ospedalizzazione, n=2 (13,3%) hanno sviluppato AKI nelle prime 48h di ospedalizzazione, mentre n=11 (73,4%) hanno manifestato AKI più avanti nel corso dell'ospedalizzazione. Abbiamo classificato le patogenesi dell'AKI nei nostri 15 pazienti come funzionale (n=5, 33,3%), organica (n=8, 53,3%) e mista (n=2, 13,3%). Tale classificazione è stata basata sulle valutazioni cliniche (anamnesi, esame obiettivo, parametri vitali, decorso clinico e risposta alla terapia medica dell'AKI), laboratoristiche (indici di funzionalità renale, elettroliti sierici ed urinari in particolare escrezione urinaria del sodio e potassio, frazione di escrezione del sodio, osmolarità urinaria, peso specifico urinario, esame delle urine) e strumentale (ecografia renale, vie urinarie, vena cava ed ecocardiogramma). Non è stato possibile effettuare biopsie renali. L'AKI, di fatto, è prevalente tra i pazienti COVID-19 positivi; in particolare, si riscontra in più del 50% dei pazienti in terapia intensiva [19,53,48]. All'atto del ricovero, i nostri pazienti sono stati ospedalizzati come segue: n=7 (46,7%) in degenza ordinaria, n= 3 (20%) in sub-intensiva e n=5 (33,3%) in T.I. Nel corso del ricovero, n=3 (20%) sono rimasti sempre in degenza ordinaria e n=2 (13,3%) in T.I., mentre gli altri n= 10 (66,7%) sono stati trasferiti rispettivamente: da degenza ordinaria a T.I. (n= 4, 40%), da sub-intensiva a T.I. (n=3, 30%), e da T.I. a sub-intensiva (n=3, 30%). Sintetizzando, n=12 pazienti (80%) con COVID-19 AKI sono stati trattati in T.I.

Caratteristiche demografiche dei pazienti con COVID-19 AKI

L'età mediana dei pazienti con COVID-19 AKI riportata dagli studi è risultata più bassa nei cinesi che negli europei ed americani, ossia rispettivamente pari a 55,5 anni [4,7,44–57], 64,5 anni [67–70], e 64,3 anni [58–66]. Nella nostra popolazione di COVID-19 AKI stadio 3, invece, l'età mediana e l'IQR sono stati di 60 anni [5, 56–69], con età massima 88 ed età minima 52 anni (Tabella I). Svartati studi riportano una maggiore frequenza di pazienti di sesso maschile tra gli affetti da COVID-19 AKI. Per alcuni studi, non per tutti, il sesso maschile e la pelle nera sono stati considerati fattori di rischio per COVID-19 AKI [48,60,80]. Anche nella nostra casistica di acuti COVID-19 positivi il sesso maschile è predominante: 80% (n=12), contro il 20% (n=3) è di sesso femminile. Tutti i pazienti sono di "pelle bianca" (Tabella I).

COVID-19 AKI fattori di rischio e comorbidità

La stratificazione del rischio è importante per personalizzare il monitoraggio e avviare strategie di prevenzione e/o terapie precoci. Diversi studi epidemiologici hanno dimostrato che i pazienti con comorbidità (come sesso maschile, età avanzata, pelle nera, diabete mellito, malattia renale cronica,

ipertensione, malattie cardiovascolari, obesità, malattia polmonare cronica ostruttiva) sono più frequentemente associati non solo a COVID-19 AKI, ma anche ad un aumentato rischio di progressione della COVID-19 in forma grave [7,19,45,60,66,67,75–78]. In base alla nostra esperienza, oltre ai fattori di rischio sopra menzionati, la comparsa di AKI è fortemente influenzata dalla condizione di ipovolemia, ascrivibile a diverse concause tra cui la terapia di supporto respiratorio ad alti flussi, così come nei pazienti in terapia intensiva, nei quali l'ipovolemia è riconosciuta come importante fattore di rischio per lo sviluppo di AKI.

Nella nostra casistica solo 5 pazienti non presentavano comorbidità. Gli altri pazienti presentavano comorbidità tra cui riportiamo ipertensione (n = 10, 66,7%), diabete (n = 2, 13,3%), malattie cardiovascolari (n=4, 26,7%) e malattia renale cronica (n = 2, 13,3%). Una paziente (6,7%) era affetta da neoplasia (Tabella I).

Quadro clinico-laboratoristico di danno renale nella COVID-19

Sebbene i dati urinari dei pazienti con la COVID-19 siano scarsi, l'esame delle urine ed i biomarcatori dell'AKI sono frequentemente alterati [19,53,77]. Dati preliminari indicano che il 40% dei pazienti presenta proteinuria, mentre il 20-40% del danno renale può evolvere in AKI [5].

Lo studio di Naiker ha riportato basse concentrazioni di sodio urinario al momento della diagnosi di AKI (2/3 dei pazienti), proteinuria significativa (42,1%), leucocituria (36,5%), ematuria (40,9%) [77].

Dei pazienti ospedalizzati presso il nostro P.O., solo in n=4 (26,7%) è stata riscontrata proteinuria quale anomalia urinaria e solo n=1 (6,7%) ha presentato ematuria, mentre negli altri casi non sono state riscontrate anomalie urinarie.

Il ruolo dei markers urinari nella diagnosi di COVID-19 AKI rimane ancora poco chiaro. I pazienti con COVID-19 AKI e alti livelli di inibitore tissutale delle metalloproteinasi-2 (TIMP-2) x proteina legante il fattore di crescita insulino-simile-7 (IGFBP-7) hanno maggiori probabilità di progredire verso la renal replacement therapy (RRT) rispetto ai pazienti con AKI ma con bassi livelli di TIMP-2 x IGFBP-7. Il riscontro di elevati valori di alfa1-microglobulina urinaria nei pazienti ospedalizzati è stato associato al successivo sviluppo di AKI [79].

I biomarcatori precoci di danno e di funzione renale sopra citati si alterano parallelamente al peggioramento delle condizioni cliniche, a differenza dei comuni marcatori di danno renale, i quali notoriamente si modificano in ritardo. Allo stato attuale, tali biomarcatori non sono disponibili nella nostra pratica clinica e non è possibile stabilire un timing per instaurare una strategia di prevenzione precoce della COVID-19 AKI.

Tuttavia, la ricerca delle anomalie urinarie (proteinuria, ematuria e leucocituria) in assenza di alterazioni dei comuni marcatori di danno renale, come suggerito da evidenze in letteratura [53], potrebbe permettere l'individuazione precoce dei pazienti a più alto rischio di sviluppare la COVID-19 AKI e l'avvio di uno stretto monitoraggio al fine di prevenirne lo sviluppo.

I pazienti con la COVID-19 AKI hanno livelli più elevati di marcatori sistemici di infiammazione, in particolare ferritina, proteina C reattiva (PCR), procalcitonina e lattato deidrogenasi (LDH), rispetto ai pazienti con la COVID-19 e funzione renale normale [60].

Anche nella nostra popolazione di COVID-19 AKI sono emersi livelli elevati di marcatori sistemici di infiammazione. Riportiamo qui di seguito (Tabella I) le mediane ed i IQR di alcuni esami di laboratorio caratteristici dell'ingresso e dell'uscita.

	AKI STADIO 3	CRRT
CARATTERISTICHE DEMOGRAFICHE		
Numerosità pazienti	15	10
Età mediana – anni e (IQR)	60 (56 - 69,5)	59,5 (55,5 - 63,8)
Sesso	12 M 3F	8 M 2F
Colore della pelle	Bianco	Bianco
Comorbidità		
–Ipertensione – n° (%)	10 (66,7%)	6 (60%)
–Diabete – n° (%)	2 (13,3%)	1 (10%)
–Malattie cardiovascolari – n° (%)	4 (26,7%)	1 (10%)
–CKD – n° (%)	2 (13,3%)	1 (10%)
–Neoplasia – n° (%)	1 (6,7%)	1 (10%)
CARATTERISTICHE ANALITICHE ingresso		
Creatinina mediana (IQR) – mg/dl [v.n.0,6-1.1]	1 (0,75-1,3)	0,85 (0,75-1)
LDH mediana (IQR) – U/L [v.n.100-246]	468 (350-588,5)	513,9 (371-634)
PCR mediana (IQR) – mg/dl [v.n.<1.0]	13,5 (8,95-23,2)	11,9 (8,2-15,4)
Ferritina mediana (IQR) – ng/ml [v.n.30-400]	966(462,3-1622)	436 (416,5-1218)
IL-6 mediana (IQR) – mg/dl [v.n.0 -5]	54,5 (40,3-188,5)	46,1 (36,6-82,8)
Procalcitonina mediana (IQR) – pg/ml [v.n.<0.5]	0,2(0,08-0,4)	0,11 (0,08-0,3)
Globuli Bianchi mediana (IQR) – /uL [v.n. 4500-11000]	9340 (5585-10790)	9455 (6063-10980)
Linfociti mediana (IQR) – /uL	832 (1460,4-1210)	843 (793-1120,5)
APTT mediana (IQR) – sec [v.n.22-38]	35,8 (32,1-37,3)	34,4 (31,8-36)
Fibrinogeno mediana (IQR) – mg/dl [v.n.175-417]	611 (539-824)	561 (539-824)
D-Dimero mediana (IQR) – ng/ml [v.n.<250]	3712 (981,7-14759)	11638 (4205,2-22022,7)
CARATTERISTICHE ANALITICHE uscita		
Creatinina mediana (IQR) – mg/dl [v.n.0,6-1.1]	1,8 (1,2-2,8)	2 (1,7-3,4)
LDH mediana (IQR) – U/L [v.n.100-246]	380 (263,5-585,9)	438 (249-525)
PCR mediana (IQR) – mg/dl [v.n.<1.0]	7,4 (2,1-21,5)	13,4 (1,8-21,5)
Ferritina mediana (IQR) – ng/ml [v.n.30-400]	3128 (2564-3500)	3500(2564-3500)
IL-6 mediana (IQR) – mg/dl [v.n.0 -5]	136,2 (35-805,3)	221 (46-415,8)
Procalcitonina mediana (IQR) – pg/ml [v.n.<0.5]	1,8 (0,3-5,3)	4 (0,3-5,13)
Globuli Bianchi mediana (IQR) – /uL [v.n. 4.5-11.0]	11670 (8130-14235)	13480 (9475-23313)
Linfociti mediana (IQR) – /uL	997 (421-1672,5)	1056,8(461-2318,3)
APTT mediana (IQR) – sec [v.n.22-38]	35,3 (32,2-40,7)	38,3 (33-40,7)
Fibrinogeno mediana (IQR) – mg/dl [v.n.175-417]	660 (507,5-702,5)	660 (393,5-681,3)
D-Dimero mediana (IQR) – ng/ml [v.n.<250]	1889 (1131-1917)	2816 (1524-2816)
TERAPIA MEDICA COVID-19		
Antivirali – n° (%)	14 (93,3%)	9 (90%)
Antimalarici – n° (%)	15 (100%)	10 (100%)
Antibiotici – n° (%)	15 (100%)	10 (100%)
Eparina – n° (%)	15 (100%)	10 (100%)
Cortisonici – n° (%)	10 (66,7%)	7 (70%)
Ab Monoclonali – n° (%)	6 (40%)	4 (40%)
TERAPIA NEFROLOGICA EXTRACORPOREA CONTINUA		
Numerosità pazienti – n° (%)	10	10
Membrane CRRT		
–AN69/PEI/Eparina (oXiris®) – n° (%)	4 (40%)	4 (40%)
–AN69 – n° (%)	3 (30%)	3 (30%)
–Polimixina B (Toraymyxin®) e AN69/PEI/Eparina (oXiris®) – n° (%)	1 (10%)	1 (10%)
–Polimixina B (Toraymyxin®) e AN69/PEI/Eparina (oXiris®) e AN69 – n° (%)	1 (10%)	1 (10%)
–AN69/PEI/Eparina (oXiris®) e AN69 – n° (%)	1 (10%)	1 (10%)
Dose dialitica CRRT – ml/kg/h	25-30	25-30
Esito:		
–Guarigione – n° (%)	5 (33,3%)	2 (20%)
–Decesso – n° (%)	10 (66,7%)	8 (80%)

Tabella I: Caratteristiche demografiche, analitiche e terapeutiche di tutti i pazienti COVID-19 AKI stadio 3 ricoverati presso il P.O. Cotugno e dei pazienti COVID-19 AKI stadio 3 sottoposti a CRRT. [v.n.] = valori normali di riferimento del laboratorio ospedaliero

Cenni di danno polmonare nella COVID-19 AKI

Il quadro clinico polmonare caratteristico della COVID-19 è la polmonite interstiziale atipica bilaterale che si manifesta con dispnea e/o ipossiemia. Nei pazienti critici, la compromissione polmonare può evolvere fino alla sindrome da distress respiratorio acuto. L'ARDS è associato anche ad outcome peggiori [61,80–82]. I pazienti con la COVID-19 che sviluppano AKI hanno maggiori probabilità di essere ricoverati in T.I. e di richiedere ventilazione meccanica e vasopressori rispetto ai pazienti che non sviluppano AKI [19]. Inoltre, è stata osservata un'associazione temporale tra COVID-19 AKI ed intubazione [60, 66] ed è emersa l'importanza di minimizzare i volutraumi e i barotraumi mediante ventilazione polmonare protettiva al fine di ridurre il rischio di insorgenza e di progressione di AKI [5,51]. Ulteriormente, il riscontro di AKI è associato ad aumento della mortalità nei pazienti con ARDS nella COVID-19 [83].

Tutti i nostri pazienti con COVID-19 AKI avevano un grave interessamento polmonare con ARDS e necessità di supporto ventilatorio di tipo invasivo (VMI) e/o non invasivo (NIV). In particolare: n=8 (53,3%) perennemente in VMI per rapporto $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2 < 180$, n=2 (13,3%) persistentemente in NIV per parametri respiratori $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2 < 200$, mentre n= 4 (26,7%) sono passati da NIV a VMI per peggioramento del rapporto $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2 < 180$ e n= 2 (13,3%) sono passati da VMI a NIV per miglioramento del rapporto $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2 > 200$. Sottoponendo tutti i pazienti in VMI al lavaggio broncoalveolare durante la broncoscopia è emerso un quadro macroscopico ischemico emorragico broncoalveolare, verosimilmente come da microangiopatia trombotica in corso di COVID-19.

Terapie farmacologiche COVID-19

I pazienti ospedalizzati per la COVID-19 vengono sottoposti a trattamenti farmacologici prescritti in base alla gravità del quadro clinico, alla necessità e al tipo di supporto ventilatorio. All'inizio della pandemia non erano presenti linee guida farmacologiche ben definite, che sono emerse successivamente [84].

Originariamente, sono stati adoperati antivirali come lopinavir/ritonavir, antimalarici quali cloroquina o idrossicloroquina, antibiotici macrolidi e/o ad ampio spettro. L'utilizzo degli anticorpi monoclonali quale tocilizumab, così come dell'antivirale remdesivir, è stato valutato in base alle necessità. Altri farmaci fondamentali per la gestione farmacologica dei pazienti sintomatici si sono dimostrati il cortisone e l'eparina.

Dal *consensus statement* pubblicato a dicembre 2020 emergono delle raccomandazioni per la gestione della COVID-19 AKI che riportiamo in Tabella II con il loro grado di evidenza [19].

Rimane ancora non completamente chiarito il ruolo degli antivirali, degli agenti immunomodulatori (compresi i corticosteroidi), degli inibitori del RASS, delle statine e degli anticoagulanti nella prevenzione e/o mitigazione della COVID-19 AKI [19,49,85–90] (Tabella II).

Lo studio RCT Recovery, seppur non abbia riportato effetti sulla funzione renale, è da riportare perché ha dimostrato che l'uso del desametasone riduce la mortalità a 28 giorni tra gli ospedalizzati per la COVID-19, in particolare nei pazienti sottoposti a VMI o ad ossigenoterapia [91].

Durante il primo picco pandemico, in base al protocollo terapeutico COVID-19 del P.O. Cotugno, i pazienti COVID-19 AKI sono stati trattati con antivirali (n=14, 93,3%) (lopinavir e ritonavir n=13, darunavir n=1), antibiotici (n=15, 100%) (azitromicina n=2, azitromicina e antibiotici ad ampio spettro n=6, antibiotici ad ampio spettro n=7), antimalarici (n=15, 100%) (idrossicloroquina), anticoagulanti (enoxaparina) (n=15, 100%). È stato valutato l'uso dei corticosteroidi (n=10, 66,7%) (metilprednisolone) e degli anticorpi monoclonali (n=6, 40%) (sarilumab n=1, tocilizumab n=5)

(Tabella I). Il metilprednisolone è stato introdotto in 3 pazienti per peggioramento dei parametri respiratori, mentre in 7 soggetti come terapia della polmonite interstiziale. Tra gli eventi avversi riportiamo intolleranza gastrointestinale con diarrea in 2 pazienti sottoposti ad antivirali, allungamento dell'intervallo QT in 2 pazienti trattati con idrossiclorochina, emorragia in 2 pazienti trattati con enoxaparina.

COVID-19 AKI e terapie nefrologiche conservative

Durante la prima ondata pandemica le linee guida validate dedicate al trattamento del danno renale da SARS-CoV2 erano assenti e, pertanto, la terapia era pressoché di supporto [5]. Fondamentale era l'intervento precoce, ma il management dell'AKI in corso della COVID-19 dipendeva poi dalle esigenze di ogni singolo paziente. Attualmente, disponiamo di maggiori evidenze e consensus [19,84], ma sono in ogni caso poche le raccomandazioni per la COVID-19 AKI specifiche per eziologia; pertanto, bisogna considerare le raccomandazioni già validate per pazienti critici, quali le KDIGO per l'AKI e le linee guida per la COVID-19, senza mai dimenticare la sottostante patogenesi della COVID-19 stessa [19, 71, 92] (Tabella II).

L'ipovolemia è comune all'inizio della COVID-19 e quindi la gestione personalizzata dei liquidi è fondamentale [93]. Uno studio clinico randomizzato ha dimostrato che la somministrazione di liquidi e vasopressori basata sulla valutazione emodinamica del paziente può ridurre il rischio di AKI e insufficienza respiratoria in pazienti con shock settico [94]. Questa strategia può essere utile nei pazienti con la COVID-19 per ridurre il rischio di COVID-19 AKI. È fondamentale, però evitare il sovraccarico idrico [5,19]. Dalla letteratura sono emerse prove che l'uso di cristalloidi equilibrati, rispetto alla soluzione fisiologica, diminuisce l'esito composito di morte, di nuova RRT, o di disfunzione renale persistente tra gli adulti in condizioni critiche, con il maggiore effetto osservato tra i pazienti con sepsi [95], ma anche in pazienti non critici e nel contesto perioperatorio [96, 97]. Eppure, in tre revisioni sistematiche in analisi aggregate il ridotto tasso di AKI o di mortalità non è stato confermato [98, 99,100] (Tabella II).

Nell'ambito della terapia conservativa della COVID-19 AKI i diuretici possono essere utilizzati in presenza di sovraccarico idrico ed oligoanuria, secondo le indicazioni normalmente fornite dalle linee guida AKI KDIGO e come da normale pratica clinica nefrologica [71]. Il bicarbonato di sodio endovenoso per la correzione dell'acidosi metabolica e le resine a scambio ionico per la correzione dell'iperpotassiemia dovrebbero essere utilizzate in maniera giudiziosa, secondo le raccomandazioni delle linee guida internazionali [71], al fine di procrastinare e/o prevenire, se possibile, l'inizio della RRT.

Si raccomanda, inoltre, di gestire adeguatamente i farmaci al fine di prevenire o limitare la COVID-19 AKI, seppure purtroppo l'utilizzo di farmaci nefrotossici, anche in combinazione tra loro, sia comune in questi pazienti [19]. Bisogna porre attenzione al fatto che diversi farmaci, o i loro metaboliti, proposti per l'uso della COVID-19 vengono escreti e/o metabolizzati per via renale e richiedono un aggiustamento della dose, oppure sono controindicati nei pazienti con funzionalità renale compromessa o durante la RRT. Così come altre terapie convenzionali, come antibiotici o anticoagulanti, la farmacocinetica risulta alterata nei pazienti con AKI [19] (Tabella II).

Rientra altresì nelle stime nefrologiche la valutazione nutrizionale. I pazienti con COVID-19 sono a rischio di malnutrizione a causa di vari fattori quali l'immobilizzazione prolungata, i cambiamenti catabolici e la ridotta assunzione di cibo [101, 102]. Non esistendo studi dedicati alla gestione nutrizionale in pazienti con COVID-19 AKI, dovrebbero essere seguite le attuali raccomandazioni per la gestione nutrizionale dei pazienti critici [71,103–105]. L'assunzione di proteine dovrebbe essere gradualmente aumentata rispettivamente a 1,3-1,5 g/kg al giorno nei pazienti con AKI che non sono

in RRT, a 1,0-1,5 g/kg/die per i pazienti in RRT intermittente e fino a 1,7 g/kg/die per i pazienti in RRT continua (CRRT). La nutrizione enterale precoce è preferibile alla nutrizione parenterale, e la posizione prona per il trattamento dell'ARDS non è una controindicazione all'alimentazione enterale [71, 106] (Tabella II). Non ci soffermiamo su tutte le altre prescrizioni di pertinenza nefrologica che non richiedono approcci difforni da quelli classicamente adottati nella pratica clinica, non ritrovando in letteratura precise indicazioni a riguardo.

In caso di fallimento della terapia conservativa o in caso di grave peggioramento clinico è necessario supportare la funzione renale mediante le terapie extracorporee [5].

La nostra corte di pazienti COVID-19 AKI è stata sottoposta, oltre al protocollo terapeutico ospedaliero COVID-19, anche a terapia nefrologica sia conservativa che sostitutiva della funzione renale con CRRT. Tra le principali terapie nefrologiche prescritte, singolarmente o in associazione, annoveriamo: i cristalloidi endovena (e.v.), i diuretici e le CRRT. I cristalloidi e.v. sono stati prescritti prevalentemente ai ricoverati in degenza ordinaria in presenza di AKI funzionale da disidratazione. I diuretici sono stati somministrati a pazienti clinicamente più gravi, tanto da necessitare, per un periodo variabile, di cure intensive in T.I., che presentavano sovraccarico idrico e contrazione della diuresi. La terapia diuretica è stata articolata sull'utilizzo combinato, laddove opportuno, di diuretici dell'ansa e di risparmiatori del potassio, modulando il dosaggio in considerazione della funzione renale e della diuresi. La nostra coorte di pazienti ha richiesto i seguenti dosaggi:

- diuretico dell'ansa: 500-1000mg/die
- risparmiatori di potassio: 100-200mg/die.

Le CRRT sono state indicate in 10 pazienti critici (66,7%) ricoverati in T.I., in cui è stata indispensabile la terapia renale sostitutiva. Nessun paziente acuto COVID-19 positivo della nostra coorte è stato sottoposto ad emodialisi intermittente.

COVID-19 AKI e RRT

La necessità di supportare con RRT i pazienti COVID-19 AKI si verifica in circa il 22% dei ricoverati in unità di terapia intensiva [61]. Anche i tassi di RRT riportati variano ampiamente, con tassi complessivi del 2-73% nel contesto di terapia intensiva [44, 49, 64, 67]. Le evidenze relative alla RRT in pazienti con la COVID-19 sono scarse, ma fino ad allora si suggerisce di utilizzare le stesse indicazioni per pazienti critici [75,84,107]. Dal *consensus statement* pubblicato a dicembre 2020, emergono altresì delle raccomandazioni per la gestione della RRT nella COVID-19 AKI che riportiamo in Tabella III con il loro grado di evidenza [19]. Dalla letteratura non si evince alcuna differenza nella mortalità o nel recupero renale associato all'inizio della RRT in assenza di indicazioni di emergenza [108–111]. La decisione di iniziare una RRT acuta in pazienti con COVID-19 AKI deve pertanto essere personalizzata e non basata esclusivamente sullo stadio AKI o sul grado di funzione renale fornito dai valori di BUN e creatinina [19,71,112]. Nel paziente critico con COVID-19 l'inizio precoce di RRT è da ascrivere all'intento di prevenire il peggioramento e attenuare la progressione della malattia rimuovendo persino mediatori pro e antinfiammatori (Tabella III).

La selezione della modalità di RRT dipenderà dalla disponibilità e dalle risorse locali, poiché non si riscontrano benefici precisi con una specifica modalità di RRT. Nei pazienti critici con la COVID-19 le modalità di RRT da preferire sono le forme continue (CRRT): sono meglio tollerate dai pazienti con instabilità emodinamica, facilitano la gestione dei volumi delle infusioni, dei farmaci e della nutrizione, ottimizzano la dose dialitica, e riducono al minimo il rischio di trasmissione virale agli operatori sanitari, non richiedendo la presenza costante del personale [71, 84].

Raccomandazioni terapeutiche: misure standard		Grado di evidenza
Misure standard basate sul rischio e sullo stadio dell'AKI	Le strategie basate sulle KDIGO e sulle altre linee guida rilevanti sono appropriate per la prevenzione e la gestione della COVID-19 AKI basata sul rischio e sullo stadio.	(non classificata)
Misurazione della funzione renale	Si raccomanda di monitorare la funzione renale utilizzando come minimo una creatinina sierica e l'output urinario con un'attenta considerazione dei limiti di entrambi.	1B
Ottimizzazione emodinamica	Si raccomanda la gestione personalizzata dei fluidi e dell'emodinamica basata sulla valutazione dinamica dello stato cardiovascolare.	1B
Gestione dei fluidi	Si raccomanda di utilizzare cristalloidi equilibrati come gestione iniziale per l'espansione del volume intravascolare nei pazienti a rischio o con COVID-19 AKI a meno che non esista un'indicazione specifica per l'uso di altri fluidi.	1A
Gestione glicemica	Si suggerisce il monitoraggio per l'iperglicemia e l'uso di strategie intensive di riduzione della glicemia nei pazienti ad alto rischio	2C
Gestione dei farmaci nefrotossici	Si raccomanda di limitare l'esposizione a farmaci nefrotossici ove possibile e un attento monitoraggio quando i farmaci nefrotossici sono necessari.	1B
Uso del mezzo di contrasto	Si raccomanda l'ottimizzazione dello stato del volume intravascolare come unico intervento specifico per prevenire l'AKI associato a mezzo di contrasto.	1A
Raccomandazioni terapeutiche: misure specifiche COVID-19		Grado di evidenza
I pazienti con AKI Covid-19 dovrebbero essere trattati utilizzando lo standard di cura delle KDIGO.		(non classificata)
Si raccomanda che le strategie ventilatorie nei pazienti con la Covid-19 siano selezionate per ridurre il rischio di AKI quando possibile.		2 C
Si raccomanda di prendere in considerazione la farmacocinetica alterata e gli effetti renali delle terapie specifiche della Covid-19, quando si prescrivono farmaci e si aggiusta il dosaggio.		1C
La Covid-19 è associata a malnutrizione; tuttavia, non è chiaro se i pazienti con COVID-19 AKI abbiano requisiti nutrizionali specifici.		(non classificata)

Tabella II: Raccomandazioni terapeutiche COVID-19 AKI tratte dal "Consensus statement COVID-19-associated acute kidney injury: consensus report of the 25th Acute Disease Quality Initiative (ADQI) Workgroup" [19]

La dose di RRT dovrebbe essere basata sulle raccomandazioni KDIGO ed essere aggiustata in risposta ai cambiamenti nello stato clinico, fisiologico e/o metabolico [19, 71]. Nelle metodiche di CRRT bisognerebbe prescrivere una dose di 25-30ml/Kg/h, al fine di ottenere almeno una dose pari a 20-25ml/Kg/h [19]. È fondamentale considerare il down-time ed apportare le eventuali correzioni della dose depurativa. La dose dialitica prescritta alla nostra coorte di acuti COVID-19 positivi sottoposta a CRRT è stata di 25-30ml/Kg/h, come raccomandato dalle linee guida internazionali [71], mentre la membrana usata è stata l'AN69 (Tabella I). Sono stati anche usati AN69/PEI/Eparina (oXiris®) e Polimixina B (Toraymyxin®), come descritto nel prossimo paragrafo.

Nei pazienti con la COVID-19 si osserva uno stato di ipercoagulabilità [113]; ciò può portare alla coagulazione del circuito, con necessità di interrompere sessioni di RRT prolungate, e influenzare sostanzialmente la dose erogata, che deve pertanto essere aggiustata [19]. Le linee guida KDIGO raccomandano l'uso di anticoagulanti per la CRRT, a meno che non sia controindicato o che il paziente stia già ricevendo anticoagulanti sistemici [71]. Sono richiesti regimi anticoagulanti più aggressivi in questa categoria di pazienti [19]. Nella CRRT l'anticoagulazione regionale con citrato si è mostrata più efficace di altri metodi di anticoagulazione sia nel prolungamento della vita del filtro sia nel ridurre il rischio di emorragia [5] (Tabella III).

Nei pazienti con coagulazione persistente del circuito durante CRRT nonostante l'anticoagulazione, dovrebbe essere considerata la modifica della modalità RRT in emodialisi intermittente (IHD), RRT

intermittente prolungata (PIRRT) o dialisi peritoneale (PD) acuta [19] (Tabella III). Rispetto alla CRRT, l'IHD e la PIRRT consentirebbero di sottoporre più pazienti a RRT con lo stesso macchinario nella stessa giornata e permetterebbero inoltre dosi inferiori di anticoagulanti, visti i flussi ematici maggiori e il minor rischio di coagulazione del circuito extracorporeo. Al tempo stesso, però, esacerberebbero l'instabilità emodinamica. L'IHD o la PIRRT andrebbero praticate a giorni alterni o come minimo tre giorni a settimana [19]. La DP acuta potrebbe anche essere un'opzione efficace per i pazienti che non sono in grado di ricevere anticoagulanti [114–117].

Raccomandazioni RRT in COVID-19 AKI	Grado di evidenza
Si raccomanda che l'uso di ultrasuoni per l'inserimento dell'accesso vascolare e la prescrizione della dose di RRT rimangano basati sulle linee guida AKI delle KDIGO.	1A
La tempistica dell'inizio della RRT, il sito dell'accesso vascolare e la modalità della RRT in acuto devono essere basati sulle esigenze del paziente, le competenze locali e le disponibilità del personale e delle attrezzature.	(non classificata)
Si suggerisce l'uso come CRRT dell'emodialisi continua veno-venoso o dell'emodiafiltrazione continua veno-venosa per ridurre la frazione di filtrazione e ridurre il rischio di coagulazione del circuito.	2C
Si raccomanda che i pazienti con Covid-19 AKI ricevano anticoagulanti durante la RRT extracorporea.	1 C
Si raccomanda che le prestazioni del circuito di RRT siano monitorate strettamente per garantire il massimo successo del circuito in quanto la strategia iniziale dell'anticoagulazione potrebbe non essere efficace in tutti i pazienti; inoltre, si raccomanda che ogni centro debba stabilire una riduzione graduale e / o piani alternativi per l'anticoagulazione della RRT.	2 C
Gli adattamenti alle modalità di RRT, alle indicazioni, all'anticoagulazione e alla dose terapeutica devono essere considerati in caso di divario tra fornitura e / o domanda al fine di conservare le scarse risorse locali e fornire una terapia efficace al maggior numero di pazienti.	(non classificata)

Tabella III: Raccomandazioni relative alla RRT in COVID-19 AKI tratte dal *consensus statement* "COVID-19-associated acute kidney injury: consensus report of the 25th Acute Disease Quality Initiative (ADQI) Workgroup" [19]

COVID -19 AKI e tecniche di depurazione extracorporee

Le tecniche di depurazione extracorporee (EBP) rimuovono citochine, DAMPs e Pathogen Associated Molecular Patterns (PAMPs), comprese le endotossine e le particelle virali circolanti. Pertanto, in presenza di sindrome da rilascio citochinico, le metodiche extracorporee troverebbero una indicazione anche in assenza di AKI [5]. Nella COVID-19, inoltre, si possono osservare sovrainfezioni batteriche con una sindrome *sepsi-like*. In tal caso, idealmente, si potrebbe considerare l'utilizzo di terapie extracorporee sequenziali al fine di eliminare contestualmente endotossine, citochine e patogeni e sfruttando positivamente anche l'effetto di immunomodulazione che deriva dal loro impiego [5]. Alcuni autori propongono le EBP come possibili terapie aggiuntive per i pazienti critici con la COVID-19 sulla base del fatto che la rimozione dei mediatori circolanti potrebbe prevenire danni d'organo o insufficienza multiorgano nell'ambito di un quadro che può progredire rapidamente e richiedere diversi e contestuali approcci terapeutici [5,107,118–121].

Tuttavia, allo stato attuale, non esistono raccomandazioni di linee guida *evidence based*. Dalla letteratura i pareri emersi sono comunque divergenti e l'esperienza dell'applicazione delle EBP nella COVID-19 AKI è esigua. Dal momento che i benefici e gli effetti avversi dell'EBP nella COVID-19 non sono stati studiati formalmente, sono ancora dibattuti ed in fase assolutamente sperimentale e di verifica teorica, si suggerisce di selezionare molto attentamente i pazienti che ne potrebbero eventualmente giovare [5,107].

Le tecniche EBP che possono essere potenzialmente utilizzate per rimuovere le molecole implicate nella fisiopatologia della COVID-19 sono le tecniche di emoperfusione, la plasma exchange (TPE) e la CRRT con AN69 modificato [19]. L'emoperfusione con filtri a base di Polimixina B (Toraymyxin®) o di polistirene-divenilbenzene e polivinilpirrolidone (CytoSorb®) non è stata ancora formalmente studiata nella popolazione COVID-19, ma è stata studiata in passato, nei pazienti in shock settico e con elevati livelli di endotossine [122–127]. La TPE può rimuovere mediatori infiammatori, proteine associate ad ipercoagulabilità e può migliorare l'emodinamica [128–130]. La CRRT con membrane a medio e alto cut-off o adsorbenti, possono rimuovere le citochine o la mioglobina e potenzialmente prevenire l'AKI da rhabdmiolisi [131,132]. Non esiste consenso sull'uso o sulle soglie di criteri biologici e clinici specifici per l'avvio, il monitoraggio o l'interruzione dell'EBP in pazienti critici con la COVID-19 [19].

Nella nostra casistica dei pazienti con COVID-19AKI sottoposti a CRRT nove su dieci presentavano una sovrapposta sepsi. Le membrane e quindi i filtri utilizzati durante le CRRT sono stati AN69/PEI/Eparina (oXiris®), Polimixina B (Toraymyxin®) e AN69. Il Toraymyxin® è stato utilizzato in presenza di sepsi da gram negativi ed endotossinemia. L'oXiris® è stato utilizzato per contenere la sindrome da rilascio citochinico in corso della COVID-19, al fine di aumentare la rimozione di citochine proinfiammatorie. La sostituzione dei circuiti con oXiris® è avvenuta ogni 48 ore. L'efficacia terapeutica è stata basata sul monitoraggio dell'andamento dell'IL-6. Nelle procedure di CRRT è stato talvolta utilizzato uno solo di questi presidi, mentre altre volte sono stati utilizzati tutti, a seconda delle necessità cliniche. In particolare, riportiamo che il solo filtro oXiris® è stato utilizzato in 4 pazienti (40%) e la sola AN69 in 3 pazienti (30%). Tutti e tre i presidi Toraymyxin®, oXiris® e AN69 sono stati usati in un solo paziente (10%). Due pazienti hanno usato due presidi: Toraymyxin® e AN69 (n=1, 10%) e oXiris® e AN69 (n=1, 10%) rispettivamente (si veda anche Tabella I).

Prognosi e mortalità

La malattia renale correlata alla COVID-19 è associata ad indice prognostico negativo ed a morte intraospedaliera [52]. La durata della COVID-19 AKI è scarsamente compresa e solo uno studio ha riportato il recupero della funzione renale. La mortalità della COVID-19 AKI è stata segnalata tra il 35% e l'80%, con tassi fino al 75-90% tra i pazienti che richiedono RRT [52,53,60,66,67].

Nella nostra coorte di ospedalizzati presso il Cotugno, il 66,7% dei pazienti con COVID-19 AKI è deceduto, mentre il 33,3% è guarito completamente. Nello specifico, sono deceduti 2 dei pazienti ricoverati in degenza ordinaria (66,6%) e 8 dei pazienti ricoverati in T.I. (88,9%). Tutti i pazienti ricoverati in subintensiva, un paziente ricoverato in degenza ordinaria (33%) ed un paziente in T.I. (11,1%) sono guariti. Si precisa che 2 pazienti (20%) sottoposti a CRRT sono guariti e hanno recuperato la funzione renale. Di questi, uno è stato trattato con tre filtri (Toraymyxin® oXiris® e AN69) e l'altro solo con oXiris®. Tutti gli altri pazienti sottoposti a CRRT sono deceduti (Tabella I).

Conclusione

L'infezione virale da SARS-CoV2 di per sé può essere causa di AKI e può peggiorare la risposta infiammatoria renale. L'AKI di fatto è prevalente tra i pazienti COVID-19 positivi. In particolare, si riscontra in più del 50% dei pazienti in terapia intensiva. Fondamentale è la diagnosi precoce di COVID-19 AKI al fine di iniziare tempestivamente la terapia nefrologica conservativa o la depurazione extracorporea. L'uso di tecniche depurative extracorporee potrebbe limitare la risposta infiammatoria sistemica e locale oltre alle complicanze tromboemboliche che in parte potrebbero essere causa di MOF. Le terapie EBP idealmente potrebbero essere considerate complementari al

supporto farmacologico. In base alle prove attuali e alla fisiopatologia, le terapie EBP potrebbero anche essere vagliate in sequenza o come entità separate. Ulteriori studi sono necessari nell'ambito della COVID-19 AKI al fine di fornire al nefrologo maggiori evidenze per cercare di limitare l'elevata mortalità che perdura in questi pazienti.

Ringraziamenti

Si ringrazia per la collaborazione Raffaele Garzia.

BIBLIOGRAFIA

1. Cui J, Li F, Shi Z-L. Origin and evolution of pathogenic coronaviruses. *Nat Rev Microbiol* 2019 Mar; 17(3):181-192.
2. Shereen MA, Khana S, Kazmi A, et al. COVID-19 infection: Origin, transmission, and characteristics of human coronaviruses. *J Adv Res* 2020 July; 24:91-98.
3. Lai CC, Shih TP, Ko WC, et al. Severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 (SARS-CoV-2) and corona virus disease-2019 (COVID-19): the epidemic and the challenges. *Int J Antimicrob Agents* 2020 Mar; 55(3):105924.
4. Zhou F, Yu T, Du R, et al. Clinical Course and risk factors for mortality of adult inpatients with COVID-19 in Wuhan, China: a retrospective cohort study. *Lancet* 2020 Mar 28; 395:(10229):1054-1062.
5. Ronco C, Reis T, Husain-Syed F. Management of acute kidney injury in patients with Covid 19. *Lancet Respir Med* 2020 Jul; 8(7):738-742.
6. Del Rio C, Malani PN. 2019 Novel Coronavirus – Important information for clinicians. *JAMA* 2020 Mar 17; 323(11):1039-1040.
7. Guan WJ, Ni ZY, Hu Y, et al. Clinical characteristics of Coronavirus Disease 2019 in China. *N Engl J Med* 2020; 382(18):1708-1720.
8. Volpi S, Naviglio S, Tommasini A. Covid19 e risposta immune. *Medico e bambino* 4/2020
9. Ministero della Salute – COVID-19 Bollettino della Protezione Civile 15/06/2020.
10. Hoffmann M, Kleine-Weber H, Schroeder S, et al. SARS-CoV-2 cell entry depends on ACE2 and TMPRSS2 and is blocked by a clinically proven protease inhibitor. *Cell* 2020 Apr 16; 181(2):271-280.
11. Wan Y, Shang J, Graham R, et al. Receptor recognition by novel coronavirus from Wuhan: an analysis based on decade-long structural studies of SARS coronavirus. *J Virol* 2020 Mar 17; 94(7):e00127-20.
12. Donoghue M, Hsieh F, Baronas E, et al. A novel angiotensin-converting enzyme-related carboxypeptidase (ACE2) converts angiotensin I to angiotensin 1-9. *Circ Res* 2000 Sep 1; 87(5):E1-9.
13. Hamming I, Timens W, Bulthuis ML, et al. Tissue distribution of ACE2 protein, the functional receptor for SARS coronavirus. A first step in understanding SARS pathogenesis. *J Pathol* 2004 Jun; 203(2):631-637.
14. Zhang H, Penninger JM, Li Y, et al. Angiotensin-converting enzyme 2 (ACE2) as a SARS-CoV-2 receptor: molecular mechanisms and potential therapeutic target. *Intensive Care Med* 2020 Apr; 46(4):586-590.
15. Ye M, Wysocki J, William J, et al. Glomerular localization and expression of Angiotensin-converting enzyme 2 and Angiotensin-converting enzyme: implications for albuminuria in diabetes. *J Am Soc Nephrol* 2006 Nov; 17(11):3067-3075.
16. Wu H, Uchimura K, Donnelly EL, et al. Comparative Analysis and Refinement of Human PSC-Derived Kidney Organoid Differentiation with Single-Cell Transcriptomics. *Cell Stem Cell* 2018 Dec 6; 23(6):869-881.
17. Wilson PC, Wu H, Kirita Y, et al. The single-cell transcriptomic landscape of early human diabetic nephropathy. *Proc Natl Acad Sci USA* 2019 Sep 24; 116(39):19619-25.
18. Walls AC, Park YJ, Tortorici MA, et al. Structure, Function, and Antigenicity of the SARS-CoV-2 Spike Glycoprotein. *Cell* 2020 Apr 16; 181(2):281-292.
19. Nadim MK, Forni GL, Kellum JA, et al. COVID-19-associated acute kidney injury: consensus report of the 25th Acute Disease Quality Initiative (ADQI) Workgroup. *Nature Reviews Nephrology* 2020 Dec; 16: 747-764
20. Naicker S, Yang CW, Hwang SJ, et al. The Novel Coronavirus 2019 epidemic and kidneys. *Kidney Int* 2020 May; 97(5):824-828.
21. Battle D, Soler MJ, Sparks MA, et al. Acute Kidney Injury in COVID-19: Emerging Evidence of a Distinct Pathophysiology. *J Am Soc Nephrol* 2020 Jun; 31(7):1380-1383.
22. Tsalouchos A, Salvadori M. Nefropatia associata al SARS-CoV-2: cosa sappiamo finora. *G Clin Nefrol Dial* 2020; 32: 102-106.
23. Puelles VG, Lütgehetmann M, Lindemeyer MT, et al. Multiorgan and Renal Tropism of SARS-CoV-2. *N Engl J Med* 2020 Aug 6; 383(6), 590-592.
24. Noris M, Benigni A, Remuzzi G. The case of Complement activation in COVID-19 multiorgan impact. *Kidney Int* 2020 Aug; 98(2):314-322.
25. Ackermann M, Verleden SE, Kuehnel M, et al. Pulmonary vascular endothelialitis, thrombosis, and angiogenesis in Covid-19. *N Engl J Med* 2020 Jul 9; 383(2):120-128.
26. Liu J, Li S, Liu J, et al. Longitudinal characteristics of lymphocyte responses and cytokine profiles in the peripheral blood of SARS-CoV-2 infected patients. *EBioMedicine* 2020 May; 55: 102763.
27. Tisoncik JR, Korth MJ, Simmons CP, et al. Into the eye of the cytokine storm. *Microbiol Mol Biol Rev* 2012 Mar; 76(1):16-32.
28. Chien JY, Hsueh PR, Cheng WC, et al. Temporal changes in cytokine/chemokine profiles and pulmonary involvement in severe acute respiratory syndrome. *Respirology* 2006 Nov; 11(6):715-722.
29. Chu KH, et al. Acute renal impairment in coronavirus-associated severe acute respiratory syndrome. *Kidney Int.* 2005 Feb; 67(2):698-705.

30. Min CK, Choe S, Ha NY, et al. Comparative and kinetic analysis of viral shedding and immunological responses in MERS patients representing a broad spectrum of disease severity. *Sci Rep* 2016 May 5; 6: 25359.
31. Cuadrado-Payan E, Montagud-Marrahi E, Torres-Elorza M, et al. SARS-CoV-2 and influenza virus co-infection. *Lancet* 2020 May 16; 395(10236):e84.
32. Welch HK, Kellum JA, Kane-Gill SL. Drug-associated acute kidney injury identified in the United States food and drug administration adverse event reporting system database. *Pharmacotherapy* 2018 Aug; 38(8):785-793.
33. Ostermann M, Chawla LS, Forni LG, et al. Drug management in acute kidney disease — report of the acute disease quality initiative XVI meeting. *Br J Clin Pharmacol* 2018 Feb; 84(2):396-403.
34. Koyner JL, Murray PT. Mechanical ventilation and lung-kidney interactions. *Clin J Am Soc Nephrol* 2008 Mar; 3(2):562-570.
35. Dudoignon E, Moreno N, Deniau B, et al. Activation of the renin-angiotensin-aldosterone system is associated with acute kidney injury in COVID-19. *Anaesth Crit Care Pain Med* 2020 Aug; 39(4):453-455.
36. Joannidis M, Forni LG, Klein S, et al. Lung-kidney interactions in critically ill patients: consensus report of the acute disease quality initiative (ADQI) 21 workgroup. *Intensive Care Med* 2020 Apr; 46(4):654-672.
37. Armutcu, F. Organ crosstalk: the potent roles of inflammation and fibrotic changes in the course of organ interactions. *Inflamm Res* 2019 Oct; 68(10):825-839.
38. Su H, Yang M, Wan C, et al. Renal histopathological analysis of 26 postmortem findings of patients with COVID-19 in China. *Kidney Int* 2020 Jul; 98(1):219-227.
39. Diao B, Wang C, Wang R, et al. Human Kidney is a Target for Novel Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2 (SARS-CoV-2) Infection. *medRxiv* 2020.03.04.20031120. Accessed April 25, 2020.
40. Kissling S, Rotman S, Gerber C, et al. Collapsing glomerulopathy in a COVID-19 patient, published online ahead of print, 2020 Apr 15. *Kidney Int* 2020 Jul; 98(1):228-231.
41. Larsen CP, Bourne TD, Wilson JD, et al. Collapsing Glomerulopathy in a Patient with COVID-19. *Kidney Int Rep* 2020 Apr 9; 5(6):935-939.
42. Peleg Y, Kudose S, D'Agati V, et al. Acute Kidney Injury Due to Collapsing Glomerulopathy Following COVID-19 Infection. *Kidney Int Rep* 2020 Apr 28; 5(6):940-945.
43. Jin M, Tong Q. Rhabdomyolysis as potential late complication associated with COVID-19. *Emerg Infect Dis* 2020 Jul; 26(7):1618-1620.
44. Kant S, Steven PM, Hanouneh M, et al. The COVID-19 nephrology compendium: AKI, CKD, ESKD and transplantation. *BMC Nephrol* 2020 Oct 27; 21(1):449.
45. Guan WJ, Ni Z-Y, Hu Y, et al. Clinical Characteristics of Coronavirus Disease 2019 in China. *N Engl J Med* 2020 Apr 30; 382(18):1708-20.
46. Xia P, Wen Y, Duan Y, et al. Clinicopathological features and Outcomes of acute kidney injury in Critically Ill COVID-19 with prolonged disease course: a retrospective cohort. *J Am Soc Nephrol* 2020 Sep; 31(9):2205-2221.
47. Cheng Y, Luo R, Wang X, et al. The Incidence, Risk Factors, and Prognosis of Acute Kidney Injury in Adult Patients with Coronavirus Disease 2019. *Clin J Am Soc Nephrol* 2020 Oct 7; 15(10):1394-1402.
48. Chen N, Zhou M, Dong X, et al. Epidemiological and clinical characteristics of 99 cases of 2019 novel coronavirus pneumonia in Wuhan, China: a descriptive study. *Lancet* 2020 Feb 15; 395(10223):507-513.
49. Wang D, Hu B, Hu C, et al. Clinical characteristics of 138 hospitalized patients with 2019 novel coronavirus-infected pneumonia in Wuhan, China. *JAMA* 2020 Mar 17; 323(11):1061-1069.
50. Huang C, Wang Y, Li X, et al. Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China. *Lancet* 2020 Feb 15; 395(10223):497-506.
51. Wang L, Li X, Chen H, 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):343-348.
52. 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 May; 97(5):829-838.
53. Pei G, Zhang Z, Peng J, et al. Renal involvement and early prognosis in patients with COVID-19 pneumonia. *J Am Soc Nephrol* 2020 Jun; 31(6):1157-1165.
54. Chen T, Wu D, Chen H, et al. Clinical characteristics of 113 deceased patients with coronavirus disease 2019: retrospective study. *BMJ* 2020 Mar 26; 368: m1091.
55. Yang X, Yu Y, Xu J, et al. 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.
56. Cao J, Tu WJ, Cheng W, et al. Clinical features and short-term outcomes of 102 patients with corona virus disease 2019 in Wuhan, China. *Clin Infect Dis* 2020 Jul 28; 71(15):748-755.
57. Wu J, Liu J, Zhao X, et al. Clinical characteristics of imported cases of COVID-19 in Jiangsu province: a multicenter descriptive study. *Clin Infect Dis* 2020 Jul; 71(15):706-712.
58. Gupta S, Hayek SS, Wang W, et al. Factors associated with death in critically ill patients

- with coronavirus disease 2019 in the US. *JAMA Intern Med* 2020 Jul 15; 180(11):1-12.
59. Arentz M, Yim E, Klaff L, et al. Characteristics and Outcomes of 21 Critically Ill Patients With COVID-19 in Washington state. *JAMA* 2020 Apr 28; 323(16):1612-1614.
 60. Mohamed MMB, Lukitsch I, Torres-Ortiz AE, et al. Acute kidney injury associated with Coronavirus Disease 2019 in urban New Orleans. *Kidney360* Jul 2020; 1(7):614-622.
 61. Richardson S, Hirsch JS, Narasimhan M, et al. Presenting characteristics, comorbidities, and outcomes among 5700 patients hospitalized with COVID-19 in the New York City area. *JAMA* 2020 May 26; 323(20):2052-2059.
 62. Cummings MJ, Baldwin MR, Abrams D, et al. Epidemiology, clinical course, and outcomes of critically ill adults with COVID-19 in New York City: a prospective cohort study. *Lancet* 2020 Jun; 395(10239):1763-1770.
 63. Argenziano MG, Bruce SL, Slater CL, et al. Characterization and clinical course of 1000 patients with coronavirus disease 2019 in New York: retrospective case series. *BMJ* 2020 May 29; 369:m1996.
 64. Chan L, Chaudhary K, Saha A, Chauhan K, et al. AKI in Hospitalized Patients with COVID-19. *J Am Soc Nephrol* 2021 Jan; 32(1):151-160.
 65. Fisher M, Neugarten J, Bellin E, et al. AKI in Hospitalized Patients with and without COVID-19: a comparison study. *J Am Soc Nephrol* 2020 Sep; 31(9):2145-57.
 66. Hirsch JS, Ng JH, Ross DW. Acute kidney injury in patients hospitalized with Covid-19. *Kidney Int* 2020 Jul; 98(1):209-218.
 67. Intensive Care National Audit and Research Centre. ICNARC report on COVID-19 in critical care Case Mix Programme Database, www.icnarc.org (2020)
 68. Rubin S, Orieux A, Prevel R, et al. Characterization of acute kidney injury in critically ill patients with severe coronavirus disease 2019. *Clin Kidney J* 2020 Jun 6; 13(3):354-361.
 69. Portolés J, Marques M, López-Sánchez P, et al. Chronic kidney disease and acute kidney injury in the COVID-19 Spanish outbreak. *Nephrol Dial Transplant* 2020 Aug 1; 35(8):1353-1361.
 70. Docherty AB, Harrison EM, Green CA, et al. Features of 20 133 UK patients in hospital with covid-19 using the ISARIC WHO clinical characterization protocol: prospective observational cohort study. *BMJ* 2020 May; 369:m1985.
 71. Kellum JA, Lameire N, Aspelin P, et al. Kidney disease: improving global outcomes (KDIGO) acute kidney injury work group. KDIGO clinical practice guideline for acute kidney injury. *Kidney Int Suppl* 2012; 2(1):1-138.
 72. Koeze J, Keus F, Dieperink W, et al. Incidence, timing and outcome of AKI in critically ill patients varies with the definition used and the addition of urine output criteria. *BMC Nephrol* 2017 Feb 20; 18(1):70.
 73. Wiersema R, Jukarainen S, Eck RJ, et al. Different applications of the KDIGO criteria for AKI lead to different incidences in critically ill patients: a post hoc analysis from the prospective observational SICS-II study. *Crit Care* 2020 Apr 21; 24(1):164.
 74. Joseph A, Zafrani L, Mabrouki A, et al. Acute kidney injury in patients with SARS-CoV-2 infection. *Ann of Intensive Care* 2020 Sep 3; 10(1):117.
 75. National Institute of Health. Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) Treatment Guidelines. <https://www.covid19treatmentguidelines.nih.gov/>
 76. M Joannidis, LG Forni, SJ Klein, et al. Lung-kidney interactions in critically ill patients: consensus report of the Acute Disease Quality Initiative (ADQI) 21 Workgroup. *Intensive Care Med*, 2020 Apr; 46(4):654-672.
 77. Naicker S, Yang CW, Hwang S J, et al. The Novel Coronavirus 2019 epidemic and kidneys. *Kidney Int* 2020 May; 97(5):824-828.
 78. Fabrizi F, Alfieri CM, Cerutti R, et al. COVID-19 and Acute Kidney Injury: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Pathogens* 2020 Dec 15; 9(12):1052
 79. Husain Syed F, Wilhelm J, Kassoumed S, et al. Acute kidney injury and urinary biomarkers in hospitalized patients with coronavirus disease-2019. *Nephrol Dial Transplant* 2020 Jul 1; 35(7):1271-1274.
 80. Wang F, Ran L, Qian C, et al. Epidemiology and Outcomes of Acute Kidney Injury in COVID-19 Patients with Acute Respiratory Distress Syndrome: A Multicenter Retrospective Study. *Blood Purification* 2020 Dec 8; 1-7.
 81. Xu Z, Shi L, Wang Y, et al. Pathological findings of COVID-19 associated with acute respiratory distress syndrome. *Lancet Respir Med* 2020 Apr 1; 8(4):420-422.
 82. Matthay MA, Aldrich JM, Gotts JE. Treatment for severe acute respiratory distress syndrome from COVID-19. *Lancet Respir Med* 2020 May; 8(5):433-434.
 83. Panitchote A, Mehkri O, Hastings A, et al. Factors associated with acute kidney injury in acute respiratory distress syndrome. *Ann Intensive Care* 2019 Jul 1; 9(1):74.
 84. American Society of Nephrology. Recommendations on the care of hospitalized patients with COVID-19 and kidney failure requiring renal replacement therapy. 2020. https://www.asn-online.org/g/blast/files/AKI_COVID-19_Recommendations_Document_03.21.2020.pdf
 85. Goldstein SL, Mottes T, Simpson K, et al. A sustained quality improvement program reduces nephrotoxic medication-associated

- acute kidney injury. *Kidney Int* 2016 Jul; 90(1):212-221.
86. Beigel JH, Tomasker KM, Dodd LE. Remdesivir for the treatment of Covid-19 – preliminary report. Reply. *N Engl J Med* 2020 Sep 3; 383(10):994.
 87. Dambha-Miller H, Albasri A, Hodgson S, et al. Drug treatments affecting ACE2 in COVID-19 infection: a systematic review protocol. *BJGP Open* 2020 Aug 25; 4(3):bjgpopen20X101115.
 88. Fosbøl EL, Butt JH, Østergaard L, et al. Association of angiotensin- converting enzyme inhibitor or angiotensin receptor blocker use with COVID-19 diagnosis and mortality. *JAMA* 2020 Jul 14; 324(2):168-177.
 89. Magrone T, Magrone M, Jirillo E. Focus on receptors for coronaviruses with special reference to angiotensin-converting enzyme 2 as a potential drug target — a perspective. *Endocr. Metab. Immune Disord. Drug Targets* 2020; 20(6):807-811.
 90. Sanders JM, Monogue ML, Jodlowski TZ, Cutrell JB. Pharmacologic treatments for coronavirus disease 2019 (COVID-19): a review. *JAMA* 2020 May 12; 323(18):1824-1836.
 91. Recovery Collaborative Group, et al. Dexamethasone in hospitalized patients with Covid-19 *N Engl J Med* 2021 Feb 25; 384(8):963-704.
 92. Rhodes, A. Evans LE, Alhazzani W, et al. Surviving sepsis campaign: international guidelines for management of sepsis and septic shock: 2016. *Crit Care Med* 2017 Mar; 45(3):486-552.
 93. Ostermann M, Liu K, Kashani K. Fluid management in acute kidney injury. *Chest* 2019 Sep; 156(3):594-603.
 94. Douglas IS, Alapat PM, Corl KA, et al. Fluid response evaluation in sepsis hypotension and shock: a randomized clinical trial. *Chest* 2020 Oct; 158(4):1431-1445.
 95. Semler MW, Self WH, Wanderer JP, et al. Balanced crystalloids versus saline in critically ill adults. *N Engl J Med* 2018 Mar 1; 378(9):829-839.
 96. Malbrain MLNG, Langer T, Annane D, et al. Intravenous fluid therapy in the perioperative and critical care setting: executive summary of the International Fluid Academy (IFA). *Ann. Intensive Care* 2020 May 24; 10(1):64.
 97. Self WH, Semler MW, Wanderer JP, et al. Balanced crystalloids versus saline in noncritically ill adults. *N Engl J Med* 2018 Mar 1; 378(9):819-828.
 98. Antequera Martín AM, Barea Mendoza JA, Muriel A, et al. Buffered solutions versus 0.9% saline for resuscitation in critically ill adults and children. *Cochrane Database Syst. Rev* 2019 Jul 19; 7(7):CD012247.
 99. Zayed YZM, Aburahma AMY, Barbarawi MO, et al. Balanced crystalloids versus isotonic saline in critically ill patients: systematic review and meta-analysis. *J Intensive Care* 2018 Aug 17; 6: 51.
 100. Zwager CL, Tuinman PR, de Grooth HJ, et al. Why physiology will continue to guide the choice between balanced crystalloids and normal saline: a systematic review and meta-analysis. *Crit Care* 2019 Nov 21; 23(1):366.
 101. Li T, Zhang Y, Gong C, et al. Prevalence of malnutrition and analysis of related factors in elderly patients with COVID-19 in Wuhan, China. *Eur J Clin Nutr* 2020 Jun; 74(6):871-875.
 102. Arkin N, Krishnan K, Chang MG, Bittner EA. Nutrition in critically ill patients with COVID-19: challenges and special considerations. *Clin Nutr* 2020 Jul; 39(7):2327-2328.
 103. Singer P, Blaser AR, Berger MM, et al. ESPEN guideline on clinical nutrition in the intensive care unit. *Clin Nutr* 2019 Feb; 38(1):48-79.
 104. Martindale R, Patel JJ, Taylor B, et al. Nutrition therapy in critically ill patients with coronavirus disease 2019. *JPEN* 2020 Sep; 44(7):1174-1184.
 105. Barazzoni, R, Bischoff SC, Breda J, et al. ESPEN expert statements and practical guidance for nutritional management of individuals with SARS-CoV-2 infection. *Clin Nutr* 2020 Jun; 39(6):1631-1638.
 106. Ostermann M, Macedo E, Oudemans-van Straaten H. How to feed a patient with acute kidney injury. *Intensive Care Med* 2019 Jul; 45(7):1006-1008.
 107. Ronco C, Reis T. Kidney involvement in COVID-19 and rationale for extracorporeal therapies. *Nat Rev Nephrol* 2020 Jun; 16(6):308-310.
 108. Barbar SD, Clere-J R, Bourredjem A, et al. Timing of renal-replacement therapy in patients with acute kidney injury and sepsis. *N Engl J Med* 2018 Oct 11; 379(15):1431-1442.
 109. Gaudry S, Hajage D, Benichou N, et al. Delayed versus early initiation of renal replacement therapy for severe acute kidney injury: a systematic review and individual patient data meta- analysis of randomised clinical trials. *Lancet* 2020 May 9; 395(102335):1506-1515.
 110. Gaudry S, Hajage D, Schortgen F, et al. Initiation strategies for renal- replacement therapy in the intensive care unit. *N Engl J Med* 2016 Jul 14; 375(2):122-133.
 111. Zarbock A, Kellum JA, Schmidt C, et al. Effect of early vs delayed initiation of renal replacement therapy on mortality in critically ill patients with acute kidney injury: the ELAIN randomized clinical trial. *JAMA* 2016 May 24-31; 315(20):2190-2199.
 112. Ostermann M, Joannidis M, Pani A, et al. Patient selection and timing of continuous renal replacement therapy. *Blood Purif* 2016; 42(3):224-237.
 113. Zhang Y, Xiao M, Zhang S, et al. Coagulopathy and antiphospholipid antibodies in patients with

- Covid-19. *N Engl J Med* 2020 Apr 23;382(17):e38.
114. Adapa S, Aeddula NR, Konala VM., et al. COVID-19 and renal failure: challenges in the delivery of renal replacement therapy. *J Clin Med Res* 2020 May;12(5):276-285.
 115. El Shamy O, Sharma S, Winston J, Uribarri J. Peritoneal dialysis during the Coronavirus 2019 (COVID-19) pandemic: acute inpatient and maintenance outpatient experiences. *Kidney Med* 2020 Apr 23; 2(4):377-380.
 116. Liu L, Zhang L, Liu GJ, Fu P. Peritoneal dialysis for acute kidney injury. *Cochrane Database Syst Rev* 2017 Dec 4; 12(12):CD011457.
 117. Srivastana V, Aggarwal V, Finkelstein FO, et al. Peritoneal dialysis for acute kidney injury treatment in the United States: brought to you by the COVID-19 pandemic. *Kidney360* May 2020; 1(5):410-415.
 118. Husain-Syed F, Ricci Z, Brodie D, et al. Extracorporeal organ support (ECOS) in critical illness and acute kidney injury: from native to artificial organ crosstalk. *Intensive Care Med*, 2018 Sep; 44(9):1447-1459.
 119. Klein DJ, Foster D, Walker PM, et al Polymyxin B hemoperfusion in endotoxemic septic shock patients without extreme endotoxemia: a post hoc analysis of the EUPHRATES trial. *Intensive Care Med* 2018 Dec; 44(12):2205-2212.
 120. De Rosa S, Samoni S, Ronco C. Sequential extracorporeal therapy collaborative device and timely support for endotoxic, septic, and cardiac shock: a case report. *Blood Purif* 2020; 49(4):502-508.
 121. Cheng Y, Luo R, Wang K, et al Kidney disease is associated with in-hospital death of patients with COVID-19. *Kidney International* 2020 May; 97(5):829-838.
 122. Dellinger RP, Bagsham SM, Antonelli M, et al. Effect of targeted polymyxin B hemoperfusion on 28-day mortality in patients with septic shock and elevated endotoxin level: the EUPHRATES randomized clinical trial. *JAMA* 2018 Oct 9; 320(14):1455-1463.
 123. Koch B, Schult-Dietrich P, Buttner S, et al. Lectin affinity plasmapheresis for middle east respiratory syndrome-coronavirus and marburg virus glycoprotein elimination. *Blood Purif* 2018; 46(2):126-133.
 124. Ankawi G, Neri M, Zhang J, et al. Extracorporeal techniques for the treatment of critically ill patients with sepsis beyond conventional blood purification therapy: the promises and the pitfalls. *Crit. Care* 2018 Oct 25; 22(1):262.
 125. Gruda MC, Ruggeberg KG, O'Sullivan P, et al. Broad adsorption of sepsis-related PAMP and DAMP molecules, mycotoxins, and cytokines from whole blood using CytoSorb(R) sorbent porous polymer beads. *PLoS One* 2018 Jan 25;13(1):e0191676.
 126. Klein DJ, Foster D, Walker PM, et al. Polymyxin B hemoperfusion in endotoxemic septic shock patients without extreme endotoxemia: a post hoc analysis of the EUPHRATES trial. *Intensive Care Med* 2018 Dec; 44(12):2205-2212.
 127. Cruz DN, Antonelli M, Fumagalli R, et al. Early use of polymyxin B hemoperfusion in abdominal septic shock: the EUPHAS randomized controlled trial. *JAMA* 2009 Jun 17; 301(23):2445-2452.
 128. Knaup H, Stahl K, Schmidt BMW, et al. Early therapeutic plasma exchange in septic shock: a prospective open-label nonrandomized pilot study focusing on safety, hemodynamics, vascular barrier function, and biologic markers. *Crit. Care* 2018 Oct 30; 22(1):285.
 129. Busund R, Koukline V, Utrobin U, Nedashkovsky E. Plasmapheresis in severe sepsis and septic shock: a prospective, randomised, controlled trial. *Intensive Care Med* 2002 Oct; 28(10):1434-1439.
 130. Keith P, Day M, Perkins L, et al. A novel treatment approach to the novel coronavirus: an argument for the use of therapeutic plasma exchange for fulminant COVID-19. *Crit. Care* 2020 Apr 2; 24(1):128.
 131. Villa G, Chelazzi C, Morettini E, et al. Organ dysfunction during continuous veno-venous high cut-off hemodialysis in patients with septic acute kidney injury: a prospective observational study. *PLoS One* 2017 Feb16; 12(2):e0172039.
 132. Broman ME, Hansson F, Vincent JL, Bodelsson M. Endotoxin and cytokine reducing properties of the oXiris membrane in patients with septic shock: a randomized crossover double-blind study. *PLoS One* 2019Aug1; 14(8):e0220