

ADVERTIMENT. L'accés als continguts d'aquesta tesi queda condicionat a l'acceptació de les condicions d'ús establertes per la següent llicència Creative Commons:  <https://creativecommons.org/licenses/?lang=ca>

ADVERTENCIA. El acceso a los contenidos de esta tesis queda condicionado a la aceptación de las condiciones de uso establecidas por la siguiente licencia Creative Commons:  <https://creativecommons.org/licenses/?lang=es>

WARNING. The access to the contents of this doctoral thesis it is limited to the acceptance of the use conditions set by the following Creative Commons license:  <https://creativecommons.org/licenses/?lang=en>



ANÁLISIS DE LA LESIÓN RENAL AGUDA EN PACIENTE CRÍTICO CON COVID-19 DURANTE EL PERIODO PANDÉMICO

Tesis Doctoral

ARSENIO DE LA VEGA SÁNCHEZ

Directores: Dr. Francisco Javier González de Molina Ortiz
Dra. Ana María Navas Pérez
Dr. Marcos Pérez Carrasco

Tutor: Dr. Ricard Ferrer Roca

Programa de Doctorado en Medicina
Departamento de Medicina
Barcelona, 2025

Dedicatoria

Para mi madre:

Ni con todas las palabras del mundo podría agradecerte todo lo que has hecho por mí.

Agradecimientos

Quiero expresar, ante todo, un reconocimiento especial a todo el equipo sanitario, en especial a mis compañeros intensivistas, que, durante la pandemia COVID-19, trabajaron sin descanso en las UCI afrontando una situación sin precedentes con entrega, profesionalidad y sentido del deber. Su esfuerzo colectivo salvó vidas en los momentos más críticos y constituye uno de los mayores ejemplos recientes de compromiso con la medicina y con la sociedad. Mi gratitud se extiende también a los coinvestigadores y colaboradores de cada centro participante: su rigor en la recogida de datos y su implicación constante hicieron posible este proyecto en pleno estado de emergencia sanitaria.

Deseo dedicar unas líneas a quienes no lograron superar la COVID-19, en recuerdo y homenaje a sus vidas truncadas y al sufrimiento de sus familias. Su pérdida recuerda el profundo impacto humano de esta pandemia y otorga sentido último a nuestro trabajo.

En lo personal, este camino hasta la defensa de la tesis ha sido largo y no lo he recorrido solo. A mi madre, como digo en la dedicatoria, no hay palabras suficientes; cada día soy más consciente de todo lo que has hecho por mí. A mi padre, de quien aprendí el valor del trabajo y la dedicación: una frase que me dijiste un día se me quedó grabada “en lo que sea, pero el mejor”, lo recuerdo como una llamada a hacer las cosas con interés, responsabilidad y esfuerzo. Por mis abuelos que ya no están. Para mi abuela mi abuela Maru, por tu cuidado y cariño desde que era pequeño. Cuidar de mis hermanos, ayudó a forjar en mí el sentido de la responsabilidad, lamento estar tan ausente, todos los recuerdos con vosotros siempre son buenos. A mis primos, por compartir infancia y vacaciones, incluso cuando yo leía en la hamaca mientras vosotros corríais y saltabais en la piscina.

Mi agradecimiento a mis directores de tesis. Marcos, por impulsarme desde el inicio y sostener el rumbo en los momentos difíciles. Javier y Ana, por vuestra guía y confianza, decisivas para que este trabajo saliera adelante incluso cuando yo dudaba.

Por último, gracias, Cris, por motivarme a ser mejor, aprender de mis errores y esforzarme cada día. No hace falta decir más, se la suerte que tengo.

Queda mucha gente: familia, amistades del colegio y de la universidad, la UCI del hospital Vall d'Hebron donde me he formado y he coincidido con muchos compañeros de trabajo, algunos se convirtieron en amigos. Aunque no aparezcáis aquí uno por uno, soy plenamente consciente de vuestra importancia en este trayecto. Gracias a todos.

Abreviaturas

ACE2: enzima convertidora de angiotensina 2.

Ag-RDT: pruebas rápidas de antígeno.

AINE: antiinflamatorios no esteroideos.

APACHE II: Acute Physiology and Chronic Health Evaluation II.

ARC: anticoagulación regional con citrato

ARA-II: antagonistas del receptor de angiotensina II.

aPTT: tiempo de tromboplastina parcial activada.

CNAF: cánulas nasales de alto flujo

COVID-19: enfermedad por coronavirus del síndrome respiratorio agudo grave 2

CPAP: presión positiva continua en la vía aérea.

DE: desviación estándar.

DM: diabetes mellitus.

DP: decúbito prono

DMVs: vesículas de doble membrana.

ECDC: Centro Europeo para el control y prevención de enfermedades.

ECMO: oxigenación por membrana extracorpórea.

ECCO2R: eliminación extracorpórea de CO₂

eGFR: tasa de filtrado glomerular estimada.

ERA: enfermedad renal aguda

ERC: enfermedad renal crónica.

ERGIC: compartimento intermedio retículo endoplásmico-Golgi.

ESPII: Emergencia de Salud Pública de Importancia Internacional.

EUL: Autorización de Uso de Emergencia (OMS).

HBPM: heparinas de bajo peso molecular.

HDFVVC: hemodiafiltración venovenosa continua

HDVVC: hemodiálisis venovenosa continua

HFVVC: hemofiltración venovenosa continua

HDI: hemodiálisis intermitente.

HNF: heparina no fraccionada.

IC95%: intervalo de confianza del 95 %.

IECA: inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina.

IMC: índice de masa corporal.

ISCH: Instituto de Salud Carlos III.

KDIGO: Kidney Disease: Improving Global Outcomes.

LRA: Lesión renal aguda

MDRD: Modification of Diet in Renal Disease (ecuación para eGFR).

MoMo: Sistema de Monitorización de la Mortalidad diaria.

NAAT: pruebas de amplificación de ácidos nucleicos

NAVM: neumonía asociada a ventilación mecánica.

nsp: proteínas no estructurales

PAM: presión arterial media.

PaO₂/FiO₂: relación presión arterial de oxígeno/fracción inspirada de oxígeno.

PEEP: presión positiva al final de la espiración.

PIRRT: terapias intermitentes prolongadas de reemplazo renal.

Qb: flujo sanguíneo del circuito.

REDCap: Research Electronic Data Capture.

RIQ: rango intercuartílico.

RR: riesgo relativo.

RT-PCR: reacción en cadena de la polimerasa con transcripción inversa.

SARS-CoV-2: coronavirus del síndrome respiratorio agudo grave 2.

SDRA: síndrome de distrés respiratorio agudo.

SLED: diálisis sostenida de baja eficiencia.

SNC: sistema nervioso central.

SOFA: Sequential Organ Failure Assessment.

TEV: eventos tromboembólicos venosos.

TMPRSS2: proteasa transmembrana de serina 2.

TRR / TRRC: terapias de reemplazo renal / terapias de reemplazo renal continuas.

UCI: unidad de cuidados intensivos.

VM: ventilación mecánica.

VMi: ventilación mecánica invasiva.

VMNI: ventilación mecánica no invasiva

VRS: virus respiratorio sincitial.

Índice de tablas

Tabla 1: Características de los pacientes al ingreso en UCI	39
Tabla 2: Ingreso en UCI y disfunción orgánica	41
Tabla 3: Tratamiento y medidas de soporte orgánico	43
Tabla 4: Características de la lesión renal aguda	45
Tabla 5: Complicaciones y pronóstico	46
Tabla 6: Datos demográficos y disfunción orgánica: LRA-no-TRR vs LRA-TRR	48
Tabla 7: Evolución de la función renal: LRA-no-TRR vs LRA-TRR	49
Tabla 8: Terapias de reemplazo renal	51
Tabla 9: Supervivencia del filtro: anticoagulación con heparina vs citrato	52
Tabla 10: Complicaciones: heparina vs citrato	53
Tabla 11: Pronóstico	54

Índice

Resumen.....	14
Abstract.....	16
1. Introducción	18
1.1. Introducción general.....	18
1.1.1. SARS-CoV-2	18
1.1.2. Epidemiología	19
1.1.3. Patogenia	20
1.1.4. Síndromes clínicos en paciente crítico	21
1.1.5. Tropismo extrapulmonar: la afectación renal.....	22
1.1.6. Diagnóstico.....	23
1.1.7. Vacunación	24
1.2. Introducción específica de la tesis doctoral	25
1.2.1. Lesión renal agudo y COVID-19.	25
1.2.2. Terapias de reemplazo renal en LRA asociado a COVID-19	26
2. Hipótesis	28
3. Objetivos.....	29
3.1. Objetivo principal.....	29
3.2. Objetivos secundarios	29
4. Metodología	30
4.1. Diseño general del proyecto.....	30
4.2. Metodología común a ambos estudios	31
4.3. Estudio 1: cohorte completa AKICOV	34
4.4. Estudio 2: subcohorte LRA -TRR	35
5. Resultados.....	38
5.1. Características basales y comparación según lesión renal aguda.	38

5.2.	<i>Características y disfunción orgánica al ingreso en UCI</i>	<i>40</i>
5.3.	<i>Tratamiento de la COVID-19 y coinfección al ingreso en UCI</i>	<i>41</i>
5.4.	<i>Lesión Renal Aguda.....</i>	<i>44</i>
5.5.	<i>Complicaciones en UCI y pronóstico.....</i>	<i>45</i>
5.6.	<i>Datos demográficos y gravedad al ingreso, LRA-TRR vs LRA-No-TRR.....</i>	<i>47</i>
5.7.	<i>Evolución de la función renal.....</i>	<i>49</i>
5.8.	<i>Terapias de reemplazo renal en el paciente crítico.....</i>	<i>50</i>
5.9.	<i>Estrategias de anticoagulación y complicaciones.....</i>	<i>52</i>
5.10.	<i>Comparación entre estrategias de anticoagulación.....</i>	<i>52</i>
5.11.	<i>Pronóstico (LRA-TRR vs LRA-no-TRR).....</i>	<i>53</i>
6.	<i>Discusión.....</i>	<i>55</i>
7.	<i>Conclusiones.....</i>	<i>67</i>
8.	<i>Líneas de futuro.....</i>	<i>68</i>
9.	<i>Bibliografía</i>	<i>70</i>
10.	<i>Anexo 1</i>	<i>81</i>
10.1.	<i>Publicación relacionada con la tesis.....</i>	<i>81</i>

Resumen

El objetivo principal de esta tesis es describir la incidencia, evolución y pronóstico de la lesión renal aguda (LRA) en pacientes críticos con enfermedad por SARS-CoV-2 (COVID-19) ingresados en las unidades de cuidados intensivos (UCI) de Cataluña durante la primera ola pandémica, y analizar en profundidad el subgrupo más grave: aquellos que requirieron técnicas de reemplazo renal (TRR).

Diseñamos un estudio prospectivo, observacional y multicéntrico en 19 UCI de Cataluña, que incluyó a todos los adultos con COVID-19 confirmada ingresados entre el 1 de marzo y el 15 de mayo de 2020. Se recogieron variables clínicas, desarrollo de LRA y necesidad de TRR, modalidad y anticoagulación, complicaciones y desenlaces (estancia y mortalidad en UCI y hospital). El análisis específico de TRR se realizó dentro de la cohorte con LRA. Se incluyeron 1.642 pacientes críticos; la incidencia de LRA fue del 28,4 % al ingreso en UCI y aumentó al 40,1 % durante la estancia. Un total de 172 pacientes (10,9 %) requirieron TRR, lo que corresponde al 27,8 % de quienes desarrollaron LRA. La LRA se asoció con mayor necesidad de soporte orgánico (ventilación mecánica invasiva (VMI), decúbito prono (DP) y vasopresores), más infecciones nosocomiales, estancias más prolongadas y mayor mortalidad en UCI, 48,2 % frente a 17,7 %, y hospitalaria, 51,1 % frente a 19,0 %, en comparación con los pacientes sin LRA. La mortalidad fue aún mayor en LRA que precisaron TRR, 58,7 %.

En la cohorte LRA-TRR (n = 172), la TRR continua (TRRC) fue la modalidad predominante (90 %) y la técnica más utilizada fue la hemodiafiltración venovenosa continua (HDFVVC, 62,6 %). Las indicaciones principales de inicio fueron anuria (63,4 %) y sobrecarga hídrica (51,2 %). La anticoagulación regional con citrato (ARC) se asoció

con mayor supervivencia del filtro respecto a heparina sistémica (2,58 vs 1,90 días; $p=0,002$), sin diferencias significativas en el perfil global de complicaciones; las más frecuentes fueron coagulación precoz del filtro (25 %) y disfunción del catéter (23,8 %). La mortalidad en UCI y hospital fue superior en los pacientes con TRR respecto a la LRA sin TRR (54,7 % vs 45,7 % y 58,7 % vs 48,2 %, respectivamente).

En conclusión, durante la primera ola pandémica en Cataluña, la LRA en pacientes críticos con COVID-19 fue frecuente y se asoció con mayor estancia y mortalidad en UCI y hospital. Dentro del grupo de LRA, la necesidad de TRR identificó un subgrupo de muy alto riesgo. En la práctica regional, las TRRC, con predominio de HDFVVC, fueron las modalidades más utilizadas y la anticoagulación con citrato regional mostró una mayor supervivencia del filtro que la heparina sistémica en los hospitales que disponían de ella. Estos hallazgos aportan evidencia útil para orientar la organización y optimización de la TRR en UCI en caso de nuevos escenarios pandémicos por COVID-19.

Abstract

The main objective of this thesis is to describe the incidence, course, and prognosis of acute kidney injury (AKI) in critically ill patients with SARS-CoV-2 (COVID-19) admitted to the intensive care units (ICUs) of Catalonia during the first pandemic wave, and to analyse in depth the most severe subgroup: those who required renal replacement therapy (RRT).

We designed a prospective, observational, multicentre study in 19 ICUs in Catalonia that included all adults with confirmed COVID-19 admitted between 1 March and 15 May 2020. Clinical variables, development of AKI and need for RRT, modality and anticoagulation, complications, and outcomes (ICU and hospital length of stay and mortality) were collected. The specific analysis of RRT was performed within the AKI cohort.

A total of 1,642 critically ill patients were included; the incidence of AKI was 28.4% at ICU admission and increased to 40.1% during the stay. Overall, 172 patients (10.9%) required RRT, corresponding to 27.8% of those who developed AKI. AKI was associated with greater need for organ support—mechanical ventilation (MV), prone positioning (PP), and vasopressors—more nosocomial infections, longer stays, and higher mortality in ICU (48.2% vs 17.7%) and in hospital (51.1% vs 19.0%) compared with patients without AKI. Mortality was even higher among those with AKI who required RRT (58.7%).

In the AKI–RRT cohort ($n = 172$), continuous RRT (CRRT) was the predominant modality (90%), and the most frequently used technique was continuous venovenous hemodiafiltration (CVVHDF, 62.6%). The main indications for initiation were anuria (63.4%) and fluid overload (51.2%). Regional citrate anticoagulation (RCA) was associated with longer filter survival compared with systemic heparin (2.58 vs 1.90 days; $p = 0.002$), with no significant differences in the overall complication profile; the most frequent complications were early

filter clotting (25%) and catheter dysfunction (23.8%). ICU and hospital mortality were higher in patients with RRT than in those with AKI without RRT (54.7% vs 45.7% and 58.7% vs 48.2%, respectively).

In conclusion, during the first pandemic wave in Catalonia, AKI in critically ill patients with COVID-19 was common and was associated with longer ICU and hospital stays and higher mortality. Within the AKI group, the need for RRT identified a very high-risk subgroup. In regional practice, continuous RRT (CRRT), predominantly CVVHDF, was the most widely used modality, and regional citrate anticoagulation showed longer filter survival than systemic heparin in hospitals where it was available. These findings provide useful evidence to guide the organisation and optimisation of RRT in ICUs in the event of future COVID-19 surges and offer knowledge that may be applied if new pandemics arise in which critical illness is complicated by AKI.

1. Introducción

1.1. Introducción general

1.1.1. SARS-CoV-2

El SARS-CoV-2 es un coronavirus envuelto de ARN monocatenario de sentido positivo (~30 kb), familia Coronaviridae, subfamilia Orthocoronavirinae, género Betacoronavirus (subgénero Sarbecovirus). El genoma codifica las proteínas estructurales S (espícula), M (membrana), E (envoltura) y N (nucleocápside), y un ORF1a/ORF1b que se traduce en pp1a/pp1ab, precursoras del conjunto de nsp1–16 que integran el complejo de replicación–transcripción. La proteína S es la principal diana de anticuerpos neutralizantes y de las vacunas (1).

La entrada a la célula está mediada por la unión de S a ACE2 y el cebado por TMPRSS2, favoreciendo la fusión de membranas; adicionalmente, existe una vía endosomal dependiente de catepsinas. La proteína S de SARS-CoV-2 contiene un sitio multifásico de corte por furina (S1/S2) ausente en SARS-CoV (2003), con implicaciones en infectividad y patogénesis. Este mecanismo explica el tropismo por epitelio respiratorio y otros tejidos con expresión de ACE2 (incluido el riñón) (2).

Tras la fusión, la traducción de pp1a/pp1ab genera la replicasa que remodela membranas e induce vesículas de doble membrana (DMVs), donde se sintetizan ARN genómicos y subgenómicos; la progenie se ensambla en el ERGIC y se libera por la vía secretora. La lesión tisular resulta de la citopatología directa, la disfunción endotelial y una respuesta

inflamatoria desregulada (incluida activación de monocitos/macrófagos), condicionando daño alveolar difuso y afectación multiorgánica en casos graves (1,3).

1.1.2. Epidemiología

La COVID-19 emergió a finales de 2019. El 30 de enero de 2020, la OMS declaró la Emergencia de Salud Pública de Importancia Internacional (ESPII) (4); el 11 de marzo de 2020 caracterizó la COVID-19 como pandemia (5). Tras más de tres años de emergencia mundial, la OMS levantó la ESPII el 5 de mayo de 2023 (6), situando la incidencia acumulada en más de 765 millones de casos y más de 6,9 millones de muertes a 30-abr-2023 (7). Estas cifras reflejan la mayor emergencia sanitaria en décadas y enmarcan el resto del capítulo.

En España, en plena primera ola, y a 15-may-2020, el Ministerio de Sanidad notificó 230.183 casos confirmados por PCR, 27.459 fallecidos y 144.783 infecciones resueltas. El sistema MoMo del ISCIII documentó exceso de mortalidad concordante con el pico asistencial, útil para contextualizar la carga poblacional (8). En Cataluña, este periodo coincide con el marco temporal de los estudios regionales incluidos en la tesis (1 de marzo–15 de mayo de 2020), que describen la población crítica y sirven de referencia para los apartados de resultados.

La dinámica epidémica se caracterizó por olas sucesivas impulsadas por cambios de comportamiento del virus y la emergencia de variantes: del linaje inicial Alpha en 2020, luego Delta, y desde diciembre de 2021 el predominio de Ómicron y sus sublinajes; en 2023 el ECDC desescaló el nivel de alerta de varias subvariantes y mantiene vigilancia genómica continua (3,9,10).

La gravedad mostró un claro gradiente por edad y comorbilidad a lo largo de la pandemia, con mayor riesgo de hospitalización y muerte en personas mayores y con condiciones

crónicas, patrón que contextualiza la alta demanda de UCI observada en la primera ola y justifica el análisis de complicaciones críticas en esta tesis.

1.1.3. Patogenia

Aunque la COVID-19 se manifiesta principalmente como infección respiratoria aguda, cursa también con afectación sistémica potencial con compromiso de múltiples órganos, lo que explica su amplio espectro clínico y la posibilidad de fracaso multiorgánico (11).

La transmisión ocurre fundamentalmente por vía respiratoria, a través de partículas exhaladas que abarcan desde gotículas hasta aerosoles que pueden permanecer suspendidos y concentrarse en espacios cerrados y mal ventilados; el contacto con superficies contaminadas parece desempeñar un papel menor en la cadena de contagio. (12,13).

El periodo de incubación medio es de 5 días, con variabilidad individual y prolongaciones puntuales. (14).

La carga viral en vías respiratorias superiores alcanza su máximo en torno al inicio de síntomas, con un pico de infectividad que se sitúa el mismo día del comienzo o incluso 1–2 días antes (transmisión presintomática relevante). En casos leves-moderados, el aislamiento de virus viable en cultivo decae rápidamente tras la primera semana; en cuadros graves o inmunodeprimidos, la eliminación de virus viable puede prolongarse más tiempo (15).

El riesgo de enfermedad grave y muerte aumenta marcadamente con la edad y se asocia a comorbilidades (p. ej., enfermedad cardiovascular, diabetes, obesidad, enfermedad renal crónica), así como al sexo masculino; estas tendencias se han demostrado en grandes

cohortes poblacionales y en estimaciones de letalidad por infección con incremento por década de vida (16–18).

1.1.4. Síndromes clínicos en paciente crítico

En la UCI, la COVID-19 se manifiesta como una enfermedad sistémica con compromiso respiratorio predominante y afectación extrapulmonar de variable intensidad. El espectro incluye el síndrome de distrés respiratorio agudo (SDRA), sepsis/shock séptico, coagulopatía trombótica, lesión renal aguda, así como compromiso cardiovascular y neurológico en un subgrupo de pacientes (19).

El SDRA en COVID-19 en críticos tiene como presentación típica una hipoxemia severa con necesidad frecuente de ventilación mecánica invasiva (VMI), decúbito prono y, en los casos más graves en candidatos adecuados, soporte con terapias extracorpóreas (20,21).

La progresión a sepsis se caracteriza por disfunción orgánica secundaria a una respuesta desregulada del huésped. La aparición de shock séptico con necesidad de vasopresores para mantener la presión arterial media (PAM) ≥ 65 mmHg es frecuente en estos pacientes. (22,23).

La coagulopatía protrombótica de la COVID-19 se asocia a eventos tromboembólicos venosos (TEV) y fenómenos de inhibición de la fibrinólisis, con implicaciones clínicas (embolias pulmonares o trombosis venosa profunda) y técnicas (p. ej., coagulación de filtros en TRR) (24–26).

La LRA es una de las afectaciones orgánicas en el paciente crítico con COVID-19. Su fisiopatología es multifactorial, la lesión tubular aguda es la afectación predominante, pero

también hay componentes de disfunción endotelial y coagulopatía, además, de otros factores prerrenales y nefrotóxicos (27,28).

La lesión miocárdica no es un hallazgo infrecuente en los pacientes críticos con COVID-19 y se asocia a mayor mortalidad hospitalaria; su base es heterogénea, englobando isquemia tipo 2, miocarditis o microtrombosis entre otras causas (29,30).

En UCI se han descrito afectaciones neurológicas como encefalopatía, delirio, accidentes cerebrovasculares y otras manifestaciones, probablemente mediadas por inflamación sistémica, disfunción endotelial y coagulopatía, además de factores iatrogénicos propios del crítico (19).

1.1.5. Tropismo extrapulmonar: la afectación renal

Cuando la COVID-19 cursa con afectación multiorgánica, el riñón es uno de los órganos más comprometidos en los casos graves. La LRA se asocia a mayor morbilidad y mortalidad intrahospitalaria, actuando como marcador de gravedad en cohortes hospitalarias y de críticos (27,28,31).

La fisiopatología es multifactorial. Predomina la lesión tubular aguda (LTA) por interacción de hipoxemia, inestabilidad hemodinámica, inflamación sistémica y nefrotoxinas. La infección renal directa por SARS-CoV-2 es posible pero infrecuente. Se han descrito alteraciones endoteliales y una coagulopatía pro-trombótica que favorecen la microangiopatía y la obstrucción capilar (11,32).

Las series de autopsias han mostrado que la lesión renal dominante es la afectación tubular (con necrosis/degeneración epitelial), ocasionalmente presentan afectación glomerular y signos de daño endotelial; la detección de material viral no es uniforme entre trabajos y

su relevancia causal sigue en discusión. Estos hallazgos sustentan el carácter multicausal de la LRA en COVID-19 (33).

La COVID-19 se asocia a hipercoagulabilidad y fenómenos de inhibición de la fibrinólisis, con elevadas tasas de eventos trombóticos en UCI, potencial contribución a la LRA y a complicaciones de las TRR (24,25).

En conjunto, la evidencia disponible apoya que el tropismo renal y la coagulopatía de la COVID-19 contribuyen al desarrollo de LRA y condicionen la logística y eficacia de la TRR en UCI. Este trasfondo fisiopatológico y operativo justifica el análisis posterior de la LRA en el paciente crítico y, específicamente, la caracterización de TRR (modalidades y anticoagulación) que se abordará en capítulos de resultados y discusión de esta tesis Doctoral.

1.1.6. Diagnóstico

Es preciso realizar un diagnóstico rápido, sensible y específico para confirmar infección activa por SARS-CoV-2, optimizar el aislamiento, orientar el tratamiento y la organización asistencial en UCI.

Las pruebas rápidas de antígeno (Ag-RDT) detectan proteínas virales mediante inmunocromatografía, inmunofluorescencia o fluoroinmunoensayo. Son rápidas, sencillas y utilizables “a pie de cama”, con mejor rendimiento en sintomáticos y en los primeros 5–7 días de síntomas (34).

Las técnicas de amplificación de ácidos nucleicos (NAAT, por sus siglas en inglés), sobre todo las de reacción en cadena de la polimerasa con transcripción inversa (RT-PCR) son el método estándar para detectar ARN viral, con alta especificidad. Su rendimiento varía según el momento de la enfermedad y la calidad de la muestra, la tasa de falsos negativos es mayor muy precozmente y disminuye alrededor del inicio de síntomas, pudiendo volver

a aumentar en fases tardías. Las muestras nasofaríngeas o nasales son las más utilizadas en la práctica clínica. La detección de ARN residual no implica contagiosidad (35).

Actualmente existen paneles moleculares respiratorios que integran SARS-CoV-2 junto con influenza A/B, VRS, rinovirus/adenovirus, útiles en periodos epidémicos donde coincide varios de estos virus (35,36).

Las pruebas de serología no son útiles para el diagnóstico de infección aguda ni para establecer contagiosidad; su empleo se limita a vigilancia seroepidemiológica y, de forma complementaria, a algunos síndromes inflamatorios (37).

1.1.7. Vacunación

La vacunación frente a la COVID-19 comenzó a finales de 2020. El 8-dic-2020 se administró la primera dosis fuera de ensayo clínico (Pfizer-BioNTech) en el Reino Unido, marcando el inicio de las campañas masivas de los países occidentales (38). Poco después, la OMS otorgó la primera Autorización de Uso de Emergencia (EUL) a una vacuna habilitando su despliegue global.

En España, la campaña se inició el 27-dic-2020; Araceli Rosario Hidalgo fue la primera persona vacunada en la residencia Los Olmos (Guadalajara) (39). La estrategia priorizó residentes y personal sociosanitario, personas mayores y profesionales sanitarios, seguida de otros grupos de riesgo.

Durante la primera ola analizada en esta tesis (1-mar–15-may-2020) no existía vacunación disponible, ya que las primeras autorizaciones e inyecciones comenzaron meses después.

Evaluaciones recientes confirman el beneficio clínico de las vacunas frente a la asistencia a urgencias, los ingresos hospitalarios y, especialmente, en enfermedad crítica en adultos y personas mayores (40).

1.2. Introducción específica de la tesis doctoral

La COVID-19 combina una transmisibilidad principalmente respiratoria, un marcado gradiente de gravedad por edad, comorbilidad y afectación extrapulmonar relevante (19). En el paciente crítico, la LRA emerge como complicación de especial impacto clínico y organizativo, sobre todo en aquellos pacientes más graves que requieren TRR y su despliegue de recursos. Esta tesis se estructura en dos líneas complementarias:

1. El análisis y descripción de la LRA en los pacientes críticos con COVID-19 ingresados en las UCI durante la primera ola pandémica en Cataluña
2. La descripción en detalle de la práctica real de las TRR realizadas en los pacientes críticos ingresados por COVID-19 que desarrollaban LRA en situación de sobrecarga asistencial.

1.2.1. Lesión renal agudo y COVID-19.

La COVID-19, inicialmente caracterizada como enfermedad respiratoria aguda, mostró pronto un espectro sistémico con afectación multiorgánica, incluido el riñón. Las primeras series hospitalarias de Wuhan sugirieron una frecuencia muy baja de LRA, pero estudios posteriores notificaron tasas sustancialmente mayores y confirmaron su asociación con un incremento de la mortalidad intrahospitalaria (28,41).

La evidencia anatomopatológica reforzó esta carga clínica: las series de autopsias describieron lesión renal tubular con signos de daño endotelial y microvascular, compatible con una fisiopatología multifactorial (33). En paralelo, revisiones tempranas propusieron mecanismos convergentes: tropismo viral mediado por ACE2 en células renales, respuesta hiperinflamatoria (“tormenta de citoquinas”), disfunción endotelial, factores prerrenales y nefrotóxicos que explicarían la heterogeneidad fenotípica de la LRA en COVID-19 (11).

El contexto de cuidados intensivos amplificó este problema. La sobrecarga asistencial por insuficiencia respiratoria grave conllevó un aumento de ingresos en UCI y altas tasas de mortalidad, particularmente en regiones muy afectadas durante la primera ola (17,18).

En este entorno, la LRA se asoció a mayor disfunción orgánica, infecciones nosocomiales, estancias prolongadas y mortalidad más elevada, configurando un componente clave de la gravedad en la COVID-19 crítica (42).

Con este trasfondo y ante la incertidumbre clínica de los primeros meses de la pandemia, el trabajo de esta tesis planteó cuantificar la carga de LRA y su pronóstico temprano en pacientes críticos con COVID-19 ingresados en 19 UCI de Cataluña durante la primera ola (1 de marzo–15 de mayo de 2020), aportando una fotografía regional de la afectación renal en el momento fundacional de la emergencia sanitaria.

1.2.2. Terapias de reemplazo renal en LRA asociado a COVID-19

En el paciente crítico con insuficiencia respiratoria grave, la LRA resultó ser una complicación frecuente, y un subconjunto relevante requirió TRR como soporte orgánico, especialmente ante edema agudo de pulmón, acidosis severa o hiperpotasemia (43–45). En este escenario, la TRRC se consolidó como modalidad de elección en pacientes hemodinámicamente inestables en UCI (46).

Desde su desarrollo en 1977, la TRRC ha evolucionado con distintas modalidades de depuración (difusión, convección y técnicas mixtas) (46,47). Entre ellas, la HDFVVC fue descrita como la modalidad más frecuentemente utilizada en UCI (48,49). Paralelamente, se documentó el uso de hemodiálisis intermitente (HDI) y, en contextos de alta demanda, terapias intermitentes prolongadas (PIRRT, por sus siglas en inglés) como diálisis sostenida de baja eficiencia (SLED, por sus siglas en inglés), que en pacientes críticos con

LRA por COVID-19 podían optimizarse con ARC (50). Sin embargo, al inicio de la pandemia faltaban informes multicéntricos detallados que compararan modalidades, estrategias de anticoagulación, complicaciones y vida media de los filtros en TRRC. Esta laguna de conocimiento motivó el abordaje sistemático de la práctica real que desarrolla la investigación incluida en esta tesis.

Además del fracaso respiratorio, la COVID-19 grave cursó con hipercoagulabilidad y fenómenos de inhibición de la fibrinólisis, lo que incrementó el riesgo de eventos tromboembólicos y se tradujo, en la práctica de las TRR, en coagulación precoz de filtros con pérdida de eficacia, pérdidas sanguíneas y consumo de recursos (24,26,51). En este contexto, desde 2012, las guías KDIGO recomendaban ARC como anticoagulación de primera línea para TRRC, si bien la disponibilidad de citrato no era universal durante la primera ola en nuestro medio, y coexistieron heparinización sistémica u otras estrategias según recursos y protocolos locales (52,53).

Con todo, al inicio de la tesis persistía una incertidumbre práctica: ¿qué modalidades de TRR se utilizaban realmente en UCI durante la primera ola?, ¿qué indicaciones motivaban su inicio?, ¿qué anticoagulación se empleaba?, ¿cómo afectaba a la supervivencia del filtro y a las complicaciones del circuito?. La línea de trabajo desarrollada en esta tesis responde a ese vacío de conocimiento

2. Hipótesis

La infección por SARS-CoV-2 presenta manifestaciones clínicas predominantemente respiratorias que constituyen la principal causa de ingreso en unidades de cuidados intensivos. Sin embargo, el amplio tropismo viral hacia otros órganos vitales, especialmente corazón y riñón, determina el desarrollo de disfunción multiorgánica que ensombrece significativamente el pronóstico. La lesión renal aguda representa una complicación frecuente y grave en pacientes críticos con COVID-19, asociándose a una mayor mortalidad intrahospitalaria y, prolongación de la estancia tanto en UCI como hospitalaria.

3. Objetivos

3.1. Objetivo principal

Estimar la asociación entre la lesión renal aguda y el pronóstico en pacientes críticos ingresados en 19 UCI de Cataluña por COVID-19 durante la primera ola pandémica (1 marzo – 15 mayo, 2020).

3.2. Objetivos secundarios

- Comparar las características clínicas, la disfunción orgánica al ingreso en UCI y las necesidades de soportes orgánicos (vasopresores, ventilación mecánica y decúbito prono) entre los pacientes con y sin lesión renal aguda.
- Comparar entre pacientes con lesión renal aguda las características clínicas, la disfunción orgánica al ingreso y las necesidades de soportes orgánicos (vasopresores, ventilación mecánica y decúbito prono) entre los que requieren TRR y los que no.
- Comparar la supervivencia del filtro según la estrategia de anticoagulación realizada en las TRR en pacientes críticos ingresados por COVID-19.
- Describir la práctica real en cuanto a modalidades empleadas, indicaciones de inicio, estrategias de anticoagulación y complicaciones de las TRR en paciente crítico

4. Metodología

4.1. Diseño general del proyecto

Para responder a las hipótesis planteadas se diseñó un proyecto multicéntrico, prospectivo y observacional en la red de UCI de Cataluña, que incluyó una gran cohorte de pacientes críticos con COVID-19 ingresados durante la primera ola pandémica (1 de marzo–15 de mayo de 2020). Participaron 19 UCI de toda Cataluña, que aceptaron un protocolo común de recogida de datos, definiciones clínicas y analíticas estandarizadas. La elección de la primera ola obedece a su carácter de máximo estrés del sistema (rápido aumento de contagios, saturación asistencial y limitaciones de recursos). No hubo protocolo común en los tratamientos específicos para la COVID-19, ni en el momento de inicio de TRR ni en la modalidad o el método de anticoagulación utilizado. Todo esto se realizó según valoración del médico responsable en seguimiento de los protocolos, normativas y recursos disponibles.

Sobre esta base se plantearon dos estudios complementarios:

- Estudio 1: Un estudio de cohorte de toda la población crítica para describir incidencia, evolución temporal y pronóstico de la LRA en COVID-19.
- Estudio 2: Un subestudio específico en los pacientes con LRA centrado en la práctica de TRR: modalidades, anticoagulación, complicaciones y logística.

Ambos comparten marco temporal, hospitales participantes, plataforma de datos y definiciones operativas.

4.2. Metodología común a ambos estudios

Población del estudio

Se incluyeron pacientes adultos (≥ 18 años) con COVID-19 confirmada por RT-PCR en muestra naso/orofaríngea e ingreso en áreas de críticos de 19 hospitales de Cataluña entre el 1 de marzo y el 15 de mayo de 2020.

Criterios de exclusión

Menores de 18 años o ingreso por patología no relacionada con COVID-19.

Consideraciones éticas:

El protocolo fue aprobado por el Comité de Ética del Hospital de Sabadell (Ref. 2020/621). Dada la naturaleza observacional y la situación de urgencia, se concedió dispensa del consentimiento informado individual.

Recogida de datos

La información se capturó prospectivamente en una base Research Electronic Data Capture (REDCap), recogida por equipos clínicos locales, e incluyó: datos demográficos, comorbilidades, tratamientos ambulatorios y específicos para la COVID-19, gravedad Acute Physiology and Chronic Health Evaluation II (APACHE II) y Sequential Organ Failure Assessment (SOFA), analítica, soporte orgánico en UCI (ventilación mecánica, prono, vasopresores), desarrollo de LRA (criterios KDIGO), necesidad de TRR y pronóstico (estancia y mortalidad UCI/hospital).

Definiciones y mediciones

Se definió la lesión renal agudo según la escala Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) (52).

- Estadio I: aumento de creatinina sérica de 0,3 mg/dL en 48 h o aumento 1,5–1,9 veces respecto a su basal en ≤ 7 días, o diuresis $< 0,5$ mL/kg/h durante 6–12 h.
- Estadio II: aumento por 2,0–2,9 de creatinina en ≤ 7 días, o diuresis $< 0,5$ mL/kg/h durante > 12 h.
- Estadio III: $\geq 3,0$ veces el valor de creatinina en ≤ 7 días, creatinina $> 4,0$ mg/dL, inicio de TRR o diuresis $< 0,3$ mL/kg/h durante > 24 h o anuria > 12 h.

La creatinina basal se obtuvo de registros ambulatorios. Se consideró enfermedad renal crónica (ERC) preexistente si constaba en la documentación clínica previa al ingreso. Durante la primera ola, la recogida de diuresis no fue completamente homogénea entre centros. En consecuencia, el diagnóstico y el estadiaje de LRA se basaron prioritariamente en la creatinina sérica cuando los datos de diuresis no estaban disponibles.

Para describir la trayectoria temprana de la LRA en UCI, se empleó una estratificación por duración en: LRA transitorio (< 72 h), LRA persistente (de 72 h hasta 7 días) y enfermedad renal aguda (ERA; ≥ 7 días). Este esquema es coherente con la ventana temporal KDIGO (que delimita la LRA a la primera semana) y con el marco de otros estudios que reconoce la persistencia > 7 días como un continuo con implicaciones pronósticas y de recuperación renal (54). La separación < 72 h frente a 72 h – < 7 días, utilizada de forma habitual en estudios de críticos (55), permite identificar formas de rápida reversión frente a formas persistentes dentro de la fase aguda, de significado pronóstico diferente.

Se definió SDRA según la definición de Berlín (20). Insuficiencia respiratoria aguda dentro de la primera semana del inicio del cuadro clínico o de nuevos/empeoramiento de síntomas respiratorios, opacidades bilaterales en imagen no explicadas por

derrame/atelectasia lobar o nódulos, fracaso respiratorio no explicado por fallo cardíaco o sobrecarga hídrica; y criterios de oxigenación:

- Leve $200 < \text{PaO}_2/\text{FiO}_2 < 300$ mmHg con $\text{PEEP/CPAP} \geq 5$ cmH₂O,
- Moderado $100 < \text{PaO}_2/\text{FiO}_2 < 200$ mmHg con $\text{PEEP} \geq 5$ cmH₂O,
- Grave $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2 < 100$ mmHg con $\text{PEEP} \geq 5$ cmH₂O.

La definición de shock se realizó con los criterios de Sepsis-3 (22). Hipotensión que requiere vasopresores para mantener presión arterial media (PAM) ≥ 65 mmHg y lactato sérico > 2 mmol/L.

Se definió fallo hepático mediante los niveles de la bilirrubina total $> 1,9$ mg/dL, siguiendo el componente hepático del SOFA (23).

La trombocitopenia y la coagulopatía se definieron como: Trombocitopenia, plaquetas $< 150 \times 10^9/\text{L}$. Coagulopatía, alteración de tiempo de protrombina (TP) y tiempo de tromboplastina parcial activada (aPTT) en la analítica al ingreso en UCI.

Se consideró “alteración neurológica” cualquier afectación mayor del sistema nervioso central (SNC) (p. ej., trastorno del estado mental, encefalitis, encefalopatía o eventos cerebrovasculares agudos); se excluyeron síntomas menores (cefalea, náuseas, mareo, vómitos).

El resto de las comorbilidades registradas se definieron según sus guías clínicas: hipertensión arterial (56), enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC), asma, diabetes mellitus (DM) (57). La obesidad se definió como índice de masa corporal (IMC) $> 30 \text{ kg/m}^2$. También se recogieron escalas de gravedad y de afectación multiorgánica como el APACHE II (58) y la escala SOFA (23).

Análisis estadístico común

Las variables continuas se describieron como media (DE) o mediana (RIQ) según distribución; las categóricas como n (%). Para comparaciones bivariantes se emplearon χ^2 /Fisher y t de Student/Mann-Whitney según procediera. Se fijó $p < 0,05$ (bilateral). El análisis se realizó con Stata 16. En el Estudio 1 se construyeron modelos de regresión logística multivariante preespecificados para factores asociados a desarrollo de LRA y mortalidad; el Estudio 2 se centró en un análisis descriptivo entre las estrategias de TRR y sus complicaciones.

Gestión y calidad de datos.

El análisis se realizó por casos disponibles; las tasas de dato faltante por variable se reportan y no se aplicó imputación múltiple.

4.3. Estudio 1: cohorte completa AKICOV

Objetivo.

Describir incidencia de LRA al ingreso y durante la estancia en UCI, su evolución temporal (<72 h, 72 h–7 d, >7 d) y la necesidad de TRR, así como recoger desenlaces clínicos: estancia y mortalidad.

Variables y covariables.

Se recogieron variables como edad, sexo, IMC, comorbilidades como: hipertensión, EPOC, asma, DM o ERC, tratamientos previos como : uso de IECA/ARA-II, betabloqueantes, diuréticos, estatinas, escalas de gravedad: APACHE II y SOFA al ingreso, diagnósticos al ingreso como: neumonía viral, exacerbación de EPOC, asma

agudizado, etc., disfunciones orgánicas o el uso de terapias de soporte orgánico (VMI, DP, vasopresores, oxigenación con membrana extracorpórea (ECMO)), infecciones nosocomiales y LRA y su evolución temporal.

Gestión y calidad de datos.

Captura en REDCap con definiciones preespecificadas, control de consistencia y extracción centralizada para análisis.

Análisis.

Se hizo un análisis descriptivo de la cohorte global y comparativo por presencia/ausencia de LRA; regresión logística para explorar asociación de covariables con desarrollo de LRA y con mortalidad (preespecificación de confusores clínicamente relevantes).

4.4. Estudio 2: subcohorte LRA -TRR

Objetivo.

Caracterizar la práctica de TRR en pacientes críticos con COVID-19 y LRA: modalidades empleadas, estrategias de anticoagulación (heparina sistémica vs ARC vs otras formas de anticoagulación vs sin anticoagulación), supervivencia del filtro, complicaciones y desenlaces clínicos.

Población de estudio.

Subanálisis de la cohorte del primer estudio en el que se seleccionaron los pacientes con LRA (n = 618); se analizaron según requerimientos de TRR iniciada según criterio clínico local. Se registraron las indicaciones de inicio: anuria prolongada, sobrecarga hídrica clínicamente significativa, hiperpotasemia, acidosis, uremia).

Modalidades de TRR.

Se documentó el uso de TRR con desglose de las modalidades en HDFVVC, hemodiálisis venovenosa continua (HDVVC), hemofiltración venovenosa continua (HFVVC), HDI y otras, según disponibilidad en cada centro.

Anticoagulación y complicaciones.

Estrategia de anticoagulación (heparina sistémica, ARC, otra estrategia (p.ej. prostaglandinas o ninguna) según práctica local.

Durante la primera ola, la disponibilidad de realizar ARC no fue universal en todos los centros. Por ello, la estrategia de anticoagulación se decidió según recursos y protocolos locales.

Definición de complicaciones de TRR

- Disfunción de catéter: incapacidad para mantener el flujo de sangre (Q_b) prescrito, precisando intervención o recambio en las primeras 48 h (59).
- Coagulación precoz de filtro: interrupción de la terapia con vida del filtro < 24 h por datos de trombosis del circuito no atribuibles a disfunción del catéter (60).

Se recogieron además trombocitopenia, hipotermia, hemorragia relacionada con filtro, bacteriemia relacionada con catéter y eventos mecánicos.

Objetivos secundarios.

Supervivencia del filtro, en días, necesidad de filtros por paciente, estancia y mortalidad en UCI y en hospital.

Análisis.

Comparaciones bivariantes entre estrategias de anticoagulación (heparina vs ARC) para supervivencia del filtro y perfil de complicaciones; análisis descriptivo de modalidades y logística de TRR. $p < 0,05$ (bilateral); Stata/SE Statistical Software: Release 16.

5. Resultados

Los resultados de los estudios que integran esta tesis doctoral se presentan a continuación:

5.1. Características basales y comparación según lesión renal aguda.

De los 1.642 pacientes críticos con COVID-19, 618 (40,1%) desarrollaron LRA y 923 (59,9%) no. Los pacientes con LRA eran de mayor edad (mediana 66,0 [58,8–71,7] vs 60,7 [51,8–68,2] años; $p<0,001$), presentaron mayor proporción de varones (76,8% vs 61,3%; $p<0,001$) y mayor gravedad al ingreso (APACHE II 15 [11–20] vs 11 [8–15]; SOFA 7 [4–8] vs 4 [3–6]; $p<0,001$ en ambos).

En comorbilidades, la hipertensión fue más frecuente en el grupo con LRA (57,9% vs 38,6%; $p<0,001$), así como la obesidad (42,5% vs 36,2%; $p=0,024$), la DM (30,7% vs 19,0%; $p<0,001$), la EPOC (11,5% vs 6,0%; $p<0,001$), la ERC (12,3% vs 2,4%; $p<0,001$), la cardiopatía isquémica crónica (6,6% vs 3,7%; $p=0,008$) y la hepatopatía crónica (4,2% vs 2,0%; $p=0,009$); el asma fue menos prevalente en LRA (3,2% vs 5,9%; $p=0,002$). La mediana de IMC fue similar entre grupos (28,7 [26,0–32,7] vs 28,2 [25,6–31,6] kg/m²).

En tratamientos crónicos, el grupo con LRA mostraba un mayor uso de IECA (28,5% vs 17,1%; $p<0,001$), ARA-II (15,2% vs 10,4%; $p=0,005$), betabloqueantes (13,4% vs 6,7%; $p<0,001$), diuréticos (15,2% vs 8,5%; $p<0,001$), estatinas (29,3% vs 19,9%; $p<0,001$) y anticoagulación oral crónica (5,2% vs 2,8%; $p=0,017$). No se observaron diferencias en el uso de AINE (6,1% vs 4,4%; $p=0,136$). Ver la tabla 1 para el resto de los resultados.

Tabla 1: Características de los pacientes al ingreso en UCI

	Global	LRA	No LRA	<i>p</i>
Datos generales	(n=1642)	(n=618- 40,1%)	(n=923-59,9%)	
Edad mediana, año (RIQ)	63,0 (54,0-69,9)	66,0 (58,8-71,7)	60,7 (51,8-68,2)	<0,001
Hombres n (%)	1040 (67,5)	474 (76,8)	566 (61,3)	<0,001
APACHE II mediana (RIQ)	12,0 (9,0-17,0)	15,0 (11,0-20,0)	11,0 (8,0-15,0)	<0,001
SOFA score mediana (RIQ)	5,0 (3,0-7,0)	7,0 (4,0-8,0)	4,0 (3,0-6,0)	<0,001
Comorbilidades				
Hipertensión n (%)	745 (45,5)	358 (57,9)	356 (38,6)	<0,001
Asma n (%)	77 (4,7)	20 (3,2)	54 (5,9)	0,0019
EPOC n (%)	130 (7,9)	71 (11,5)	55 (6)	<0,001
Insuficiencia cardiaca n (%)	16 (1)	9 (1,5)	6 (0,7)	0,114
Enfermedad renal crónica n (%)	100 (6,1)	76 (12,3)	22 (2,4)	<0,001
Hepatopatía crónica n (%)	52 (3,2)	26 (4,2)	18 (2)	0,009
Embarazo n (%)	4 (0,2)	1 (0,2)	2 (0,2)	1,00
IMC mediana, (kg/m ²) (RIQ)	28,4 (25,7-32,0)	28,7 (26,0-32,7)	28,2 (25,6-31,6)	
Obesidad IMC >30 n (%)	517 (31,5)	223 (42,5)	278 (36,2)	0,024
Obesidad IMC >40 n (%)	54 (3,3)	26 (5)	28 (3,7)	0,251
Diabetes mellitus n (%)	372 (22,7)	190 (30,7)	175 (19)	<0,001
Infección VIH	2 (0,1)	2 (0,3)	0 (0)	0,161
Sd. Coronario crónico n (%)	76 (4,6)	41 (6,6)	34 (3,7)	0,008
Enfermedad Autoinmune n (%)	53 (3,2)	23 (3,7)	28 (3)	0,459
Tratamiento comunitario				
IECA n (%)	345 (21)	176 (28,5)	158 (17,1)	<0,001
ARA II n (%)	200 (12,2)	94 (15,2)	96 (10,4)	0,005
β-bloqueantes n (%)	149 (9,1)	83 (13,4)	62 (6,7)	<0,001
Diuréticos n (%)	178 (10,8)	94 (15,2)	78 (8,5)	<0,001
AINE n (%)	79 (4,8)	38 (6,1)	41 (4,4)	0,136
Estatinas n (%)	377 (23)	181 (29,3)	184 (19,9)	<0,001
Anticoagulantes n (%)	60 (3,7)	32 (5,2)	26 (2,8)	0,017
RIQ- Rango Intercuartil. IMC- Índice de masa corporal. LRA- Lesión renal aguda. EPOC- Enfermedad pulmonar obstructiva crónica. VIH- Virus de la inmunodeficiencia humana. IECA- Inhibidor de la enzima convertidora de angiotensina. ARA II- Antagonistas del receptor de Angiotensina II. AINES- Antiinflamatorios no esteroideos				

5.2. Características y disfunción orgánica al ingreso en UCI

En la cohorte de 1.642 pacientes críticos con COVID-19, el diagnóstico más frecuente al ingreso fue la neumonía viral 1.553 (94,6 %). La LRA al ingreso constituyó la disfunción orgánica más común 467 (28,4 %), seguido de shock 447 (27,2 %). Todas las disfunciones registradas al ingreso mostraron asociación significativa con la presencia de LRA: shock (44,7 % en LRA vs 16,8 % sin LRA; $p<0,001$), insuficiencia hepática (25,6 % vs 14,2 %; $p<0,001$), coagulopatía (21,7 % vs 11,2 %; $p<0,001$), alteración neurológica (16,5 % vs 9,0 %; $p<0,001$) y trombocitopenia (16,2 % vs 7,4 %; $p<0,001$). Adicionalmente, la gravedad del SDRA fue mayor en el grupo con LRA (SDRA grave 68,0 % vs 53,6 %; $p<0,001$). Estos datos se detallan en la Tabla 2.

Tabla 2: Ingreso en UCI y disfunción orgánica

	Global (n=1642)	LRA (n=618, 40.1%)	No LRA (n=923, 59.9%)	p
Diagnóstico al ingreso				
Neumonía viral n (%)	1553 (94,6)	600 (97,1)	899 (97,4)	0,712
Exacerbación de EPOC n (%)	16 (1)	8 (1,3)	8 (0,9)	0,417
Agudización de Asma n (%)	17 (1)	5 (0,8)	12 (1,3)	0,366
Insuficiencia cardíaca n (%)	23 (1,4)	14 (2,3)	9 (1)	0,041
Otro n (%)	47 (2,9)	134 (21,7)	103 (11,2)	0,362
Severidad del SDRA				<0,001
Leve n (%)	127 (7,9)	28 (4,6)	92 (10,1)	
Moderado n (%)	514 (32,7)	168 (27,5)	330 (36,3)	
Severo n (%)	935 (59,4)	416 (68)	488 (53,6)	
Disfunción orgánica al ingreso				
Shock n (%)	447 (27,2)	276 (44,7)	155 (16,8)	<0,001
LRA n (%)	467 (28,4)			
Fallo hepático n (%)	291 (17,7)	158 (25,6)	131 (14,2)	<0,001
Coagulopatía n (%)	245 (14,9)	134 (21,7)	103 (11,2)	<0,001
Alteración neurológica n (%)	189 (11,5)	102 (16,5)	83 (9)	<0,001
Trombocitopenia n (%)	169 (19,3)	100 (16,2)	68 (7,4)	<0,001
EPOC- Enfermedad pulmonar obstructiva crónica. SDRA- Síndrome de distrés respiratorio agudo. LRA- Lesión renal aguda				

5.3. Tratamiento de la COVID-19 y coinfección al ingreso en UCI

La coinfección bacteriana al ingreso fue infrecuente 84 pacientes (5,3%), con *Streptococcus pneumoniae* como patógeno predominante. Durante la estancia en UCI, la antibioticoterapia

fue casi universal 1.439 pacientes (87,7%); los antibióticos más empleados fueron azitromicina 1.194 (72,7%) y ceftriaxona 1.095 (66,7%), seguidos de piperacilina-tazobactam 469 (28,6%) y meropenem 375 (22,8%).

En cuanto a tratamientos específicos frente a la COVID-19 (contexto de primera ola), se utilizaron hidroxiclороquina en 1.443 casos (90,8%) y lopinavir/ritonavir en 949 (60,8%); tocilizumab se administró en 527 (35,4%) y remdesivir en 29 (2,0%). El uso global de corticoides fue mayor en el grupo con LRA (52,2% vs 47,4%; $p=0,048$), a expensas de su indicación para shock (7,1% vs 1,0%; $p<0,001$). El interferón- β fue más frecuente en LRA (29,5% vs 19,5%; $p<0,001$).

Las necesidades de soporte fueron más altas en pacientes con LRA: VMI (91,9% vs 77,7%; $p<0,001$) y DP (74,8% vs 61,0%; $p<0,001$). La oxigenoterapia de alto flujo fue más frecuente en el grupo sin LRA ($p<0,001$) (34,6% vs no- 44,7%). En el soporte hemodinámico, la noradrenalina se empleó con mayor frecuencia en LRA (83,8% vs 60,7%; $p<0,001$), al igual que dobutamina (3,2% vs 0,7%; $p<0,001$); para adrenalina las diferencias fueron menores pero significativas (1,3% vs 0,3; $p=0,033$). El resto de los datos se detallan en la tabla 3.

Tabla 3: Tratamiento y medidas de soporte orgánico

	Global (n=1642)	LRA (n=618, 40.1%)	No LRA (n=923, 59.9%)	p
Tratamiento COVID-19				
Hidroxicloroquina/ Cloroquina. n (%)	1443 (90,8)	553(89,8)	840 (91,2)	0,345
Lopinavir/Ritonavir. n (%)	949 (60,8)	358 (60,1)	552 (60,4)	0,899
Remdesivir. n (%)	29 (2,0)	11 (2,0)	18 (2,1)	0,925
Interferón b. n (%)	352 (23,5)	169 (29,5)	168 (19,1)	<0,001
Tocilizumab. n (%)	527 (35,4)	182 (32,6)	327 (37,2)	0,073
Corticosteroides	756 (49,2)	310 (52,6)	425 (47,4)	0,048
por shock n (%)	53 (3,2)	44 (7,1)	9 (1,0)	<0,001
por SDRA n (%)	645 (39,3)	248 (40,1)	378 (41,0)	0,747
por asma/hiperreactividad bronquial n (%)	67 (4,1)	27 (4,4)	39 (4,2)	0,891
Soporte Hemodinámico				
Noradrenalina n (%)	1112 (67,7)	518 (83,8)	560 (60,7)	<0,001
Dobutamina n (%)	27 (1,6)	20 (3,2)	6 (0,7)	<0,001
Dopamina n (%)	7 (0,4)	4 (0,6)	3 (0,3)	0,448
Adrenalina n (%)	11 (0,7)	8 (1,3)	3 (0,3)	0,033
Levosimendán n (%)	2 (0,1)	1 (0,2)	1 (0,1)	1,000
Soporte Respiratorio				
Oxígeno n (%)	924 (56,33)	349 (56,5)	547 (59,3)	0,276
CNAF n (%)	651 (39,6)	214 (34,6)	412 (59,3)	<0,001
VMNI n (%)	307 (18,7)	125 (20,2)	172 (18,6)	0,438
VMI n (%)	1326 (80,8)	568 (91,9)	717 (77,7)	<0,001
Decúbito Prono n (%)	1058 (64,4)	462 (74,8)	563 (61)	<0,001
ECCO2R n (%)	7 (0,4)	5 (0,8)	2 (0,2)	0,124
ECMO n (%)	42 (2,9)	19 (3,1)	23 (2,5)	0,491
SDRA- Síndrome de distrés respiratorio agudo. UCI- Unidad de cuidados intensivos. ECCO2R- membrana extracorpórea de depuración de CO2. ECMO- oxigenación por membrana extracorpórea. LRA- Lesión renal aguda. CNAF- Cánula nasal de alto flujo. VMNI- Ventilación mecánica no invasiva. VMI- Ventilación mecánica invasiva				

5.4. Lesión Renal Aguda

La LRA fue la complicación más frecuente al ingreso en UCI (Tabla 5). La creatinina basal fue superior en el grupo con LRA (0,90 vs 0,76 mg/dL; $p<0,001$), y también la creatinina al ingreso hospitalario (1,10 vs 0,80 mg/dL; $p<0,001$) y al ingreso en UCI (1,18 vs 0,70 mg/dL; $p<0,001$). La exposición a fármacos nefrotóxicos fue más común en pacientes con LRA (50,5 % vs 41,4 %; $p<0,001$). La evolución temporal de la LRA durante el ingreso se distribuyó en transitorio <72 h en 188 (31,1 %), 72 h–7 días en 209 (34,5 %) y >7 días en 208 (34,4 %). La creatinina al alta hospitalaria permaneció más elevada en el grupo con F LRA (0,96 vs 0,62 mg/dL; $p<0,001$). En total, 172 pacientes (10,9 %) requirieron TRR, lo que corresponde al 27,8 % de quienes desarrollaron LRA; entre estos, 151 (91,5 %) presentaban LRA KDIGO estadio III. Las indicaciones más frecuentes para iniciar TRR fueron anuria (63,4 %) y sobrecarga hídrica (51,2 %).

Tabla 4: Características de la lesión renal aguda

	Global (n=1642)	LRA (n=618, 40.1%)	No LRA (n=923, 59.9%)	<i>p</i>
Creatinina basal	0,80(0,27)	0,90 (0,32)	0,76 (0,29)	<0,001
Creatinina al ingreso	0,87 (0,43)	1,10 (0,64)	0,80 (0,27)	<0,001
Creatinina al ingreso en UCI	0,80 (0,46)	1,18 (0,71)	0,70 (0,27)	<0,001
Creatinina al alta	0,7 (0,47)	0,96 (1,08)	0,62 (0,28)	<0,001
Uso de nefrotóxicos n (%)	711 (43,4)	312 (50,5)	382 (41,4)	<0,001
Evolución de la LRA				
Transitorio <72h n (%)		188 (31,1)		
>72h a < 7d n (%)		209 (34,5)		
>7d n (%)		208 (34,4)		
TRR n (%)	172 (10,9)	172 (27,8)		
TRR indicación				
Sobrecarga de fluidos n (%)		88 (51,2)		
Anuria n (%)		109 (63,4)		
Hiperpotasemia n (%)		56 (32,6)		
Síndrome Urémico n (%)		52 (30,2)		
Sepsis n (%)		32 (18,6)		
Severidad de la LRA al inicio de TRR				
KDIGO I n (%)		4 (2,4)		
KDIGO II n (%)		10 (6,1)		
KDIGO III n (%)		151 (91,5)		
LRA – Lesión renal aguda. TRR- Terapia de reemplazo renal. h-Hora. d-días				

5.5. Complicaciones en UCI y pronóstico.

Durante la estancia en UCI, las complicaciones más relevantes fueron las infecciosas y los eventos trombóticos. La neumonía asociada a ventilación mecánica (NAVME) fue la más frecuente (477 casos; 30,5 %), con mayor incidencia en el grupo con LRA frente al grupo sin LRA (37,7 % vs 25,6 %; $p<0,001$). También se registraron bacteriemias relacionadas

con catéter (280; 18,0 %; LRA 20,9 % vs 16,0 %, $p=0,015$) e infecciones del tracto urinario (229; 14,8 %; LRA 18,6 % vs 12,4 %, $p=0,001$). Los eventos trombóticos (tromboembolismo pulmonar y trombosis venosa profunda) afectaron a 236 pacientes (15,3 %), con mayor frecuencia en LRA (18,1 % vs 13,2 %, $p=0,010$).

Las estancias fueron más prolongadas en el grupo con LRA: UCI, mediana 18,0 días (RIQ 8,0–33,0) vs 12,0 (RIQ 5,0–24,0), $p<0,001$; hospitalaria, 29,0 (RIQ 16,0–52,0) vs 25,0 (RIQ 15,0–39,0), $p=0,002$. La mortalidad en UCI fue significativamente mayor en los pacientes con LRA que en los sin LRA (296; 48,2 % vs 162; 17,7 %; $p<0,001$). La mortalidad hospitalaria también fue superior en LRA frente a no LRA (311; 51,1 % vs 172; 19,0 %; $p<0,001$). Estos datos se resumen en la Tabla 5.

Tabla 5: Complicaciones y pronóstico

	Global (n=1642)	LRA (n=618, 40.1%)	No LRA (n=923, 59.9%)	p
Complicaciones				
NAVM n (%)	477 (30,5)	229 (37,7)	231 (25,6)	<0,001
Infección relacionada con catéter n (%)	280 (18,0)	126 (20,9)	145 (16,0)	0,015
ITU n (%)	229 (14,8)	112 (18,6)	111 (12,4)	0,001
Evento Trombótico n (%)	236 (15,3)	109 (18,1)	118 (13,2)	0,010
Pronóstico				
Tiempo de estancia UCI mediana (RIQ)	14,0 (6,0-27,0)	18,0 (8,0-33,0)	12,0 (5,0-24,0)	<0,001
Tiempo de estancia hospitalaria median (RIQ)	26,5 (15,0-44,0)	29,0 (16,0-52,0)	25,0(15,0-39,0)	0,002
Mortalidad en UCI n (%)	469 (29,7)	296 (48,2)	162 (17,7)	<0,001
Mortalidad global n (%)	493 (31,2)	311 (51,1)	172 (19)	<0,001
UCI- Unidad de cuidados intensivos. RIQ- Rango Intercuartil. NAVM- Neumonía asociada a ventilación mecánica. ITU- Infección de tracto urinario. LRA- Lesión renal aguda				

5.6. Datos demográficos y gravedad al ingreso, LRA-TRR vs LRA-No-TRR

En la subcohorta con LRA (n=618), se separaron los pacientes según la necesidad de iniciar TRR, 172 pacientes (27,8%) requirieron de TRR, (LRA-TRR) y 446 pacientes (72,2%) de los pacientes con LRA no requirieron de TRR (LRA-no-TRR). Los pacientes del grupo LRA-TRR fueron ligeramente más jóvenes que aquellos que no precisaron TRR (mediana 65 vs 66 años; $p=0,003$), y presentaron mayor gravedad al ingreso (APACHE II mediana 16,0 vs 14,0; $p=0,006$; SOFA mediana 7,0 [5,0–8,0] vs 7,0 [4,0–8,0]; $p=0,040$). La enfermedad renal crónica fue más frecuente en LRA-TRR (17,4 % vs 10,3 %; $p=0,016$).

Respecto a la disfunción orgánica al ingreso, el SDRA grave fue más común en LRA-TRR (75,1 % vs 65,2 %; $p=0,019$). Además, el grupo LRA-TRR presentó con mayor frecuencia shock (55,2 % vs 40,6 %; $p=0,001$), fallo hepático (34,9 % vs 22,0 %; $p=0,001$), coagulopatía (31,4 % vs 17,9 %; $p<0,001$), alteración neurológica (25,0 % vs 13,2 %; $p<0,001$) y trombocitopenia (25,6 % vs 12,6 %; $p<0,001$).

En cuanto al soporte respiratorio, la VMI fue más frecuente en LRA-TRR (95,9 % vs 90,4 %; $p=0,023$), sin diferencias en el empleo de decúbito prono (78,5 % vs 73,3 %; $p=0,185$).

Estos datos se detallan en la tabla 6.

Tabla 6: Datos demográficos y disfunción orgánica: LRA-no-TRR vs LRA-TRR

	LRA (n=618)	LRA NO TRR (n=446, 72.2%)	LRA TRR (n=172, 27.8%)	p
Datos generales				
Edad media, años (RIQ)	66,0 (58,8-71,7)	66,0 (60,3-72,0)	65,0 (55,3-70,0)	0,003
Hombres n (%)	474 (76,8)	335 (75,3)	139 (80,8)	0,326
APACHE II mediana (RIQ)	15,0 (11,0-20,0)	14,0 (11,0-19,0)	16,0 (11,3-20,0)	0,006
SOFA score mediana (RIQ)	7,0 (4,0-8,0)	7,0 (4,0-8,0)	7,0 (5,0-8,0)	0,040
Comorbilidades				
Hipertensión n (%)	358 (57,9)	268 (60,1)	90 (52,3)	0,080
Asma n (%)	20 (3,2)	17 (3,8)	3 (1,7)	0,309*
EPOC n (%)	71 (11,5)	48 (10,8)	23 (13,4)	0,362
Insuficiencia cardíaca n (%)	9 (1,5)	7 (1,6)	2 (1,2)	1,000*
Enfermedad renal crónica n (%)	76 (12,3)	46 (10,3)	30 (17,4)	0,016
Hepatopatía crónica n (%)	26 (4,2)	17 (3,8)	9 (5,2)	0,430
IMC mediana, (Kg/m ²) (RIQ)	28,7 (26,0-32,7)	28,7 (25,8-32,4)	29,1 (24,4-33,0)	0,252
Obesidad IMC >30 n (%)	223 (42,5)	158 (41,8)	65 (44,2)	0,615
Obesidad IMC >40 n (%)	26 (5,0)	17 (4,5)	9 (6,1)	0,441
Diabetes mellitus n (%)	190 (30,7)	136 (30,5)	54 (31,4)	0,828
Sd coronario crónico n (%)	41 (6,6)	28 (6,3)	13 (7,6)	0,567
Enfermedad Autoinmune n (%)	23 (3,7)	15 (3,4)	8 (4,7)	0,448
Severidad del SDRA				
Leve n (%)	28 (4,6)	23 (5,2)	5 (3,0)	0,237
Moderado n (%)	168 (27,5)	131 (29,6)	37 (21,9)	0,057
Severo n (%)	416 (68)	289 (65,2)	127 (75,1)	0,019
Soporte Respiratorio				
VMI n (%)	568 (91,9)	403 (90,4)	165 (95,9)	0,023
Decúbito prono n (%)	462 (74,8)	327 (73,3)	135 (78,5)	0,185
ECMO n (%)	19 (3,1)	8 (1,8)	11 (6,4)	0,002*
Disfunción orgánica al ingreso				
Shock n (%)	276 (44,7)	181 (40,6)	95 (55,2)	0,001
Fallo hepático n (%)	158 (25,6)	98 (22,0)	60 (34,9)	0,001
Coagulopatía n (%)	134 (21,7)	80 (17,9)	54 (31,4)	<0,001
Alteración Neurológica n (%)	102 (16,5)	59 (13,2)	43 (25,0)	<0,001
Trombocitopenia n (%)	100 (16,2)	56 (12,6)	44 (25,6)	<0,001

*Test exacto de Fisher. TRR- Terapias de reemplazo renal SDRA- Síndrome de distrés respiratorio agudo. ECMO- Oxigenación por membrana extracorpórea. RIQ- Rango Intercuartil. IMC- Índice de masa corporal. LRA- Lesión renal aguda. EPOC- Enfermedad pulmonar obstructiva crónica. VMI- Ventilación mecánica invasiva

5.7. Evolución de la función renal

En la subcohorte con LRA, LRA-no-TRR y LRA-TRR no difirieron en creatinina basal (mediana 0,90 [0,73–1,02] vs 0,90 [0,75–1,10] mg/dL; $p=0,430$) ni en la creatinina al ingreso hospitalario (1,13 [0,86–1,50] vs 1,11 [0,85–1,50] mg/dL; $p=0,975$). En cambio, la creatinina al ingreso en UCI fue mayor en LRA-TRR (1,28 [0,88–1,85] vs 1,14 [0,81–1,50] mg/dL; $p=0,011$), y también la creatinina al alta hospitalaria (1,66 [0,99–2,76] vs 0,89 [0,67–1,68] mg/dL; $p<0,001$). En los pacientes que iniciaron TRR, la creatinina en el momento del inicio presentó una mediana de 3,80 (2,64–5,00) mg/dL. Estos datos se detallan en la Tabla 7.

Tabla 7: Evolución de la función renal: LRA-no-TRR vs LRA-TRR

	LRA (n=618)	LRA-NO-TRR (n=446, 72,2%)	LRA-TRR (n=172, 27,8%)	<i>p</i>
Creatinina basal mediana (RIQ)	0,90 (0,74-1,05)	0,90 (0,73-1,02)	0,90 (0,75-1,10)	0,430
Creatinina al ingreso mediana (RIQ)	1,12 (0,86-1,50)	1,13 (0,86-1,50)	1,11 (0,85-1,50)	0,975
Creatinina ingreso en UCI mediana (RIQ)	1,20 (0,82-1,57)	1,14 (0,81-1,50)	1,28 (0,88-1,85)	0,011
Creatinina al alta mediana (RIQ)	1,01 (0,70- 2,0)	0,89 (0,67-1,68)	1,66 (0,99-2,76)	<0,001
Creatinina al inicio de TRR mediana (RIQ)			3,80 (2,64-5,00)	
Uso de nefrotóxicos n (%)	312 (50,5)	216 (48,4)	96 (55,8)	0,100

TRR- Terapias de reemplazo renal. RIQ- Rango Intercuartil. LRA- Lesión renal aguda. UCI- Unidad de cuidados intensivos. .

5.8. Terapias de reemplazo renal en el paciente crítico

Entre los pacientes con LRA ingresados en UCI, 172 (27,8 %) requirieron TRR (Tabla 8). Las indicaciones de inicio fueron con frecuencia multifactoriales; destacaron la anuria en 109 (63,4 %) y la sobrecarga hídrica en 88 (51,2 %), mientras que la sepsis contribuyó a la decisión en 32 (18,6 %). La mayoría cumplía KDIGO estadio III 151 (87,7 %); en 7 (4,1 %) no se pudo establecer la clasificación KDIGO.

La TRRC fue la modalidad preferente en el paciente crítico (155; 90,1 %); en 17 (9,9 %) faltaban datos sobre la modalidad. Entre las terapias continuas, la más empleada fue la HDFVVC en 97 (62,6 %), seguida de la HDVVC en 56 (36,1 %).

Tabla 8: Terapias de reemplazo renal

	LRA-TRR (n=172)
Indicación TRR	
Sobrecarga hídrica n (%)	88 (51,2)
Anuria n (%)	109 (63,4)
Hiperpotasemia n (%)	56 (32,6)
Síndrome urémico n (%)	52 (30,2)
Sepsis n (%)	32 (18,6)
Severidad de LRA al inicio de TRR	
KDIGO I n (%)	4 (2,3)
KDIGO II n (%)	10 (5,7)
KDIGO III n (%)	151 (87,7)
Desconocido	7 (4,0)
Modalidad de TRRC n (%)	155 (90,1)
HDFVVC n (%)	97 (62,6)
HDVVC n (%)	56 (36,1)
HFVVC n (%)	2 (1,3)
Desconocida o HDi n (%)	17 (9,9)
Anticoagulación de TRR	
Heparina n (%)	111 (64,5)
ARC n(%)	55 (32,0)
No anticoagulación n (%)	10 (5,8)
Epoprostenol n (%)	1 (0,6)
Heparina + ARC n (%)	1 (0,6)
Vida del filtro (días) mediana (RIQ)	2,00 (1,25-3,00)
Filtros Heparina mediana (RIQ)	1,90 (1,11-2,60)
Filtros ARC mediana (RIQ)	2,58 (2,00-3,63)
No anticoagulación mediana (RIQ)	1,67 (0,67-2,17)
Filtros usados por paciente mediana (RIQ)	3 (1,0-5,54)
Complicaciones de TRR	
Coagulación precoz n (%)	43 (25,0)
Disfunción de catéter n (%)	41 (23,8)
Trombocitopenia n (%)	19 (11,0)
Hipotermia n (%)	10 (5,8)
Sangrado relacionado con el filtro n (%)	7 (4,1)
Infección relacionada con catéter n (%)	4 (2,3)
Hemólisis n (%)	3 (1,7)

RIQ- Rango intercuartil. TRR- Terapia de reemplazo renal. LRA- Lesión renal aguda. TRRC- Terapia de reemplazo renal continua. HDFVVC Hemodiafiltración venovenosa continua. HDVVC- Hemodiálisis venovenosa continua. HFVVC- Hemofiltración venovenosa continua. HDi- Hemodiálisis intermitente. ARC- Anticoagulación regional con citrato. UCI- Unidad de cuidados intensivos

5.9. Estrategias de anticoagulación y complicaciones

En los pacientes con LRA-TRR, la anticoagulación del circuito fue mayoritariamente con heparina sistémica 111 (64,5 %) y, en un número relevante, con ARC 55 (32,0 %). Se registraron 129 complicaciones relacionadas con las TRR; las más frecuentes fueron la coagulación precoz del filtro 43 (25,0 %) y la disfunción del catéter 41 (23,8 %). Ver la tabla 9.

Tabla 9: Supervivencia del filtro: anticoagulación con heparina vs citrato

	Total	Heparina (n= 92)	ARC (n= 36)	p
Vida del filtro (días) mediana (RIQ)	2,00 (1,25-3,00)	1,90 (1,11-2,60)	2,58 (2,00-3,63)	0,002
Filtros usados mediana (RIQ)	3 (1,6)	3 (2,6)	2,5 (1,00-4,25)	0,181

RIQ- Rango intercuartil. ARC- Anticoagulación regional con citrato

5.10. Comparación entre estrategias de anticoagulación

La ARC se asoció a una mayor vida media del filtro frente a heparina (mediana 2,58 vs 1,90 días; $p=0,002$), sin diferencias en el número de filtros requeridos por paciente. En el análisis de complicaciones no se observaron diferencias estadísticamente significativas entre estrategias; aunque la coagulación precoz y el sangrado relacionado con el circuito fueron más frecuentes con heparina, no alcanzaron significación. Ver tabla 10.

Tabla 10: Complicaciones: heparina vs citrato

Complicaciones TRR	Heparina (n= 92)	ARC (n= 36)	p
TRR complicaciones			
Coagulación precoz de filtro n (%)	24 (26,1)	7 (19,4)	0,498
Sangrado relacionado con el filtro n (%)	7 (7,6)	0	0,190*
Disfunción de catéter n (%)	23 (25)	8 (22,2)	0,742
Trombocitopenia n (%)	13 (14,1)	3 (8,3)	0,554*
Hipotermia n (%)	7 (7,6)	2 (5,6)	1,000*
Infección relacionada con catéter n (%)	1 (1,1)	0	1,000*
Hemólisis n (%)	0	1 (2,8)	0,281*
Neumotórax n (%)	1 (1,1)	0	1,000*
Punción arterial accidental n (%)	1 (1,1)	0	1,000*

**Test exacto de Fisher. RIQ- Rango intercuartil. TRR- Terapia de reemplazo renal. ARC- Anticoagulación regional con citrato.*

5.11. Pronóstico (LRA-TRR vs LRA-no-TRR)

Dentro de la subcohorte con LRA, la mortalidad en UCI fue superior en los pacientes que recibieron TRR frente a los que no la precisaron (54,7 % vs 45,7 %; p=0,046). La mortalidad hospitalaria global también fue mayor (58,7 % vs 48,2 %; p=0,021). La estancia en UCI resultó más prolongada en LRA-TRR (mediana 22,5 vs 16,0 días; p<0,001), sin diferencias significativas en la estancia hospitalaria (Tabla 11).

Tabla 11: Pronóstico

	LRA (n=618)	LRA-NO-TRR (n=446, 72.2%)	LRA-TRR (n=172, 27.8%)	<i>p</i>
Tiempo de estancia en UCI mediana (RIQ)	18,0 (8,0-33,0)	16,0 (8,0-31,0)	22,5 (13,0-39,0)	<0,001
Tiempo de estancia hospitalaria mediana (RIQ)	29,0 (16,0-52,0)	28,0 (16,0-49,0)	30 (16,3-60,0)	0,315
Mortalidad en UCI n (%)	296 (48,2)	203 (45,7)	93 (54,7)	0,046
Mortalidad hospitalaria n (%)	311 (51,1)	213 (48,2)	98 (58,7)	0,021

RIQ- Rango intercuartil. *LRA-* Lesión renal aguda. *TRR-* Terapias de reemplazo renal. *UCI-* Unidad de cuidados intensivos.

6. Discusión

Este es un estudio multicéntrico de 19 UCI en una región específica durante la primera ola que describe las características de 1.642 pacientes críticos con COVID-19 de los cuales una parte significativa desarrollaron LRA. Estos pacientes mostraron mayor mortalidad y estancia hospitalaria. Cataluña fue una de las regiones más afectadas de España, con 55.196 infecciones por COVID-19 y un alto volumen de ingresos en UCI durante esas fechas.

Inicialmente, algunos trabajos sugirieron que la LRA no era frecuente en COVID-19 (61); sin embargo, conforme avanzó la pandemia se confirmó como una de las complicaciones mayores en el paciente hospitalizado y, especialmente, en UCI (28,32). Otras complicaciones mostraron una gran variabilidad entre estudios: por ejemplo, Klok et al comunicaron un 31% de eventos trombóticos en críticos (25), mientras que Gupta, en su revisión de patologías extrapulmonares en paciente con COVID-19 recoge mucha variabilidad de datos, los recogidos en Países Bajos, Italia y Francia apuntaban a un 20-30% de incidencia de trombosis en pacientes críticos aunque estudios unicéntricos presentaban incidencias. > 60% (19). La lesión miocárdica (elevación de biomarcadores cardíacos) apareció en 20-30% de hospitalizados, con tasas más altas ($\approx 55\%$) en pacientes con enfermedad cardiovascular previa (29,30). Entre quienes desarrollaron LRA, fue más frecuente la coexistencia con otras disfunciones orgánicas (fallo hepático, coagulopatía, alteración neurológica) y estos pacientes requirieron con mayor probabilidad VMI y evolucionaron a SDRA grave, paralelamente a puntuaciones de gravedad más altas (APACHE II, SOFA), en línea con lo observado en nuestra cohorte.

Aunque nuestro estudio incluye solo pacientes críticos en UCI, la incidencia de LRA es menor a la descrita por Chan en Nueva York (36% en una cohorte hospitalaria de 5.449

pacientes; de ellos, 1.395 [25,6%] eran críticos y 1.060 [75%] desarrollaron LRA) (62). Piñeiro analizó 52 pacientes críticos con COVID-19 y LRA en UCI del hospital Clinic de Barcelona (63), comparando los resultados: nuestra incidencia fue más alta (40,1% vs 21,4%), con más obesidad (IMC>30: 42,5% vs 21,2%) y menor edad (mediana 66 vs 71 años); pese a ello, los requerimientos de TRR y la mortalidad por LRA fueron similares (TRR 27,5% vs 28,5%; mortalidad 51,1% vs 52%). Zheng describió lesión renal de algún tipo en 42%, aunque solo el 6% cumplió criterios KDIGO de LRA; en pacientes críticos, el 30% desarrolló LRA durante el ingreso y 9% ya lo presentaba antes del hospital (64). En otro análisis, Chung comunicó LRA en 1.406 (46%) pacientes, con incidencia que ascendía a 68% al focalizar en críticos (casos al ingreso y durante el ingreso) (62). Finalmente, un multicéntrico belga informó una incidencia de LRA del 85,1% en pacientes críticos con COVID-19 (65).

Estas grandes diferencias entre estudios se explican, en parte, por la heterogeneidad de poblaciones y, sobre todo, por definiciones distintas de LRA. Así, Hirsch aplicó criterios KDIGO, pero no incorporó la diuresis (por falta de datos) y estimó creatinina basal con un algoritmo (solo 15% disponía de basal registrada); Chung definió LRA como aumento del pico de creatinina $\geq 0,3$ mg/dL o $\geq 50\%$ sobre la basal y, si faltaba basal, imputó creatinina de ingreso asumiendo un eGFR 75 mL/min/1,73 m², como permiten las guías KDIGO. En la cohorte belga, la inclusión del criterio de diuresis, la alta proporción de obesidad (~1/3) y el uso del peso real para calcular diuresis (mL/kg/h) pueden elevar la sensibilidad diagnóstica y, con ello, la incidencia reportada.

En nuestra cohorte de críticos con COVID-19, el desarrollo de LRA se asoció a un mayor peso de comorbilidad cardiometabólica: hipertensión arterial, DM, obesidad y ERC, así

como a EPOC. Este patrón reproduce lo observado en grandes series hospitalarias e intensivas, en las que la afectación cardiometabólica y la ERC basal incrementan el riesgo de LRA y se vinculan a peor pronóstico intrahospitalario (27,28,32). Asimismo, metaanálisis tempranos confirmaron una mayor frecuencia de estas comorbilidades entre quienes desarrollan LRA y una asociación robusta entre LRA y mortalidad hospitalaria (66).

La obesidad fue la segunda comorbilidad individual más prevalente entre los pacientes con LRA en UCI en nuestro estudio, hallazgo coherente con cohortes intensivas que describen una relación dosis-respuesta entre obesidad y mayor gravedad respiratoria (hipoxemia, necesidad de VM) y complicaciones sistémicas que aumentan el riesgo de LRA (67,68). Aun cuando la obesidad no emerge siempre como predictor “independiente” tras ajustar por HTA/DM/ERC, su contribución clínica como facilitador de SDRA grave, VMI y shock, factores de riesgo de LRA, es consistente en la literatura (28,62).

Con respecto a la EPOC, la literatura muestra resultados heterogéneos: algunas series de críticos encuentran mayor prevalencia de EPOC entre quienes desarrollan LRA, probablemente mediada por SDRA más severo y VMI prolongada, mientras que otras no confirman un papel independiente tras el ajuste por gravedad (27,68). Nuestro hallazgo de mayor EPOC en el grupo con LRA es, por tanto, biológicamente verosímil y concordante con estudios europeos de UCI.

En cuanto al asma, en nuestra cohorte su prevalencia fue menor en el grupo con LRA. Este punto es relevante porque la evidencia externa no ha demostrado de manera consistente que el asma aumente el riesgo de formas graves de COVID-19 ni, específicamente, de LRA. De hecho, varias revisiones concluyen que el asma no se asocia a mayor gravedad, ingreso en UCI ni mortalidad por COVID-19 (69–71).

El perfil de comorbilidad observado refuerza la noción de un “riñón vulnerable” sobre el que la COVID-19 en paciente crítico precipita la LRA, mientras que el asma no parece desempeñar un papel independiente consistente en la aparición de LRA o en el agravamiento de la COVID-19 en términos globales. Esta coherencia con grandes cohortes, estudios de UCI y metaanálisis apoya la validez externa de nuestros hallazgos.

En nuestra cohorte multicéntrica, los fármacos específicos empleados reflejan la práctica de la primera ola: hidroxiclороquina (90,8%), lopinavir/ritonavir (60,8%), tocilizumab (35,4%), interferón- β (23,5%) y remdesivir (2,0%). La coinfección bacteriana al ingreso en UCI fue poco frecuente (84; 5,3%), pero la antibioticoterapia fue casi universal (1439; 87,7%): azitromicina (1194; 72,7%) y ceftriaxona (1095; 66,7%) fueron los antibióticos más usados, seguidos de piperacilina-tazobactam (469; 28,6%) y meropenem (375; 22,8%). Esto hace plantearse la necesidad de iniciar tratamiento antibiótico en este perfil de paciente al ingreso en UCI incluso en paciente crítico con neumonía COVID-19 y SDRA moderado/severo. En las olas posteriores, a medida que se confirmó la baja prevalencia de coinfección bacteriana al ingreso, se redujo de forma progresiva la prescripción empírica de antibióticos en COVID-19. Esta tendencia queda reflejada en revisiones internacionales y en la vigilancia española en UCI (ENVIN-UCI), que documentaron descensos y “vuelta a la normalidad” del consumo tras el pico inicial.

No observamos diferencias globales entre grupos salvo un mayor uso de corticoides en pacientes con LRA (52,6% vs 47,4%; $p=0,048$). Respecto a los corticoides, su mayor uso en el grupo con LRA lo asociamos a la mayor carga de shock (7,1% vs 1,0%; $p<0,001$) y SDRA grave (58 % – 63,6 %) no a una relación causal directa con la LRA y concuerda con observaciones previas en las que los pacientes con LRA presentaban con mayor frecuencia

tratamiento con glucocorticoides al ingreso por mayor gravedad (32). Algunas series tempranas señalaron, además, una posible reducción de la necesidad de TRR con corticoides, hipótesis que nuestra cohorte no puede confirmar ni refutar por no formar parte de los objetivos ni tener la potencia suficiente. El interferón- β también fue más frecuente en LRA (29,5% vs 19,1%; $p < 0,001$). Estos datos hacen pensar que el patrón de prescripción estuvo guiado por gravedad y síndrome clínico más que por la presencia de LRA per se. Los ensayos pivotaes y la literatura temprana no identificaron una señal consistente de nefrotoxicidad asociada a los antivirales evaluados. En el ensayo aleatorizado de remdesivir en casos graves, no se observó asociación con LRA frente a placebo (72). Esta apreciación es concordante con lo descrito en nuestra discusión, donde no observamos diferencias de LRA entre tratados y no tratados con remdesivir en la cohorte.

Para lopinavir/ritonavir, aunque existen descripciones de nefritis intersticial aguda en pacientes con VIH, no se demostró una señal específica de riesgo de LRA en COVID-19; en nuestra serie tampoco se detectaron diferencias entre grupos.

En síntesis, en un marco de intensa presión asistencial y con terapéuticas aún en evaluación, no se observó diferencia entre los tratamientos específicos de la primera ola y la aparición de LRA. Los patrones de prescripción y la mayor utilización de corticoides en el grupo con LRA lo asociamos a la mayor gravedad y la necesidad de soporte orgánico, más que un efecto nefrotóxico directo de los fármacos. Este contexto clínico y organizativo es clave para interpretar los resultados de LRA y desenlaces de la cohorte.

La asociación entre LRA y mortalidad en COVID-19 está ampliamente documentada. En una revisión sistemática y metaanálisis, Lim et al. estimaron un incremento relativo del riesgo de muerte muy elevado en pacientes con LRA (RR ~13; IC95% 8,15–21,95), si bien

con heterogeneidad y combinación de poblaciones hospitalarias y de UCI, y con variaciones en la aplicación completa de criterios KDIGO (73). De forma concordante, Chung et al. comunicaron mortalidad intrahospitalaria del 41% en pacientes con LRA en el conjunto hospitalario y del 52% en UCI (74). En nuestra cohorte, la mortalidad hospitalaria en el grupo con LRA fue 51,1% y la mortalidad en UCI 48,2%, valores alineados con los descritos para población crítica.

Más allá de estas estimaciones globales, múltiples series confirman un gradiente de riesgo por estadio KDIGO y una mortalidad mayor cuando la LRA requiere TRR, con cifras frecuentemente superiores al 50% en UCI (28,66). La influencia de las TRR en la mortalidad lo analizaremos más en profundidad con los datos de los pacientes LRA-no-TRR y LRA-TRR.

Asimismo, trabajos que incorporan la dimensión temporal del daño renal muestran que la persistencia de la LRA se asocia con peores desenlaces frente a la recuperación precoz, subrayando el valor pronóstico de caracterizar la duración del episodio y su transición a ERA. En conjunto, la evidencia externa, y nuestros datos, refuerzan que la LRA es un marcador pronóstico mayor de mortalidad en la COVID-19 crítica, con gradiente por estadio y por necesidad de TRR, elementos que deben integrarse en la estratificación de riesgo y en la planificación asistencial en UCI.

En la subcohorte del primer estudio analizamos los pacientes críticos que desarrollaron LRA durante algún momento de su ingreso en UCI, analizamos específicamente aquellos que requirieron de TRR y describimos como se asoció a mayor estancia en UCI y mayor mortalidad. En nuestra cohorte, el 27,8% de los pacientes con LRA requirió TRR;

predominó la TRRC (~90%), siendo HDFVVC la modalidad continua más utilizada (62,6%).

Hasta donde sabemos, existen muy pocos informes multicéntricos que describan con este nivel de detalle la utilización de TRR en críticos con COVID-19 y LRA. Nuestra serie aporta detalles de la práctica real procedentes de 19 UCI bajo un mismo marco sanitario, aunque con recursos heterogéneos, lo que incrementa su validez externa. Pocos estudios que hayamos visto recogen este tipo de información de manera tan detallada, por eso consideramos que este análisis tiene relevancia clínica y científica útil en la clínica práctica.

La TRR es un soporte de rescate en la LRA del paciente crítico; la preferencia por regímenes continuos en enfermos hemodinámicamente inestables es práctica habitual y no se han demostrado diferencias de mortalidad frente a modalidades intermitentes, incluidas las prolongadas como la diálisis sostenida de baja eficiencia (SLED). Entre las técnicas continuas, ninguna modalidad ha mostrado superioridad inequívoca (46). En el período prepandemia, registros multicéntricos ya señalaban a la HDFVVC como una de las modalidades predominantes, en línea con lo observado en nuestra (46,48).

Desde el inicio de la COVID-19, los patrones de modalidad han dependido de la inestabilidad hemodinámica, la hipoxemia grave (a menudo con decúbito prono) y de restricciones logísticas. En nuestro entorno, la TRRC realizada por enfermería de UCI fue favorecida durante el pico asistencial, mientras que la hemodiálisis intermitente requería, en muchos de los centros, la asistencia de personal sanitario de diálisis. En un ambiente donde los recursos de personal escaseaban, esta organización del trabajo contribuyó al predominio de HDFVVC.

El momento de inicio de las TRR en el paciente crítico con LRA ha sido objeto de debate durante dos décadas, especialmente cuando no concurren indicaciones urgentes (hiperpotasemia, acidosis refractaria, sobrecarga hídrica con compromiso respiratorio, uremia) (75–77). La evidencia más reciente apunta a que no hay beneficio en iniciar de forma acelerada en ausencia de complicaciones potencialmente graves (45,78)

En nuestra cohorte, la decisión de iniciar TRR respondió al juicio clínico, a protocolos locales y a la disponibilidad de recursos propia del pico asistencial de la primera ola. Las indicaciones principales fueron la anuria y la sobrecarga hídrica, en línea con el manejo emergente del paciente crítico descrito en la literatura y con las guías operativas (52,78). En pacientes con SDRA, incluido el asociado a COVID-19, las estrategias conservadoras de fluidos son un pilar terapéutico, lo que ayuda a explicar por qué la sobrecarga hídrica y la anuria predominaron como desencadenantes de TRR en nuestra serie (79–82).

Con el objetivo de capturar los detonantes reales de inicio durante la ola epidémica, codificamos anuria y sobrecarga hídrica como indicaciones diferenciadas. En varios centros, la anuria persistente tras horas del ingreso en UCI actuó como señal temprana para evitar un balance hídrico positivo en pacientes con fracaso multiorgánico; por el contrario, la sobrecarga hídrica identificó una descompensación establecida con compromiso respiratorio que requería TRR descongestiva. Aunque ambas situaciones pueden coexistir, mantuvimos la distinción porque responden a lógicas clínicas distintas (prevención frente a corrección) y a flujos operativos específicos entre centros.

Se recomienda la anticoagulación en la TRRC para mantener la permeabilidad del circuito y prolongar la vida del filtro (52,83,84). Las opciones habituales incluyen heparina no fraccionada (HNF), heparinas de bajo peso molecular (HBPM) y ARC; el uso de

prostaglandinas es menos habitual (83–85). Durante la década previa a nuestro estudio, la adopción de la ARC aumentó progresivamente tras las recomendaciones de las guías KDIGO 2012 de LRA, que la avalaron como estrategia de primera línea para la TRRC (52,83). No obstante, nuestra cohorte multicéntrica de práctica real muestra que la implementación de estas recomendaciones no ha llegado a la misma velocidad a todos los centros: la heparina se empleó en casi dos tercios de los pacientes, la ARC en un tercio, y 10 pacientes (5,8%) no recibieron anticoagulación. Es importante señalar que la ARC no estaba disponible en todos los centros participantes durante la primera ola. Por tanto, la elección de la estrategia de anticoagulación reflejó limitaciones de recursos y, en entornos sin restricciones, la selección podría haber sido diferente.

La ARC mostró mayor vida del filtro que la heparina (2,58 vs 1,90 días; $p=0,002$), sin diferencias en el perfil global de complicaciones (coagulación precoz del filtro 25%, disfunción del catéter 23,8%). Dado el fenotipo protrombótico e hipofibrinolítico descrito en la COVID-19 (24,25,53) y el alto riesgo de pérdida del circuito (51,53,86), el uso de anticoagulación está justificado. Cuando está disponible, la ARC constituye la mejor opción, en línea con trabajos previos que reportan mayor supervivencia del circuito sin aumento de complicaciones (24,53).

Estos datos aportan una base empírica útil para la planificación de recursos y la optimización de la depuración en futuros escenarios de crisis. La mayor duración de los filtros reduce las intervenciones del personal sanitario encargado de su vigilancia por lo que permite reducir la carga de trabajo, especialmente importante en momentos de alta carga asistencial.

Estos hallazgos apoyan asegurar la disponibilidad de ARC y protocolizar la anticoagulación de TRRC en escenarios de crisis para optimizar la eficacia de depuración y el uso de recursos materiales y personales

En nuestra cohorte, los pacientes con LRA que requirieron TRR presentaron una edad mediana un año inferior a la de aquellos que no la precisaron. En términos absolutos, la edad mediana fue 65 vs 66 años (LRA-TRR vs LRA-no-TRR; $p=0,003$), una diferencia estadísticamente significativa, pero de escasa magnitud clínica. Esta pequeña diferencia probablemente refleja selección clínica durante el pico de la primera ola (p. ej., fragilidad, objetivos terapéuticos y beneficio percibido), por lo que algunos pacientes de mayor edad pudieron no considerarse candidatos a TRR. En general, los perfiles de comorbilidad fueron similares entre grupos, salvo por la ERC, más frecuente en LRA-TRR: 17,4% vs 10,3% ($p=0,016$), lo que concuerda con una mayor vulnerabilidad a LRA grave y, en consecuencia, a la necesidad de TRR. Como era esperable, los pacientes que recibieron TRR presentaron puntuaciones de gravedad más altas y mayor número de disfunciones orgánicas al ingreso.

En nuestra cohorte, la estancia en UCI fue significativamente más prolongada en los pacientes que requirieron TRR (22,5 vs 16,0 días; $p<0,001$), mientras que la estancia hospitalaria total no mostró diferencias relevantes entre grupos. Este patrón es coherente con la mayor mortalidad en UCI del grupo TRR, que concentra los días en cuidados críticos y acorta el trayecto posterior intrahospitalario.

Entre los supervivientes al alta de UCI, la creatinina sérica fue más alta en quienes recibieron TRR (1,66 vs 0,89 mg/dL; $p<0,01$), en consonancia con la disfunción renal persistente tras una LRA grave y con el continuo LRA -ERA-ERC, descrito como factor de riesgo para secuelas renales a medio plazo (87,88).

De acuerdo con la literatura, los pacientes que precisan TRR presentan mayor mortalidad: en nuestra serie, UCI 54,7% vs 45,7% y hospital 58,7% vs 48,2% (ambas $p < 0,05$), alineado con informes hospitalarios y metaanálisis que muestran un aumento de riesgo por gravedad de la LRA y necesidad de TRR (28,66,89). Además, la mayor carga de soportes orgánicos y la complejidad técnica de la TRR continua contribuyen al incremento de utilización de recursos y a estancias críticas prolongadas (46). En conjunto, estos datos refuerzan que la necesidad de TRR identifica un subgrupo de muy alto riesgo, subrayan la importancia de la estratificación pronóstica y del seguimiento renal tras la fase aguda.

Este trabajo presenta varias limitaciones. En primer lugar, se trata de un análisis prospectivo y descriptivo realizado en una única región y circunscrito a la primera ola; por ello, no permite establecer causalidad y su generalización a otros ámbitos debe hacerse con cautela. Además, durante ese periodo no existían protocolos unificados entre hospitales ni para el manejo de la COVID-19, ni para la prevención/tratamiento de la LRA, ni para el uso de TRR. La decisión de iniciar TRR dependió del juicio clínico y de la disponibilidad de recursos en cada centro, en un contexto de alta presión asistencial. En consecuencia, algunas diferencias basales que alcanzan significación estadística pueden tener relevancia clínica limitada debido a la heterogeneidad intercentros y a las restricciones logísticas propias de la emergencia.

En segundo lugar, el diagnóstico de LRA se basó principalmente en la creatinina sérica. El registro de diuresis no fue homogéneo entre centros, lo que impidió aplicar de forma uniforme el criterio de diuresis de las guías y pudo influir en la estimación de incidencia y en la clasificación por estadios subestimado el diagnóstico de LRA.

En tercer lugar, la captura de datos estuvo condicionada por el pico asistencial: se decidió no recoger variables de prescripción de TRR (p. ej., tiempo desde el ingreso en UCI hasta

el inicio de TRR, dosis efluente, flujo sanguíneo, flujos de dializado/sustitución) ni las características de los hemofiltros (material de membrana, superficie, fabricante). Asimismo, la ARC no estaba disponible en todos los centros, por lo que la elección de anticoagulación refleja limitaciones reales de recursos. En un escenario con acceso universal, la estrategia seleccionada podría haber sido distinta. Faltó, además, la modalidad de TRR en 17 pacientes, y no se analizaron con detalle las técnicas intermitentes, lo que restringe las comparaciones a nivel de modalidad.

Por último, el estudio describe lo ocurrido en la primera ola, cuando no había tratamientos estandarizados para la COVID-19; es posible que los resultados difieran respecto a olas posteriores, ya con protocolos terapéuticos más consolidados y mejor organización de los recursos

7. Conclusiones

De la presente tesis se concluye:

- La lesión renal aguda (LRA) constituye una complicación frecuente en los pacientes críticos ingresados por COVID-19 y se asocia de forma significativa con un peor pronóstico, reflejado en mayor mortalidad y prolongación de la estancia hospitalaria..
- Los pacientes críticos con COVID-19 que desarrollan LRA presentan una mayor disfunción orgánica global y requieren con más frecuencia soportes avanzados como ventilación mecánica invasiva, decúbito prono y vasopresores, en comparación con aquellos que no desarrollan LRA.
- Entre los pacientes con LRA, aquellos que precisan terapias de reemplazo renal (TRR) representan el subgrupo de mayor gravedad, con mayor disfunción multiorgánica, necesidad de soporte ventilatorio y hemodinámico, y una mortalidad significativamente superior a la de los pacientes con LRA que no requieren TRR
- Las terapias de reemplazo renal continuas (TRRC) constituyeron las técnicas de elección en el manejo de la LRA en paciente críticos con COVID-19, frente a un menor uso de las técnicas intermitentes. Entre las TRRC, la hemodiafiltración venovenosa continua fue la modalidad más utilizada.
- La anticoagulación regional con citrato mostró una mayor supervivencia del filtro en comparación con la heparina sistémica, sin incremento de la tasa de complicaciones, lo que refuerza su papel como estrategia de elección para mantener la permeabilidad de los circuitos.

8. Líneas de futuro

A partir de los resultados de esta tesis, un análisis interesante sería la realización de un estudio multicéntrico prospectivo que describa con precisión cómo se prescribe y qué se entrega realmente en las TRRC del paciente crítico: dosis efectiva (mL/kg/h), proporciones de convección y difusión en técnicas mixtas, composición de líquidos de terapia, flujos de sangre y de dializado/sustitución, ajustes dinámicos según objetivos clínico-analíticos y criterios de retirada. La captura estandarizada y automática de datos desde las máquinas (tiempos de parada, presiones, vida de filtro) permitiría relacionar prescripción, eficiencia y desenlaces.

En paralelo, es crucial esclarecer cómo se elige la anticoagulación cuando coexisten opciones. Desde hace tiempo las guías y los estudios apuestan por la ARC, sin embargo, en algunos centros pese a estar disponible sigue sin ser la primera opción en las TRRC en las UCI. Un programa de análisis de actuación comparada, ARC vs heparina, en centros con acceso a ambas, que documente los determinantes de la decisión (protocolos, experiencia, contraindicaciones, monitorización) y mida su impacto en supervivencia del filtro, complicaciones, dosis realmente entregada y costes. Este conocimiento operativo es importante para recomendaciones regionales sólidas.

Una tercera línea pasa por optimizar el momento de inicio y la desescalada de las TRR. Tras los últimos grandes estudios multicéntricos comparando el inicio precoz con el de esperar a que tenga indicaciones urgentes o la LRA no se recupere en un periodo determinado de tiempo, el siguiente paso sería un estudio personalizando la decisión al fenotipo de LRA y el perfil de los pacientes. Esto permitiría avanzar el estudio hacia la medicina personalizada y adaptar la indicación al paciente.

Finalmente, se necesita un seguimiento a largo plazo de todos los pacientes con LRA, con y sin TRR, para cuantificar el “legado renal” tras UCI: trayectorias de eGFR y albuminuria, eventos MAKE-90/180/365, progresión a ERC y supervivencia. Este circuito de nefroprevención post-alta permitirá pasar de describir el problema a reducir secuelas y mejorar la calidad de vida de los supervivientes.

9. Bibliografia

1. V'kovski P, Kratzel A, Steiner S, Stalder H, Thiel V. Coronavirus biology and replication: implications for SARS-CoV-2. *Nat Rev Microbiol.* 2021;19(3):155-170. doi:10.1038/s41579-020-00468-6.
2. Walls AC, Park YJ, Tortorici MA, Wall A, McGuire AT, Velesler D. Structure, function, and antigenicity of the SARS-CoV-2 spike glycoprotein. *Cell.* 2020;181(2):281-292.e6. doi:10.1016/j.cell.2020.02.058.
3. Lamers MM, Haagmans BL. SARS-CoV-2 pathogenesis. *Nat Rev Microbiol.* 2022;20(5):270-284. doi:10.1038/s41579-022-00713-0.
4. World Health Organization. Statement on the second meeting of the International Health Regulations (2005) Emergency Committee regarding the outbreak of novel coronavirus (2019-nCoV) [Internet]. Geneva: World Health Organization; 2020 Jan 30 [cited 2025 Oct 12]. Available from: [https://www.who.int/news/item/30-01-2020-statement-on-the-second-meeting-of-the-international-health-regulations-\(2005\)-emergency-committee-regarding-the-outbreak-of-novel-coronavirus-\(2019-ncov\)](https://www.who.int/news/item/30-01-2020-statement-on-the-second-meeting-of-the-international-health-regulations-(2005)-emergency-committee-regarding-the-outbreak-of-novel-coronavirus-(2019-ncov)).
5. World Health Organization. WHO Director-General's opening remarks at the media briefing on COVID-19 — 11 March 2020 [Internet]. Geneva: World Health Organization; 2020 Mar 11 [cited 2025 Oct 12]. Available from: <https://www.who.int/director-general/speeches/detail/who-director-general-s-opening-remarks-at-the-media-briefing-on-covid-19---11-march-2020>.
6. Burki T. WHO ends the COVID-19 public health emergency. *Lancet Respir Med.* 2023;11(7):588. doi:10.1016/S2213-2600(23)00217-5. Epub 2023 May 26.
7. World Health Organization. Weekly epidemiological update on COVID-19 — 4 May 2023 (edition 141) [Internet]. Geneva: World Health Organization; 2023 May 4 [cited 2025 Oct 12]. Available from: <https://www.who.int/publications/m/item/weekly-epidemiological-update-on-covid-19---4-may-2023>.

8. Centro Nacional de Epidemiología, Instituto de Salud Carlos III (ISCIII). Vigilancia de los excesos de la mortalidad diaria (MoMo). Situación a 20 de mayo de 2020 [Internet]. Madrid: Instituto de Salud Carlos III; 2020 May 20 [cited 2025 Oct 12]. Available from: https://cne.isciii.es/documents/d/cne/momo_situacion-a-20-de-mayo_cne-pdf-3.
9. Lambrou AS, Shirk P, Steele MK, Paul P, Paden CR, Cadwell B, et al. Genomic surveillance for SARS-CoV-2 variants: predominance of the Delta (B.1.617.2) and Omicron (B.1.1.529) variants — United States, June 2021–January 2022. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep*. 2022;71(6):206-211. doi:10.15585/mmwr.mm7106a4.
10. European Centre for Disease Prevention and Control (ECDC). Changes to list of SARS-CoV-2 variants of concern, variants of interest and variants under monitoring [Internet]. Stockholm: European Centre for Disease Prevention and Control; 2025 Sep 26 [cited 2025 Oct 12]. Available from: https://www.ecdc.europa.eu/sites/default/files/documents/Variants%20page%20change_log_11.pdf.
11. Ronco C, Reis T. Kidney involvement in COVID-19 and rationale for extracorporeal therapies. *Nat Rev Nephrol*. 2020;16(6):308-310. doi:10.1038/s41581-020-0284-7.
12. Adenaiye OO, Lai J, Bueno de Mesquita PJ, Hong F, Youssefi S, German J, et al. Infectious severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 (SARS-CoV-2) in exhaled aerosols and efficacy of masks during early mild infection. *Clin Infect Dis*. 2022;75(1):e241-e248. doi:10.1093/cid/ciab797.
13. Greenhalgh T, Jimenez JL, Prather KA, Tufekci Z, Fisman D, Schooley R. Ten scientific reasons in support of airborne transmission of SARS-CoV-2. *Lancet*. 2021;397(10285):1603-1605. doi:10.1016/S0140-6736(21)00869-2.
14. Lauer SA, Grantz KH, Bi Q, Jones FK, Zheng Q, Meredith HR, et al. The incubation period of coronavirus disease 2019 (COVID-19) from publicly reported confirmed cases: estimation and application. *Ann Intern Med*. 2020;172(9):577-582. doi:10.7326/M20-0504.

15. He X, Lau EHY, Wu P, Deng X, Wang J, Hao X, et al. Temporal dynamics in viral shedding and transmissibility of COVID-19. *Nat Med*. 2020;26(5):672-675. doi:10.1038/s41591-020-0869-5.
16. Williamson EJ, Walker AJ, Bhaskaran K, Bacon S, Bates C, Morton CE, et al. Factors associated with COVID-19-related death using OpenSAFELY. *Nature*. 2020;584(7821):430-436. doi:10.1038/s41586-020-2521-4.
17. 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):1708-1720. doi:10.1056/NEJMoa2002032.
18. Grasselli G, Zangrillo A, Zanella A, Antonelli M, Cabrini L, Castelli A, et al. Baseline characteristics and outcomes of 1591 patients infected with SARS-CoV-2 admitted to ICUs of the Lombardy Region, Italy. *JAMA*. 2020;323(16):1574-1581. doi:10.1001/jama.2020.5394.
19. Gupta A, Madhavan MV, Sehgal K, Nair N, Mahajan S, Sehrawat TS, et al. Extrapulmonary manifestations of COVID-19. *Nat Med*. 2020;26(7):1017-1032. doi:10.1038/s41591-020-0968-3.
20. Ranieri VM, Rubenfeld GD, Thompson BT, Ferguson ND, Caldwell E, Fan E, et al. Acute respiratory distress syndrome: the Berlin definition. *JAMA*. 2012;307(23):2526-2533. doi:10.1001/jama.2012.5669.
21. Gorman EA, O’Kane CM, McAuley DF. Acute respiratory distress syndrome in adults: diagnosis, outcomes, long-term sequelae, and management. *Lancet*. 2022;400(10358):1157-1170. doi:10.1016/S0140-6736(22)01439-8.
22. Singer M, Deutschman CS, Seymour CW, Shankar-Hari M, Annane D, Bauer M, et al. The Third International Consensus Definitions for Sepsis and Septic Shock (Sepsis-3). *JAMA*. 2016;315(8):801-810. doi:10.1001/jama.2016.0287.
23. Vincent JL, Moreno R, Takala J, Willatts S, De Mendonça A, Bruining H, et al. The SOFA (Sepsis-related Organ Failure Assessment) score to describe organ dysfunction/failure. *Intensive Care Med*. 1996;22(7):707-710. doi:10.1007/BF01709751.

24. Helms J, Tacquard C, Severac F, Leonard-Lorant I, Ohana M, Delabranche X, et al. High risk of thrombosis in patients with severe SARS-CoV-2 infection: a multicenter prospective cohort study. *Intensive Care Med.* 2020;46(6):1089-1098. doi:10.1007/s00134-020-06062-x.
25. Klok FA, Kruip MJHA, van der Meer NJM, Arbous MS, Gommers DAMPJ, Kant KM, et al. Incidence of thrombotic complications in critically ill ICU patients with COVID-19. *Thromb Res.* 2020;191:145-147. doi:10.1016/j.thromres.2020.04.013.
26. Wright FL, Vogler TO, Moore EE, Moore HB, Wohlauser MV, Urban S, et al. Fibrinolysis shutdown correlation with thromboembolic events in severe COVID-19 infection. *J Am Coll Surg.* 2020;231(2):193-203.e1. doi:10.1016/j.jamcollsurg.2020.05.007.
27. Gabarre P, Dumas G, Dupont T, Darmon M, Azoulay E, Zafrani L. Acute kidney injury in critically ill patients with COVID-19. *Intensive Care Med.* 2020;46(7):1339-1348. doi:10.1007/s00134-020-06153-9.
28. 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):209-218. doi:10.1016/j.kint.2020.05.006.
29. Shi S, Qin M, Shen B, Cai Y, Liu T, Yang F, et al. Association of cardiac injury with mortality in hospitalized patients with COVID-19 in Wuhan, China. *JAMA Cardiol.* 2020;5(7):802-810. doi:10.1001/jamacardio.2020.0950.
30. Guo T, Fan Y, Chen M, Wu X, Zhang L, He T, et al. Cardiovascular implications of fatal outcomes of patients with coronavirus disease 2019 (COVID-19). *JAMA Cardiol.* 2020;5(7):811-818. doi:10.1001/jamacardio.2020.1017.
31. Naicker S, Yang CW, Hwang SJ, Liu BC, Chen JH, Jha V. The novel coronavirus 2019 epidemic and kidneys. *Kidney Int.* 2020;97(5):824-828. doi:10.1016/j.kint.2020.03.001.

32. 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):829-838. doi:10.1016/j.kint.2020.03.005.
33. Santoriello D, Khairallah P, Bombback AS, Xu K, Kudose S, Batal I, et al. Postmortem kidney pathology findings in patients with COVID-19. *J Am Soc Nephrol.* 2020;31(9):2158-2167. doi:10.1681/ASN.2020050744.
34. Dinnes J, Sharma P, Berhane S, van Wyk SS, Nyaaba N, Domen J, et al. Rapid, point-of-care antigen tests for diagnosis of SARS-CoV-2 infection. *Cochrane Database Syst Rev.* 2022;7(7):CD013705. doi:10.1002/14651858.CD013705.pub3.
35. Centers for Disease Control and Prevention. Overview of testing for SARS-CoV-2 [Internet]. Atlanta (GA): Centers for Disease Control and Prevention; 2024 Aug 29 [cited 2025 Oct 12]. Available from: <https://www.cdc.gov/covid/hcp/clinical-care/overview-testing-sars-cov-2.html>.
36. Hayden MK, Hanson KE, Englund JA, Lee F, Lee MJ, Loeb M, et al. The Infectious Diseases Society of America guidelines on the diagnosis of COVID-19: antigen testing (January 2023). *Clin Infect Dis.* 2024;78(7):e350-e384. doi:10.1093/cid/ciad0324.
37. Hanson KE, Caliendo AM, Arias CA, Englund JA, Hayden MK, Lee MJ, et al. Infectious Diseases Society of America guidelines on the diagnosis of COVID-19: serologic testing (September 2020). *Clin Infect Dis.* 2024;78(7):e150-e169. doi:10.1093/cid/ciaa1343.
38. Pritchard E, Matthews PC, Stoesser N, Eyre DW, Gethings O, Vihta K-D, et al. Impact of vaccination on new SARS-CoV-2 infections in the United Kingdom. *Nat Med.* 2021;27(8):1370-1378. doi:10.1038/s41591-021-01410-w.
39. Martínez-Baz I, Miqueleiz A, Casado I, Navascués A, Trobajo-Sanmartín C, Burgui C, et al. Effectiveness of COVID-19 vaccines in preventing SARS-CoV-2 infection and hospitalisation. *Euro Surveill.* 2021;26(21):2100438. doi:10.2807/1560-7917.ES.2021.26.21.2100438.

40. Link-Gelles R, Rowley EAK, Irving SA, Klein NP, Grannis SJ, Ong TC, et al. Estimated 2023–2024 COVID-19 vaccine effectiveness in adults. *JAMA Netw Open*. 2025;8(6):e2517402. doi:10.1001/jamanetworkopen.2025.17402.
41. Zhou F, Yu T, Du R, Fan G, Liu Y, Liu Z, et al. Clinical course and risk factors for mortality of adult inpatients with COVID-19 in Wuhan, China: a retrospective cohort study. *Lancet*. 2020;395(10229):1054-1062. doi:10.1016/S0140-6736(20)30566-3.
42. Peerapornratana S, Manrique-Caballero CL, Gómez H, Kellum JA. Acute kidney injury from sepsis: current concepts, epidemiology, pathophysiology, prevention and treatment. *Kidney Int*. 2019;96(5):1083-1099. doi:10.1016/j.kint.2019.05.026.
43. 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):161-176. doi:10.1681/ASN.2020060897.
44. Hertzberg D, Renberg M, Nyman J, Bell M, Rimes Stigare C. Experiences of renal replacement therapy delivery in Swedish intensive care units during the COVID-19 pandemic. *Blood Purif*. 2022;51(7):584-589. doi:10.1159/000519261.
45. Gaudry S, Palevsky PM, Dreyfuss D. Extracorporeal kidney-replacement therapy for acute kidney injury. *N Engl J Med*. 2022;386(10):964-975. doi:10.1056/NEJMra2104090.
46. Tandukar S, Palevsky PM. Continuous renal replacement therapy: who, when, why, and how. *Chest*. 2019;155(3):626-638. doi:10.1016/j.chest.2018.09.004.
47. Ronco C. Continuous renal replacement therapy: forty-year anniversary. *Int J Artif Organs*. 2017;40(6):257-264. doi:10.5301/ijao.5000610.
48. Monti G, Herrera M, Kindgen-Milles D, Marinho A, Cruz D, Mariano F, et al. The DOse REsponse Multicentre International Collaborative Initiative (DO-RE-MI). *Contrib Nephrol*. 2007;156:434-443. doi:10.1159/000102137.

49. Califano AM, Bitker L, Baldwin I, Fealy N, Bellomo R. Circuit survival during continuous venovenous hemodialysis versus continuous venovenous hemofiltration. *Blood Purif.* 2020;49(3):281-288. doi:10.1159/000504037.
50. Di Mario F, Regolisti G, Di Maria A, Parmigiani A, Benigno GD, Picetti E, et al. Sustained low-efficiency dialysis with regional citrate anticoagulation in critically ill patients with COVID-19–associated AKI: a pilot study. *J Crit Care.* 2021;63:22-25. doi:10.1016/j.jcrc.2021.01.013.
51. Endres P, Rosovsky R, Zhao S, Krinsky S, Percy S, Kamal O, et al. Filter clotting with continuous renal replacement therapy in COVID-19. *J Thromb Thrombolysis.* 2021;51(4):966-970. doi:10.1007/s11239-020-02301-6.
52. Kellum JA, Lameire N, Aspelin P, Barsoum RS, Burdmann EA, Goldstein SL, et al. KDIGO clinical practice guideline for acute kidney injury. *Kidney Int Suppl.* 2012;2(1):1-138. doi:10.1038/kisup.2012.1.
53. Zarbock A, Küllmar M, Kindgen-Milles D, Wempe C, Gerss J, Brandenburger T, et al. Effect of regional citrate anticoagulation vs systemic heparin during continuous kidney replacement therapy on filter life span and mortality among critically ill patients with acute kidney injury: a randomized clinical trial. *JAMA.* 2020;324(16):1629-1639. doi:10.1001/jama.2020.18618.
54. Kellum JA, Ronco C, Bellomo R. Conceptual advances and evolving terminology in acute kidney disease. *Nat Rev Nephrol.* 2021;17(7):493-502. doi:10.1038/s41581-021-00410-w.
55. Bhatraju PK, Zelnick LR, Chinchilli VM, Moledina DG, Coca SG, Parikh CR, et al. Association between early recovery of kidney function after acute kidney injury and long-term clinical outcomes. *JAMA Netw Open.* 2020;3(4):e202682. doi:10.1001/jamanetworkopen.2020.2682.
56. Unger T, Borghi C, Charchar F, Khan NA, Poulter NR, Prabhakaran D, et al. 2020 International Society of Hypertension global hypertension practice guidelines. *Hypertension.* 2020;75(6):1334-1357. doi:10.1161/HYPERTENSIONAHA.120.15026.

57. Rydén L, Grant PJ, Anker SD, Berne C, Cosentino F, Danchin N, et al. Guía de práctica clínica de la ESC sobre diabetes, prediabetes y enfermedad cardiovascular, en colaboración con la EASD. *Rev Esp Cardiol.* 2014;67(2):136.e1-e56. doi:10.1016/j.recesp.2013.10.015.
58. Knaus WA, Draper EA, Wagner DP, Zimmerman JE. APACHE II: a severity of disease classification system. *Crit Care Med.* 1985 Oct;13(10):818-829.
59. Rhee H, Jang GS, Han M, Park IS, Kim IY, Song SH, et al. The role of the specialized team in the operation of continuous renal replacement therapy: a single-center experience. *BMC Nephrol.* 2017;18:332. doi:10.1186/s12882-017-0746-8.
60. du Cheyron D, Bouchet B, Bruel C, Daubin C, Ramakers M, Charbonneau P. Antithrombin supplementation for anticoagulation during continuous hemofiltration in critically ill patients with septic shock: a case-control study. *Crit Care.* 2006;10(2):R45. doi:10.1186/cc4853.
61. Wang L, Li X, Chen H, Yan S, Li D, Li Y, et al. Coronavirus disease 2019 infection does not result in acute kidney injury: analysis of 116 hospitalized patients from Wuhan, China. *Am J Nephrol.* 2020;51(5):343-348. doi:10.1159/000507471.
62. Chan L, Chaudhary K, Saha A, Chauhan K, Vaid A, Zhao S, et al.; for the Mount Sinai COVID Informatics Center (MSCIC). AKI in hospitalized patients with COVID-19. *J Am Soc Nephrol.* 2021;32(1):151-160. doi:10.1681/ASN.2020050615.
63. Piñeiro GJ, Molina-Andújar A, Hermida E, Blasco M, Quintana LF, Rojas GM, et al. Severe acute kidney injury in critically ill COVID-19 patients. *J Nephrol.* 2021;34(2):285-293. doi:10.1007/s40620-020-00918-7.
64. 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):1549-1556. doi:10.2215/CJN.04780420.
65. Schaubroeck H, Vandenberghe W, Boer W, Boonen E, Dewulf B, Bourgeois C, et al. Acute kidney injury in critical COVID-19: a multicenter cohort analysis in seven large hospitals in Belgium. *Crit Care.* 2022;26(1):225. doi:10.1186/s13054-022-04086-x.

66. Robbins-Juarez SY, Qian L, King KL, Stevens JS, Husain SA, Radhakrishnan J, et al. Outcomes for patients with COVID-19 and acute kidney injury: a systematic review and meta-analysis. *Kidney Int Rep.* 2020;5(8):1149-1160. doi:10.1016/j.ekir.2020.06.013.
67. Simonnet A, Chetboun M, Poissy J, Raverdy V, Noulette J, Duhamel A, et al. High prevalence of obesity in severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 (SARS-CoV-2) requiring invasive mechanical ventilation. *Obesity (Silver Spring).* 2020;28(7):1195-1199. doi:10.1002/oby.22831.
68. Cummings MJ, Baldwin MR, Abrams D, Jacobson SD, Meyer BJ, Balough EM, et al. Epidemiology, clinical course, and outcomes of critically ill adults with COVID-19 in New York City: a prospective cohort study. *Lancet.* 2020;395(10239):1763-1770. doi:10.1016/S0140-6736(20)31189-2.
69. Papaioannou AI, Fouka E, Tzanakis N, Antoniou K, Samitas K, Zervas E, et al. SARS-CoV-2 infection in severe asthma patients treated with biologics. *J Allergy Clin Immunol Pract.* 2022;10(10):2588-2595. doi:10.1016/j.jaip.2022.05.041.
70. Soeroto AY, Purwiga A, Pranggono EH, Roesli RMA. Asthma does not increase COVID-19 mortality and poor outcomes: a systematic review and meta-analysis. *Asian Pac J Allergy Immunol.* 2021;39(1):63-68. doi:10.12932/AP-110920-0955.
71. Bhattarai A, Dhakal G, Shah S, Subedi A, Sah SK, Mishra SK. Effect of preexisting asthma on the risk of ICU admission, intubation, and death from COVID-19: a systematic review and meta-analysis. *Interdiscip Perspect Infect Dis.* 2022;2022:8508489. doi:10.1155/2022/8508489.
72. Wang Y, Zhang D, Du G, Du R, Zhao J, Jin Y, et al. Remdesivir in adults with severe COVID-19: a randomised, double-blind, placebo-controlled, multicentre trial. *Lancet.* 2020;395(10236):1569-1578. doi:10.1016/S0140-6736(20)31022-9.
73. Lim MA, Pranata R, Huang I, Yonas E, Soeroto AY, Supriyadi R. Multiorgan failure with emphasis on acute kidney injury and severity of COVID-19: systematic review and meta-analysis. *Can J Kidney Health Dis.* 2020;7:2054358120938573. doi:10.1177/2054358120938573.

74. Gaudry S, Hajage D, Schortgen F, Martin-Lefevre L, Pons B, Boulet E, et al. Initiation strategies for renal-replacement therapy in the intensive care unit. *N Engl J Med*. 2016;375(2):122-133. doi:10.1056/NEJMoa1603017.
75. Zarbock A, Kellum JA, Schmidt C, Van Aken H, Wempe C, Pavenstädt H, 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;315(20):2190-2199. doi:10.1001/jama.2016.5828.
76. Barbar SD, Clere-Jehl R, Bourredjem A, Hernu R, Montini F, Bruyère R, et al. Timing of renal-replacement therapy in patients with acute kidney injury and sepsis. *N Engl J Med*. 2018;379(15):1431-1442. doi:10.1056/NEJMoa1803213.
77. STARRT-AKI Investigators. Timing of initiation of renal-replacement therapy in acute kidney injury. *N Engl J Med*. 2020;383(3):240-251. doi:10.1056/NEJMoa2000741.
78. Wiedemann HP, Wheeler AP, Bernard GR, Thompson BT, Hayden D, deBoisblanc B, et al. Comparison of two fluid-management strategies in acute lung injury. *N Engl J Med*. 2006;354(24):2564-2575. doi:10.1056/NEJMoa062200.
79. Bagshaw SM, Wald R, Barton J, Burns KEA, Friedrich JO, House AA, et al. Clinical factors associated with initiation of renal replacement therapy in critically ill patients with acute kidney injury: a prospective multicenter observational study. *J Crit Care*. 2012;27(3):268-275. doi:10.1016/j.jcrc.2011.06.003.
80. Famous KR, Delucchi K, Ware LB, Kangelaris KN, Liu KD, Thompson BT, et al. Acute respiratory distress syndrome subphenotypes respond differently to randomized fluid management strategy. *Am J Respir Crit Care Med*. 2017;195(3):331-338. doi:10.1164/rccm.201603-0645OC.
81. Gorman EA, O’Kane CM, McAuley DF. Acute respiratory distress syndrome in adults: diagnosis, outcomes, long-term sequelae, and management. *Lancet*. 2022;400(10358):1157-1170. doi:10.1016/S0140-6736(22)01439-8.

82. Joannidis M, Oudemans-van Straaten HM. Patency of the circuit in continuous renal replacement therapy. *Crit Care*. 2007;11(4):218. doi:10.1186/cc5937.
83. Karkar A, Ronco C. Prescription of CRRT: a pathway to optimize therapy. *Ann Intensive Care*. 2020;10(1):32. doi:10.1186/s13613-020-0648-y.
84. Arnold F, Westermann L, Rieg S, Neumann-Haefelin E, Biever PM, Walz G, et al. Comparison of different anticoagulation strategies for renal replacement therapy in critically ill patients with COVID-19: a cohort study. *BMC Nephrol*. 2020;21(1):486. doi:10.1186/s12882-020-02150-8.
85. Wen Y, Ledoux JR, Mohamed M, Ramanand A, Scharwath K, Mundy D, et al. Dialysis filter life, anticoagulation, and inflammation in COVID-19 and acute kidney injury. *Kidney360*. 2020;1(12):1426-1431. doi:10.34067/KID.0004322020.
86. Portolés J, Marques M, López-Sánchez P, de Valdenebro M, Muñoz E, Serrano ML, et al. Chronic kidney disease and acute kidney injury in the COVID-19 Spanish outbreak. *Nephrol Dial Transplant*. 2020;35(8):1353-1361. doi:10.1093/ndt/gfaa189.
87. Chawla LS, Bellomo R, Bihorac A, Goldstein SL, Siew ED, Bagshaw SM, et al. Acute kidney disease and renal recovery: consensus report of the Acute Disease Quality Initiative (ADQI) 16 Workgroup. *Nat Rev Nephrol*. 2017;13(4):241-257. doi:10.1038/nrneph.2017.2.
88. Fominskiy EV, Scandroglio AM, Monti G, Calabrò MG, Landoni G, Dell'Acqua A, et al. Prevalence, characteristics, risk factors, and outcomes of invasively ventilated COVID-19 patients with acute kidney injury and renal replacement therapy. *Blood Purif*. 2021;50(1):102-109. doi:10.1159/000508657.

10. Anexo 1

10.1. Publicación relacionada con la tesis

Sánchez AV, Pérez AN, Pérez-Carrasco M, Sonet MT, Buendia YD, Ballujera PO, et al.; AKICOV Group. Acute kidney injury in critically ill patients with COVID-19: the AKICOV multicenter study in Catalonia. PLoS One. 2023 Apr 14;18(4):e0284248. doi:10.1371/journal.pone.0284248

Versión y derechos: artículo de acceso abierto (Open Access) publicado en PLoS One bajo licencia Creative Commons Attribution 4.0 (CC BY 4.0). Se reproduce en esta tesis de acuerdo con la licencia, con crédito a los autores y a la fuente.

Enlace y DOI: <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0284248>

A continuación se reproduce el artículo completo (versión publicada en PDF)

RESEARCH ARTICLE

"Acute kidney injury in critically ill patients with COVID-19: The AKICOV multicenter study in Catalonia"

Arsenio De La Vega Sánchez^{1,2*}, Ana Navas Pérez^{3*}, Marcos Pérez-Carrasco^{1,2*}, María Torrens Sonet⁴, Yolanda Díaz Buendía⁵, Patricia Ortiz Ballujera⁶, Miguel Rodríguez López⁷, Joan Sabater Riera⁸, Aitor Olmo-Isasmendi⁹, Ester Vendrell Torra¹⁰, María Álvarez García-Pumarino¹¹, Mercedes Ibarz Villamayor¹², Rosa María Catalán Ibars¹³, Iban Oliva Zelaya¹⁴, Javier Pardos Chica¹⁵, Conxita Rovira Anglès¹⁶, Teresa M. Tomasa-Irrigüible¹⁷, Anna Baró Serra¹⁸, Edward J. Casanova¹⁹, Francisco J. González De Molina^{20*}, on behalf of The AKICOV Group[†]



OPEN ACCESS

Citation: Sánchez ADLV, Pérez AN, Pérez-Carrasco M, Sonet MT, Buendía YD, Ballujera PO, et al. (2023) "Acute kidney injury in critically ill patients with COVID-19: The AKICOV multicenter study in Catalonia". PLoS ONE 18(4): e0284248. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0284248>

Editor: Jordi Camps, Hospital Universitat de Sant Joan, Universitat Rovira i Virgili, SPAIN

Received: December 5, 2022

Accepted: March 27, 2023

Published: April 14, 2023

Peer Review History: PLOS recognizes the benefits of transparency in the peer review process; therefore, we enable the publication of all of the content of peer review and author responses alongside final, published articles. The editorial history of this article is available here: <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0284248>

Copyright: © 2023 Sánchez et al. This is an open access article distributed under the terms of the Creative Commons Attribution License, which permits unrestricted use, distribution, and reproduction in any medium, provided the original author and source are credited.

Data Availability Statement: All relevant data are within the manuscript.

Funding: The authors received no specific funding for this work.

1 Intensive Care Department, Vall d'Hebron Hospital Universitari, Barcelona, Spain, **2** Shock, Organ Dysfunction and Resuscitation Research Group, Universitat Autònoma de Barcelona, Vall d'Hebron Research Institute (VHIR), Barcelona, Spain, **3** Critical Care Center, Parc Tauli Hospital Universitari, Institut d'Investigació i Innovació Parc Tauli I3PT, Universitat Autònoma de Barcelona, Sabadell, Barcelona, Spain, **4** Intensive Care Department, Hospital de la Santa Creu i Sant Pau, Barcelona, Spain, **5** Critical Care Department, Hospital del Mar, Barcelona, Spain, **6** Intensive Care Department, Hospital Universitari Doctor Josep Trueta de Girona, Girona, Spain, **7** Critical Care Department, Hospital del Baix Llobregat Moises Broggi Sant Joan Despí, Barcelona, Spain, **8** Intensive Care Department, Bellvitge University Hospital, L'Hospitalet de Llobregat, Barcelona, Spain, **9** Critical Care Department Hospital Universitari General de Catalunya Sant Cugat del Vallès, Sant Cugat del Vallès, Barcelona, Spain, **10** Intensive Care Department, Hospital General de Granollers, Granollers, Barcelona, Spain, **11** Consorci Sanitari de Terrassa Barcelona, Terrassa, Barcelona, Spain, **12** Critical Care Department, Hospital Universitari Sagrat Cor, Barcelona, Spain, **13** Critical Care Department, Hospital Universitari de Vic, Vic, Barcelona, Spain, **14** Hospital Universitari Joan XXIII de Tarragona, Tarragona, Spain, **15** Servicio Medicina Intensiva, Hospital Universitario Arnau de Vilanova de Lleida, Lleida, Spain, **16** Hospital Universitari Sant Joan de Reus, Reus, Tarragona, Spain, **17** Germans Trias i Pujol Hospital Intensive Care Department Badalona, Barcelona, Spain, **18** Critical Care Department Hospital Santa Caterina de Salt, Girona, Spain, **19** Critical Care Department Hospital Asepeyo Sant Cugat del Vallès, Sant Cugat del Vallès, Barcelona, Spain, **20** Intensive care Department, Mútua Terrassa University Hospital, Terrassa, Barcelona, Spain

* These authors contributed equally to this work.

† Membership of the AKICOV group is provided in the Acknowledgments.

* marcos.perez@vallhebron.cat

Abstract

This study describes the incidence, evolution and prognosis of acute kidney injury (AKI) in critical COVID-19 during the first pandemic wave. We performed a prospective, observational, multicenter study of confirmed COVID-19 patients admitted to 19 intensive care units (ICUs) in Catalonia (Spain). Data regarding demographics, comorbidities, drug and medical treatment, physiological and laboratory results, AKI development, need for renal replacement therapy (RRT) and clinical outcomes were collected. Descriptive statistics and logistic regression analysis for AKI development and mortality were used. A total of 1,642 patients were enrolled (mean age 63 (15.95) years, 67.5% male). Mechanical ventilation (MV) was required for 80.8% and 64.4% of these patients, who were in prone position, while 67.7% received vasopressors. AKI at ICU admission was 28.4% and increased to 40.1% during ICU stay. A total of 172 (10.9%) patients required RRT, which represents 27.8% of the

Competing interests: The authors have declared that no competing interests exist.

Abbreviations: ACE2, angiotensin-converting enzyme 2; AKI, Acute kidney injury; APACHE, Acute physiology and chronic health disease classification system; APPT, Activated partial thromboplastin time; ARDS, Acute respiratory distress syndrome; BMI, Body mass index; CKD, chronic kidney disease; COPD, chronic obstructive pulmonary disease; COVID-19, Coronavirus disease 2019; CRBSIs, Catheter-related bloodstream infections; eGFR, estimated glomerular filtration fraction; ICU, Intensive care unit; KDIGO, Kidney disease: Improving global outcomes; MORD, Modification of diet in renal disease; MV, Mechanical ventilation; PT, Prothrombin time; RRT, Renal replacement Therapy; RT-PCR, Reverse transcription polymerase chain reaction; SARS-CoV-2, Severe acute respiratory syndrome coronavirus 2; SOFA, Sequential organ failure assessment; UTI, Urinary tract infections; VAP, Ventilator associated pneumonia; WHO, World health organization.

patients who developed AKI. AKI was more frequent in severe acute respiratory distress syndrome (ARDS) ARDS patients (68% vs 53.6%, $p < 0.001$) and in MV patients (91.9% vs 77.7%, $p < 0.001$), who required the prone position more frequently (74.8 vs 61%, $p < 0.001$) and developed more infections. ICU and hospital mortality were increased in AKI patients (48.2% vs 17.7% and 51.1% vs 19%, $p < 0.001$) respectively). AKI was an independent factor associated with mortality (IC 1.587–3.190). Mortality was higher in AKI patients who required RRT (55.8% vs 48.2%, $p < 0.04$). **Conclusions** There is a high incidence of AKI in critically ill patients with COVID-19 disease and it is associated with higher mortality, increased organ failure, nosocomial infections and prolonged ICU stay.

Introduction

Novel coronavirus infection is a contagious disease caused by severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 (SARS-CoV-2). On 30 January 2020, the World Health Organization (WHO) declared the outbreak to be the sixth Public Health Emergency of International Concern. On 11 February 2020, the WHO named the disorder coronavirus disease 2019 (COVID-19).

Although it manifests mainly as an acute respiratory disease, Covid-19 can affect multiple organs, including the kidneys and the heart, the digestive tract, the blood, and the nervous system [1]. The first data from China suggested that fewer than 1% of patients with COVID-19 pneumonia had acute kidney injury (AKI), however several subsequent studies have shown a considerable increase in renal impairment [2–4], and have linked this damage to an increase in in-hospital mortality [5]. These data have been supported by the presence of kidney damage in the autopsies of patients who died from the disease [6].

Several mechanisms related to kidney involvement in COVID-19 have been identified, including the tropism of the virus by the angiotensin-converting enzyme 2 (ACE2) receptor in kidney cells, damage caused by the storm of cytokines, which target different organs, and common causes of acute kidney damage in patients, such as drug toxicity, prerenal factors and other causes of AKI [7]. Therefore, kidney involvement in COVID-19 is multifactorial and can have a broad clinical spectrum, and mild kidney injury may go unnoticed.

Due to the pulmonary complications produced by SARS-CoV-2, many patients required admission to intensive care units (ICU), with an increase in the already high mortality rate [8, 9]. Furthermore, AKI is a common condition in critically ill patients and has been associated with even higher morbidity and mortality rates [10].

The aim of this study is to define the burden of kidney injury and its early prognosis in critical COVID-19 pneumonia admitted to 19 ICUs in Catalonia, Spain.

Materials and methods

Study population

In the present study, 1,642 patients admitted in ICUs who were diagnosed with COVID-19 from March 1 to May 15 were recruited from 19 hospitals in Catalonia. This study was approved by the ethics committee of the Hospital de Sabadell (Ref 2020/621). Verbal consent for participation was requested and recorded in the patient's medical history at each center.

Inclusion criteria

Patients included were at least 18 years old, had laboratory-confirmed COVID-19 and had been admitted to a critical care area at one of the 19 hospitals in Catalonia. A confirmed case of COVID-19 was defined as a positive RT-PCR assay of a specimen collected via nasopharyngeal or oropharyngeal swab.

Exclusion criteria

Patients were excluded if they were under 18 years old or had a non-COVID-19 related illness.

Definitions and measurements

AKI was defined according to the Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) [11] criteria as follows. Stage I—An increase in serum creatinine of 0.3mg/dL within 48 hours or a 1.5 to 1.9 times increase in serum creatinine from baseline within seven days or an urine output <0.5ml/kg/h for six to twelve hours; Stage II—A 2 to 2.9 times increase in serum creatinine within seven days or urine output <0.5ml/kg/h for more than 12 hours; Stage III—A threefold or more increase in serum creatinine within seven days, an increase of creatinine >4mg/dL, the initiation of renal replacement therapy (RRT) or urine output <0.3ml/kg/h for more than 24 hours or anuria for more than 12 hours. Baseline creatinine was recorded from ambulatory data records.

ARDS was defined according to the Berlin definition [12], acute respiratory failure within one week of a known clinical insult or new or worsening respiratory symptoms, chest imaging with bilateral opacities not fully explained by effusion, lobar/lung collapse, or nodules, respiratory failure not fully explained by cardiac failure or fluid overload and oxygenation criteria regarding PaO₂/FiO₂: mild 200 < PaO₂/FiO₂ < 300 mmHg with PEEP or CPAP ≥ 5 cmH₂O, moderate 100 mmHg < PaO₂/FiO₂ < 200 mmHg with PEEP ≥ 5 cmH₂O, and severe PaO₂/FiO₂ < 100 mmHg with PEEP ≥ 5 cmH₂O.

Shock was defined as hypotension requiring vasopressors to maintain mean pressure higher than 65 mmHg, and have an elevated serum lactate (more than 2 mmol/l) [13].

Hepatic failure was defined as increased serum bilirubin more than 1.9 mg/dL following criteria for liver failure used in the SOFA score [14].

Thrombocytopenia was defined less than 150,000 u/dL and coagulopathy an alteration of prothrombin time (PT) and activated partial thromboplastin time (APTT) in laboratory test made at ICU admission.

Neurological alteration at admission was defined as a mayor neurological alteration, excluding symptoms like headache, nausea, dizziness or vomiting. We consider neurological alteration altered mental state, encephalitis, encephalopathy or vascular disorder.

There was no unified protocol of treatment and all treatments, including RRT, were started by clinician decision.

Data collection

The data were collected from on-line REDCap, to which a medical team added the information recorded at their hospitals. Data collected include demographic data, comorbidity including hypertension, chronic obstructive pulmonary disease (COPD) [15], asthma (GEMA 2012), diabetes mellitus [16], chronic kidney disease (CKD) any other disease diagnosed at admission, community treatment, APACHE II and SOFA scores, COVID-19 treatment received, AKI incidence and severity grade on the KDIGO/AKIN scale, the need for renal replacement

therapy, the need for mechanical ventilation, hemodynamic support, mortality and other events at admission.

Statistical analyses

The descriptive statistical analyses performed include means and SDs for normally distributed continuous measures, medians and IQRs for skewed continuous measures, and frequency and proportions for categorical measures. We compared baseline patient characteristics between patients with and without AKI using the Chi-squared test or the Fisher exact test for categorical variables and the *Student's t-test* or the Mann-Whitney U test for continuous variables. A multivariate analysis was performed with logistic regression to identify the factors associated with AKI and mortality. All statistical tests were 2-sided, and a p-value <0.05 was considered statistically significant. Data analysis was conducted using StataCorp. 2019. *Stata Statistical Software: Release 16*. College Station, TX: StataCorp LLC.

Results

Demographics and characteristics of COVID-19 patients

The baseline characteristics of the COVID-19 patients with AKI admitted to the ICU compared with non-AKI patients are outlined in Table 1. Patients with AKI were significantly older than those in the non-AKI group (66 vs 60.7, $p < 0.001$), a higher proportion were men (76.8% vs 61.3%, $p < 0.001$) and they had higher severity score (APACHE II 15 vs 11, $p < 0.001$ and SOFA 7 vs 4, $p < 0.001$).

Regarding comorbidities, the most frequent pathology associated with COVID-19 was hypertension in 745 patients (57.9% vs 38.6%, $p < 0.001$), followed by obesity (Body Mass Index (BMI) >30) (34.8%).

ICU admission and organic dysfunction

At admission into the ICU, the diagnostic was viral pneumonia in 1,553 cases (94.6%). AKI (467 cases, corresponding to 28.4%) was the most frequent organic dysfunction in the group of COVID-19 patients, followed by shock in 447 cases (27.2%). All the organic dysfunctions at admission were significantly related with AKI (Table 2).

COVID-19 treatment and coinfection at admission

Bacterial coinfection at admission to the ICU was not common in COVID-19 patients, with only 84 cases (5.3%), and with *Streptococcus pneumoniae* as the most frequent coinfection. During admission to the ICU, almost all patients received antibiotics 1439 (97.1%), with Azithromycin 1194 (72.7%) and Ceftriaxone 1095 (66.7%) being the most common. Piperacillin-Tazobactam and Meropenem were used in 469 (28.6%) and 375 (22.8%) cases respectively.

During the COVID-19 pandemic, different treatments were proposed (Table 3): hydroxy-chloroquine was used in 1,443 cases (90.8%), followed by Lopinavir/ritonavir in 949 cases (60.8%), other treatments being Tocilizumab in 527 cases (35.4%) and Remdesivir in 29 cases (2%). Treatment with corticosteroids was significantly more frequently used in AKI group (52.2% vs 47.4%, $p = 0.048$), especially as a treatment for shock in AKI group (7.1% vs 1%, $p < 0.001$). There were no differences in other treatments between the AKI group and the non-AKI group, though interferon beta was more frequently used in the AKI group (169 cases, 29.5%) than in the non-AKI group (168 cases, 19.5%).

The use of corticosteroids during the COVID-19 pandemic was limited to other complications and not directly related to COVID-19 treatment. In this study, ARDS was the main

Table 1. Patient characteristics at ICU admission.

General Data	Global (n = 1642)	AKI (n = 618, 40.1%)	No AKI (n = 923, 59.9%)	p
Age median, year (IQR)	63.0 (54.0,69.9)	66.0 (58.8,71.7)	60.7 (51.8,68.2)	<0.001
Men n (%)	1040 (67.5)	474 (76.8)	566 (66.3)	<0.001
APACHE II median (IQR)	12.0 (9.0,17.0)	15.0 (11.0,20.0)	11.0 (8.0,15.0)	<0.001
SOFA score median (IQR)	5.0 (3.0,7.0)	7.0 (4.0,8.0)	4.0 (3.0,6.0)	<0.001
Comorbidities				
Hypertension n (%)	745 (45.5)	358 (57.9)	356 (38.6)	<0.001
Asthma n (%)	77 (4.7)	20 (3.2)	54 (5.9)	0.0019
COPD n (%)	130 (7.9)	71 (11.5)	55 (6)	<0.001
Heart failure n (%)	16 (1)	9 (1.5)	6 (0.7)	0.114
Chronic kidney disease n (%)	100 (6.1)	76 (12.3)	22 (2.4)	<0.001
Chronic liver disease n (%)	52 (3.2)	26 (4.2)	18 (2)	0.009
Pregnancy n (%)	4 (0.2)	1 (0.2)	2 (0.2)	1.00
BMI median, (kg/m ²) (IQR)	28.4 (25.7,32.0)	28.7 (26.0,32.7)	28.2 (25.6,31.6)	
Obesity BMI >30 n (%)	517 (31.5)	223 (42.5)	278 (36.2)	0.024
Obesity BMI >40 n (%)	54 (3.3)	26 (5)	28 (3.7)	0.251
Diabetes mellitus n (%)	372 (22.7)	190 (30.7)	175 (19)	<0.001
HIV infection	2 (0.1)	2 (0.3)	0 (0)	0.161
Chronic coronary syndrome n (%)	76 (4.6)	41 (6.6)	34 (3.7)	0.008
Autoimmune disease n (%)	53 (3.2)	23 (3.7)	28 (3)	0.459
Community Treatment				
ACEi n (%)	345 (21)	176 (28.5)	158 (17.1)	<0.001
ARBs n (%)	200 (12.2)	94 (15.2)	96 (10.4)	0.005
β-blockers n (%)	149 (9.1)	83 (13.4)	62 (6.7)	<0.001
Diuretics n (%)	178 (10.8)	94 (15.2)	78 (8.5)	<0.001
NSAID's n (%)	79 (4.8)	38 (6.1)	41 (4.4)	0.136
Statins n (%)	377 (23)	181 (29.3)	184 (19.9)	<0.001
Anticoagulant therapy n (%)	60 (3.7)	32 (5.2)	26 (2.8)	0.017

IQR- Interquartile range. BMI- Body Mass Index

AKI- Acute kidney injury

COPD- Chronic obstructive pulmonary disease

HIV- Human immunodeficiency virus

ACEi- Angiotensin-converting enzyme inhibitors

ARBs- Angiotensin II receptor blockers

NSAIDs- Nonsteroidal anti-inflammatory drugs.

<https://doi.org/10.1371/journal.pone.0284248.t001>

reason for their use and they were used in 645 (39.3%) of the patients with no difference between groups. Other indications were shock and asthma or bronchial hyperreactivity.

Significantly more patients with AKI required invasive mechanical ventilation, namely 568 patients (91.9%) vs 717 (77.7%), of whom 462 (74.8%) needed to be placed in the prone position in the AKI group, which is significantly more than in the non-AKI group. Ventilation with high flow nasal cannula was more common in the non-AKI group.

Hemodynamic support was needed during ICU admission. Noradrenaline was the most frequently used treatment for hypotension and its use was significantly different between the two groups (AKI group: 518 (83.8%) vs 560 (60.7%) in the non-AKI group, $p < 0.001$). Likewise, the use of Dobutamine was higher in the AKI group than in the non-AKI group. Other supports, such as Adrenaline, Dopamine and Levosimendan, were used in selected patients.

Table 2. ICU admission and organic dysfunction.

	Global (n = 1642)	AKI (n = 618, 40.1%)	No AKI (n = 923, 59.9%)	p
Diagnosis at admission				
Viral pneumonia n (%)	1553 (94.6)	600 (97.1)	899 (97.4)	0.712
COPD exacerbation n (%)	16 (1)	8 (1.3)	8 (0.9)	0.417
Acute asthma n (%)	17 (1)	5 (0.8)	12 (1.3)	0.366
Heart failure n (%)	23 (1.4)	14 (2.3)	9 (1)	0.041
Other n (%)	47 (2.9)	134 (21.7)	103 (11.2)	0.362
Severity of the ARDS				<0.001
Mild n (%)	127 (7.9)	28 (4.6)	92 (10.1)	
Moderate n (%)	514 (32.7)	168 (27.5)	330 (36.3)	
Severe n (%)	935 (59.4)	416 (68)	488 (53.6)	
Organic dysfunction at admission				
Shock n (%)	447 (27.2)	276 (44.7)	155 (16.8)	<0.001
AKI n (%)	467 (28.4)			
Hepatic failure n (%)	291 (17.7)	158 (25.6)	131 (14.2)	<0.001
Coagulopathy n (%)	245 (14.9)	134 (21.7)	103 (11.2)	<0.001
Neurological alteration n (%)	189 (11.5)	102 (16.5)	83 (9)	<0.001
Thrombocytopenia n (%)	169 (19.3)	100 (16.2)	68 (7.4)	<0.001

COPD: Chronic obstructive pulmonary disease

ARDS: Acute respiratory distress syndrome

AKI: Acute kidney injury.

<https://doi.org/10.1371/journal.pone.0284248.t002>

Acute kidney injury

Acute kidney injury was the most common complication at admission to the ICU (Table 4). Baseline creatinine was higher in the AKI group (0.9 vs 0.76, $p < 0.001$), creatinine at hospital and ICU admission was significantly higher in the AKI group. The use of nephrotoxic drugs was higher in the AKI group (50.5% vs 41.4%, $p < 0.001$). AKI evolution during admission was transitory AKI (<72h) in 188 (31.1%) patients, between 72 hours and seven days in 209 (34.5%) and more than seven days in 208 (34.4%) patients. Creatinine levels at hospital discharge were higher in the AKI group (0.96 vs 0.62, $p < 0.001$). A total of 172 (10.9%) patients required renal replacement therapy, which represents 27.8% of the patients who developed AKI, of whom 151 (91.5%) had a KDIGO stage III AKI. Anuric state and hypervolemia were the most frequent indications for RRT.

ICU complications and outcomes

During admission to the ICU, multiple complications were detected in COVID-19 patients. In our study, we focused on infectious and thrombotic events (Table 5). Ventilator-associated pneumonia (VAP) was the most common complication in our study with 477 cases (30.5%). The AKI group had significantly more cases of VAP than the non-AKI group (37.7% vs 25.6%, $p < 0.001$). Catheter-related bloodstream infections (CRBSIs) occurred in 280 patients (18%) and urinary tract infections (UTIs) in 229 (14.8%). Thrombotic events, such as acute pulmonary embolism and deep vein thrombosis, were detected in 236 (15.3%) patients, with differences between groups.

ICU and hospital length of stay (LOS) were also analyzed, and there were significant differences between the AKI group and the non-AKI; hospital LOS (28 vs 24 days, $p = 0.002$) and ICU LOS (18 days vs 11 days, $p < 0.001$).

Table 3. Treatments and support.

	Global (n = 1642)	AKI (n = 618, 40.1%)	No AKI (n = 923, 59.9%)	p
COVID-19 treatment				
Hydroxychloroquine/ Chloroquine. n (%)	1443 (90.8)	553 (89.8)	840 (91.2)	0.345
Lopinavir/Ritonavir. n (%)	949 (60.8)	358 (60.1)	552 (60.4)	0.899
Remdesivir. n (%)	29 (2.0)	11 (2.0)	18 (2.1)	0.925
Interferon b. n (%)	352 (23.5)	169 (29.5)	168 (19.1)	<0.001
Tocilizumab. n (%)	527 (35.4)	182 (32.6)	327 (37.2)	0.073
Corticosteroids	756 (49.2)	310 (52.6)	425 (47.4)	0.048
for shock n (%)	53 (3.2)	44 (7.1)	9 (1.0)	<0.001
for ARDS n (%)	645 (39.3)	248 (40.1)	378 (41.0)	0.747
for asthma/bronchial hyperactivity n (%)	67 (4.1)	27 (4.4)	39 (4.2)	0.891
Hemodynamic support				
Noradrenaline n (%)	1112 (67.7)	518 (83.8)	560 (60.7)	<0.001
Dobutamine n (%)	27 (1.6)	20 (3.2)	6 (0.7)	<0.001
Dopamine n (%)	7 (0.4)	4 (0.6)	3 (0.3)	0.448
Adrenaline n (%)	11 (0.7)	8 (1.3)	3 (0.3)	0.033
Levosimendan n (%)	2 (0.1)	1 (0.2)	1 (0.1)	1.000
Respiratory Support				
Oxygen n (%)	924 (56.33)	349 (56.5)	547 (59.3)	0.276
High-flow nasal cannula n (%)	651 (39.6)	214 (34.6)	412 (59.3)	<0.001
Non-invasive ventilation n (%)	307 (18.7)	125 (20.2)	172 (18.6)	0.438
Mechanical ventilation n (%)	1326 (80.8)	568 (91.9)	717 (77.7)	<0.001
Prone position n (%)	1058 (64.4)	462 (74.8)	563 (61)	<0.001
ECCO2R n (%)	7 (0.4)	5 (0.8)	2 (0.2)	0.124
ECMO n (%)	42 (2.9)	19 (3.1)	23 (2.5)	0.491

ARDS- Acute respiratory distress syndrome

ICU- Intensive care unit

ECCO2R- extracorporeal membrane carbon dioxide removal

ECMO- Extracorporeal membrane oxygenation

AKI- Acute kidney injury.

<https://doi.org/10.1371/journal.pone.0284248.t003>

COVID-19 related mortality ICU was significantly higher in the AKI group than in the non-AKI group (48.2% vs 17.7%, $p < 0.001$). Moreover, overall mortality was significantly higher in the AKI group (51.1% vs 17.2%, $p < 0.001$) and in patients who required RRT (55.8%).

Discussion

This is the first multicenter study of 19 ICUs in a specific region during the first wave of the pandemic that presents the characteristics of COVID-19 critically ill patients who developed AKI, showing increased mortality and hospital stay. Catalonia was one of the most affected regions in Spain, with a total of 55,196 COVID-19 infections and a high volume of patients requiring ICU admission [17].

Initially, several studies suggested that AKI was not frequently seen in COVID-19 patients [18], being in accordance with the progress of the pandemic as one of the most major complications [19, 20]. Other complications showed major differences between studies: for example, Klok FA et al. [21] reported a 31% rate of thrombotic events, while others, such as Gupta A

Table 4. Characteristics of acute kidney injury.

	Global (n = 1642)	AKI (n = 618, 40.1%)	No AKI (n = 923, 59.9%)	P
Baseline creatinine	0.80(0.27)	0.90 (0.32)	0.76 (0.29)	<0.001
Creatinine at admission	0.87 (0.43)	1.10 (0.64)	0.80 (0.27)	<0.001
ICU admission creatinine	0.80 (0.46)	1.18 (0.71)	0.70 (0.27)	<0.001
Creatinine at discharge	0.7 (0.47)	0.96 (1.08)	0.62 (0.28)	<0.001
Use of nephrotoxics n (%)	711 (43.4)	312 (50.5)	382 (41.4)	<0.001
AKI evolution				
Transitory <72h n (%)		188 (31.1)		
>72h to < 7d n (%)		209 (34.5)		
>7d n (%)		208 (34.4)		
RRT n (%)	172 (10.9)	172 (27.8)		
RRT indication				
Hypervolemia n (%)		85 (49.4)		
Pulmonary edema n (%)		3 (1.7)		
Anuric n (%)		109 (63.4)		
Hyperkalemia n (%)		56 (32.6)		
Uremic syndrome n (%)		52 (30.2)		
Sepsis n (%)		32 (18.6)		
Severity of AKI at RRT start				
KDIGO I n (%)		4 (2.4)		
KDIGO II n (%)		10 (6.1)		
KDIGO III n (%)		151 (91.5)		

AKI- Acute kidney injury

RRT- Renal replacement therapy

h- Hour, d- days.

<https://doi.org/10.1371/journal.pone.0284248.t004>

et al. [20], reported a 10.3% rate of thrombotic events. Myocardial injury, with an elevation of cardiac biomarkers, occurred in 20–30% of hospitalized patients with COVID-19, with higher rates (55%) among those with pre-existing cardiovascular disease [22, 23]. Among AKI patients, the presence of another organic dysfunction such as liver failure, coagulopathy or

Table 5. Complications and outcome.

	Global (n = 1642)	AKI (n = 618, 40.1%)	No AKI (n = 923, 59.9%)	P
Complications				
Ventilator-associated pneumonia n (%)	477 (30.5)	229 (37.7)	231 (25.6)	<0.001
Catheter-related bloodstream infections n (%)	280 (18.0)	126 (20.9)	145 (16.0)	0.015
Urinary tract infections n (%)	229 (14.8)	112 (18.6)	111 (12.4)	0.001
Thrombotic events n (%)	236 (15.3)	109 (18.1)	118 (13.2)	0.010
Outcome				
Length stay in ICU median (IQR)	14.0 (6.0,27.0)	18.0 (8.0,33.0)	12.0 (5.0,24.0)	<0.001
Length stay in Hospital median (IQR)	26.5 (15.0,44.0)	29.0 (16.0,52.0)	25.0(15.0,39.0)	0.002
ICU mortality n (%)	469 (29.7)	296 (48.2)	162 (17.7)	<0.001
Global mortality n (%)	493 (31.2)	311 (51.1)	172 (19)	<0.001

ICU-Intensive Care Unit

IQR- Inter Quartile Range.

<https://doi.org/10.1371/journal.pone.0284248.t005>

neurological disorder was more frequent. Additionally, those patients were more likely to require mechanical ventilation and develop a severe ARDS. All these conditions coincide with higher severity scores (APACHE II and SOFA) at admission, similar to the patients in our study.

Although this study includes only critically ill patients admitted to ICU, AKI incidence is similar to that described by Hirsch JS et al. [24] who found an incidence of 36% among the 5,449 patients admitted to hospitals in New York from March 1 to April 5, 2020. Furthermore, a total of 1,395 (25.6%) were critically ill patients, most of them required mechanical ventilation and 1,060 patients (75%) developed AKI. Piñeiro et al. [25] analyzed 52 critically ill patients with COVID-19 and AKI admitted to ICU, our AKI incidence is higher (40.1% vs 21.4%), by highlighting more patients with BMI >30 (42.5% vs 21.2%) and younger (66y vs 71y), despite this differences RRT requirement and AKI mortality are similar (27.5% vs 28.5%; 51.1% vs 52%). Zheng X et al. [26] described that kidney injury of some kind occurred in 42% of the two cohorts that they analyzed, though only 6% of those patients developed a KDIGO criteria of AKI. Among critically ill patients, 30% developed AKI during admission and 9% had pre-hospital AKI. In another study analysing AKI incidence in COVID patients Chung M et al. [27] describe that AKI occurred in 1,406 (46%) patients overall, when referring to critically ill patients the incidence rises to 68% (admission plus new cases).

Finally, a multi-center study in Belgium [28] describes 85.1% of AKI incidence in critically ill patients. These large differences between studies may be explained by the important differences between the populations analyzed and the different definitions of AKI used in the studies. Hirsch JS et al. [24] used the KDIGO score but not urine output due to a lack of data, while an algorithm was used to calculate baseline creatinine because only 15% had records with baseline creatinine [17]. Chung M et al. [27] define AKI as at least an increase in peak serum creatinine of 0.3 mg/dL or 50% above baseline, while for patients without a baseline creatinine measurement, creatinine at admission was imputed based on a Modification of Diet in Renal Disease (MDRD) estimated glomerular filtration fraction (eGFR) of 75 ml/min/1.73m as per Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) AKI guidelines [11]. Higher incidence in the Belgium cohort could partially explain by the use of the urinary output criteria and the high proportion of obese patients in the AKI group (one-third) and the use of actual body weight for calculation of UO as mL/kg/h.

In our study, hypertension, COPD, BMI >30, CKD, and diabetes mellitus were the comorbidities associated with the AKI group, and these findings are consistent with those described in previous studies [4, 29, 30]. Obesity was the most frequent independent comorbidity in critically ill COVID patients who developed AKI.

Different treatments have been proposed during the pandemic. In our study, patients received Hydroxychloroquine, Beta interferon, Lopinavir/ritonavir, Tocilizumab and 29 patients were administered Remdesivir. None of these therapies has been related with a greater risk of AKI in previous studies and there was no difference in our study between the AKI group and the non-AKI group. Remdesivir and AKI were analyzed by Wang et al. but no relation was observed. Lopinavir/ritonavir has been related with acute interstitial nephritis in HIV patients but not with COVID-19 patients [31].

During the first wave of the COVID-19 pandemic, patients underwent significant changes in treatment protocols. However, our study found no differences between ICUs, as a unified protocol for regional assistance and a controlling center for resource distribution were in place. Antibiotics were commonly prescribed upon admission and were selected based on the local ecology of each medical center, but no significant differences were detected.

In our study, corticosteroid use was more frequent in the AKI group. The relationship between corticosteroid treatment and AKI in patients with COVID has not been directly

related. Cheng et al. [5] found that patients with AKI were more likely to receive glucocorticoids on admission, along the same lines as critically ill patients [19]. Moreover, their use has been related to a decrease in the requirement of RRT [16]. In our case, the administration of corticosteroids is related to the presence of shock and ARDS, more frequent in patients who developed AKI. Unfortunately, the relationship between corticosteroids and AKI in critically ill COVID-19 remains unresolved.

A small number of studies have focused on RRT, most of which are single center studies. Most of the data about RRT has linked its use to a higher mortality rate and more severe illness [32]. Focusing on COVID and RRT, Gupta S et al. [33] describe the results of 3,099 critically ill patients with COVID-19 in the United States, describing how 20.7% of the patients developed AKI-RRT and had a mortality rate above 60%. In our study, the need for RRT in critically ill patients admitted to the ICU was only 10.9%, similar to Belgium cohort [28], this could be explained by a conservative approach for initiate RRT in COVID-19 patients. Mortality rate in COVID patients with AKI-RRT is 55.8%, similar to other studies [32, 33].

AKI and mortality were widely analyzed by Lim MA et al. [34] in a systematic review and meta-analysis that concluded that AKI had a RR (RR: 13.38 [8.15, 21.95]), Chung M et al. [27] conclude that in-hospital mortality in patients with AKI was 41% overall and 52% in intensive care. In this study, mortality rate (51.1%) is similar to that described in those studies when referring to critically ill patients.

This study has some limitations. Firstly, it is a descriptive study focusing on a single geographical region. Therefore, it may be difficult to generalize these findings to other regions. Secondly, the diagnosis of AKI was mainly based on creatinine and oliguria variation, without taking into account variations in urine output. Thirdly, there was no unified protocol for the treatment of COVID-19 among hospitals, no for the prevention, management of AKI or use of RRT. Finally, the study describes what happened during the first pandemic wave in which there was no standardized treatment, so there could be differences with the results obtained in the following pandemic waves in which treatment was standardized.

Conclusion

This study represents one of the largest series of critically ill COVID-19 with AKI in a specific region of Europe during the first pandemic wave, confirming their increased rate of mortality and ICU and hospital stay. Furthermore, it suggests that hypertension, COPD, BMI >30, CKD and diabetes mellitus are comorbidities associated with AKI in these patients; requiring RRT would increase their mortality.

Finally, studies involving multiple regions may be needed to understand the true incidence and involvement of AKI in critically ill patients with COVID-19.

Ethics approval

This study was approved by the ethics committee of the Hospital de Sabadell (Ref 2020/621.)

Acknowledgments

We would like to thank the members of the AKICOV group and the respective study collaborators at each intensive care unit: Carolina Maldonado and Abrahan Mera, Department of Critical Care, Vall d'Hebron University Hospital; Mireia Cerdà Martínez, Loreley Betancourt Castellanos, Gemma Gomà Fernández, Critical Care Center, Parc Tauli Hospital Universitari; Maria del Mar Fernández, Enrique Piacentini Intensive care Department, Mútua Terrassa University Hospital; Ana Segarra Martínez-Sahuquillo, Intensive Care Department. Hospital de la Santa Creu i Sant Pau; Anna Horta Puig, Intensive Care Department. Hospital

Universitari Doctor Josep Trueta de Girona; Susana Hernandez Marín, Beatriz Cancio Rodríguez and Arantxa Mas Serra, Critical care department. Hospital del Baix Llobregat Moises Broggi; Miguel Angel Gordillo Benítez, Intensive Care department. Bellvitge university hospital; Sandra Barbadillo Ansoregui, Critical Care department Hospital Universitari General de Catalunya Sant Cugat del Vallès; Cristina Pedrós Mas, Intensive Care Department. Hospital General de Granollers; Federico Esteban Rebol, Hospital Universitari Joan XXIII de Tarragona; Laura Raguer-Pardo, Germans Trias i Pujol Hospital Intensive Care Department.

Author Contributions

Conceptualization: Marcos Pérez-Carrasco, Francisco J. González De Molina.

Data curation: Ana Navas Pérez, María Torrens Sonet, Yolanda Diaz Buendia, Patricia Ortiz Ballujera, Miguel Rodríguez López, Joan Sabater Riera, Aitor Olmo-Isasmendi, Ester Vendrell Torra, María Álvarez García-Pumarino, Mercedes Ibarz Villamayor, Rosa María Catalán Ibars, Iban Oliva Zelaya, Javier Pardos Chica, Conxita Rovira Anglès, Teresa M. Tomasa-Irriguible, Anna Baró Serra, Edward J. Casanova.

Formal analysis: Francisco J. González De Molina.

Supervision: Ana Navas Pérez, Marcos Pérez-Carrasco, Francisco J. González De Molina.

Writing – original draft: Arsenio De La Vega Sánchez.

Writing – review & editing: Ana Navas Pérez, Marcos Pérez-Carrasco, Francisco J. González De Molina.

References

1. Naicker S, Yang CW, Hwang SJ, Liu BC, Chen JH, Jha V. The Novel Coronavirus 2019 epidemic and kidneys. *Kidney International*. 2020; 97(5):824–828. <https://doi.org/10.1016/j.kint.2020.03.001> PMID: 32204907
2. Gabarre P, Dumas G, Dupont T, Darmon M, Azoulay E, Zafrani L. Acute kidney injury in critically ill patients with COVID-19. *Intensive Care Med*. 2020; 46(7):1339–1348. <https://doi.org/10.1007/s00134-020-06153-9> PMID: 32533197
3. Wang Y, Zhang D, Du G, et al. Remdesivir in adults with severe COVID-19: a randomised, double-blind, placebo-controlled, multicentre trial. *The Lancet*. 2020; 395(10236):1569–1578. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)31022-9](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)31022-9) PMID: 32423584
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. *The Lancet*. 2020; 395(10229):1054–1062. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)30566-3](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)30566-3) PMID: 32171076
5. Cheng Y, Luo R, Wang K, et al. Kidney disease is associated with in-hospital death of patients with COVID-19. *Kidney International*. Published online 2020. <https://doi.org/10.1016/j.kint.2020.03.005> PMID: 32247631
6. Santoriello D, Khairallah P, Bombardieri AS, et al. Postmortem Kidney Pathology Findings in Patients with COVID-19. *Journal of the American Society of Nephrology*. 2020; 31(9):2158–2167. <https://doi.org/10.1681/ASN.2020050744> PMID: 32727719
7. Ronco C, Reis T. Kidney involvement in COVID-19 and rationale for extracorporeal therapies. *Nature Reviews Nephrology*. 2020; 16(6):308–310. <https://doi.org/10.1038/s41581-020-0284-7> PMID: 32273593
8. Grasselli G, Zangrillo A, Zanella A, et al. Baseline Characteristics and Outcomes of 1591 Patients Infected with SARS-CoV-2 Admitted to ICUs of the Lombardy Region, Italy. *JAMA—Journal of the American Medical Association*. 2020; 323(16):1574–1581. <https://doi.org/10.1001/jama.2020.5394> PMID: 32250385
9. Guan WJ, Ni ZY, Hu Y, et al. Clinical Characteristics of Coronavirus Disease 2019 in China. *New England Journal of Medicine*. 2020; 382(18):1708–1720. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2002032> PMID: 32109013

10. Peerapornratana S, Manrique-Caballero CL, Gómez H, Kellum JA. Acute kidney injury from sepsis: current concepts, epidemiology, pathophysiology, prevention and treatment. *Kidney International*. 2019; 96(5):1083–1099. <https://doi.org/10.1016/j.kint.2019.05.026> PMID: 31443997
11. 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 International Supplements*. 2012; 2(1):1–138. <https://doi.org/10.1038/kisup.2012.1>
12. Ranieri VM, Rubenfeld GD, Thompson BT, Ferguson ND, Caldwell E, Fan E, et al. Acute respiratory distress syndrome: The Berlin definition. *JAMA*. 2012 Jun 13; 307(23):2526–33. <https://doi.org/10.1001/jama.2012.5669> PMID: 22797452
13. Singer M, Deutschman CS, Seymour C, Shankar-Hari M, Annane D, Bauer M, et al. The Third International Consensus Definitions for Sepsis and Septic Shock (Sepsis-3). *JAMA*. 2016 Feb 23; 315(8):801–10. <https://doi.org/10.1001/jama.2016.0287> PMID: 26903338
14. Vincent JL, Moreno R, Takala J, Willatts S, de Mendonça A, Bruining H, et al. The SOFA (Sepsis-related Organ Failure Assessment) score to describe organ dysfunction/failure. On behalf of the Working Group on Sepsis-Related Problems of the European Society of Intensive Care Medicine. *Intensive Care Med*. 1996; 22(7):707–10. <https://doi.org/10.1007/BF01709751> PMID: 8844239
15. GesEPOC G de T de. SEPAR: Guía de Práctica Clínica para el Diagnóstico y Tratamiento de Pacientes con Enfermedad Pulmonar Obstructiva Crónica (EPOC)—Guía Española de la EPOC (GesEPOC). Versión 2017. *Arch Bronconeumol*. 2017; 53(Supl 1):2–64.
16. Rydén L, Grant PJ, Anker SD, et al. Guía de práctica clínica de la ESC sobre diabetes, prediabetes y enfermedad cardiovascular, en colaboración con la European Association for the Study of Diabetes. *Revista Española de Cardiología*. 2014; 67(2):136.e1–136.e56. <https://doi.org/10.1016/j.recesp.2013.10.015>
17. Equipo COVID-19, RENAVE, CNE, CNM (ISCIII). Informe sobre la situación de COVID-19 en España. Published 2020. Accessed March 31, 2021. <https://www.isciii.es/QueHacemos/Servicios/VigilanciaSaludPublicaRENAVE/EnfermedadesTransmisibles/Documents/INFORMES/Informes COVID-19/Informe no 32. Situación de COVID-19 en España a 21 de mayo de 2020.pdf>
18. 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. *American Journal of Nephrology*. 2020; 51(5):343–348. <https://doi.org/10.1159/000507471> PMID: 32229732
19. 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. *The Lancet Respiratory Medicine*. 2020; 8(5):475–481. [https://doi.org/10.1016/S2213-2600\(20\)30079-5](https://doi.org/10.1016/S2213-2600(20)30079-5) PMID: 32105632
20. Gupta A, Madhavan MV, Sehgal K, et al. Extrapulmonary manifestations of COVID-19. *Nature Medicine*. 2020; 26(7):1017–1032. <https://doi.org/10.1038/s41591-020-0968-3> PMID: 32651579
21. Klok FA, Kruip MJHA, van der Meer NJM, et al. Incidence of thrombotic complications in critically ill ICU patients with COVID-19. *Thrombosis Research*. 2020; 191(April):145–147. <https://doi.org/10.1016/j.thromres.2020.04.013> PMID: 32291094
22. Shi S, Qin M, Shen B, et al. Association of Cardiac Injury with Mortality in Hospitalized Patients with COVID-19 in Wuhan, China. *JAMA Cardiology*. 2020; 5(7):802–810. <https://doi.org/10.1001/jamacardio.2020.0950> PMID: 32211816
23. Guo T, Fan Y, Chen M, et al. Cardiovascular Implications of Fatal Outcomes of Patients with Coronavirus Disease 2019 (COVID-19). *JAMA Cardiology*. 2020; 5(7):811–818. <https://doi.org/10.1001/jamacardio.2020.1017> PMID: 32219356
24. Hirsch JS, Ng JH, Ross DW, et al. Acute kidney injury in patients hospitalized with COVID-19. *Kidney International*. 2020; 98(1):209–218. <https://doi.org/10.1016/j.kint.2020.05.006> PMID: 32416116
25. Piñero GJ, Molina-Andújar A, Hermida E, et al. Severe acute kidney injury in critically ill COVID-19 patients. *Journal of Nephrology*. 2021; 34(2):285–293. <https://doi.org/10.1007/s40620-020-00918-7> PMID: 33387345
26. Zheng X, Yang H, Li X, et al. Article Prevalence of Kidney Injury and Associations with Critical Illness and Death in Patients with COVID-19. Published online 2020:1–8. <https://doi.org/10.2215/CJN.04780420> PMID: 32943396
27. Chung M, Deshpande P, Farouk SS, et al. Acute Kidney Injury in Hospitalized Patients with COVID-19. Published online 2020. <https://doi.org/10.1101/2020.05.04.20090944> PMID: 32511564
28. Schaubroeck H, Vandenbergh W, Boer W, Boonen E, Dewulf B, Bourgeois C, et al. Acute kidney injury in critical COVID-19: a multicenter cohort analysis in seven large hospitals in Belgium. *Crit Care*. 2022 Jul 25; 26(1):225. <https://doi.org/10.1186/s13054-022-04086-x> PMID: 35879765

29. Wu C, Chen X, Cai Y, et al. Risk Factors Associated with Acute Respiratory Distress Syndrome and Death in Patients with Coronavirus Disease 2019 Pneumonia in Wuhan, China. *JAMA Internal Medicine*. 2020; 180(7):934–943. <https://doi.org/10.1001/jamainternmed.2020.0994> PMID: 32167524
30. Popkin BM, Du S, Green WD, et al. Individuals with obesity and COVID-19: A global perspective on the epidemiology and biological relationships. *Obesity Reviews*. 2020; 21(11). <https://doi.org/10.1111/obr.13128> PMID: 32845580
31. Parkhie SM, Fine DM, Lucas GM, Atta MG. Characteristics of patients with HIV and biopsy-proven acute interstitial nephritis. *Clinical Journal of the American Society of Nephrology*. 2010; 5(5):798–804. <https://doi.org/10.2215/CJN.08211109> PMID: 20338962
32. Metnitz PGH, Krenn CG, Steltzer H, et al. Effect of acute renal failure requiring renal replacement therapy on outcome in critically ill patients. *Critical Care Medicine*. 2002; 30(9):2051–2058. <https://doi.org/10.1097/00003246-200209000-00016> PMID: 12352040
33. Gupta S, Coca SG, Chan L, et al. AKI Treated with Renal Replacement Therapy in Critically Ill Patients with COVID-19.: 1–16. <https://doi.org/10.1681/ASN.2020060897> PMID: 33067383
34. Lim MA, Pranata R, Huang I, Yonas E, Soeroto AY, Supriyadi R. Multiorgan Failure With Emphasis on Acute Kidney Injury and Severity of COVID-19: Systematic Review and Meta-Analysis. *Canadian Journal of Kidney Health and Disease*. 2020; 7. <https://doi.org/10.1177/2054358120938573> PMID: 32685180