

UNIVERSIDAD DE SAN CARLOS DE GUATEMALA

FACULTAD DE CIENCIAS MÉDICAS

**COMPLICACIONES RENALES EN EL PACIENTE ADULTO CON
DIAGNÓSTICO DE COVID-19 EN ESTADIO MODERADO Y SEVERO**

MONOGRAFÍA

Presentada a la honorable Junta Directiva de la Facultad de Ciencias Médicas
de la Universidad de San Carlos de Guatemala

Diego Alexander Quiroa Rohr

Edwin Ariel Mayen

Médico y Cirujano

Guatemala, septiembre 2022



USAC
TRICENTENARIO
1843-2023

**COORDINACIÓN DE TRABAJOS DE GRADUACIÓN
-COTRAG-**



El infrascrito Decano y la Coordinadora de la Coordinación de Trabajos de Graduación -COTRAG-, de la **Facultad de Ciencias Médicas de la Universidad de San Carlos de Guatemala**, hacen constar que los estudiantes:

- | | | |
|--------------------------------|-----------|---------------|
| 1. DIEGO ALEXANDER QUIROA ROHR | 201110173 | 2130476830101 |
| 2. EDWIN ARIEL MAYEN | 201010375 | 1993809450111 |

Cumplieron con los requisitos solicitados por esta Facultad, previo a optar al título de Médico y Cirujano en el grado de licenciatura, habiendo presentado el trabajo de graduación, en modalidad de monografía titulada:

**COMPLICACIONES RENALES EN EL PACIENTE ADULTO CON
DIAGNÓSTICO DE COVID-19 EN ESTADIO MODERADO Y SEVERO**

Trabajo asesorado por el Dr. Gamaliel Alejandro Velásquez Orozco y, revisado por la Dra. Vivian Karina Linares Leal, quienes avalan y firman conformes. Por lo anterior, se emite, firma y sella la presente:

ORDEN DE IMPRESIÓN

En la Ciudad de Guatemala, el nueve de septiembre del año dos mil veintidós






**COORDINACIÓN DE TRABAJOS
DE GRADUACIÓN
-COTRAG-**

Dra. Magca Francisca Velásquez Tohom
Coordinadora





DECANO

**Dr. Jorge Fernando Orellana Oliva. PhD
Decano**



USAC
TRICENTENARIA
Ministerio de Educación Superior

**COORDINACIÓN DE TRABAJOS DE GRADUACIÓN
-COTRAG-**



La infrascrita Coordinadora de la COTRAG de la Facultad de Ciencias Médicas, de la Universidad de San Carlos de Guatemala, HACE CONSTAR que los estudiantes:

1. DIEGO ALEXANDER QUIROA ROHR 201110173 2130476830101
2. EDWIN ARIEL MAYEN 201010375 1993809450111

Presentaron el trabajo de graduación en modalidad de monografía, titulada:

**COMPLICACIONES RENALES EN EL PACIENTE ADULTO CON
DIAGNÓSTICO DE COVID-19 EN ESTADIO MODERADO Y SEVERO**

La cuál ha sido revisado y aprobado por la Dra. María Estela del Rosario Vásquez Alfaro, profesora de la COTRAG y, al establecer que cumple con los requisitos solicitados, se les **AUTORIZA** continuar con los trámites correspondientes para someterse al Examen General Público. Dado en la Ciudad de Guatemala, el nueve de septiembre del año dos mil veintidós.

"ID Y ENSEÑAD A TODOS"

Dra. Magda Francisca Velásquez Tohom
Coordinadora





Guatemala, 9 de septiembre del 2022

Doctora
Magda Francisca Velásquez Tohom
Coordinadora de la COTRAG
Presente

Le informamos que nosotros:

1. DIEGO ALEXANDER QUIROA ROHR
2. EDWIN ARIEL MAYEN

Presentamos el trabajo de graduación titulado:

**COMPLICACIONES RENALES EN EL PACIENTE ADULTO CON
DIAGNÓSTICO DE COVID-19 EN ESTADIO MODERADO Y SEVERO**

Del cual la asesora, co-asesor y la revisora se responsabilizan de la metodología, confiabilidad y validez de los datos, así como de los resultados obtenidos y de la pertinencia de las conclusiones y recomendaciones propuestas.

FIRMAS Y SELLOS PROFESIONALES

Asesor:
Dr. Gamaliel Alejandro Velásquez Orozco

Revisora:
Dra. Vivian Karina Linares Leal

Registro de personal: 960539

Dr. Gamaliel A. Velásquez O
MSc. en Medicina Interna
Colegiado No. 20,387

Dra. Vivian Karina Linares Leal MSc.
Medicina Interna
Col. # 7581



RESPONSABILIDAD DEL TRABAJO DE GRADUACIÓN

El autor o autores es o son los únicos responsables de la originalidad, validez científica, de los conceptos y de las opiniones expresadas en el contenido del trabajo de graduación. Su aprobación en ningún momento o de manera alguna implica responsabilidad para la Coordinación de Trabajos de Graduación - COTRAG-, la Facultad de Ciencias Médicas y para la Universidad de San Carlos de Guatemala -USAC-. Si se llegara a determinar y comprobar que se incurrió en el delito de plagio u otro tipo de fraude, el trabajo de graduación será anulado y el autor o autores deberá o deberán someterse a las medidas legales y disciplinarias correspondientes, tanto de la Facultad, de la Universidad y otras instancias competentes involucradas.

ACTO QUE DEDICAMOS

A Dios, nuestro creador, por habernos dado las capacidades y habilidades para llegar a nuestra meta universitaria. A nuestros padres, quienes siempre han estado cuando los hemos necesitado, en los buenos y malos momentos. Este logro también es de ustedes, por ser nuestra principal motivación y fuerza para seguir adelante, por todo el esfuerzo que han hecho para darnos la oportunidad de cumplir nuestro sueño. A nuestros hermanos y hermanas, quienes nos han apoyado y ayudado en los momentos de dificultad en la carrera. A todos aquellos seres queridos que ya no están con nosotros pero que siempre estuvieron para darnos ánimos y creyeron en nuestras capacidades. A nuestros catedráticos, que nos brindaron su apoyo desde el inicio hasta el final de la carrera, por compartir su tiempo y conocimientos con cada uno de nosotros. A los amigos que conocimos durante la carrera y que se convirtieron en familia.

Diego Alexander Quiroa Rohr

Edwin Ariel Mayen

AGRADECIMIENTOS

A Dios, por la fuerza y capacidades dadas a cada uno de nosotros para luchar día a día ante las adversidades.

A nuestras familias, especialmente por los miembros que ya no están, por ser nuestro soporte incondicional siempre y por ser los primeros en creer y apoyarnos en nuestro sueño. Gracias por el sacrificio hecho y darnos la oportunidad de estudiar y alcanzar nuestra meta.

A los amigos y compañeros de estudio que se convirtieron en familia, gracias por el apoyo incondicional, por los buenos y malos momentos vividos, que ahora son anécdotas que siempre recordaremos.

A la Facultad de Ciencias Médicas y a la Universidad de San Carlos de Guatemala, por permitirnos la oportunidad de formarnos como profesionales.

Diego Alexander Quiroa Rohr

Edwin Ariel Mayen

ÍNDICE

Prólogo	
Introducción	i
Objetivos	iv
Métodos y técnicas	v
Contenido temático	
Capítulo 1. Presentación clínica del COVID-19 moderado y severo en el paciente adulto.....	1
Capítulo 2. Mecanismos fisiopatológicos renales que presenta el paciente adulto con diagnóstico de COVID-19 en estado moderado y severo	14
Capítulo 3. Condiciones clínicas renales desfavorables que presentan los pacientes adultos con diagnósticos de COVID-19 en estadios moderados y severos	31
Capítulo 4. Análisis.....	42
Conclusiones	45
Recomendaciones	47
Referencias bibliográficas	49
Anexos	57

PRÓLOGO

La presente monografía describe las complicaciones renales en el paciente adulto con diagnóstico de COVID-19 en estadio moderado y severo. A medida que aumentan los casos de infección por la enfermedad COVID-19 se ha informado de varios casos de insuficiencia renal. Actualmente, el mecanismo exacto de la afectación renal en pacientes con COVID-19 no está claro; aunque se han postulado varios mecanismos, incluido el daño del tejido renal inducido por el virus y la sepsis debida al Síndrome de Tormenta de Citocinas. Por lo tanto, proporcionamos en esta obra información basada en literatura actualizada en el manejo de esta patología.

Este trabajo consta de tres capítulos. En el primero se describe la presentación clínica del COVID-19 moderado y severo; se abordan los aspectos de epidemiología, fisiopatología, manifestaciones clínicas y métodos diagnósticos. En el segundo se brinda información actualizada de los mecanismos fisiopatológicos renales que presenta el paciente adulto con diagnóstico de COVID-19. El capítulo 3 se refiere a las condiciones clínicas renales desfavorables que presentan los pacientes, los factores de riesgo para desarrollar insuficiencia renal aguda en el paciente hospitalizado.

La presente monografía pretende enriquecer el conocimiento sobre el tema y motivar futuras investigaciones, específicamente donde las condiciones renales empeoran debido a la aparición de insuficiencia renal aguda.

Gamaliel Velasquez

INTRODUCCIÓN

En diciembre de 2019 fue reconocido un nuevo coronavirus llamado Coronavirus tipo 2, causante del Síndrome Respiratorio Agudo Severo (SARS-CoV2), causante de la enfermedad denominada coronavirus 2019 (*COVID-19*) y se documentó en 27 pacientes con neumonía de origen desconocido en Wuhan, Hubei China,¹ el SARS-CoV2 es un virus que está en cercana relación con el causante de Síndrome Respiratorio Agudo Severo (*SARS*) que apareció en 2002 y 2003, y con el Síndrome Respiratorio del Medio Oriente (*MERS*) en 2012.²

La enfermedad por *COVID-19* representó en el mundo entero un reto para los sistemas de salud y llegó a saturar los servicios hospitalarios con pacientes con neumonía severa; además de presentarse como una enfermedad respiratoria se identificó que el *COVID-19* causa daños gastrointestinales, renales y neurológicos, entre otros.

La enfermedad por *COVID-19* tiene bases fundamentales que definen su fisiopatología: infección pulmonar con alveolitis, daño endotelial generalizado con presencia de microtrombos, hipercoagulabilidad con fenómenos tromboembólicos, respuesta hiperinflamatoria citocínica en algunos casos extremos y lesión renal por múltiples causas, que puede relacionarse con agresión directa del virus o por las consecuencias de la hiperinflamación y daño vascular.³

Así mismo, las complicaciones cardiovasculares se presentan como una amenaza clave en la enfermedad por coronavirus 2019, ya que SARS-CoV-2 infecta al huésped al utilizar el receptor de la enzima convertidora de angiotensina 2 (*ECA2*), este receptor se encuentra expresado en varios órganos como el pulmón, corazón, intestino, riñón y en las células endoteliales, por lo que se considera que *COVID-19* es una enfermedad multisistémica con afectación endotelial, aunque la clínica fundamental de la enfermedad por *COVID-19* es respiratoria, también hay complicaciones renales, digestivas y de otros órganos; sin embargo, es muy importante conocer que, en pacientes con enfermedades cardiovasculares, el *COVID-19* se asocia a un aumento en el riesgo de muerte.⁴

En un análisis retrospectivo denominado *Acute renal impairment in coronavirus-associated Severe Acute Respiratory Síndrome* se evalúa a 536 pacientes con SARS-CoV-2 con creatinina plasmática normal en la primera presentación clínica, se evidenció que de estos, 36 pacientes (6.7%) desarrollaron insuficiencia renal aguda (IRA), la cual permaneció durante una media de 20 días (rango de 5-48 días) después del inicio de la infección viral, la IRA se explicaba

por factores prerrenales y renales en el contexto del fracaso multiorgánico donde la tasa de mortalidad fue significativamente mayor entre los pacientes con insuficiencia renal aguda en comparación con aquellos sin insuficiencia renal (91.7% vs. 8.8%), al evaluar las biopsias renales realizadas en 7 pacientes fallecidos se reveló en todos ellos una necrosis en los túbulos renales predominantemente aguda, sin evidencia de patología glomerular. ⁵

Es por ello que se afirma que las complicaciones renales en el paciente adulto con diagnóstico de *COVID-19* eleva la mortalidad, según el estudio *Acute Kidney Injury in COVID-19 Patients*, elaborado por médicos del Hospital de la Universidad de Brookdale en Brooklyn, Nueva York, donde se analizó los datos de 469 pacientes hospitalizados con *COVID-19*, se evidenció que la edad media de los pacientes fue de 66 años, de los cuales 268 eran masculinos y durante la hospitalización del total de pacientes, el 27.3% desarrolló insuficiencia renal aguda, así mismo, al evaluar la mortalidad, en el grupo de pacientes sin IRA falleció el 28.45% versus el 71.1% de muertes en pacientes que desarrollaron IRA durante la hospitalización. ⁵

Aunque la infección por *SARS-CoV-2* se presenta principalmente como enfermedad respiratoria aguda, también se ha detectado daño a nivel renal donde la enzima convertidora de angiotensina 2 humana se expresa específicamente en los túbulos renales; esto sugiere una lesión tubular como la principal consecuencia de la infección por *COVID-19* en el riñón, con base a estos datos se enuncia que la lesión renal aguda en la enfermedad *por SARS-CoV-2* tiene múltiples causas y expresiones, algunas explicadas por la agresión propia del virus y otras como consecuencia de la inflamación y el daño vascular generalizado. ⁶

El objetivo de la investigación en modalidad de monografía fue describir información científica actual sobre las complicaciones renales en el paciente adulto con diagnóstico de *COVID-19* en estadio moderado y severo, para ello se desarrolló en tres capítulos, en los cuales se abordan los temas como la presentación clínica, manifestaciones fisiopatológicas y condiciones clínicas renales desfavorables que presentan los pacientes adultos con diagnósticos de *COVID-19* en estadio moderado y severo.

Para la realización de la monografía se llevó a cabo estrategias de búsqueda de artículos y estudios científicos sobre diversos aspectos clínicos y paraclínicos de pacientes adultos con complicaciones renales y enfermedad por *COVID-19*; se utilizaron bibliografías del 2019 al 2022 que tuvieran relación netamente con *COVID-19* e insuficiencia renal aguda.

Para el desarrollo de este estudio se planteó la siguiente pregunta de investigación: ¿Cuáles son las complicaciones renales en el paciente adulto con diagnóstico de *COVID-19* en estadio moderado y severo? Luego de la revisión y análisis de la literatura científica médica

disponible se concluyó que la importancia social y científica del presente estudio fue exponer la falla renal aguda como factor negativo que aumenta las complicaciones, entre ellas la mortalidad en el paciente adulto hospitalizado con diagnóstico de *COVID-19* y que aunque el *SARS-CoV-2* afecta principalmente a los pulmones, también puede afectar a los riñones, ya que se documentó aumento de la creatinina sérica, el nitrógeno urémico en sangre (*BUN*), hematuria y proteinuria, los pacientes con *COVID-19* que presentaron estos hallazgos fueron los que reportaron mayor mortalidad.

OBJETIVOS

Objetivo general

- Describir las complicaciones renales en el paciente adulto con diagnóstico de *COVID-19* en estadio moderado y severo.

Objetivos específicos

1. Detallar la presentación clínica del COVID-19 en estadio moderado y severo en el paciente adulto.
2. Exponer los mecanismos fisiopatológicos renales que presenta el paciente adulto con diagnóstico de COVID-19 en estadio moderado y severo.
3. Argumentar las condiciones clínicas renales desfavorables que presentan los pacientes adultos con diagnóstico de COVID-19 en estadio moderado y severo.

MÉTODOS Y TÉCNICAS

Esta monografía es un estudio de compilación en el cual se hizo una búsqueda de artículos y estudios que describen diversos aspectos clínicos y paraclínicos de pacientes adultos con complicaciones renales y enfermedad por *COVID-19*, se recolectó la información disponible acerca de la fisiopatología, diagnóstico, manejo terapéutico y mortalidad en pacientes adultos con complicaciones renales hospitalizados por *COVID-19*, las fuentes de información fueron artículos y estudios compilados en buscadores temáticos y bases de datos como Medline (PubMed), Ovid, Ebsco, HINARI, Cochrane, Scielo, LILACS, NEJM, *Embase*, Google Scholar, Lancet, entre otras.

La búsqueda de la literatura específica se apoyó con la aplicación de Descriptores en Ciencias de la Salud (DeCS), así como sus equivalentes en el idioma inglés, los denominados *Medical Subject Headings* (MeSH). Los principales descriptores buscados fueron: infecciones por coronavirus, insuficiencia renal, lesión renal aguda, *coronavirus infections*, *renal insufficiency*, *coronavirus infections* y *Acute Kidney Injury* en idiomas español e inglés, respectivamente (ver anexo 1)

Para la elaboración de esta monografía fueron utilizados artículos analíticos de casos y controles, estudios de cohortes retrospectivos, artículos de metaanálisis, revisiones sistemáticas, artículos sobre IRA y *COVID-19* publicados en los años 2019-2022, artículos sobre infecciones virales, alteraciones renales en pacientes hospitalizados por *COVID-19* y acerca de tratamientos para IRA en pacientes con *COVID-19*; además, estudios descriptivos que reportan los resultados sobre lesión renal aguda en pacientes con *COVID-19* y artículos sobre investigaciones relacionados con IRA y *COVID-19*, bibliografías en idioma español e inglés (ver anexo 2)

Además, se realizó una revisión bibliográfica y sistematización documental, al finalizar la búsqueda de información se filtró las fuentes cuyo contenido aportó la información requerida para la elaboración de la monografía, luego se realizó un análisis y se seleccionaron los estudios más relevantes.

Con respecto al análisis de la información, se realizó una revisión exhaustiva de la bibliografía existente acerca de las complicaciones renales en el paciente adulto con diagnóstico de *COVID-19* moderado y severo, se organizó las fuentes en una matriz de datos en las que se resumió, evaluó y ordenó la información según su relevancia, lo que permitió comparar, confrontar, interpretar, analizar y sintetizar la información con base en las preguntas y objetivos formulados, para organizar las bibliografías se utilizó el gestor *Mendeley Desktop* para administrar y generar las referencias bibliográficas necesarias con estilo *Vancouver*.

CAPÍTULO 1. PRESENTACIÓN CLÍNICA DEL COVID-19

EN ESTADIO MODERADO Y SEVERO EN EL

PACIENTE ADULTO

SUMARIO

- Aspectos históricos
- Epidemiología
- Fisiopatología
- Manifestaciones clínicas
- Métodos diagnósticos
- Estadios del COVID-19 en el paciente adulto

En este capítulo se plantea información sobre la presentación clínica del COVID-19, una patología con enorme prevalencia mundial de igual manera se describe su epidemiología, fisiopatología, manifestaciones clínicas y en la parte final del capítulo se definen los estadios del COVID-19 en el paciente adulto

1.1 Aspectos históricos

En diciembre del 2019, la provincia de Hubei en Wuhan, en la región de China, se convirtió en el epicentro de un brote de neumonía de causas desconocidas donde un grupo de pacientes se presentó a diferentes hospitales de la localidad con diagnósticos de neumonía de etiología no conocida y al revisar los antecedentes epidemiológicos de estos pacientes, la mayoría fue vinculada a un mercado mayorista de pescados, mariscos, animales vivos y no procesados ubicado en la provincia de Hubei. ⁷

El virus SARS-CoV-2 es un betacoronavirus, que es uno de los cuatro géneros de coronavirus siendo los alfa coronavirus y los betacoronavirus son los que tienen la capacidad de afectar a los humanos, estos coronavirus tienen su origen en los murciélagos, la propagación del SARS-CoV-2 desde murciélagos quizá se amplificó mediante los pangolines, un oso hormiguero que se comercializa en el mercado de mayoristas de Wuhan, aunado a esto, las deficientes medidas de bioseguridad en los mercados de alimentos han permitido que los virus se transmitan entre animales y desde animales a humanos. ⁷

El Programa de las Naciones Unidas para el Desarrollo (PNUD) explica que la pandemia de coronavirus *COVID-19* es la crisis de salud global que define nuestro tiempo y es el mayor desafío que hemos enfrentado desde la Segunda Guerra Mundial, desde su aparición en Asia a finales del año pasado, el virus ha llegado a cada continente, excepto a la Antártida.^{8,9}

1.2 Epidemiología

Koury M, Hirschhaut M mencionan que, históricamente, la enfermedad *COVID-19* empezó a finales del año 2019, cuando se reportaron los primeros cinco casos por neumonía de origen desconocido, de los cuales cuatro presentaron Síndrome de Distrés Respiratorio Agudo y uno de estos pacientes falleció, la mayoría de los pacientes aseguraron tener relación directa o indirecta con un mercado de alimentos en la provincia de Hubei en Wuhan¹⁰, también relatan que en el mes de enero, 41 pacientes fueron hospitalizados y solo uno falleció por una condición médica preexistente, y en el mismo mes, las autoridades chinas anunciaron la identificación de un nuevo tipo de coronavirus, simultáneamente, otros posibles patógenos fueron descartados, incluido el coronavirus del Síndrome Respiratorio Agudo Severo (*SARS-CoV*), el coronavirus del Síndrome Respiratorio del Medio Este (*MERS-CoV*), el virus de la influenza, el virus de la influenza aviar y el adenovirus, a partir de este momento las autoridades a nivel mundial supieron que enfrentaban una nueva amenaza.¹⁰

Se le asignó a la enfermedad el nombre de *COVID-19*, causada por el *SARS-CoV2*, erróneamente se pensó que no era altamente contagioso, ya que no había registro de infección persona-persona; sin embargo, diez días después, se había reportado un total de 571 casos en 25 diferentes provincias de China, mientras que en la provincia de Hubei hubo 17 muertes y se mantenían 95 pacientes en estado crítico, se realizó un estimado según el modelo de enfermedades infectocontagiosas del centro de colaboración de la Organización Mundial de la Salud (OMS) y la proyección alcanzaba a 4 000 posibles contagiados, incluso casi 10 000, desde ese momento, el aumento de contagios creció exponencialmente en China continental, para finales de enero se habían reportado 9 692 casos en toda China y 90 casos en diferentes países, incluidos Taiwán, Tailandia, Vietnam, Malasia, Nepal, Sri Lanka, Camboya, Japón, Singapur, República de Corea, Emiratos Árabes Unidos, Estados Unidos, Filipinas, India, Irán, Australia, Canadá, Finlandia, Francia y Alemania.¹⁰

El primer caso reportado en el continente americano fue en enero de 2020 en el estado de Washington, en Estados Unidos, se trataba de un paciente masculino con antecedentes de una visita familiar a Wuhan, China, asimismo se reporta el primer caso de *COVID-19* en Europa, específicamente en Francia, en una paciente con historia de haber visitado China recientemente, en febrero de 2020, el Ministerio de Salud de Brasil reporta el primer caso de *COVID-19* en

Suramérica, se trataba de un paciente con antecedente de haber viajado a Lombardía, Italia, quien presentó síntomas leves y luego fue sometido a cuarentena, en de marzo del 2020, la OMS declara pandemia el brote de la enfermedad del coronavirus de 2019 causada por el SARS-CoV2, con 118 000 casos reportados en 114 países y 4 291 personas fallecidas.¹⁰

La Organización Panamericana de la Salud (OPS) declara que los primeros casos de COVID-19 en Guatemala fueron confirmados en marzo del 2020, desde entonces y hasta el 28 de febrero de 2021 se habían acumulado 174 620 casos, incluidas 6 464 defunciones, en Guatemala se observaron dos cambios en las tasas mensuales de incidencia y mortalidad: el primero ocurrió entre marzo y junio del 2020, y el segundo, entre junio del 2020 y febrero del 2021, cuando hubo una tendencia al descenso en la cantidad de contagios, en relación con las tasas de mortalidad, se observaron también dos cambios: el primero, entre marzo y junio del 2020, con un incremento en la mortalidad, y el segundo entre junio del 2020 y febrero del 2021, con un descenso de mortalidad.¹¹

1.3 Fisiopatología

El virus SARS-CoV-2, causante de la enfermedad COVID-19, se encuentra taxonómicamente ubicado en la familia *Coronaviridae*, este virus tiene una forma esférica o irregular, con un diámetro de 125 nanómetros aproximadamente, su genoma está compuesto por ARN de cadena sencilla, con polaridad positiva y con una longitud en promedio de treinta mil ribonucleótidos.¹²

Los coronavirus están compuestos de cuatro proteínas estructurales: *spike* o espícula, membrana M, envoltura y nucleocápside, la proteína espícula está compuesta por una glicoproteína transmembrana que resalta de la superficie viral, lo que establece la diversidad de coronavirus y el tropismo del huésped, esta proteína estructural comprende dos subunidades funcionales: la subunidad S1, responsable de unirse al receptor de la célula huésped, y la subunidad S2, que es para la unión de las membranas viral y celular, el estudio estructural y funcional evidenció que la proteína espícula del virus SARS-CoV-2 se une a la enzima convertidora de angiotensina 2 (ECA2).¹²

En la fisiopatología del COVID-19, la interacción entre el virus y el huésped es clave porque de esta depende la condición de salud del paciente, al llegar el coronavirus a un huésped, este se une a las células epiteliales nasales en la vía respiratoria superior donde el principal receptor para la entrada del virus en las células es el receptor de la ECA2, la cual es una importante reguladora del sistema renina-angiotensina-aldosterona, que es un punto importante para la entrada del virus a las células, también se encuentra involucrada en este proceso la

Proteasa Celular Transmembrana de Serina Tipo 2 (*TMPRSS2*), que es una molécula activadora que permite la invaginación de la membrana para la entrada celular del virus, el *SARS-CoV-2* presenta una replicación y propagación local, junto con la infección de células ciliadas en las vías respiratorias conductoras, esta fase dura aproximadamente 48 horas y la respuesta inmunológica generada durante este periodo es limitada, durante este tiempo, el huésped es altamente infeccioso y el virus puede ser detectado por medio de una prueba de frotis nasofaríngeo.¹²

Posterior a la infección de las células que expresan los receptores de superficie de la *ECA2* y la *TMPRSS2*, el virus *SARS-CoV-2* se replica activamente y es liberado mediante piroptosis de la célula huésped, la piroptosis es una forma altamente inflamatoria de apoptosis que provocará una fuga vascular liberando consecutivamente otras sustancias como el adenosín trifosfato (ATP) y afectará a otras células cercanas como las células epiteliales y endoteliales, así como a los macrófagos alveolares, toda esta situación desata un entorno proinflamatorio con la liberación de citoquinas y quimiocinas, que atraerán monocitos, macrófagos y linfocitos T al lugar de la infección, esto provoca una inflamación aun mayor y, por ende, comienza un ciclo de retroalimentación proinflamatoria tal cual fuese un círculo vicioso.

La infección por *SARS-CoV-2* activa el sistema inmune innato, el cual genera una respuesta excesiva, cuando no es efectiva para controlar al virus, este se propaga más rápido y causa mayor daño tisular pulmonar, hiperactivación, aumento de la producción de macrófagos y granulocitos con liberación masiva de citoquinas proinflamatorias, que se ha denominado Síndrome de Liberación de Citoquinas, que se asocia al Síndrome de Distrés Respiratorio Agudo, el cual representa la principal causa de muerte por *COVID-19*.

También se ha demostrado que el *SARS-CoV-2* produce cambios funcionales y estructurales generalizados a nivel del endotelio, los cuales son provocados por las citoquinas liberadas por el sistema inmunológico innato y una infección directa de las células endoteliales, los capilares de pequeño calibre son los que parecen estar especialmente afectados, por lo que la endotelitis promovida por el *SARS-CoV-2* es probablemente una vasculitis de pequeños vasos sin afectar los grandes vasos.

El receptor de la *ECA2* se encuentra en diversos órganos tales como el riñón, sistema cardiovascular, hígado, sistema digestivo, sistema nervioso central, testículos y en caso de embarazo en la placenta, además de la *ECA2*, en el tejido adiposo se expresa la enzima dipeptidil peptidasa 4 (DPP-4) y su participación sugiere promover el proceso inflamatorio en el *COVID-19* al aumentar la actividad de los linfocitos T y la secreción de interleucinas.¹²

Está comprobado que los niveles de *ECA2* varían según la edad, es mayor en los adolescentes de 17 años que en niños de menor edad, se expresa más en el género masculino que en el femenino, por lo que se considera que el estradiol y la testosterona pueden influir de manera diversa en la actividad de la *ECA2*, todo esto explicaría la evidencia de la afectación del *SARS-CoV-2* en ciertos grupos poblacionales, donde se ha visto una tasa de mortalidad superior en el sexo masculino que en el sexo femenino.¹²

La carga viral del virus *SARS-CoV-2* logra su pico máximo dentro de los 5-6 días luego del inicio de los síntomas, el ciclo de vida del virus comprende cinco etapas: adhesión, penetración, biosíntesis, maduración y liberación, cuando el virus se une a los receptores del huésped ingresa a las células de este por medio de la endocitosis o fusión de membranas, luego de que el contenido viral se libere dentro de las células del huésped, el ARN viral entra al núcleo para su replicación, el ARN mensajero viral es utilizado para producir proteínas virales, luego, se producen y se liberan partículas virales nuevas.¹²

En una respuesta inmune normal, el sistema inmunológico innato constituye la primera defensa, donde las células presentadoras de antígenos cumplen su función por medio de las moléculas del complejo mayor de histocompatibilidad, por ende, acarrear a la activación posterior de linfocitos B y linfocitos T, que forman anticuerpos específicos, en los pacientes inmunocompetentes y sin ningún tipo de factor de riesgo asociado, los linfocitos T específicos del virus pueden eliminar las células infectadas por virus inclusive antes de que el virus se extienda todavía más.¹³

En cuanto a la inmunidad celular, se ha demostrado que los pacientes con enfermedad grave presentan linfopenia, la bibliografía sugiere en la fase aguda una mayor participación de los linfocitos T citotóxicos CD8+, en la fase avanzada y en presencia de coinfección existe aumento de los glóbulos blancos, generalmente indica una mayor gravedad del *COVID-19* un aumento en el recuento de neutrófilos, así como el incremento de la relación entre linfocitos y neutrófilos.¹²

Con respecto a la inmunidad humoral, se ha reportado que, en el plasma de pacientes descompensados, los linfocitos B producen anticuerpos dirigidos a la proteína S del *SARS-CoV-2*, además, existen mayores niveles de la inmunoglobulina *IgG* y niveles más altos de anticuerpos totales, lo cual se asocia a un peor pronóstico.

La tormenta de citoquinas es el factor que genera el daño al epitelio respiratorio, interesantemente, se ha demostrado que los pacientes que requieren cuidados intensivos presentan aumento muy importante de interleucina 6 (*IL-6*) y factor de estimulación de colonias

de granulocitos-macrófagos (*GM-CSF*), estudios histopatológicos relatan como hallazgo infiltración masiva de neutrófilos y macrófagos, daño alveolar difuso con formación de membranas hialinas y engrosamiento de la pared alveolar y necrosis de ganglios linfáticos sugerente de daño inmunomediado.

Los anticuerpos neutralizantes, las células apoptóticas y los macrófagos alveolares ocasionan la eliminación del virus y solo un daño pulmonar leve, lo que resulta en una recuperación rápida y completa después del quinto al octavo día, por el contrario, en una respuesta inmune inadecuada o en presencia de una sobreinfección bacteriana, el ciclo de retroalimentación positiva proinflamatoria puede llevar a un mayor acúmulo pulmonar de células inmunes, lo que se traduce a una sobreproducción de citoquinas proinflamatorias con hiperinflamación.

La extensión de la tormenta de citoquinas provoca una afectación sistémica de múltiples órganos; por consiguiente, la gravedad del *COVID-19* está determinada no solo por la infección viral con daño a las vías respiratorias, sino además por la respuesta inmune generalizada y el daño multiorgánico en el paciente, hay que tener en cuenta también la importancia fisiopatológica del sistema renina-angiotensina-aldosterona, debido al círculo vicioso entre la producción de angiotensina 2 y la baja regulación del receptor de la *ECA2*, que se presenta principalmente en las arterias y venas, y afecta el endotelio, se ha descrito una infección directa del endotelio vascular que disminuye la densidad de los receptores de *ECA2*, lo que conduce a un entorno proadhesivo para la agregación y migración de macrófagos, glóbulos blancos y linfocitos, todo esto conlleva, además, a la liberación de una mayor cantidad de citoquinas y factores de coagulación.¹²

La presencia de coagulación intravascular diseminada ocasiona trastornos generalizados de la microcirculación, que favorecen el daño multiorgánico existente en los pacientes con *COVID-19*, los títulos de antitrombina son bajos en los pacientes *COVID-19*, inversamente, los títulos de dímero D y de fibrinógeno son elevados en estos pacientes en comparación al resto de la población, por lo tanto, se ha determinado que la progresión de la severidad de la enfermedad está muy ligada a una elevación progresiva de los valores del dímero D.¹²

Todo esto plantea la hipótesis de la formación de una coagulopatía de consumo en las infecciones por *SARS-CoV-2*, que empeora el pronóstico, por el momento no está claro completamente el mecanismo por el cual esto se lleva a cabo, pero hay diversos factores que pueden favorecer a este fenómeno, una de ellas sería la *IL-6*, que desempeña un rol vital en la red de mediadores inflamatorios, esta puede provocar trastornos de la coagulación a través de distintas maneras como la estimulación hepática para la síntesis de trombotocina y de

fibrinógeno, el incremento de la expresión del factor de crecimiento endotelial vascular, la activación del sistema de coagulación extrínseco y la expresión de los factores tisulares de los monocitos.¹²

La trombina producida, a su vez, puede estimular al endotelio vascular para que produzca más *IL-6* y otras citoquinas, de esta manera se retroalimentan la tormenta de citoquinas y los trastornos de la coagulación la afectación de las plaquetas puede deberse a un daño indirecto por medio de la invasión de las células madre hematopoyéticas de la médula ósea o daño directo por medio de la activación del sistema de complemento, la inflamación provocada en los pulmones, en conjunto con la hipoxia de los casos severos con neumonía, provoca la agregación plaquetaria y la trombosis, con un incremento del consumo de las plaquetas, todos estos factores conllevan al desarrollo del estado de hipercoagulabilidad que se documenta en la enfermedad del *COVID-19*.¹²

1.4 Manifestaciones clínicas

La enfermedad *COVID-19* no posee características específicas que nos permitan distinguirla de manera confiable de otras infecciones respiratorias, aunque la aparición de disnea dentro de los primeros días del inicio del cuadro puede ser bastante sugestiva.¹³

El virus *SARS-CoV-2* principalmente se transmite de persona a persona a través de gotitas respiratorias, lo que sucede cuando una persona está en contacto cercano con otra infectada con el virus, y que tose o estornuda, esto ocurre por medio de la exposición de las superficies mucosas del huésped a las gotitas respiratorias infecciosas entrantes, otro medio de transmisión del virus es a través de fómites utilizados por o en el individuo infectado, como sábanas, utensilios de cocina, termómetros y estetoscopios.¹³

La fiebre es el principal síntoma del mayor porcentaje de las definiciones de caso, y representa más del 80% de los casos, por el contrario, un 20% aproximadamente de los pacientes puede cursar la enfermedad afebril y de estos, solo el 45-50% presenta fiebre al inicio del cuadro clínico, porcentaje que podría ser menor en vista de que en los estudios suele excluirse los casos leves, además de la fiebre, la tos es otro de los principales síntomas, la cual suele ser seca pero en algunos pacientes puede tornarse productiva.¹³

La alteración de la percepción del gusto (*disgeusia*) y la alteración del sentido del olfato (*anosmia* o *hiposmia*) son otros de los síntomas característicos y de gran importancia, sobre todo cuando son de aparición súbita, sin etiología precisa y sin cuadro de rinorrea asociada, en el contexto del *COVID-19* son síntomas que se presentan en todo el rango de severidad, se ha

reportado inclusive casos donde solamente un 25% de los pacientes han recuperado el olfato y el gusto posterior a 2 semanas de la recuperación de la enfermedad.

La disgeusia y la anosmia son síntomas muy particulares a pesar de no estar presentes en la totalidad de los casos, pueden aparecer en etapas tempranas de la enfermedad, por lo que son de una alta sospecha clínica y se debe tamizar e inmediatamente aislar a los pacientes que presenten estos síntomas, además, se ha determinado que son más comunes en el sexo masculino y los menores de 65 años.¹³

La frecuencia y la afectación dermatológica es diversa y con clínica inespecífica, se describen con mayor frecuencia síntomas como urticaria, ampollas, petequias, rash maculopapular, eritema multiforme principalmente en el tórax, así como isquemia y necrosis distal en pacientes con manifestaciones clínicas trombóticas, en los dedos de las extremidades se puede evidenciar lesiones acrocianóticas en parche, de pequeño tamaño y, en ocasiones, confluentes.

En los síntomas hematológicos se reportan en los casos de *COVID-19* mayor incidencia de fenómenos trombóticos que se manifiestan como isquemia cardiaca, infarto cerebral, embolismos y trombosis venosa profunda, se observa una alta incidencia de hemorragias, fenómenos fisiopatológicos como la hipoxia, la hiperinflamación, la coagulación intravascular diseminada, así como la inmovilización del paciente predispone a presentar trombosis arterial y venosa, situación que puede estar presente un tercio de los casos críticos, la forma más frecuente de tromboembolismo es el pulmonar, que puede representar hasta el 80% de las complicaciones hematológicas, se ha sugerido que el *SARS-CoV-2* es un factor causal de púrpura trombocitopénica inmune.

No se ha evidenciado transmisión aérea con excepción de situaciones muy específicas en las que se realizan procedimientos, habitualmente médicos, que produzcan aerosoles, como la intubación endotraqueal, procedimiento de aspiración de secreciones, nebulizaciones, broncoscopia, entre otros, el período de incubación es de 5 a 6 días aproximadamente, pero puede ser de hasta de catorce días, durante este período, aun sin presencia de síntomas, los individuos infectados pueden ser contagiosos y transmitir el virus, los pacientes de *COVID-19* pertenecen mayormente al rango de edad de 40 a 70 años, los cuales representan población de riesgo, los síntomas más comunes son fiebre, mialgia, disnea, malestar y tos seca, aunque también se puede presentar una enfermedad asintomática.¹³

Los pacientes generalmente sufren de enfermedad respiratoria, pero algunos pacientes experimentan síntomas gastrointestinales como diarrea, vómitos y dolor abdominal durante la

enfermedad, estos síntomas de *COVID-19* se informaron por primera vez en los Estados Unidos en un hombre de 35 años que tuvo náuseas y vómitos durante dos días previos al ingreso al hospital, seguidos de diarrea y molestias abdominales en el segundo día de hospitalización, en el paciente se detectó ARN del *SARS-CoV-2* en heces mediante la reacción en cadena de la polimerasa con transcriptasa inversa.¹⁴

Se ha reportado pacientes con Síndrome de Guillain-Barré en diversos casos con infección de *SARS-CoV-2* como la manifestación principal de afectación neurológica, con síntomas como debilidad progresiva de las extremidades inferiores y parestesias, además de diplegia facial seguidas de ataxia y parestesias.¹⁴

La glándula suprarrenal también se ve afectada en el *COVID-19*, principalmente en la expresión de la *ECA2*, se supone que el virus *SARS-CoV-2* expresa algunas secuencias de aminoácidos que actúan como mimetizadores moleculares de la hormona adrenocorticotrópica del huésped afectado, para eliminar la respuesta al estrés del cortisol, esta situación plantea la posibilidad de una hipofisitis reversible o un daño hipotalámico directo que puede conllevar a un cuadro de disfunción hipotálamo-hipofisaria transitoria.¹⁴

Los riñones son un objetivo específico para el virus *SARS-CoV-2*, las manifestaciones clínicas de las complicaciones renales incluyen hematuria y proteinuria, las secuelas hemodinámicas e inflamatorias de la afectación pulmonar, la tormenta de citoquinas y la hipercoagulabilidad incrementan el riesgo de injuria renal aguda, esta suele ser común en el *COVID-19*, la cual es provocada por la depleción de volumen, fallo multiorgánico, infección viral que lleva directamente a lesión tubular renal, glomerulonefritis o rabdomiólisis o incluso procesos vasculares trombóticos.¹⁴

1.5 Diagnóstico

El diagnóstico de *COVID-19* depende de la historia clínica y del conjunto de signos y síntomas que presente el paciente, considerando siempre el estatus epidemiológico y otros muchos antecedentes que deben ser valorados por un personal médico calificado. Para establecer un diagnóstico se debe tener presente y precisado el tipo de caso en estudio para partir de ahí la conducta a seguir.¹⁵

1.5.1 Definición de caso

1.5.1.1 Caso confirmado

- Caso confirmado por laboratorio: se trata de un paciente con confirmación de resultado de laboratorio positivo para infección por *SARS-CoV-2*, independientemente de los signos y síntomas que presente.
- Caso confirmado por nexo epidemiológico: se incluye aquí todo caso sospechoso que haya tenido contacto de un caso confirmado por laboratorio. No amerita hospitalización.¹⁵

1.5.1.2 Caso probable

- Un paciente fallecido con síntomas respiratorios sin muestra adecuada para prueba de *SARS-CoV-2* y que tuvo contacto con un caso confirmado de COVID-19.
- Situación en que la causa básica de muerte registrada en el certificado de defunción sea *COVID-19*.¹⁵

1.5.1.3 Definición de contacto: un contacto es una persona que haya experimentado alguna de las siguientes exposiciones en el periodo comprendido entre los dos días anteriores al comienzo de la sintomatología o bien a la recolección de la muestra, si se trata de un caso asintomático, y la recuperación clínica de un caso confirmado:¹⁷

- Vivir en la misma vivienda o ser pareja de un caso confirmado.
- Brindar atención sin equipo de bioseguridad adecuado a un caso confirmado dentro o fuera de un entorno médico.
- Contacto cercano con un caso confirmado sin utilizar mascarilla.¹⁷

La recomendación es recolectar muestras de hisopado nasofaríngeo a aquellos casos que sean sospechosos de *COVID-19*, con el objetivo de realizar pruebas de amplificación de ácidos nucleicos, como la prueba de reacción en cadena de la polimerasa con retro transcripción (*RT-PCR*), con la finalidad de establecer un diagnóstico.¹⁶

Por todo lo anterior, se aconseja mantener aislados a aquellos pacientes con signos y síntomas sugestivos de infección por *SARS-CoV-2* y que cuenten con un resultado de prueba de *RT-PCR* negativo, por el contrario, la realización de pruebas de *RT-PCR* en personas de bajo riesgo puede incrementar el número de falsos positivos, por lo que no se aconseja la realización de prueba de *RT-PCR* negativo sin criterio epidemiológico ni realización de barrido diagnóstico.¹⁶

Otro problema se encuentra en lo referente a las pruebas de anticuerpos, porque existe una latencia entre la infección y la detección de la respuesta inmunitaria, por lo tanto, un resultado negativo en la cuantificación de anticuerpos da una proporción importante de falsos negativos en los primeros días de la enfermedad. ¹⁶

Se encuentran disponibles en el mercado pruebas serológicas rápidas que pueden ser usadas por las personas sin conocimientos médicos y sin supervisión de un profesional de calificado, con lo cual un resultado negativo podría dar una falsa impresión de seguridad a una persona con infección activa para *COVID-19* y ser un medio de propagación del virus, adicionalmente, los falsos positivos representan otra problemática debido a que pueden brindar una falsa impresión de seguridad por haber desarrollado anticuerpos y en realidad nunca han estado infectados para *COVID-19*.

Con respecto a las pruebas de laboratorio inespecíficas, se ha determinado que la linfopenia es uno de los hallazgos más comunes, principalmente de los linfocitos T, los pacientes con *COVID-19* pueden presentar aumento de las enzimas hepáticas alanina aminotransferasa y aspartato aminotransferasa, además, un grupo importante de pacientes ha presentado niveles elevados de proteína C reactiva, dímero D y de las enzimas lactato deshidrogenasa, así como un tiempo de protrombina prolongado, en cuanto a las citoquinas como la interleuquina-6 e interleuquina-10 y el factor de necrosis tumoral alfa, igualmente se encuentran generalmente con valores elevados. ¹⁶

Los hallazgos radiológicos en el tórax pueden presentar el patrón de opacidad en vidrio esmerilado, infiltrados irregulares unilaterales o en los dos campos pulmonares, en menor prevalencia puede haber infiltrado intersticial, en la tomografía axial computarizada de tórax es todavía más común la presencia de imágenes en vidrio esmerilado, infiltrados, consolidaciones, derrames y también engrosamiento de los septos. ¹⁶

1.6 Estadios de *COVID-19* en el paciente adulto

La enfermedad del *COVID-19* no progresa de forma similar en todos los pacientes; algunos pacientes presentan un cuadro clínico leve o incluso asintomático, el interés en la clasificación por estadios reside en proponer el abordaje terapéutico más adecuado para cada paciente, según la fase en la que se encuentre. ¹⁶⁻¹⁸

1.6.1 Leve

La etapa inicial de viremia ocurre en el momento de la inoculación y el establecimiento temprano de la enfermedad, principalmente a nivel pulmonar. Para la mayoría de las personas, esto implica un período de incubación asociado con síntomas leves como malestar general, fiebre y tos seca, durante este período, el virus se multiplica y se establece en el paciente, y se centra en el sistema respiratorio, los síntomas son febrícula y/o fiebre de 1 a 2 días, tos seca, odinofagia, congestión nasal, malestar general, cefalea, mialgias, no presenta disnea, signos vitales con frecuencia cardíaca menor a 100 latidos por minuto, frecuencia respiratoria menor de 22 respiraciones por minuto saturación periférica de oxígeno mayor a 95% ¹⁶⁻¹⁸

1.6.2 Moderado

En la segunda etapa de la enfermedad hay una afectación pulmonar establecida acompañada de una multiplicación viral e inflamación localizada, durante esta etapa, los pacientes desarrollan tos, fiebre y posiblemente hipoxia, definida como una presión arterial de oxígeno partido la fracción inspirada de oxígeno menor a 300 milímetros de mercurio ($PaO_2/FiO_2 > 300 \text{ mmHg}$), las imágenes con radiografía de tórax o tomografía computarizada revelan infiltrados bilaterales u opacidades en vidrio despolido, los análisis de sangre revelan linfopenia; los marcadores de inflamación sistémica pueden estar elevados, pero notablemente, es en esta etapa que la mayoría de los pacientes con *COVID-19* necesitarían ser hospitalizados para una observación y tratamiento cercanos, cuando presentan síntomas como fiebre mayor de 38°C durante más de 3 días, disnea leve a moderada y signos vitales con frecuencia cardíaca de 100 a 125 latidos por minuto, frecuencia respiratoria 22 a 25 respiraciones por minuto y saturación periférica de oxígeno de 94-95%. ¹⁶⁻¹⁸

1.6.3 Severo

En esta etapa, los marcadores de inflamación sistémica se encuentran elevados, los estudios han demostrado que las citocinas inflamatorias y los biomarcadores como la interleucina-2, interleucina-6, interleucina-7, factor estimulante de colonias de granulocitos, la proteína inflamatoria de macrófagos 1- α , el factor de necrosis tumoral- α , la proteína C reactiva, la ferritina y el dímero D están significativamente elevados en los pacientes con enfermedad más grave, en esta etapa se puede detectar shock, insuficiencia respiratoria e incluso colapso cardiopulmonar, la afectación de los órganos sistémicos, incluso la miocarditis se manifestaría durante esta etapa, los pacientes críticos se deben manejar en unidades de cuidados intensivos para tratar la insuficiencia respiratoria, el choque séptico o la falla orgánica múltiple, los síntomas son: disnea severa, hemoptisis, dolor pleurítico, confusión, letargia, diarrea, deshidratación, los signos son:

neumonía en más de un lóbulo pulmonar observada en radiografía o tomografía pulmonar, frecuencia cardíaca mayor a 125 latidos por minuto, frecuencia respiratoria mayor de 25 respiraciones por minuto, saturación periférica de oxígeno menor o igual a 90% e hipotensión arterial, la cual se define como presión arterial sistólica menor a 90, o presión arterial diastólica menor a 60.¹⁶⁻¹⁸

La presentación clínica de *COVID-19* puede variar, dependiendo de las características del huésped, puede ser desde una enfermedad leve en la que el paciente únicamente padece síntomas gripales e inespecíficos, como fiebre, tos, malestar general, cefalea, mialgias, sin llegar a manifestar dificultad respiratoria; una enfermedad moderada, en la que el paciente se encuentra con disnea leve, puede llegar a necesitar oxígeno suplementario y cuidados intrahospitalarios, hasta una enfermedad con disnea grave, shock e insuficiencia respiratoria.

CAPÍTULO 2. MECANISMOS FISIOPATOLÓGICOS RENALES QUE PRESENTA EL PACIENTE ADULTO CON DIAGNÓSTICO DE COVID-19 EN ESTADO MODERADO Y SEVERO

SUMARIO

- Fisiopatología del daño renal
- Depósito de complejos inmunes
- Tormenta de citoquinas y mediadores inflamatorios
- Hipovolemia
- Hipoxemia
- Otros factores

El *COVID-19* no es solo una infección respiratoria; también es una enfermedad sistémica que afecta a múltiples órganos incluidos los riñones. En el siguiente capítulo se exponen los mecanismos fisiopatológicos que han demostrado ser la causa del daño renal siendo los principales componentes anatómicos de la nefrona, las células tubulares y los podocitos son los que reciben una afección viral directa.

2.1. Fisiopatología del daño renal

Las células renales tienen una alta expresión de receptores de la *ECA2* y *TMPRSS2*, las cuales juegan un papel importante en la entrada del *SARS-CoV-2* en la célula y se expresan altamente en los riñones, por lo tanto, los riñones son uno de los principales órganos diana del *SARS-CoV-2* después de los pulmones, en los cuales se encuentran los neumocitos tipo II, en el esófago los queratinocitos, en el hígado los colangiocitos, las células epiteliales estomacales, los colonocitos del colon, íleon y recto, así como los túbulos proximales del riñón expresan receptores de la *ECA2*, incluso se ha documentado que el riñón expresa más dicha enzima que el propio tejido pulmonar, en el borde en cepillo de los túbulos proximales apicales y, en menor grado, los podocitos.¹⁹

Flores G, Espinoza A, Herrera A, Rodríguez M, explican que un estudio de 26 autopsias se encontró partículas similares al *SARS-CoV-2* en el citoplasma de células de epitelio proximal y en los podocitos, mediante análisis de inmunofluorescencia con un anticuerpo dirigido a una nucleoproteína común entre los beta-coronavirus, otro hallazgo fue la presencia de partículas en forma de corona dentro del citoplasma de las células epiteliales del túbulo proximal, cuya

morfología fue similar al *SARS-CoV-2*¹⁹; asimismo, se detectó mediante inmunohistoquímica, acumulación de algunos antígenos virales, como la proteína de la nucleocápside, en el citoplasma de las células de los túbulos renales.

A estos estudios en donde ha quedado en evidencia la presencia del virus *SARS-CoV-2* en el parénquima renal se añaden otros en donde se señalan y evidencian cambios a nivel de la estructura celular e infiltración de células inmunes, probablemente por el efecto directo del *SARS-CoV-2* a nivel celular, también se ha demostrado que existe daño en túbulos proximales asociado a la pérdida del borde en cepillo, formación de vacuolas con necrosis y desprendimiento del epitelio en el lumen tubular.¹⁹

Por tanto, se teoriza que el virus entra en las arteriolas y capilares glomerulares e inicialmente infecta las células endoteliales del glomérulo, posterior a ello, los podocitos se infectan y el virus ingresa a la corriente sanguínea tubular y, en consecuencia, se une a los receptores de *ECA2* en el túbulo proximal renal, la unión de la envoltura del virus a la membrana celular del huésped es vital para la entrada del virus en las células renales, un proteolítico específico de la proteína S genera unión activada de péptidos del *SARS-CoV-2*, las expresiones de *ECA2*, así como la actividad de algunas proteasas, dan como resultado una infección celular.

Los mecanismos de injuria celular renal podrían presentarse mediante daño citopático directo o mediado por la respuesta inmune, el daño citopático directo es ocasionado por la infección directa del virus en el parénquima renal, esto se da mediante la invasión y replicación en las células del túbulo proximal que podría producir injuria celular y necrosis tubular aguda o por la replicación viral en los podocitos, lo que podría explicar la proteinuria y hematuria presente en pacientes con *COVID-19*.

Fiestas F, Peralta V, Larrea L, Azañedo D, mencionan que la evidencia sugiere que una vez que el *SARS-CoV-2* infecta a un individuo, este virus puede potencialmente infectar diversos órganos, incluido el riñón, debido a la presencia de receptores específicos de enzimas *ECA2* y proteínas transmembrana *TMPRSS2* presentes en las células renales, la posible infección directa del virus en las células huésped renales podría explicar por qué se han observado cuadros clínicos sugerentes de afección renal en pacientes con *COVID-19*.²⁰

El daño directo del virus *SARS-CoV-2* en los túbulos renales es el reflejo del daño renal, la presencia de partículas virales en la orina indica una interacción directa del virus con los túbulos renales, o su defecto indicaría una exposición de los túbulos al virus. Por otro lado, el patrón de expresión de la *ECA2* se limita a las células tubulares proximales, se ha detectado la diseminación del virus en la orina entre la segunda y la tercera semana de infección asociada con

lesión renal aguda, lo que involucra a este virus en la inducción de daños tubulares, dado que los receptores de la *ECA2* se expresan en gran medida en la célula tubular proximal, la entrada del *SARS-CoV-2* está respaldada por la activación de estos receptores.

Los túbulos proximales expresan pocas *TMPRSS2*, motivo por el cual actualmente es escasa la evidencia de si otras proteasas transmembrana en el túbulo proximal pueden regular el proceso de cebado o no, los túbulos distales en el riñón expresan *TMPRSS2* en lugar del túbulo proximal que, a su vez, ceba la proteína S del *SARS-CoV-2*, este es un paso elemental que permite el reordenamiento conformacional de la unidad S2 restante que conduce a la fusión de la membrana celular, posteriormente, el virus ingresa a la célula, libera sus constituyentes, se replica y finalmente infecta a las demás células.¹⁹⁻²¹

Niveles amplios de proteasas relacionadas como la glutamil aminopeptidasa, la catepsina B, *DPP-4* y la cisteína son proteasas cebadoras S virales expresadas en el riñón y que pueden ser un sustituto de *TMPRSS2* en las células del túbulo proximal, aunque las catepsinas podrían ser una ayuda potencial para *ECA2* para permitir la entrada *SARS-CoV-2*, el papel de *DPP-4* no se ha identificado todavía.¹⁹⁻²¹

Se demostró que el *SARS-CoV-2* ataca a las células diana a través del inductor *CD147*, una glicoproteína transmembrana, *CD147* se expresa altamente en las células inflamatorias infiltrantes y los túbulos proximales del riñón, a través de la desregulación del ciclo celular y las respuestas inflamatorias ejerce un papel importante en diferentes enfermedades renales.¹⁹⁻²¹

Existe la hipótesis de que la infección viral de las células tubulares estaría acompañada de daño a nivel mitocondrial, lo que ocasionaría la disfunción metabólica y empeoraría la injuria celular, no obstante, hay que aclarar que hasta el momento no se ha logrado determinar si la disfunción renal es causada solo por el daño directo del virus, o si este es secundario a un proceso sistémico común en los pacientes infectados por la *COVID-19*, o puede deberse a ambas situaciones en conjunto.¹⁹⁻²¹

A su vez, se ha reportado rasgos de obstrucción microvascular en capilares glomerulares y peritubulares por acumulación de eritrocitos, pero en ausencia de plaquetas, fragmentos de glóbulos rojos, trombos de fibrina o necrosis fibrinoide, de igual manera, en casos con oclusión predominante del asa glomerular, ha habido menor agregación de glóbulos rojos en los capilares peritubulares, lo que a menudo se asocia con presencia de hipotensión de duración relativamente larga, como suele suceder en los casos severos de *COVID-19*.¹⁹⁻²¹

Los estudios sugieren la presencia de daño estructural identificado en el tejido renal en presencia del virus, principalmente en células tubulares, sin embargo, aun en presencia de daño

en tejido renal, en algunos casos no se logró evidencia de presencia del virus en estos tejidos, lo que sugiere que el mecanismo de afección renal podría ser indirecto, por tanto, se necesita los reportes concluyentes de más estudios para esclarecer si la entrada del virus directamente a las células renales a través de los receptores de *ECA2* se encuentra verdaderamente asociada a la afección renal observada en pacientes con *COVID-19*.¹⁹⁻²¹

2.2. Depósito de complejos inmunes

Los pacientes con *COVID-19* pueden presentar diversas respuestas fenotípicas determinadas por un número reducido de linfocitos B de memoria o un incremento de plasmablastos circulantes, la inducción de una respuesta de anticuerpos específica con un componente de inmunoglobulina IgG adecuado es en general esencial para controlar la infección viral, sin embargo, en la infección de *COVID-19* los cambios que se producen en el sistema inmunitario a causa de la inmunosenescencia que son los cambios que ocurren en el sistema inmune a causa del envejecimiento y que influyen en la respuesta inmune innata y adaptativa, esta podría conducir al agotamiento de los linfocitos T y a la producción anormal de anticuerpos específicos de tejido.²¹

Esta inmunosenescencia, puede ser la base de una respuesta autoinmune dirigida contra una forma soluble de la *ECA2*, la cual se encuentra presente en el torrente sanguíneo y en los fluidos extracelulares, y se piensa que actúa como un receptor ficticio y una molécula que inactiva el virus *SARS-CoV-2*, no obstante, la alta afinidad de la proteína de *SARS-CoV-2* para la *ECA2* puede conducir a la formación de complejos *SARS-CoV-2-ECA2* y al desarrollo de anticuerpos anti-*ECA2* que pueden apuntar al tejido con receptor de *ECA2* y provocar lesiones muy similares a vasculitis posterior a la etapa temprana de la infección, por ende, la presencia de anticuerpos contra la *ECA2* luego de la etapa infecciosa puede ser perjudicial y resultar en daño orgánico.²¹

López A, afirma que se encontró que de 34 pacientes hospitalizados durante la semana tres después del inicio de los síntomas, todos los pacientes dieron positivo para inmunoglobulina M (*IgM*) e inmunoglobulina G (*IgG*); en la semana cuatro, todos los reportes fueron positivos para *IgM* e *IgG*, aunque la *IgM* disminuyó mientras que la *IgG* continuó subiendo, en la semana cinco, sin embargo, todos los pacientes resultaron positivos para *IgG*, mientras que 2 pacientes obtuvieron reportes negativos para *IgM*, las concentraciones de *IgM* siguieron bajando y las de *IgG* continuaron subiendo hasta el final de las siete semanas.²¹

Los reportes de una respuesta de anticuerpos *IgM* en contra de la *ECA2* ofrecen más apoyo a la teoría de que el *COVID-19* puede relacionarse con una respuesta autoinmune consistente, la inmunoglobulina *IgM anti-ECA2* purificada puede activar los componentes del

complemento en las células endoteliales, la producción de *IgM anti-ECA2* se ha relacionado con una respuesta *IgG anti-SARS-CoV-2* robusta, lo que sugiere la presencia de una respuesta *IgM* anti-idiotipo que reacciona de forma cruzada con *ECA2*.²¹

Debido a la presencia de la *ECA2* en el riñón, el rol de los anticuerpos *anti-ECA2* en la patogénesis de *COVID-19* no debe ignorarse, ya que la producción de anticuerpos puede conducir a un desequilibrio en la proporción de *ECA* a *ECA2*, y resultar en un incremento del edema tisular, inflamación y lesión, a pesar de todo esto y de que la homología entre los receptores podría llevar a la reactividad cruzada entre los receptores *ECA2* y *ECA*, es importante acotar que esto es solamente una hipótesis actualmente.²¹

El daño provocado por la infección viral en las células del riñón induce al reclutamiento de macrófagos *CD68+* en el intersticio y en los túbulos renales, se piensa que dichas células podrían facilitar la liberación de citoquinas proinflamatorias que agravarían el daño celular ya producido, a su vez, se ha observado el depósito del complejo de ataque de membrana de complemento (*C5b-9*) en el borde apical de las células epiteliales de los túbulos renales, lo cual podría promover la muerte celular y contribuiría al daño renal.²¹

Perez G, Sandoval M indican que, adicionalmente, el daño directo en dichas estructuras celulares podría exacerbar la producción de citoquinas proinflamatorias a nivel local y, a su vez, incrementar los niveles de la interleuquina 6 (*IL-6*) a nivel sistémico, en ese sentido, se ha observado que la injuria a las células epiteliales de los túbulos aumenta la expresión de la *IL-6* en estudios realizados en humanos y en animales, que los podocitos expresan el receptor de *IL-6* el *IL-6R* en su membrana y que un proceso inflamatorio como puede ser el encontrado en pacientes con infección por la *COVID-19* produce una regulación a la elevada de *IL-6R*.²¹

La respuesta inmunitaria del huésped, tanto innata como adquirida, es afectada por la infección por *COVID-19*, la respuesta inmune frente al *SARS-CoV-2* se divide en dos fases: una respuesta inmune adquirida temprana específica para erradicar el virus e inhibir la progresión de la enfermedad, y una inflamación descontrolada, como mecanismo responsable del Síndrome de Distrés Respiratorio Agudo (*SDRA*), el virus se propaga y afecta a los tejidos bajo respuestas inmunes ineficaces.²¹

La necrosis o apoptosis de los linfocitos T es suscitada a través de la liberación de una tormenta de citoquinas que conduce a una reducción de los linfocitos T, especialmente en casos con enfermedad grave, linfocitos T *CD4* y *CD8* circulantes más bajas, así como altos niveles de interleuquina-10 y factor de necrosis tumoral- α , en consecuencia, una respuesta inflamatoria desregulada afecta el aclaramiento viral al promover el agotamiento de los linfocitos T.²¹

Un importante factor a tener en cuenta, sobre todo al momento del diagnóstico, es que la mayoría de los pacientes con *COVID-19* han desarrollado en el curso la enfermedad linfógena como un marcador importante de alteración del sistema inmunológico. ²¹

La enfermedad linfógena se observa clínicamente en pacientes graves con *COVID-19*, el mantenimiento de la hemostasia inmunitaria y la cascada inflamatoria se soporta por los linfocitos, la expresión de *ECA2* en linfocitos los convierte en objetivos potenciales del *SARS-CoV-2*, que en consecuencia dará a lugar a la apoptosis de los linfocitos T *CD4+* y *CD8+*; esto conduce a un desequilibrio en las respuestas inmunitarias tanto innatas como adquiridas, una hiperactivación de neutrófilos y macrófagos y eliminación retardada de virus. ²¹

Entre las hipótesis planteadas actualmente con respecto a la enfermedad linfógena, se presenta la presencia de receptores de *ECA2* en los linfocitos y el papel directo del virus en la muerte de los linfocitos, al mismo tiempo está la propagación de la respuesta inflamatoria, la cual conduce a la apoptosis y linfógena de los linfocitos, finalmente, podría considerarse la destrucción de órganos linfáticos por virus, además, análisis de autopsias muestran una apoptosis linfocítica marcada encontrada en el bazo y los ganglios linfáticos de los pacientes con *COVID-19*, también se han informado los efectos del *SARS-CoV-2* sobre los macrófagos *CD169+* presentes en el bazo y los ganglios linfáticos humanos.

Los macrófagos renales desempeñan un rol primordial en la defensa inmunitaria del huésped, ya que son las células predominantes que se comunican con los objetivos del virus y pueden activar la señalización de fagocitos y quimiocinas, como se ha mencionado, el efecto citopático del virus *SARS-CoV-2* puede lesionar directamente las células tubulares renales durante el proceso de infección y replicación que propagan una respuesta inmune compleja, el análisis inmunohistoquímico de tejido renal ha demostrado infiltración de macrófagos (*CD68+*), linfocitos T *CD8+*, linfocitos asesinos naturales (NK) y depósito de complemento 5b-9 en el sistema tubular, todo esto acompañado de necrosis tubular aguda severa. ²¹

2.3. Tormenta de citoquinas y mediadores inflamatorios

La tormenta de citoquinas, también llamado Síndrome de Liberación de Citoquinas, puede ocurrir en diversas situaciones como la terapia antineoplásica, el Síndrome Hemofagocítico y la sepsis; esta última es la más común en este tipo de pacientes, la aparición de la tormenta de citoquinas en la infección por *SARS-CoV-2* se ha documentado desde los primeros reportes de casos, y la afección renal se ha ligado a la inflamación intrarrenal, la depleción de volumen, cardiomiopatía y el incremento de la permeabilidad vascular, todo esto se relaciona con la aparición de un Síndrome Cardiorrenal tipo 1, el cual se ha descrito con lesión endotelial sistémica

que se manifiesta clínicamente con derrames pleurales, hipertensión intraabdominal, depleción de volumen severa e hipotensión arterial.²²

Vargas J et al., señalan que múltiples citoquinas se han relacionado con la tormenta de citoquinas, pero la *IL-6* ha mostrado un rol crítico en los pacientes con *COVID-19* con un aumento importante en sus niveles sanguíneos en el Síndrome de Distrés Respiratorio Agudo, otras causas relacionadas con la aparición de la tormenta de citoquinas es el uso de terapias extracorpóreas como la membrana de oxigenación extracorpórea, ventilación mecánica invasiva y la terapia de soporte renal continuo".²²

La unión del *SARS-CoV-2* a los receptores de *ECA2* y la replicación viral en las células pulmonares conducen a la apoptosis de las células endoteliales y epiteliales, proptosis en los linfocitos y macrófagos, fuga vascular, así como a promover una cascada de inflamación en el tracto respiratorio bajo que se inicia por las células presentadoras de antígenos.²²

Los macrófagos, como importantes células inmunitarias innatas, pueden detectar y reaccionar en contra de los patógenos, y de esta manera generan moléculas inflamatorias para eliminar agentes patógenos y ayudar a la reparación de tejidos, el virus *SARS-CoV-2* ingresa al macrófago y este presentará el antígeno viral a los linfocitos T cooperadores 1 (*Th1*) que liberan interleuquina-12 para activar aún más los linfocitos *Th1*, estos estimularán a los linfocitos B para que produzcan anticuerpos específicos de antígeno y los linfocitos asesinos naturales, llamados así por su función citotóxica que se refiere a la identificación y destrucción de células anormales, a las células diana que contengan el antígeno viral.²²

Los linfocitos T *CD8+* poseen un efecto antivírico e inducen su efecto citotóxico de forma directa o también mediante de la producción de citoquinas, los niveles de citoquinas y quimiocinas aumentan en los pacientes con *COVID-19*, de la misma manera que lo hacen con otros virus del grupo, después de la secreción de quimiocinas y citoquinas como las *IL-21*, *IL-8*, *IL-6*, la tormenta de citoquinas ocurre y es responsable del daño multiorgánico.

Durante el *COVID-19*, la reducción del recuento de células *CD4+* y *CD8+* y el aumento de los niveles de citoquinas provocan inflamación, el exceso de producción de citoquinas que produce el SDRA está conectado con la gravedad del *COVID-19*, la respuesta hiperinflamatoria inducida por el virus *SARS-CoV-2* tiene un papel principal en la gravedad de la infección y el desarrollo de la lesión renal.²²

A pesar del resultado de las autopsias realizadas a los pacientes fallecidos con *COVID-19* que muestra antígenos del *SARS-COV-2* en los túbulos proximales renales, el impacto de la tormenta de citoquinas en la inducción de daño renal es poco concluyente hoy, no obstante, se

ha propuesto la fisiopatología de la tormenta de citoquinas para comprender la afección renal en el paciente con *COVID-19*; por lo que se plantea que esta tormenta contribuye a la injuria renal aguda al cooperar con las células renales, y promover la disfunción tubular y endotelial.

Desde los primeros casos de *COVID-19* se ha evidenciado una tormenta de citoquinas donde el papel dañino de las interleucinas, específicamente de la *IL-6*, es más relevante; esta interleucina es la que induce a las células endoteliales renales a secretar tanto quimiocinas como citoquinas proinflamatorias, lo que promueve la permeabilidad vascular renal, que desempeña un papel importante en la disfunción microcirculatoria.²²

Las citoquinas proinflamatorias también pueden inducir el Síndrome de Extravasación Capilar y la producción de trombosis, lo que puede resultar en coagulación intravascular diseminada, la muerte celular y el daño tisular pueden ocurrir debido a la presencia de altos niveles de citoquinas circulantes; conjuntamente, se observan eritrofagocitosis y anemia, ya que las citoquinas activan a los macrófagos y juntos conducen a insuficiencia en el riñón.²²

En cuanto a la hemofagocitosis, esta sucede como resultado de la tormenta de citoquinas e induce alteraciones en la estructura renal. La infiltración de macrófagos *CD68+* en el tubulointersticial es inducida por una infección viral, la cual conduce a la infiltración de linfocitos asesinos naturales y de linfocitos *T CD4+* en el intersticio tubular y a la secreción de sus citoquinas proinflamatorias que dañan los túbulos, el aumento de la actividad de estas células inmunitarias puede ocasionar fibrosis, apoptosis y alteración microvascular después de su infiltración en el riñón infectado.²²

La biodisponibilidad de las quimiocinas tiene un rol principal en la lesión renal aguda, ya que las quimiocinas proinflamatorias participan en la patogénesis por medio de la interacción con el receptor de quimiocinas atípico 2, que se une a las quimiocinas inflamatorias y las secuestra, además, este receptor limita la infiltración de leucocitos, la inflamación y la remodelación del tejido fibrótico después de la lesión renal aguda, lo que evita la progresión de la enfermedad, con respecto al papel preventivo del receptor de quimiocinas atípico 2 en la limitación de la progresión de la lesión renal, podría ser un objetivo prometedor para la enfermedad renal inflamatoria y fibrótica asociada con injuria renal.²²

El sistema del complemento, el cual representa un importante elemento de la inmunidad nativa, es esencial para la respuesta rápida contra todas las infecciones, durante el proceso de inflamación, la activación del sistema del complemento inicia la eliminación de microorganismos patógenos.

La disfunción del sistema del complemento conlleva a un daño pulmonar agudo después de una infección muy severa. El SARS-CoV-2 activa el sistema del complemento por medio de las lectinas y vías alternativas, y produce anafilatoxinas como C3a y C5a. Estas se unirán a sus receptores específicos y estimularán la producción de la histamina, leucotrienos y prostaglandinas que llevan a la presencia de síntomas de hipersensibilidad como hipoxia, rubor, vasodilatación e hipotensión arterial.²²

El ensamblaje del complemento C5b-9 por medio de la vía alternativa en el borde en cepillo apical de los túbulos como efecto de su depósito en la luz tubular conlleva a daños tubulointersticiales. El SARS-CoV-2 comienza este ensamblaje y la deposición del complejo de ataque de membrana (el cual es el C5b-9) en los pacientes infectados, lo que plantea el cumplimiento de un rol elemental para la activación del complemento en la patogénesis tubular.

Las vías de activación y criocoagulación del complemento se estimulan entre sí. La actividad de la coagulación aumenta en casi todos los pacientes con COVID-19 severo, así como también el consumo de factores de coagulación provoca trombosis microvascular. La activación de macrófagos, la tormenta de citoquinas, la hiperferritinemia, la liberación de proteínas y los patrones moleculares asociados a patógenos, sumado a la activación de factores de coagulación, facilitan la hipercoagulabilidad en los pacientes.²²

Inicialmente ocurre la activación de los monocitos sanguíneos por factores proinflamatorios circulantes; posteriormente, las citoquinas y las partículas virales activan las células endoteliales, que producen moléculas de adhesión y quimiorreceptores de monocitos; todo esto provocará el reclutamiento de monocitos activados a las células endoteliales.

El daño endotelial asociado al virus puede exponer el factor tisular, la vía de coagulación extrínseca es excitada por la función del factor tisular en los monocitos, microvesículas derivadas de monocitos y células endoteliales, además, las células endoteliales activadas reclutan neutrófilos, que liberan trampas extracelulares de neutrófilos que, a su vez, estimulan la vía de contacto de la coagulación a través de la activación de las plaquetas.²²

La hipoxia producida por el virus COVID-19 mejora la viscosidad sanguínea de manera directa y, a través de la vía de señalización dependiente del factor de transcripción inducible por hipoxia, estimula la trombosis, altos niveles de dímero D durante la estancia hospitalaria o durante el curso de la enfermedad se correlacionan con una alta tasa de mortalidad en los pacientes, los anticuerpos antifosfolípidos que originan episodios trombóticos son elevados en los pacientes con trombocitopenia.

La enfermedad *COVID-19* se ha acompañado de un aumento de la coagulación, coagulación intravascular diseminada, infarto pulmonar y trombosis, también se ha informado la evidencia de microangiopatía en otros órganos, como el bazo y el riñón, lo que provoca isquemia en los tejidos de estos órganos vitales, en pacientes con *COVID-19* que se encuentran recibiendo diálisis para el momento de la enfermedad, se ha notado considerablemente un aumento del nivel de coagulación del circuito.²²

Además, el daño miocárdico elevado similar al infarto de miocardio es un resultado plausible de microangiopatía y miocarditis en el tejido cardíaco de pacientes con *COVID-19*, los estados de microtrombos y microangiopatías pueden aumentar el riesgo de microinfartos en diferentes órganos como el hígado, el corazón y los riñones, lo que originará deficiencias en múltiples tejidos, consecuentemente, la hipercoagulación podría extender la necrosis tubular aguda a la necrosis cortical y, por ende, provocar daño a nivel renal irreversible en los casos moderados y severos de *COVID-19*.

2.4. Hipovolemia

Con respecto a los mecanismos patológicos relacionados con el mal pronóstico de los pacientes con *COVID-19*, se encuentra la afectación del equilibrio electrolítico por la diarrea y la fiebre o la disminución de la ingesta de líquidos y mal manejo de reposición de pérdida de líquidos; del mismo modo, la deshidratación tiene varias secuelas en el riñón, primordialmente la reducción de la tasa de filtración glomerular y la lesión renal aguda.

La depleción de volumen al ingreso puede ser una causa común de lesión renal aguda, ya que los individuos con *COVID-19* generalmente presentan fiebre continua, y rara vez se realiza reposición de líquidos antes de que acudan al centro de salud, en los pacientes que presentan signos de shock, la expansión de líquidos puede resultar en un balance de líquidos positivo que, además, causa efectos negativos en el Síndrome de Distrés Respiratorio Agudo porque aumenta la fuga alveolar-capilar y desencadena la congestión de las venas renales en la injuria renal aguda y el Síndrome del Compartimento Renal.^{21,22}

A pesar de que el cuadro de deshidratación puede ser completamente reversible, siempre permanece la isquemia como shock y la necrosis tubular aguda puede ocurrir, así como otros mecanismos derivados de la sepsis por *COVID-19*, que puede provocar el Síndrome de Tormenta de Citoquinas, y los complejos inmunes y fenómenos inmunológicos específicos inducidos por el virus *SARS-CoV-2*.

En los pacientes con *COVID-19* con shock es frecuente encontrar una sobrecarga de volumen hídrico asociada al manejo terapéutico, la sobrecarga hídrica ha demostrado un impacto

muy negativo en los pacientes con Síndrome de Distrés Respiratorio Agudo, ya que incrementa la fuga alvéolo capilar y la congestión venosa renal, y favorece un Síndrome de Compartimento Abdominal; esta conducta de la sobrecarga de líquidos podría ser similar en los pacientes con *COVID-19*.^{21,22}

A pesar de todo lo planteado, actualmente no se cuenta con muchos estudios sobre este problema, ya que evaluar el estado de hidratación en los pacientes es difícil porque los biomarcadores hematológicos y urinarios no siempre reflejan el estado real del individuo hasta que se desarrolla una deshidratación grave, los casos de deshidratación leve pueden pasarse por alto o diagnosticarse tardíamente, lo cual suele observarse en pacientes adultos mayores que ingresan por motivos sociales.

Por lo demás, la infección y la deshidratación a menudo coexisten en el momento del diagnóstico, lo que dificulta establecer cuál se desarrolló primero, varios estudios han demostrado que los pacientes con *COVID-19* a menudo presentan deshidratación o hipernatremia, algunos de los cuales incluso sin presencia de otros síntomas, la deficiencia de líquidos es una causa común de hipernatremia y los pacientes pediátricos y los adultos mayores tienen el mayor compromiso, se ha documentado hipernatremia mayormente en pacientes pediátricos y de edad avanzada, los cuales se consideran grupos de riesgo, con *COVID-19*, así como también en otros grupos de edad en menor incidencia, incluso se ha reportado que la hipernatremia al momento del ingreso hospitalario es un factor de pronóstico de aumento de la morbilidad y la mortalidad.^{21,22}

Cabe acotar que la deshidratación también puede desarrollarse más adelante a medida que avanza el curso de la enfermedad, investigaciones de prevalencia de hipernatremia han reportado un porcentaje considerable de pacientes hospitalizados en el área de UCI con Síndrome de Dificultad Respiratoria Aguda inducido por el *SARS-CoV-2*, que se volvieron hipernatremias posteriores a la admisión en la UCI, todo esto concluyó en que la osmolaridad de la orina estaba en un rango normal y los pacientes se mantenían en un balance de líquidos positivo, la deshidratación probablemente se produjo como resultado de pérdidas insensibles de líquidos a través de la piel y la respiración; además que eran pacientes que probablemente tenían fiebre, la opinión de los expertos difiere, pero algunos recomiendan la administración de hasta 500 ml de líquido adicional por cada grado adicional de fiebre corporal.^{21,22}

Sin embargo, se podría discutir que los pacientes desarrollaron hipernatremia por causa de una función renal alterada como resultado de la infección por *SARS-CoV-2* y los diversos mecanismos de daño renal que posee el virus, se ha documentado que los riñones son afectados de manera desproporcionada por el virus *SARS-CoV-2*, y también se ha descrito una reabsorción

anormal de sodio con aumento de la producción de orina, a pesar de todo esto, también se ha informado de casos donde la osmolaridad de la orina era normal y la ingesta de sodio era comparable a la de otros pacientes, lo que confirmaría que la hipernatremia se relaciona al déficit de líquidos.^{21,22}

Desgraciadamente, otra particularidad del virus del *COVID-19* es la presencia de hiponatremia; debido a que estudios mostraron que en pacientes con *COVID-19* la hiponatremia era más común que la hipernatremia al momento del ingreso y que era significativamente más prevalente al ingreso que en pacientes sin *COVID-19* que presentaban síntomas similares, incluso en estos pacientes también se apreció que la hiponatremia era un factor de riesgo para la gravedad de la enfermedad, y la mortalidad en comparación con los pacientes con *COVID-19* con niveles normales de sodio.

Sin embargo, se observó casos donde los pacientes con *COVID-19* presentan un aumento progresivo de los niveles de sodio sérico después del ingreso hospitalario y que algunos pacientes hiponatremicos más tarde se volvieron hipernatremicos, también se ha determinado en otros estudios que la hiponatremia no se asocia con un aumento de la mortalidad, excepto en los pacientes hipovolémicos, lo que sugiere que no es el desequilibrio electrolítico sino el déficit de líquidos lo que es un factor de riesgo para el aumento de la mortalidad.^{21,22}

2.5 Hipoxemia

En los riñones, la hipoxia puede contribuir a la injuria renal aguda, la hipoxemia reduce el flujo sanguíneo renal por varios mecanismos, dentro de los cuales se encuentran la estimulación de los nervios adrenérgicos y trastornos en el metabolismo del óxido nítrico, tanto la hipoxia como la isquemia severa derivarían en disfunción de la microvasculatura, lo cual afectaría a las células y capilares intrínsecos adyacentes al aumentar las zonas de hipoxia y ocasionar insuficiencia orgánica.

2.6. Otros factores

2.6.1 Sobreinfección y sepsis

La sobreinfección, bien sea viral, bacteriana o fúngica, es una situación común en casos con un período de hospitalización prolongada en área de UCI, sobre todo si se trata de un paciente conectado a ventilación mecánica y multiinvasado, la sepsis, como disfunción multiorgánica potencialmente mortal, es una complicación severa de la neumonía por *SARS CoV-2*, causada por una cascada de tormenta de citoquinas que prosigue de la infección, la generación de endotoxinas por medio de la acción de enzimas circulatorias en microorganismos

gramnegativos puede resultar en un shock séptico, se ha planteado que estos pacientes pueden desarrollar injuria renal aguda séptica y desencadenar de manera sinérgica daño renal.²¹

Con respecto a esto, actualmente se sabe que la injuria renal aguda es una manifestación muy común en casos de sepsis. Si bien los mecanismos de esta relación son de causa multifactorial y complejos, los cuadros sépticos habitualmente muestran alteraciones del flujo sanguíneo y la circulación, lo cual produciría una reducción veloz de las tasas de filtración glomerular, conjuntamente con cuadros inflamatorios sistémicos, deterioro endotelial y daño de las células tubulares renales provocado por el incremento de la secreción de citoquinas.

Por lo tanto, la presencia de manifestaciones renales, incluida la injuria renal aguda de tipo necrosis tubular aguda, se corresponda con la sepsis comúnmente presente en pacientes con casos severos de *COVID-19*, dado que el daño multiorgánico inducido por *COVID-19* está provocado primariamente por la tormenta de citoquinas, las estrategias para reducir o eliminar las citoquinas inflamatorias serían efectivas para prevenir la lesión orgánica inducida por estas, la eliminación de citoquinas se realizaría según los procedimientos de adsorción, difusión y convección, la eliminación de citoquinas puede regular negativamente la respuesta inflamatoria y disminuir la lesión pulmonar, lo que mejoraría la tasa de supervivencia de estos pacientes.

Los tratamientos como la hemodiálisis pueden ser métodos efectivos para eliminar las citoquinas en casos con *COVID-19* crítico; sin embargo, hay evidencia limitada para ellos y no se ha logrado determinar su eficacia y seguridad actualmente, al igual que otras causas de injuria renal aguda, la hemodiálisis se inicia para el tratamiento grave de las complicaciones potencialmente mortales de *COVID-19*, como la pericarditis urémica, el edema pulmonar grave y la hiperkalemia, pero cabe acotar que la inflamación, la inestabilidad hemodinámica, la activación del sistema de complemento y la trombosis pueden dañar aún más el curso común de injuria renal.^{21,22}

2.6.2 Rbdomiólisis

La rbdomiólisis se puede inducir por diversos factores, como un daño grave del músculo esquelético, la lesión del músculo esquelético y la posterior liberación de productos de degradación a la sangre que podrían ir seguidas de injuria renal, la rbdomiólisis puede ser una manifestación clínica propia del *COVID-19*, los resultados citopatológicos de los pacientes fallecidos por el virus *SARS-CoV-2* demuestran daño tubular proximal agudo, trombos de fibrina glomerular con colapso isquémico y agregación de eritrocitos peritubulares.

También se ha informado rbdomiólisis determinada por la presencia de cilindros de pigmento e inflamación, se plantean diversas teorías sobre el mecanismo molecular de la

rabdomiólisis inducida por virus. La primera sería un mecanismo de invasión directa del virus que puede resultar en rabdomiólisis; la segunda plantea la aparición de una tormenta de citoquinas y las siguientes lesiones ocurren en el tejido muscular; por último, se plantea que la destrucción directa de la membrana de las células musculares se origina por la circulación de toxinas virales, pero a pesar de todo lo mencionado, el mecanismo exacto de la rabdomiólisis en los pacientes *COVID-19* todavía no se ha determinado, aunque la sobreproducción de citoquinas podría ser el principal factor contribuyente.

2.6.3 Glomerulopatía colapsante

Esta glomerulopatía podría ser mediada por inmunocomplejos de antígeno viral o mecanismos efectores inmunológicos específicos inducidos por el *SARS-CoV-2*, se ha postulado que las variantes genéticas en el gen *APOL19* que solo se encuentra en personas de origen africano podrían incrementar el riesgo de glomerulopatía colapsante en pacientes con *COVID-19*, esto también lo apoya el reporte de dos casos con *COVID-19* de descendencia africana, que presentaron glomerulopatía colapsante y un rápido deterioro de la función renal.^{21,22}

2.6.3.1 Hiponatremia y edema

Muchos pacientes diagnosticados con *COVID-19* han presentado edemas de causa inexplicable en los pulmones y las extremidades, e incluso algunos de ellos desarrollaron hiponatremia aguda grave. Esta situación sugiere que estos pacientes tienen una alteración del metabolismo del agua y la sal, que es un fuerte factor de riesgo de lesión renal aguda.^{21,22}

El mecanismo por el cual estos se dan aún no está claro, pero en un principio se especuló que se relacionaba con la disfunción del sistema renina angiotensina, en la infección por el virus *SARS-CoV-2* la expresión de *ECA2* se encuentra disminuida, lo que aumentaría la formación de angiotensina 2, que llevaría al edema tisular.

Además de la alteración del sistema renina angiotensina, los monocitos y macrófagos liberan *IL-6*, lo que ocasiona un desequilibrio electrolítico y acrecienta el volumen de circulación al inducir la liberación no osmótica de vasopresina, se ha reportado que la *IL-6* se relaciona negativamente con la hiponatremia; en cambio, que la hiponatremia está relacionada con resultados más adversos y, por consecuencia, a una enfermedad más severa.^{21,22}

2.6.4 Disfunción multiorgánica e interacción pulmón-riñón

Se ha señalado la interferencia entre el pulmón y el riñón en las enfermedades críticas; estas interacciones son complejas y comprenden diversos mecanismos que es probable que se encuentren presentes en los pacientes con *COVID-19* severo, por lo tanto, la hipoxemia aguda podría afectar la función renal y aumentar la resistencia vascular renal, lo que conllevaría a la hipoperfusión renal y la lesión tubular aguda, tras el desarrollo de la injuria renal aguda se ha notificado aumento en los valores de citoquinas inflamatorias, como la *IL-6*, como producto de su aclaramiento renal reducido y su aumentada producción, que contribuyen a la insuficiencia respiratoria por medio de la disfunción renal-pulmonar.

La ventilación mecánica se ha asociado con un mayor riesgo de injuria renal aguda entre los pacientes con *COVID-19*, en los pacientes con cuadro clínico severo, la ventilación mecánica puede contribuir al desarrollo de injuria renal por medio de procesos inmunomediados y efectos hemodinámicos.^{21,22}

Actualmente se ha corroborado la relación existente entre el daño alveolar y el daño tubular en el Síndrome de Distrés Respiratorio Agudo, se han reportado casos de pacientes con neumonía y Síndrome de Distrés Respiratorio Agudo, que tuvieron un nivel de incidencia de casi 70% de injuria renal aguda, los factores de riesgo de aparición y severidad de afectación renal fueron la edad, sobrepeso, diabetes mellitus, antecedentes cardiovasculares, presión pico elevada de la vía aérea y elevada puntuación de la escala de los criterios de SOFA.

El daño renal tubular promueve la sobrerregulación y sobreproducción sérica de la interleuquina-6 en la injuria renal aguda, que se asocia con el aumento en la permeabilidad alvéolo-capilar y aparición de sangrado alveolar, el Síndrome de Liberación de Citoquinas se asocia a miocarditis viral que lleva a congestión venosa renal, hipotensión e hipoperfusión renal, que desemboca en caída de la tasa de filtración glomerular.^{21,22}

La disfunción del sistema cardiovascular se observa con frecuencia en la etapa temprana de *COVID-19*, lo que conduce a infarto agudo de miocardio, miocarditis e insuficiencia cardíaca, estos efectos se establecen por el aumento de los niveles de troponina y péptidos natriuréticos que pueden estar mediados por el desequilibrio del sistema renina-angiotensina, este mecanismo puede complicar el curso clínico mediado por hiperinflación, daño microvascular y disfunción endotelial.

La microangiopatía difusa, junto con la trombosis, puede ocurrir debido a la inflamación del sistema vascular, además, el proceso inflamatorio en el miocardio puede provocar miocarditis, arritmias, insuficiencia cardíaca, deterioro rápido, Síndrome Coronario Agudo e incluso muerte

súbita, son mediadores importantes de la lesión renal aguda factores de riesgo de comorbilidad cardiovascular como la hipovolemia, la sepsis y la nefrotoxicidad.^{21,22}

El Síndrome Cardiorrenal engloba un grupo de situaciones que involucran tanto al corazón como a los riñones, en las cuales cualquier tipo de afectación en un órgano puede promover el deterioro en el otro, la disfunción entre el sistema cardiovascular y el riñón también puede presentarse tanto en los cuadros agudos como crónicos, y estaría asociada con la lesión renal en los pacientes con *COVID-19*, la congestión renal y la injuria renal aguda pueden ocurrir como consecuencia de presencia de Síndrome Cardiorrenal, especialmente la insuficiencia ventricular derecha secundaria a la neumonía provocada por el virus *SARS-CoV-2*.

Además, la disfunción del ventrículo izquierdo puede provocar una disminución del gasto cardíaco, un llenado insuficiente de las arterias y una hipoperfusión renal junto con una disminución de la tasa de filtración glomerular, la miocarditis producida por el *COVID-19* no afectará solo el gasto cardíaco, que compromete la perfusión del órgano terminal, sino que también la disfunción ventricular derecha concomitante provoca disfunción diastólica y congestión venosa que se transmite al riñón, lo cual complica su perfusión al inducir congestión renal.^{21,22}

La miocarditis viral aguda y la miocardiopatía por citoquinas pueden asociarse con hipotensión, congestión de las venas renales e hipoperfusión, lo que a su vez puede reducir la tasa de filtración glomerular, el fenotipo de Síndrome de Cardiorrenal tipo 1 puede ocurrir como consecuencia de una miocardiopatía por una tormenta de citoquinas o miocarditis en los pacientes con *COVID-19*, además, la misma lesión renal aguda puede inducir al daño cardiomiocítico y conllevar al fenotipo de Síndrome Cardiorrenal tipo 3, mientras que el fenotipo tipo 5 se caracteriza por una doble lesión renal y cardíaca que se traduce a la doble respuesta inflamatoria, daño vascular y microtrombosis.²⁴

La aparición de la tormenta de citoquinas desarrolla injuria renal como resultado de la respuesta inflamatoria renal, lo cual aumenta la permeabilidad vascular y miocardiopatía; esta puede inducir Síndrome Cardiorrenal tipo 1, que asimismo involucra daño endotelial sistémico y origina derrame pleural, hipertensión intraabdominal, hipotensión, edema y reducción del líquido intravascular, en diversos reportes de autopsias de pacientes con *COVID-19* se ha notificado el daño del endotelio renal y de los tejidos pulmonares; a su vez, la presencia de fragmentos virales en las células endoteliales renales apunta que la viremia podría ser un motivo válido de daño endotelial en el tejido renal y una posible causa de daño renal.

Navarro et al., destacan que algunos informes han mostrado una mayor frecuencia de anomalías renales, como lo documentó un estudio en 59 pacientes con *COVID-19*, donde se

encontró que el 34% de los enfermos desarrollaron albuminuria masiva el primer día de ingreso; el nitrógeno ureico en sangre se elevó en un 27% en general; la tomografía computarizada de los riñones mostró una densidad reducida, lo que sugiere inflamación y edema; el 63% desarrolló proteinuria durante su estadía en el hospital, y dos tercios de los pacientes murieron.¹⁴

2.6.5 Alteraciones metabólicas

La presencia de comorbilidades de enfermedades crónicas es un fenómeno a destacar; las más comunes son la hipertensión arterial, la diabetes, las enfermedades cardiovasculares y cerebrovasculares, las inmunodeficiencias primarias y la enfermedad renal crónica. Los pacientes con diabetes representan los índices más altos de eventos graves, se desconoce la causa, pero puede estar asociada con el trastorno del metabolismo de la glucosa y los lípidos presentes en estas enfermedades, que resulta ser un factor de riesgo de daño renal.

Se ha documentado que la tinción de la proteína de la *ECA2* tubular está disminuida en pacientes con diabetes e hipertensión arterial, a diferencia de los pacientes que no presentan estas patologías, durante la infección por *SARS-CoV-2*, los niveles de *ECA2* membranal disminuyen todavía más debido a su unión al virus, lo que explicaría la mayor susceptibilidad a la lesión renal en pacientes con diabetes e hipertensión.¹⁴

2.6.6 Medicamentos nefrotóxicos

Otro mecanismo que puede explicar la insuficiencia renal en pacientes con infección por *COVID-19* es el uso inapropiado de sustancias nefrotóxicas tales como antiinflamatorios no esteroideos, aminoglucósidos, entre otros, el uso excesivo, así como el mal uso de los fármacos con efecto nefrotóxico, contribuyen al daño renal ya establecido por el *COVID-19*.

Es probable que el Síndrome de Dificultad Respiratoria Aguda contribuya al desarrollo de lesión renal aguda a través de procesos sistémicos, por ejemplo, congestión venosa y disminución del gasto cardíaco como consecuencia de insuficiencia cardíaca derecha, y niveles elevados de presión intratorácica e hipoxia, también es probable que el aumento de la presión intersticial renal debido al edema tisular contribuya a la lesión tubular

CAPÍTULO 3. CONDICIONES CLÍNICAS RENALES DESFAVORABLES QUE PRESENTAN LOS PACIENTES ADULTOS CON DIAGNÓSTICOS DE *COVID-19* EN ESTADIOS MODERADO Y SEVERO

SUMARIO

- Insuficiencia renal aguda en pacientes hospitalizados por *COVID-19*
- Factores de riesgo para desarrollar insuficiencia renal aguda en el paciente hospitalizado por *COVID-19*
- Tratamiento de la falla renal aguda en el paciente adulto con diagnóstico de *COVID-19* en estadio moderado y severo
- Líquidos IV en el paciente con insuficiencia renal aguda y *COVID-19*
- Terapia de reemplazo renal en pacientes con *COVID-19*
- Mortalidad por falla renal aguda en pacientes hospitalizados por *COVID-19*

En este capítulo se describen las principales manifestaciones clínicas que padecen los pacientes con diagnóstico de *COVID-19*, luego se hace énfasis en el tratamiento de la falla renal aguda y manejo de líquidos hasta el reemplazo renal.

3.1 Insuficiencia renal aguda en pacientes hospitalizados por *COVID-19*

La enfermedad *COVID-19* tiene fundamentalmente cuatro aspectos que en su conjunto van a definir su fisiopatología²³: infección pulmonar con alveolitis predominantemente, daño endotelial generalizado con presencia de microtrombos, hipercoagulabilidad con fenómenos tromboembólicos y respuesta hiperinflamatoria citocínica en algunos casos extremos.

La lesión renal por *SARS-CoV-2* tiene múltiples causas y expresiones, puede relacionarse con agresión directa del virus o por las consecuencias de la hiperinflamación y daño vascular, específicamente en túbulos en lugar de glomérulos²³, esto sugiere una lesión tubular como la principal consecuencia de la enfermedad *COVID-19*, también se han visto partículas virales en los podocitos.

La afectación renal se ha subestimado en los primeros informes y su función es aún controvertida; por lo tanto, la afectación renal durante la enfermedad *COVID-19* es multifactorial y puede tener un amplio espectro clínico²³, la lesión renal leve puede pasar fácilmente desapercibida, por otro lado, la enfermedad renal puede constituir un factor de riesgo de infección por *SARS-CoV-2*.

Esta presencia viral se ha relacionado con la frecuente presencia de proteinuria, la cual se ha registrado entre el 30 y 60% de los pacientes con daño renal y hematuria en el 20 y 40% de los pacientes con daño renal^{23,24}, en fases iniciales y también con dos patologías específicas como el Síndrome de Fanconi y glomeruloesclerosis segmentaria y focal colapsante.

Fig. 1. Factores para el desarrollo de Insuficiencia renal aguda en el paciente *COVID-19*

Fuente: elaboración propia.

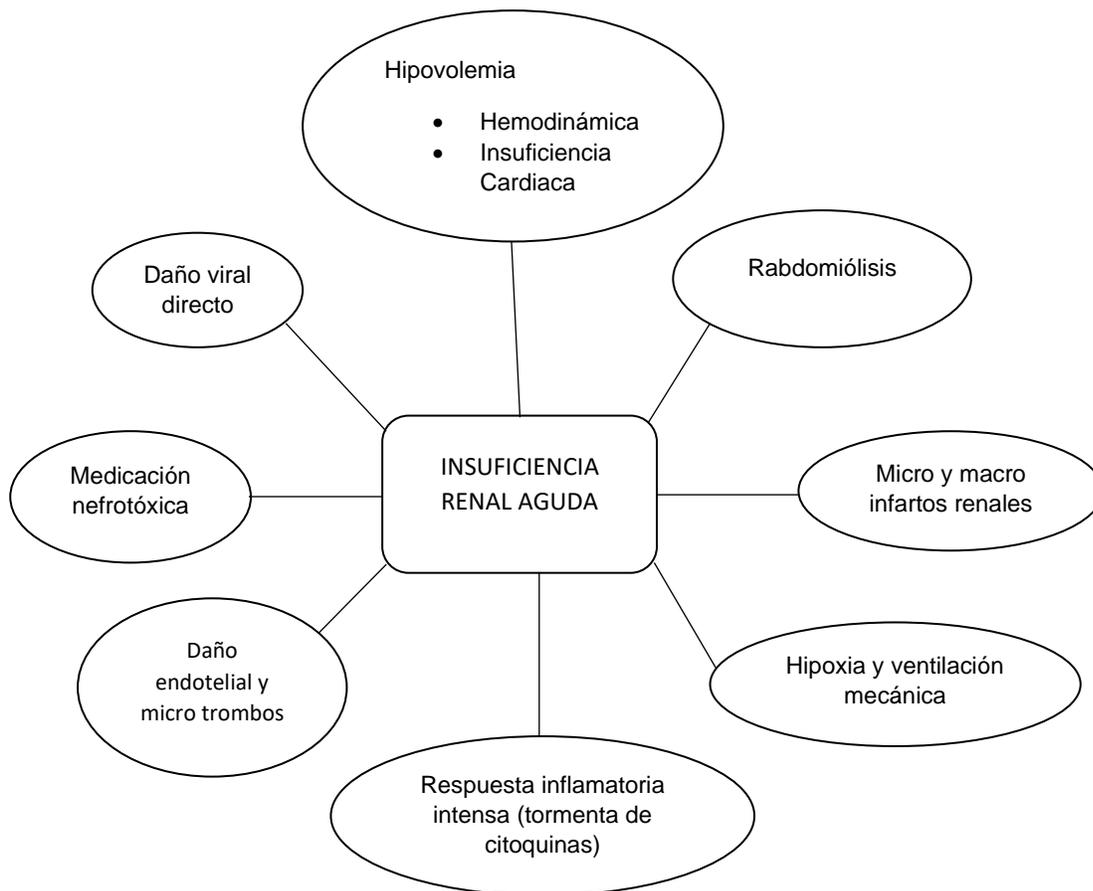


Fig. 1. Factores para el desarrollo de Insuficiencia renal aguda en el paciente *COVID-19*

Fuente: elaboración propia.

3.1.2 Mecanismos de desarrollo de insuficiencia renal

3.1.2.1 Hipovolemia

La reducción del volumen efectivo circulante se produce por múltiples causas. Tal es el caso de factores hemodinámicos que producen mala perfusión renal por reducción del volumen efectivo, como la fiebre, sepsis viral y apoplejía.

3.1.2.2 Daño viral directo

La IRA podría ser causada por *COVID-19*, que ingresa en las células a través de *ECA2*²⁵ que se expresan altamente en el riñón y producen una lesión tubular aguda por infección viral de las células del túbulo proximal, con descamación del epitelio tubular y obstrucción tubular.

3.1.2.3 Respuesta inflamatoria excesiva

La aparición de la tormenta de citoquinas se ha documentado desde el inicio del *COVID-19* y se produce al activarse los macrófagos por el virus con liberación de interleucina 6, interleucina 1, factor de necrosis tumoral alfa, interferón gamma, etc²⁶. Ello conlleva a inflamación intrarrenal, aumento de la permeabilidad vascular, depleción de volumen, miocardiopatía y eventualmente a un Síndrome cardiorrenal, el síndrome incluye lesión endotelial sistémica, que se manifiesta clínicamente como derrames pleurales, edema, hipertensión intraabdominal, pérdida de líquido en el tercer espacio, depleción de líquido intravascular e hipotensión.

3.1.2.4 Hipoxia y ventilación mecánica

El Síndrome de Distrés Respiratorio Agudo también puede causar hipoxia medular renal, que es una injuria a las células tubulares, la hipoxia severa, la tormenta de citocinas o la combinación de ambas podrían dañar gravemente el riñón.

3.1.2.5 Daño endotelial y microtrombos

El *SARS-Cov-2* entra a la célula endotelial por el receptor de la *ECA2*, además de aumentar la replicación viral, induciría un aumento de la expresión de citoquinas, factores de transmisión y moléculas de adhesión²⁷. Todo ello va a favorecer la quimiotaxis de células inflamatorias, que contribuirán a la lisis de la célula endotelial y a la activación plaquetaria y de la coagulación, con la consecuente formación de trombos en la microvasculatura²⁸. Se trata de un proceso complejo impulsado por lesión mediada por virus, tormenta citoquínica, activación vía

angiotensina II, disregulación del complemento, microangiopatía con o sin disregulación del complemento, hipercoagulación, todo ello asociado a factores conocidos de IRA.²⁹

Menter T et al., en su estudio realizado a 36 pacientes con insuficiencia renal aguda que fueron atendidos en la unidad de cuidados intensivos, afirman que las indicaciones de ingreso incluyeron retención de líquidos, desaturación de oxígeno o aumento de la creatinina plasmática, un total de dieciocho pacientes tenían hipotensión profunda que requirió apoyo inotrópico, diez pacientes recibieron diálisis de soporte aguda²⁹: cuatro por hemofiltración continua y los seis restantes por diálisis peritoneal, los 26 pacientes restantes desarrollaron IRA tardíamente en su enfermedad con insuficiencia multiorgánica establecida, incluido el Síndrome de Distrés Respiratorio Agudo Severo, en estos pacientes no se realizó diálisis debido a un grave fallo multiorgánico, finalmente, murieron 33 pacientes con síndrome de distrés respiratorio agudo severo (91.7%) con IRA, la tasa de mortalidad fue significativamente mayor entre los pacientes con Síndrome de Distrés Respiratorio Agudo Severo e IRA en comparación con aquellos con Síndrome de Distrés Respiratorio Agudo Severo y sin insuficiencia renal, que fue un 91.7% frente a 8.8%.

El desarrollo de IRA durante el curso de la enfermedad en pacientes con Síndrome de Distrés Respiratorio Agudo Severo se asocia con un resultado catastrófico, la causa de IRA en pacientes con Síndrome de Distrés Respiratorio Agudo Severo dicho síndrome a menudo se asocia con factores prerrenales, hipotensión, rabdomiólisis y comorbilidades previas, como diabetes y vejez, las precauciones universales para prevenir la transmisión viral son obligatorias para el personal médico que realiza la terapia de reemplazo renal.

3.2 Factores de riesgo para desarrollar insuficiencia renal aguda en la infección por COVID-19

Si bien la enfermedad renal no pone a los pacientes en mayor riesgo de contraer el COVID-19, sí los expone a resultados más severos, como la disminución de la función renal durante la infección, aunque no se sabe exactamente por qué los pacientes con enfermedades renales corren un mayor riesgo de padecer el COVID-19 severo, es posible que estos pacientes sean típicamente mayores y tengan otras enfermedades crónicas, como la diabetes, que son factores de riesgo del COVID-19 severo; además, estos pacientes también pueden tener un sistema inmunológico debilitado.

Aproximadamente una de cada tres personas que ingresan al hospital por COVID-19 desarrollará una lesión renal aguda, una disminución repentina de la función renal, incluso si nunca ha tenido una enfermedad renal, esta tasa de lesiones aumenta a más de la mitad para

aquellos que se enferman gravemente y necesitan cuidados intensivos, en la mayoría de los casos, estos pacientes requerirán diálisis de emergencia.

Es importante tener en cuenta que la presencia de enfermedad renal previa a la infección representa un mayor riesgo de deterioro del paciente, los pacientes en hemodiálisis son un grupo de alta vulnerabilidad, no solo por la insuficiencia renal, sino también porque la mayoría presentan otras múltiples comorbilidades.

Cheng Y et al., observan una alta prevalencia de enfermedad renal en pacientes hospitalizados con *COVID-19*, más del 40% tenía enfermedad renal, con valores elevados de creatinina sérica y nitrógeno de urea en sangre en más del 13%³⁰, la presencia de enfermedad renal se asoció con una mayor mortalidad hospitalaria, una posible explicación de la alta prevalencia de afectación renal al ingreso hospitalario es que algunos de los pacientes con *COVID-19* tenían antecedentes de enfermedad renal crónica, estos tienen un estado proinflamatorio con defectos funcionales en las poblaciones de células inmunitarias innatas y adaptativas.

Los factores de riesgo de susceptibilidad son los que aumentan el riesgo de desarrollar enfermedad renal, entre los que se encuentran: edad mayor a 60 años, historia familiar de enfermedad renal, masa renal disminuida, raza afroamericana, diabetes mellitus e hipertensión arterial³¹. Los factores iniciadores que están implicados en el inicio del daño renal son: enfermedades autoinmunes, infecciones urinarias, fármacos nefrotóxicos.

Los factores de alto riesgo para desarrollar daño renal agudo en infección por *COVID-19* marcan señales de alarma que sugieren especial atención en la volemia (mantener euvolemia) para asegurar una perfusión renal efectiva y excluir del plan de manejo cualquier medicamento nefrotóxico; se incluyen factores generales para el desarrollo de insuficiencia renal aguda al igual que la población no infectada, algunos descritos incluyen: ³²⁻³⁶

- Adulto mayor
- Deshidratación o menor ingesta de líquidos
- Hipertensión arterial
- Enfermedad coronaria
- Enfermedad renal crónica
- Enfermedad cerebrovascular
- Enfermedades crónicas del sistema respiratorio
- Enfermedades crónicas del sistema gastrointestinal
- Hipovolemia
- Shock
- Medicación con nefrotóxicos

Cha R et al., en su estudio especifican que la diabetes, la hipertensión y la enfermedad renal crónica no mostraron diferencias significativas en la tasa acumulada de aparición de lesión renal aguda, la presencia de cualquier comorbilidad mostró una significación marginal en la tasa acumulada de aparición de lesión renal aguda, la vejez se asoció con una mayor incidencia de lesión renal aguda en el análisis univariante³⁵, otros factores como el sexo, antecedente de diabetes, la enfermedad renal crónica y la aplicación de un ventilador mecánico no fueron factores de riesgo significativos de insuficiencia renal aguda, la vejez siguió siendo un predictor significativo de la aparición de lesión renal aguda después del ajuste por comorbilidades y la aplicación de un ventilador mecánico.

La prevalencia de afectación renal varía ampliamente entre los diferentes informes y puede depender de las instalaciones del sistema de salud, el nivel de complejidad del centro, la estrategia epidemiológica con las pruebas virales (cuántas y para quién), los protocolos locales, las terapias disponibles, la política restrictiva de ingreso hospitalario o la insuficiencia renal aguda.

Un estudio inicial de 138 pacientes con *COVID-19* informó que aproximadamente el 4% desarrolló lesión renal aguda⁵⁵, mientras que Huang et al., encontraron un aumento del 10% en la creatinina sérica al ingreso y del 7% en la incidencia de lesión renal aguda en su serie de 41 pacientes con *COVID-19*³. Un estudio realizado en un hospital terciario en Wuhan en más de 700 pacientes con *COVID-19* informó que el 13% de los pacientes tenía daño renal al llegar y el 5.1% desarrolló lesión renal aguda durante la estadía en el hospital,³⁰ por otro lado, un informe de una región diferente encontró solo 0,4% con falla renal aguda y concluyó que la falla renal aguda no es relevante en *COVID-19*³⁸. Ambos son buenos ejemplos de cómo una estrategia diferente de admisión puede conducir a diferentes tasas de mortalidad y carga de enfermedad renal.

3.4 Terapia de reemplazo renal en pacientes con *COVID-19*

La proporción de terapia de reemplazo renal continuo (TRRC) en pacientes con *COVID-19* se encuentra entre 1.5% y 9.0%; es parte del manejo de los pacientes graves y críticos que están en UCI y ha mostrado reducir la tasa de mortalidad²⁶. La TRRC se encuentra indicada en pacientes con Síndrome de Respuesta inflamatoria Sistémica, Síndrome de Disfunción Multiorgánica, Síndrome de Tormenta de Citoquinas y pacientes con lesión renal aguda que cumplen con la iniciativa para mejorar los resultados en enfermedad renal (KDIGO por sus siglas en inglés de *Kidney Disease Improving Global Outcomes*) grado 2 o superior, además de sepsis con compromiso renal, hipervolemia y alteración ácido base, en cuanto al paciente que presenta neumonía atípica por *COVID-19*, Síndrome de Distrés Respiratorio Agudo Severo y Síndrome de Dificultad Respiratoria Severa, se recomienda seguir las pautas de TRRC y las indicaciones específicas de anticoagulación.³⁹⁻⁴¹

3.5 Terapias de purificación sanguínea

Las terapias de purificación sanguínea extracorpórea (PSE) ⁴¹ son un tratamiento en el cual al paciente se le extrae la sangre para pasarla a través de una membrana, en donde se eliminan los solutos, productos metabólicos y toxinas, y se conserva el agua, el beneficio de la PSE es la eliminación de productos inflamatorios en los pacientes con Síndrome de Respuesta Inflamatoria Sistémica y sepsis, en general, las terapias extracorpóreas son modalidades de tratamiento orientadas a eliminar los factores inflamatorios, aunque se han reportado beneficios en la estabilización hemodinámica, la reducción de lactato y la prevención de daño de órganos en pacientes con enfermedad severa.

El eje central fisiopatológico de la sepsis es la producción exagerada de marcadores inflamatorios, lo que genera un Síndrome de Respuesta Inflamatoria Sistémica Desregulada, esto inicia con el reconocimiento antigénico en la superficie de los patógenos, conocidos como patrones moleculares asociados a patógenos (PAMP)^{42,43}, tales como las endotoxinas producidas por bacterias gramnegativas. Posterior a esto se activan los leucocitos y se induce la síntesis de citoquinas pro y antiinflamatorias: factor de necrosis tumoral- α , interleucina-1, interleucina-6, interleucina-8 e interleucina-10, mismo mecanismo de tormenta de citoquinas encontrado en *COVID-19*⁴⁴, es por esto que las técnicas de PSE pueden contribuir al disminuir los niveles de citoquinas a un nivel inferior al umbral tóxico

3.6 Hemofiltración de alto volumen y terapias convectivas

La hemofiltración se produce mediante un espacio convectivo en donde los solutos se transportan a través de una membrana semipermeable⁴⁴; este espacio se asocia con el movimiento del solvente y es consecuencia de gradiente de presión positiva transmembrana, el éxito de esta terapia depende del ultrafiltrado, las características de la membrana y del soluto y, en menor medida, del tamaño de la molécula de soluto.

Expertos en purificación de sangre indican que la modalidad más usada en paciente con *COVID-19* es la terapia de reemplazo renal continua, cuyo beneficio radica en el mantenimiento de la temperatura corporal, del equilibrio del volumen y de la estabilidad hemodinámica; en la mejora de la eficiencia del aclaramiento de toxinas de pequeño y mediano tamaño, y en la implementación de un soporte nutricional. El uso de esta modalidad implica tasa de flujo de efluente mínima entre 20 y 25 mililitros por kilogramo hora (ml/kg/h) cuando se realiza dilución posterior y de entre 25 y 30 ml/kg/h en casos de predilución.

Cuando se considera filtración de sangre de alto volumen, los expertos sugieren usar tasas de flujo >35 ml/kg/h⁴⁴, mientras que en ultrafiltración lenta la tasa de remoción de volumen

considerada es de entre 2 y 5 ml/min, dependiendo del estado hemodinámico y del volumen del paciente.

3.7 Hemodiálisis convencional de alto flujo

En esta modalidad, los solutos se transportan a través de una membrana semipermeable, mediados por un gradiente de concentración. La capacidad de aclaramiento la determina el peso molecular del soluto, el gradiente de concentración, la temperatura, el área de superficie de la membrana, su grosor y el tamaño de los poros; la producción de ultrafiltrado la controla una bomba de sangre⁴⁵. Las membranas de diálisis se clasifican según sus coeficientes de ultrafiltración en membranas de alto y bajo flujo.

Las modalidades de diálisis continua también pueden usar membranas de corte, las cuales poseen un gran número de poros, permiten la eliminación de moléculas más grandes (30-60kD) y han demostrado beneficios potenciales como mejorar la función de las células inmunes y reducir los niveles de citoquinas y de dosis de vasopresores ⁴⁵. El problema de este método es la pérdida indiscriminada de albúmina, aunque esto puede mermarse con el reemplazo de albúmina o mediante el uso de membranas en una modalidad difusa y no convectiva.

3.8 Hemoabsorción

En la técnica de hemoabsorción^{44,45}, la sangre se pone en contacto directo con un agente adsorbente de un circuito extracorpóreo, dicha sustancia atrae a los solutos a partir de diferentes tipos de fuerza: interacciones hidrófobas, atracción iónica, uniones de hidrogeno e interacciones de Van der Waals, su depuración depende del tamaño de los solutos y su capacidad de atravesar los poros depende de la membrana adsorbente.

El uso de esta tecnología ha mostrado resultados prometedores en la mejoría de la supervivencia de los pacientes con choque séptico y tormenta de citoquinas a corto y a mediano plazo⁴⁶, en la actualidad cuenta con aprobación de la *Food and Drug Administration* para el manejo de pacientes con tormenta de citoquinas por sepsis y de la hiperbilirrubinemia y mioglobulinemia, la tecnología con el dispositivo denominado *CytoSorb* es ideal para el manejo de los pacientes sépticos^{47,48}, este es un material biocompatible compuesto por polímeros porosos que logran la unión permanente con moléculas entre 5 y 60 kilodaltons, tales como factor de necrosis tumoral- α , interleucina-1 β , interleucina-6 e interleucina-10.

En pacientes con tormenta de citoquinas inducida por *COVID-19* la tecnología *CytoSorb* se postula como una herramienta prometedora y eficaz, si se tiene en cuenta los resultados en los pacientes sépticos y de otros escenarios con respuesta inflamatoria sistémica.

3.9 Terapia plasmática

Dentro de este concepto se incluyen dos terapias: plasmaféresis y recambio plasmático, en la primera se extrae la sangre del paciente y se separan las partes formes del plasma, el cual se deja fluir a lo largo de columnas con materiales adsorbentes para eliminar solutos específicos y es introducido nuevamente en el paciente; la plasmaféresis parece ser útil en el tratamiento de la *COVID-19* debido a la afinidad entre la envoltura viral y las lectinas⁴⁹; sin embargo, esta modalidad requiere mayor investigación. En la segunda también se separan las partes formes del plasma, pero a diferencia de la plasmaféresis, en este se reemplaza el plasma del paciente por plasma de donante o por albúmina.

Aunque hasta el momento no hay ensayos clínicos de plasmaféresis o recambio plasmático en pacientes con *COVID-19*, su uso es prometedor, por lo que es necesario diseñar estudios que permitan indagar más a fondo la utilidad de esta terapia en este grupo de pacientes.

La elección de TRRC para pacientes con neumonía atípica por *SARS-CoV-2* es la hemofiltración veno-venosa continua 20-25 mililitros por kilo por hora. Para el tratamiento de desequilibrio hidroelectrolítico severo y trastornos de equilibrio ácido-base se puede emplear la hemodiafiltración veno-venosa continua⁴⁵; si se desea eliminar sobrecarga de volumen severa, es útil la ultrafiltración continua lenta a una tasa de ultrafiltración de 2-5 mililitros por minuto; no debe excederse de 4 litros y, en caso de estado inflamatorio, la alternativa es hemofiltración veno-venosa continua mayor o igual a 35 mililitros por kilo por hora.

En cuanto a las terapias de reemplazo renal, han demostrado ser favorecedoras en contextos como sepsis e insuficiencia orgánica. En los casos de neumonía atípica es recomendable la hemodiafiltración veno-venosa continua; como alternativas, podría emplearse la diálisis peritoneal.

La Asociación Americana de Nefrología (ASN) en su publicación de marzo de 2020 propone que ante tal eventualidad se disminuya los tiempos de hemodiálisis a 3 horas y se reduzcan las terapias de reemplazo continuas a 10 horas⁵⁰; además, que se aumente la dosis a 50 ml/kh hora de ser necesario, e incluso se ha sugerido diálisis peritoneal.

3.10 Líquidos intravenosos en paciente con lesión renal aguda y COVID-19

El manejo es conservador de líquidos en pacientes con IRA cuando no haya un estado de choque. Durante el tratamiento de IRA en UCI es importante determinar qué terapias crónicas se deben continuar o suspender temporalmente, así como tener precaución con los líquidos intravenosos, porque la reanimación agresiva con líquidos empeora la oxigenación^{53,54}, se debe evitar la sobrehidratación, ya que puede precipitar o exacerbar el Síndrome de Distrés Respiratorio Agudo Severo, en pacientes con choque se recomienda la administración de cristaloides como solución salina o solución de Ringer lactato.

La solución salina al 0.9% es una de las soluciones intravenosas más utilizadas para el manejo de reanimación hídrica en pacientes en estado crítico, la información reciente sugiere que su uso puede estar asociado al desarrollo de lesión renal, el alto contenido en cloro de la solución salina al 0.9%⁵⁴ lleva a efectos fisiopatológicos en seres humanos clínicamente sanos, en algunos estudios aleatorizados se ha confirmado la presencia de acidosis metabólica hiperclorémica asociada al uso de solución salina al 0.9%, pero no se ha logrado establecer un beneficio respecto al uso de soluciones cristaloides balanceadas.

3.11 Mortalidad por falla renal aguda en pacientes ingresados por COVID-19

La falla renal en el contexto de la infección por COVID-19 representa un aspecto importante por estudiar, debido a que, por un lado, en su forma aguda se relaciona como complicación secundaria a los fenómenos fisiopatológicos y sistémicos causados por el virus; y por el otro lado, en su forma crónica se encuentra en estrecha relación con las comorbilidades que se han visto asociadas a un panorama crítico,⁵⁵ si bien la incidencia de IRA en pacientes hospitalizados oscila entre un 0.5 y un 25% en la literatura, e incluso es mayor en las UCI⁵⁶ de manera más concreta, no existe un consenso en cuanto a la importancia de la IRA en pacientes con COVID-19, aunque ya se ha descrito como un factor asociado a mayor mortalidad.

Tarragón B et al., mencionan en su estudio que el 56.1% de los casos presentaban deterioro agudo de la función renal a su llegada a urgencias, mientras que el resto desarrollaron IRA durante el ingreso⁵⁷, el 61% de los casos de IRA fueron de causa prerrenal, el 24.4% secundarios a necrosis tubular aguda (NTA) en contexto de sepsis, el 7.3% por toxicidad tubular y el 7.3% de origen glomerular, el 12.2% fueron falla renal aguda grado 1, el 7.3% grado 2 y el 80.5% grado 3, el 48.8% de los casos requirieron alguna forma de terapia de sustitución renal, con una media de 5 sesiones de tratamiento

Bajwa H et al., sugieren que la lesión renal aguda es un factor de riesgo independiente para el deterioro clínico y muerte intrahospitalaria en infectados con SARS-CoV-2, estos

pacientes son más propensos a requerir manejo en unidad de cuidados intensivos, ventilación asistida y uso de vasopresores, la mortalidad hospitalaria en afectados con *COVID-19* y lesión renal aguda asociada puede alcanzar hasta el 45%, comparada con 7% en aquellos sin lesión renal aguda asociada⁶⁰, así mismo, existe una letalidad marcadamente incrementada en dichos pacientes, que generaron lesión renal aguda en unidad de cuidados intensivos de 52% y fuera de la unidad de cuidados intensivos del 41% ,⁵⁷ contrastado con otros sin lesión renal aguda en 9 y 7%, respectivamente.

Aunque la incidencia de fallo renal asociado a *COVID-19* se encuentra en torno al 6% del total de los pacientes, es preocupante la elevada mortalidad, la cual es de hasta el 94%, según series, la incidencia de fallo renal varía de 1.3% al 36.4%, dependiendo de la severidad de la enfermedad; asimismo, la incidencia de IRA puede ser hasta 5 veces superior en los casos severos que en los no severos o supervivientes. Gallego Z et al., refieren que sigue esta misma tendencia, con mayor mortalidad entre los pacientes con cifras de creatinina elevadas, y mayor creatinina máxima en el grupo de los no supervivientes, de manera estadísticamente significativa.⁶¹ Zahid U et al., refieren en su estudio una mortalidad hospitalaria del 40.1% en los pacientes con *COVID-19*. La mortalidad hospitalaria fue significativamente mayor en pacientes con una tasa de filtrado glomerular (TFG) <60 ml / min / 1.73 m² (52.6%) que en los pacientes con una TFG ≥ 60 ml / min / 1.73 m² (30.2%) en el momento de la presentación, la mortalidad intrahospitalaria de los pacientes con IRA fue del 71.1% (91 de 128 que desarrollaron IRA fallecieron), la información actual sugiere que la IRA en pacientes con *COVID-19* es el resultado de una interacción de lesiones mediadas por virus, una respuesta inflamatoria desregulada, activación de la vía de la angiotensina II, hipercoagulación y microangiopatía, se ha informado que la ventilación mecánica *per se* está fuertemente asociada con la IRA, también reporta que la incidencia de IRA fue mayor entre los que requirieron ventilación mecánica y se reportó en el 68% de los pacientes que requirieron ventilación mecánica.

La lesión tubular aguda parece ser una ocurrencia común en pacientes con *COVID-19* pero a menudo es leve, a pesar de la función renal severamente alterada, se han observado repetidamente lesiones endoteliales, trombos microvasculares, inflamación local e infiltración de células inmunitarias en pacientes con lesión renal aguda por *COVID-19*; sin embargo, quedan por establecer las diferencias y similitudes en la fisiopatología de la IRA por *COVID-19* y la IRA no asociada a sepsis por *COVID-19*.

Capítulo 4. ANÁLISIS

En este último capítulo se presenta un análisis de la información que se obtuvo y se recopiló en los capítulos anteriores, respecto a las complicaciones renales en el paciente adulto con diagnóstico de *COVID-19* en estado moderado y severo, temas como los estados de la enfermedad *COVID-19*, epidemiología, mecanismos fisiopatológicos de la lesión renal en el paciente con *COVID-19*, así como las condiciones clínicas renales desfavorables que presentan los pacientes adultos con diagnóstico de *COVID-19*, son presentados con el fin de describir, argumentar, interpretar y analizar la información adquirida sobre las complicaciones renales que presenta el paciente adulto con diagnóstico de *COVID-19*.

La enfermedad *COVID-19* es un problema de salud pública en todo el mundo, a causa del coronavirus tipo 2 causante del Síndrome de Distrés Respiratorio Agudo Severo que se reconoció por primera vez en Wuhan, China, desde entonces, el *COVID-19* ha afectado a más de 200 países, causando más de 4.5 millones de muertes en todo el mundo, los estados de la enfermedad se clasifican en leve, moderado y severo, en *Speaking of pandemics and vascular walls. From the endothelium to socioeconomic-psychological aspects: an evidence-based approach* se reportó que en estado leve el 40% de los pacientes presenta una enfermedad asintomática e incluso el 80% de los pacientes presenta una enfermedad sintomática que puede ser tratada en casa, el estado moderado lo integran pacientes que presentan disnea leve, pueden necesitar hospitalización, uso de oxígeno, asistencia continua y corresponden a un 10 a 15 % de los casos, los pacientes con enfermedad grave son aquellos que presentan disnea grave, pueden presentar shock e insuficiencia respiratoria, el paciente en estado grave necesita atención especializada y manejo en unidad de cuidados intensivos, se caracteriza porque de 10 a 15 % de los pacientes hospitalizados desarrollará el Síndrome de Distrés Respiratorio Agudo Severo, entre 2 a 20 % de los enfermos desarrollarán las complicaciones cardiovasculares que pueden agravarse por el desbalance iónico (hipocalemia, hipomagnesemia) o por el desequilibrio ácido-básico, de los pacientes que padecen enfermedad moderada y severa una porción muestra signos de daño renal, incluso aquellos que no tenían problemas renales subyacentes antes de ser infectados con este coronavirus, los primeros informes dicen que hasta el 30% de los pacientes hospitalizados desarrollaron una lesión renal moderada o grave, los signos de problemas renales en pacientes con *COVID-19* incluyen niveles altos de proteína en la orina y análisis de sangre anormales.⁷

La bibliografía disponible respalda una serie de vías fisiopatológicas a través de las cuales se desarrolla una lesión renal aguda en el contexto de la infección por *SARS-CoV-2*.¹² La lesión tubular aguda es común, aunque a menudo leve, en un estudio de 4020 pacientes hospitalizados

consecutivamente con *COVID-19* en Wuhan, China, se identificó que 285 (7,09 %) tenían lesión renal aguda, en otro estudio de 1.603 pacientes ingresados en un hospital universitario de España, el 21,0% de los pacientes presentaban niveles elevados de creatinina sérica al ingreso; el 11,4 % de los pacientes con un nivel de creatinina sérica normal al ingreso desarrollaron lesión renal aguda. La mayoría de los estudios han utilizado la definición de lesión renal aguda de *KDIGO* y varios estudios que han utilizado esta definición han informado que más del 30-50 % de los pacientes hospitalizados con *COVID-19* desarrollan algún tipo de lesión renal aguda, en *AKI in Hospitalized Patients with COVID-19* se reportó una cohorte de observación retrospectiva a gran escala de un sistema de atención de la salud de la ciudad de Nueva York: el 46 % de 3993 pacientes hospitalizados desarrollaron LRA, y el 39 %, el 19 % y el 42 % tenían LRA en estadios 1, 2 y 3 de *KDIGO*, respectivamente.²⁰⁻²³

Los primeros informes de LRA por *COVID-19* señalaron la presencia de hematuria y/o proteinuria, en un estudio de cohorte de 701 pacientes con *COVID-19*, el 44 % y el 26 % de los pacientes presentaron proteinuria y hematuria, respectivamente, la gravedad de la hematuria o la proteinuria se asoció con el riesgo de mortalidad; además, estos datos clínicos deben integrarse con los hallazgos patológicos de los análisis de muestras de biopsia renal para obtener una mayor comprensión de la fisiopatología de la LRA por *COVID-19*, la evidencia de un estudio de datos de biopsias de 47 pacientes en Francia demostró que la lesión renal observada en casos con la enfermedad respiratoria más grave es predominantemente tubular (66,7%); por el contrario, la glomerulopatía colapsante y la glomeruloesclerosis focal y segmentaria no se observaron en pacientes críticos, pero sí en el 70,6% de los pacientes que no presentaron una enfermedad grave, a pesar de la función renal marcadamente reducida, la inestabilidad hemodinámica sistémica y estado de shock también contribuyen a la lesión tubular renal, la inflamación tisular y la infiltración de células inmunitarias locales se han observado repetidamente y tienen un papel fundamental en la lesión renal, al igual que la lesión endotelial y los trombos microvasculares, los hallazgos de alta carga viral en pacientes que han fallecido con lesión renal aguda sugieren una contribución de la invasión viral en los riñones.^{12,20-24}

La respuesta inmune desregulada ante el *COVID 19* lleva a lo que se llama tormenta de citocinas, cuando esto sucede, el sistema inmunológico envía una ráfaga de citocinas al cuerpo; estas son pequeñas proteínas que ayudan a las células a comunicarse mientras el sistema inmunológico combate una infección, pero esta gran afluencia repentina y desregulada de citocinas causa una inflamación severa, al intentar matar el virus invasor, esta reacción inflamatoria destruye el tejido sano, incluido el de los riñones, el daño renal tubular promueve la sobreexpresión y sobreproducción sérica de la *IL-6* en LRA, que se asocia con el aumento en

la permeabilidad alvéolo-capilar y aparición de sangrado alveolar, en 201 pacientes confirmados con COVID -19 se reportó que 41,8% presentaron SDRA y 4,5% tuvieron LRA, se ha observado infección directa por *SARS-CoV-2* en las células renales, lo que contribuye a la inflamación local y al daño renal; por el contrario, se ha demostrado que la lesión renal aguda en otros entornos contribuye a promover la lesión pulmonar al estimular la inflamación regional, la permeabilidad capilar pulmonar y la sobrecarga de líquidos, los riñones son filtros que eliminan las toxinas; el exceso de agua y los productos de desecho del cuerpo *COVID-19* puede causar la formación de pequeños coágulos en el torrente sanguíneo, que pueden obstruir los vasos sanguíneos más pequeños del riñón y afectar su función los pacientes con daño renal relacionado con *COVID-19* deben hacer un seguimiento con sus médicos para asegurarse de que la función renal vuelva a la normalidad, el daño renal duradero puede requerir diálisis u otras terapias incluso después de la recuperación del *COVID-19*.²⁶

CONCLUSIONES

La enfermedad *COVID-19* no posee características específicas que nos permitan distinguirla de manera confiable de otras infecciones de las vías respiratorias, la aparición de disnea en los primeros días de la enfermedad puede ser bastante sugestiva, el diagnóstico de *COVID-19* depende de la historia clínica y del conjunto de signos y síntomas que presente el paciente, considerando siempre los nexos epidemiológicos y la historia de contacto con enfermos de *COVID-19* o asistencia a eventos sociales, el diagnóstico definitivo para un caso confirmado de *COVID-19* se realiza con una prueba de laboratorio positiva para *SARS-CoV-2*, en la mayoría de los casos, la fiebre y tos son los principales síntomas iniciales, acompañados en algunos casos de disgeusia y anosmia, los pacientes generalmente sufren de enfermedad respiratoria, aunque algunos pacientes experimentan también síntomas gastrointestinales, como diarrea, vómitos y dolor abdominal, la infección por *SARS-CoV-2* se manifiesta principalmente como una enfermedad respiratoria, pero se considera que *COVID-19* es una enfermedad multisistémica con afectación predominantemente endotelial, aunque la clínica fundamental de la enfermedad *COVID-19* es respiratoria, también hay complicaciones renales, digestivas y de otros órganos,

La lesión renal por *SARS-CoV-2* tiene múltiples causas y expresiones, puede relacionarse con agresión directa del virus o por las consecuencias de la hiperinflamación y daño vascular, específicamente en túbulos en lugar de glomérulos, esto sugiere una lesión tubular como la principal consecuencia de la enfermedad *COVID-19*, aproximadamente una de cada tres personas que ingresan al hospital por *COVID-19* desarrollará una lesión renal aguda, una disminución repentina de la función renal, incluso si nunca han tenido una enfermedad renal, esta tasa de lesiones aumenta a más de la mitad para aquellos que se enferman gravemente y necesitan cuidados intensivos, en la mayoría de los casos, estos pacientes requerirán diálisis de emergencia, el desarrollo de falla renal aguda durante el curso de la enfermedad en pacientes con Síndrome de Distrés Respiratorio Agudo Severo se asocia con un resultado catastrófico, la causa de falla renal aguda en pacientes con Síndrome de Distrés Respiratorio Agudo Severo a menudo se asocia con factores prerrenales, hipotensión, rabdomiólisis y comorbilidades previas, como diabetes y vejez.

Con base en la información presentada en esta monografía se puede deducir que la complicación renal en el paciente adulto con diagnóstico de *COVID 19* en estadio moderado y severo es la insuficiencia renal aguda, la cual ocurre por múltiples mecanismos, algunos de los cuales están asociados a la propia injuria al tejido renal, así como otros externos causados por la hipoxia e hipovolemia, tormenta de citoquinas y el estado de shock, estos mecanismos son responsables del desarrollo de la lesión renal aguda, la hipercoagulación, el daño endotelial y el

uso de medicamentos nefrotóxicos pueden extender la necrosis tubular aguda a necrosis cortical y, por ende, provocar daño a nivel renal irreversible en los casos moderados y severos de *COVID-19*.

El 56.1% de los casos presentaron deterioro agudo de la función renal a su llegada a urgencias, mientras que el resto desarrollaron IRA durante el ingreso, el 61% de los casos de IRA fueron de causa prerrenal, el 24.4% secundarios a necrosis tubular aguda en contexto de sepsis, el 7.3% por toxicidad tubular y el 7.3% de origen glomerular, el 12.2% fueron falla renal aguda grado 1, el 7.3% grado 2 y el 80.5% grado 3, el 48.8% de los casos requirieron alguna forma de terapia de sustitución renal, con una media de 5 sesiones de tratamiento

En las bibliografías consultadas se observa que la incidencia de fallo renal asociado a *COVID-19* es baja; sin embargo, es preocupante la elevada mortalidad la cual es de hasta un 94% en aquellos pacientes que presentan falla renal aguda y *COVID-19* moderado y severo, la incidencia de falla renal aguda varía desde 1.3% hasta el 36.4% dependiendo de la severidad de la enfermedad *COVID-19*, asimismo, la incidencia de lesión renal aguda puede ser hasta 5 veces superior en los casos severos.

RECOMENDACIONES

La presentación de las complicaciones renales en pacientes adultos con diagnóstico de *COVID-19* en estado moderado y severo, se documentó que entre los pacientes más afectados se encuentran: adultos mayores de 60 años de edad, pacientes con historia de enfermedad renal de base, pacientes con antecedentes de hipertensión arterial y diabetes mellitus, por lo que es importante realizar estudios de seguimiento a la función renal desde el ingreso hospitalario a los pacientes que cumplen con los criterios mencionados, hasta después del egreso hospitalario, para valorar cuantos de estos pacientes llegan a presentar deterioro en la función renal y evaluar si la disminución en la función renal persiste incluso después del egreso hospitalario.

Según las bibliografías consultadas, se recomienda investigar el impacto de conductas orientadas a la protección de la función renal del paciente en estado crítico, tales como llevar un control de ingesta y excreta estricto, mantener balances hídricos neutros o negativos y valorar hemodiálisis temprana en aquellos pacientes que lo requieran, para relacionar el impacto de éstas en la mortalidad de los pacientes hospitalizados por *COVID-19*.

Se recomienda realizar estudios más extensos relacionados con las complicaciones renales en pacientes con *COVID-19*, ya que actualmente no existen estrategias específicas para tratar o prevenir la lesión renal aguda por *COVID-19*, ya que la comprensión de la fisiopatología de la LRA por *COVID-19* es limitada debido a las dificultades para acceder a los tejidos renales y evaluar la hemodinámica renal en humanos, para contar con protocolos de tratamiento que ayuden a prevenir o disminuir las complicaciones renales en pacientes con *COVID-19*.

En la revisión realizada respecto a las complicaciones renales en pacientes adultos con diagnóstico de *COVID-19* moderado y severo, se identificó debilidad en el seguimiento a largo plazo de pacientes recuperados de *COVID-19*, ya que se consultó en su mayoría bibliografía principalmente de casos y controles. Por tanto, se recomienda realizar en el futuro, estudios relacionados con el seguimiento a largo plazo de aquellos pacientes que presentaron insuficiencia renal aguda y *COVID-19*, para mejorar el conocimiento respecto a los efectos a largo plazo de la lesión renal asociada a *COVID-19* y establecer protocolos de seguimiento a los pacientes que se recuperan de la enfermedad *COVID-19*.

Respecto al Síndrome Post *COVID-19*, que es una entidad patológica que implica secuelas físicas, médicas y cognitivas persistentes después de la enfermedad *COVID-19*, entre las mayores complicaciones se puede encontrar la fibrosis pulmonar, los posibles efectos a largo

plazo del Síndrome Post *COVID-19* tendrán una importancia cada vez mayor a medida que los pacientes tratados sean dados de alta del hospital, una debilidad encontrada en las fuentes consultadas fue la dificultad para distinguir entre los síntomas agudos de la enfermedad *COVID-19* y los síntomas de enfermedades crónicas propias del paciente, para evaluar si la enfermedad crónica per se es responsable y causalmente relacionada con la enfermedad post *COVID-19*, o si, y en qué medida, las comorbilidades del paciente influyen en la recuperación del paciente recuperado de la enfermedad *COVID-19*.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. World Health Organization. Pneumonia of unknown cause – China [en línea]. 2020 [citado 6 Ene 2022]. Disponible en: <https://www.who.int/emergencies/disease-outbreak-news/item/2020-DON229>
2. World Health Organization. Middle East respiratory syndrome coronavirus (MERS-CoV) [en línea]. 2020 [citado 6 Ene 2022]. Disponible en: <https://www.who.int/westernpacific/health-topics/middle-east-respiratory-syndrome-coronavirus-mers>
3. Huang C, Wang Y, Li X, Ren L, Zhao J, Hu Y, et al. Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China. *The Lancet* [en línea]. 2020 Feb 15 [citado 6 Ene 2022]; 395(10223):497-506. Disponible en: [https://www.thelancet.com/journals/lancet/article/PIIS0140-6736\(20\)30183-5/fulltext](https://www.thelancet.com/journals/lancet/article/PIIS0140-6736(20)30183-5/fulltext)
4. Varga Z, Flammer AJ, Steiger P, Haberecker M, Andermatt R, Zinkernagel AS, et al. Endothelial cell infection and endotheliitis in COVID-19. *The Lancet*. [en línea]. 2020 May 2 [citado 6 Ene 2022]; 395(10234):1417-8. Disponible en: [https://www.thelancet.com/journals/lancet/article/PIIS0140-6736\(20\)30937-5/fulltext](https://www.thelancet.com/journals/lancet/article/PIIS0140-6736(20)30937-5/fulltext)
5. Zahid U, Ramachandran P, Spitalewitz S, Alasadi L, Chakraborti A, Azhar M, et al. Acute Kidney Injury in COVID-19 Patients: An Inner City Hospital Experience and Policy Implications. *Am J Nephrol* [en línea]. 2020 [citado 6 Ene 2022];51(10):786-96. Disponible en: <https://www.karger.com/Article/Fulltext/511160>
6. De Francisco A, Pérez J. Coronavirus y Riñón. Actualización completa. [en línea]. 2020 [citado 6 Ene 2022]. Disponible en: <http://www.nefrologiaaldia.org/es-articulo-coronavirus-rinon-actualizacion-completa-25-305>
7. Melgarejo R. E. Hablando de pandemias y pared vascular. Desde el endotelio hacia lo socioeconómico-psicológico: una aproximación con evidencia. *Horiz Méd Lima* [en línea]. 2021 Abr [citado 6 Ene 2022];21(2). Disponible en: http://www.scielo.org.pe/scielo.php?script=sci_abstract&pid=S1727-558X2021000200013&lng=es&nrm=iso&tlng=es
8. Programa de las Naciones Unidas para el Desarrollo. Enfermedad por coronavirus (COVID-19): la pandemia | PNUD [en línea]. UNDP. 2020 [citado 6 Ene 2022]. Disponible en: <https://www.undp.org/es/coronavirus>

9. Ferrer R. Pandemia por COVID-19: el mayor reto de la historia del intensivismo. *Med Intensiva*. [en línea] 2020 Ago 1 [citado 6 Ene 2022];44(6):323-4. Disponible en: <https://www.medintensiva.org/es-pandemia-por-covid-19-el-mayor-articulo-S0210569120301017>
10. Koury JM, Hirschhaut M. Reseña histórica del COVID-19. ¿Cómo y por qué llegamos a esta pandemia? [en línea]. 2020 [citado 14 Ene 2022]. Disponible en: <https://www.actaodontologica.com/ediciones/2020/especial/art-2/>
11. Organización Mundial de la Salud. Actualización Epidemiológica: Enfermedad por coronavirus (COVID-19) – 2021 jul 22 - OPS/OMS | Organización Panamericana de la Salud [en línea]. 2021 [citado 14 Ene 2022]. Disponible en: <https://www.paho.org/es/documentos/actualizacion-epidemiologica-enfermedad-por-coronavirus-covid-19-22-julio-2021>
12. Alejandro García A, Pavón Romero GF, Carreto Binaghi LE, Bandera Anzaldo J, Alvarado Amador I. Etiología y fisiopatología del SARS-CoV-2. *Rev Latinoam Infectol Pediátrica*. [en línea]. 2020 [citado 14 Ene 2022];33(s1):5-9. Disponible en: <https://www.medigraphic.com/pdfs/infectologia/lip-2020/lips201b.pdf>
13. Madrigal-Rojas DJP, Quesada-Loría DM, Mariana D, Solano-Chinchilla DA. SARS CoV-2, manifestaciones clínicas y consideraciones en el abordaje diagnóstico de COVID-19. *Rev Médica Costa Rica* [en línea]. 2020 [citado 14 Ene 2022];85:9. Disponible en: <https://www.medigraphic.com/cgi-bin/new/resumen.cgi?IDARTICULO=101548>
14. Navarro-Quiroz RC, Atencio-Ibarra L, Herrera Usuga JC, Osório Ospina LM, Navarro Quiroz KF, Potes Rodríguez YC, et al. Compromiso renal y digestivo en infecciones por COVID-19. *Rev Colomb Nefrol* [en línea]. 2020 Dic [citado 14 Ene 2022];7:259-72. Disponible en: http://www.scielo.org.co/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S2500-50062020000300259
15. Mejicanos Quiñonez JA, Aguilar Llerena EA, Giron Schoembeek de Santa Cruz KP. Protocolo de Diagnóstico y Manejo de pacientes sospechosas y confirmadas de COVID-19. Instituto Guatemalteco de Seguridad Social. [en línea] 2020 [citado 14 Ene 2022]. Disponible en: <https://www.igssgt.org/wp-content/uploads/2020/09/Protocolo-de-diagnostico-t-manejo-de-pacientes-suspechosas-y-confirmadas-de-covid-19.pdf>
16. Siddiqi HK, Mehra MR. COVID-19 illness in native and immunosuppressed states: A clinical–therapeutic staging proposal. *J Heart Lung Transplant*. [en línea] 2020 May [citado 14 Ene 2022];39(5):405-7. Disponible en: <https://els-jbs-prod->

cdn.literatumonline.com/pb/assets/raw/Health%20Advance/journals/healun/Article_2-1584647583070.pdf

17. Fernández Cuadros ME, Albaladejo Florín MJ, Álava Rabasa S, Peña Lora D, Pérez Moro OS, Fernández Cuadros ME, et al. Ozono y COVID-19: bases fisiológicas y sus posibilidades terapéuticas según el estadio evolutivo de la infección por SARS-CoV-2. *Rev Soc Esp Dolor*. [en línea]. 2021 Feb [citado 14 Ene 2022];28(1):27–36. Disponible en: https://scielo.isciii.es/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1134-80462021000200027
18. Mendoza-Ticona A, Valencia Mesias G, Quintana Aquehua A, Cerpa Chacaliaza B, García Loli G, Álvarez Cruz C, et al. Clasificación clínica y tratamiento temprano de la COVID-19. Reporte de casos del Hospital de Emergencias Villa El Salvador, Lima-Perú. *Acta Médica Peru*. [en línea]. 2020 Abr [citado 14 Ene 2022];37(2):186-91. Disponible en: http://www.scielo.org.pe/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1728-59172020000200186
19. Flores Gavino A, Espinoza Anchaygua R, Herrera-Añazco P, Rodríguez-Morales AJ, Flores Gavino A, Espinoza Anchaygua R, et al. SARS-COV-2 y su efecto a nivel de tejido renal: Una revisión narrativa. *Acta Médica Peru* [en línea]. 2021 Ene [citado 14 Ene 2022];38(1):53-7. Disponible en: http://www.scielo.org.pe/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1728-59172021000100053
20. Fiestas Saldarriaga FA, Peralta Aguilar VV, Larrea Mantilla L, Azañedo Vilcheaz DE. Fisiopatología renal en pacientes con COVID 19 [en línea]. *IETSI - EsSalud*. 2020 [citado 14 Ene 2022]. Disponible en: http://www.essalud.gob.pe/ietsi/pdfs/covid_19/RB_41_Fisiologia_Renal_071020.pdf
21. Perez GTL, Sandoval M de LPR, Altamirano MST. Fisiopatología del daño multiorgánico en la infección por SARS-Cov2. *Acta Pediátrica México* [en línea]. 2020 Jun 29 [citado 14 eEne 2022];41(4S1):27-41. Diponible en: <https://ojs.actapediatrica.org.mx/index.php/APM/article/view/2042>
22. Vargas JG, Avila N, Hurtado D, Cárdenas-Roldán J, Peña D, Ortiz G. Lesión renal aguda en COVID-19: puesta al día y revisión de la literatura. *Acta Colomb Cuid Intensivo* [en línea]. 2020 Nov 12 [citado 14 Ene 2022]; Disponible en: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0122726220301014>
23. De Francisco A, Ronco C. Insuficiencia Renal Aguda en la Infección por Coronavirus Sar-Cov2 (COVID-19) | *Nefrología al día* [en línea]. 2021 [citado 14 Ene 2022]. Disponible en: <http://www.nefrologiaaldia.org/es-articulo-insuficiencia-renal-aguda-infeccion-por-340>

24. Carriazo S, Kanbay M, Ortiz A. Kidney disease and electrolytes in COVID-19: more than meets the eye. *Clin Kidney J* [en línea]. 2020 Jun [citado 14 Ene 2022];13(3):274-80. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32699613/>
25. Pan X-W, Xu D, Zhang H, Zhou W, Wang L-H, Cui X-G. 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* [en línea]. 2020 Jun [citado 14 Ene 2022];46(6):1114-6. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32236644/>
26. Tang Y, Liu J, Zhang D, Xu Z, Ji J, Wen C. Cytokine Storm in COVID-19: The Current Evidence and Treatment Strategies. *Front Immunol* [en línea]. 2020 [citado 14 Ene 2022];11:1708. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32754163/>
27. Su H, Yang M, Wan C, Yi L-X, Tang F, Zhu H-Y, et al. Renal histopathological analysis of 26 postmortem findings of patients with COVID-19 in China. *Kidney Int.* [en línea]. 2020 Jul [citado 14 Ene 2022];98(1):219-27. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32327202/>
28. Wichmann D, Sperhake J-P, Lütgehetmann M, Steurer S, Edler C, Heinemann A, et al. Autopsy Findings and Venous Thromboembolism in Patients With COVID-19: A Prospective Cohort Study. *Ann Intern Med.* [en línea]. 2020 Ago 18 [citado 17 Ene 2022];173(4):268-77. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32374815/>
29. Menter T, Haslbauer JD, Nienhold R, Savic S, Hopfer H, Deigendesch N, et al. Postmortem examination of COVID-19 patients reveals diffuse alveolar damage with severe capillary congestion and variegated findings in lungs and other organs suggesting vascular dysfunction. *Histopathology.* [en línea]. 2020 Ago [citado 17 Ene 2022];77(2):198-209. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32364264/>
30. Aldana MYP, Benavides A, Oliva A, Rodríguez C, Girón E, Pérez E, et al. Mortalidad asociada a COVID19 en pacientes con enfermedad renal crónica en Guatemala. *Rev Médica Col Méd Cir Guatem.* [en línea]. 2020 Dic 15 [citado 17 Ene 2022];159(2):76–9. Disponible en: <https://www.revistamedicagt.org/index.php/RevMedGuatemala/article/view/285/190>
31. Alcázar Arroyo R, Orte L, González Parra E, Górriz JL, Navarro JF, Martín de Francisco AL, et al. Documento de consenso SEN-semFYC sobre la enfermedad renal crónica. *Nefrología.* [en línea]. 2008 Jul 1 [citado 17 Ene 2022];28(3):273-82. Disponible en: <https://www.revistanefrologia.com/es-documento-consenso-sen-semfyc-sobre-enfermedad-renal-cronica-articulo-X0211699508005614>

32. Diao B, Wang C, Wang R, Feng Z, Tan Y, Wang H, et al. Human Kidney is a Target for Novel Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2 (SARS-CoV-2) Infection [en línea]. 2020 Abr [citado 17 Ene 2022] p. 2020.03.04.20031120. Disponible en: <https://www.medrxiv.org/content/10.1101/2020.03.04.20031120v4>
33. Valizadeh R, Baradaran A, Mirzazadeh A, Bhaskar LV. Coronavirus-nephropathy; renal involvement in COVID-19. *J Ren Inj Prev.* [en línea]. 2020 Mar 22 [citado 17 Ene 2022];9(2):e18-e18. Disponible en: <http://journalrip.com/Article/jrip-17695>
34. Li Z, Wu M, Yao J, Guo J, Liao X, Song S, et al. Caution on Kidney Dysfunctions of COVID-19 Patients. [en línea]. Rochester, NY: Social Science Research Network; 2020 Mar [citado 17 Ene 2022]. Report No.: ID 3559601. Disponible en: <https://papers.ssrn.com/abstract=3559601>
35. Cha R-H, Joh J-S, Jeong I, Lee JY, Shin H-S, Kim G, et al. Renal Complications and Their Prognosis in Korean Patients with Middle East Respiratory Syndrome-Coronavirus from the Central MERS-CoV Designated Hospital. *J Korean Med Sci.* [en línea]. 2015 Dic [citado 17 Ene 2022];30(12):1807-14. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26713056/>
36. Borba MGS, Val FFA, Sampaio VS, Alexandre MAA, Melo GC, Brito M, et al. Effect of High vs Low Doses of Chloroquine Diphosphate as Adjunctive Therapy for Patients Hospitalized With Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2 (SARS-CoV-2) Infection: A Randomized Clinical Trial. *JAMA Netw Open.* [en línea]. 2020 Abr 24 [citado 17 Ene 2022];3(4):e208857. Disponible en: <https://es.jamanetwork.com/journals/jamanetworkopen/fullarticle/2765499>
37. Cheng Y, Luo R, Kun W. Kidney disease is associated with in-hospital death of patients with COVID-19. *Sepsis-One.* [en línea] 2020 Abr 23 [citado 17 Ene 2022].;829–38. Disponible en: [https://www.kidney-international.org/article/S0085-2538\(20\)30255-6/fulltext#relatedArticles](https://www.kidney-international.org/article/S0085-2538(20)30255-6/fulltext#relatedArticles)
38. Wang L, Li X, Chen H, Yan S, Li D, Li Y, et al. Coronavirus Disease 19 Infection Does Not Result in Acute Kidney Injury: An Analysis of 116 Hospitalized Patients from Wuhan, China. *Am J Nephrol.* [en línea]. 2020 [citado 17 Ene 2022];51(5):343-8. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32229732/>
39. Korean Society of Infectious Diseases and Korea Center for Disease Control and Prevention. Analysis on 54 Mortality Cases of Coronavirus Disease 2019 in the Republic of Korea from January 19 to March 10, 2020. *J Korean Med Sci.* [en línea]. 2020 Mar 26 [citado 17 Ene 2022];35(12):e132. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7105509/>

40. Hoffmann JN, Hartl WH, Deppisch R, Faist E, Jochum M, Inthorn D. Hemofiltration in human sepsis: evidence for elimination of immunomodulatory substances. *Kidney Int.* [en línea]. 1995 Nov [citado 17 Ene 2022];48(5):1563-70. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/8529385/>
41. Berhés M, Fábíán Á, László I, Végh T, Molnár C, Fülesdi B, et al. Organ replacement therapy and life-supporting treatment modalities in critically ill COVID-19 patients. *Orv Hetil.* [en línea]. 2020 Abr 1 [citado 17 Ene 2022];161(17):704-9. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32324366/>
42. Angus DC, van der Poll T. Severe Sepsis and Septic Shock. *N Engl J Med.* [en línea]. 2013 ago 29 [citado 17 ene 2022];369(9):840-51. Disponible en: <https://www.nejm.org/doi/full/10.1056/nejmra1208623>
43. Ronco C, Tetta C, Mariano F, Wratten ML, Bonello M, Bordoni V, et al. Interpreting the mechanisms of continuous renal replacement therapy in sepsis: the peak concentration hypothesis. *Artif Organs.* [en línea]. 2003 Sep [citado 17 Ene 2022];27(9):792-801. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12940901/>
44. Chinese Society of Nephrology, Professional Committee of Nephrology. [Expert consensus on special blood purification technics in patients with corona virus disease 2019]. *Zhonghua Nei Ke Za Zhi.* [en línea]. 2020 Nov 1 [citado 17 Ene 2022];59(11):847-53. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32521580/>
45. Haase M, Bellomo R, Baldwin I, Haase-Fielitz A, Fealy N, Davenport P, et al. Hemodialysis membrane with a high-molecular-weight cutoff and cytokine levels in sepsis complicated by acute renal failure: a phase 1 randomized trial. *Am J Kidney Dis Off J Natl Kidney Found.* [en línea]. 2007 Ago [citado 21 Ene 2022];50(2):296-304. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17660031/>
46. Honore PM, Hoste E, Molnár Z, Jacobs R, Joannes-Boyau O, Malbrain MLNG, et al. Cytokine removal in human septic shock: Where are we and where are we going? *Ann Intensive Care.* [en línea]. 2019 May 14 [citado 21 Ene 2022];9(1):56. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6517449/>
47. Honore PM, Jacobs R, Joannes-Boyau O, De Regt J, De Waele E, van Gorp V, et al. Newly designed CRRT membranes for sepsis and SIRS--a pragmatic approach for bedside intensivists summarizing the more recent advances: a systematic structured review. *ASAIO J Am Soc Artif Intern Organs* 1992. [en línea]. 2013 Abr [citado 21 Ene 2022];59(2):99-106. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23438770/>
48. Schwindenhammer V, Girardot T, Chaulier K, Grégoire A, Monard C, Huriaux L, et al. oXiris® Use in Septic Shock: Experience of Two French Centres. *Blood Purif.* [en línea]. 2019 [citado 21 Ene 2022];47 Suppl 3:1-7. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30982028/>

49. Mesa AC, Fandiño YRM, Salamanca LXL, Lache LLD, Alvarado MJF, Motta HFC, et al. Pandemia de COVID-19 y enfermedad renal: ¿Qué sabemos actualmente? Rev Colomb Nefrol [en línea]. 2020 May 8 [citado 17 Ene 2022];7(Supl.2). Disponible en: <https://revistanefrologia.org/index.php/rcn/article/view/438>
50. American Society of Nephrology. Recommendation on the care of Hospitalized patients with COVID - 19 and kidney failure requiring renal replacement therapy [en línea]. 2021 [citado 21 Ene 2022]. Disponible en: https://www.asn-online.org/g/blast/files/AKI_COVID-19_Recommendations_Document_03.21.2020.pdf
51. Lobo DN, Awad S. Should chloride-rich crystalloids remain the mainstay of fluid resuscitation to prevent «pre-renal» acute kidney injury?: con. Kidney Int. [en línea]. 2014 Dic [citado 21 Ene 2022];86(6):1096-105. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24717302/>
52. Ministerio de Salud de Peru. Atención y Manejo Clínico de Casos de COVID-19 [en línea]. 2020 [citado 21 Ene 2022]. Disponible en: <https://www.gob.pe/institucion/minsa/informes-publicaciones/459969-atencion-y-manejo-clinico-de-casos-de-covid-19>
53. Pumapillo Garcia AS, Quispe Castillo CZ. Esquema de manejo de COVID-19 en adultos. Horiz Méd Lima [en línea]. 2021 Ene [citado 21 Ene 2022];21(1). Disponible en: http://www.scielo.org.pe/scielo.php?script=sci_abstract&pid=S1727-558X2021000100010&lng=es&nrm=iso&tlng=es
54. Yunos NM, Bellomo R, Story D, Kellum J. Bench-to-bedside review: Chloride in critical illness. Crit Care Lond Engl. [en línea]. 2010 [citado 21 Ene 2022];14(4):226. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20663180/>
55. 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. [en línea]. 2020 Mar 17 [citado 21 Ene 2022];323(11):1061-9. Disponible en: <https://jamanetwork.com/journals/jama/fullarticle/2761044>
56. 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. [en línea]. 2020 May [citado 21 Ene 2022];97(5):829-38. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32247631/>
57. Tarragón B, Valdenebro M, Serrano ML, Maroto A, Llópez-Carratalá MR, Ramos A, et al. Fracaso renal agudo en pacientes hospitalizados por COVID-19. Nefrologia. [en línea]. 2021 [citado 21 Ene 2022];41(1):34-40. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7546258/>

58. Sise ME, Baggett MV, Shepard J-AO, Stevens JS, Rhee EP. Case 17-2020: A 68-Year-Old Man with Covid-19 and Acute Kidney Injury. *N Engl J Med*. [en línea]. 2020 May 28 [citado 21 Ene 2022];382(22):2147-56. Disponible en: <https://www.nejm.org/doi/full/10.1056/NEJMcpc2002418#:~:text=Baggett%3A%20A%2068%2Dyear%2D,SARS%2DCoV%2D2>).
59. Chan L, Chaudhary K, Saha A, Chauhan K, Vaid A, Baweja M, et al. Acute Kidney Injury in Hospitalized Patients with COVID-19 [en línea]. 2020 May [citado 21 de Ene 2022] p. 2020.05.04.20090944. Disponible en: <https://www.medrxiv.org/content/10.1101/2020.05.04.20090944v1>
60. Bajwa H, Riaz Y, Ammar M, Farooq S, Yousaf A. The Dilemma of Renal Involvement in COVID-19: A Systematic Review. *Cureus*. [en línea]. 2020 Jun 15 [citado 21 Ene 2022];12(6):e8632. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32685301/>
61. Gallego Zarzosa S, Higuera Lucas J, Beatriz Llorente B, Trascasa M, Molina R, Serrano C, et al. Acute renal failure in COVID-19 patients on mechanical ventilation. *Rev Chil Anest* [Internet]. 2020 [citado el 21 Ene 2022];49(6). Disponible en: <https://revistachilenadeanestesia.cl/revchilanestv49n06-12/>

ANEXOS

Anexo No.1 Matriz consolidada de descriptores utilizados

Tabla No.1 Matriz consolidada de descriptores utilizados

DeCS	MeSH	Calificadores	Conceptos relacionados	Operadores lógicos
"Infecciones por Coronavirus" "Insuficiencia Renal". "Lesion Renal Aguda" "Síndrome respiratorio agudo grave"	"Coronavirus Infections": "Renal Insufficiency" ;"Acute Kidney injury", "Severe Acute Restiratomy Syndrome "	Complicaciones; Etiología, Fisiopatología, Mortalidad, Prevención Y control, Clasificación; Epidemiología, Orina, Patología, Tratamiento farmacológico	Insuficiencia renal Daño endotelial Biopsia renal SARS Fisiopatologia	AND
				"Coronavirus Infections" AND "Acute Kidney injury"
				NOT
				"Acute Kidney injury" NOT "Kidney Faliure, Chronic"
				OR
				"Coronavirus infections" OR "Severe acute Respitaory Syndrome"

Fuente: elaboración propia

Anexo No.2 Matriz consolidada del tipo de artículos utilizados

Tabla No.2 Matriz de tipo de artículos utilizados

Tipo de estudio	Término utilizado	Número de artículos
Todos los artículos		61
Estudios de cohortes	("Coronavirus Infections" [MeSH Terms] AND "Acute Kidney Injury" [MeSH Terms])	14
Casos y controles	("Coronavirus Infections" [MeSH Terms] AND "Acute Kidney Injury" [MeSH Terms])	24
Revisión bibliográfica	("Coronavirus Infections" [MeSH Terms] AND "Acute Kidney Injury" [MeSH Terms])	23

Fuente: elaboración propia