

Artículo de revisión

Conceptos actuales sobre el compromiso del riñón en la pandemia coronavirus 19 (Sars CoV-2)

Doctor EDGAR SANCLEMENTE PAZ

Internista – Nefrólogo

Miembro fundador de la Asociación Colombiana de Nefrología
Ganador del ISN Pioneer Award 2019 para Latinoamérica

Resumen

El objetivo de esta revisión es presentar el compromiso renal del SARS-CoV-2 o Covid-19. La metodología consistió en el análisis de los artículos científicos, algunos aún en preparación, relacionados con el tema y con resultados preliminares, por tratarse de una variante nueva, cuyos efectos aún desconocemos en su totalidad. La pandemia causada por el virus ha cobrado muchas vidas, en la mayoría de los países, principalmente en personas de edad y con enfermedades asociadas. La forma más grave es un síndrome respiratorio agudo por neumonía. El riñón es uno de los órganos que se compromete eventualmente en esta virosis, manifestándose por una lesión renal aguda por necrosis tubular, proteinuria y hematuria las cuales representan un factor de riesgo en la mortalidad causada por la enfermedad. La mayoría de los pacientes, con un cuadro severo, requieren soporte hemodinámico, ventilatorio y reemplazo renal continuo. Los enfermos

renales crónicos, en diálisis y trasplantados son más susceptibles a desarrollar complicaciones graves. No existe un tratamiento específico. Sin embargo, en la actualidad hay 7 vacunas en la fase III, con resultados positivos para profilaxis y 4 en fase II en desarrollo.

PALABRAS CLAVES: Covid-19, SARS-CoV-2, pandemia, síndrome respiratorio agudo, lesión renal aguda, proteinuria, hematuria, reemplazo renal continuo, vacunas.

Introducción

La pandemia del Coronavirus-19 (Covid-19) ha golpeado de manera inclemente la mayoría de las naciones del mundo, ataca todas las edades, produciendo cientos de miles de muertes, principalmente en las personas de edad y en aquellas con enfermedades de base como diabetes, hipertensión arterial y enfermedades cardíacas, pulmonares y renales. El primer brote ocurrió en Wuhan, en la provincia China de Hubei, en diciembre del 2019.

La enfermedad, de gran capacidad de contagio, la produce una variedad del Coronavirus, originario de los murciélagos SARS-Cov-2 y se caracteriza, en su forma más severa (16% a 20%), por síndrome respiratorio agudo, por neumonía alveolo-intersticial, que requiere tratamiento en unidades de cuidado intensivo con soporte ventilatorio y en los casos refractarios se utiliza oxigenación extracorpórea con membrana. Se puede observar, además, compromiso de otros órganos, como el corazón, el tracto digestivo, el sistema nervioso, inmunológico y hematopoyético. La mortalidad inicialmente se situó en el 16.1 % y se debió a sepsis, falla multiorgánica, shock, insuficiencia cardíaca, arritmias y lesión renal aguda. Sin embargo, en la epidemia de SARS-CoV en el año 2003, la mortalidad alcanzó el 92% en los pacientes con lesión renal aguda. (Chu, K.H. *et al.*, 2005) (Laiton-Donado, K. *et al.*, 2020) (Fitzsimons, M.G. *et al.*, 2020).

Se contagia por el contacto con las personas infectadas, a través de secreciones nasales y bronquiales, contacto directo o con superficies infectadas. Puede permanecer en el aire como micropartículas en suspensión. El virus se elimina por las heces y la orina. El período de incubación es de 3 a 7 días.

El diagnóstico se hace en base de la reacción en cadena de la polimerasa (PCR), (RT-PCR) y técnicas de inmunoensayo de segunda generación, para detectar

anticuerpos IgM e IgG contra el virus SARS-CoV-2, como tamizaje, las cuales pueden proporcionar resultados en menos tiempo. (Sheridan, C., 2020) (Lin, D. *et al.*, 2020).

El cuadro clínico, en general, es un episodio gripal leve, en la mayoría de los casos con fiebre (98%), tos (78%), mialgias (18%), leucopenia y linfopenia (25% y 63% respectivamente), hipoalbuminemia, aumento de la ferritina y del dímero-d, incremento en los factores de la inflamación como las citocinas y quimosinas (IL-2, IL-6, IL-7, IL-10), factores como la proteína inflamatoria 1- α de los macrófagos, factor- α de necrosis tumoral y otros. En ocasiones predominan los síntomas gastrointestinales como la diarrea, sobre todo en niños. Hay cerca de un 80% de pacientes asintomáticos. (Mehta, P. *et al.*, 2020) (Guo, Y.R. *et al.*, 2020) (Guan, W. *et al.*, 2020) (Meena, J. *et al.*, 2020).

Objetivos y Metodología

El objetivo principal fue investigar el compromiso renal en la infección por el Coronavirus 19

Se revisó el tema usando las palabras Covid-19, Coronavirus 19, SARS-CoV -2, lesión renal aguda y disfunción renal en la base de datos Pubmed, Kidney International y medRxiv, sitio en el cual se encontró la mayoría de la bibliografía, aun sin análisis de los pares.

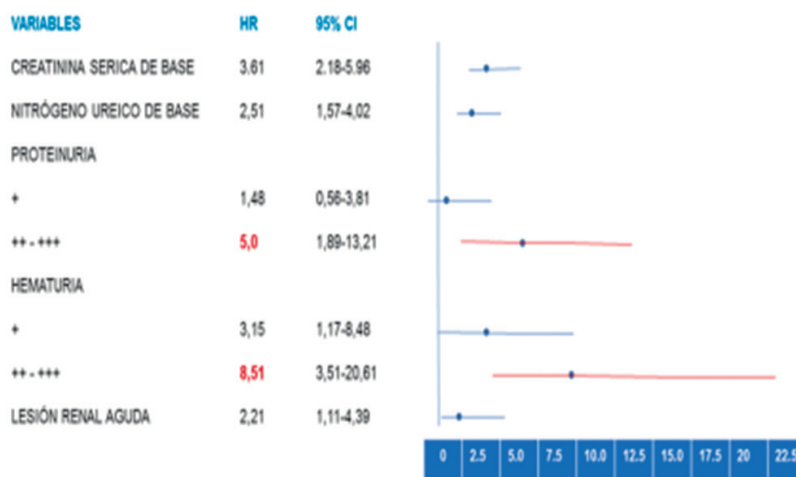
Resultados

La nefropatía por el virus SARS-CoV-2 (Covid-19) se basa en la marcada expresión de la enzima convertidora de la angiotensina 2 (ACE2) en el riñón, la cual actúa como receptor funcional para la entrada del virus a la célula, en los podocitos, en los túbulos proximales renales y en el endotelio de los vasos renales. Sugiere que el riñón puede ser un importante órgano blanco del Covid-19 y constituye un factor de riesgo para el desarrollo de la lesión renal. El compromiso del riñón en la infección del virus Covid-19 es común en los pacientes hospitalizados y se caracteriza por proteinuria (63%), en ocasiones en el rango nefrótico (34%), hematuria (20%), los cuales son unos hallazgos relativamente frecuentes en la mayoría de los casos de la infección viral y se han considerado como un factor de riesgo en la mortalidad. La microalbuminuria,

la relación microalbuminuria/creatinina urinaria, la inmunoglobulina G, la α -1 microglobulina y la transferrina urinaria son indicadores precoces de lesión renal. El incremento de los productos nitrogenados (NU) (27%), la creatinina (19%), y una disminución de la depuración de creatinina calculada, son hallazgos relativamente frecuentes. Se puede observar acidosis metabólica severa. La hiponatremia y la hipopotasemia, con aumento de la excreción de potasio en la orina, son indicadores comunes en la infección por el Coronavirus 19. (Li, Z. *et al.*, 2020), (Xu, D. *et al.*, 2020), (Cheng, Y. *et al.*, 2020), (Naiker, S. *et al.*, 2020), (Hong, X.W. *et al.*, 2020), (Martínez-Rojas, M.A. *et al.*, 2020). FIGURA 1.

Un estudio reciente en 116 pacientes infectados con el virus y hospitalizados, solamente el 10.8% presentaron elevaciones leves del nitrógeno ureico (BUN) y la creatinina sérica y un 7.2% exhibieron proteinuria mínima (+). Sin embargo, para los pacientes que hayan sufrido la infección por el Covid-19 y que tengan enfermedades asociadas como hipertensión arterial y diabetes mellitus, los cuales tienen menos capacidad de eliminación del virus, es importante hacer seguimiento con uroanálisis y con pruebas de función renal. (Wang L *et al.* 2020) (Chen X *et al.* 2020) (Balanchandar V *et al.* 2020).

Figura 1. Cociente de riesgo (HR) de muerte - Covid 19
Indicadores renales



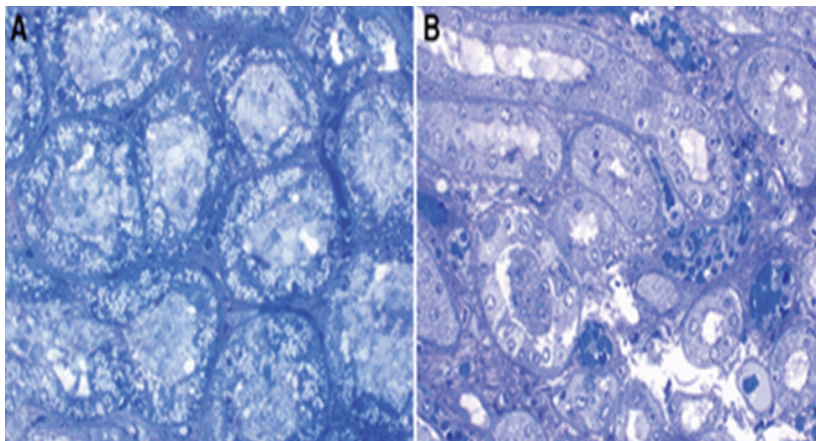
Fuente: Cheng Y., Luo R., Wang Y., *et al.* Traducción y diagrama del doctor Edgar sanclemente Paz.
Reproducción autorizada con traducción al español por cortesía del profesor Gang Xu.

La lesión renal aguda, en la infección grave del Covid-19, se origina por el proceso inflamatorio relacionado con la sobreproducción de citocinas, rabdomiolisis, sepsis, alteraciones hemodinámicas con hipovolemia, uso de drogas nefrotóxicas y el daño directo del virus sobre las células de los túbulos renales. Hay una inflamación de endotelio por la presencia del virus en las células endoteliales del glomérulo y en el endotelio de los capilares glomerulares. Es una complicación que se observa entre el 5.1 % y 23% de los casos, empeora el pronóstico de la enfermedad y requiere frecuentemente una intervención temprana con algún tipo de terapia continua de reemplazo renal o diálisis peritoneal, en combinación con procedimientos de inmunoadsorción. Estos tipos de modalidades de tratamiento son muy útiles en pacientes críticos con inestabilidad hemodinámica y lesión renal aguda; además existe la posibilidad de remoción de las citocinas con estos procedimientos. Algunos de los medicamentos usados para el tratamiento del Covid-19 pueden eventualmente ser nefrotóxicos. Estudio reciente reveló que si la función renal medida por el cálculo de la tasa de filtración glomerular en base de la creatinina sérica (CKD-EPI), a la admisión, es menor de 60 ml/minuto hay una mayor incidencia de lesión renal aguda y es un indicativo de mayor mortalidad. Los pacientes hospitalizados por COVI-19 tienen una alta incidencia de lesión renal aguda severa comparados con los controles. La recuperación después de la lesión renal aguda no siempre es completa y puede cursar con el desarrollo de la enfermedad renal crónica. La lesión renal aguda en los pacientes de edad, en los diabéticos e hipertensos, reviste mayor severidad e incrementa el riesgo de muerte y pudiera tener secuelas a largo plazo. (Tandukar, S. et al 2019), (Suwanwongse, K. et al., 2020), (Xu, D. et al., 2020), (Li, Z. et al., 2020), (Wang, T. et al., 2020), (Coca, S. et al., 2020), (Xu, S. et al., 2020), (Hong, X.W. et al., 2020), (Gabarre, P. et al., 2020), (Fisher, M. et al., 2020), (Mohamed, M.M.B. et al., 2020), (Sourial, M.Y. et al., 2020), (Batlle, D. et al., 2020), (Bahatraju, P.K. et al., 2020), (Trabulus,-- S. et al., 2020).

Desde el punto de vista anatomopatológico, en los estudios post mortem de los riñones de pacientes infectados con el Covid-19, se observó infiltrado linfocitario en el intersticio renal y severa necrosis tubular. Las tinciones de inmunohistoquímica revelaron, in situ, la acumulación del antígeno viral SARS-CoV-NP en los túbulos renales. En estudio postmortem de la histopatología renal, en 9 de los 26 pacientes fallecidos por el COVID-19, se observaron

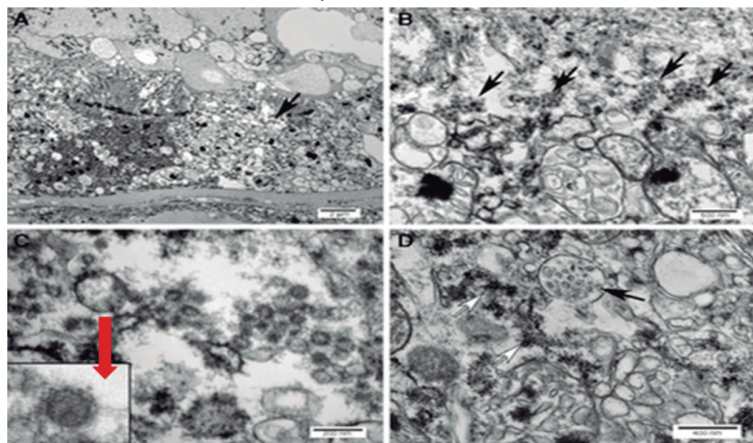
lesiones difusas de los túbulos proximales con vacuolización y pérdida del borde en cepillo, cilindros pigmentarios ocasionales y necrosis tubular. Se detectaron agregaciones de eritrocitos en los capilares que obstruían la luz. La inmunohistoquímica reveló presencia de anticuerpos núcleo-proteicos del SARS-CoV en los túbulos en 3 de los casos. La microscopía electrónica mostró lo que, al parecer, son partículas virales en las células tubulares y en los podocitos; sin embargo en otros estudios de ultraestructura renal no hay evidencia de la presencia del virus en los tejidos renales. Un estudio reciente reveló la presencia de partículas virales intracelulares en los túbulos proximales renales a la microscopía electrónica. En las biopsias renales y estudios postmortem de pacientes con COVID-19, el hallazgo principal es la necrosis tubular aguda. En algunos casos se han observado trombos de fibrina en los capilares glomerulares. En muchos casos las biopsias renales revelan hallazgos de comorbilidades como nefropatía diabética, hipertensión arterial; sin embargo, se describen casos de enfermedad de cambios mínimos, glomerulopatía membranosa, glomerulonefritis anti-membrana basal. (Diao, B. *et al.*, 2020), (Su, H. *et al.*, 2020), (Rossi, G.M. *et al.*, 2020), (Golmai, P. *et al.*, 2020), (Sharma, P. *et al.*, 2020), (Santoriello, D. *et al.* 2020), (Kudose, S. *et al.*, 2020), (Farkash, E.A.-- *et al.*, 2020). FIGURAS 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 y 10.

Figura 2. Lesión renal por el Sars-CoV-2 (Covid 19). Vacuolización y autólisis de los túbulos proximales.



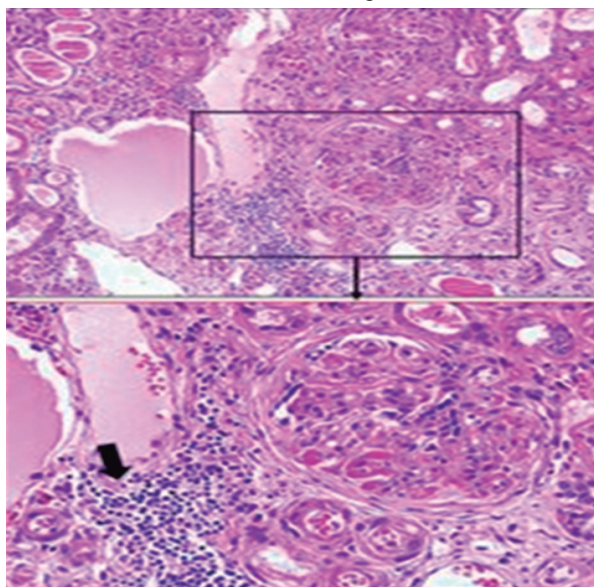
Fuente: Farkash, E.A. *et al.*, JASN 31 2020. <https://doi.org/10.1681/ASN.20200404432>.
Open Access Article.

Figura 3. Lesión renal por el Sars-CoV-2 (Covid 19). Presencia del virus y partículas virales en los túbulos proximales (Ultraestructura).



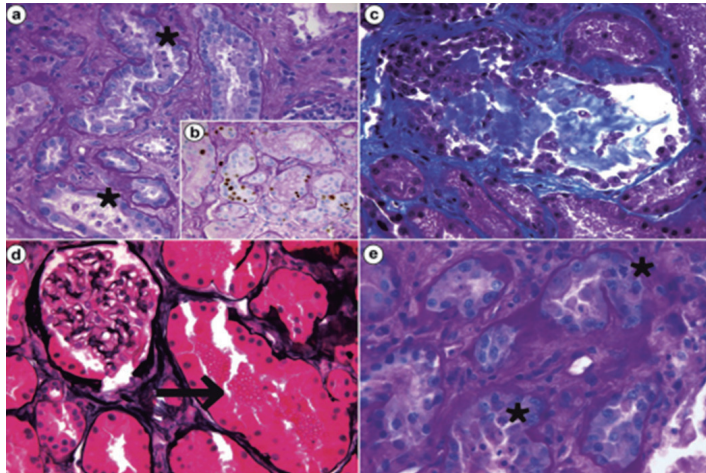
Fuente: Farkash, E.A. et. al., JASN 31 2020. <https://doi.org/10.1681/ASN.20200404432>.
Open Access Article.

Figura 4. Lesión renal por el Sars-CoV-2 (Covid 19).
Nefritis intersticial aguda.



Fuente: Diao, B. et. al., medRxiv. <https://doi.org/10.1101/03.04.20031120>.

Figura 5. Lesión renal por Covid 19.
Necrosis tubular aguda aguda.

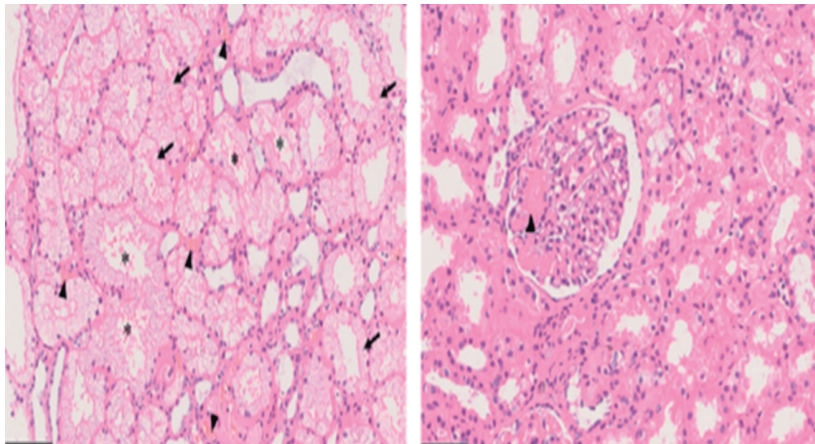


Fuente: Rossi G.M. *et. al.*, *Kidney International Reports*; <https://doi.org/10.1016/j.ekir.2020.05.006> 2020.

Reproducción autorizada según licencia CC-BY-NC-ND

Reproducción autorizada por cortesía del doctor Giovanni María Rossi.

Figura 6. Lesión renal por el Sars-CoV-2 (Covid 19).
Degeneración vacuolar de los túbulos. Necrosis tubular aguda. Trombos de fibrina en los glomérulos.

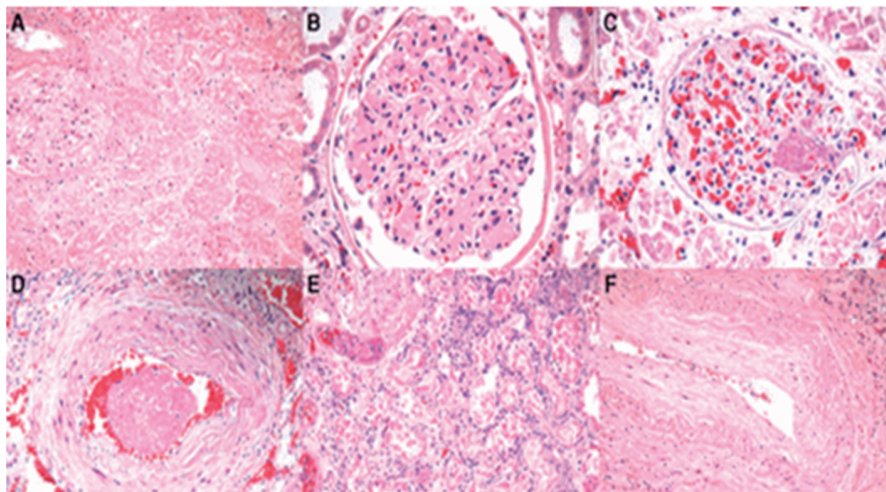


Fuente: Su, H. *et. al.*, *Kidney International*; 98: 219-227 2020.

Reproducción autorizada según licencia CC-BY-NC-ND 4.0

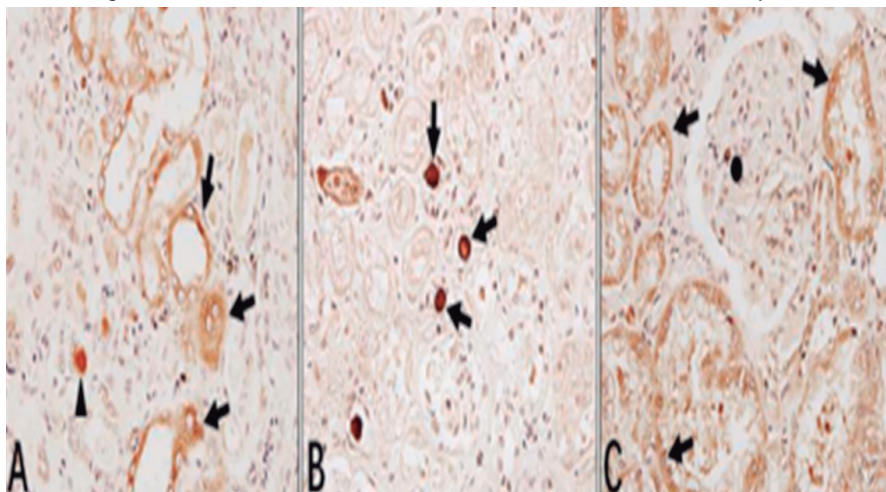
Reproducción autorizada por cortesía del doctor Chun Zhang M.D. PhD.

Figura 7. Lesión renal por el Sars-CoV-2 (Covid 19).
Necrosis tubular aguda. Trombosis capilares glomerulares y arterias.



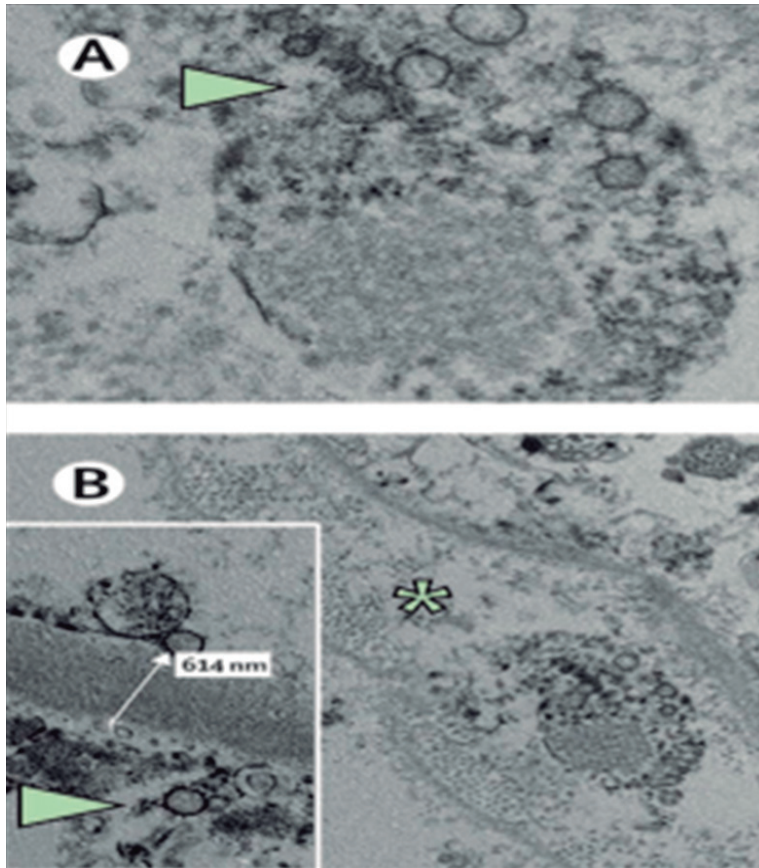
Fuente: Santoriello, D. *et. al.* JASN2020 <https://doi.org/10.1681/ASN.2020050744>.
Open Access Article.

Figura 8. Lesión renal por el Sars-CoV-2 (Covid 19).
Antígeno del virus Sars CoV-2 en los túbulos renales. Tinción de inmunohistoquímica.



Fuente: Diao, B. *et. al.*, medRxiv. <https://doi.org/10.1101/202003.04.20031120>.
Reproducción autorizada según licencia internacional CC-BY-NC-ND.

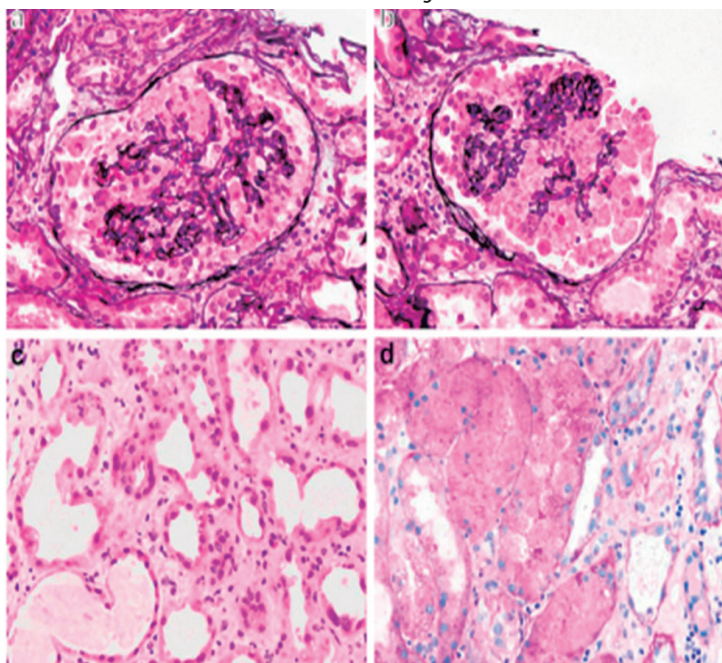
Figura 9. Lesión renal del Covid 19. Presencia de partículas virales en el endotelio capilar renal y en las células endoteliales del glomérulo.



Fuente: Varga, Z. et. al. The Lancet. 365:10234: 1417-18 2020.
Open Access Article.

Se han descrito casos de glomeruloesclerosis focal y segmentaria colapsante, con constricción de los capilares glomerulares acompañados de hipertrofia e hiperplasia de las células epiteliales glomerulares asociados con la infección del Covid-19, la cual puede estar acompañada por necrosis tubular aguda en algunos casos. Al parecer esta lesión patológica está relacionada con el genotipo APOL1 presente con mayor frecuencia en los afrodescendientes. (Kissling, S. *et al.*, 2020), (Peleg, Y. *et al.*, 2020), (Nasr, S.H. *et al.*, 2020), (Wu, H. *et al.*, 2020).

Figura 10. Lesión renal del Covid 19. Glomeruloesclerosis focal y segmentaria colapsante. Necrosis tubular aguda.



Fuente: Peleg, Y. *et al.* *Kidney Int. Rep.*; 5, 940-945 2020.
Reproducción autorizada según licencia internacional CC-BY-NC-ND 4.0.

Hay reportes de infartos renales y microangiopatía trombótica con necrosis cortical difusa por lesión endotelial y trastornos de la coagulación. (Post, A. *et al.*, 2020), (Becker, R.C. 2020), (Varga, Z. *et al.*, 2020), (Jhaveri, K.D. *et al.*, 2020), (Pons, S. *et al.*, 2020).

Los pacientes renales crónicos, en estudios con virus similares al Covid-19, muestran que son más susceptibles a desarrollar complicaciones graves por la infección viral tales como neumonías con cuadro de insuficiencia respiratoria aguda y lesiones renales agudas, que pueden terminar en reemplazo renal permanente en algunos casos. Sin embargo, un estudio reciente no mostró deterioro en la función renal en pacientes con enfermedad renal preexistente y que presentaron la infección del virus SARS-CoV-2. (Alkindi, F. *et al.*, 2020), (Wang, L. *et al.*, 2020).

En los pacientes en diálisis y trasplantados es necesario tomar medidas de prevención, según los protocolos establecidos, pues su condición inmunológica los hace que tengan complicaciones graves, inclusive la muerte, en presencia del virus. (Ma, Y. *et al.*, 2020)

Desconocemos muchos aspectos de este nuevo virus, en relación con los efectos a largo plazo en la población general, los hipertensos, diabéticos, los enfermos renales crónicos, aquellos en terapias de reemplazo renal y en trasplantados.

Prevención

Las medidas de lavado de manos frecuente, uso de mascarillas, aislamiento social y desinfección de superficies contaminadas, son medidas muy útiles para evitar la propagación del virus. Debe tenerse especial cuidado con las personas que tengan comorbilidades en quienes el virus parece ser más agresivo y producir un mayor número de muertes.

Tratamientos

El tratamiento específico para el virus Covid-19 no se ha establecido por completo. Se están usando antivirales como el remdesivir, un análogo de la adenosina que se inserta en la cadena del RNA del virus y que está produciendo efectos favorables en el tratamiento. Se han usado el ribavirin y el favipiravir (avifavir), que inhibe la RNA polimerasa y usado en la Unión Soviética con algún éxito, y antiretrovirales como lopinavir, ritonavir y darunavir, inhibidores de la proteasa, actualmente en investigación, para este tipo de virus. La hidroxiquina, que impide la entrada y replicación del virus, a veces reforzado con azitromicina, ha mostrado cierta eficacia, pero algunos estudios preliminares todavía no tienen el suficiente valor epidemiológico. Sin embargo, en una revisión sistemática reciente de la literatura, se indica que hay evidencia teórica, experimental, preclínica y clínica de la eficacia de la cloroquina en el tratamiento del Covid-19. No parece tener ningún valor como agente profiláctico ni en la prevención de la mortalidad. En investigación, están el suero de convaleciente, los anticuerpos monoclonales y los Interferones (beta-1b y lambda). Una investigación reciente en el Reino Unido, llevada a cabo en la universidad de Southhampton, reveló que la administración por inhalación

del interferón beta-1b (SNG001) produjo una reducción en la gravedad de la enfermedad y en las muertes, una mejoría en los síntomas relacionados con la disnea y una recuperación más rápida del cuadro clínico con una estadía más corta en el hospital. Es interesante que un inhibidor de la serina proteasa 2 TMPRSS2, el mesilato de camostato (Foiapan®), aprobado para uso clínico, el cual bloquea la entrada del virus a las células, pudiera ser importante en el tratamiento antiviral del SARS-CoV-2. Recientemente, investigadores australianos descubrieron que la ivermectina, droga antiparasitaria, inhibe la replicación del virus SARS-Cov-2 in vitro; un estudio de cohortes reciente reveló que la administración de ivermectina en pacientes hospitalizados disminuye la mortalidad y la estancia hospitalaria. La administración de esteroides es motivo de discusión. Mientras una revisión sistemática no encontró beneficio en estos pacientes, unos trabajos recientes indican el uso de la dexametasona y otros esteroides, con resultados positivos en relación con la pronta recuperación y disminución de la mortalidad en los casos severos. En estudios preliminares la administración de bloqueadores de los anticuerpos de los receptores de las citocinas y quimosinas proinflamatorias (IL-6) como el tocilizumab, sarilumab, y siltuximab, han mostrado efectos benéficos en la evolución de la infección por COVID-19. Se está investigando la inhibición de los receptores CXCR2, en los neutrófilos para evitar su migración y activación como mecanismo para bloquear la inflamación por la infección del Coronavirus. Recientemente se está estudiando el efecto protector contra el covid-19 de la inmunización con el bacilo Calmette-Guérin (BCG), vacuna contra la tuberculosis. El principio de este tratamiento se basa en que la inmunidad innata puede adiestrarse para una hiperactividad prolongada por medio de algunas vacunas, con el fin de crear protección contra algunos virus entre ellos el del Covid-19; es algo así como una memoria de la inmunidad adquirida. Hay en este momento dos grandes investigaciones sobre este tema en Holanda y Australia. Se ha preconizado el uso de vitamina D como tratamiento y prevención del COVID-19. (Huang, J. *et al.*, 2020), (Caly, L. *et al.*, 2020), (Guo, Y.R. *et al.*, 2020), (Hoffman, M. *et al.*, 2020), (Gautret, P. *et al.*, 2020), (Chen, H. *et al.*, 2020), (Lover, A.A. 2020), (Rana, D. *et al.*, 2020), (Andreaskos, E. *et al.*, 2020), (Kapoor, K.M. *et al.*, 2020), (Li, H. *et al.*, 2020), (Fernández-Cruz, A. *et al.*, 2020), (Rosenberg, E.S. *et al.*, 2020), (Covian, C. *et al.*, 2020), (Gursel, M. *et al.*, 2020), (Horby, P.W. *et al.*, 2020), (Lv, Q.Z. *et al.*, 2020), (Aguas, R. *et al.*, 2020), (Koenig, L.M. *et al.*, 2020), (Rahman, O.

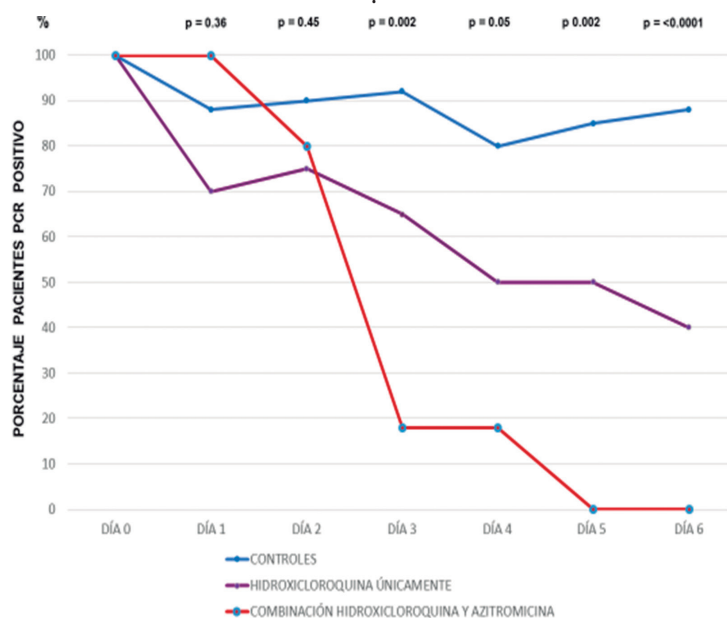
et al., 2020), (Joyner, M.J. *et al.*, 2020), (Idelis Esquivel-Moynelo, I. *et al.*, 2020), (Eimer, J. *et al.*, 2020), (Heidary, F. *et al.*, 2020), (Patel, A.N. *et al.*, 2020), (Sharun K. *et al.*, 2020), (Omolo, C.A. *et al.*, 2020), (Mantlo, E. *et al.*, 2020), (Jamwal, S. *et al.*, 2020), (Madan, M. *et al.*, 2020), (Sharma, A. *et al.*, 2020), (Miyasaka, M. 2020), (Pugach, I.Z. *et al.*, 2020). FIGURA 11.

Actualmente hay más de un centenar y medio de organizaciones trabajando en la elaboración de la vacuna, pero la posibilidad que esté disponible para la población va a tomar cierto tiempo, en vista de los procesos que debe seguir en su fabricación y aplicación clínica. Básicamente se fabrican de virus inactivados o atenuados, estimulación para la producción de anticuerpos, porciones del material genético del virus ARN y ADN. Actualmente hay 7 tipos de vacunas ya en las fases III que han demostrado su efectividad en la prevención del Covid-19. Hay otras 4 en fase II.

1. Laboratorios Pfizer y BiotNTech (Estados Unidos y Alemania) la está probando en Argentina.
2. Laboratorio Moderna (Massachusetts EEUU) utiliza el material genético ARN mensajero para que las células elaboren la proteína de las espículas del coronavirus y crear anticuerpos contra las mismas. Se está probando en diferentes partes de los Estados Unidos.
3. Laboratorio AstraZeneca y la Universidad de Oxford en el Reino Unido. Consiste básicamente en fragmentos de RNA que producen la proteína S y que se agregan al adenovirus del chimpancé, como vector, para producir anticuerpos contra las espículas del virus. Se está probando en Reino Unido, Brasil y Sudáfrica.
4. Sinovac (China).
5. Sinopharm (Wuhan) China.
6. Sinopharm (Beiging) China.
7. Centro de Investigaciones Epidemiológicas y Microbiología "Gamaleya" Rusia

(Ahmed, S.F. *et al.*, 2020), (Liu, C. *et al.*, 2020), (Chung, T. *et al.*, 2020), (Wu, S.C. 2020), (Folegatti, P.M. *et al.*, 2020), (Zhu, F.C. *et al.*, 2020).

Figura 11. Lesión renal del Covid 19. Hidroxicloroquina + Azitromicina



Fuente: Gautret, P. *et al.* <https://doi.org/10.1101/2020.03.16.20037135>.
 Reproducción y traducción al español autorizada por el profesor Didier Raoult

Conclusiones

El compromiso renal del SARS-CoV-2, en los pacientes hospitalizados, está relacionado con elevaciones discretas de los productos nitrogenados y la aparición de hematuria y proteinuria, las cuales pueden ser severas en algunos casos y que al parecer son un factor de riesgo para la mortalidad.

La lesión renal aguda por necrosis tubular es una patología relativamente frecuente y está relacionada con los cambios hemodinámicos, sepsis, falla

multisistémica, rhabdomiólisis, disfunción endotelial y puede estar asociada con la lesión producida por el virus y la eventual nefrotoxicidad de los tratamientos establecidos para su control.

Desconocemos, por el momento, el impacto del virus, a largo plazo, sobre el riñón previamente comprometido por enfermedades como la hipertensión arterial, diabetes mellitus, enfermedades autoinmunes y renales crónicas. Considero que debería hacerse un seguimiento con indicadores de lesión renal en los pacientes infectados y recuperados para indagar si pudieran quedar secuelas.

Esta revisión es preliminar y es actualmente difícil sacar conclusiones con los datos proporcionados por los artículos, la mayoría sin evaluación por pares, y habrá que esperar entonces, trabajos elaborados con un buen número de casos que tengan todo el rigor epidemiológico y estadístico. En la actualidad, hay 7 vacunas en fase III con resultados prometedores para la profilaxis del virus SARS-CoV-2 (COVID-19) y 4 en fase II.

Bibliografía

- Aguas R, Mahdi A, Shretta R et al Analysis: The potential health and economic impact of dexamethasone treatment for patients with COVID-19 medRxiv <https://doi.org/10.1101/2020.07.29.20164269>.
- Ahmed SF, Quadeer AA, McKay M Preliminary Identification of Potential Vaccine Targets for the COVID-19 Coronavirus (SARS-CoV-2) Based on SARS-CoV-2 Immunological Studies Viruses; 12: 254-269.
- Alkindi F, Boobes Y, Chandrasekhar N et al. Acute Kidney Injury Associated with Middle East Respiratory Syndrome Coronavirus (MERS-CoV) Infection Kidney International Reports 2020 5, SAT-028.
- Andreaskos E, Tsiodras S COVID-19: lambda interferon against viral load and hyperinflammation EMBO Molecular Medicine e1246512020.
- Bahatiraju PK, Zelnick LR, Chinchili VM et al. Association Between Early Recovery of Kidney Function after Acute Kidney Injury and Long-term Clinical Outcomes JAMA Network Open 2020; 3(4): e202682.

- Balanchandar V, Mahalaxmi I, Subramaniam M et al. Follow-up studies in COVID-19 recovered patients -it is mandatory? *Science of the Total Environment*; <https://doi.org/10.1016/j.scitotenv.2020.13921>.
- Battle D, Soler MJ, Sparks MA et al. Acute Kidney Injury in COVID-19: Emerging Evidence of Distinct Pathophysiology *JASN* 31; <https://doi.org/10.1681/ASN.2020040419>.
- Becker RC COVID-19 update: Covid-19 associated coagulopathy *J Thrombosis and Thrombolysis* 2020; <https://doi.org/10.1007/s11239-020-02134-3>.
- Caly L, Druce JD, Catton MG, Jans DA, Wagstaff KM The FDA-approved drug Ivermectin inhibits the replication of SARS-CoV-2 in vitro *Antiviral Research* <https://doi.org/10.1016/j.antiviral.2020.104787>.
- Chen H, Zhang Z, Wang L et al First Clinical Using HCV Protease Inhibitor Danoprevir to treat Naive and Experienced COVID-19 Patients *medRxiv* 2020 <https://doi.org/10.1101/2020.0322.20034041>.
- Chen X, Hu W, Ling J et al. Hypertension and Diabetes Delay the Viral Clearance in COVID-19 Patients *medRxiv* 2020 <https://doi.org/10.1101/2020.03.22.20040>.
- Cheng Y, Luo R, Wang K et al. Kidney impairment is associated with in-hospital death of Covid-19 patients *medRxiv* 2020 <https://doi.org/10.1101/2020.02.18.20023242>.
- Chu KH, Tsang WK, Tang CsS et al. Acute renal impairment in coronavirus-associated severe acute respiratory syndrome *Kidney International*, 67:698-705 2005.
- Chug T Timelines of COVID-19 Vaccines *Current Medicine Research and Practice* <https://doi.org/10.1016/j.cmrp.2020.07.009>.
- Coca S, Hiremath S, Koyner J et al. Covic and the Kidney: The AKI Edition *NephJC* 2020 <https://www.nephjc.com/covic19>.
- Covian C, Ratamal-Diaz A, Bueno SM Could BCG Vaccination Induce Protective Trained Immunity for SARS-CoV-2? *Frontiers in Immunology*; 11:970 doi: 10.3389/fimmu.2020.00970.
- Curtis N, Sparrow A, Ghebreyesus TA et al Considering BCG vaccination to reduce the impact of COVID-19 [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)31025-4](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)31025-4).

- Diao B, Wang C, Wang R et al. Human Kidney is a Target for Novel Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2 (SARS-Cov-2) infection medRxiv 2020 Doi: <https://doi.org/10.1101/2020.03.04.20031120>.
- Eimer J, Vesterbacka J, Svensson AK et al. Tocilizumab shortens time of mechanical ventilation and length of hospital stay in patients with severe COVID-19: a retrospective cohort study medRxiv <https://doi.org/10.1101/2020.07.29.20164160>.
- Farkash EA, Wilson AM, Jentzen JM Ultrastructural Evidence for Direct Renal Infection with SARS-CoV-2 JASN 31 <https://doi.org/10.1681/ASN.2020040432>.
- Fernández-Cruz A, Ruiz-Antorán B, Muñoz-Gómez A et al. Impact of Glucocorticoid Treatment in SARS-COV-2 Infection Mortality: A Retrospective Controlled Cohort Study Antimicrob Agents Chemother doi: 10.1128/AAC.01168-20.
- Fisher M, Neugarten J, Bellin E et al. AKI in Hospitalized Patients with and without COVID-19: A Comparison Study JASN 2020 <https://doi.org/10.1681/ASN.2020040509>.
- Fitzsimons MG, Crowley J Coronavirus Disease 2019 (COVID-19): Extracorporeal membrane oxygenation (ECMO) UpToDate 2020.
- Folegatti PM, Ewer KJ, Aley PK et al Safety and immunogenicity of the ChAdOx1 nCoV-19 vaccine against SARS-CoV-2: a preliminary report of a phase 1/2, single-blind, randomized controlled trial The Lancet 2020 [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)31604-4](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)31604-4).
- Gabarre P, Dumas G, Dupont T et al. Acute kidney injury in critically ill patients with COVID-19 Intensive care Med; <https://doi.org/10.1007/s00113-020-06153-9>.
- Gautret P, Lagier JC, Parola P et al. Hydroxychloroquine and azithromycin as a treatment of Covid-19: results of an open-label non-randomized clinical trial medRxiv 2020 doi: <https://doi.org/10.1101/2020.03.16.20037136>.
- Golmai P, Christopher P, Larsen MV et al. Histopathologic and Ultrastructural Findings in Postmortem Kidney Biopsy Material in 12 Patients with AKI and COVID-19 JASN 31 2020 ISSN: 1046-6673/3109.

- Gross O, Moerer O, Weber M et al. COVID-19-associated nephritis: early warning for disease severity and complications? The Lancet; [https://doi.org/10.1016/s0140-6736\(20\)31041-2](https://doi.org/10.1016/s0140-6736(20)31041-2).
- Guan W, Ni Z, Hu Y et al. Clinical Characteristics of Coronavirus Disease 2019 in China New England J Medicine 2020 doi:10.1056/NEJMoa2002032.
- Guo YR, Cao QD, Hong ZS et al. The origin, transmission and clinical therapies on coronavirus disease 2019 (COVID-19) outbreak-an update on the status Military Medical Research 2020 7: 11 doi: <https://doi.org/10.1186/s40779-020-00240-0>.
- Gursel M, Gursel I. Is global BCG vaccination-induced trained immunity relevant to the progression of SARS-CoV-2 pandemic? Allergy doi: 10.1111/all.14345.
- Heidary F, Gharebaghi R. Ivermectin: a systematic review from antiviral effects to COVID-19 complementary regimen Journal of Antibiotics JARA <https://doi.org/10.1038/s41429-020-0336-z>.
- Hoffmann M, Kleine-Weber H, Schoeder S et al. SARS-CoV-2 Cell Entry Depends on ACE2 and TMPRSS2 and Is Blocked by a Clinically Proven Protease Inhibitor Cell 2020 <https://doi.org/10.1016/j.cell.2020.02.052>.
- Hong XW, Chi ZP, Liu GY et al. Analysis of early renal injury in COVID-19 and diagnostic value of multi-index combined detection medRxiv 2020 <https://doi.org/10.1101/2020.03.07.20032599>.
- Horby PW, Landray MJ. Effect of Dexamethasone in Hospitalized Patients with COVID-19 – Preliminary Report <https://doi.org/10.1101/2020.06.22.20137273>. medRxiv.
- Huang J, Zhia S, Ye F et al. COVID-19 Recurrently Varies with Different Combinatorial Medical Treatments Determined by Machine Learning Approaches <https://doi.org/10.1101/2020.07.29.20164699>. medRxiv.
- Idelis Esquivel-Moynelo I, Pérez-Escribano J, Duncan-Roberts Y et al. Effect and safety of combination of interferon alpha-2b and gamma or interferon alpha-2b for negativization of SARS-CoV-2 viral RNA. Preliminary results of a randomized controlled clinical trial medRxiv <https://doi.org/10.1101/2020.07.29.20164251>.

- Jamwal S, Gautam A, Elsworth J et al. An updated insight into the molecular pathogenesis, secondary complications and potential therapeutics of COVID-19 pandemic Life Sciences (2020) <https://doi.org/10.1016/j.1fs.2020.118115>.
- Jhaveri KD, Meir LR, Flores Chang BS Thrombotic microangiopathy in a patient with COVID-19 Kidney Int 2020; doi: 10.1016/j.kint.2020.05.025.
- Joyner MJ, Klassen SA, Senefeld JW et al. Evidence favouring the efficacy of convalescent plasma for COVID-19 therapy <https://doi.org/10.1101/2020.07.29.20162917>.
- Kapoor KM, Kapoor A Role of Chloroquine and Hydrochloroquine in the Treatment of COVID-19 Infection-A Systematic Literature Review medRxiv 2020 <https://doi.org/10.1101/2020.03.24.20042366>.
- Kissling S, Rotman S, Gerber C et al. Collapsing glomerulopathy in a COVID-19 patient Kidney Int 2020; doi: 10.1016/j.kint.2020.04.006.
- Koenig LM, Boehmer DRF, Metzger P et al. Blocking inflammation on the way: Rationale for CXCR2 antagonists for treatment of COVID-19 JEM 2020 http://rupress.org/jem/article-pdf/217/9/e20201342/1047539/jem_20201342.pdf.
- Kudose S, Batal I, Santoriello D et al. Kidney Biopsy Findings in Patients with COVID-19 JASN 31 2020 <https://doi.org/10.1681/ASN.2020060802>.
- Laito-Donado K, Villabona-Arenas CJ, Usme-Ciro JA et al. Phylogenomics of SARS-CoV-2 in Colombia <https://doi.org/10.1101/2020.06.26.20135715> medRxiv.
- Li H, Chen C, Hu Fe et al. Impact of corticosteroid therapy on outcomes of persons with SARS-CoV-2. SARS-CoV, or MERS-CoV infection: a systematic review and meta-analysis Leukemia; <https://doi.org/10.1038/s41375-020-0848-3>.
- Li Z, Wu M, Guo J et al. Caution on kidney dysfunction of 2019-nCoV patients medRxiv 2020 <https://doi.org/10.1101/2020.02.08.20021212>.
- Lin D, Liu L, Zhang M et al. Evaluations of serological test in the diagnosis of 2019 novel coronavirus (SARS-CoV-2) infections during the COVID-19 outbreak medRxiv <https://doi.org/10.1101/2020.03.27.20045153>.
- Liu C, Zhou Q, Li Y et al. Research and Development on Therapeutic Agents and Vaccines for COVID-19 and Related Human Coronavirus Disease ACS Cent Sci; 2020, 6, 315-331.

- Lv QZ, Jiang YY, Zhong H et al. Trained Innate Immunity: New Immunological Memory Mechanism *Biomed J Sci & Tech Res*; 4(5)-2018 BJSTR. MS.ID.001120. Doi: 10.26717/BISTR.2018.04.001120.
- Ma Y,Diao B,Lv X et al. 2019 novel coronavirus disease in hemodialysis (HD) patients: report from one HD center in Wuhan, China *medrxiv* 2020 doi: <https://doi.org/10.1101/2020.02.24.20027201v2>.
- Ma Y,Diao B,Lv X et al. COVID-19 in hemodialysis (HD) patients: Report from one HD center in Wuhan, China <https://doi.org/10.1101/2020.02.24.20027201> meRxiv
- Madan M, Pahuja S, Mohan A et al TB infection and BCG vaccination: are we protected from COVID-19? *Public Health*; 185 (2020) 91-92.
- Mantlo E, Bukreyeva N, Maruyama J et al. Antiviral activities of type I interferons to SARS-CoV-2 infection *Entiviral Res*; 179:104811 2020.
- Martínez-Rojas M, Vega-Vega O, Bobadilla NA Is the kidney a target of SARS-CoV-2? *Am J Physiol Renal Physiol*; 2020 318(6): F1454-F1462.
- Meena J,Yaday J, Saini L et al. Clinical Features and Outcome of SARS-Cov-2 Infection in Children: A Systematic Review and Meta-analysis *Indian Pediatrics*; <https://www.researchgate.net/publication/342421751>.
- Mehta P,McAuley DF,Brown M et al. The Lancet 2020 Covid-19: Consider cytokine storm syndromes and immunosuppression [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(2\)30628-0](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(2)30628-0).
- Miyasaka M Is BCG vaccination causally related to reduced COVID-19 mortality? *EMBO Mol Med* (2020) 12: e12661.
- Mohamed MMB, Lukitsch I, Torres-Ortiz AE et al. Acute Kidney Injury Associated with Coronavirus Disease 2019 in Urban new Orleans *Kidney* 360: doi: 10.34067/KID.0002652020.
- Naiker S,Yang CW,Hwang SJ, Liu BC,Chen JH,Jha V The novel coronavirus 2019 epidemic and the kidney *Kidney International* 2020 <https://doi.org/10.1016/j.kint.2020.03.001>.
- Nasr SH,Kopp JB COVID-19-Associated Collapsing Glomerulopathy: An Emerging Entity *Kidney Int Rep* 2020; <https://doi.org/10.1016/j.ekir.2020.04.030>.

- Omolo CA, Soni N, Fasiku VO et al. Update on therapeutic approaches and emerging therapies for SARS-CoV-2 virus Eur J Pharmacol doi: 10.1016/j.ejphar.2020.173348.
- Patel AN, Desai SS, Grainger DW Usefulness of Ivermectin in COVID-19 Illness https://papers.ssrn.com/so13/papers.cfm?abstract_id=3580524.
- Pei G, Zhang Z, Peng J et al. Renal Involvement and Early Prognosis in Patients with COVID-19 Pneumonia JASN 31: <https://doi.org/10.1681/ASN.2020030276>.
- Pons S, Fodil S, Azoulay E et al. The vascular endothelium: the cornerstone of organ disfunction in severe SARS-CoV-2 infection Critical Care 2020; <https://doi.org/10.1186/s13054-020-03062-7>.
- Post A, Edwin SG, denDeurwaarder ESG et al. Kidney Infarction in Patients with COVID-19 Am J Kidney Dis; doi: 10.1053/j.ajkd.2020.05.004.
- Pugach IZ, Pugach S Strong Correlation Between Prevalence of Severe Vitamin D Deficiency and Population Mortality Rate from COVID-19 in Europe medRxiv <https://doi.org/10.1101/2020.06.24.20138644>.
- Rahman O, Trigonis RA, Craft MK et al. Corticosteroid Use in Severely Hypoxemic COVID-19 Patients: An Observational Cohort Analysis of Dosing Patterns and Outcomes in the Early Phase of the Pandemic medRxiv <https://doi.org/10.1101/2020.07.29.290164277>.
- Rana D, Dulal S Therapeutic Application of Clinical Trials for COVID-19 medRxiv 2020 <https://10.1101/2020.03.22.20040964>.
- Rosenberg ES, Dufort EM, Udo T et al. Association of Treatment With Hydroxychloroquine or Azithromycin With In-Hospital Mortality in Patients with COVID-19 in New York State JAMA 2020 323(24): 2493-2502.
- Rossi GM, Delsante M, Pilato FP et al. Renal Biosy Findings in a Critically Ill COVID-19 Patient With Dialysis-Dependent Acute Kidney Injury: A Case Against "SARS-CoV-2 Nephropathy" Kidney Int Rep (2020) <https://doi.org/10.1016/j.ekir.2020.05.005>.
- Santoriello D, Khairallah P, Bombback AS et al. Postmortem Kidney Pathology Findings in Patients with COVID-19 JASN 31 2020 <https://doi.org/10.1681/ASN.2020050744>.

- Sharma A, Sharma SK, Shi Y et al BCG vaccination policy and preventive chloroquine usage: do they have an impact on COVID-19 pandemic? *Cell Death and Disease* (2020) 11: 516.
- Sharma P, Uppal NN, Wanchoo R et al. COVID-19-Associated Kidney Injury: A case Series of Kidney Biopsy Findings *JASN* 31 2020 doi: <https://doi.org/10.1681/ASN.2020050699>.
- Sharun K, Dhama K, Patel SK et al. Ivermectin, a new candidate therapeutic against SARS-CoV-2/COVID-19 *Ann Clin Microbiol Antimicrob* (2020) 19:23 <https://doi.org/10.1186/s12941-020-00368-w>.
- Sheridan Cormac Fast, portable tests come on line to curb coronavirus pandemic *Nature Biotechnology* 2020 doi: 10.1038/d41587-020-00010-2.
- Sourial MY, DO, Sourial MH et al. Urgent Peritoneal Dialysis in Patients With COVID-19 and Acute Kidney Injury: A Single-Center Experience in a Time of Crisis in the United States *AJKD*; <https://doi.org/10.1053/j.ajkd.2020.06.001>.
- Su H, Yang M, Wan C et al. Renal histopathological analysis of 26 postmortem findings of patients with COVID-19 in China Doi: <https://doi.org/10.1016/j.kint.2020.04.003>
- Suwanwongse K, Shabarek N Rhabdomyolysis as a Presentation of 2019 Novel Coronavirus Disease *Cureus* 2020; doi: [10.7759/cureus.7561](https://doi.org/10.7759/cureus.7561).
- Tandukar S, Palevsky PM Continuous Renal Replacement Therapy Who, When, Why and How *Chest* 2019; 155(3): 626-638.
- Trabulus S, Karaca C, Balkan I et al. Kidney function in admission predicts in-hospital mortality in COVID-19 <https://doi.org/10.1101/2020.06.18.20134627>.
- Wang L, Li X, Chen H, Yan S, Li Y, Li D, Gong Z SARS-CoV-2 infection does not significantly cause acute renal injury; an analysis of 116 hospitalized patients with COVID-19 in a single hospital, Wuhan, China Preprint *The Lancet* 2020 <https://doi.org/10.1101/2020.02.19.20025288>.
- Wang T, Du Z, Zhu F et al. Comorbidities and multi-organ injuries in the treatment of COVID-19 *The Lancet* 2020 395:10228 Doi: [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)30558-4](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)30558-4).

- Wu SC Progress and Concept for COVID-19 Vaccine Development Biotechnol;
<https://doi.org/10.1002/biot.202000147>.
- Varga Z, Flammer AJ, Steinger P et al Endothelial cell infection and endotheliitis
in Covid-19 The Lancet; [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)30917-X](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)30917-X).
- Wu H, Larsen CP, Hernandez-Arroyo CF et al. AKI and Collapsing Glomerulopathy
Associated with COVID-19 and APOL1 High Risk Genotype JASN 2020;
doi: <https://doi.org/10.1681/ASN.2020050558>.
- Xu D, Zhang H, Gong H et al. Identification of a Potential Mechanism of Acute
Kidney Injury During the Covid-19 Outbreak: A Study Based on Single
Cell Transcriptome Analysis Preprints 2020 2020020331.
- Xu S, Fu L, Fei L, Xiang HX, Xiang Y, Tan ZX, Li MD, Liu FF, Li Y, Han MF, Li XY, Yu DX, Zhao
H, Xu DX Acute kidney injury at early stage as a negative prognostic
indicator of patients with COVID-19 : a hospital-based retrospective
análisis medRxiv 2020 <https://10.1101/2020.03.24.20042408>.
- Zhu FC, Li YH, Guan XH et al. Safety, tolerability, and immunogenicity of a
recombinant adenovirus rype-5 vectored COVID-19 vaccine: a dose-es-
calation, open-label, non-randomised, first-in-human trial The Lancet
2020;395:1845-54 [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)31208-3](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)31208-3).

