

Diálisis y Trasplante

La Enfermedad Renal y la Pandemia por el Coronavirus 2019 COVID-19. Una perspectiva Clínica.

Luis G. González-Correa¹, Antonio Méndez-Durán², Víctor M. Martínez-Mejía³, Juan A. Gómez-Fregoso⁴, Moisés Cruz-Landino³, Claudia Mendoza-Cerda³, Adriana Banda-López³, Salvador Mendoza-Cabrera³, Johnatan Ayala-Bejar⁵, Joel E. Verdugo-Correa⁶, Jasmine M. Gudiño-Nuñez³, Luz Y. Hinogiante-Segura³, Samara G. Padilla-Barragán³, Alejandro Villavicencio-Hoyos³, Mariana Castellanos-Rojas³, Anahí F. Fonseca-Gutiérrez³, Karen L. Sánchez- Mariscal³, Salvador A. Diaz-Vega³, Brenda V. Villalobos-Vera³, Melina A. Barajas Valenzuela³, Andrés Aranda-G. De Quevedo⁴, Carlos G. Prado-Nevárez², Miguel Medina-Pérez³, Luis A. Evangelista-Carrillo³, Jorge Andrade-Sierra³ y Benjamín Gómez-Navarro.³

- 1.- Instituto Mexicano del Seguro Social. Nefrólogo del Servicio de Medicina Interna, Hospital General Regional 180. Guadalajara, Jalisco, México.
- 2.- Coordinador de Programas Médicos. Nivel Central. Coordinación de Planeación de Infraestructura Médica. Dirección de Prestaciones Médicas. Instituto Mexicano del Seguro Social.
- 3.- Instituto Mexicano del Seguro Social, Hospital de Especialidades del Centro Médico de Occidente, Unidad Médica de Alta Especialidad. Servicio de Clínico de Nefrología, Guadalajara, Jalisco, México.
- 4.- Hospital Civil Fray Antonio Alcalde. Servicio Clínico de Nefrología. Guadalajara, Jalisco, México.
- 5.- Instituto Mexicano del Seguro Social, Hospital General de Zona 3. Nefrólogo del Servicio de Medicina Interna. San Juan del Río, Querétaro.
- 6.- Instituto Mexicano del Seguro Social. Hospital General de Zona No.2. Nefrólogo del Servicio de Medicina Interna, Hermosillo, Sonora.

Palabras Clave

enfermedad renal crónica, pandemia, COVID-19, SARS CoV2.

Resumen

Desde finales de 2019, el SARS-CoV-2 demostró ser un virus altamente contagioso, el 11 de marzo de 2020 fue catalogado como una pandemia por la OMS. A partir del 21 de abril 2020 en México se declaró Etapa 3 de contingencia debido a la infección por SARS-CoV-2. Aunque el SARS-CoV-2 es un virus con afección al sistema respiratorio principalmente, se ha documentado involucro en otros órganos, siendo el sistema renal uno de ellos. La afección renal por SARS-CoV-2 es un indicador de severidad, por lo que es fundamental conocer las manifestaciones de esta afección, el cómo diagnosticarla, tratamiento y la manera de prevenirla. En este artículo abordamos diversos mecanismos de lesión renal relacionados a la infección por el SARS-CoV-2, su correlación histopatológica. La relación entre el SARS-CoV-2 y los receptores de la Enzima Convertidora de Angiotensina 2, la lesión renal asociada al uso de los medicamentos candidatos a combatir la infección, el uso de terapias de reemplazo renal en pacientes infectados por SARS-CoV-2 y el trasplante renal. En los últimos meses el SARS-CoV-2 ha invadido y modificado diversas áreas del conocimiento humano y nuestra rutina diaria, el personal de salud de las diversas áreas, incluyendo Nefrólogos estamos en una lucha por constante actualización y conocimiento para combatir con las mejores herramientas esta pandemia.

Luis Gerardo González Correa. Servicio de Medicina Interna, Hospital General Regional 180. Guadalajara, Jalisco, México.
Teléfono: 33 14 52 26 99. Correo electrónico: antonio.mendezd@imss.gob.m

Kidney Disease and the Coronavirus Pandemic 2019 COVID-19. An Clinical Perspective.

Keywords

chronic kidney disease, pandemic, COVID-19, SARS CoV2.

Abstract

Since the last months of 2019, SARS-CoV-2 was identified as a highly contagious virus, March 11, 2020 WHO classified SARS-CoV-2 as a pandemic. Since April 21, 2020 Mexican Government declared Phase 3 of his Contingency plan to fight SARS-CoV-2 pandemic. SARS-CoV-2 is mainly a respiratory virus, but there are reports of involvement in organs distant from the lungs, including the kidneys. SARS-CoV-2 kidney involvement is sign of worse prognosis. Is important to know the characteristics of this injury, the way to diagnose it, its treatment and how to prevent it. Here we review some theories about kidney injury related to SARS-CoV-2 infection and its histopathological correlation. We also evaluate the relationship between SARS-CoV-2 and Angiotensin Converting Enzyme 2 receptors, the kidney injury related to the use of the novels therapies against SARS-CoV-2, renal replacement therapies prescription in SARS-CoV-2 y in kidney transplant patients. Since the lasts months SARS-CoV-2 has invaded and modified our knowledge and daily routine. Healthcare staff from the different specialties, including Nephrologist must keep in constant learning and training to fight against this pandemic with the better weapons.

ABREVIATURAS	CASTELLANO	INGLÉS
OMS	Organización Mundial de la Salud	World Health Organization
COVID-19	Infección por Coronavirus 19	Coronavirus 19 infection
SARS-CoV2	Síndrome Respiratorio Agudo Severo	Severe acute respiratory syndrome
LRA	Lesión Renal Aguda	Acute Kidney Injury
ECA	Enzima Conversora de Angiotensina	Angiotensin Converting Enzyme
TRR	Terapia de Reemplazo Renal	Renal Replacement Therapy Peritoneal dialysis
DP	Diálisis Peritoneal	Peritoneal dialysis
HD	Hemodiálisis	Hemodialysis
CDC	Centro para el Control de Enfermedades	Center for Disease Control
TMPRSSs	Proteasa de serina transmembrana celular	Cellular transmembrane serine protease
PAMPs	Patrones Moleculares Asociados a Patógenos	Molecular Patterns Associated with Pathogens
PRRs	Receptor de Reconocimiento de Patrones	Pattern Recognition Receiver
SRAA	Sistema renina angiotensina aldosterona	Renin angiotensin aldosterone system
ARA	Antagonistas de Receptores de Angiotensina	Angiotensin Receptor Antagonists

Introducción

Los coronavirus han sido importantes patógenos para los humanos, vinculados a infecciones respiratorias superiores adquiridas en la comunidad. A finales de 2019, se identificó un coronavirus como causa de neumonía, en Wuhan, China. Los casos se extendieron rápidamente y un número creciente de casos apareció en otros países, mostrando su alta contagiosidad. El 11 de febrero de 2020, la Organización Mundial de la Salud (OMS), definió la "Enfermedad por Coronavirus 2019" mejor conocida como COVID-19 por sus siglas en inglés, causada por el nuevo coronavirus 2 del Síndrome Respiratorio Agudo Severo (SARS-CoV-2), para el 11 de marzo de 2020 la infección por COVID-19 se catalogó como pandemia por la OMS.¹ Al 10 de julio de 2020, había más de 11 millones de personas infectadas en 220 países alrededor del mundo y más de 500 mil muertes.² Pacientes de edad avanzada con enfermedades crónicas a nivel pulmonar, cardiopatías, insuficiencia renal crónica, diabetes mellitus, hipertensión arterial, o bajo tratamiento con medicamentos inmunosupresores, son particularmente susceptibles y presentan la mayor tasa de mortalidad. México no es la excepción, los enfermos fallecidos observan hipertensión arterial (42%), diabetes mellitus (38%) e insuficiencia renal crónica (8%). La mayoría de los cuadros presentan manifestaciones leves y los síntomas respiratorios han sido sus características principales. Aunque el involucro de otros órganos, entre ellos el riñón es considerado bajo, cuando se llega a presentar representa un indicador de disfunción orgánica múltiple y gravedad de la enfermedad.³ En el campo de la Nefrología han comenzado investigaciones detalladas para definir el manejo de pacientes, ampliar el conocimiento sobre los mecanismos de daño a nivel fisiopatológico que el SARS-CoV-2 puede ocasionar en los riñones y poder comprender el desarrollo de lesión renal aguda (LRA) y las afectaciones a nivel parenquimatoso. Una condición particular ha sido la hipótesis del uso de inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina (ECA) o bloqueadores de los receptores de angiotensina (BRA), tras la propuesta de la ECA como co-receptor para la entrada viral de SARS-CoV2.⁴ El requerimiento de terapia de reemplazo renal (TRR) en LRA ha sido tema de relevancia mundial, su incidencia no está clara.⁵ Del mismo modo, ha sido necesario crear estrategias para el mejoramiento de los sistemas en salud para pacientes con diálisis peritoneal (DP) y hemodiálisis (HD); el Centro para el Control de Enfermedades (CDC) emitieron pautas provisionales para guiar el actuar médico con fines de reducir el riesgo de contagio entre el personal y los pacientes, incluyendo recomendaciones para el uso de equipo de protección personal y medidas para la atención ambulatoria. Es de gran importancia el conocimiento del comportamiento de COVID-19 en la población con inmunosupresión farmacológica y en trasplantados de riñón, donde existe mayor susceptibilidad de infección y mayor gravedad del cuadro clínico.⁶

Epidemiología de la pandemia SARS-CoV-2

La infección por SARS-CoV2 se caracteriza por su rápida diseminación, actualmente se encuentra considerada como una pandemia por la OMS.⁷ Al 21 de abril de 2020 se cuantificaban 2,554,769 casos en el mundo, 175,621 fallecidos, 669,252 recuperados y 592,248 activos, que incluían 30,435 graves. Se reportó una tasa de letalidad global del 6.8%. La mayoría de los casos corresponden a Estados Unidos de Norteamérica, con más de 3 millones de casos y el mayor número de muertes. España es el segundo país con más contagios, 204,178 casos y 21,282 muertes; seguido de Italia 183,957 casos y 24,648 muertes. Alemania 147,000 casos y 4,800 defunciones, y Francia 117,000 casos y 20,796 fallecidos. Las curvas de incidencia muestran tendencia a la estabilización en Europa y Asia, mientras que América muestra trayectoria ascendente. En México en la misma fecha se reportó un ascenso de casos y decesos, registrando 8,772 contagios, 9,653 casos sospechosos, 3,087 pacientes recuperados y 712 defunciones. Actualmente no hay ningún estado de la República Mexicana sin reporte de al menos una muerte; lo cual ha condicionado que este país se declare en fase 3 (ascenso rápido) de contingencia. El 76% de los enfermos por SARS-CoV2 en México son ambulatorios y el 24% hospitalizados. La media de edad 43 años, 58% varones.^{8,9} El SARS-CoV2 es un coronavirus con origen en los murciélagos, su genoma tiene relación cercana con una cepa de coronavirus que afecta a los murciélagos (BatCoV RaTG13), del género betacoronavirus. Se contagia por gotas aéreas de humano a humano vía fecal o contacto directo, y tiene un periodo de incubación de 14 días (promedio 5, rango: 3 a 7). Se ha reportado infección en todos los grupos etarios, incluyendo niños. Síntomas de infección en vías respiratorias superiores con rinorrea y tos productiva son poco comunes con excepción de los niños. Del 16 al 20% de los casos se clasifican como severos o críticos. Sus presentaciones clínicas más comunes son fiebre (98%), tos (76%), mialgia (18%) y fatiga (18%), se ha reportado diarrea que precede a los síntomas respiratorios. Suele haber

leucopenia (25%) y linfopenia (63%). En una serie descrita por Hang et al, todos los pacientes tenían neumonía con anomalías en la tomografía computada (áreas de consolidación bilateral, lobular y subsegmentaria) y 32% de los pacientes requirieron cuidados intensivos. Existen reportes que sugieren que las complicaciones severas son poco comunes en niños. La mortalidad en los estudios chinos es <0.5% en menores de 50 años. Del 2% de los pacientes de 50 a 59 años, 4% de 60 a 69, 8% de 70 a 79 y 16% en mayores de 80 años. La mortalidad media es del 4%. Existen diferencias entre países dependiendo de la edad, curva ascendente, método empleado del registro y de los servicios sanitarios. En España se describe una mortalidad del 67% en pacientes mayores de 80 años, 20% en el grupo de 70-79 años y 8% en el de 60-69 años.⁸ El impacto de la enfermedad por SARS-CoV2 en ERC prediálisis, aún no ha sido reportada. En un centro de Hemodiálisis en el Hospital Renmin de la Universidad de Wuhan, 37 de 230 pacientes en Hemodiálisis y 4 de 33 miembros del personal, desarrollaron infección. Un total de 7 pacientes en hemodiálisis murieron, de los cuales 6 tenían la infección. Pacientes en hemodiálisis con SARS-CoV2 tenían menos linfopenia y menores niveles de citocinas en sangre y enfermedad clínica más leve que otros pacientes con SARS-CoV2. En España, hasta el 29 de marzo, se reportaron 234 pacientes en diálisis infectados, Madrid, la comunidad con mayor número (35%), Cataluña (23%) y Valencia (10%); el promedio de edad 68 ± 15 años y 70% fueron hombres; las modalidades más usadas HD (68%), trasplantados (26%) y DP (5%), 1 caso de hemodiálisis domiciliaria. 30% de los pacientes habían tenido contacto previo directo. El periodo de incubación medio fue de 6 ± 3 días; 75% presentaron fiebre, dos tercios tenían síntomas de infección de vías respiratorias altas y un tercio disnea; 7% fueron asintomáticos, dos tercios desarrollaron neumonía y 75% linfopenia; 86% requirieron ingreso hospitalario; 6% en cuidados intensivos. Los tratamientos más utilizados fueron Hidroxicloroquina (75%) y Lopinavir - Ritonavir (47%). 44% de los pacientes recibieron 3 fármacos juntos. Han fallecido el 21% de los pacientes (44% de HD, 25% de DP y 10% de trasplantados). El desarrollo de neumonía fue predictor independiente de mortalidad, 4% se han recuperado y el resto permanecen en vigilancia. Los factores pronósticos más importantes fueron la edad, LRA, índice de SOFA, dímero D >1mcg/ml, ferritina elevada, valores altos de IL-6, Troponina I de alta sensibilidad, DHL y linfopenia.⁸

Mecanismos de daño y lesión renal aguda por SARS-CoV-2

La incidencia de LRA oscila de 0% a 5.1%, esta diferencia parece estar dada por el tipo de población analizada (ERC previa o no) y la comorbilidad.^{10,11} La mortalidad es alta, Chu KH en 2005 reportó 91.7% (33 de 36 casos).¹² El análisis del sedimento urinario en 701 pacientes con infección con COVID-19 (13% con ERC subyacente) al ingreso a hospital, 43.9% tuvieron proteinuria y 26.7% hematuria; la creatinina basal alta al ingreso tuvo un riesgo de 11.9% para desarrollar LRA y quienes desarrollaron LRA incrementaron la mortalidad hasta 4 veces; otro estudio mostro anormalidades en el 100% de los pacientes en la tomografía renal.¹³ Se sugiere que la población occidental puede tener mayor predisposición a LRA que la oriental, lo que se atribuye a la mayor expresión de ACE2 en podocitos y células tubulares proximales.¹⁴ Otro hallazgo renales son la presencia de RNA viral en orina, aunque se desconoce si este marcador pudiese tener significado clínico.¹⁵ No se ha logrado dilucidar el mecanismo por el cual se desarrolla afección renal en infección por SARS-CoV2, sin embargo, se propone lesión celular directa y el derivado por tormenta de citocinas.¹⁶

Lesión celular directa

Se han detectado en riñón a los podocitos y células de túbulo recto proximal como potenciales huéspedes de SARS-CoV-2, esto mediante detección de expresión de ACE2 y proteasa de serina transmembrana celular (TMPRSSs). El virus lleva a cabo la unión virus-célula mediante el anclaje de su proteína S (spike) con el receptor ACE2, una vez la unión es cuando la TMPRSSs se encarga de escindir a la proteína S en subunidades (S1 y S2) permitiendo la fusión a la membrana celular, se activa endocitosis mediada por clatrina y activación de cathepsina L, lo cual lleva al ingreso del virus a la célula.^{17,18} Tras el ingreso, existe una disminución en la expresión de la ECA2, ocasiona una disminución de angiotensina 1 y acúmulo de Ang II, esto condiciona una activación de la cascada de especies reactivas de oxígeno inducida por Rac1, perdiéndose la organización del citoesqueleto de actina de los podocitos, provocando esfacelamiento podocitario y de la proteinuria. La motilidad de los podocitos inducida por estrés conduce a disfunción de moléculas de hendidura y de la red de integrina causando proteinuria y disfunción

tubular.^{19,20}

Tormenta de citocinas

El daño generado tras adquirir una infección también obedece a la respuesta del huésped, manifestada con liberación de citocinas posterior al reconocimiento de los Patrones Moleculares Asociados a Patógenos (PAMPs). Estas provocan la secreción y liberación de nuevas citocinas que conducen a daño celular y orgánico. Al sobrepasar el umbral esta secreción excesiva de citocinas se produce el síndrome de liberación que conllevan una mortalidad del 20 al 30%.²¹ La presentación de antígenos virales se realiza una vez que el virus ingresa a la célula. Esta acción se lleva a cabo por células presentadoras de antígeno (células B, macrófagos y célula dendrítica) mediante el CMH I, el cual es reconocido por linfocitos T citotóxicos mediante PRRs (receptor de reconocimiento de patrones) específicamente TLR7 y TLR3, los cuales tiene la capacidad de identificar los PAMPs y activar los sensores citosólicos de RNA RIG-1/MDA5.²² Una vez que se lleva a cabo el reconocimiento de PAMPs, el NF-κB e IRF3 activan una cascada de señalización e inducen a nivel nuclear expresión de citosinas proinflamatorias dentro de las cuales encuentra IFN-1, activando este la vía JACK-STAT y en última instancia logrando la fosforilación de STAT1 y STAT2, los cuales se unen a IRF9 y forman un complejo de acción nuclear que lleva a genes estimulados por IFN (ISGs).²³ Las células presentadoras de antígenos mediante el reconocimiento de PAMPs, aumentan la secreción de IL-2 que activa linfocitos T CD4+ para su diferenciación en células Th1 y Th17.²⁴ La primera de estas mediante liberación de IFN-γ induce el reclutamiento y activación de macrófagos. Este evento se considera el disparador del síndrome de liberación de citocinas/tormenta de citocinas.²⁵ Los macrófagos activados secretan grandes cantidades de IL-6, IL10 y TNF-α, y de manera indirecta propician la liberación de IL-18, IL-8, MCP-1 e IP10. Los niveles elevados de MCP1, activan el receptor 2 de quimiocina cisteína-cisteína en los podocitos (CCR2), que induce aumento de la motilidad celular con un reordenamiento del citoesqueleto de actina e incremento de permeabilidad del podocito a la albúmina, lo que podría explicar la proteinuria y lesión renal aguda.²⁶ La respuesta inmune exacerbada tiene una actividad endotelial que explica la presencia de hipotensión, fuga capilar y coagulopatía que presentan estos pacientes.²⁷ En autopsias de pacientes infectados se detectaron grandes cantidades de carga viral en células tubulares distales e infiltrado monocitario, necrosis tubular aguda, fibrosis glomerular y nefroesclerosis. En 26 autopsias de pacientes con COVID-19 más LRA, la presencia del virus por microscopía electrónica en el epitelio tubular y en los podocitos; datos de hipoxia, anormalidades de la coagulación, posibles efectos de fármacos y rabdomiólisis. Dados los hallazgos, la excreción urinaria de RNA viral y la expresión de ECAs 2, así como de TMPRSSs en podocitos y células tubulares renales, se concluye que el riñón funciona como reservorio viral en la enfermedad por SARS-CoV-2.²⁸

Hallazgos histopatológicos renales en infecciones virales por coronavirus causantes de pandemia

SARS-CoV (Coronavirus del Síndrome Respiratorio Agudo Grave)

Estudios postmortem se han encontrado grupos de partículas de SARS-CoV2 en el citoplasma de células del epitelio tubular renal, lo que se correlaciona con la expresión de la proteína ECA 2 que funciona como receptor de superficie del SARS-CoV, se expresa en los neumocitos tipo 1 y 2, enterocitos del intestino delgado y en el borde en cepillo de la célula epitelial tubular proximal.²⁹ El estudio de microscopía de luz encontró necrosis focal con vasculitis de pequeñas venas en intersticio, asociada a presencia de linfocitos, monocitos y células plasmáticas con edema, apoptosis y proliferación de las células endoteliales.³⁰

MERS-CoV (Coronavirus del Síndrome Respiratorio de Oriente Medio)

Se observaron cambios degenerativos y regenerativos del epitelio tubular que incluyeron ectasia tubular, borramiento del borde en cepillo del epitelio tubular proximal, desprendimiento, hiperchromasia nuclear, actividad mitótica y necrosis. Los glomérulos mostraron leves cambios isquémicos, sin hiperplasia endocapilar ni extracapilar, depósitos subendoteliales, necrosis fibrinoide, cariorrexis ni microtrombos. El intersticio presentó

infiltrado inflamatorio con endarteritis en pequeños vasos. El estudio de microscopía electrónica demostró partículas virales en el citoplasma del epitelio tubular renal.^{31,32}

SARS-CoV-2 (Coronavirus 2 del Síndrome Respiratorio Agudo Grave)

La enfermedad por COVID-19, SARS-CoV y MERS-CoV tienen como órgano blanco el pulmón, sin embargo, los cambios reportados a nivel renal en una serie de 26 autopsias de pacientes son principalmente lesión tubular proximal aguda caracterizada por pérdida de borde en cepillo con degeneración vacuolar no isométrica, presencia de detritus celulares intraluminales con aplanamiento del epitelio tubular con la consecuente pseudodilatación tubular y membranas basales tubulares desnudas. Los capilares peritubulares y del ovillo glomerular presentaron congestión sin fragmentación eritrocitaria ni presencia de trombos. Se ha publicado un reporte de tres casos de pacientes que tenían evidencia múltiples infartos bilaterales cerebrales, uno presentó isquemia en miembros inferiores y en segundo y tercer dedo de la mano izquierda. Estos hallazgos se asociaron a trombocitopenia, alargamiento de tiempos de protrombina y tiempo parcial de tromboplastina, incremento de niveles de fibrinógeno y dímero-D, y presencia de anticuerpos antifosfolípidos. Aunque se sabe que la presencia de estos anticuerpos puede surgir transitoriamente en pacientes con enfermedades críticas y diversas infecciones, además asociarse con trombosis.³³ En cuatro de los 26 pacientes autopsiados que presentaron hematuria se pudo ver hemosiderina en epitelio tubular y en 3, cilindros pigmentados con altos niveles de creatina fosfoquinasa representando posiblemente rabdomiólisis. En el compartimento glomerular se identificaron trombos de fibrina segmentarios y cambios isquémicos caracterizados por membranas basales glomerulares (MBG) irregulares y acumulación de plasma en el espacio de Bowman. Los podocitos tuvieron vacuolización ocasional y desprendimiento de la MBG. En el estudio de MET se identificaron partículas virales en el citoplasma del epitelio tubular proximal renal al igual que en los podocitos, y en menor grado en el epitelio tubular distal. El endotelio de capilares glomerulares presentaron edema, aspecto espumoso y proliferación endotelial sin depósitos. El estudio de inmunofluorescencia de seis casos, mostró depósitos inespecíficos de IgG, IgM, IgA y C3. Solo tres casos, mostraron positividad granular con patrón nuclear o citoplasmático en el epitelio tubular para SARS-CoV. El reporte de Larsen et al presentaron el caso de una mujer Afroamericana de 44 años de edad quien además de los síntomas respiratorios, debutó con LRA sobreañadida a una enfermedad renal crónica previa por diabetes, el resto de paraclínicos reumatológicos, serologías y cultivos fueron negativos; requirió terapia sustitutiva y realización de biopsia en búsqueda del diagnóstico etiológico. El estudio histopatológico de 24 glomérulos, mostró en 14 esclerosis global. Los glomérulos intactos presentaron colapso del penacho con hipertrofia e hiperplasia de células epiteliales viscerales, sin evidencia de hiper celularidad endocapilar o lesiones necrosantes y expansión mesangial mínima; se estableció el diagnóstico de glomerulopatía colapsante asociada a genotipo APOL1 homocigoto para el alelo de riesgo G1. El análisis in situ de la presencia de RNA SARS-CoV-2 no mostró la evidencia de RNA viral en el tejido renal. Debido a que esta glomerulopatía es forma fulminante de daño renal en el espectro de APOL1, es considerada una forma agresiva de lesión glomerular asociada a enfermedades autoinmunes, terapias con interferón e infección por otros virus como VIH, CMV y Parvovirus.³⁴

COVID-19 y receptores de la ECA y ARA2

Li y cols en 2003 informaron que la ECA metalopeptidasa 2 es un receptor para el SARS-CoV.³⁵ Se une a la proteína S del SARS-CoV con alta afinidad. La proteína S tiene dos dominios: S1 (mayor afinidad) que determina la asociación del receptor y S2 asociado a la membrana y experimenta reordenamientos estructurales que median la fusión de la membrana.³⁶ La entrada principal de SARS-CoV2 es a través del sistema respiratorio (neumocito tipo II) donde la relación ECA 2/ECA es 1:20, en contraste con los riñones donde la relación es 1:1.³⁷

Replicación. La proteína S del SARS-CoV se une al receptor celular ECA2 que promueve la fusión de las membranas viral y celular; lo que conduce a un cambio conformacional y permite la digestión proteolítica por proteasas de la célula huésped (TMPRSS2) favoreciendo la internalización del virión, liberando el genoma de ARN de cadena positiva en el citoplasma, donde lleva a cabo su traducción. ECA y ECA 2.³⁸ La ARN polimerasa dependiente de ARN viral, es responsable de la replicación del genoma viral y la generación de ARNm subgenómicos que codifican la proteína nucleocápside (N), glicoproteínas de envoltura E (proteína de envoltura pequeña), M (proteína de membrana), proteína S y 8 proteínas de función desconocida. Las alteraciones de la proteína S son suficientes

para alterar el rango de hospedadores de varios coronavirus. Estos cambios pueden ser críticos o suficientes para la adaptación del SARS-CoV a las células humanas.³⁹ Se sugiere que la afinidad de la proteína S por ECA2 es determinante en la tasa de replicación viral y gravedad de la enfermedad. Estas adaptaciones de la proteína S son críticas para la alta afinidad con ECA2 humana y pueden contribuir a la gravedad inusual del SARS. Existen 2 formas de ECA2: una proteína transmembrana estructural con dominio extracelular que sirve como receptor para la proteína espiga del SARS-CoV-2 y una forma soluble que representa el ECA2 circulante. El análisis por PCR en tiempo real de 72 tejidos humanos demostró expresión de ARN mensajero ECA2 en parénquima bronquial, pulmonar, corazón, riñón, tracto gastrointestinal y en células de Leydig de testículos.⁴⁰

Sistema renina angiotensina aldosterona (SRAA). Este sistema regula el tono vascular y la homeostasis de líquidos y electrolitos. La renina actúa sobre el angiotensinógeno, transformándolo en Ang I, el cual, por acción de la ECA en el endotelio pulmonar, transforma la Ang I en Angiotensina II (Ang II), un octapéptido excitador simpático, con efectos en diferentes sitios (hipotálamo, bulbo, médula espinal, ganglios simpáticos y terminaciones nerviosas). La Ang II es el péptido activo de este sistema, con efectos de vasoconstricción, inflamación, oxidación y fibrosis.⁴¹ ECA2 homólogo de la ECA comparte 42% de aminoácidos, pero difieren en selectividad enzimática y cumplen dos funciones fisiológicas opuestas. ECA escinde la angiotensina I para generar Ang II, el péptido que se une y activa al receptor de angiotensina tipo 1 (rAT1) para contraer los vasos sanguíneos y elevar la presión arterial. Por el contrario, ECA2 (contra regulador) inactiva la Ang II generando angiotensina 1-7; un heptapéptido que atenúa los efectos sobre la vasoconstricción, retención de sodio y fibrosis. A pesar de que la Ang II es el sustrato primario de ECA2, también escinde la angiotensina I en angiotensina 1-9 y participa en la hidrólisis de otros péptidos. Por lo anterior se plantea que la regulación negativa de la actividad de ECA2 en los pulmones facilita la infiltración inicial de neutrófilos en respuesta a la endotoxina bacteriana y puede ocasionar acumulación de Ang II sin oposición y activación local del SRAA y con el aumento de Ang II la posibilidad de potenciar la lesión pulmonar. La Ang II regula positivamente la expresión de citoquinas inflamatorias a través de la activación del rAT1 y niveles altos de citoquinas inflamatorias han mostrado tener resultados deletéreos en pacientes con SARS-CoV2 contribuyendo al daño pulmonar en modelos experimentales.⁴² Una serie de 12 pacientes hospitalizados confirmados por COVID-19 en China se mostró elevación de niveles circulantes de Ang II de forma significativa con correlación negativa con la carga viral y lesión pulmonar. Esta observación no está clara dada la dificultad de medición, la alta variabilidad en las mediciones y las alteraciones hemodinámicas (hipotensión) asociadas a enfermedad crítica, que favorece la estimulación del SRAA.⁴³ Al unirse el SARS CoV2 con ECA2, hay disminución en la cantidad de ECA2 en las superficies celulares; si la infección y replicación viral continúan, disminuye la expresión de ECA2, produciendo aumento de niveles de Ang II y sobre activación local del SRAA, debido a la activación sin oposición de rAT1 de Ang II, con desarrollo de SARS. La desregulación de ECA2 puede además ocasionar atenuación en el cardio protección y daño miocárdico. Los IECA aumentan los niveles de Ang I y disminuyen los de Ang II, mientras que los ARA II aumentan los niveles de Ang I y Ang II. En modelos animales, las respuestas a ARA II o IECA son heterogéneas dependiendo del agente utilizado, dosificación y órgano estudiado. En general, parece que los Antagonistas de Receptores de Angiotensina (ARA) II tienden a aumentar actividad ECA2.⁴⁴ La hipertensión arterial es la afección coexistente más frecuente en los infectados por SARS-CoV2 con prevalencias de 15 a 18.6%.^{45,46} Existe la preocupación de que el tratamiento médico de afecciones coexistentes con IECA o ARA II pueda haber contribuido a resultados adversos en los infectados por SARS-CoV-2; contrariamente, se plantea la posibilidad de que la modulación del SRAA por IECA/ARA II o ECA2 recombinante, conduce a mayor expresión de ECA2 que puede ayudar a mitigar algunos de estos efectos nocivos de la Ang II. Sin embargo, actualmente no hay datos clínicos sobre la utilidad de iniciar esta terapia.⁴⁷ A pesar de estas incertidumbres teóricas sobre si la regulación farmacológica de ECA 2 puede influir en la infectividad del SARS-CoV-2, la retirada brusca de los inhibidores de SRAA en pacientes de alto riesgo puede provocar inestabilidad clínica y resultados adversos para la salud.⁴⁸ Al unirse la proteína S del SARS-CoV-2 al receptor ECA2 es digerido por TMPRSS2 lo que permite su internalización y liberación del genoma con el que se lleva a cabo la replicación viral. Durante la infección existe interferencia con la acción del SRAA de manera fisiológica secundario a la disminución de ECA2 que conlleva al incremento de Ang II y sobre activación local de SRAA causando vasoconstricción, inflamación, fibrosis y oxidación.⁴⁹

Daño renal por medicamentos utilizados en la terapia de SARS – CoV-2, no IECA.

El uso de múltiples medicamentos para el tratamiento de la infección por coronavirus conlleva riesgo de toxicidad a nivel cardiovascular y a nivel renal. En el cuadro I se describen los medicamentos que actualmente se está usando con riesgo de desarrollo de lesión renal.⁴⁹

Lopinavir - Ritonavir – Darunavir
El aclaramiento renal de lopinavir y ritonavir es insignificante, no se espera un aumento de concentración plasmática en pacientes con insuficiencia renal. Debido a que se unen ampliamente a proteínas plasmáticas, es poco probable que se eliminen significativamente por DP o HD. Los inhibidores de proteasa son conocidos por causar daño renal, el cual se manifiesta con cristaluria, leucocituria, nefritis, nefrolitiasis, nefropatía y urolitiasis. Los inhibidores de proteasa son poco solubles en orina y tienden a precipitarse en la orina con el pH fisiológico, en el caso de depleción de volumen, enfermedad renal preexistente, y otros factores. El sinergismo que provoca Ritonavir con Darunavir se asocia con aumento de Darunavir en orina hasta 13 veces mayor que en plasma. La incidencia de nefrolitiasis es baja de Ritonavir/Darunavir comparada con Ritonavir/Atazanavir. ⁵⁰
Cobicistat
Inhibe la secreción tubular renal de creatinina resultando en ligeros aumentos de creatinina sérica y disminución de la tasa estimada de filtración glomerular. Los estudios clínicos muestran que los efectos son ligeramente mayores en aquellos pacientes tratados con cobicistat vs ritonavir. ⁵¹
Remdesivir
No existe información aún sobre indicaciones en pacientes con daño renal o que condicione daño renal. Su empleo se restringe al paciente grave en el que ha demostrado reducir el período de convalecencia. ⁵¹
Azitromicina
La nefritis intersticial provocada por Azitromicina ha sido descrita en dos pacientes, es una causa potencialmente reversible. El primer caso se presentó con ERC después de un segundo episodio de nefritis intersticial aguda y el segundo caso aún continuaba en hemodiálisis 10 meses después de la aparición de la nefritis intersticial aguda. Es importante considerarla posible causa de LRA o ERC ambos en pacientes con fibrosis quística y en sujetos previamente sanos. ⁵²
Tocilizumab
No se requiere ajuste de dosis en pacientes con ERC leve o moderada. Tocilizumab no ha sido estudiado en pacientes con insuficiencia renal grave. La función renal debe ser estrechamente vigilada en estos pacientes. ⁵³
Cloroquina/Hidroxiclороquina
No existe evidencia clínica en la administración para manejo de malaria. Sin embargo, durante un uso prolongado, que no sea en caso de malaria, se pueden observar casos de toxicidad renal. Existen algunas complicaciones con su uso, Thorogood et al, observaron anemia aguda megaloblástica, dermatitis exfoliativa y pancitopenia sintomática. La toxicidad renal por medicamentos para tratar malaria se considera poco común. ⁵⁴

Tabla 1.- Medicamentos relacionados con afección renal, inmersos en el tratamiento de la infección por COVID-19.

COVID 19 y lesión renal aguda con requerimiento de terapia de remplazo renal

La LRA es una importante complicación en pacientes ingresados en el hospital (10-15% de todas las hospitalizaciones) y en pacientes en unidad de cuidados, donde su prevalencia a veces puede exceder el 50%.^{55,56} En el estudio de Yichun Cheng incluyó 710 pacientes, de 63 años y 52.7% hombres, en los pacientes que ingresaron con valor de creatinina alta (110 pacientes, 15%), la incidencia de LRA fue de 9.1%, episodio que se presentó a 7 días de su admisión. La LRA se asoció con incremento en mortalidad (RR 4.92, IC 95% [IC 95%] 2.61-9.25),^{57,58} Existen diversas hipótesis sobre el mecanismo asociado a LRA; se ha propuesto un efecto citopático del virus a las células del riñón por lo que podría existir un daño celular directo, la entrada del virus a través de la enzima dipeptidil peptidasa 4 y de la ECA la cual se encuentra hasta 100 veces mayor expresada en el riñón comparado con el pulmón. Se ha postulado daño renal asociado a tormenta de citoquinas, hipoxia, shock y rabiomólisis; aunque histológicamente no se ha demostrado, existe la teoría de depósito de complejos inmunes y aunque la mayor parte de los medicamentos actualmente utilizados para la infección tienen metabolismo hepático, la excreción se lleva a cabo de forma renal.^{59,60} En relación con la necesidad de terapia de remplazo renal, generalmente afecta 5% de pacientes en cuidados intensivos. La interrogante que surge en esta pandemia es si la LRA debe ser tratada de forma distinta en el entorno agudo; y haciendo referencia a la tormenta de citoquinas que contribuye a la gravedad de la enfermedad en COVID-19, entonces, en teoría, la separación convectiva puede ser superior para la eliminación de grandes citoquinas de tamaño, en comparación con las modalidades basadas en difusión.⁶¹ Sin embargo, la terapia de remplazo renal lento continuo o diálisis lenta de baja eficacia deben de ser reservado para pacientes muy inestables. Así mismo se debe de hacer un esfuerzo por optimizar las otras alternativas de remplazo renal como la hemodiálisis intermitente de menor duración y en el caso de terapias lentas continuas algunas publicaciones sugieren dosis más altas a las convencionales (40 a 50 ml/kg/hora) con el fin de restringir el tiempo y optimizar los recursos.⁶²

Terapias de sustitución de la función renal en SARS-CoV2 en pacientes en enfermedad renal crónica avanzada

No existe un dato concreto del impacto del COVID-19 en ERC, pero si tomamos en cuenta la presencia de comorbilidades, alrededor del 65% de los pacientes renales presentarán al menos una, por lo que la infección por COVID-19 en ellos, representa una amenaza latente. Los pacientes en diálisis crónica necesitan transportarse a sus unidades y es inevitable el aglomeramiento cerrado en hemodiálisis. Existe solo un reporte de seguimiento de un centro hemodiálisis en Wuhan, en 230 pacientes y 33 miembros del personal, observados durante el periodo del 14 de enero de 2020 al 17 de febrero de 2020, quienes implementaron medidas de prevención al detectar el primer caso en su unidad, encontraron 37 casos (16.09%), 7 eventos de mortalidad (no atribuidas directamente a neumonía por COVID-19, sino a eventos cardiovasculares), y la infección fue del 12% del personal médico, sin mortalidad. Llama la atención que en dicho estudio la incidencia de hallazgos tomográficos en el 100% de los pacientes en hemodiálisis confirmados con COVID-19; pero sólo mostraron síntomas ocho: 4 (11%) fiebre, 3 (8%) fatiga, 1 (3%) tos, dolor torácico o náusea. Recientemente se publicó un estudio unicéntrico en un hospital de referencia en Wuhan que incluyó 701 pacientes hospitalizados por COVID-19, todos con datos de severidad, reportando que el 44% de los pacientes presentó proteinuria y 26.7% hematuria en el momento de su admisión, así como elevación de azoados respecto a creatinina basal entre el 14-15% de los pacientes. Pese a la escasa evidencia sobre el involucro renal en la enfermedad COVID-19, los estudios indican clara asociación entre daño renal agudo y crónico con aumento en la mortalidad.⁶³

Tratamiento Extracorpóreos (Terapias Lentas Continuas)

Han sido aplicadas exitosamente en el tratamiento del SARS, MERS y Sepsis. La hemofiltración de altos volúmenes mejoran las escalas de evaluación de falla orgánica múltiple al séptimo día de tratamiento en pacientes con sepsis.⁶⁴ Cuatro diferentes aproximaciones pueden ser usadas para la remoción de citocinas: hemoperfusión directa usando absorbentes macroporosos neutros, adsorción de plasma sobre una resina después de la separación del plasma de la sangre total; terapias con filtros de fibra hueca con propiedades adsorptivas y altas dosis de terapia

lenta continua con membranas de alto y medio cribado (cut off).⁶⁵

Hemodiálisis

Se requiere educación para los trabajadores de la salud y para los pacientes. Al principio, tanto las sociedades de nefrología de China como los CDC en USA recomendaban que el paciente sospechoso y confirmado con COVID-19 no debía dializarse en un ambiente ambulatorio, a menos que un cuarto aislado preferiblemente en un hospital. Ahora la recomendación es que el paciente sospechoso sin datos de severidad puede ser dializado en su unidad de origen (ambulatoria u hospitalaria) en área aislada, sin modificaciones a la prescripción ordinaria, si no están disponibles puede ser colocados en una esquina al final de la fila de estaciones de HD y al final de la corriente de aire. El paciente confirmado puede programarse en el último turno, en aislado con otros pacientes positivos.⁶⁶

Trasplante renal e infección por coronavirus (SARS COVID-19)

Desde el inicio de la pandemia se han pocos casos de COVID-19 en receptores de trasplante renal. Un hospital de Wuhan reportó 5 pacientes receptores de trasplante renal con edad promedio 45 años, todos presentaron fiebre, tos, linfopenia y aumento de proteína C reactiva, recibieron oseltamivir y 3 pacientes cefixima e inmunoglobulina intravenosa. La inmunosupresión fue orientada de acuerdo a la severidad de la enfermedad, en todos se suspendió temporalmente ácido micofenólico y se disminuyó dosis de tacrolimus y corticoide. Ninguno requirió ventilación mecánica.⁶⁷ Un reporte Español enfatizó que los receptores de riñón pueden presentar características clínicas atípicas (diarrea, opacidad unilateral en radiografía de tórax, trastorno hidroelectrolítico) y días después fiebre, tos y disnea; señalaron tratamiento con lopinavir/ritonavir, meropenem, hidroxiclороquina y la suspensión de tacrolimus. El paciente progresó a ventilación mecánica y al momento del reporte seguía en esta condición.⁶⁸ En Italia reportaron 2 receptores de donador fallecido con infección por SARS CoV-2 uno falleció y otro mejoró con tratamiento a base de lopinavir/ritonavir, hidroxiclороquina y colchicina (por incremento en valor de IL-6).⁶⁹ La presentación clínica de la enfermedad coronavirus 19 no difiere de la presentación en otros pacientes sin inmunosupresión crónica. Se sugiere buscar linfopenia, neutrofilia e incremento en proteína C reactiva. No existe uniformidad en los tratamientos, pero el uso de esteroides a dosis bajas e inmunoglobulina intravenosa reporta mejores desenlaces.⁷⁰ La reducción o suspensión del inmunosupresor deberá realizarse de acuerdo con la gravedad de la enfermedad, debido a que la inmunidad por linfocitos T se encuentra disminuida. El ajuste de medicamentos debe proteger al injerto de un episodio de rechazo, pero a la vez permitir la inmunidad en el paciente infectado. La respuesta fisiopatológica por COVID-19 a nivel pulmonar ha observado daño alveolar difuso, exudados, descamación de neumocitos y membranas hialinas, como respuesta a la sobre reactividad de linfocitos T, por lo tanto la inmunosupresión crónica en pacientes con trasplante renal supone una respuesta disminuida al SARS CoV-2. Tacrolimus y CsA reducen la producción de IL-2, indispensable para la regulación y proliferación de linfocitos T. Los pacientes con trasplante renal serían más susceptibles a infección por SARS CoV2 y la presentación pudiera ser atípica o el daño pulmonar menor.⁷¹ El mantenimiento de dosis bajas de tacrolimus puede ser adecuado en el contexto fisiopatológico de mantener una respuesta disminuída por linfocitos T, sobre todo en etapas leves de la enfermedad. En casos severos, se sugiere reducir la inflamación con cloroquina, tocilizumab o disminuir citocinas inflamatorias mediante la adsorción a través de terapia lenta continua.⁷²

Personal de Salud en la atención del enfermo renal en SARS-CoV-2

Los casos confirmados por una transmisibilidad elevada, aunado a la alta mortalidad asociada a pacientes vulnerables infectados por COVID-19 a nivel mundial, ha saturado los sistemas de salud imponiendo jornadas de trabajo extenuante, así como sobrecarga física y emocional al personal de salud, en donde se engloban los servicios de nefrología por parte de médicos y enfermeras especializados; viviéndose momentos de incertidumbre debido a falta del equipo necesario de protección personal, cifras estadísticas inconclusas, agresiones por parte de la población general, distanciamiento social y familiar. Debido a que los médicos y enfermeras están en contacto directo con este tipo de pacientes, es necesario realizar planes de protección personal en las diferentes áreas nefrológicas.^{73,74}

Conclusiones

El riñón no ha quedado excluido de la pandemia por el SARS-CoV-2, es un órgano mayormente afectado en presencia de cuadro clínico grave. Los pacientes con trasplante renal e infección por coronavirus desarrollan sintomatología parecida a la población general. No existe tratamiento etológico hasta el momento, por lo que es necesario contar con alternativas de prevención del daño y terapias futuras que funcionen como protectores del riñón, mejorar la eficacia de las terapias lentas y mantenerse informado de los avances quimioterapéuticos.

Bibliografía

1. Singhal T. A review of coronavirus disease-2019 (COVID-19). *Indian J Pediatr* 2020;87(4):281-286.
2. De Francisco AL; JL Pérez Canga. Coronavirus y riñón. *Coronavirus y riñón. Nefrología al día. Hospital Universitario Valdecilla. Santander, España. 24 de marzo de 2020.* <https://www.nefrologiaaldia.org/es-articulo-coronavirus-rinon-287>
3. Naicker S., Yang C., Hwang S., Liu B., Chen J., Jha V., The novel coronavirus 2019 epidemic and kidneys. *Kidney International*. 2020;97:824-828.
4. Patel A., Verma A., COVID-19 and Angiotensin-Converting Enzyme Inhibitors and Angiotensin Receptor Blockers. What Is the Evidence? *JAMA*. 24 de Marzo, 2020. doi:10.1001/jama.2020.4812
5. Ronco, C., Reis, T. Kidney involvement in COVID-19 and rationale for extracorporeal therapies. *Nat Rev Nephrol* 2020;16:308-310.
6. Fishman J, Grossi P. Novel Coronavirus-19 (COVID-19) in the Immunocompromised transplant recipient. *Am J Transplant* 2020;20:1-3.
7. Shen C, Wang Z, Zhao F, Yang Y, Li J, Yuan J; et al; Treatment of 5 Critically Ill Patients with COVID-19 with Convalescent Plasma, *JAMA* 2020;323(16):1582-1589.
8. De Francisco A., Pérez J., Coronavirus y Riñón. Últimas Novedades 1 de Abril 2020. *Nefrología al día. Hospital Universitario Valdecilla, Santander, España.* <https://www.nefrologiaaldia.org/es-articulo-coronavirus-rinon-ultimas-novedades-27-03-2020-289>
9. Comunicado Técnico Diario Nuevo Coronavirus en el Mundo (COVID-19) 05/04/2020. México. <https://www.gob.mx/coronavirus>
10. Wang D, Hu B, Hu C, Zhu F, Liu X. Zhang J; et al. Clinical Characteristics of 138 Hospitalized Patients With 2019 Novel Coronavirus–Infected Pneumonia in Wuhan, China. *JAMA* 2020;323(11):1061-1069.
11. Guan W, Ni Z, Hu Y, Liang W, Ou C, He J; et al., Clinical Characteristics of Coronavirus Disease 2019 in China. *N Engl J Med*. 2020;382(18):1708-1720.
12. Chu K, Tsang W, Tang C, Lam M, Lai F, To K; et al. Acute Renal Impairment in coronavirus-associated severe acute respiratory syndrome. *Kidney International* 2005;67(2):698-705.
13. Li Z, Ming W, Yao J, Guo J, Liao X, Song S; et al. Caution on Kidney Dysfunctions of COVID-19 Patients. medRxiv. 27 de Marzo 2020. <https://doi.org/10.1101/2020.02.08.20021212>.
14. Pan X, Xu D, Zhang H, Zhou W, Wang L, Cui X. Identification of a potential mechanism of acute kidney injury during the COVID-19 outbreak: a study based on single-cell transcriptome analysis, *Intensive Care Med* 2020;46:1141-1116.
15. The team of Zhong Nanshan responded that the isolation of SARS-CoV-2 from urine remind us to pay more attention to the cleaning of individuals and families. *Guangzhou Daily. China* 22 de Febrero, 2020.

16. Chousterman B, Swirski F, Weber G, Cytokine storm and sepsis disease pathogenesis. *Semin Immunopathol* 2017; 39(5):517-528.
17. Andersen K, Rambaut A, Lipkin W, Holmes E, Garry R. The proximal origin of SARS-CoV-2. *Nat Med* 2020;26:450-452
18. Walls A, Park Y, Tortorici M, Wall A, McGuire A, Veesler D. Structure, function and antigenicity of the SARS-CoV-2 spike glycoprotein. *Cell* 2020;181(2):281-292.
19. Vaduganathan M, Vardeny O, Michel T, McMurray J, Pfeffer M, Solomon S. Renin-Angiotensin-Aldosterone System Inhibitors in Patients with Covid-19. *N Engl J Med* 2020;382:1653-1659.
20. Nagata M. Podocyte injury and its consequences, *Kidney International* 2016;89(6):1221-1230.
21. Schulert G, Grom A. Pathogenesis of Macrophage Activation Syndrome and Potential for Cytokine Directed Therapies. *Annu Rev Med* 2015;66:145-159.
22. Reikine S, Nguyen J, Modis Y. Pattern recognition and signaling mechanisms of RIG-I and MDA5. *Frontiers in immunology* 2014;5:342.
23. Zhuang Q, Lakkis F, Dendritic cells and innate immunity in kidney transplantation, *Kidn Intl* 2015;87(4):712-718.
24. Shimabukuro A, Gödel P, Subklewe M, Stemmler H, Schlaak M, Kochanek M; et al. Cytokine release syndrome. *J Immunotherap Cancer* 2018;6(1):1-14.
25. Lee E, Chung C, Khoury C, Yeo T, Pyagay P, Wang A; et al. The monocyte chemoattractant protein-1/CCR2 loop, inducible by TGF increases podocyte motility and albumin permeability. *Am J Physiol Renal Physiol* 2009;297(1):F85-F94.
26. Eakachai Prompetchara. Immune responses in COVID-19 and potential vaccines: Lessons learned from SARS and MERS epidemic. *APJAI*. 2020. DOI: 10.12932/AP-200220-0772.
27. Channappanavar R, Perlman S, Pathogenic human coronavirus infections: causes and consequences of cytokine storm and immunopathology, *Semin Immunopathol* 2017;39:529-539.
28. Su H, Yang M, Wan C, Yi LX, Tang F, Zhu HY; et al. Renal histopathological analysis of 26 postmortem findings of patients with COVID-19 in China. *Kidn Int* 2020;98:219-22.
29. Pacciarini F, Ghezzi S, Canducci F, Sims A, Sampaolo M, Ferioli E; et al Persistent replication of severe acute respiratory syndrome Coronavirus in Human tubular kidney cells selects for adaptive mutations in the membrane protein. *J Virol* 2008;82:5137-5144.
30. Ding Y, Wang H, Shen H, Li Z, Geng J, Han H, The clinical pathology of severe acute respiratory syndrome (SARS): a report from China. *J Pathol* 2003;200:282-289.
31. Alsaas K, Hajeer A, Al Balwi M, Al Moaiqel M, Al Oudah N, Al Ajlan A; et al Histopathology of Middle East respiratory syndrome coronavirus (MERS-CoV) infection -clinicopathological and ultrastructural study. *Histopathol* 2018;72:516-524
32. Wang H, Du S, Yue X, Chen C. Review and prospect of pathological features of Corona Virus Disease. *J Forensic Med* 2020;36:16-20.
33. Zhang Y, Xiao M, Zhang S, Xia P, Cao W, Kiang W; et al. Coagulopathy and Antiphospholipid Antibodies in Patients with Covid-19. *N Engl J Med* 2020; 382:e38.
34. Bavishi, C, Maddox T, Messerli F, Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) Infection and Renin Angiotensin System Blockers. *JAMA Cardiology*. 3 de Abril 2020.
35. Hofmann H, Pöhlmann S. Cellular entry of the SARS coronavirus. *Trends Microbiol* 2004;12:466-472.

36. Li W, Zhang C, Sui J, Kuhn J, Moore M, Luo S; et al., Receptor and viral determinants of SARS-coronavirus adaptation to human ACE2. *EMBO journal* 2005;24:1634-1643.
37. Li W, Moore M, Vasilieva N, Sui J, Wong S, Berne M; et al. Angiotensin-converting enzyme 2 is a functional receptor for the SARS coronavirus. *Nature* 2003;426(6965):450-454.
38. Wu D, Tu C, Xin C, Xuan H, Meng Q, Liu Y; et al. Civets are equally susceptible to experimental infection by two different severe acute respiratory syndrome coronavirus isolates. *J Virol* 2005;79:2620-2625.
39. Khan A, Benthin C, Zeno B, Albertson T, Boyd J, Christie J; et al. A pilot clinical trial of recombinant human angiotensin-converting enzyme 2 in acute respiratory distress syndrome. *Crit Care* 2017;21(1):234.
40. Liu Y, Yang Y, Zhang C, Huang F, Wang F, Yuan J; et al. Clinical and biochemical indexes from 2019-nCoV infected patients linked to viral loads and lung injury. *Sci China Life Sci* 2020;63:364-374.
41. South A, Tomlinson L, Edmonston D, Hiremath S, Aparks M; et al, Controversies of renin-angiotensin system inhibition during the COVID-19 pandemic. *Nat Rev Nephrol* 2020;16:305-307.
42. Sparks M, South A, Welling P, Luther J, Cohen J, Byrd JB; et al. Sound Science before Quick Judgement Regarding RAS Blockade in COVID-19. *Clin J Am Soc Nephrol* 2020;15:714-716.
43. Malha L, Mueller F, Pecker M, Mann S, August P, Feig P. COVID-19 and the Renin-Angiotensin System. *Kidn Int Rep* 2020;5:563-565.
44. Tignanelli C, Ingraham N, Sparks M, Reilkoff R, Bezdicek T, Benson B; et al, Antihypertensive drugs and risk of COVID-19? *The Lancet Respiratory Medicine* 2020;8:e28.
45. Sanders J, Monogue M, Jodlowski T, Cutrell J. Pharmacologic Treatments for Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) A Review. *JAMA* 2020;323:1824-1836.
46. Soto K, Campos P, Manso R, Antunes A, Morello J, Perazella M, Severe Acute Kidney Injury and Double Tubulopathy Due to Dual Toxicity Caused by Combination Antiretroviral Therapy. *Kidn Int Rep* 2019;4:494-499.
47. Crutchley R, Guduru R, Cheng A. Evaluating the role of atazanavir/cobicistat and darunavir/cobicistat fixed-dose combinations for the treatment of HIV-1 infection. *HIV AIDS* 2016;8:47-65.
48. Persico C, Rocchi A, Edefonti A, Milani G, Mazzoni M, Fossali E. The acute interstitial nephritis induced by azithromycin. *NDT Plus* 2011;4:218.
49. Ficha técnica Roactemra 162 mg solución inyectable en jeringa precargada. EMA/686079/2018 2018 oct.
50. Wiwanitkit V. Antimalarial drug and renal toxicity. *J Nephropharmacol* 2015;5:11-12.
51. Ronco C, Bellomo R, Kellum J. Acute kidney injury. *The Lancet* 2019;394:1949-1964.
52. Al-Jaghbeer M, Dealmeida D, Bilderback A, Ambrosino R, Kellum J. Clinical decision support for in-hospital AKI. *J Am Soc Nephrol* 2018;29:654-660.
53. Hoste E, Bagshaw S, Bellomo R, Cely C, Colman R, Cruz D; et al. Epidemiology of acute kidney injury in critically ill patients: the multinational AKI-EPI study. *Intens Care Med* 2015;41:1411-1423.
54. Cheng Y, Luo R, Wang K, Zhang M, Wang Z, Dong L; et al. Kidney impairment is associated with in-hospital death of COVID-19 patients. *Kidn Int* 2020;97:829-838.
55. Chen T, Wu D, Chen H, Yan W, Yang D, Chen G; et al. Clinical characteristics of 113 deceased patients with coronavirus disease 2019. *Brith Med J* 2020;368:m1091.
56. Rismanbaf A, Zatei S, Liver and Kidney Injuries in COVID-19 and Their Effects on Drug Therapy. *Arch Acad Em Med* 2020;8:e17.

57. Kupferschmidt K, Cohen J. Race to find COVID-19 treatments accelerates. *Science* 2020;367(6485):1412-1413.
58. Honore P, Hoste E, Molnár Z, Jacobs R, Joannes-Boyau O, Malbrain M; et al. Cytokine removal in human septic shock: Where are we and where are we going? *Ann Intensive Care* 2019;9(56):1-13.
59. Tsang K, Ho P, Ooi G, Yee W, Wang T, Chan M; et al. A cluster of cases of severe acute respiratory syndrome in Hong Kong. *N Engl J Med* 2003;348:1977-1985.
60. Chen N, Zhou M, Dong X, Qu J, Gong F, Han Y; et al. Epidemiological and clinical characteristics of 99 cases of 2019 novel coronavirus pneumonia in Wuhan, China: a descriptive study. *Lancet* 2020;395(10223):507-513.
61. Zhu N, Zhang D, Wang W, Li X, Yang B, Song J; et al. A novel coronavirus from patients with pneumonia in China 2019. *N Engl J Med* 2020;382:727-733.
62. Ma Y, Diao B, Lv X, Zhu J, Liang W, Liu L; et al. 2019 Novel coronavirus disease in hemodialysis (HD) patients: report from one HD center in Wuhan, China. 27 de Febrero 2020. <https://www.medrxiv.org/content/10.1101/2020.02.24.20027201v2>.
63. Perico L., Benigni A., Remuzzi G., Should COVID-19 Concern nephrologists? Why and to what extent? The emerging impasse of angiotensin blockade. *Nephron Clin Pract* 2020;144:213-221.
64. Center for Disease Control and Prevention. Frequently asked questions and answers: Coronavirus Disease- 2019 (COVID-19) and children. <https://www.cdc.gov/coronavirus/2019-ncov/specific-groups/childrenfaq.html> Accesado 2 de Marzo, 2020.
65. Zhang H, Chen Y, Yuan Q, Xia Q, Zeng X, Peng J; et al. Identification of Kidney Transplant Recipients with Coronavirus Disease 2019. *Eur Urol* 2020;77:742-747.
66. Guillen E, Pineiro G, Revuelta I, Rodríguez D, Bodro M, Moreno A; et al. Case report of COVID-19 in a kidney transplant recipient: Does immunosuppression alter the clinical presentation? *Am J Transpl* 2020;20:1875-1878.
67. Zhu L, Xu X, Ma K, Yang J, Guan H, Chen S; et al. Successful recovery of COVID-19 pneumonia in a renal transplant recipient with long-term immunosuppression. *Am J Transpl* 2020;20:1859-1863.
68. Romanelli A, Mascolo S. Immunosuppression drug-related and clinical manifestation of Coronavirus disease 2019: a therapeutical hypothesis. *Am J Transpl* 2020;20:1947-1948.
69. Fishman J. Grossi P. Novel coronavirus-19 (COVID-19) in the immunocompromised transplant recipient. *Am J Transpl* 2020;20:1765-1767.
70. López M, García J, Pacheco R, Escamilla R, Villanueva M. La influenza A/H1N1 2009. Una crónica de la primera pandemia del siglo XXI. *Revista digital Universitaria* 2010;11:3-15.
71. Unidad de Salud Mental y Uso de Sustancias, y el Departamento de Preparativos para Situaciones de Emergencias y Socorro en Casos de Desastres. 2016. Guía técnica de salud mental en situaciones de desastres y emergencias. 08 abril 2020. Organización Mundial de la Salud.
72. https://www.who.int/mental_health/publications/guide_mental_health_disasters/es/
73. Takashi Ito. Manual para la protección y cuidado de la salud mental en situaciones de emergencias y desastres. Chile: Subsecretarías de Salud y de Redes Asistenciales del Ministerio de Salud de Chile. 2012
74. Willicombe M, Thomas D, McAdoo S, COVID-19 and Calcineurin Inhibitors: Should They Get Left Out in the Storm? *J Am Soc Nephrol* 2020;31:1145-1146.