



COVID-19 generalidades y enfermedad renal. Artículo de revisión

Hernández-Rivera Juan-Carlos-H^a, Silva-Rueda Rogelio-Iván^b, Salazar-Mendoza Mariana^c, Pazos-Pérez Fabiola^d, Pérez-López María-Juana^e, Bermúdez-Aceves Luis^f, García-Covarrubias Luis^g, Ferat-Orsorio Eduardo-Antonio^h, Ventura-Aguilar Pedroⁱ, Paniagua-Sierra José-Ramón^a

(a) Instituto Mexicano del Seguro Social. Hospital de Especialidades Centro Médico Nacional Siglo XXI. Unidad de Investigación Médica en Enfermedades Nefrológicas. Ciudad de México, México

(b) Instituto Mexicano del Seguro Social. Hospital de Especialidades Centro Médico Nacional Siglo XXI. Unidad de Trasplante Renal

(c) Instituto de Seguridad y Servicios Sociales de los Trabajadores del Estado (ISSSTE). Hospital "Lic. Adolfo López Mateos. Ciudad de México, México

(d) Instituto Mexicano del Seguro Social. Hospital de Especialidades Centro Médico Nacional Siglo XXI. Servicio de Nefrología. Ciudad de México, México

(e) Instituto Mexicano del Seguro Social. Hospital de Especialidades Centro Médico Nacional La Raza. Servicio de Nefrología. Ciudad de México, México

(f) Instituto Mexicano del Seguro Social. Hospital General de Zona. Colima, México

(g) Secretaría de Salud de México. Hospital General de México. Unidad de Trasplante Renal. Ciudad de México, México

(h) Instituto Mexicano del Seguro Social. Hospital de Especialidades Centro Médico Nacional Siglo XXI. División de Investigación en Salud. Ciudad de México, México

(i) Servicio Catalán de Salud - Servei Català de la Salut. Hospital Clínic. Departamento de Nefrología y Trasplante Renal. Barcelona, España

Recibido el 7 de noviembre de 2020; aceptado el 30 de diciembre de 2020

Resumen:

Introducción: la infección por COVID-19 es la pandemia actual que está acechando el mundo. Conocer su comportamiento es fundamental para enfrentarla de la manera más efectiva. El objetivo de este estudio es realizar una revisión de la literatura al respecto.

Material y métodos: se hace una búsqueda exhaustiva del tema COVID-19 desde su fisiopatología, replicación, pasando por su cuadro clínico, tratamiento y pronóstico. Del mismo modo, se aborda el comportamiento renal asociado a esta infección.

Resultados: después del SARS en 2002 y MERS en 2012, se cuenta con experiencia previa frente a coronavirus en todos los ámbitos, a sabiendas que este puede y seguramen-

PALABRAS CLAVE

COVID-19.
Enfermedad renal.
SARS-CoV-2.

te tendrá sus peculiaridades. Se muestra una revisión respecto al tema y, además, su comportamiento en enfermedades renales.

Conclusiones: falta aún mucho por conocer respecto a la actual pandemia, pero la experiencia generada en las previas por coronavirus debe de ayudarnos a entender un poco la actual.

© 2021 Academia de Ciencias Médicas de Bilbao. Todos los derechos reservados.

KEYWORDS

COVID-19.
Kidney disease.
SARS-CoV-2.

COVID-19: generalities and kidney disease. Review article

Abstract:

Introduction: COVID-19 infection is the current pandemic that is lurking in the world, knowing its behavior is essential to face it in the most effective way. The objective of this study is to carry out a literature review

Material and methods: an exhaustive search of the COVID-19 topic is made from its pathophysiology, replication, through its clinical picture, treatment and prognosis. Similarly, the renal behavior associated with this infection is addressed.

Results: after SARS in 2002 and MERS in 2012, there is previous experience with coronaviruses in all areas, knowing that this can and will surely have its peculiarities. A review is shown regarding the topic and also its behavior in kidney diseases

Conclusions: there is still a lot to know about the current pandemic, but the experience generated in previous ones by coronavirus should help us to understand a bit the current one.

© 2021 Academia de Ciencias Médicas de Bilbao. All rights reserved.

Introducción

Las infecciones virales producen una amplia gama de enfermedades con predominio en las vías aéreas. Los virus son múltiples; algunos que se creían poco patógenos para el ser humano como los coronavirus, en las últimas dos décadas han demostrado una alta patogenicidad. Las rutas de diseminación viral pueden ser: 1) contacto en sitios contaminados como superficies, 2) gotas al toser o estornudar y 3) transmisión de aerosoles en partículas pequeñas o grandes¹.

I. ¿Qué son los virus?

Los virus son compuestos de material genético, del latín virus, en griego *ίός*, que significa toxina o veneno; es un agente infeccioso microscópico acelular que solo puede multiplicarse dentro de las células de otros organismos que invaden y que estén constituidos por material genético (DNA o RNA), esa propiedad de replicación estará determinada por la estructura de proteínas que los rodea.

Tienen tres componentes: 1) material genético, 2) cubierta proteica y 3) capa lipídica. Con cuatro propiedades y sus subdivisiones: a) Ácido nucleico: ya sea DNA, ARN o ambos, b) Forma: lineal, circular y segmentada, c) Cadena: monocatenarias, bicatenarias, bicatenarias con regiones monocatenarias y d) Sentido: sentido positivo, sentido negativo, o ambos. Hasta la fecha existen más de 5.000 virus descritos.

La clasificación actual es del Comité Internacional de Taxonomía de Virus (ICTV, por sus siglas en inglés International Committee on Taxonomy of Viruses), iniciando sus taxones en: reino, *Phylum*, *Subphylum*,

clase, orden, suborden, familia, subfamilia, género y especie; en 2018 se estableció nueve órdenes y 86 familias no asignadas a ninguna orden.

Otra forma de clasificación es la de Baltimore basado en el mecanismo de producción de ARNm, a partir de ser monocatenario o bicatenario; además de ser positivos o negativos, siendo la clasificación en siete grupos¹⁻².

II. ¿Que son los coronavirus?

Los coronavirus es un subgrupo de virus caracterizados por viriones envueltos y esféricos con forma de corona (ahí reciben el nombre) algunas otras variantes son en forma de disco o riñón. Hay tres familias ARN y esta pertenece a una de ellas, de sentido positivo y produce transcripciones. La familia *Coronaviridae* que consta de las subfamilias *Coronavirinae* y *Torovirinae* (esta segunda sin demostrar infección en humanos, actualmente) consta de un genoma ARN monocatenario de hasta 30 kb de longitud; la subfamilia de *Coronavirinae* tiene cuatro géneros: 1) *Alphacoronavirus*: contiene el virus humano HCoV-229E, coronavirus (HCoV-NL63) y muchos virus animales, 2) *Betacoronavirus* incluye el prototipo, virus de la hepatitis de ratón (MHV), los tres virus humanos HCoV-OC43, SARS-HCoV y HCoV-HKU1, y el *Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus* (SARS-CoV) y el *Middle East Respiratory Syndrome Coronavirus* (MERS-CoV), junto con un número de coronavirus animales, 3) *Gammacoronavirus*: contiene virus de cetáceos (ballenas) y aves, y 4) *Deltacoronavirus*: contiene virus aislados de cerdos y pájaros²⁻⁴. La estructura de los coronavirus y su forma de replicación se muestra en la figura 1 y 2 respectivamente.

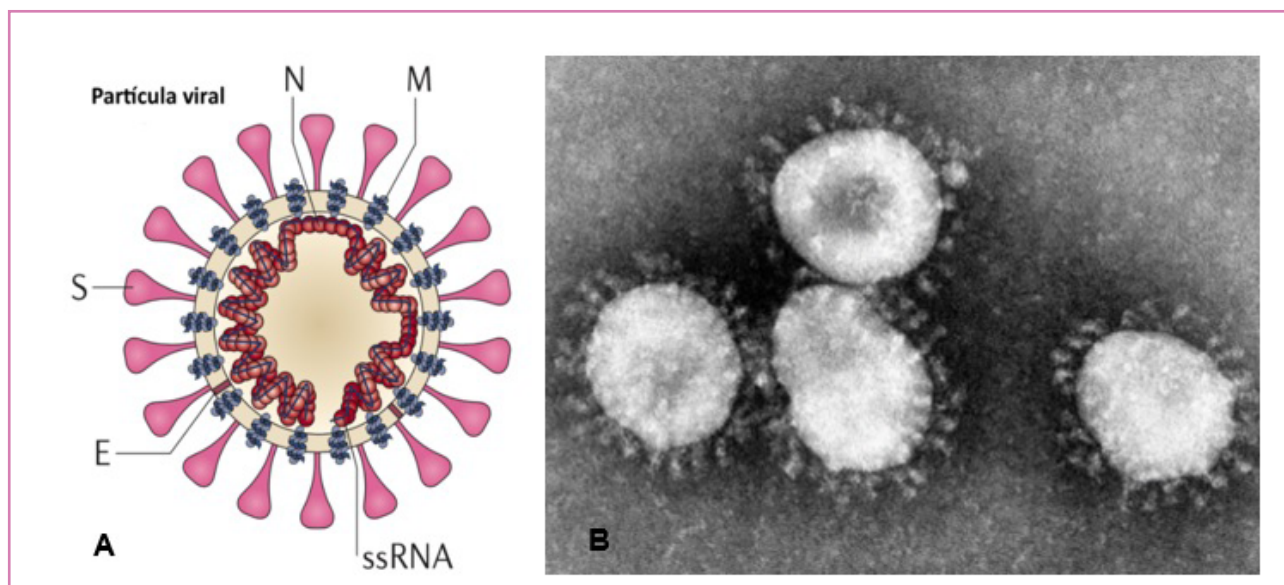


Figura 1. Estructura del coronavirus.

A. SARS-CoV y MERS-CoV forman partículas esféricas que consisten en cuatro proteínas estructurales. El pico de glicoproteína de la espiga (S) forma una capa de glicoproteínas que sobresale de la envoltura. Se incorporan dos glicoproteínas transmembrana adicionales en el virión: envoltura (E) y membrana (M). Dentro de la envoltura viral reside la nucleocápside helicoidal, que consiste en el genoma viral de ARN de sentido positivo [(+) ARN] encapsulado por la proteína nucleocápside (N). Single-stranded RNA (ss-RNA, ARN monocatenario). Adaptado de De Wit et al. 2016⁵.

B. Foto por microscopía electrónica tomada de: <http://www.diarioveterinario.com/texto-diario/mos-trar/1834314/expertos-red-risa-sobre-nuevo-coronavirus>.

III. Pandemias asociadas a coronavirus

Antes del presente siglo, los coronavirus no eran considerados patógenos graves en el ser humano. El primer conocimiento de coronavirus con alta patogenicidad humana fue el SARS, en el año 2002, causante de casi 8.000 personas infectadas y más de 800 muertos⁶. Caracterizado por causar daño en pulmón, principalmente en las células epiteliales del tracto respiratorio, mucosa intestinal, epitelio de los túbulos distales en riñón, neuronas y macrófagos de diversos órganos⁷⁻⁹.

En la figura 3 podemos observar la patogenia de los coronavirus a nivel alveolar.

La segunda aparición de un coronavirus fue el MERS, en el año 2012-2013, con una tasa de letalidad del 35%¹¹. El origen asociado a murciélagos toma relevancia debido a tres evidencias científicas: 1) la similitud filogenética muy cercana a los beta-coronavirus de murciélago: BtCoV-HKU4 y BtCoV-HKU5, 2) secuencias relacionadas con murciélagos en África, Asia y América y 3) el MERS utiliza la DPP4 (dipeptidil peptidasa-4) proteína en murciélago que se utiliza para la entrada celular; aunque esto es solo una teoría. (12-14)

La forma de transmisión de SARS y MERS está ligada al contacto directo y derivada de esta observación, los centros de control y prevención de enfermedades de cada país recomendaron en su momento el contacto estándar, precauciones al aire libre y en superficies, ya que estos virus suelen mantenerse suspendidos aproximadamen-

te a 1,5 metros, cayendo posteriormente por gravedad, y permanecen en las superficies si se encuentra dentro de esta distancia¹¹. El cuadro clínico presenta una variedad de escenarios desde condiciones asintomáticas, síntomas que simulan un resfriado común, con sintomatología moderada o grave, hasta un síndrome respiratorio agudo severo; asociado con falla multiorgánica, incluyendo la lesión renal aguda de un cinco hasta un 15%¹⁵.

IV. Pandemia por COVID-19

La pandemia que actualmente está acechando a la población desde su aparición con el primer caso el 31 de diciembre de 2019 y con cifras establecidas por el Centro de Ciencias e Ingeniería de Sistemas del Hospital Johns Hopkins¹⁶ en Estados Unidos para finales de junio de 2020 de más de 10 millones de personas infectadas y más de 500 mil muertes relacionadas al nuevo coronavirus denominado COVID-19; coronavirus que surge en la ciudad de Wuhan en la provincia de Hubei¹⁷⁻¹⁸.

A. Fisiopatología

El sistema renina angiotensina aldosterona (SRAA) ha jugado un papel trascendental en la patogenia por COVID-19, concretamente, a través de la enzima convertidora de angiotensina 2 (ACE 2, por sus siglas en inglés *angiotensin-converting enzyme*) una enzima que contrarresta fisiológicamente la acción del SRAA, pero que también sirve como receptor para este coronavirus (19);

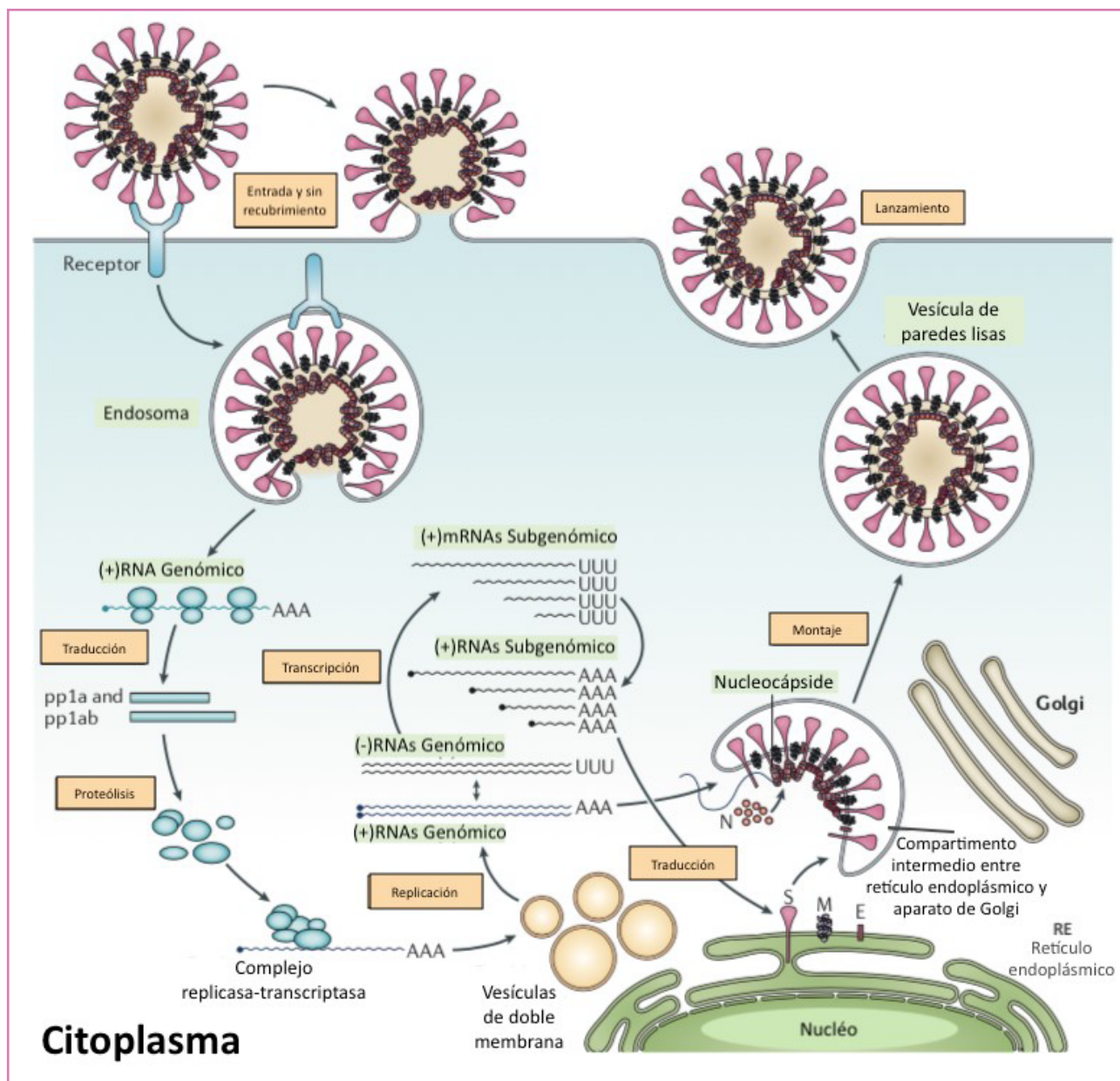


Figura 2. Replicación de coronavirus.

SARS como MERS forman partículas esféricas con cuatro proteínas estructurales, el cual dentro de la envoltura viral está en sentido positivo viral el genoma de Ácido Ribonucleico (RNA por sus siglas en inglés de *Ribonucleic Acid*) encapsulado por la nucleocápside. Después de la entrada del virus a la célula huésped este RNA viral no está cubierto dentro del citoplasma y los fragmentos se traducen para producir pp1a y pp1ab (traducción) y subdivididas en 16 proteínas no estructurales que pasan a ser el complejo de replicasa-transcriptasa (proteólisis). Un tercero y cuarto fenómeno (replicación y transcripción) permite la producción de copias completas, que se usan como plantillas para genomas de RNA de longitud completa. Subconjuntos de RNA subgenómicos (transcripción discontinua) son los que codifican todas las proteínas estructurales. Todas las proteínas estructuradas formadas se van ensamblando para formar la nucleocápside y la envoltura viral en el compartimento intermedio entre el retículo endoplásmico y el aparato de Golgi para continuar el último paso de la liberación del virión naciente de la célula infectada. Adaptado de De Wit et al. 2016⁵.

existiendo controversia de que medicamentos antihipertensivos de la familia de los inhibidores de la enzima convertidora de la angiotensina (IECA's) y los antagonistas de los receptores de la angiotensina (ARA's)

tienen responsabilidad en el aumento de la virulencia, aunque la suspensión puede ser más perjudicial por el control de las comorbilidades, específicamente la hipertensión arterial, como anti-proteinúrico y para el ma-

nejo de la insuficiencia cardíaca con función ventricular izquierda deteriorada²⁰⁻²¹. Además, su retirada abrupta puede resultar en inestabilidad hemodinámica y eventos adversos para la salud, por lo que ante no contar con una evidencia clara no se recomienda su suspensión¹⁹. En la figura 4 se muestra la forma de interacción del COVID-19 con los receptores de la angiotensina y las potenciales hipótesis respecto a su actuar en la fisiología²².

La infección por COVID-19 ocurre en cualquier edad ya que la infección se transmite a través de grandes gotas generadas durante la tos y el estornudo. Esta transmisión también puede ocurrir incluso antes de la aparición clínica de los síntomas²³⁻²⁴. Los estudios con determinación de carga viral entre pacientes sintomáticos positivos comparados con los asintomáticos son similares, e, incluso, se han catalogado algunos como

súper esparcidores debido a su alta contagiosidad, y por el mecanismo de mano-nariz, mano-boca o mano-ojos que el virus emplea para entrar al nuevo portador²⁵⁻²⁶.

Se ha determinado claramente el tiempo de supervivencia del coronavirus dependiente de la superficie donde se encuentre. Algunos ejemplos son: en acero la duración es de aproximadamente de ocho a 24 horas, aluminio de dos a ocho horas, plástico de dos a nueve horas, guante quirúrgico menos de ocho horas, metal, madera cerámica, teflón y PVC cinco días, cristal de cuatro a cinco días²⁷⁻²⁸.

Se ha documentado hasta este momento que no hay una forma de transmisión fetal al no cruzar la barrera hemato-placentaria. Sin embargo, la infección neonatal se produce posterior al parto²⁹.

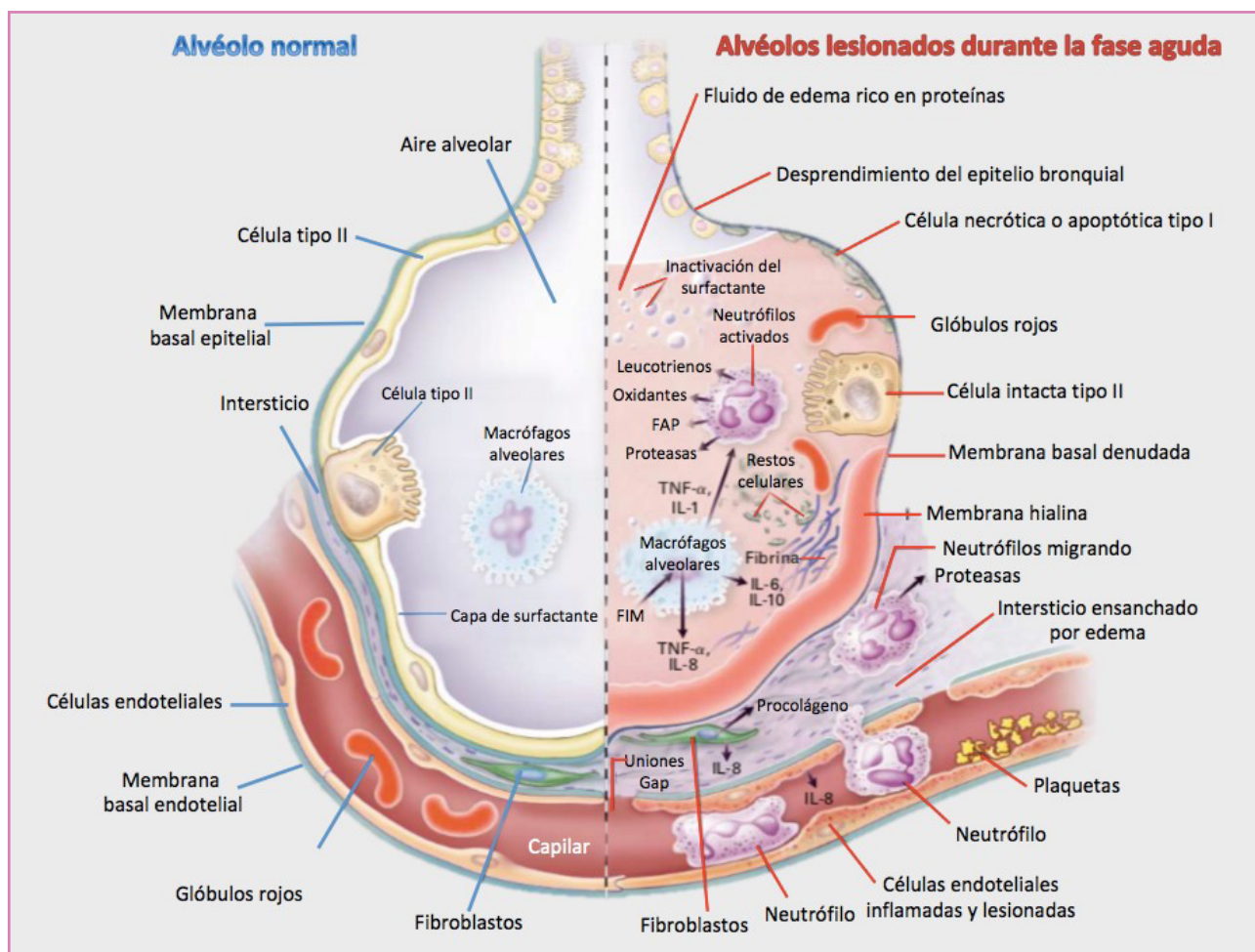


Figura 3. Alveolo normal y alveolo con lesión en el síndrome de dificultad respiratoria aguda.

En el momento patológico (lado derecho) hay desprendimiento de las células epiteliales bronquiales y alveolares, con membranas hialinas ricas en proteínas en la membrana basal denudada. Se muestran neutrófilos en endotelio capilar y migrando a través del intersticio hacia el espacio aéreo, que está edematizado. En el espacio aéreo, los macrófagos secretan citocinas, interleucina-1, 6, 8 y 10 (IL-1, 6, 8 y 10) y factor de necrosis tumoral alfa (TNF- α), que actúa localmente para estimular la quimiotaxis y activar los neutrófilos. La interleucina-1 estimula la producción de matriz extracelular por los fibroblastos. Los neutrófilos pueden liberar oxidantes, proteasas, leucotrienos y otras moléculas proinflamatorias, como el factor activador de plaquetas (FAP). El edema en el alveolo ha llevado a la inactivación del surfactante. FIM: factor inhibidor de macrófagos. Adaptado de Ware L. 2000¹⁰.

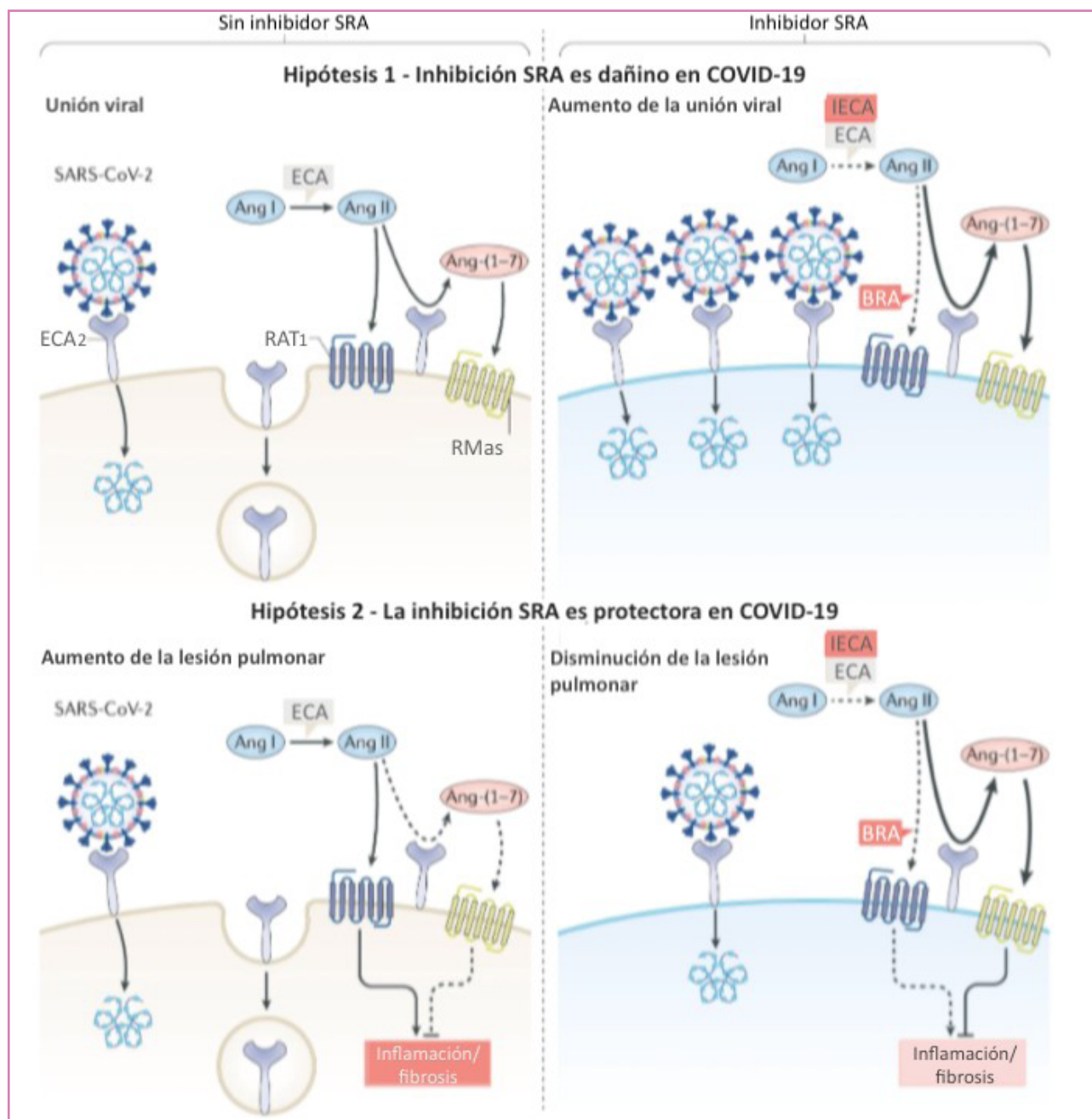


Figura 4. Posibles efectos de la inhibición del sistema renina-angiotensina (SRA) en CoVID-19.

Los mecanismos hipotéticos competidores por el cual la inhibición del SRA con un inhibidor de la enzima convertidora de angiotensina (IECA) o un antagonista de los receptores de angiotensina (ARA, BRA por sus siglas en inglés) puede ser perjudicial (imágenes superiores) o de protección (imágenes inferiores) en la infección por COVID-19.

Hipótesis 1 (arriba): el coronavirus ingresa a la célula al unirse a la ECA 2, agregar un IECA o ARA podría aumentar la abundancia de ACE2 y, por lo tanto, aumenta la virulencia.

Hipótesis 2 (abajo): la angiotensina II (Ang II) fomenta la lesión pulmonar al activar el receptor de angiotensina tipo 1 (ATR1), que causa inflamación y fibrosis, además se produce una disminución de la producción de Ang II con un IECA o un ARA. Las acciones de Ang II – AT1R con un ARA mejoran la generación de Ang-¹⁻⁷ por la ECA 2 y la activación del receptor Mas (RMas), que atenúa la inflamación y la fibrosis y, con ello, mantiene la lesión pulmonar. Se requieren investigaciones al respecto para comprender profundamente el papel que juega el SRAA, específicamente los receptores de angiotensina 2 y determinar concretamente el impacto del virus. Adaptado de 22 South A, et al²².

B. Cuadro clínico

El comportamiento clínico parte del periodo de transmisión hasta su periodo de contagiosidad, en la figura 5 se ejemplifica los tiempos³⁰.

Las manifestaciones clínicas evidentes son fiebre, tos seca, dificultad respiratoria, linfopenia y pobre respuesta a antibióticos entre tres y cinco días del inicio; el 80-90% de los pacientes experimentan un cuadro leve. Otros síntomas menos frecuentes son: escurrimiento nasal, hemoptisis y diarrea. Son siete días la mediana de aparición desde los primeros síntomas (rango intercuartilar de cuatro a ocho días) y la mediana de edad es de 49 años³¹⁻³².

Un caso sospechoso se define como aquel que presenta fiebre, dolor de faringe y tos; se convierte en confirmado con la prueba molecular positiva para COVID-19 (pruebas en hisopo de faringe, hisopo nasofaríngeo, expectoración, aspirado endotraqueal o lavado broncoalveolar). La prueba de diagnóstico se realiza con la reacción en cadena de la polimerasa (PCR por sus siglas en inglés *Polymerase Chain Reaction*) para la extracción del RNA, algunas otras pruebas comercializadas son con la detección de anticuerpos (IgM o IgG)³³⁻³⁵.

Los estudios de gabinete como la radiografía de tórax, que muestra infiltrados bilaterales, aunque con características normales al inicio de la enfermedad; la tomografía computarizada muestra generalmente infiltrados, opacidades en vidrio esmerilado y consolidación subsegmentaria. Considerar además que en la tomografía también presenta datos anormales en pacientes asintomáticos y sin manifestaciones clínicas de vías aéreas inferiores. Algunos pacientes también con pruebas moleculares negativas, pero con cambios por tomografía resultaron positivos en una segunda o tercer prueba realizada^{23, 36-37}.

Los cuadros graves por COVID-19 se manifiestan con un síndrome de dificultad respiratoria severa, afectación del sistema inmunitario y otros órganos como riñones, cerebro, tracto digestivo, corazón, hígado y tiroides. Las células diana en pulmón, hígado y riñón son las involucradas, ya que expresan enzima convertidora de angiotensina 2, que es el principal receptor de SARS-CoV-2 y las lesiones se dan de forma directa (infección de las células objetivo por el virus) e indirectamente (por respuesta inmune, disfunción circulatoria e hipoxia)³⁸⁻³⁹.

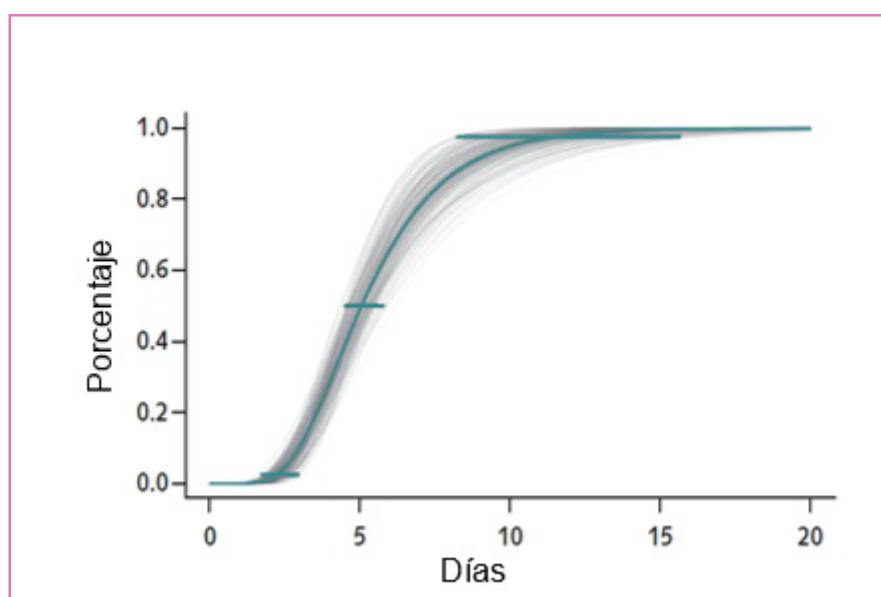


Figura 5. Estimación del periodo de incubación a partir de un modelo logarítmico.

La mediana del período de incubación estimado de COVID-19 fue de 5,1 días, con un rango de 4,5 a 5,8 días. Un porcentaje menor de pacientes infectados (2,5%) mostrarán síntomas dentro de 2,2 días de exposición. El inicio de los síntomas ocurrirá dentro de los 11,5 días, con un rango de 8,2 a 15,6 días para el 97,5% de las personas infectadas.

El grupo de pacientes graves es menor, pero con un riesgo incrementado de muerte, una teoría de daño es el llamado síndrome de tormenta de citocinas que condiciona fallo orgánico múltiple y a nivel renal: lesión renal aguda⁴⁰. El mecanismo de daño renal es la sepsis y la tormenta de citocinas o daño celular directo por el virus⁴¹⁻⁴². En la figura 6 se ejem-

plifica las fases clínicas, asociada con los signos y los manejos sugeridos.

C. Tratamiento

Al conocerse la epidemia en China en diciembre del 2019 y convertirse finalmente en una pandemia meses después, muchos países se vieron en la necesidad de realizar

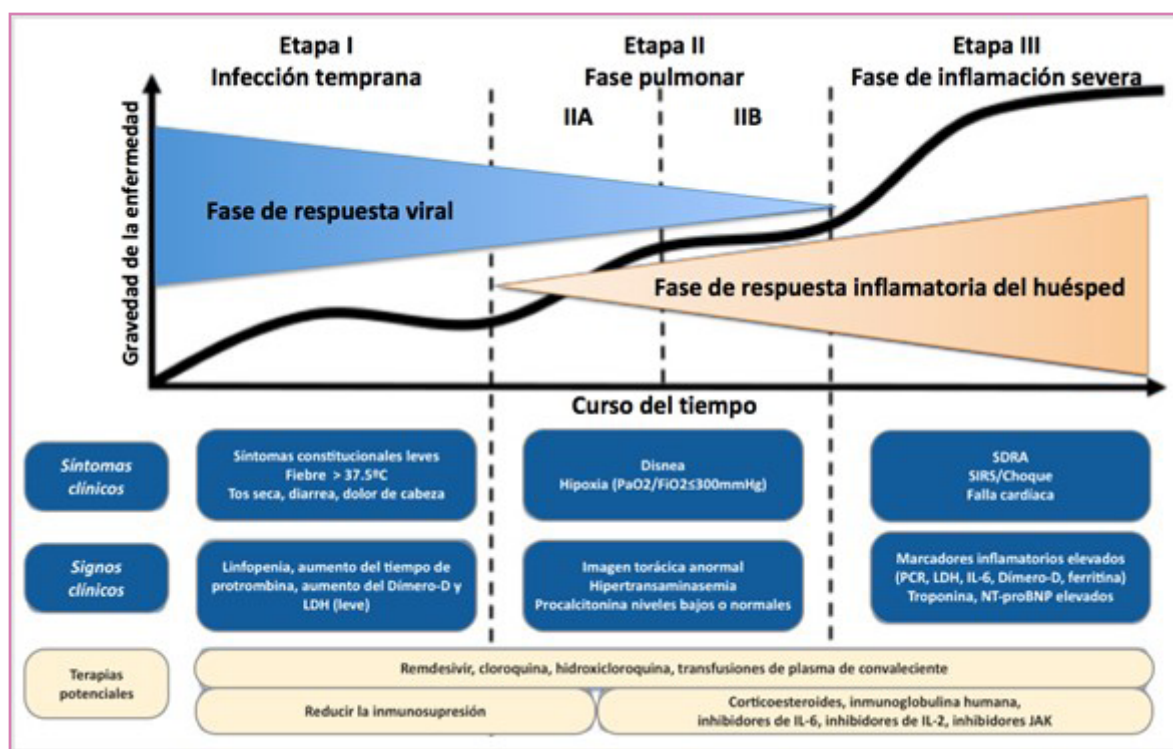


Figura 6. Fases progresivas de la enfermedad por COVID-19.

Se ejemplifica en tres fases los signos asociados en cada una, además de los síntomas referidos; en los recuadros últimos se plantean las posibles alternativas de tratamiento. SDRA: síndrome de dificultad respiratoria aguda; SIRS: síndrome de respuesta inflamatoria sistémica (por sus siglas en inglés), LDH: deshidrogenasa láctica; PCR: proteína C reactiva; IL: interleucina; NT-proBNP: N-terminal pro-brain natriuretic peptide. Adaptado de Hasan K et al. 2020⁴³.

intervenciones no farmacológicas dentro de sus políticas públicas en salud, cualquier intervención sola no funciona. Tiene que ser el conjunto de múltiples para que sean efectivas y se frene el contagio⁴⁴. Dos son las estrategias que sobresalen: a) mitigación: reduciendo la demanda máxima de atención médica, esto se logra con aislamiento domiciliario de sospechosos, cuarentena domiciliaria, distanciamiento social de ancianos y población de riesgo, además de un cuadro clínico más severo, y b) supresión: el objetivo de revertir el crecimiento con distanciamiento social de toda la población, aislamiento de casos en el hogar y cuarentena en el domicilio de sus familias, reduciendo el número de casos a niveles bajos⁴⁵⁻⁴⁶. Otra medida no farmacológica de los pacientes que ya se encuentran en una atención hospitalaria es, en los casos graves, la admisión temprana en una terapia de cuidados intensivos⁴⁷; adecuado apoyo nutricional, soporte de fluidos, mantener signos vitales estables, estabilidad hemodinámica y prevención de una infección secundaria de tipo bacteriana⁴⁸; algunas medidas farmacológicas dirigidas se enumeran a continuación:

I. Terapia antiviral:

- Remdesivir (RDV): inhibidor de la RNA polimerasa del RNA-dependiente en la replicación, fármaco

en desarrollo cuando se presentó la epidemia por Ébola y que puede inhibir la replicación de coronavirus a nivel pulmonar y mejorar los signos clínicos de la enfermedad⁴⁹. Es un profármaco que requiere el metabolismo en célula huésped al trifosfato farmacológicamente activo para la replicación del virus⁵⁰⁻⁵¹. Estudios probaron con la profilaxis 24 horas antes de la inoculación previniendo completamente la enfermedad clínica inducida, además una fuerte inhibición de la replicación y disminución de las lesiones pulmonares⁵². La dosificación es de 200 mg endovenoso inicial, para posteriormente usarse 100 mg cada 24 horas por cinco o diez días⁵³.

- Lopinavir/Ritonavir (LPV/RTV): inhibidor de la proteasa del coronavirus, que en algunos estudios no ha demostrado una diferencia en la atención estándar del paciente⁵⁴. Sin embargo, el mejor escenario de acción es la profilaxis y la combinación con otros medicamentos como el interferón beta que proporciona resultados alentadores en la función pulmonar, sobre todo, si el uso es en los primeros días de la infección. La dosificación es de 400/100 mg cada 12 horas por 14 días⁵³.
- Interferón beta: sinergia con LPV/RTV, usado en la neumonía grave. La dosificación es de 250 mcgr cada 48 horas subcutáneo por 14 días⁵³.

II. Antipalúdicos: desde 1934 utilizados en el tratamiento para el paludismo, su uso también se ha asociado como inmuno-modulador en algunas enfermedades de carácter autoinmune. Esto lo logra al suprimir la producción y la liberación del factor de necrosis tumoral y la interleucina⁶.

- Cloroquina: inhibe los pasos dependientes del pH en la replicación de varios virus. Entre ellos están los flavivirus, retrovirus y coronavirus⁵⁵⁻⁵⁷. El efecto del pH es la alcalinización del fago-lisoma que impacta en la fusión y la eliminación del recubrimiento⁵⁸⁻⁵⁹. Dosificación de 500 miligramos de fosfato de cloroquina (equivalente a 300 miligramos de cloroquina) dos veces al día por cinco días⁶⁰.
- Hidroxicloroquina: agente antipalúdico con mayor potencia que la cloroquina a dosis de 400 mg dos veces al día por un día y seguido de 200 mg dos veces al día por cuatro días⁶⁰.

III. Esteroides: el uso de esteroides, a pesar de múltiples estudios, no es recomendable por la inhibición del aclaramiento viral y el alargamiento de la duración de la viremia⁶¹⁻⁶³.

Un metaanálisis refiere el efecto de los esteroides en el síndrome de dificultad por influenza sin mostrar superioridad. Sin embargo, es un grupo de fármacos que continúa en uso y se recomienda mayor evidencia⁶⁴; la duda radica en el beneficio en las personas con choque séptico⁶².

IV. Plasma de convaleciente o inmunoglobulinas: la medida tuvo aprobación en Estados Unidos, al ser el país con más personas infectadas, y consiste en tomar el plasma de los pacientes recuperados para tratar a personas gravemente enfermas por el mismo padecimiento. Este manejo tiene antecedentes desde la gripe española en 1918 y en enfermedades como la polio, sarampión, entre otras. Algunos estudios han demostrado estancias hospitalarias más cortas y menor mortalidad de pacientes. Sin embargo, no se ha demostrado una efectividad contundente y se requieren ensayos clínicos⁶⁵⁻⁶⁶.

V. Inhibidor de la interleucina 6: en este caso, Tocilizumab sugerido para pacientes con neumonía grave, reduciendo el consumo de oxígeno, las lesiones por tomografía, sin reacciones adversas graves, la dosificación habla de 400 mg endovenoso⁶⁷.

D. Pronóstico

China es quien tiene la experiencia de los casos incidentes, prevalencia, mortalidad, etc.; por ser la población de inicio de la pandemia. Por ello es importante observar el comportamiento que ha tenido y con ello valorar las medidas sanitarias que otros países han tomado, donde la curva de ascenso apenas inicia. Al corte del estudio (11 de febrero del 2020) tenían 44.672 casos confirmados, observaron que el 86,6% de la población infectada estaba entre los 30 a 79 años, letalidad de 2-3%, se presentaron 1.716 trabajadores relacionados con la salud y de ellos cinco murieron (68). Ver figura 7.

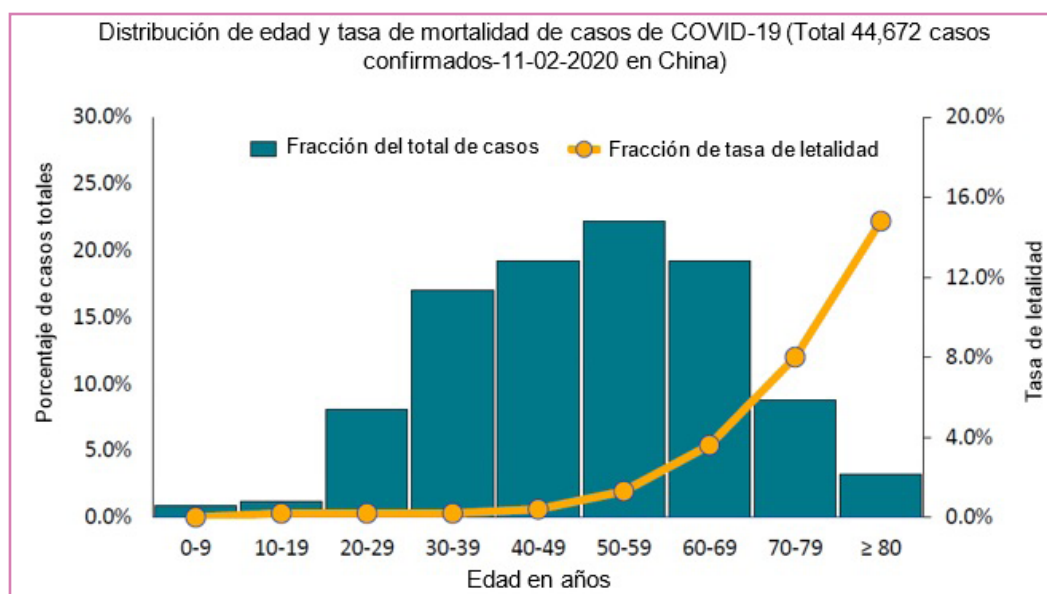


Figura 7. Casos incidentes de infección y muertes por grupo etario.

Se muestra en la gráfica las barras en azul la distribución por grupo de edad de los casos confirmados con la infección por COVID-19. La línea en amarillo nos muestra el porcentaje de casos que fallecieron correspondiente a cada grupo etario. Tomado de <https://echo.unm.edu/doc/covid/ECHO%20Webinar%2003-23-2020%20Cleared.pdf>⁶⁹.

COVID-19 y su impacto en la enfermedad renal

Los pacientes con enfermedad renal crónica desde un estadio I de la clasificación de KDIGO (por sus siglas en inglés de Kidney Disease: *Improving Global Outcomes*) hasta sus condiciones estadios IV o V sin una terapia de sustitución renal, son pacientes con inmunocompromiso, al igual que pacientes con diálisis peritoneal, hemodiálisis y más aún pacientes con trasplante renal. La lesión renal es también una manifestación del problema durante esta pandemia.

I. Lesión renal aguda asociada

La lesión renal aguda en los pacientes infectados por COVID-19 puede ser multifactorial, algunas causas son por efecto citopático inducido por el virus, respuesta inflamatoria sistémica⁷⁰. Otro mecanismo es la tormenta de citocinas principalmente interleucina (IL) 6, IL-1 alfa, IL-1 beta, IL-8, IL-10, factor de necrosis tumoral alfa y proteína C reactiva⁷¹.

La lesión renal aguda inducida por sepsis representa la primera causa de daño agudo y de reemplazo renal por alguna indicación absoluta como acidosis severa, hi-

percalemia, uremia, sobrecarga hídrica u oliguria/anuria refractaria a tratamiento⁷².

Por otro lado, se observan componentes de los microorganismos conocidos como patrones moleculares asociados a patógenos los cuales son liberados por células dañadas del huésped con elevación de las citocinas ya comentadas, por lo que la necesidad de maximizar el efecto de la terapia de reemplazo renal ante la respuesta inflamatoria exagerada se han propuesto terapias de hemofiltración de alto volumen, junto con membranas de absorción de filtración de plasma acoplado. Sin embargo, aún con poca evidencia que lo respalde, pero con un creciente uso⁷³⁻⁷⁴.

La experiencia aplicada con éxito en epidemias previas por coronavirus de SARS y MERS con hemodiafiltración de alto volumen en una dosis de seis litros por hora, con eliminación principalmente de interleucina 6, han demostrado una mejoría de la falla multiorgánica⁷⁶⁻⁷⁷. Existe una diferencia clínica entre los pacientes que fallecen, contra aquellos que son dados de alta en algunos parámetros, estos son ejemplificados en la siguiente figura 8⁷⁵.

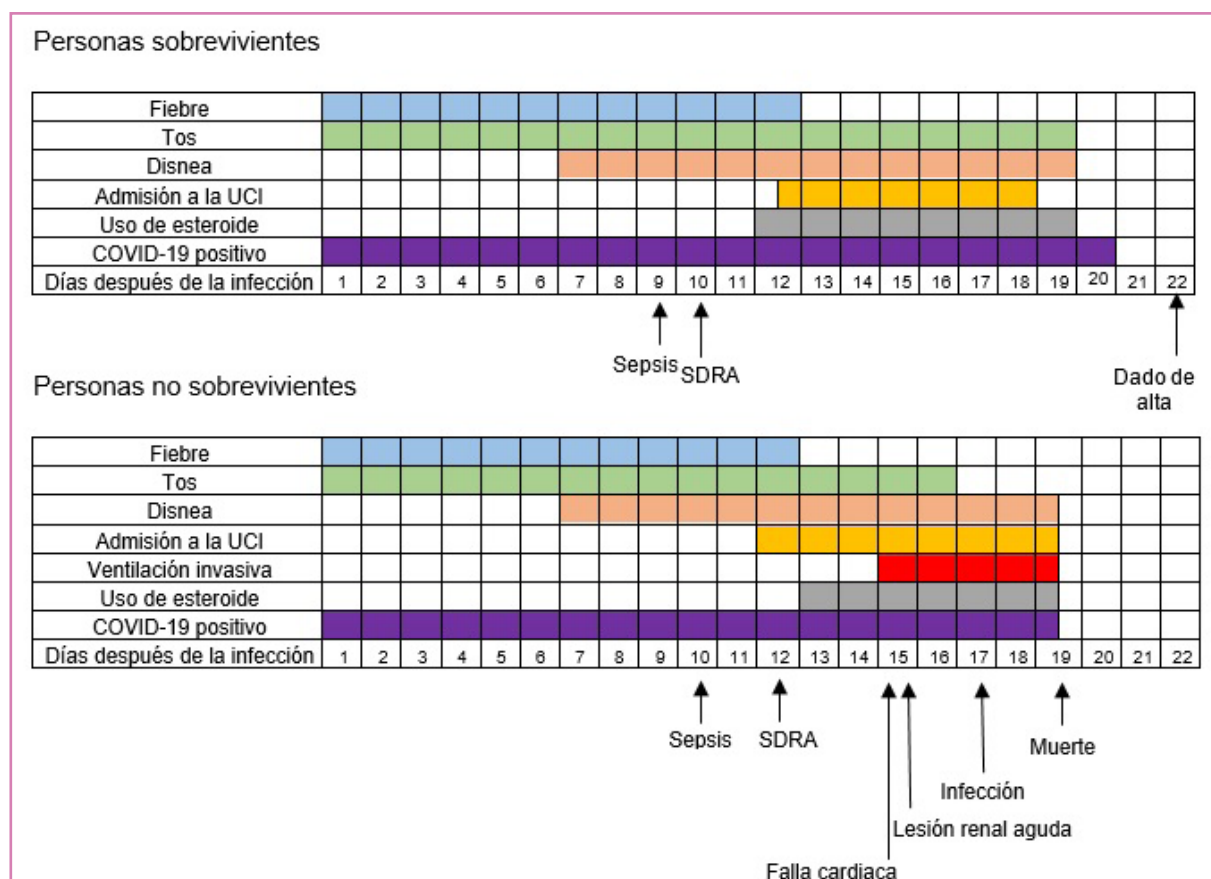


Figura 8. Comportamiento clínico entre pacientes sobrevivientes y fallecidos.

Cursos clínicos de los principales síntomas, herramientas en la hospitalización y duración de la eliminación del virus desde el inicio de la enfermedad en pacientes hospitalizados con COVID-19; la figura muestra la duración media de los síntomas y la aparición de complicaciones y resultados. UCI: Unidad de Cuidados Intensivos, SDRA: Síndrome de Dificultad Respiratorio Agudo. COVID-19 = enfermedad por coronavirus 2019. Modificado de Zhou et al. 2020⁷⁵.

II. Hemodiálisis

Los pacientes urémicos en diálisis combinan una fragilidad intrínseca y una carga de comorbilidades. La enfermedad renal crónica constituye una relevante comorbilidad y los centros de diálisis representan un riesgo como vector potencial en la propagación de esta pandemia⁷⁸⁻⁸⁰. Los pacientes en diálisis se han identificado como una población susceptible debido a un sistema inmune deficiente y, por tanto, son más propensos a desarrollar enfermedades infecciosas graves⁸¹⁻⁸². Los pacientes en hemodiálisis tienen mayor exposición que la población general porque su tratamiento generalmente requiere tres sesiones por semana, lo que dificulta mantener las medidas de distanciamiento social.

En una serie de casos de un centro de hemodiálisis, los autores revisaron el curso de un brote en el Hospital Renmin, en la Universidad de Wuhan, del 14 de enero de 2020 (con el primer caso confirmado) hasta el 17 de febrero de 2020. Los autores informaron de 37 (16,1%) casos en 230 pacientes en hemodiálisis y cuatro casos de 33 (12,1%) en miembros del personal de salud que fueron diagnosticados con COVID-19.

Los pacientes en hemodiálisis con COVID-19 tenían menor linfopenia, niveles séricos más bajos de citocinas inflamatorias y enfermedad clínica más leve que otros pacientes afectados por la infección por COVID-19. Durante la epidemia, siete pacientes en hemodiálisis murieron, incluidos seis con COVID-19 y uno sin COVID-19. Los desenlaces de los cuatro miembros del personal fueron favorables⁸³.

Un paciente en terapia de reemplazo renal con COVID-19, requiere recursos y personal especializado, lo que complica más su atención por la necesidad de aislamiento, medidas de control y prevención; poniendo a los sistemas de salud bajo una mayor carga asistencial.

Preparación del equipo de salud

- Debe recibir capacitación y actualización sobre la epidemia COVID-19, que incluyan pautas prevención⁸⁴.
- Debe conocer las instrucciones para utilizar los diferentes tipos de equipo, el manejo de los tejidos y artículos contaminados⁸⁴⁻⁸⁸.
- Deben contar con el material indispensable para la atención de pacientes COVID-19⁸⁸, y consiste en el siguiente:
 - Bata impermeable desechable con cobertura circular de 360 grados. La misma bata de aislamiento no debe usarse para el cuidado de más de un paciente, excepto si están aislados juntos.
 - Guantes desechables.
 - Máscara facial: máscara quirúrgica con o sin pantalla facial, si no cuenta con pantalla facial se deben agregar gafas de plástico. Las gafas de plástico de protección ocular reutilizables deben limpiarse y desinfectarse.
- Los miembros del personal deben informar al líder del equipo en caso de que ellos o los miembros de su familia desarrollen síntomas que sugieren contagio de COVID-19. Los miembros enfermos del equipo deben quedarse en casa, y

evitar contacto con pacientes u otros miembros del equipo⁸⁴.

- El personal de enfermería debe estar capacitado para tomar hisopos nasofaríngeos para realizar pruebas de reacción en cadena de la polimerasa para COVID-19, con el equipo apropiado⁸⁴.

Recomendaciones para pacientes y cuidados en los centros de hemodiálisis

1. Se debe recomendar a los pacientes de hemodiálisis quedarse en casa en sus días sin hemodiálisis. En días de hemodiálisis deben utilizar transporte individual y, en la medida de lo posible, evitar el transporte público. Debe recomendárseles abstenerse de viajar, evitar el contacto personal y abstenerse de eventos públicos, privados o religiosos (reuniones familiares, matrimonios, funerales, etc.)⁸⁴.
2. Los centros de diálisis deben proporcionar instrucciones a los pacientes en un idioma apropiado sobre higiene de manos, higiene respiratoria y estornudo de etiqueta. Las instrucciones deben incluir el uso de mascarillas, uso de pañuelos para cubrir la nariz y la boca al toser o estornudar, cómo desechar el papel, pañuelos desechables y reconocer los recipientes para desechos, así cómo y cuándo realizar la higiene de manos⁸⁴⁻⁸⁸.
3. Lavarse las manos con agua y jabón durante al menos 20 segundos o bien con un desinfectante para manos a base de alcohol (al menos 61% de alcohol). Evitar tocarse ojos, nariz y boca durante el día⁸⁴⁻⁸⁸.
4. Deben instalarse en salas de espera dispensadores de soluciones hidroalcohólicas. Se debe alentar a los pacientes a realizar lavado de manos a la llegada, al momento de la salida de la unidad y si está en contacto con secreciones respiratorias. En las salas de espera deben sentarse separados por lo menos a dos metros. Si el paciente está estable, se le puede dar la opción de esperar en su vehículo y que se le contacte por llamada telefónica cuando se vaya a dar el ingreso a la sala de tratamiento⁸⁴⁻⁸⁸.
5. Se recomienda la separación de dos metros entre pacientes en hemodiálisis⁸⁴.
6. Las áreas de tratamiento y espera deben tener aire acondicionado y ventilación adecuada para eliminar partículas y aerosoles⁸⁴.
7. Se debe designar un lugar específico para hacer escrutinio en pacientes que acuden a hemodiálisis para medir la temperatura corporal sistemáticamente, al inicio y al final de la sesión en todos los pacientes⁸⁸.
8. Evitar contacto físico y saludos mediante abrazos, besos o estrechamiento de manos⁸⁴⁻⁸⁸.
9. Debe identificarse de forma temprana y aislarse a los individuos con infección respiratoria: a) identificar pacientes con signos y síntomas de fiebre, tos, afectación de la vía aérea superior o conjuntivitis, antes de su ingreso a la sala de espera y al área de tratamiento; b) los pacientes deben informar al personal sobre fiebre o síntomas respiratorios antes de llegar a las instalaciones por teléfono u otros medios electrónicos; c) los pacientes con síntomas respiratorios

deben ser llevados a un área de tratamiento apropiada y, tan pronto sea posible, minimizar el tiempo en áreas de espera; d) todos pacientes que tienen fiebre, tos, compromiso de las vías aéreas superiores o conjuntivitis se deben examinar para detectar COVID-19⁸⁴.

10. Los pacientes sintomáticos deben hemodializarse en una sala de aislamiento (si está disponible) y deben usar una máscara adecuada (N95). Idealmente, los casos confirmados deben reasignarse a un turno específico donde sólo se dé tratamiento a pacientes con COVID-19; éste debe ser el último turno del día para que después se realice limpieza exhaustiva de la unidad. En caso de no contar con este recurso, se les puede colocar en las esquinas del centro de hemodiálisis con cubrebocas de alta eficiencia (N95), a una distancia de al menos dos metros entre pacientes en cualquiera de las direcciones⁸⁴⁻⁸⁸.
11. A los pacientes con sospecha o confirmación de COVID-19 se les sugiere evitar el ingreso a la sala de tratamiento con cobijas y objetos personales que pudieran actuar como fómites⁸⁸.
12. El personal de salud debe agruparse en equipos separados para manejo de pacientes de alto y bajo riesgo. Solo el equipo de atención médica asignado debe ingresar a la sala de aislamiento, todos los compañeros de equipo no programados deben ser excluidos en todo momento⁸⁸.
13. En las sesiones de hemodiálisis que se otorguen en medio hospitalario, es recomendable disponer de una máquina con ósmosis portátil para realizar el tratamiento al pie de cama del paciente⁸⁵⁻⁸⁶.
14. Si existe un caso confirmado o altamente sospechoso de coronavirus en centros de diálisis, debe llevarse a cabo de inmediato una desinfección, y las áreas cercanas que tuvieron contacto con estos pacientes no deben utilizarse para otros pacientes⁸².
15. Los miembros del personal deben evitar comer juntos. Deben quitarse el equipo antes de las comidas y lavarse las manos. Se debe minimizar el hablar durante las comidas para reducir la propagación de gotas⁸⁴.
16. Los pacientes y las personas que los acompañan deben recibir desinfectante de manos al entrar en la sala de hemodiálisis. Los pacientes deben usar mascarillas médicas y evitar las comidas durante hemodiálisis⁸⁸.
17. Los pacientes deben continuar con la hemodiálisis en el mismo centro y no cambiar a otro⁸⁴⁻⁸⁸.
18. Se deben evitar cambios en los turnos de hemodiálisis. Es aconsejable que cada enfermera/o atienda siempre a los mismos pacientes para conexión y desconexión, administración de medicamentos y demás procedimientos, con un registro de los pacientes atendidos por cada profesional de la salud⁸⁴⁻⁸⁵.
19. La máquina de hemodiálisis que entre en contacto con pacientes con COVID-19 debe desinfectarse de acuerdo con los protocolos estándar.
20. El personal de limpieza debe estar protegido con mascarilla quirúrgica y guantes desechables⁸⁴⁻⁸⁶.

Procedimientos quirúrgicos en pacientes de hemodiálisis

Todo paciente que necesite cirugía de acceso vascular deben ser tamizado para COVID-19. Los procedimientos quirúrgicos en pacientes confirmados o sospecha de infección COVID-19 debe llevarse a una habitación designada con la protección necesaria para el personal médico.

Estrategias operativas para miembros de la familia y cuidadores

Los pacientes en hemodiálisis que tienen un familiar o cuidador en cuarentena (aislamiento preventivo, básicamente durante 14 días, debido a una posible exposición a coronavirus, pero sin mostrar signos de infección), pueden recibir hemodiálisis como de costumbre durante el período de 14 días de cuarentena de los familiares o cuidadores. En la figura 9 se detallan algunas recomendaciones⁸⁹.

E. Trasplante renal

Los receptores de trasplante renal mantienen un estado de inmunodepresión permanente y tienen necesidad de acudir periódicamente a los hospitales para sus revisiones. La inmunodepresión necesaria posterior al trasplante es un factor de riesgo para el desarrollo de complicaciones como son las infecciones respiratorias virales, como se demostró en la pandemia de gripe A (H1N1) en 2009 la cual inicio en nuestro país⁹¹.

Al momento, sólo contamos con reportes de casos de pacientes trasplantados con afección por COVID-19 (con neumonía bilateral), como es el caso de un paciente de nacionalidad china de 52 años portadora de trasplante renal por 12 años y que evolucionó favorablemente tras la suspensión de la inmunosupresión y la administración de interferón, metilprednisolona e inmunoglobulina intravenosa policlonal⁹¹.

No existe la información suficiente para establecer por el momento los factores pronósticos y el curso que tomará la infección por COVID-19 en receptores de trasplante. En base a estudios previos sobre el comportamiento de la infección por coronavirus en humanos y pacientes inmunodeprimidos⁹², se espera una mayor tasa de complicaciones en esta población⁹³.

La linfopenia a expensas de linfocitos T CD3+, CD4+ y CD8+ se ha identificado como un factor de riesgo de desarrollo de SDRA en pacientes con COVID-19⁹⁴. El uso de globulina antitimocito policlonal como terapia de inducción o para el tratamiento del rechazo agudo induce una linfopenia sostenida que puede prolongarse por varios meses. A lo anterior contribuye la alteración de la inmunidad celular asociada a la administración de inhibidores de la calcineurina lo que genera un mayor riesgo de complicaciones derivadas de COVID-19 tras el trasplante. Se ha demostrado el papel protector de los linfocitos T CD8+ de memoria específicos frente a SARS-CoV⁹⁵. En base a lo anterior, podría asumirse que los receptores de trasplante con infección de tracto respiratorio superior por SARS-CoV-2 se beneficiarían de un tratamiento antiviral precoz que disminuyera el riesgo de progresión a neumonía y SDRA.

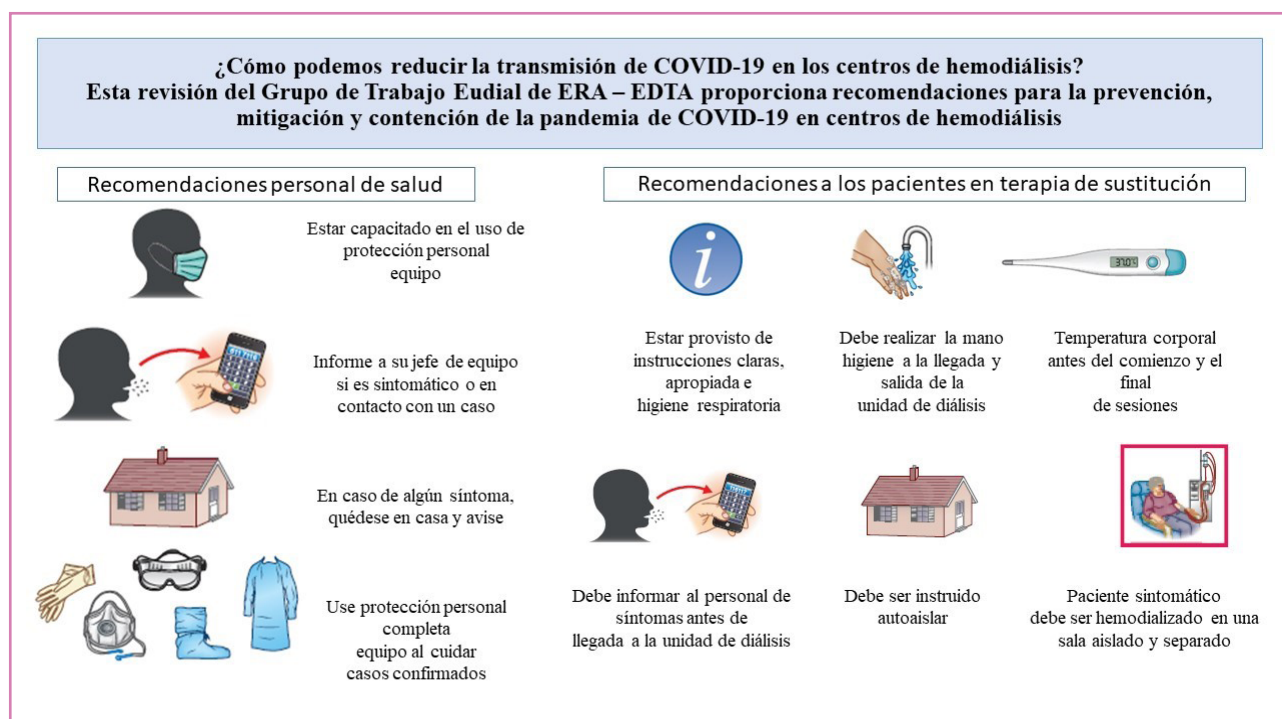


Figura 9. Recomendaciones en un centro de hemodiálisis.

Se emiten algunas recomendaciones tanto del personal de salud y de los pacientes que acuden a las sesiones de hemodiálisis. Tomado de Basile C, et al. 2020⁸⁹.

Sin embargo, antes de cualquier recomendación sin evidencia radiológica de neumonía debe considerarse el perfil de toxicidad de los antivirales y el riesgo de interacciones farmacológicas con los inmunosupresores.

Manejo de la inmunosupresión

La minimización de la inmunosupresión parece una medida razonable en receptores con diagnóstico de COVID-19. En particular, casos complicados con neumonía.

La administración de micofenolato se asocia a una mayor carga viral y daño tisular en pulmón y una mayor mortalidad en modelos murinos de infección por MERS-CoV en comparación con los animales que no recibieron ningún tratamiento⁹⁶.

No existen datos por el momento que sugieran que la conversión a regímenes basados en inhibidores de mTOR (*mammalian target of rapamycin*) pudiera contribuir al control de la infección por SARS-CoV-2 como es el caso de otras infecciones virales.

La administración de Lopinavir/Ritonavir implica un riesgo de interacciones farmacológicas y la necesidad de una monitorización estrecha de las dosis. La administración de inhibidores de proteasa obliga a la interrupción transitoria de los inhibidores de la calcineurina y de mTOR ante el riesgo de interacciones significativas, por lo que incluso se puede plantear la suspensión definitiva en función de la evolución del cuadro.

En los casos de COVID-19 muy graves se debería considerar la retirada total de la inmunosupresión tras evaluar el riesgo de rechazo y de pérdida del injerto⁹⁷. En base a

estudios previos en infección por SARS-CoV, MERS-CoV o virus de la gripe, no se recomienda el empleo de corticosteroides sistémicos en pacientes con COVID-19.

En un estudio de 201 pacientes con COVID-19 el empleo de corticosteroides se asoció a mayor riesgo de progresión a SDRA y, aunque no podemos excluir un potencial sesgo de confusión por la indicación; la mortalidad en presencia de SDRA establecido fue menor en pacientes tratados con metilprednisolona⁹⁸. Un estudio aleatorizado controlado que prueba la eficacia/efectividad de los esteroides (NCT04273321) está en marcha, por lo que, al momento, no se puede recomendar el uso de esteroides de manera sistemática⁹⁹.

La indicación para el tratamiento antiretroviral es incierta hasta el momento, no existe fármaco para el tratamiento de COVID-19¹⁰⁰. En receptores de trasplante renal, existe la necesidad de modular cuidadosamente la terapia inmunosupresora. A la fecha, no hay pautas claras de la terapia de inmunosupresión en estos pacientes¹⁰¹. Para evitar mayor número de contagios en pacientes trasplantados estables se puede contactar a la Unidad de Trasplante o al servicio de Nefrología para recibir instrucciones de actuación; para lo que puede ser útil apoyarse vía telefónica, y mediante otros medios electrónicos.

Bibliografía:

1. Eun-Hyung F, Treanor J. Chapter 32 Viral Infections. Infectious diseases of the lungs. Pag 527- 556.
2. <https://es.wikipedia.org/wiki/Virus>.
3. De Groot RJ, Baker SC, Baric RS, et al: Middle East

- Respiratory Syndrome Coronavirus (MERS-CoV): Announcement of the Coronavirus Study Group. *J Virol* 87(14):7790–7792, 2013.
4. Peiris JS, Lai ST, Poon LL, et al: Coronavirus as a possible cause of severe acute respiratory syndrome. *Lancet* 361(9366):1319–1325, 2003.
 5. De Wit E, Van Doremalen N, Falzarano D, Munster V. SARS and MERS: recent insights into emerging coronaviruses. *Nature Reviews* 2016; 14: 523–534.
 6. Gu J, Gong E, Zhang B, Zheng J, Gao Z, Zhong Y, Zou W. Multiple organ infection and the pathogenesis of SARS. *JEM* 2005; 202 (3): 415–424. www.jem.org/cgi/doi/10.1084/jem.20050828.
 7. Peiris, J.S., K.Y. Yuen, A.D. Osterhaus, and K. Stohr. 2003. The severe acute respiratory syndrome. *N. Engl. J. Med.* 349:2431–2441.
 8. World Health Organization. Communicable Disease Surveillance & Response (CSR). Severe Acute Respiratory Syndrome (SARS). Available at: <http://www.who.int/csr/sars/en> (accessed July 11, 2005).
 9. Ware L, Matthay M. THE ACUTE RESPIRATORY DISTRESS SYNDROME. *New England Journal of Medicine*. 2000; 342(18): 1334–1349.
 10. Sharif-Yakan A, Kanj S. Emergence of MERS-CoV in the Middle East: Origins, Transmission, Treatment, and Perspectives. *PLoS Pathog* 2014; 10(12): e1004457. doi: 10.1371/journal.ppat.1004457.
 11. Van Boheemen S, de Graaf M, Lauber C, Bestebroer TM, Raj VS, et al. (2012) Genomic characterization of a newly discovered coronavirus associated with acute respiratory distress syndrome in humans. *MBio* 3: e00473–12. DOI:10.1128/mBio.00473-12.
 12. World Health Organization (2014) Middle East respiratory syndrome coronavirus (MERS-CoV) summary and literature update as of 26 June 2014. Available: http://www.who.int/csr/don/2014_06_26_mers/en/. Accessed 30 June 2014.
 13. Raj VS, Mou H, Smits SL, Dekkers DH, Müller MA, et al. (2013) Dipeptidyl peptidase 4 is a functional receptor for the emerging human coronavirus-EMC. *Nature* 495: 251–254. DOI:10.1038/nature12005.
 14. Milne-Price S, Miazgowiec KL, Munster VJ (2014) The emergence of the Middle East respiratory syndrome coronavirus (MERS-CoV). *Pathog Dis* 71: 121–136. DOI:10.1111/2049-632X.12166.
 15. <https://www.arcgis.com/apps/opstdashboard/index.html#/bda7594740fd40299423467b48e9ecf6>
 16. Singhal T. A review of Coronavirus Disease-2019 (COVID-19). *The Indian Journal of Pediatrics*. 2020; 87(4):281–286 <https://doi.org/10.1007/s12098-020-03263-6>.
 17. Wang C, Horby PW, Hayden FG, Gao GF. A novel coronavirus outbreak of global health concern. *Lancet*. 2020. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)30185-9](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)30185-9).
 18. Vaduganathan M, Vardeny O, Michel T, McMurray J, Pfeffer M, Solomon S. Renin–Angiotensin–Aldosterone System Inhibitors in Patients with Covid-19. *N Engl J Med*. 2020 Special report. DOI: 10.1056/NEJMs2005760.
 19. Fang L, Karakiulakis G, Roth M. Are patients with hypertension and diabetes mellitus at increased risk for COVID-19 infection? *Lancet Respir Med* 2020 March 11 (Epub ahead of print).
 20. Sommerstein R, Gräni C. Preventing a COVID-19 pandemic: ACE inhibitors as a potential risk factor for fatal COVID-19. *BMJ* 2020; 368: m810 (<https://www.bmj.com/content/368/bmj.m810/rr-2>).
 21. South A, Tomlinson L, Edmonston D, Hiremath S, Sparks M. Controversies of renin–angiotensin system inhibition during the COVID-19 pandemic. *Nature Reviews | Nephrology*. 2020. <https://doi.org/10.1038/s41581-020-0279-4>.
 22. Singhal T. A Review of Coronavirus Disease-2019 (COVID-19). *The Indian Journal of Pediatrics* (April 2020) 87(4):281–286 <https://doi.org/10.1007/s12098-020-03263-6>.
 23. Huang C, Wang Y, Li X, et al. Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China. *Lancet*. 2020;395: 497–506.
 24. Zou L, Ruan F, Huang M, et al. SARS-CoV-2 viral load in upper respiratory specimens of infected patients. *N Engl J Med*. 2020. <https://doi.org/10.1056/NEJMc2001737>.
 25. Kampf G, Todt D, Pfaender S, Steinmann E. Persistence of coronaviruses on inanimate surfaces and its inactivation with biocidal agents. *J Hosp Infect*. 2020 Feb 6. pii: S0195–6701(20)30046–3.
 26. Kampf G et al., Persistence of coronaviruses on inanimate surfaces and their inactivation with biocidal agents, *Journal Hospital Infection*, <https://doi.org/10.1016/j.jhin.2020.01.022>.
 27. Aerosol and Surface Stability of SARS-CoV-2 as Compared with SARS-CoV-1. *N Engl J Med*. 2020. DOI: 10.1056/NEJMc2004973.
 28. Chen H, Guo J, Wang C, et al. Clinical characteristics and intrauterine vertical transmission potential of COVID-19 infection in nine pregnant women: a retrospective review of medical records. *Lancet*. 2020. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)30360-3](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)30360-3).
 29. Lake M. What we know so far: COVID-19 current clinical knowledge and research. *Clinical Medicine* 2020; 20 (23): 124–127. DOI: 10.7861/clinmed.2019-coron.
 30. Lauer S, Grantz K, Bi Q, Jones F, Zheng Q, Meredith H, Azman A, et al. The Incubation Period of Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) From Publicly Reported Confirmed Cases: Estimation and Application. *Ann Intern Med*. 2020. DOI:10.7326/M20-0504
 31. Department of Health and Social Care, Public Health England. Coronavirus: latest information and advice. GOV.UK, 2020. www.gov.uk/guidance/wuhan-novel-coronavirus-information-for-the-public [Accessed 31 January 2020].
 32. <https://www.who.int/emergencies/diseases/novel-coronavirus-2019/technical-guidance/laboratory-guidance>.
 33. <https://www.finddx.org/covid-19/>.
 34. <https://www.cdc.gov/coronavirus/2019-ncov/downloads/rt-pcr-panel-for-detection-instructions.pdf>.

35. Jin YH, Cai L, Cheng ZS, et al. A rapid advice guideline for the diagnosis and treatment of 2019 novel coronavirus [2019-nCoV] infected pneumonia [standard version]. *Mil Med Res*. 2020; 7:4.
36. Huang P, Liu T, Huang L, et al. Use of chest CT in combination with negative RT-PCR assay for the 2019 novel coronavirus but high clinical suspicion. *Radiology*. 2020. <https://doi.org/10.1148/radiol.202000330>.
37. Guo Y, Korteweg C, McNutt M, Gu J. Pathogenetic mechanisms of severe acute respiratory syndrome. *Virus Research* 133 (2008) 4–12.
38. Chen N, Zhou M, Dong X, et al. Epidemiological and clinical characteristics of 99 cases of 2019 novel coronavirus pneumonia in Wuhan, China: a descriptive study [published online January 30, 2020]. *Lancet*.
39. Mehta P, McAuley D, Brown M, Sanchez E, Tattersall R, Manson J. COVID-19: consider cytokine storm syndromes and immunosuppression. March 13, 2020 [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)30628-0](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)30628-0).
40. Naicker S, Yang C, Hwang S, Liu B, Chen J, Jha V. The Novel Coronavirus 2019 epidemic and kidneys. *Kidney International* (2020). <https://doi.org/10.1016/j.kint.2020.03.001>
41. The team of Zhong Nanshan responded that the isolation of SARS-CoV-2 from urine remind us to pay more attention to the cleaning of individuals and families. *Guangzhou Daily*. Published February 22, 2020.
42. Hasan K, Siddiqi MD, MSCR, Mandeep R, Mehra MD, MSc, COVID-19 Illness in Native and Immunosuppressed States: A Clinical-Therapeutic Staging Proposal, *Journal of Heart and Lung Transplantation*. (2020). DOI: <https://doi.org/10.1016/j.healun.2020.03.012>.
43. Ferguson N, Laydon N, Nedjati-Gilani G, Imai N, Ainslie K, Baguelin M. Impact of non-pharmaceutical interventions (NPIs) to reduce COVID-19 mortality and healthcare demand. Imperial College COVID-19 Response Team. 2020. DOI: <https://doi.org/10.25561/77482>.
44. The Coalition for Epidemic Preparedness Innovations. CEPI welcomes UK Government's funding and highlights need for \$2 billion to develop a vaccine against COVID-19 [Internet]. 2020; Available from: https://cepi.net/news_cepi/2-billion-required-to-develop-a-vaccine-against-the-covid-19-virus/.
45. World Health Organisation. Pandemic influenza A (H1N1) 2009 virus vaccine – conclusions and recommendations from the October 2009 meeting of the Immunization Strategic Advisory Group of experts. *Wkly Epidemiol Rec* 2009;84(49):509–16.
46. Naicker S, Yang C, Hwang S, Liu B, Chen J, Jha V. The Novel Coronavirus 2019 epidemic and kidneys. *Kidney International* (2020). <https://doi.org/10.1016/j.kint.2020.03.001>.
47. The team of Zhong Nanshan responded that the isolation of SARS-CoV-2 from urine remind us to pay more attention to the cleaning of individuals and families. *Guangzhou Daily*. Published February 22, 2020.
48. Expert Team of Chinese Society of Nephrology. Expert consensus on diagnosis and treatment of 2019 novel coronavirus (2019-nCoV) infection with acute kidney injury. *Chin J Nephrol*. 2020;3. <https://doi.org/10.3760/cma.j.cn441217-20200222-00035>.
49. Sheahan T, Sims A, Graham R, Menachery V, Gralinski L, Case J, et al. Broad-spectrum antiviral GS-5734 inhibits both epidemic and zoonotic coronaviruses. *Sci Transl Med*. 2017 June 28; 9(396). [doi:10.1126/scitranslmed.aal3653](https://doi.org/10.1126/scitranslmed.aal3653).
50. Cho A, Saunders OL, Butler T, Zhang L, Xu J, Vela JE, Feng JY, Ray AS, Kim CU. Synthesis and antiviral activity of a series of 1'-substituted 4-aza-7,9-dideazaadenosine C-nucleosides. *Bioorg Med Chem Lett*. 2012; 22:2705–2707. [PubMed: 22446091]
51. De Wit E, Feldmann F, Cronin J, Jordan R, Okumura A, Thomas T, et al. Prophylactic and therapeutic remdesivir (GS-5734) treatment in the rhesus macaque model of MERS-CoV infection. *PNAS*. 2020; 117 (12): 6771–6776. <https://www.pnas.org/cgi/doi/10.1073/pnas.1922083117>.
52. Sheahan T, Sims A, Leist S, Schäfer A, Won J, Brown A. Comparative therapeutic efficacy of remdesivir and combination lopinavir, ritonavir, and interferon beta against MERS-CoV. *NATURE COMMUNICATIONS*. 2020; 11:222| DOI: [org/10.1038/s41467-019-13940-6](https://doi.org/10.1038/s41467-019-13940-6). www.nature.com/naturecommunications.
53. Cao B, Wang Y, Wen D, Liu W, Jingli Wang, Fan G, et al. A Trial of Lopinavir–Ritonavir in Adults Hospitalized with Severe Covid-19. *N Engl J Med*. 2020. DOI: 10.1056/NEJMoa2001282.
54. Gao J, Tian Z, Yang X. Breakthrough: chloroquine phosphate has shown apparent efficacy in treatment of COVID-19 associated pneumonia in clinical studies. *Biosci Trends*. 2020; 14:72–73.
55. Savarino A, Boelaert J, Cassone A, Majori G, Cauda R. Effects of chloroquine on viral infections: an old drug against today's diseases? *THE LANCET Infectious Diseases* Vol 3 November 2003. <http://infection.thelancet.com>.
56. Ghani RA, Zainudin S, Ctkong N, et al. Serum IL-6 and IL-1-ra with sequential organ failure assessment scores in septic patients receiving high-volume haemofiltration and continuous venovenous haemofiltration. *Nephrology (Carlton)*. 2006; 11:386–393.
57. Colson P, Rolain J, Raoult D. Chloroquine for the 2019 novel coronavirus SARS-CoV-2. *International Journal of Antimicrobial Agents* 55 (2020) 105923. <https://doi.org/10.1016/j.ijantimicag.2020.105923>.
58. Rolain JM, Colson P, Raoult D. Recycling of chloroquine and its hydroxyl analogue to face bacteria.

- rial, fungal and viral infections in the 21st century. *Int J Antimicrob Agents* 2007; 30:297–308. DOI: 10.1016/j.ijantimicag.2007.05.015.
59. Yao X, Ye F, Zhang M, Cui C, Huang B, Niu P, et al. In vitro antiviral activity and projection of optimized dosing desing of hydroxychloroquine for the treatment of severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 (SARS-CoV-2). *Clin Infect Dis*. 2020 Mar 9. pii: ciaa237. DOI: 10.1093/cid/ciaa237.
 60. Chen RC, Tang XP, Tan SY, et al. Treatment of severe acute respiratory syndrome with glucosteroids: The Guangzhou experience. *Chest*. 2006; 129:1441–1452.
 61. Arabi YM, Mandourah Y, Al-Hameed F, et al. Corticosteroid therapy for critically ill patients with middle east respiratory syndrome. *Am J Respir Crit Care Med*. 2018; 197:757–767. 27. Stockman LJ, Bellamy R, Garner P. SARS: systematic review of treatment effects. *PLoS Med*. 2006;3: e343.
 62. Russell CD, Millar JE, Baillie JK. Clinical evidence does not support corticosteroid treatment for 2019-nCoV lung injury. *Lancet*. 2020; 395:473–475.
 63. Zhou Y, Xiaofang F, Liu X, Huang C, Tian G, Ding C. Use of corticosteroids in influenza associated acute respiratory distress syndrome and severe pneumonia: a systemic review and meta-analysis. *Scientific Reports*. 2000; 10:3044. <https://doi.org/10.1038/s41598-020-59732-7>.
 64. Hopkins J. Covid-19: FDA approves use of convalescent plasma to treat critically ill patients. *BMJ* 2020;368:m1256 DOI: 10.1136/bmj.m1256 (Published 26 March 2020)
 65. Chen L, Xiong J, Bao L, Shi Y. Convalescent plasma as a potential therapy for COVID-19. *www.thelancet.com/infection* Vol 20 April 2020. [https://doi.org/10.1016/S1473-3099\(20\)30141-9](https://doi.org/10.1016/S1473-3099(20)30141-9).
 66. Xu X, Han M, Li T, Sun W, Wang D, Fu B. Effective Treatment of Severe COVID-19 Patients with Tocilizumab. *chinaXiv:202003.00026v1*.
 67. The Epidemiological Characteristics of an Outbreak of 2019 Novel Coronavirus Diseases (COVID-19) — China, 2020. *China CDC Weekly*; 2 (8): 113–122.
 68. <https://echo.unm.edu/doc/covid/ECHO%20Webinar%2003-23-2020%20Cleared.pdf>.
 69. Xu D, Zhang H, Gong H, Chen J, Ye J, Meng T, et al. Identification of a potential mechanism of acute kidney injury during the COVID-19 outbreak: a study based on single-cell transcriptome analysis. *Intensive Care Med*. 2020 Mar 31. DOI: 10.1007/s00134-020-06026-1.
 70. Mehta P, McAuley D, Brown M, Sanchez E, Tattersall R, Manson J. COVID-19: consider cytokine storm syndromes and immunosuppression. Published Online March 13, 2020 [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)30628-0](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)30628-0).
 71. Romagnoli S, Ricci Z, Ronco C. CRRT for sepsis-induced acute kidney injury. *Curr Opin Crit Care* 2018, 24:000–000. DOI: 10.1097/MCC.0000000000000544.
 72. Ankawi G, Neri M, Zhang J, Breglia A, Ricci Z, Ronco C. Extracorporeal techniques for the treatment of critically ill patients with sepsis beyond conventional blood purification therapy: the promises and the pitfalls. *Ankawi et al. Critical Care* (2018) 22:262. <https://doi.org/10.1186/s13054-018-2181-z>.
 73. Ronco C, Reis T, De Rosa S. Coronavirus Epidemic and Extracorporeal Therapies in Intensive Care: si vis pacem para bellum. *Blood Purif*. 2020. DOI: 10.1159/000507039.
 74. Zhou F, Yu T, Du R, Fan G, Liu Y, Liu Z, Xiang J, et al. Clinical course and risk factors for mortality of adult inpatients with COVID-19 in Wuhan, China: a retrospective cohort study. *Lancet* 2020; 395: 1054–62. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)30566-3](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)30566-3).
 75. Chu KH, Tsang WK, Tang CS, et al. Acute renal impairment in coronavirus-associated severe acute respiratory syndrome. *Kidney Int*. 2005; 67:698–705.
 76. Arabi YM, Arifi AA, Balkhy HH, et al. Clinical course and outcomes of critically ill patients with Middle East respiratory syndrome coronavirus infection. *Ann Intern Med*. 2014; 160:389–397.
 77. Zhu N, Zhang D, Wang W et al. A novel coronavirus from patients with pneumonia in China, 2019. *N Engl J Med* 2020; 382: 727–733.
 78. Huang C, Wang Y, Li X Et al. Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China. *Lancet* 2020; 395: 497–506.
 79. Naicker S, Yang CW, Hwang SJ et al. The novel coronavirus 2019 epidemic and kidneys. *Kidney Int* 2020; DOI: 10.1016/j.kint.2020.03.001.
 80. Syed-Ahmed M, Narayanan M. Immune dysfunction and risk of infection in chronic kidney disease. *Adv Chronic Kidney Dis* 2019; 26: 8–15.
 81. Betjes MG. Immune cell dysfunction and inflammation in end-stage renal disease. *Nat Rev Nephrol* 2013; 9: 255–265.
 82. Ma Y, Diao B, Lv X et al. 2019 Novel Coronavirus Disease in Hemodialysis (HD) Patients: Report from One HD Center in Wuhan, China. <https://www.medrxiv.org/content/10.1101/2020.02.24.20027201v2>.
 83. Centers of Disease Control and Prevention. Interim Additional Guidance for Infection Prevention and Control Recommendations for Patients with Suspected or Confirmed COVID-19 in Outpatient Hemodialysis Facilities. Atlanta, USA: CDC [citado marzo 19, 2020]. Disponible en: <https://www.cdc.gov/coronavirus/2019-ncov/healthcare-facilities/dialysis.html>.
 84. Sociedad Española de Nefrología. Protocolo de actuación ante la pandemia de enfermedad por coronavirus en los pacientes de diálisis y trasplantados renales. Cantabria, España: Sociedad Española de Nefrología [citado marzo 19, 2020]. Disponible en: <https://senefro.org/modules.php?name=webstructure&idwebstructure=157>.
 85. Arenas MD, Villar J, González C, Cao H, Collado S, Crespo M, et al. Manejo de la epidemia por coro-

- navirus SARS-CoV-2 (Covid 19) en unidades de hemodiálisis [e-pub ahead of print]. *Nefrología*. [citado marzo 19, 2020]. Disponible en: <https://www.senefro.org/modules.php?name=noticias&do=op=view&idnew=1170>.
86. Sociedad Latinoamericana de Nefrología e Hipertensión. Recomendaciones para el manejo de pacientes portadores de enfermedad renal frente a la epidemia de coronavirus (COVID-19). Panamá: SLANH [citado marzo 19, 2020]. Disponible en: <https://slanh.net/recomendaciones-para-el-manejo-de-pacientes-portadores-de-enfermedad-renal-frente-a-la-epidemia-de-coronavirus-covid-19/>.
 87. Vega-Vega O, Arvizu-Hernández M, Domínguez-Cherit JG, Sierra-Madero J, Correa-Rotter R. Prevención y control de la infección por coronavirus SARS-CoV-2 (Covid-19) en unidades de hemodiálisis. *Salud Pública Mex*. 2020. <https://doi.org/10.21149/11330>.
 88. Basile C, Combe C, Pizzarelli F, Covic A, Davenport A, Kanbay M, et al. Recommendations for the prevention, mitigation and containment of the emerging SARS-CoV-2 (COVID-19) pandemic in haemodialysis centres. *Nephrol Dial Transplant* (2020) 1–4 DOI: 10.1093/ndt/gfaa069.
 89. Cordero E, Aydillo T, Fariñas MC et al. Immunosuppressed patients with pandemic influenza A 2009 (H1N1) virus infection. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 2012; 31: 547-56.
 90. Zhu L, Xu X, Ma K, et al. Successful recovery of COVID-19 pneumonia in a renal transplant recipient with long-term immunosuppression. *Am J Transplant* 2020 Mar 17 [epub ahead of print]. DOI: 10.1111/ajt.15869.
 91. Garbino J, Crespo S, Aubert JD, et al. A prospective hospital-based study of the clinical impact of non-severe acute respiratory syndrome (Non-SARS)-related human coronavirus infection. *Clin Infect Dis* 2006; 43: 1009-15.
 92. Michaels MG, La Hoz RM, Danziger Isakov L, et al. Coronavirus Disease 2019: Implications of Emerging Infections for Transplantation. *Am J Transplant* 2020 Feb 24 [epub ahead of print]. DOI: 10.1111/ajt.15832.
 93. Wu C, Chen X, Cai Y, et al. Risk factors associated with acute respiratory distress syndrome and death in patients with coronavirus disease 2019 pneumonia in Wuhan, China. *JAMA Intern Med* 2020 Mar 13 [Epub ahead of print]; DOI: 10.1001/jamainternmed.2020.0994.
 94. López-Medrano F, Cordero E, Gavalda J, et al. Management of influenza infection in solid-organ transplant recipients: consensus statement of the Group for the Study of Infection in Transplant Recipients (GESITRA) of the Spanish Society of Infectious Diseases and Clinical Microbiology (SEIMC) and the Spanish Network for Research in Infectious Diseases (REIPI). *Enferm Infecc Microbiol Clin* 2013; 31: 526.e1-526.e20.
 95. Chan JF, Yao Y, Yeung ML, et al. Treatment with lopinavir/ritonavir or interferon- β 1b improves outcome of MERSCoV infection in a nonhuman primate model of common marmoset. *J Infect Dis* 2015; 212: 1904-13.
 96. Zhu N, Zhang D, Wang W, et al. A novel coronavirus from patients with pneumonia in China, 2019. *N Engl J Med* 2020; 382: 727-33.
 97. Wu C, Chen X, Cai Y, et al. Risk factors associated with acute respiratory distress syndrome and death in patients with coronavirus disease 2019 pneumonia in Wuhan, China. *JAMA Intern Med* 2020 Mar 13 [Epub ahead of print]; DOI: 10.1001/jamainternmed.2020.0994.
 98. Russell CD, Millar, JE, Baillie JK. Clinical evidence does not support corticosteroid treatment for 2019-nCoV lung injury. *Lancet*. 2020; 395(10223): 473-475.
 99. World Health Organization. Clinical management of severe acute respiratory infection (SARI) when COVID-19 disease is suspected. WHO reference number: WHO/2019-nCoV/clinical/2020.4.13 March 2020.
 100. Saraladevi Naicker, Chih-Wei Yang, Shang-Jyh Hwang, Bi-Cheng Liu, Jiang-Hua Chen, Vivekanand Jha. The Novel Coronavirus 2019 Epidemic and Kidneys. *Kidney Int*, 3 March, 2020. <https://doi.org/10.1016/j.kint.2020.03.001>.