



UNIVERSIDAD  
CATÓLICA  
DE CUENCA

**UNIVERSIDAD CATÓLICA DE CUENCA**

*Comunidad Educativa al Servicio del Pueblo*

**UNIDAD ACADÉMICA SALUD Y BIENESTAR**

**CARRERA DE MEDICINA**

**“FISIOPATOLOGÍA Y TRATAMIENTO DE FRACASO  
RENAL AGUDO POR COVID-19”**

**TRABAJO DE TITULACIÓN PREVIO A LA OBTENCIÓN DEL  
TÍTULO DE MÉDICO**

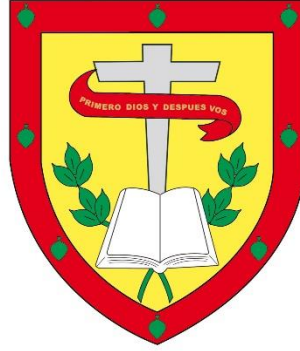
**AUTOR: EVELIN ESTEFANIA TAPIA ALVAREZ**

**DIRECTOR: OCTAVIO JOSE SALGADO ORDOÑEZ**

**CUENCA - ECUADOR**

**2021**

**DIOS, PATRIA, CULTURA Y DESARROLLO**



**UNIVERSIDAD CATÓLICA DE CUENCA**

*Comunidad Educativa al Servicio del Pueblo*

**UNIDAD ACADÉMICA DE SALUD Y BIENESTAR**

**CARRERA DE MEDICINA**

**“FISIOPATOLOGÍA Y TRATAMIENTO DE FRACASO RENAL  
AGUDO POR COVID-19”**

**TRABAJO DE TITULACIÓN PREVIO A LA OBTENCIÓN DEL  
TÍTULO DE MÉDICO**

**AUTOR: EVELIN ESTEFANIA TAPIA ALVAREZ**

**DIRECTOR: OCTAVIO JOSE SALGADO ORDOÑEZ**

**CUENCA – ECUADOR**

**2021**

**DIOS, PATRIA, CULTURA Y DESARROLLO**

## Declaratoria de Autoría y Responsabilidad

**EVELIN ESTEFANIA TAPIA ALVAREZ** portador(a) de la cédula de ciudadanía N° **0603876293**. Declaro ser el autor de la obra: “**FISIOPATOLOGIA Y TRATAMIENTO DE FRACASO RENAL AGUDO POR COVID-19**”, sobre la cual me hago responsable sobre las opiniones, versiones e ideas expresadas. Declaro que la misma ha sido elaborada respetando los derechos de propiedad intelectual de terceros y eximo a la Universidad Católica de Cuenca sobre cualquier reclamación que pudiera existir al respecto. Declaro finalmente que mi obra ha sido realizada cumpliendo con todos los requisitos legales, éticos y bioéticos de investigación, que la misma no incumple con la normativa nacional e internacional en el área específica de investigación, sobre la que también me responsabilizo y eximo a la Universidad Católica de Cuenca de toda reclamación al respecto.

Cuenca, 22 de octubre del 2021



---

**EVELIN ESTEFANIA TAPIA ALVAREZ**  
**C.I.0603876293**

## **DEDICATORIA**

La presente tesis se la dedico de manera especial a mis abuelitos Cristóbal y Rosario pues ellos son el principal cimiento para la construcción de mi vida personal y profesional, sentaron en mí bases de responsabilidad y deseos de superación, en ellos tengo el espejo en el cual me quiero reflejar pues sus virtudes y su gran corazón que me hacen admirarlos cada día más.

A mis padres y hermanos por su apoyo, confianza y amor. Gracias por ayudarme a cumplir mis objetivos como persona y estudiante. A mi padre por brindarme los recursos necesarios y estar a mi lado apoyándome y aconsejándome siempre. A mi madre por hacer de mí una mejor persona a través de sus consejos, enseñanzas y amor. A mi hermano Victor, mi hermana Melany y mi prima Miriam por estar siempre presente, cuidándome y brindándome aliento.

## **AGRADECIMIENTO**

Agradecer a Dios por darme la vida, la fuerza y la voluntad para poder lograr los objetivos que me he propuesta durante mi vida.

A mi familia por ser un pilar fundamental en mi vida, gracias por todo el apoyo y cariño que me han brindado durante todos estos años.

Agradezco también a mi asesor de tesis el Dr. Octavio Salgado por haberme brindado la oportunidad de recurrir a su capacidad y conocimiento científico, así como también haberme tenido toda la paciencia del mundo por guiarme durante todo el desarrollo de la tesis.

Para finalizar también agradezco a todos mis amigos de internado ya que gracias al compañerismo, amistad y apoyo moral han aportado en un alto porcentaje a mis ganas de seguir adelante en mi carrera profesional.

## RESUMEN

**Antecedentes:** El fracaso renal agudo (FRA) es una complicación frecuente de la COVID-19 y se asocia a la mortalidad, destacando la incidencia en pacientes hospitalizados con COVID-19 entre el 0,5% y 29%, produciéndose alrededor de 7-14 días tras el ingreso.

**Objetivo:** Describir el la fisiopatología y el tratamiento de fracaso renal agudo por COVID-19.

**Materiales y métodos:** Con base en criterios de inclusión y exclusión, se eligieron 24 estudios analíticos tras la lectura de títulos y resúmenes según los dominios especificados y criterios STROBE; realizados internacionalmente y publicados en los últimos dos años en inglés de bases de datos de acceso libre y gratuito. La búsqueda se realizó en PubMed, Science Direct y Scielo, empleando Descriptores en Ciencias de la Salud (DeCS). operadores booleanos: Y, AND; NO, NOT y O, OR.

**Resultados:** La dilucidación de la fisiopatología de la FRA por COVID-19 permanece en continuo estudio, de lo que se conoce juegan papeles importantes desde la entrada del SARS-CoV-2 a las células renales, activación desequilibrada del SRAA, las citoquinas, papel de la trombosis. No hay un tratamiento establecido para la FRA, la terapia para COVID-19 (antivirales, corticosteroides, fármacos inhibidores de tormenta de citoquinas) puede mejorar el estado clínico del paciente, la inmunoadsorción es un tratamiento seguro y bien tolerado que puede proporcionar mejoras tanto bioquímicas como clínicas. La terapia de reemplazo renal es la alternativa ya cuando la terapia conservadora falla.

**Conclusiones:** Las citoquinas cumplen el papel principal en la aparición del FRA, también los marcadores inflamatorios son de importancia en la predicción del FRA.

**Palabras clave:** FRACASO RENAL AGUDO, EPIDEMIOLOGIA, FISIOPATOLOGÍA, DIAGNÓSTICO, TRATAMIENTO.

## **ABSTRACT**

**Background:** acute renal failure (ARF) is a frequent complication of COVID-19 and is associated with mortality, highlighting the incidence in hospitalized patients with COVID-19 between 0.5% and 29%, occurring in a mean of 7-14 days after admission.

**Objective:** to describe the pathophysiology and treatment of acute renal failure due to COVID-19.

**Materials and methods:** based on inclusion and exclusion criteria, 15 analytical studies were selected after reading titles and abstracts according to the specified domains and STROBE criteria; conducted internationally and published in the last two years in English in free and open access databases. The search was performed in PubMed, Science Direct and Scielo, using Health Sciences Descriptors (DeCS). Boolean operators: Y, AND; NO, NOT and O, OR.

**Results:** the elucidation of the pathophysiology of ARF by COVID-19 remains under continuous study, of which important roles are known to play from the entry of SARS-CoV-2 into renal cells, unbalanced activation of the RAAS, cytokines, role of thrombosis. There is no established treatment for ARF, therapy for COVID-19 (antivirals, corticosteroids, cytokine storm inhibitor drugs) may improve the clinical status of the patient, immunoadsorption is a safe and well tolerated treatment that can provide both biochemical and clinical improvements. Renal replacement therapy is the alternative already when conservative therapy fails.

**Conclusions:** the role of cytokines has been particularly implicated in the development of ARF, and inflammatory markers play a key role in the prediction of ARF.

**Key words:** ACUTE RENAL FAILURE, EPIDEMIOLOGY, PATHOPHYSIOLOGY, DIAGNOSIS, TREATMENT.

## ÍNDICE

DEDICATORIA .....	4
AGRADECIMIENTO .....	6
RESUMEN.....	7
ABSTRACT .....	8
ÍNDICE .....	9
CAPÍTULO I.....	11
1.1 INTRODUCCIÓN.....	11
1.2 PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA.....	13
1.3 JUSTIFICACIÓN.....	15
CAPÍTULO II .....	16
2. OBJETIVOS.....	16
2.1 Objetivo general.....	16
2.2 Objetivos específicos .....	16
CAPÍTULO III .....	17
3. METODOLOGIA DE BÚSQUEDA BIBLIOGRÁFICA.....	17
3.1 Criterios de Inclusión y Exclusión: .....	17
3.2 Estrategia de búsqueda:.....	17
3.3 Cribado de resúmenes y textos completos. ....	18
3.4 Búsqueda de información.....	18
3.5 Bibliométrica .....	19
3.6 Características de los artículos incluidos.....	19
CAPÍTULO IV .....	20
4 DESARROLLO Y DISCUSION .....	20
4.1 Fisiopatología del fracaso renal agudo por COVID-19.....	22
4.1.1 Alteraciones en las citoquinas a nivel sistémico que pueden influir en el mecanismo del daño renal. ....	22
4.1.2 Inflamación. ....	23
4.1.3 Hallazgos a nivel renal.....	24
4.1.4 Lesión tubular en COVID-19.....	25
4.1.5 Glomerulopatía colapsante .....	27
4.1.6 Disfunción endotelial y activación plaquetaria .....	29
4.1.7 El complemento .....	31

4.1.8	Inmunidad adaptativa.....	32
4.1.9	Inmunidad humoral.....	33
4.1.10	El papel del síndrome de tormenta de citoquinas .....	34
4.1.11	La ECA2 y el sistema renina-angiotensina-aldosterona .....	36
4.1.12	Gestión clínica del COVID-19.....	39
4.2	Tratamiento del fracaso renal agudo por COVID -19. ....	40
4.2.1	Terapia antiviral .....	40
4.2.2	Corticosteroides .....	41
4.2.3	Fármacos que inhiben las tormentas de citoquinas.....	41
4.2.4	Interferón.....	42
4.2.5	Terapia de reemplazo renal (TRR) .....	43
4.2.6	Terapias de depuración extracorpórea (TRR) .....	46
4.2.7	Terapias de reemplazo renal continuas (TRRC).....	46
4.2.8	TRRC + Cytosorb .....	46
4.2.9	Diálisis peritoneal.....	48
4.2.10	Terapias emergentes .....	49
4.2.11	Implicaciones en la práctica clínica .....	50
CAPÍTULO V .....		51
5	CONCLUSIONES.....	51
5.1	RECOMENDACIONES.....	52
CAPÍTULO VI.....		53
6	REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS .....	53
6.1	GLOSARIO .....	64
CAPÍTULO VII.....		65
7	ANEXOS .....	65
CAPITULO VIII.....		66
8	Financiamiento.....	66
8.1	Aspectos éticos.....	66
8.2	Recursos humanos .....	66
8.3	Cronograma de trabajo.....	66

## CAPÍTULO I


### 1.1 INTRODUCCIÓN

En diciembre de 2019, una serie de casos de neumonía de causa desconocida surgió en Wuhan, provincia de Hubei, China, con presentaciones clínicas que se asemejan a la neumonía viral. La neumonía se extendió rápidamente a otras provincias de China y al extranjero [1]. El Centro de Control y Prevención de Enfermedades de China identificó un nuevo coronavirus a partir de una muestra de garganta de un paciente y la Organización Mundial de la Salud (OMS) lo denominó provisionalmente 2019-nCoV. Basándose en la filogenia, taxonomía y práctica establecida, el Comité Internacional de Taxonomía de los Virus rebautizó el virus como coronavirus del síndrome respiratorio agudo severo-2 (SARS-CoV-2) [2].

Posteriormente, la OMS declaró la enfermedad por coronavirus 2019 (COVID-19) como una emergencia de salud pública de interés internacional. El COVID-19 se manifiesta principalmente como una infección del tracto respiratorio (Figura 1) [3].

**Afectación pulmonar**

- Tos seca
- Disnea
- Neumonía
- Hipoxia
- Alveolitis
- Microtrombosis
- SDRΔ



Ackermann M, et al. N Engl J Med. 2020;383(2):120-8

Figura 1. Manifestaciones clínicas de la afectación pulmonar por COVID-19 [Ref # 4].

Sin embargo, los datos clínicos obtenidos de pacientes graves indican que debe considerarse como una enfermedad multiorganica que implica a múltiples aparatos y sistemas, incluyendo el cardiovascular, respiratorio, gastrointestinal, neurológico, hematopoyético, inmunológico y renal (Figura 2) [1,3].

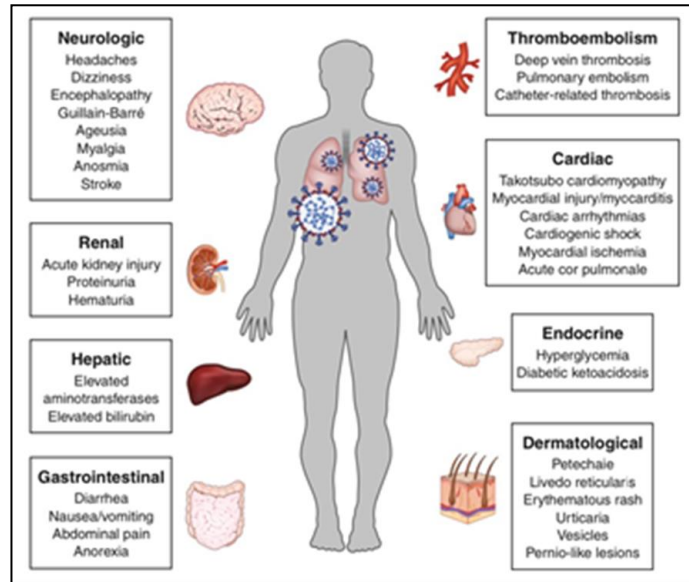


Figura 2. Manifestaciones extrapulmonares del Covid-19 [Ref # 5].

La afectación renal por el virus SARS-CoV-2 es después de la pulmonar, la más frecuente [6]. El virus llega al riñón por vía hemática y causa un daño citopático directo en las células renales residentes, fundamentalmente los podocitos y las células del túbulo contorneado proximal, lo cual se asocia a un riesgo significativamente mayor de mortalidad intrahospitalaria [1]. Se estima que los receptores de ACE 2 a nivel de estas células renales son 100 veces más abundantes que en el pulmón [6], lo que explicaría la gran afinidad del virus por estas células. Solo así se puede entender el frecuente compromiso renal en el curso de la infección por SARS-CoV-2 al riñón [1].

En la presente revisión nos enfocaremos en la fisiopatología del daño renal y en las modalidades manejo y tratamiento de la injuria renal producida durante el curso de la Covid-19.

## 1.2 PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

La incidencia del fracaso renal agudo en pacientes hospitalizados con COVID-19 varía según las poblaciones, pero un gran estudio de cohortes retrospectivo multicéntrico realizado en Nueva York informó de la existencia del FRA en el 37% de los pacientes hospitalizados, de los cuales el 35% fallecieron (1). El inicio de la FRA coincide con el desarrollo del síndrome de dificultad respiratoria aguda (SDRA). Estas alteraciones son típicas de los pacientes que progresan a la fase más grave de la enfermedad, que consiste en una hiperinflamación sistémica extrapulmonar (7).

El fracaso renal agudo la que se asociada con aumento de la morbi-mortalidad. En China, en los estudios iniciales (Figura 3) no se reportaron casos de FRA por Covid-19. Sin embargo, posteriormente, ya cuando se había establecido el daño renal en pacientes con Covid-19, los autores chinos comunicaron que la incidencia de FRA en suspacientes hospitalizados con COVID-19 varió de 0,5% a 29% y se produjo en un lapso de 7-14 días tras el ingreso.

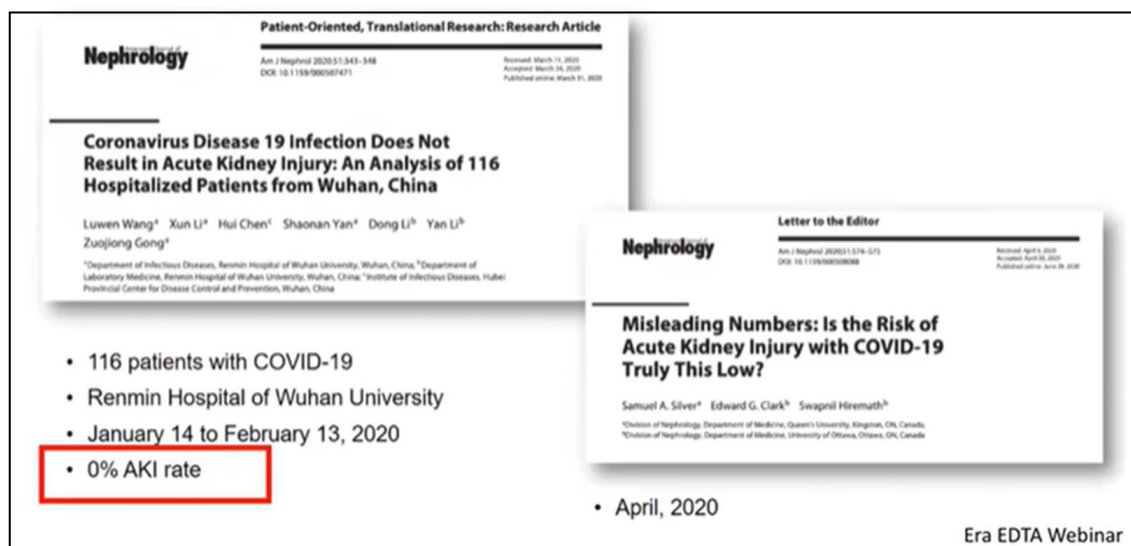


Figura 3. Estudio chino inicial que no reporta casos de FRA en pacientes con Covid-19.

En EE.UU. han reportado tasas mucho más elevadas de FRA (5). En un estudio con más de 5 500 pacientes ingresados con COVID-19, se produjo FRA en el 37%, y el 14% de los pacientes requirieron diálisis. En este estudio, además cerca de un tercio de los pacientes fueron diagnosticados con FRA en las 24 horas posteriores al ingreso (8).

En pacientes graves el FRA tuvo tasas significativamente más elevadas, entre 78% a 90%, según un estudio realizado en la ciudad de Nueva York, en dicho estudio 31% de los pacientes recibió terapia renal sustitutivo. Interesantemente en casi la mitad de los pacientes se encontró hematuria y proteinuria en el 87% de los casos (5). La hipercalcemia y la acidosis metabólica son anomalías electrolíticas comúnmente asociadas al elevado recambio celular que se observa en los pacientes. También se ha observado una elevada morbi-mortalidad en pacientes enfermedad renal terminal y receptores de trasplantes renales se registra cada vez más casos de COVID-19 que la población general u otras comorbilidades (3). Los estudios realizados en autopsia y biopsias renales también han confirmado la presencia de necrosis tubular aguda y lesión endotelial en pacientes con COVID-19 (2).

Aunque ya se ha descrito como un factor asociado a una mayor morbi-mortalidad existe aún controversia en cuanto al impacto real del FRA en pacientes con COVID-19 (9). La etiología es aun hoy en día objeto de estudio. Se ha descrito una afectación directa a nivel de las células renales y a la vez un daño renal secundario a la disfunción de otros órganos a una microangiopatía trombótica, a la hipoperfusión, a sepsis y la rabdomiólisis que ocurren durante la infección por coronavirus (10).

#### **a) Pregunta de investigación bibliográfica**

¿Cuál es la fisiopatología y tratamiento del fracaso renal agudo por COVID-19?

### **1.3 JUSTIFICACIÓN**

El Plan Nacional para el Buen Vivir en el Ecuador llevado adelante por el ministerio de salud pública (MSP) de nuestro país en su acápite número uno propone como meta mejorar la calidad de vida de la población mediante el acceso a servicios sociales como la salud y educación (11). Según las prioridades de investigación del MSP del periodo 2013-2017 (12). Area N° 15 (urinarias), teniendo en cuenta la incidencia y prevalencia del FRA por COVID-19, esta patología constituye un problema de salud pública creciente que puede llegar a causar una morbilidad significativa de no ser manejada con todos los recursos necesarios y de forma prioritaria.

Pese a los indiscutibles avances que se han logrado en el diagnóstico de COVID-19 y su manejo intrahospitalario, aún queda mucho trecho que recorrer para el control definitivo de esta pandemia, por lo que es indispensable que el equipo de salud posea una información actualizada acerca de los factores de riesgo, métodos diagnósticos, reconocimiento de los pacientes de mayor riesgo para llevar a cabo un tratamiento adecuado.

En suma, para lograr una disminución efectiva de los contagios y nuevos casos del COVID-19 es fundamental la comprensión del mecanismo de transmisión del COVID-19 lo cual implica una actitud y comportamiento responsable por parte del personal sanitario basado en el conocimiento científico disponible. Por este motivo dicho personal necesita tener libre acceso a la información médica y a los programas de formación en servicio. En este contexto, la presente revisión bibliográfica constituirá una fuente de información actualizada para personal médico y estudiantes de medicina que será libremente accesible en el repositorio de nuestra universidad.

## **CAPÍTULO II**

### **2. OBJETIVOS**

#### **2.1 Objetivo general**

Describir el la fisiopatología y el tratamiento del fracaso renal agudo por COVID-19.

#### **2.2 Objetivos específicos**

1. Describir la fisiopatología del fracaso renal agudo por COVID-19.
2. Especificar el tratamiento del fracaso renal agudo por COVID -19.
3. Proporcionar un documento de consulta con información actualizada.

## CAPÍTULO III

### 3. METODOLOGIA DE BÚSQUEDA BIBLIOGRÁFICA.

#### 3.1 Criterios de Inclusión y Exclusión:

**Criterios de inclusión:** fueron incluidos estudios con poblaciones diagnosticadas con fracaso renal agudo por COVID-19 indexados en Pubmed e incluidos en el ranking Q1 a Q4 de Scimago Journal Rank.

**Criterios de exclusión:** serán excluidas cartas al editor, editoriales, publicaciones en congresos, erratas, tesis de pregrado (literatura gris), etc y revistas no incluidas en ninguna bibliométrica.

#### 3.2 Estrategia de búsqueda:

**Tiempo de publicación:**

**Idioma:** se incluyó bibliografía en los idiomas inglés y español.

**-Tipos de publicación:** fueron incluidos artículos científicos: meta-análisis, revisiones sistemáticas, ensayos clínicos controlados, estudios de cohortes, revisiones bibliográficas.

**-Bases de datos:** PubMed, Cochrane, Science Direct, Redalyc, Scielo y Medigraphic.

**-Términos de la búsqueda o palabras clave**

Se diseñaron búsquedas concatenadas para las bases de datos usando términos del Medical Subject Headings (MeSH) y Descriptores en Ciencias de la Salud (DeCS), además de operadores booleanos: Y, AND; NO, NOT Y O, OR.

**-Términos MeSH:** ((( "Acute Kidney Injury/diagnosis"[Mesh] OR "Acute Kidney Injury/diagnostic imaging"[Mesh] OR "Acute Kidney Injury/drug therapy"[Mesh] OR "Acute Kidney Injury/epidemiology"[Mesh] OR "Acute Kidney Injury/pathology"[Mesh] OR "Acute Kidney Injury/physiopathology"[Mesh] OR "Acute Kidney Injury/therapeutic use"[Mesh] OR "Acute Kidney Injury/therapy"[Mesh] )) AND "SARS-CoV-2/pathogenicity"[Mesh]) AND ( "COVID-19/pathology"[Mesh] OR "COVID-19/physiopathology"[Mesh] OR "COVID-19/therapy"[Mesh] ).

-Términos DeCS: brote por el Coronavirus 2019-nCoV, lesión renal aguda, fisiopatología, diagnóstico, tratamiento.

**Idioma:** español.

**Periodo de tiempo:** de julio a septiembre de 2021.

**Tipo de diseño:** estudio bibliográfico narrativo.

**Tipo de publicación:** revisión bibliográfica.

### **3.3 Cribado de resúmenes y textos completos.**

Mediante el método STROBE (13), se evaluó y seleccionó los diferentes artículos de rigor científico, los cuales deben cumplir especificaciones de los criterios de inclusión y exclusión definidos en el protocolo de estudio. En el proceso de selección de estudios se obtuvo referencias en ocasiones duplicadas, «literatura gris» como por ejemplo los resúmenes de congresos y publicaciones con actualizaciones de una misma serie, entre otros condicionantes.

Tras la selección de los resúmenes se llegó a un segundo escalón seleccionando los “textos completos” de los trabajos identificados previamente, en base a la lista de comprobación de los ítems para incluir en la publicación. Todo este proceso de la selección de estudios se hizo constar en un diagrama de flujo, que estratifica la pérdida de estudios en la identificación-cribado-elegibilidad-selección de los artículos científicos.

### **3.4 Búsqueda de información**

La búsqueda de documentos se realizó en base a los términos MeSH y lenguaje libre en español, obteniendo 382 artículos in extenso, se recopilaron 290 de la base de datos de Pubmed, 77 de Science Direct, 1 de Cochrane y 14 de Scielo. Se eliminaron 15 archivos por ser duplicados. Posterior a la revisión de las fichas bibliográficas se eliminaron 352 artículos por no cumplir con los criterios de inclusión (sin desenlace de interés 309, conferencias 8, reporte de caso 9, comunicados 4, discusión 3, editorial 2, capítulo de libro 2, errata 3, otros 3). Los 24 artículos restantes en idioma inglés fueron estudiados y aceptados para la elaboración de esta revisión bibliográfica (Anexo N° 1).

### 3.5 Bibliométrica

La métrica que se empleo fue Scimago Journal Rank con las revistas y su cuartil respectivo:

Cuartil	Cantidad de revistas
<b>Q1</b>	84
<b>Q2</b>	24
<b>Q3</b>	4
<b>Q4</b>	3
<b>TOTAL</b>	115

### 3.6 Características de los artículos incluidos

Con base a su importancia y relevancia clínica de los documentos seleccionados se ordenó en forma resumida de sus partes principales, como: autor/es, año, tipo de estudio, número participantes, diseño, intervención, comparación y resultados.

## CAPÍTULO IV

### 4 DESARROLLO Y DISCUSION

La pandemia por SARS-CoV-2 continúa siendo una crisis de salud pública a nivel mundial. En este contexto se ha establecido además que el FRA que complica una infección por COVID-19 se asocia con una mayor morbimortalidad de los pacientes. En un estudio multicéntrico de 1032 pacientes críticos, el FRA duplicó el riesgo de mortalidad intrahospitalaria por COVID-19 (14).

Los pacientes con COVID-19 desarrollan una amplia gama de enfermedades glomerulares y tubulares, que se presentan clínicamente, en la mayoría de casos, con proteinuria, hematuria, leucocituria, lesión renal aguda, reducción progresiva del aclaramiento de creatinina, trastornos metabólicos, incluyendo acidosis metabólica, hipo e hipernatremia, hipo e hiperkalemia, trastornos de la coagulación y otros (figura N° 4) (15).

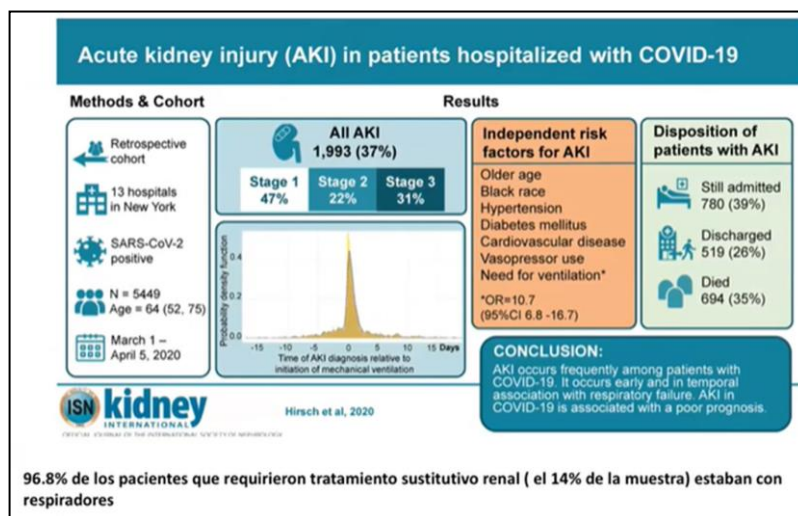


Figura 4. Incidencia de FRA en pacientes hospitalizados con Covid-19.

La afectación directa de los podocitos se traduce en una proteinuria y hematuria. El daño a las células tubulares se expresa en una necrosis tubular y la subsiguiente oliguria con aumento de las cifras de azoados. Este daño es más frecuente en la así denominada “Fase de respuesta inflamatoria” (Figura 5) (16).

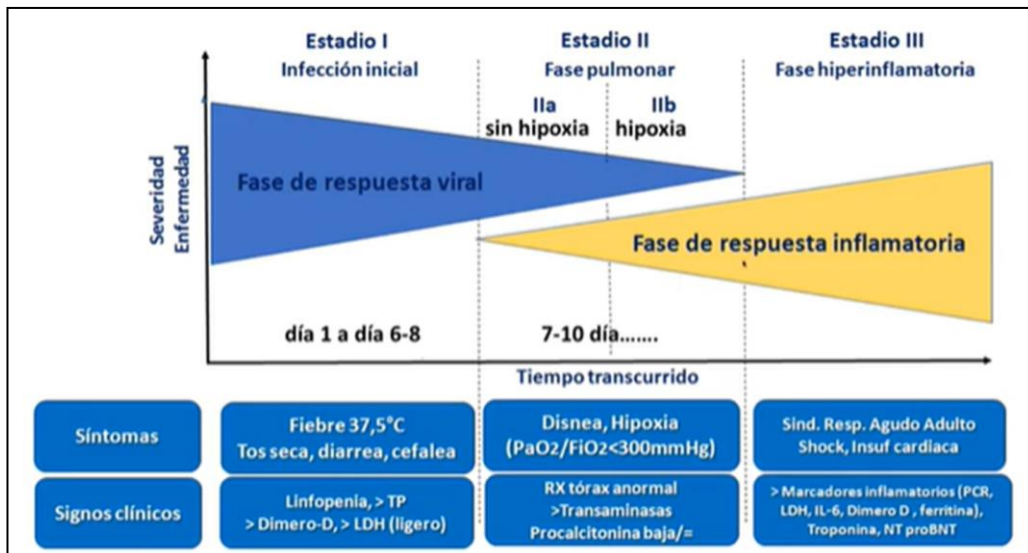


Figura 5. Fases de la infección por Covid-19 (16).

Se ha sugerido que en la patogénesis del fracaso renal agudo (FRA) pueden intervenir factores renales, prerrenales y postrenales mediados por el ataque directo del virus, respuestas inmunitarias sobrecargadas, fármacos, sepsis, disfunción de la coagulación y enfermedades subyacentes (17).

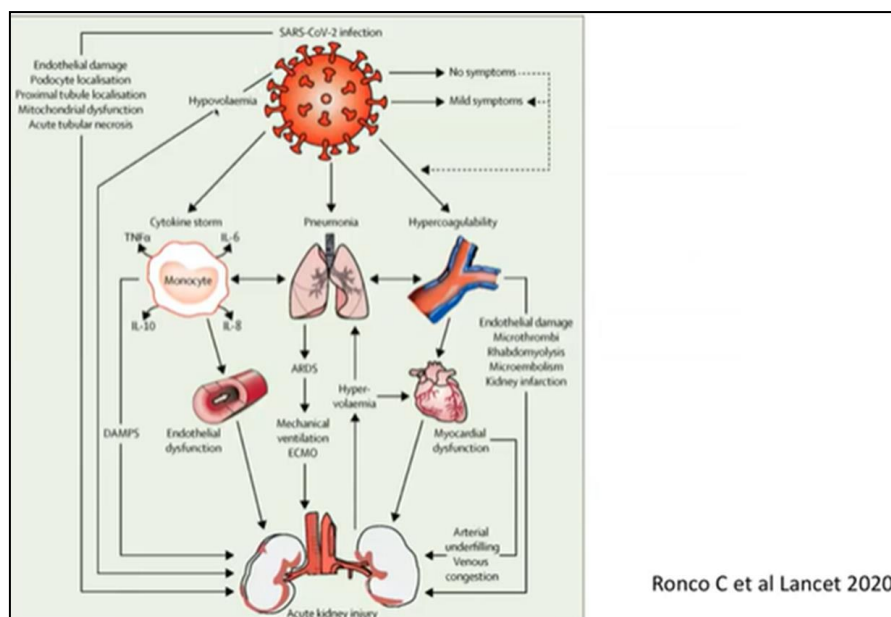


Figura 6. Etiología multifactorial del FRA en la infección por Covid-19 (7).

#### 4.1 Fisiopatología del fracaso renal agudo por COVID-19.

La comprensión fisiopatológica del FRA provocada por la COVID-19 aún no se ha dilucidado por completo. Los conocimientos actuales sugieren implicación por mecanismos de respuestas inflamatorias e inmunitarias locales y sistémicas, lesión endotelial y activación de las vías de coagulación y del sistema renina-angiotensina (10). También se ha propuesto una infección viral directa con tropismo renal del virus (aunque es controvertida) (18).

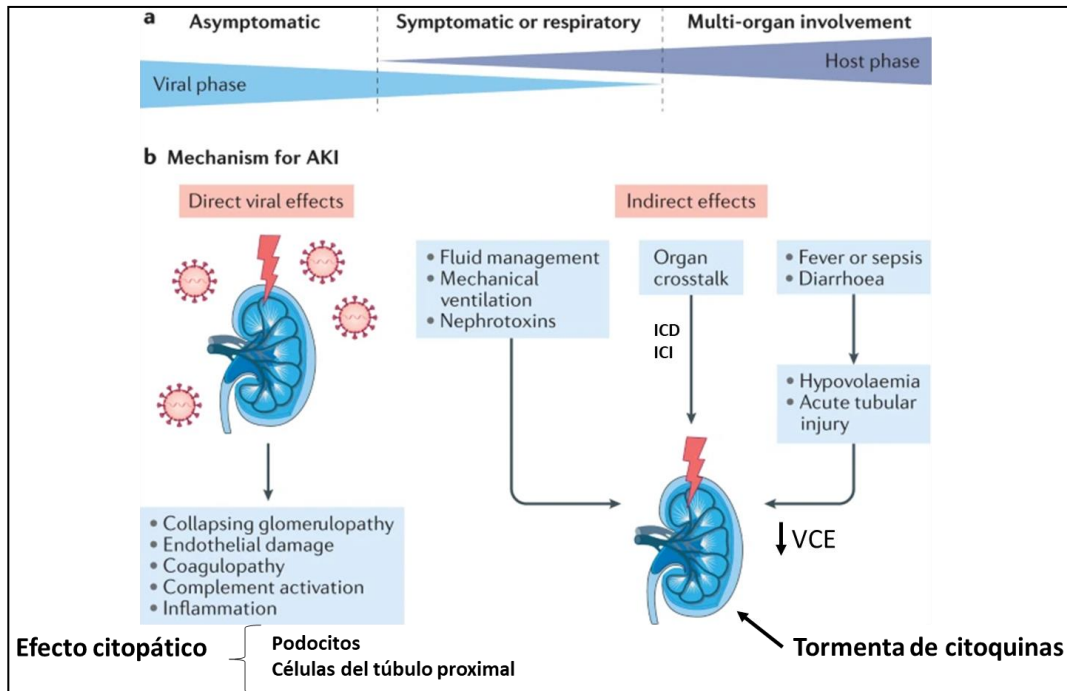


Figura 7. Mecanismos directos e indirectos de daño renal durante la infección por Covid-19 (19).

##### 4.1.1 Alteraciones en las citoquinas a nivel sistémico que pueden influir en el mecanismo del daño renal.

Se han reportado niveles de IL-6 elevados y significativamente asociados con resultados clínicos adversos, incluyendo el ingreso en la UCI, el síndrome de dificultad respiratoria aguda (SDRA) y la muerte, en pacientes con COVID-19 (20). Sin embargo, los niveles de IL-6 en la infección severa por COVID-19 eran inferiores a los de los pacientes con sepsis, choque séptico o SDRA hiperinflamatoria (21).

#### **4.1.2 Inflamación.**

Es probable que la mayor liberación de mediadores inflamatorios por parte de las células inmunitarias y renales residentes sea un mecanismo clave del daño tisular en los pacientes con COVID-19. Los mediadores inflamatorios, como el TNF y el FAS, pueden unirse a sus receptores específicos expresados por las células endoteliales y epiteliales de los túbulos renales causando una lesión directa (22). Estas interacciones se han observado en modelos experimentales de sepsis y están respaldadas por las mediciones de los niveles plasmáticos de citoquinas en pacientes con FRA asociada a la sepsis (22), aunque su papel en la FRA de COVID-19 aún no está claramente demostrado.

Cabe señalar que los pacientes con errores congénitos de la inmunidad con interferón tipo I y niveles séricos extremadamente bajos de IFN $\alpha$  (<1 pg/ml) tienen un mayor riesgo de padecer COVID-19 grave que aquellos con niveles más altos de IFN $\alpha$  (1-60 pg/ml) (23). Una posible causa de los niveles bajos de IFN $\alpha$  en estos casos podría ser la depleción de células dendríticas plasmacitoides, eosinófilos y células asesinas naturales las cuales son un fuente importante de IFN $\alpha$  (24). Se ha demostrado un papel clave de las respuestas de interferón de tipo I en la supresión de la replicación viral y la regulación de la respuesta inmunitaria en el contexto de la COVID-19. Las pruebas disponibles actualmente sugieren que la infección por SARS-CoV-2 puede conducir a la supresión de la liberación de interferón. Además, los pacientes tratados con interferón demostraron una mejor eliminación del virus con una reducción concomitante de los niveles de IL-6 y proteína C reactiva (25).

En los pacientes con COVID-19 letal, se produjo una amplia respuesta inflamatoria sistémica, con una presencia continua de neutrófilos y trampas extracelulares de neutrófilos. Interesantemente, las células infectadas observadas en el SARS-CoV-2 sólo estaban presentes de forma esporádica en las últimas fases de la COVID-19. Esto sugiere una respuesta inmunitaria inadaptada y corrobora la evidencia de la inmunomodulación como objetivo en el tratamiento de la COVID-19 grave (26). Una inmunidad adaptativa inadecuada puede contribuir a los malos resultados de la COVID-19, con

linfopenia T CD4+ y CD8+ que representan características típicas de las formas más graves de la COVID-19 (27). También se identificaron niveles elevados de C3a y C5a en plasma antes del desarrollo de la enfermedad grave, sugiriendo que la activación del complemento precedió a los síntomas severos (28).

#### 4.1.3 Hallazgos a nivel renal.

A nivel renal, los casos de COVID-19, se acompañaron de FRA y/o proteinuria intensa que promovieron la realización de una biopsia renal diagnóstica, encontrándose en la mayoría de los casos una lesión tubular aguda, acompañada de glomerulopatía colapsante y lesión endotelial (29). Se identificó además la molécula de lesión renal 1 (KIM1; mucina de inmunoglobulina de células T 1) como un receptor alternativo para el SARS-CoV-2 en las células epiteliales de los túbulos renales (30).

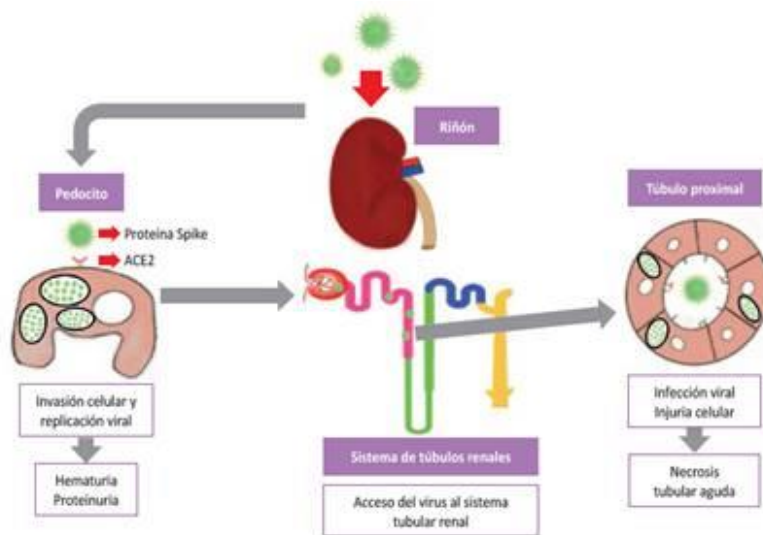


Figura 8. Células renales blanco de la acción citopática por el virus Covid-19 (31).

En tanto que la lesión tubular aguda se correlaciona con la gravedad de la COVID-19, el patrón de lesión glomerular está íntimamente asociado con la expresión de las variantes de riesgo APOL1 (32). En este orden de ideas, la glomerulopatía colapsante en pacientes de raza negra con COVID-19 se asoció con variantes APOL1 de alto riesgo. No se encontró ninguna infección viral directa en los riñones, lo que sugiere un posible mecanismo alternativo: una combinación de "dos golpes" de predisposición genética y respuesta del huésped mediada por citoquinas a la infección por SARS-CoV-2 (33).

Otro hallazgo relevante fue la detección de C3c y C3d en las arterias renales y los capilares glomerulares, C3d en el compartimento tubular, y C5b-9 en los capilares peritubulares, las arteriolas renales y la membrana basal tubular (34). Se identificaron igualmente depósitos de complemento en las células epiteliales tubulares y en los vasos con sólo una leve tinción de C5b-9 en los glomérulos. Los depósitos de complemento en diferentes órganos de pacientes fallecidos de COVID-19 causados por la activación de las vías clásica y alternativa apoyan la naturaleza multiorgánica de la enfermedad (35).

En pacientes críticos COVID-19 algunos autores encontraron una asociación entre el FRA y aumento de renina plasmática, indicativo de una baja actividad de la angiotensina II (36). Contraste, otros autores, en pacientes ingresados en el hospital con COVID-19, la interrupción de los inhibidores del sistema renina-angiotensina no tuvo ningún impacto en la gravedad de la enfermedad ni en la función renal (37).

#### **4.1.4 Lesión tubular en COVID-19**

Los estudios de autopsia demuestran que la lesión tubular aguda es, con mucho, el hallazgo más común en los riñones de pacientes con FRA por COVID-19. Cabe destacar que la autólisis tubular es un factor de confusión en los análisis histológicos postmortem de la lesión tubular aguda (38, 39). Los análisis renales postmortem de pacientes con FRA en estadio 2 ó 3 más COVID-19 han revelado lesión tubular aguda caracterizada por necrosis tubular aguda focal (40, 41), lo que ilustra un aparente desacoplamiento entre la extensión de la lesión histológica y deterioro de la función renal (22).

En una serie de autopsias en el Reino Unido, evidenció lesión tubular aguda en todos los pacientes (26). Otro análisis de las muestras de biopsia renal con infección y síntomas por SARS-CoV-2 (en su mayoría casos leves) identificó FRA y proteinuria, lesión tubular aguda (82%), glomerulopatía colapsante (41%) y lesión endotelial o microangiopatía trombótica (35%) fueron los hallazgos histológicos más comunes (29). Otra serie de Francia demostró la existencia de lesiones tubulares en la cohorte más grave, mientras que la patología glomerular se limitó a los pacientes no graves (32).

A pesar de las dudas iniciales sobre la metodología y la interpretación de algunos de los primeros estudios que informaban de un tropismo viral directo del riñón (18, 42), un estudio que identificó y aisló SARS-CoV-2 a partir de tejido renal post mortem, demostró que el virus podía replicarse en células epiteliales tubulares renales primarias no humanas, mostrando su capacidad para infectar células renales (43). Otro estudio de autopsia que realizó una microdissección de riñones de pacientes con síntomas de COVID-19 identificó al coronavirus (SARS-CoV-2) en diferentes compartimentos renales, principalmente los glomerulares (44).

También se identificó ARN y proteínas virales en el riñón mediante hibridación in situ con microscopía focal, y se ha observado partículas de SARS-CoV-2 en muestras de orina (41, 45), un hallazgo que refleja la liberación del virus desde las células epiteliales de los túbulos infectados y dañados o la filtración de fragmentos virales, ya que el elevado peso molecular del SRAS-CoV-2 (600 kDa) debería impedir que se filtre a través de la barrera de filtración glomerular intacta (46). Por lo tanto, un conjunto sustancial de pruebas sugiere ahora que el SARS-CoV-2 puede infectar el tejido renal; sin embargo, aún no se ha confirmado un papel directo del virus en el desarrollo de la IRA.

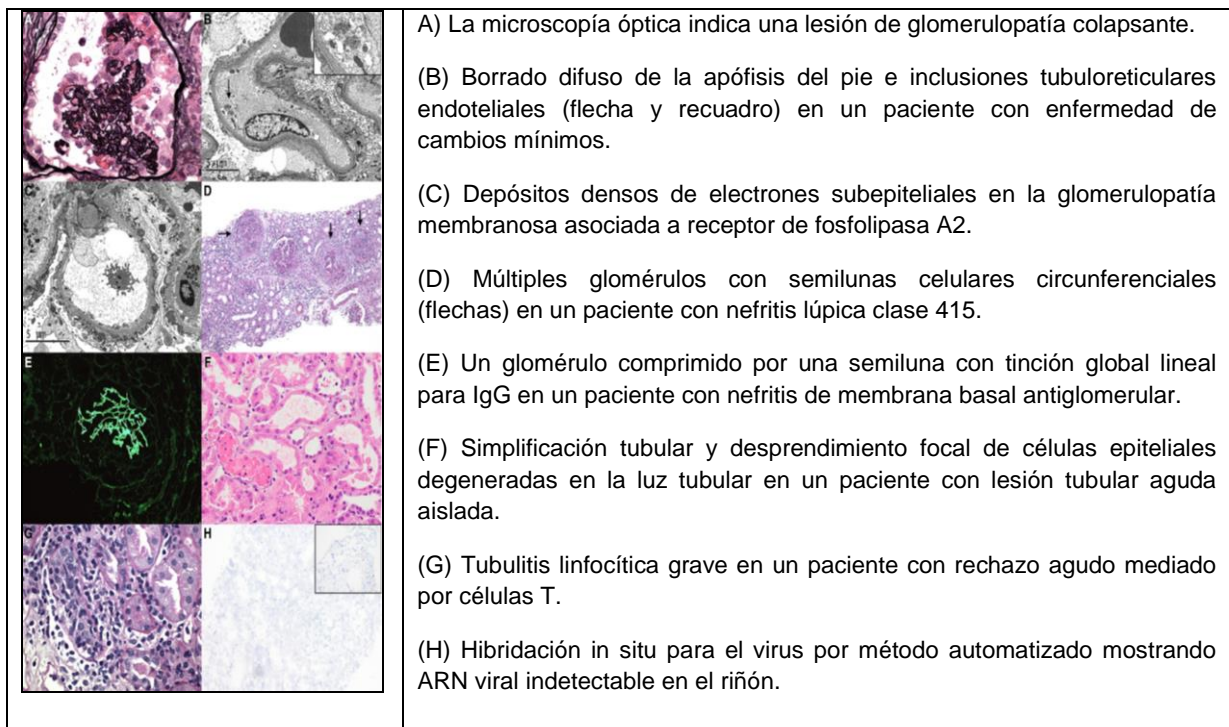


Figura 9. Hallazgos de biopsia renal en pacientes COVID-19. (47).

#### **4.1.5 Glomerulopatía colapsante**

Aunque probablemente sea poco frecuente, la afectación glomerular parece un rasgo característico durante la infección por SARS-CoV-2. Se presenta con FRA severo y proteinuria abundante, con un síndrome nefrótico (es decir, con hipoalbuminemia) en la mayoría de los casos. La hematuria es inconstante. Los hallazgos histopatológicos son los de una glomerulopatía colapsante, que es una forma variante de glomeruloesclerosis segmentaria focal asociada a un mal pronóstico renal (48). En particular, se ha descrito en pacientes con VIH de origen africano que expresan variantes de riesgo genético como el gen APOL1 (38).

Cuando se comprobó, todos los casos de glomerulopatía colapsante durante la COVID-19 se produjeron en pacientes con las mismas variantes de riesgo de APOL1, lo que sugiere una susceptibilidad subyacente y mecanismo común (22). Por el contrario, Wu et al. (33) encontraron un aumento de la expresión génica de quimiocinas in situ que concuerda con los hallazgos de microscopía electrónica de agregados reticulares endoteliales a menudo asociados con condiciones que presentan un elevado nivel de interferón- $\alpha$  [Stang et al. (51)]. Las partículas inmunitarias, como los macrófagos y los componentes del complemento C5b-C9, desencadenadas por el virus, también influyen en la patogénesis de la LRA relacionada con el COVID al promover el daño celular relacionado con la inmunidad innata en el túbulo-intersticio (48).

La glomerulonefritis se observa con menos frecuencia, pero se cree que está más asociada al daño mediado por citoquinas debido a la ausencia de partículas virales. Se ha demostrado que la COVID-19 produce un estado de hipercoagulabilidad, lo que provoca una microangiopatía trombótica renal (TMA) o trombosis microvascular, que ocluye los vasos y contribuye a la gravedad del FRA (49).

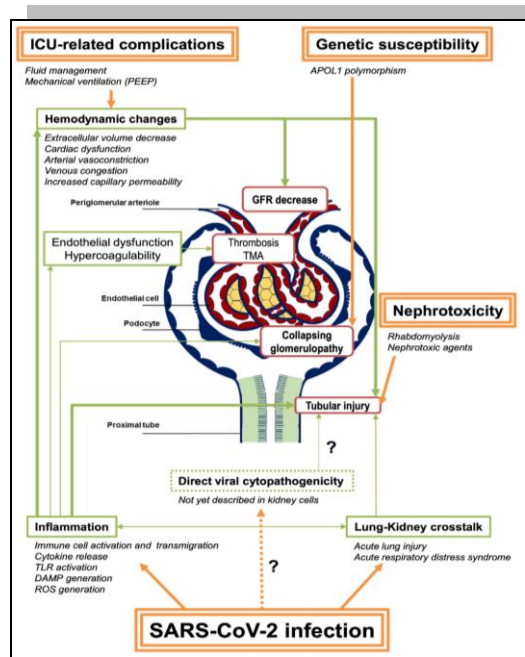


Figura 10. Resumen de los posibles mecanismos fisiopatológicos de la LRA asociada al SARS-CoV-2 (48).

En suma, las evidencias disponibles apoyan una serie de posibles vías fisiopatológicas a través de las cuales puede desarrollarse una lesión renal aguda en el contexto de la infección por el SARS-CoV-2. Los hallazgos histopatológicos han mostrado tanto las similitudes como las diferencias entre la LRA en pacientes con COVID-19 y en aquellos con LRA en la sepsis no relacionada con el COVID. La lesión tubular aguda es común, aunque a menudo es leve, a pesar de la marcada reducción de la función renal (22).

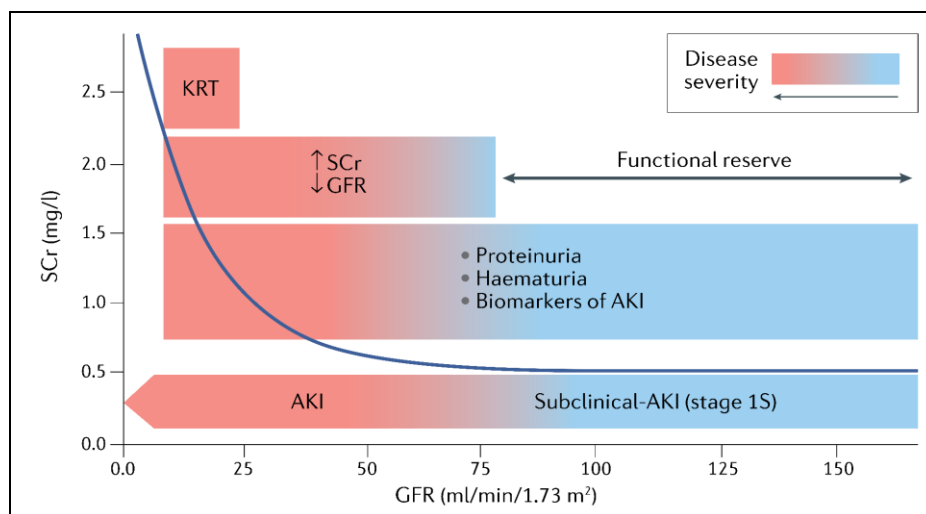


Figura 11. Diferentes etapas del FRA asociado a COVID-19 (22).

Tabla N° 3. Mecanismos de daño renal por la infección por SARS-CoV-2 (50).

Componentes	Mecanismos del daño renal
Efecto citopático de la replicación del virus	Daño tisular mediado por el sistema inmunitario
	Glomerulonefropatía
	Lesión tubular
Anomalías del sistema renina-angiotensina-aldosterona	Propiedades proinflamatorias del AG-II regulado al alza
	Polimorfismo en ECA2
	Regulación ascendente/descendente de ECA2
Lesión isquémica	Choque séptico e inflamación
	Hipoxia
	Hipercapnia
	Ventilación mecánica
Rabdomiólisis	Vasoconstricción medular, hipoxia intrarrenal y daño de las células renales por especies reactivas de oxígeno
Microtrombos	Infiltraciones inflamatorias, obstrucción e hipoxia posterior
Hiperinflamación	Tormenta de citoquinas
	Activación del complemento

#### 4.1.6 Disfunción endotelial y activación plaquetaria

Los biomarcadores de la coagulación y activación de la fibrinólisis (fibrinógeno y dímero D) se han asociado repetidamente con un mayor riesgo de muerte en pacientes con COVID-19. Muchas enfermedades críticas están asociadas a lesiones microvasculares y endoteliales, pero el SARS-CoV-2 afecta específicamente al endotelio. Los resultados de al menos un informe indican una infección vírica de las células endoteliales del riñón (51); sin embargo, ese informe utilizó microscopía electrónica para identificar elementos víricos, lo que no es suficientemente específico y, por lo tanto, faltan pruebas firmes de una infección vírica directa de las células endoteliales del riñón. No obstante, el aumento de los biomarcadores plasmáticos de lesión endotelial: selectina E soluble (s), selectina P (s), ANG2, sICAM1 y antígeno del factor de von Willebrand), además de la activación plaquetaria (trombomodulina soluble) se asocian a un mal pronóstico (52–54).

La inflamación microvascular puede desencadenar la activación endotelial, conduciendo a la vasodilatación, el aumento de la permeabilidad vascular y las condiciones protrombóticas (55–57). La activación del complemento (evidenciada por el aumento de los niveles circulantes del complemento C5b-9

y C5a y por el depósito tisular de C5b-9 y C4d en los tejidos pulmonares y renales (34,35)) puede estimular aún más la inflamación y las vías de coagulación en la COVID-19. La liberación de patrones moleculares asociados al daño por parte de las células en proceso de necrosis podría contribuir aún más a la lesión endotelial (22). Además, se ha demostrado que el SARS-CoV-2 se une a las plaquetas a través de la ECA2, lo que provoca la activación de las plaquetas y la inmunotrombosis (58–60). Por lo tanto, la activación de las plaquetas puede ser un factor potencial en la fisiopatología del FRA por COVID-19 (61,62).

También se han descrito autoanticuerpos protrombóticos circulantes dirigidos a fosfolípidos y proteínas de unión a fosfolípidos (63). En una cohorte de 172 pacientes hospitalizados con COVID-19, los títulos más altos de anticuerpos protrombóticos se asociaron con una TFG inferior. Los estudios in vitro confirmaron que los autoanticuerpos son impulsores de la activación de las células endoteliales, contribuyendo potencialmente a los efectos tromboinflamatorios observados en la COVID-19 severa (64).

Sin embargo, se han observado de forma inconsistente macrotrombos y microtrombos en riñones de pacientes que han fallecido con COVID-19, o que han afectado sólo a una pequeña proporción de capilares renales (65). Otra serie de muestras de biopsia renal en pacientes con síntomas leves de COVID-19 identificó lesión celular endotelial glomerular aguda en el 35.8% pacientes, la mayoría de los cuales mostraron características de laboratorio de microangiopatía trombótica (29). También, los pacientes con COVID-19 severa pueden presentar complicaciones asociadas a la disfunción endotelial crónica, como la hipertensión arterial o diabetes mellitus, que a su vez se asocian a una disminución de la actividad del óxido nítrico sintasa endotelial y de la biodisponibilidad del óxido nítrico, un importante factor vasodilatador y antitrombótico (22).

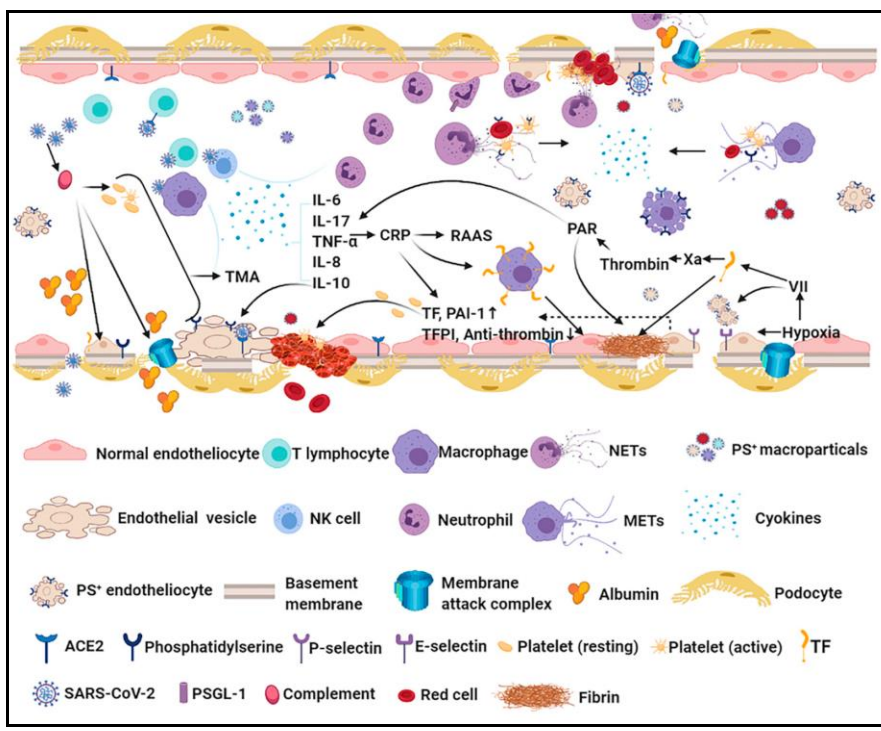


Figura 12. Posible mecanismo de la trombosis capilar renal asociada a COVID-19 (66).

**4.1.7 El complemento**

La respuesta inmunitaria innata a las infecciones víricas implica la activación de la cascada del complemento; sin embargo, su activación persistente e incontrolada puede promover procesos inflamatorios que incitan lesiones tisulares. Como se ha mencionado anteriormente, en los pacientes con COVID-19 los niveles plasmáticos de C5b-9 y C5a son más elevados que en los controles de pacientes sanos, especialmente en los que presentan una enfermedad grave (67). Los componentes del complemento podrían actuar conjuntamente con otros factores para desencadenar la inflamación, la coagulación y el daño endotelial.

Un estudio detectó C3c y C3d en las arterias renales y los capilares glomerulares, C3d en el compartimento tubular, y el complejo de membrana C5b-9 en los capilares peritubulares, las arteriolas renales y la membrana basal tubular (34). Otro estudio publicado identificó depósitos de complemento en las células epiteliales tubulares y en los vasos, con sólo una leve tinción de C5b-9 en los glomérulos (35), sugiriendo que la activación de las vías lectina y clásica

en los capilares peritubulares y las arterias renales con base a los hallazgos antes descrito, mientras que la vía alterna puede tener un papel más destacado en la mediación del daño tubular (34).

La activación del complemento parece tener un papel predominante en la disfunción endotelial asociada a la COVID-19, el C5a puede unirse directamente a su receptor C5aR en las células endoteliales, induciendo el aumento del factor tisular (TF) y la pérdida de trombomodulina (68). Estos procesos inducen la coagulación, la exocitosis de la P-selectina y la formación de multímeros ultra grandes del factor von Willebrand, conduciendo al aumento de la adhesión y agregación plaquetaria. El C5b-9 también contribuye a la disfunción endotelial, permeabilidad vascular aumentada y a desencadenar la inflamación y coagulación (69). Además, la unión del C5a al C5aR en las células epiteliales de los túbulos promueve la metilación del ADN de los genes implicados en la senescencia celular, promoviendo así potencialmente la continuidad del FRA y progresión hacia la ERC debido a la activación de procesos profibróticos (70).

En conjunto, estos hallazgos sugieren que la COVID-19 puede considerarse una enfermedad tromboinflamatoria y que el bloqueo de la cascada del complemento podría ser una opción terapéutica potencial para limitar la LRA asociada a la COVID, el fallo multiorgánico y la gravedad de la enfermedad (71). En línea con esta sugerencia, un estudio de una pequeña cohorte de pacientes en hemodiálisis con COVID-19 identificó niveles elevados de C3a y C5a en plasma antes del desarrollo de la enfermedad grave, sugiriendo que la activación del complemento precedió a los síntomas severos (28).

#### **4.1.8 Inmunidad adaptativa**

Varios estudios indican que una inmunidad adaptativa inadecuada también puede contribuir a los malos resultados de la COVID-19, con linfopenia T CD4+ y CD8+ que representan características típicas de las formas más graves de la COVID-19 (27). También se ha informado de la depleción de células dendríticas plasmacitoides (una fuente importante de IFN $\alpha$ ), eosinófilos y células asesinas naturales (24). Además, el factor nuclear eritroide 2 (NRF2) y

sus componentes de señalización descendente también están suprimidos en las muestras de biopsia de pulmón de pacientes con COVID-19 (72). El NRF2 es un factor de transcripción que regula las respuestas antioxidantes celulares. Normalmente se mantiene en un estado inactivo en el citosol mediante la asociación con su proteína inhibidora Kelch-like ECH- asociada a proteína 1 (KEAP1), pero en respuesta al estrés oxidativo, como el observado en las infecciones víricas, KEAP1 se inactiva y NRF2 se libera, induciendo los genes que responden a NRF2 para atenuar la muerte celular inducida por el estrés.

Estas funciones sugieren que NRF2 puede actuar como regulador maestro del daño tisular durante la infección - una teoría apoyada por el hallazgo de que los fármacos agonistas de NRF2 pueden inducir la actividad antiviral a través de mecanismos independientes del interferón (72), sugiriendo de que la activación de NRF2 puede tener un papel protector en el FRA por COVID-19. A la inversa, la deficiencia de NRF2 aumenta la susceptibilidad a las lesiones tisulares isquémicas y nefrotóxicas (22).

#### **4.1.9 Inmunidad humoral**

Se ha observado que los pacientes con COVID-19 pueden mostrar diferentes respuestas fenotípicas caracterizadas por una disminución del número de células B de memoria circulantes o un aumento de los plasmoblastos circulantes (73). La inducción de una respuesta específica de anticuerpos con un componente adecuado de IgG es esencial para controlar la infección viral; sin embargo, en el contexto de la COVID-19, la inmunosenescencia podría conducir al agotamiento de las células T y a la producción aberrante de autoanticuerpos específicos de los tejidos. Además, esta inmunosenescencia puede subyacer a una respuesta autoinmune dirigida contra una forma soluble de ECA2 (sECA2). Se cree que sECA2, que está presente en la sangre y en fluidos extracelulares, actúa como un receptor ficticio y una molécula inactivadora para el SRAS-CoV-2 (74).

Sin embargo, la alta afinidad de la proteína de espiga del SARS-CoV-2 por la ECA2 puede conducir a la formación de complejos SARS-CoV-2-sECA2 y al desarrollo de autoanticuerpos anti ECA2 que podrían dirigirse a la ECA2 tisular

(el receptor que permite la entrada viral en las células) creando lesiones similares a las de la vasculitis tras la fase infecciosa temprana del virus (75,76). Por lo tanto, aunque dirigirse a la ECA2 puede ser útil en fases iniciales para evitar la captación del virus por parte de las células, la presencia de autoanticuerpos dirigidos a la ECA2 después de la fase infecciosa puede ser perjudicial y provocar daños en los órganos. Los informes de una respuesta de autoanticuerpos IgM contra la ECA2 proporcionan un apoyo adicional a la noción de que la COVID-19 puede estar asociada a una fuerte respuesta autoinmune. La IgM anti-ECA2 purificada puede activar los componentes del complemento en las células endoteliales, un hallazgo respaldado por el análisis histológico del tejido pulmonar post mortem y que pone de manifiesto la patología angiocéntrica de la enfermedad grave (77).

Cabe destacar que la producción de IgM contra la ACE2 se ha asociado a una enérgica respuesta del IgG contra la proteína de espiga del SARS-CoV-2, lo que sugiere la presencia de una respuesta de IgM contra el idiotipo que reacciona de forma cruzada con la ECA2 (76). Dada la amplia expresión de la ECA2 en diferentes órganos, incluido el riñón, no puede excluirse un papel de los autoanticuerpos contra la ECA2 en la patogénesis de la COVID-19, en la que la producción de autoanticuerpos puede conducir a un desequilibrio en la relación entre la ECA y ECA2, lo que da lugar a un empeoramiento del edema, inflamación y daño tisular. Además, la homología entre los receptores podría conducir a la reactividad cruzada entre los receptores de la ECA2 y ECA (22).

#### **4.1.10 El papel del síndrome de tormenta de citoquinas**

El síndrome de tormenta de citoquinas (STC) se considera una afección potencialmente mortal caracterizada por el fallo de un órgano y la rápida proliferación e hiperactividad de todos los componentes del sistema inmunitario, incluidos los linfocitos T, macrófagos y células asesinas naturales, así como el aumento de la producción y liberación de numerosos mediadores químicos y citoquinas inflamatorias (78). Se ha propuesto que el STC contribuya al "estado hiperinflamatorio" de la COVID-19 severo, contribuyendo a las marcadas elevaciones de los reactantes de fase aguda, linfopenia y defectos de coagulación. (78)

Se han documentado niveles elevados de citoquinas, incluida la interleuquina-6 (IL-6), en pacientes con COVID-19, lo que sugiere una hiperactivación de la respuesta inmunitaria humoral. Cabe destacar que la IL-6 es un mediador crítico de la disfunción multiorgánica, incluida el FRA (79,80). Además, de la IL-6, hay elevación de la IL-1 $\beta$ , IL-1RA, IL-7, IL-8, IL-9, IL-10, factor estimulante de colonias de macrófagos granulados (GM-CSF), interferón gamma (IFN $\gamma$ ), proteína inducible por IFN $\gamma$  (IP10) (81), proteína quimioatrayente de monocitos (MCP1), proteína inflamatoria de macrófagos 1 alfa (MIP1A), factor de crecimiento derivado de las plaquetas (PDGF), factor de necrosis tumoral alfa (TNF $\alpha$ ) y factor de crecimiento endotelial vascular (VEGF) están aumentados, entre ellos la IL-2, la IL-7, la IL-10, el GM-CSF, la IP10, la MCP1, la MIP1A y el TNF $\alpha$  eran más elevados en los pacientes críticos (82,83).

Estas citocinas pueden participar en la FRA de los pacientes con COVID 19, al interactuar con las células del riñón e inducir una disfunción endotelial y tubular (82). Un meta-análisis informó que los niveles de IL-6 están elevados y significativamente asociados con resultados clínicos adversos, incluyendo el ingreso en la UCI, SDRA y muerte, en pacientes con COVID-19 (20), induce aumento de la permeabilidad vascular renal, la secreción de citoquinas/quimioquinas proinflamatorias por parte de las células endoteliales renales (IL-6, IL-8 y MCP-1), y puede participar en la disfunción microcirculatoria (84). Por lo tanto, podemos suponer que estas citocinas pueden participar en la FRA en los pacientes con COVID-19 (82).

Sin embargo, los niveles de IL-6 observados en estos casos severos de COVID-19 (7,9-283 pg/ml) son mucho más bajos que los observados en pacientes con sepsis (frecuentemente >20.000 pg/ml) y SDRA sin COVID (que se acercan a 10.000 pg/ml en el síndrome de liberación de citocinas) (85). Estas observaciones están respaldadas por un metaanálisis, que reveló que los niveles de IL-6 en la COVID-19 severa eran inferiores a los de los pacientes con sepsis, choque séptico o SDRA hiperinflamatorio (85). Sin embargo, los pacientes con SDRA relacionado con la COVID-19 tenían puntuaciones APACHE2 más bajas que los pacientes con otras enfermedades, lo que sugiere una menor gravedad de la enfermedad crítica. Estos resultados

sugieren que la COVID-19 podría no estar caracterizada por el STC y, por tanto, su papel en el desarrollo de la FRA es cuestionable.

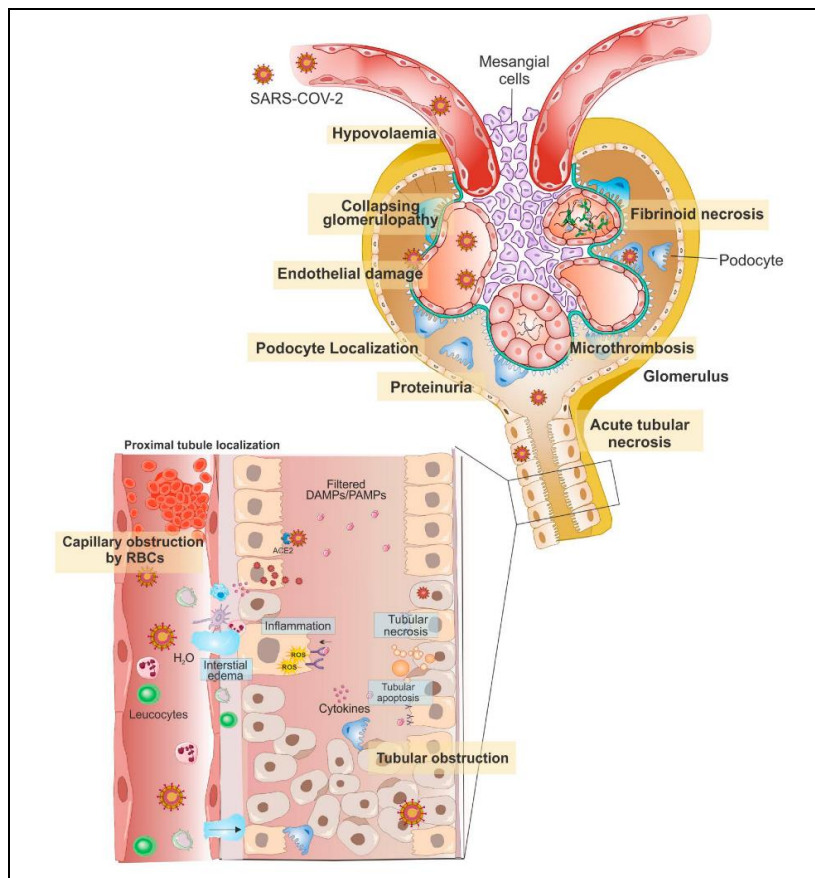


Figura 13. Efectos del SARS-CoV-2 en la lesión renal (86).

#### 4.1.11 La ECA2 y el sistema renina-angiotensina-aldosterona

Aunque se considera que la ECA2 es el receptor clásico por el que el SARS-CoV-2 entra en las células, un estudio identificó la molécula de lesión renal 1 (KIM1; mucina de inmunoglobulina de células T 1) como un receptor alternativo para el SARS-CoV-2 en las células epiteliales de los túbulos renales (30). Las células renales también expresan la proteasa transmembrana serina 2 (TMPRSS2), una enzima que divide proteolíticamente la ECA2 y que es esencial para la entrada viral (44,87). La TMPRSS2 se coloca en diferentes compartimentos del riñón, aunque su expresión es mayor en los túbulos distales, mientras que la ECA2 se expresa predominantemente en los túbulos proximales renales (88–90).

Además de mediar en la entrada del SARS-CoV-2 en las células, la ECA2 actúa como una enzima dentro del sistema renina-angiotensina, metabolizando la angiotensina II al escindir un péptido terminal para formar angiotensina (1-7) (Ang 1-7) (94). La Ang 1-7 generalmente se opone a las acciones de la angiotensina II, que incluyen la activación del endotelio y plaquetas, la vasoconstricción y liberación de citoquinas proinflamatorias. Tras la unión del SARS-CoV-2 a la ECA2 humana, ésta se regula a la baja (22), lo que conduce a un aumento de los niveles de angiotensina II y disminución de la Ang 1-7 (91–93). Esta propuesta está en consonancia con la disminución de los niveles plasmáticos de angiotensina II observada en un paciente con COVID-19 tras la administración de sECA2 recombinante, que, al igual que la sECA2 endógena, puede actuar como receptor ficticio para unirse y secuestrar el SARS-CoV-2 (94).

El sECA2 humano recombinante condujo a una marcada reducción de la IL-6 y la IL-8 (94). También se informó de niveles plasmáticos más bajos de Ang 1 y Ang 1-7 en los pacientes con COVID-19 que en los controles sanos y en pacientes COVID no graves (20). Es importante destacar que, aunque en el riñón la formación de Ang 1-7 a partir de la angiotensina II está mediada predominantemente por la ECA2, la formación de Ang 1-7 en el plasma y pulmones es en gran medida independiente de la ECA2 (95). Cabe destacar que los niveles circulantes de sECA2 son muy bajos (80), lo que, en teoría, hace que el riñón sea más sensible a la actividad de la ECA2 con respecto al equilibrio entre la angiotensina II y la Ang 1-7. En conjunto, los datos disponibles sugieren que la relación entre la ECA2 y la angiotensina II contribuye a la lesión renal en COVID-19. Sin embargo, esta interacción puede depender de la gravedad de la enfermedad y la medida en que represente una respuesta adaptativa al choque, ya que los niveles bajos de angiotensina II pueden asociarse a malos resultados en pacientes críticos (96, 97).

Un estudio monocéntrico de pacientes críticos con COVID-19 demostró una asociación entre el FRA e incremento en los niveles de renina plasmática, indicativo de una baja actividad de la angiotensina II (36). El impacto de la suspensión de los bloqueadores del sistema renina-angiotensina, como los

inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina y bloqueadores de los receptores de angiotensina, en pacientes con COVID-19 ha sido objeto de un intenso debate, pero no parece afectar a los resultados (98,99). En un ensayo controlado aleatorio de pacientes ingresados en el hospital con COVID-19, la interrupción de los inhibidores del sistema renina-angiotensina no tuvo ningún impacto en la gravedad de la enfermedad ni en la función renal (37).

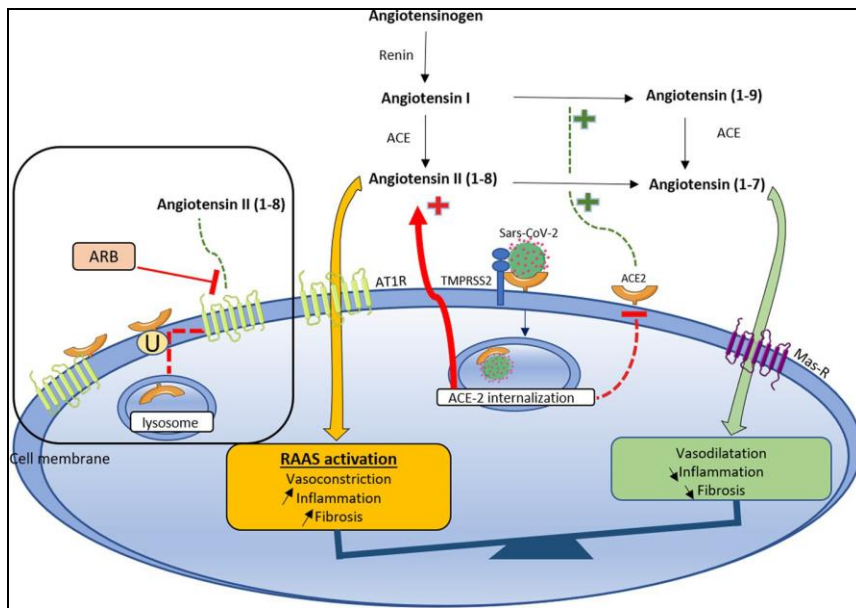


Figura N° 14. Papel de la ECA2 y SRAA en la infección por SARS-CoV-2 (100).

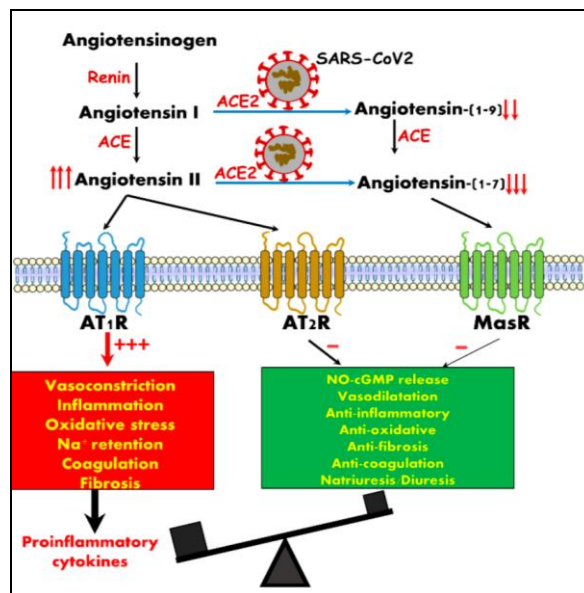


Figura N° 15. Derivados de la angiotensina, sus dianas y acción descendente (101).

#### **4.1.12 Gestión clínica del COVID-19**

La aplicación de la guía KDIGO (por ejemplo, evitar las nefrotoxinas, monitorizar regularmente la creatinina sérica y diuresis, considerar la monitorización hemodinámica) en pacientes con afectación renal es probable que reduzca la aparición y gravedad del FRA en COVID-19, pero requiere validación (102). La mitigación del volutrauma y barotrauma mediante la aplicación de ventilación protectora de los pulmones reduce el riesgo de aparición o empeoramiento del FRA al limitar los efectos hemodinámicos inducidos por la ventilación y la carga de citoquinas en el riñón (7). Hasta la fecha, la estrategia de atención a los pacientes con COVID-19 y FRA es principalmente de apoyo debido a la falta de tratamientos específicos (103).

Cualquier estrategia de apoyo para proteger el riñón podría representar una intervención valiosa para reducir la mortalidad en los pacientes con COVID-19 grave (104). Aunque los antivirales, agentes inmunomoduladores y la anticoagulación sistémica contribuyen a inhibir el desarrollo de la FRA según sus mecanismos respectivos, los datos que respaldan su efecto terapéutico son limitados (100). Se considera que los fármacos como las estatinas y los antiinflamatorios no esteroideos (AINE), tienen ciertos efectos antiinflamatorios y potencialmente inmunomoduladores, pero aún se desconoce su papel en la COVID-19 (2). Los efectos terapéuticos de los inhibidores de la serina y de la ECA2 recombinante que se dirige al "principal agresor y cómplice" del SARS-CoV-2 siguen siendo objeto de investigación (5).

Según Tetlow et al. (105), no identificaron ninguna asociación entre el uso de IECA/ARA y la lesión renal aguda, trombos macrovasculares o la mortalidad intrahospitalaria. Se conoce que la interrupción brusca de los IECA y los ARA II se asocia con resultados cardiovasculares adversos y, por lo tanto, estos resultados apoyan las recomendaciones de las Sociedades Europea y Americana de Cardiología de que los IECA y los ARA no deben interrumpirse de forma rutinaria en respuesta a la pandemia de COVID-19 o en casos de infección por el SARS-CoV-2.

## **4.2 Tratamiento del fracaso renal agudo por COVID -19.**

El tratamiento específico para fracaso renal agudo es conservador. Pero cuando falla, se ha evidenciado que la terapia de reemplazo renal (TRR), es de fundamental ayuda reduciendo los biomarcadores inflamatorios, mejor oxigenación y mejor función renal, de la que se ha obtenido buenos resultados con tasa de éxito entre el 52% al 70%. Además, se ha observado es el auge de la diálisis peritoneal de urgencia, la cual ha mostrado alrededor del 63% de éxito, por lo que matemáticamente se ha formulado un cálculo para la administración correcta de esta terapia en épocas de pandemia o urgencia sanitaria.

El tratamiento específico para fracaso renal agudo es conservador. Pero cuando este tratamiento falla se requiere de Terapias de reemplazo renal (TRR). Figura es de fundamental ayuda reduciendo los biomarcadores inflamatorios, promoviendo una mejor oxigenación y función renal, siendo la tasa de éxito entre el 52% al 70%. Además, se ha observado el auge de la diálisis peritoneal de urgencia, la cual ha mostrado ser exitosa en el 63% de los casos, por lo que matemáticamente se ha formulado un cálculo para la administración correcta de esta terapia en épocas de pandemia o urgencia sanitaria.

### **4.2.1 Terapia antiviral**

En pacientes diagnosticados con SARS-CoV-2, la terapia combinada de interferón con antivirales como Fosamprenavir, Arbidol, remdesivir o corticosteroides puede tener beneficios potenciales (por ejemplo, una mejora más rápida de la radiografía de tórax, un menor nivel de citoquinas inflamatorias) (106).

Los fármacos antivirales en el tratamiento de la COVID-19 varía en su uso entre el 22% al 93% (102). Actualmente, el remdesivir parece ser el único agente antiviral con pruebas de ensayos controlados aleatorios (ECA) para acortar el tiempo de recuperación en pacientes con COVID-19, en un ECA, se encontró una recuperación acelerada en los pacientes que recibieron remdesivir (mediana de tiempo hasta la recuperación, 11 días), además, la

mortalidad a los 14 días fue del 7,1% con remdesivir y del 11,9% con placebo (102). El análisis de subgrupos no encontró ningún beneficio, sugiriendo que el remdesivir tendrá una eficacia limitada en la fase tardía de la enfermedad, durante la cual la patología probablemente sea de origen inflamatorio (103).

Lopinavir/ritonavir, un agente combinado oral para el tratamiento del VIH, es otro agente antiviral que se está investigando actualmente para el tratamiento de la COVID-19 y se ha utilizado ampliamente para la COVID-19 como tratamiento no indicado, aunque en un reciente ECA en 199 pacientes no se encontraron beneficios. No es necesario ajustar la dosis en caso de insuficiencia renal. Del mismo modo, darunavir/cobicistat, otro antiviral investigado para el tratamiento de la COVID-19, no necesita un ajuste de la dosis (103).

#### **4.2.2 Corticosteroides**

Los resultados recientes del ensayo Randomised Evaluation of COVID-19 therapy, realizado en el Reino Unido, indican que, a las dosis probadas, los beneficios del tratamiento con esteroides superan los posibles daños. Un total de 2.104 pacientes fueron asignados aleatoriamente a recibir 6 mg de dexametasona una vez al día durante 10 días y fueron comparados con 4.321 pacientes asignados aleatoriamente a la atención habitual únicamente. La dexametasona redujo la mortalidad en un 35% en los pacientes sometidos a ventilación mecánica (29,3% frente a 41,4%; RR, 0,64; IC del 95%, 0,51-0,81) y en un 20% en los pacientes tratados con oxígeno (23,3% frente a 26,2%; RR, 0,82; IC del 95%, 0,72-0,94); sin embargo, se observó una tendencia a una peor supervivencia en los casos leves que no requerían oxígeno (17,8% frente a 14,0%; RR, 1,19; IC del 95%, 0,91-1,55). Por lo tanto, las asociaciones entre el uso de corticoides y la gravedad de la enfermedad y/o la muerte que se encontraron en los estudios observacionales podrían reflejar una mayor propensión a utilizar corticoides en los casos graves (102).

#### **4.2.3 Fármacos que inhiben las tormentas de citoquinas**

Dado que la presentación clínica de la COVID-19 varía desde la asintomática hasta el fallo multiorgánico, las terapias pueden centrarse en prevenir la

progresión de la enfermedad y la descompensación sistémica. La supresión de la tormenta inflamatoria inducida por la COVID-19 es una forma potencial de prevenir el deterioro y el desarrollo del fallo multiorgánico. En este sentido, se ha sugerido que la interleucina 6 (IL-6), un importante mediador proinflamatorio en el desarrollo de la FRA, es una diana terapéutica para los pacientes con COVID-19 severo. Los niveles séricos de IL-6 fueron significativamente más altos en los pacientes con COVID-19 en estado crítico que en los pacientes graves (83).

#### **4.2.4 Interferón.**

Otros estudios han demostrado un papel clave de las respuestas de interferón de tipo I en la supresión de la replicación viral y la regulación de la respuesta inmunitaria en el contexto de la COVID-19. Las pruebas disponibles sugieren que la infección por SARS-CoV-2 puede conducir a la supresión de la liberación de interferón; además, los pacientes tratados con interferón demostraron una mejor eliminación del virus con una reducción concomitante de los niveles de IL-6 y proteína C reactiva (25). Un estudio demostró que los pacientes con errores congénitos de la inmunidad del interferón tipo I y niveles séricos extremadamente bajos de IFN $\alpha$  (<1 pg/ml) tienen un mayor riesgo de padecer COVID-19 grave que aquellos con niveles más altos de IFN $\alpha$  (1-60 pg/ml)) (23).

Sin embargo, hay que tener en cuenta que los interferones son mediadores bien conocidos de la lesión glomerular. De hecho, el IFN $\alpha$  y el IFN $\beta$  ejercen efectos diferenciales sobre las células epiteliales parietales y podocitos, actuando para aumentar la pérdida de podocitos y promover la glomeruloesclerosis, respectivamente. Además, la proteinuria que se produce en el contexto de la inflamación se ha atribuido a la lesión de los podocitos tras la liberación de citocinas y activación de la señalización del interferón tipo I (22). Por último, los alelos de riesgo de APOL-1 pueden originar el daño glomerular a través de un proceso que implica al interferón (107).

Datos sobre el uso de tocilizumab, un anticuerpo contra el receptor de la IL-6 que se está utilizando con éxito en otros tipos de tormenta de citoquinas en la

COVID-19 grave sugieren que el bloqueo de la IL-6 puede reducir la mortalidad y la necesidad de ventilación mecánica si se administra de forma precoz, aunque todavía no se dispone de datos sobre los resultados renales (103). Otro fármaco es el sturmuzumab otro fármaco que se dirige a la IL-6, neutralizando así los efectos biológicos. La eficacia de estos dos fármacos para aliviar las tormentas de citoquinas aún debe ser verificada mediante más ECA. El etanercept es un inhibidor del TNF- $\alpha$  que puede unirse competitivamente al TNF- $\alpha$  e inhibir su actividad biológica, también puede tener un efecto sobre las tormentas de citoquinas en pacientes con COVID-19 (108).

Saleki et al. (106) encontraron que la terapia combinada de interferón con antivirales como Fosamprenavir, Arbidol, remdesivir o corticosteroides puede tener beneficios potenciales (por ejemplo, una mejora más rápida de la radiografía de tórax, un menor nivel de citoquinas inflamatorias). Estos potenciales deben probarse en ECA más amplios. Además, los datos relativos a la mortalidad, un resultado clínico crucialmente determinante, parecen insuficientes para evaluar la eficacia del tratamiento.

#### **4.2.5 Terapia de reemplazo renal (TRR)**

Si falla el tratamiento conservador, debe considerarse la TRR en pacientes con sobrecarga de volumen, especialmente en aquellos con hipoxemia refractaria. Las directrices nacionales publicadas por la Comisión Nacional de Salud de China propusieron terapias de purificación de la sangre para los pacientes en estado crítico de la COVID-19 con FRA y aumento de los factores inflamatorios (102).

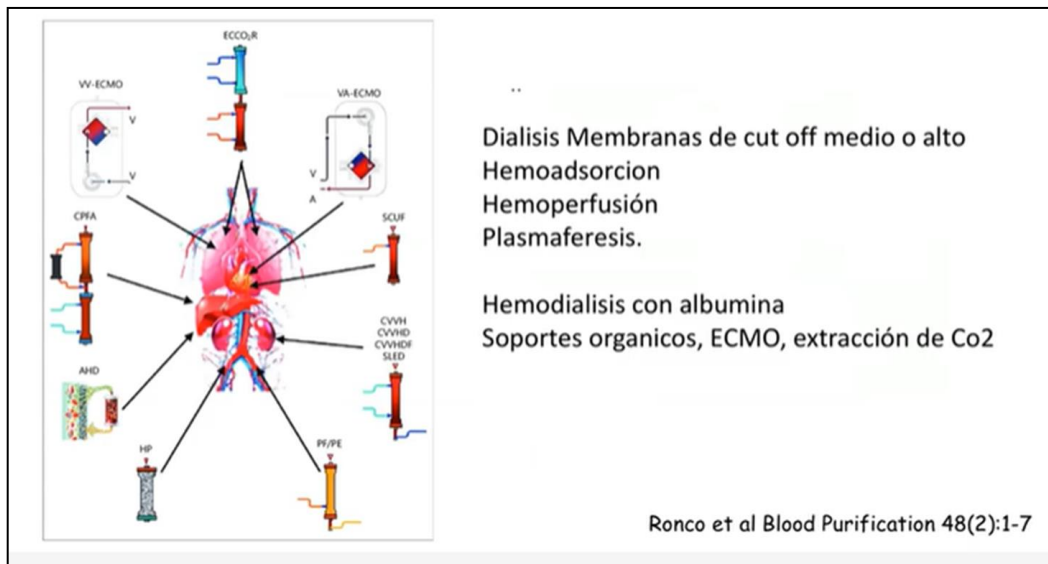


Figura 16. Modalidades de TRR utilizadas en pacientes con FRA por Covid-19 (109)

En los pacientes con COVID-19 y FRA, el inicio temprano de la TRR parece proporcionar un soporte orgánico adecuado y prevenir la progresión de la gravedad de la enfermedad (7). Se ha estimado que entre el 0,5% y el 2,0% de los pacientes con COVID-19 requirieron TRR, siendo la FRA el motivo principal. La proporción aumentó del 5,6% al 23,0% en los pacientes en estado crítico en la UCI (110). Por su parte Yang et al. (31) reportaron tasas del FRA (12,3%) y de uso de TRR (5,4%) entre los pacientes de la COVID-19. La incidencia del FRA fue menor en Asia (6,9%) en comparación con Europa (22,9%) y Norteamérica (34,6%). También se conoce que los pacientes ingresados en la UCI presentaban tasas muy elevadas del FRA (39,0%) y de uso de TRR (16,3%).

Brienza et al. (104), en un metaanálisis, encontraron que la utilización de las terapias continuas para el tratamiento renal sustitutivo continuo fue más frecuente en los casos graves y en los pacientes fallecidos. En este mismo meta-análisis se reportan tasas de FRA de 38,9% y de uso de TRR de 15,6% entre los pacientes con trasplante renal. Ramírez et al. (111) reportan que el tratamiento de sustitución renal intermitente prolongado obtuvo una tasa de recuperación de la FRA de alrededor del 52 %. Otros autores (112) en cambio lograron una respuesta aún más favorable, gracias al uso de TRRC con

CytoSorb, que se tradujo en una reducción de los biomarcadores inflamatorios, mejora de la oxigenación y la función renal, y una supervivencia del 70%.

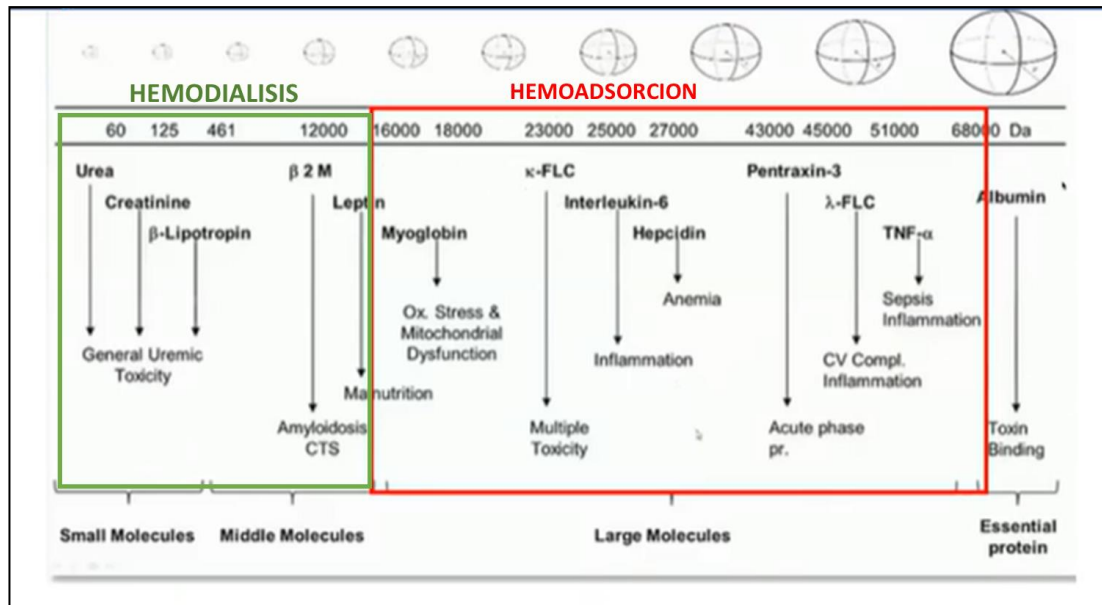


Figura 17. Diferencias de tamaño y peso molecular de las sustancias o proteínas eliminadas por hemodiálisis y hemoadsorción (113).

Sourial et al. (114) estiman que la evidencia de la diálisis en el manejo de la FRA durante la pandemia de COVID-19 sigue siendo limitada. Sin embargo, estos mismos autores ponen de relieve la necesidad de iniciar de forma perentoria un programa de diálisis peritoneal debido a la alta demanda de terapia sustitutiva y la escasez de personal y suministros la experiencia de este grupo de diálisis peritoneal es una estrategia viable por la escasez de recursos. El programa se logró llevar a cabo con éxito en un 63% de los pacientes (114, 115).

A medida que los casos de COVID-19 continúan aumentando, muchos centros están considerando la adopción o expansión de la DP aguda para proporcionar TRR (116). Sin embargo, existe incertidumbre sobre cómo determinar la cantidad de DP que debe prescribirse. Si bien las directrices de la Sociedad Internacional de Diálisis Peritoneal proporcionan recomendaciones sobre la dosis, no se dispone de métodos prácticos para determinar la dosis en una prescripción. La dosis de DP en la FRA también debe ajustarse en función del estado clínico del paciente y puede no ser constante a lo largo del curso clínico.

Por lo tanto, las ecuaciones proporcionadas en este estudio pueden utilizarse como guía para la prescripción de DP en el contexto de la FRA. Fórmula:  $VD = (1.2 \times \text{std-Kt/V} \times \text{TBW}) / (\text{tdwell} \times 4)$

#### **4.2.6 Terapias de depuración extracorpórea (TRR)**

Yiğenoğlu et al. (117) señalan que la supresión de la tormenta de citoquinas es la forma más efectiva de prevenir el daño orgánico en pacientes con COVID-19. Estos mismos autores hacen mención de las distintas terapias de depuración sanguínea extracorpórea de que se dispone en la actualidad, la mayoría de ellas dirigida a las endotoxinas y/o a las citoquinas y que tienen como objetivo mejorar la respuesta inmunitaria. Entre las terapias de depuración, los autores destacan el rol de la inmunoadsorción por ejemplo, como una valiosa opción de tratamiento complementario para manejar las complicaciones causadas por la tormenta de citoquinas en pacientes críticos con COVID-19.

#### **4.2.7 Terapias de reemplazo renal continuas (TRRC)**

Yang et al. (118) reportan una utilización de terapia de reemplazo renal (TRR) en un 5,4 % de pacientes con covid-19 con tasas del FRA de 12,3%. Los ingresados en la UCI presentaban tasas más elevadas del FRA (39,0%) con un mayor uso de TRR (16,3%). En pacientes trasplantados renales, las tasas de FRA eran aún mayores (38,9%) y uso de TRR fue de 15,6%. Ramírez et al. (111) reportaron en cambio, en pacientes que recibieron tratamiento de sustitución renal intermitente prolongada un 52% de casos recuperados de la FRA siendo la tasa de mortalidad del 43%.

#### **4.2.8 TRRC + Cytosorb**

La hipercitoquinemia es responsable de la mayoría de los síntomas en los pacientes graves y críticos. Por lo tanto, la reducción de los niveles de citoquinas inflamatorias es una forma importante de prevenir el daño orgánico y la supresión de la tormenta de citoquinas es una forma importante de prevenir el daño orgánico en pacientes COVID-19. En la actualidad se dispone de varias terapias de depuración sanguínea extracorpórea, y la mayoría de ellas se dirigen a las endotoxinas y/o a las citocinas y tienen como objetivo mejorar la respuesta inmunitaria. Con este fin, la inmunoadsorción pueden ser una

importante opción de tratamiento complementario para gestionar las complicaciones causadas por la tormenta de citoquinas en pacientes críticos (117).



Figura 18 TRRC utilizando el filtro de hemodiálisis y el filtro Cytosorb (119).

La inmunoadsorción es un tratamiento seguro y bien tolerado que puede proporcionar mejoras tanto bioquímicas como clínicas objetivas mediante el traslado selectivo de citoquinas en pacientes con sepsis grave. Se ha sugerido que los dispositivos de hemoadsorción también podrían adsorber leucocitos, principalmente monocitos y neutrófilos activados, además de citoquinas y/o endotoxinas. Cuando se utilizó en pacientes con sepsis grave, se demostró que la inmunoadsorción redujo los marcadores inflamatorios, la necesidad de norepinefrina, duración de la ventilación mecánica y hospitalización en la UCI (117). En todo el mundo, más de 200 pacientes críticos con COVID-19 han sido tratados con inmunoadsorción. En estudios anteriores, con pacientes graves y críticos con COVID-19 en UCI, se evidenció beneficio significativo del uso de hemoperfusión con cartuchos que contienen sorbentes altamente biocompatibles y resinas microporosas (120, 122, 123).

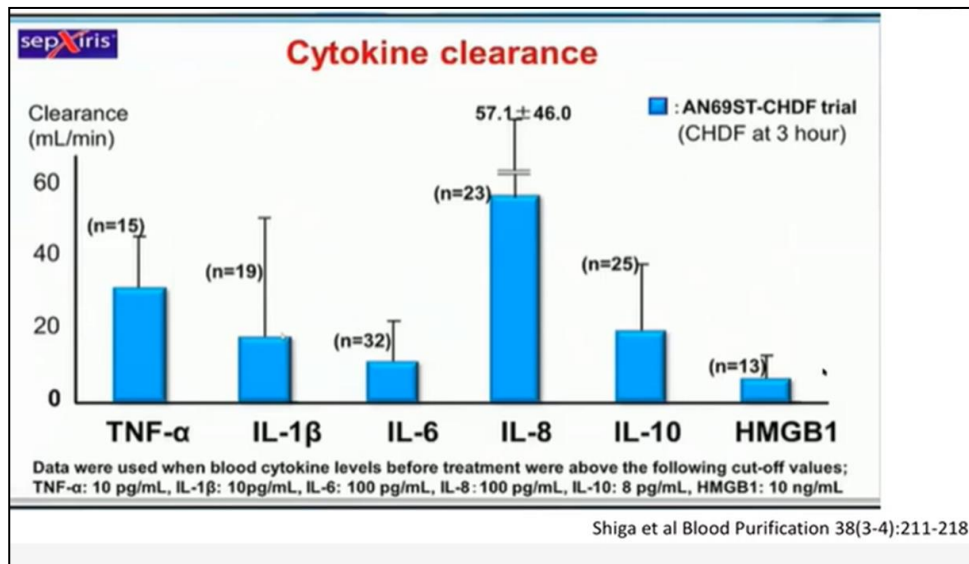


Figura 19. Depuración de citoquinas proinflamatorias con Cytosorb (121)

La Sociedad Italiana de Nefrología recomienda el uso de la inmunoadsorción en pacientes graves con COVID-19 que reciben terapia renal sustitutiva continua (124). El 13 de abril de 2020, la Administración de Alimentos y Medicamentos de los Estados Unidos (FDA) emitió una autorización de uso de emergencia para tratar a pacientes de 18 años o más con COVID-19 confirmada ingresados en la UCI con insuficiencia respiratoria confirmada o inminente (125).

Alharthy et al. (112) realizó una comparación entre pacientes con COVID 19 más FRA sobrevivientes que recibieron TRRC junto con CytoSorb versus pacientes que fallecieron pese a recibir un esquema de tratamiento similar. Los pacientes sobrevivientes tuvieron una reducción de los biomarcadores inflamatorios, mejor oxigenación, mejor función renal, así como mejoría en otros parámetros biométricos y bioquímicos (Glóbulos blancos, recuento de linfocitos, plaquetas, INR, Bilirrubina total, ALT, AST, creatinina sérica, Hs-troponina I, proteína C reactiva, lactato sérico, LDH, Ferritina, Dímero D. Todo esto se tradujo por supuesto en un mejor puntaje SOFA.

#### 4.2.9 Diálisis peritoneal

Sourial et al. (113) Diálisis peritoneal urgente en pacientes con COVID-19 e FRA el éxito del tratamiento se logró en el 63% de los pacientes. Chionh et al. (115) desarrollaron una ecuación práctica para la prescripción de diálisis

peritoneal en FRA donde  $VD = (1.2 \times \text{std-Kt/V} \times \text{TBW}) / (\text{tdwell} \times 4)$   $VD = (1.2 \times \text{std-Kt/V} \times \text{TBW}) / (\text{tdwell} \times 4)$  donde VD es el volumen total de dializar por día, std-Kt/V es la dosis semanal deseada, TBW es el agua corporal total, y tdwell es el tiempo de permanencia. El VD se puede expresar en términos de volumen de permanencia, vdwell, por  $VD = (0.3 \text{ std-Kt/V TBW}) / (6 \text{ vdwell})$ .

#### **4.2.10 Terapias emergentes**

Se han documentado evidencias de que el compuesto activo-Quercetina, puede servir como uno de los fármacos prometedores para FRA por COVID-19 (126). Mediante el uso de enfoques como la farmacología de la red y el acoplamiento molecular, se ha dilucidado la red terapéutica potencial de la FRA inducida por la COVID-19 y la red de señalización clave del tratamiento con Quercetina en esta enfermedad. Además, el análisis de la Enciclopedia de genes y genomas de Kioto había indicado varias vías de señalización, incluyendo la señalización del TNF, la señalización de HIF-1 $\alpha$ , la señalización de los receptores de tipo Toll (TLR), la señalización del VEGF, las vías de señalización relacionadas con la apoptosis, y las moléculas aguas abajo pueden desempeñar papeles vitales en los mecanismos farmacológicos de Quercetina en el tratamiento de las lesiones renales inducidas por COVID-19.

La gran demanda de tratamiento de la lesión renal aguda (LRA) exige el desarrollo de nanomedicina multifuncional para el tratamiento renal con farmacocinética programable. Aquí, desarrollamos un nanodispositivo de ADN de acumulación renal con retención renal exclusiva para la protección longitudinal de la LRA en diferentes etapas en un modelo de isquemia-reperusión renal (I/R).

Debido al prolongado tiempo de retención en el riñón (>12 h), los ácidos nucleicos sensibles a los ROS del nanodispositivo podrían aliviar eficazmente el estrés oxidativo mediante la eliminación de ROS en la etapa I, y luego el aptámero del componente anticomplemento 5a (aC5a) cargado en el nanodispositivo podría suprimir secuencialmente las respuestas inflamatorias mediante el bloqueo de C5a en la etapa II, que está directamente relacionada con la tormenta de citoquinas. Esta terapia secuencial proporciona un tratamiento duradero y patogénico de la disfunción renal basado en sucesivos

eventos fisiopatológicos inducidos por la I/R, lo cual es muy prometedor para el manejo renal y la supresión de la tormenta de citoquinas en escenarios más amplios, incluyendo COVID-19 (127).

#### **4.2.11 Implicaciones en la práctica clínica**

Pese a las terapias disponibles para FRA en pacientes con COVID-19, hay mucho terreno aún por recorrer. Es de gran importancia clínica evitar nefrotoxinas, monitorizar regularmente la creatinina sérica y la diuresis, considerar la monitorización hemodinámica.

## CAPÍTULO V

### 5 CONCLUSIONES

- La FRA, como complicación grave de la COVID-19, tiene un fuerte impacto en el pronóstico de los pacientes. En la patogénesis de la FRA en la COVID-19 intervienen varios mecanismos, como la invasión directa del virus, la disfunción inmunitaria, la coagulación anormal, la sepsis, los fármacos y las enfermedades subyacentes. Estos factores median la FRA directa o indirectamente por varios mecanismos moleculares, que nos han inspirado varios puntos clave del manejo clínico.
- La hipoxia, la hipotensión persistente, la rabdomiólisis, la sobreactivación de la cascada de la coagulación y el deterioro de la microcirculación desempeñan un papel en la predisposición al desarrollo del daño renal agudo
- La FRA y el uso de TRR entre los pacientes de la COVID-19 representan un problema significativo de salud, y se debe recurrir a una intervención temprana y adecuada para mejorar el pronóstico de los pacientes que sufren FRA.
- La inmunoadsorción es un tratamiento seguro y bien tolerado que puede proporcionar mejoras tanto bioquímicas como clínicas objetivas mediante el traslado selectivo de citoquinas en pacientes con sepsis grave.
- A medida que la COVID-19 se extiende, nos encontramos en el camino de descubrir medicamentos y vacunas específicas, la seguridad y la eficacia de estos prometedores candidatos todavía esperan ser verificados por los ensayos clínicos en el futuro. El reto que se plantea es traducir estos posibles hallazgos preclínicos en agentes terapéuticos eficaces para el tratamiento de la enfermedad de COVID-19 y sus complicaciones.
- El acceso a grandes bases de datos como SCOPUS o Web of Science es limitado, debido a que son servicios de contraprestación pagados. Por ello estos trabajos de revisión bibliográfica subsanan un poco las limitaciones en la adquisición de información y proporcionan una visión general del nuevo conocimientos y conceptos clínicos gracias al análisis de un porcentaje variable de artículos científicos de interés.

## **5.1 RECOMENDACIONES**

Se recomienda ejecutar estudios nacionales identificando factores de riesgo para el FRA, obteniendo así un referente de la realidad en salud que guiará la materialización de protocolos adecuados.

## CAPÍTULO VI

### 6 REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- 7 Casas G, León I, Alvarado C, et al. Acute kidney injury in patients with severe COVID-19 in Mexico. *PLoS One*. 2021;16(2):13–20.
- 8 Qian Y, Wang B, Lv LL, et al. Pathogenesis of Acute Kidney Injury in Coronavirus Disease 2019. *Front Physiol*. 2021;12(6):86–95.
- 9 Lim M, Pranata R, Huang I, et al. Multiorgan Failure With Emphasis on Acute Kidney Injury and Severity of COVID-19: Systematic Review and Meta-Analysis ddd. *Can J Kidney Heal Dis*. 2020;7(1):1–12.
- 10 Ackermann M, et al. Pulmonary Vascular Endothelialitis, Thrombosis, and Angiogenesis in Covid-19. *N Engl J Med*. 2020;383(2):120-8
- 11 Gupta A, Madhavan MV, Sehgal K, Nair N, Mahajan S, Sehrawat TS, et al. Extrapulmonary manifestations of COVID-19. *Nat Med*. 2020;26(7):1017-32.
- 12 Behzad S, Aghaghazvini L, Radmard AR, Gholamrezanezhad A. Extrapulmonary manifestations of COVID-19: Radiologic and clinical overview. *Clin Imaging*. 2020;66:35-41
- 13 Ronco C, Reis T, Husain F. Management of acute kidney injury in patients with COVID-19. *Lancet Respir Med*. 2020;8(7):738–42.
- 14 Cui X, Yu X, Wu X, et al. Acute Kidney Injury in Patients with the Coronavirus Disease 2019: A Multicenter Study. *Kidney Blood Press Res*. 2020;45(4):612–22.
- 15 Tarragón B, Valdenebro M, Serrano M, et al. Fracaso renal agudo en pacientes hospitalizados por COVID-19. *Nefrología*. 2021;41(1):34–40.
- 16 Lv W, Wu M, Ren Y, et al. Coronavirus Disease 2019: Coronaviruses and Kidney Injury. *J Urol*. 2020;204(5):918–25.
- 17 Secretaría Nacional de Planificación y Desarrollo. Plan Nacional de Desarrollo 2017-2021. 2017. 1–84 p.
- 18 Ministerio de Salud Pública del Ecuador. Prioridades de investigación en salud, 2013-2017. 2013. 1–38 p.
- 19 Equator Network. Observational studies. *Study Designs*. 2018.
- 20 Imam T. COVID-19 Pandemic and the Burden of Acute Kidney Injury: The Known and the Unknown. *Perm J*. 2020;25(1):1–4.

- 21 Monova D, Monov S. Mechanisms of kidney injury in patients with COVID-19. *Nephrol Dial Transplant*. 2020;26(4):5–15.
- 22 Siddiqi HK, Mehra MR. COVID-19 illness in native and immunosuppressed states: A clinical-therapeutic staging proposal. *J Heart Lung Transplant*. 2020;39(5):405-7
- 23 Stratton C, Tang Y, Lu H. Pathogenesis-directed therapy of 2019 novel coronavirus disease. *J Med Virol*. 2021;93(3):1320–42.
- 24 Miller S, Brealey J. Visualization of putative coronavirus in kidney. *Kidney Int*. 2020;98(1):231–3.
- 25 Nadim M, Forni L, Mehta R, et al. COVID-19-associated acute kidney injury: consensus report of the 25th Acute Disease Quality Initiative (ADQI) Workgroup. *Nat Rev nephrol*.2020;(16):747-764.
- 26 Coomes E, Haghbayan H. Interleukin-6 in Covid-19: A systematic review and meta-analysis. *Rev Med Virol*. 2020;30(6):1–9.
- 27 Leisman D, Ronner L, Pinotti R, et al. Cytokine elevation in severe and critical COVID-19: a rapid systematic review, meta-analysis, and comparison with other inflammatory syndromes. *Lancet Respir Med*. 2020;8(12):1233–44.
- 28 Legrand M, Bell S, Forni L, et al. Pathophysiology of COVID-19-associated acute kidney injury. *Nat Rev Nephrol*. 2021;3(9):65–72.
- 29 Zhang Q, Bastard P, Liu Z, et al. Inborn errors of type I IFN immunity in patients with life-threatening COVID-19. *Science*. 2020;370(6515):45–70.
- 30 Laing A, Lorenc A, Molino I, et al. A dynamic COVID-19 immune signature includes associations with poor prognosis. *Nat Med*. 2020;26(10):1623–35.
- 31 Buszko M, Park J, Verthelyi D, et al. The dynamic changes in cytokine responses in COVID-19: a snapshot of the current state of knowledge. *Nat Immunol*. 2020;21(10):1146–51.
- 32 Schurink B, Roos E, Radonic T, et al. Viral presence and immunopathology in patients with lethal COVID-19: a prospective autopsy cohort study. *The Lancet Microbe*. 2020;1(7):290–9.
- 33 Rydyznski C, Ramirez S, Dan J, et al. Antigen-Specific Adaptive Immunity to SARS-CoV-2 in Acute COVID-19 and Associations with Age and Disease Severity. *Cell*. 2020;183(4):996–1012.

- 34 Predecki M, Clarke C, Medjeral N, et al. Temporal changes in complement activation in haemodialysis patients with COVID-19 as a predictor of disease progression. *Clin Kidney J.* 2020;13(5):889–96.
- 35 Akilesh S, Nast CC, Yamashita M, et al. Multicenter Clinicopathologic Correlation of Kidney Biopsies Performed in COVID-19 Patients Presenting With Acute Kidney Injury or Proteinuria. *Am J Kidney Dis.* 2021;77(1):82–93.
- 36 Ichimura T, Mori Y, Aschauer P, et al. KIM-1/TIM-1 is a Receptor for SARS-CoV-2 in Lung and Kidney. *medRxiv Prepr Serv Heal Sci.* 2020;12(16):625–32.
- 37 Flores A, Espinoza R, Herrera P, et al. SARS-COV-2 y su efecto a nivel de tejido renal: Una revisión narrativa. *Acta méd.* 2021;38(1): 53-7.
- 38 Ferlicot S, Jamme M, Gaillard F, et al. The spectrum of kidney biopsies in hospitalized patients with COVID-19, acute kidney injury and/or proteinuria. *Nephrol Dial Transplant.* 2021;36(7):1253–62.
- 39 Wu H, Larsen C, Hernandez C, et al. AKI and collapsing glomerulopathy associated with covid-19 and apol1 high-risk genotype. *J Am Soc Nephrol.* 2020;31(8):1688–95.
- 40 Pfister F, Vonbrunn E, Ries T, et al. Complement Activation in Kidneys of Patients With COVID-19. *Front Immunol.* 2021;11(5):594–602.
- 41 Macor P, Durigutto P, Mangogna A, et al. Multi-organ complement deposition in COVID-19 patients. *medRxiv Prepr Serv Heal Sci.* 2021;9(4):725–35.
- 42 Dudoignon E, Moreno N, Deniau B, et al. Activation of the renin-angiotensin-aldosterone system is associated with Acute Kidney Injury in COVID-19. *Anaesth Crit Care Pain Med.* 2020;39(4):453–5.
- 43 Cohen J, Hanff T, William P, et al. Continuation versus discontinuation of renin–angiotensin system inhibitors in patients admitted to hospital with COVID-19: a prospective, randomised, open-label trial. *Lancet Respir Med.* 2021;9(3):275–84.
- 44 Sharma P, Uppal N, Wanchoo R, et al. COVID-19–Associated Kidney Injury: A Case Series of Kidney Biopsy Findings. *J Am Soc Nephrol.* 2020;31(9):1948–58.
- 45 Remmelink M, Mendonça R, D’Haene N, et al. Unspecific post-mortem

- findings despite multiorgan viral spread in COVID-19 patients. *Crit Care*. 2020;24(1):495–9.
- 46 Santoriello D, Khairallah P, Bomback A, et al. Postmortem Kidney Pathology Findings in Patients with COVID-19. *J Am Soc Nephrol*. 2020;31(9):2158–67.
- 47 Su H, Yang M, Wan C, et al. Renal histopathological analysis of 26 postmortem findings of patients with COVID-19 in China. *Kidney Int*. 2020;98(1):219–27.
- 48 Bradley B, Maioli H, Johnston R, et al. Histopathology and ultrastructural findings of fatal COVID-19 infections in Washington State: a case series. *Lancet*. 2020;396(10247):320–32.
- 49 Braun F, Lütgehetmann M, Pfefferle S, et al. SARS-CoV-2 renal tropism associates with acute kidney injury. *Lancet*. 2020;396(10251):597–8.
- 50 Puelles V, Lütgehetmann M, Lindenmeyer M, et al. Multiorgan and Renal Tropism of SARS-CoV-2. *N Engl J Med*. 2020;383(6):590–2.
- 51 Wölfel R, Corman V, Guggemos W, et al. Virological assessment of hospitalized patients with COVID-2019. *Nature*. 2020;581(7809):465–9.
- 52 Yao H, Song Y, Chen Y, et al. Molecular Architecture of the SARS-CoV-2 Virus. *Cell*. 2020;183(3):730–8.
- 53 Kudose S, Batal I, Santoriello D, et al. Kidney Biopsy Findings in Patients with COVID-19. *J Am Soc Nephrol*. 2020;31(9):1959–68.
- 54 Stang M, Desenclos J, Flamant M, et al. The Good Treatment, the Bad Virus, and the Ugly Inflammation: Pathophysiology of Kidney Involvement During COVID-19. *Front Physiol*. 2021;12(6):209–12.
- 55 Kaye A, Okeagu C, Tortorich G, et al. COVID-19 impact on the renal system: Pathophysiology and clinical outcomes. *Best Pract Res Clin Anaesthesiol*. 2021;35(3):449–59.
- 56 Smarz I, Grywalska E, Morawska I, et al. Pathophysiology and Clinical Manifestations of COVID-19-Related Acute Kidney Injury—The Current State of Knowledge and Future Perspectives. *Int J Mol Sci*. 2021;22(13):70–82.
- 57 Varga Z, Flammer A, Steiger P, et al. Endothelial cell infection and endotheliitis in COVID-19. *Lancet*. 2020;395(10234):1417–9.

- 58 Goshua G, Pine A, Meizlish M, et al. Endotheliopathy in COVID-19-associated coagulopathy: evidence from a single-centre, cross-sectional study. *Lancet Haematol.* 2020;7(8):575–82.
- 59 Spadaro S, Fogagnolo A, Campo G, et al. Markers of endothelial and epithelial pulmonary injury in mechanically ventilated COVID-19 ICU patients. *Crit Care.* 2021;25(1):1–9.
- 60 Vassiliou A, Keskinidou C, Jahaj E, et al. ICU Admission Levels of Endothelial Biomarkers as Predictors of Mortality in Critically Ill COVID-19 Patients. *Cells.* 2021;10(1):125–32.
- 61 Escher R, Breakey N, Lämmle B. Severe COVID-19 infection associated with endothelial activation. *Thromb Res.* 2020;190(8):62–9.
- 62 Connors J, Levy J. COVID-19 and its implications for thrombosis and anticoagulation. *Blood.* 2020;135(23):20–33.
- 63 Leisman D, Deutschman C, Legrand M. Facing COVID-19 in the ICU: vascular dysfunction, thrombosis, and dysregulated inflammation. *Intensive Care Med.* 2020;46(6):1105–8.
- 64 Zhang S, Liu Y, Wang X, et al. SARS-CoV-2 binds platelet ACE2 to enhance thrombosis in COVID-19. *J Hematol Oncol.* el 4 de septiembre de 2020;13(1):1–22.
- 65 Kanth B, Denorme F, Middleton E, et al. Platelet gene expression and function in patients with COVID-19. *Blood.* 2020;136(11):1317–29.
- 66 Hottz E, Azevedo I, Palhinha L, et al. Platelet activation and platelet-monocyte aggregate formation trigger tissue factor expression in patients with severe COVID-19. *Blood.* 2020;136(11):1330–41.
- 67 Taha M, Sano D, Hanoudi S, et al. Platelets and renal failure in the SARS-CoV-2 syndrome. *Platelets.* 2021;32(1):130–7.
- 68 Nicolai L, Leunig A, Brambs S, et al. Immunothrombotic dysregulation in COVID-19 pneumonia is associated with respiratory failure and coagulopathy. *Circulation.* 2020;142(12):1176–89.
- 69 Zuo Y, Estes S, Ali R, et al. Prothrombotic autoantibodies in serum from patients hospitalized with COVID-19. *Sci Transl Med.* 2020;12(570):3876–9.
- 70 Shi H, Zuo Y, Navaz S, et al. Endothelial cell-activating antibodies in COVID-19. *medRxiv Prepr Serv Heal Sci.* 2021;5(2):728–32.

- 71 Fox S, Lameira F, Rinker E, et al. Cardiac Endotheliitis and Multisystem Inflammatory Syndrome After COVID-19. *Ann Intern Med.* 2020;173(12):1025–7.
- 72 Chen X, Yu C, Jing H, et al. COVID-19 associated thromboinflammation of renal capillary: Potential mechanisms and treatment. *Am J Transl Res.* 2021;12(12):7640–56.
- 73 Cugno M, Meroni P, Gualtierotti R, et al. Complement activation in patients with COVID-19: A novel therapeutic target. *J Allergy Clin Immunol.* 2020;146(1):215–7.
- 74 Perico L, Benigni A, Casiraghi F, et al. Immunity, endothelial injury and complement-induced coagulopathy in COVID-19. *Nat Rev Nephrol.* 2021;17(1):46–64.
- 75 Vinayagam S, Sattu K. SARS-CoV-2 and coagulation disorders in different organs. *Life Sci.* 2020;260(8):1184–9.
- 76 Castellano G, Franzin R, Sallustio F, et al. Complement component C5a induces aberrant epigenetic modifications in renal tubular epithelial cells accelerating senescence by Wnt4/ $\beta$ catenin signaling after ischemia/reperfusion injury. *Aging.* 2019;11(13):4382–9.
- 77 Guglielmetti G, Quaglia M, Sainaghi P, et al. “War to the knife” against thromboinflammation to protect endothelial function of COVID-19 patients. *Crit Care.* 2020;24(1):365–9.
- 78 Olganier D, Farahani E, Thyrssted J, et al. SARS-CoV2-mediated suppression of NRF2-signaling reveals potent antiviral and anti-inflammatory activity of 4-octyl-itaconate and dimethyl fumarate. *Nat Commun.* 2020;11(1):4938–42.
- 79 Mathew D, Giles J, Baxter A, et al. Deep immune profiling of COVID-19 patients reveals distinct immunotypes with therapeutic implications. *Science.* 2020;369(6508):165–72.
- 80 Halpert G, Shoenfeld Y. SARS-CoV-2, the autoimmune virus. *Autoimmun Rev.* 2020;19(12):1026–31.
- 81 Arvin A, Fink K, Schmid M, et al. A perspective on potential antibody-dependent enhancement of SARS-CoV-2. *Nature.* 2020;584(7821):353–63.
- 82 McMillan P, Uhal B. COVID-19-A theory of autoimmunity to ACE-2. *MOJ*

- Immunol. 2020;7(1):17–9.
- 83 Casciola L, Thiemann D, Andrade F, et al. IgM autoantibodies recognizing ACE2 are associated with severe COVID-19. *medRxiv Prepr Serv Heal Sci.* 2020;12(6):1664–72.
- 84 Fajgenbaum D, June C. Cytokine Storm. *N Engl J Med.* 2020;383(23):2255–73.
- 85 Xia P, Wen Y, Duan Y, et al. Clinicopathological Features and Outcomes of Acute Kidney Injury in Critically Ill COVID-19 with Prolonged Disease Course: A Retrospective Cohort. *J Am Soc Nephrol.* 2020;31(9):2205–21.
- 86 Villa G, Romagnoli S, Rosa S, et al. Blood purification therapy with a hemodiafilter featuring enhanced adsorptive properties for cytokine removal in patients presenting COVID-19: A pilot study. *Crit Care.* 2020;24(1):1–13.
- 87 Lynch M, Tang J. COVID-19 and Kidney Injury. *R I Med J (2013).* 2020;103(8):24–8.
- 88 Taverna G, Di Francesco S, Borroni E, et al. The kidney, COVID-19, and the chemokine network: an intriguing trio. *Int Urol Nephrol.* 2021;53(1):97–104.
- 89 Bülow S, Luther T, Berglund M, et al. Increased levels of plasma cytokines and correlations to organ failure and 30-day mortality in critically ill Covid-19 patients. *Cytokine.* 2021;138(2021):155–9.
- 90 Aleebrahim E, Reyhanian A, Saberianpour S, et al. Acute kidney injury in COVID-19; A review on current knowledge. *J Nephropathol.* 2020;9(4):31–6.
- 91 Leisman D, Ronner L, Pinotti R, et al. Cytokine elevation in severe and critical COVID-19: a rapid systematic review, meta-analysis, and comparison with other inflammatory syndromes. *Lancet Respir Med.* 2020;8(12):1233–44.
- 92 Ahmadian E, Hosseiniyan S, Razi S, et al. Covid-19 and kidney injury: Pathophysiology and molecular mechanisms. *Rev Med Virol.* 2021;31(3):1–13.
- 93 Dargelos M, Couturier A, Ferlicot S, et al. Severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 indirectly damages kidney structures. *Clin Kidney J.* 2020;13(6):1101–4.
- 94 Pan X, Xu D, Zhang 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. *Intensive Care Med.* 2020;46(6):1114–6.
- 95 Hoffmann M, Kleine H, Schroeder S, et al. SARS-CoV-2 Cell Entry Depends on ACE2 and TMPRSS2 and Is Blocked by a Clinically Proven Protease Inhibitor. *Cell.* 2020;181(2):271–80.
- 96 Hikmet F, Méar L, Edvinsson Å, et al. The protein expression profile of ACE2 in human tissues. *Mol Syst Biol.* 2020;16(7):96–110.
- 97 Groß S, Jahn C, Cushman S, et al. SARS-CoV-2 receptor ACE2-dependent implications on the cardiovascular system: From basic science to clinical implications. *J Mol Cell Cardiol.* 2020;144(9):47–53.
- 98 Davidson A, Wysocki J, Battle D. Interaction of SARS-CoV-2 and Other Coronavirus With ACE (Angiotensin-Converting Enzyme)-2 as Their Main Receptor. *Hypertension.* 2020;76(5):1339–49.
- 99 Henry B, Benoit J, Berger B, et al. Coronavirus disease 2019 is associated with low circulating plasma levels of angiotensin 1 and angiotensin 1,7. *J Med Virol.* 2021;93(2):678–80.
- 100 Zoufaly A, Poglitsch M, Aberle J, et al. Human recombinant soluble ACE2 in severe COVID-19. *Lancet Respir Med.* 2020;8(11):1154–8.
- 101 Serfozo P, Wysocki J, Gulua G, et al. Ang II (Angiotensin II) Conversion to Angiotensin-(1-7) in the Circulation Is POP (Prolyl oligopeptidase)-Dependent and ACE2 (Angiotensin-Converting Enzyme 2)-Independent. *Hypertension.* 2020;75(1):173–82.
- 102 Hall A, Busse L, Ostermann M. Angiotensin in Critical Care. *Crit Care.* 2018;22(1):1–6.
- 103 Legrand M, Bokoch M. The Yin and Yang of the renin–angiotensin–aldosterone system in acute kidney injury. *Am J Respir Crit Care Med.* 2021;203(9):1053–5.
- 104 Liu X, Long C, Xiong Q, et al. Association of angiotensin converting enzyme inhibitors and angiotensin II receptor blockers with risk of COVID-19, inflammation level, severity, and death in patients with COVID-19: A rapid systematic review and meta-analysis. *Clin Cardiol.* 2020;6(5):234–42.
- 105 Lopes R, Macedo A, Barros P, et al. Continuing versus suspending angiotensin-converting enzyme inhibitors and angiotensin receptor blockers: Impact on adverse outcomes in hospitalized patients with severe acute

- respiratory syndrome coronavirus 2 (SARS-CoV-2). *Am Heart J.* 2020;226(9):49–59.
- 106 Gabarre P, Dumas G, Dupont T, et al. Acute kidney injury in critically ill patients with COVID-19. *Intensive Care Med.* 2020;46(7):1339–48.
- 107 Armaly Z, Kinaneh S, Skorecki K. Renal Manifestations of Covid-19: Physiology and Pathophysiology. *J Clin Med.* 2021;10(6):12–6.
- 108 Zheng X, Zhao Y, Yang L. Acute Kidney Injury in COVID-19: The Chinese Experience. *Semin Nephrol.* 2020;40(5):430–42.
- 109 Ertuğlu L, Kanbay A, Afşar B, et al. COVID-19 and acute kidney injury. *Tuberk Toraks.* 2020;68(4):407–18.
- 110 Brienza N, Puntillo F, Romagnoli S, et al. Acute Kidney Injury in Coronavirus Disease 2019 Infected Patients: A Meta-Analytic Study. *Blood Purif.* 2021;50(1):35–41.
- 111 Tetlow S, Segiet A, O’Sullivan R, et al. ACE inhibitors, angiotensin receptor blockers and endothelial injury in COVID-19. *J Intern Med.* 2021;289(5):688–99.
- 112 Saleki K, Yaribash S, Banazadeh M, et al. Interferon therapy in patients with SARS, MERS, and COVID-19: A systematic review and meta-analysis of clinical studies. *Eur J Pharmacol.* 2021;5(906):174–9.
- 113 Beckerman P, Bi-Karchin J, Park ASD, et al. Transgenic expression of human APOL1 risk variants in podocytes induces kidney disease in mice. *Nat Med.* 2017;23(4):429–38.
- 114 Han X, Ye Q. Kidney involvement in COVID-19 and its treatments. *J Med Virol.* 2021;93(3):1387–95.
- 115 Ronco C, Reis T, De Rosa S. Coronavirus Epidemic and Extracorporeal Therapies in Intensive Care: *si vis pacem para bellum*. *Blood Purif.* 2020;49(3):255–8.
- 116 Gagliardi I, Patella G, Michael A, et al. COVID-19 and the Kidney: From Epidemiology to Clinical Practice. *J Clin Med.* 2020;9(8):25–54.
- 117 Ramirez JC, Gaytan JE, Xolalpa P, et al. Prolonged Intermittent Renal Replacement Therapy for Acute Kidney Injury in COVID-19 Patients with Acute Respiratory Distress Syndrome. *Blood Purif.* 2021;50(3):355–63.
- 118 Alharthy A, Faqihi F, Memish Z, et al. Continuous renal replacement

- therapy with the addition of CytoSorb cartridge in critically ill patients with COVID-19 plus acute kidney injury: A case-series. *Artif Organs*. 2021;45(5):101–12.
- 119 Ferlicot S, Jamme M, Gaillard F, et al. The spectrum of kidney biopsies in hospitalized patients with COVID-19, acute kidney injury and/or proteinuria. *Nephrol Dial Transplant*. 2021;36(7):1253–62.
- 120 Sourial M, Sourial M, Dalsan R, 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. *Am J Kidney Dis*. 2020;76(3):401–6.
- 121 Rodríguez J, Vásquez E, Herrera L, et al. Peritoneal Dialysis Is an Option for Acute Kidney Injury Management in Patients with COVID-19. *Blood Purif*. 2021;50(3):283–9.
- 122 Chionh C, Finkelstein F, Ronco C. Peritoneal dialysis for acute kidney injury: Equations for dosing in pandemics, disasters, and beyond. *Perit Dial Int*. 2021;41(3):307–12.
- 123 Yiğenoğlu T, Ulas T, Dal MS, et al. Extracorporeal blood purification treatment options for COVID-19: The role of immunoadsorption. *Transfus Apher Sci*. 2020;59(4):1028–32.
- 124 Yang X, Tian S, Guo H. Acute kidney injury and renal replacement therapy in COVID-19 patients: A systematic review and meta-analysis. *Int Immunopharmacol*. 2021;90(1):107–22.
- 125 Cunha L, Perazzio S, Azzi J, et al. Remodeling of the Immune Response With Aging: Immunosenescence and Its Potential Impact on COVID-19 Immune Response. *Front Immunol*. 2020;11(8):1748–52.
- 126 Wang D, Hu B, Hu C, et al. Clinical Characteristics of 138 Hospitalized Patients With 2019 Novel Coronavirus–Infected Pneumonia in Wuhan, China. *JAMA*. 2020;323(11):1061–9.
- 127 South A, Tomlinson L, Edmonston D, et al. Controversies of renin–angiotensin system inhibition during the COVID-19 pandemic. *Nat Rev Nephrol*. 2020;16(6):305–7.
- 128 Ronco C, Reis T, De Rosa S. Coronavirus Epidemic and Extracorporeal Therapies in Intensive Care: si vis pacem para bellum. *Blood Purif*.

2020;49(3):255–8.

- 129 Ankawi G, Fan W, Pomarè D, et al. A New Series of Sorbent Devices for Multiple Clinical Purposes: Current Evidence and Future Directions. *Blood Purif.* marzo de 2019;47(1–3):94–100.
- 130 Alberici F, Barba E, Manenti C, et al. Gestione del paziente in dialisi e con trapianto di rene in corso di infezione da coronavirus Covid-19. *Soc Ital di Nefrol.* 2020;2(2):1–6.
- 131 U.S. FDA Grants CytoSorb® Emergency Use Authorization for Use in Patients with COVID-19 Infection.
- 132 Gu Y, Zhang M, Cen H, et al. Quercetin as a potential treatment for COVID-19-induced acute kidney injury: Based on network pharmacology and molecular docking study. *PLoS One.* 2021;16(1):245–9.
- 133 Chen Q, Ding F, Zhang S, et al. Sequential Therapy of Acute Kidney Injury with a DNA Nanodevice. *Nano Lett.* 2021;21(10):4394–402.

## **6.1 GLOSARIO**

ECA2: enzima convertidora de angiotensina 2

FRA: fracaso renal agudo

SDRA: síndrome de dificultad respiratoria aguda

COVID-19: nueva enfermedad del virus de la corona de 2019

MERS: síndrome respiratorio de Oriente Medio

MERS-CoV: síndrome respiratorio de Oriente Medio por coronavirus

SARS: síndrome respiratorio agudo severo

SARS-CoV: síndrome respiratorio agudo severo por coronavirus

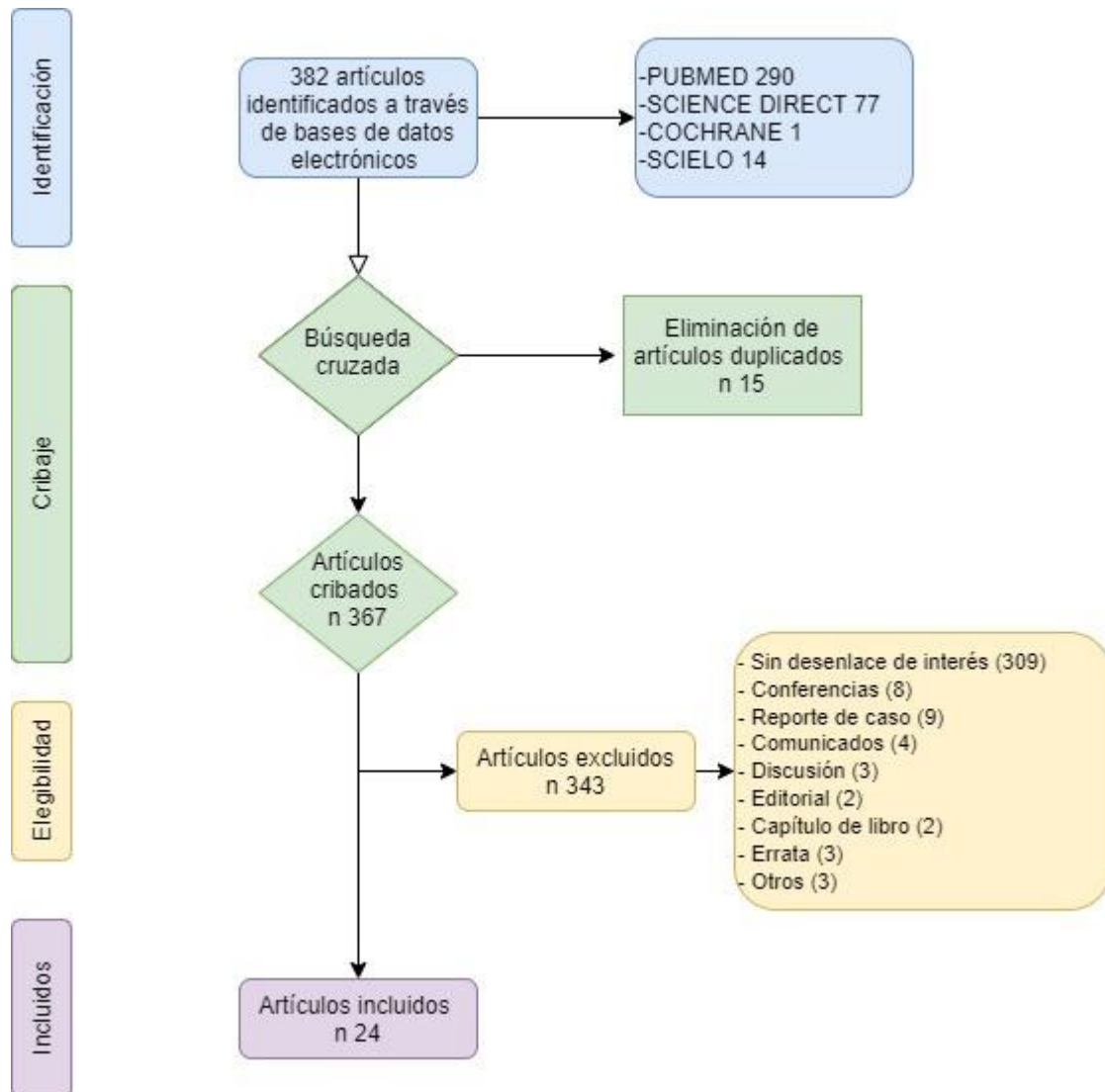
SARS-CoV-2: Síndrome respiratorio agudo severo por coronavirus 2

TNF-a: factor de necrosis tumoral alfa

## CAPÍTULO VII

### 7 ANEXOS

Anexo N° 1. Esquema de los artículos identificados en la búsqueda exhaustiva en base de datos.



## CAPITULO VIII

### 8 Financiamiento

Este trabajo fue autofinanciado.

#### 8.1 Aspectos éticos

No se tiene conflictos de interés.

#### 8.2 Recursos humanos

**Autor:** Evelin Estefanía Tapia Álvarez

**Directora:** Dr. Octavio Jose Salgado Ordoñez

**Asesor metodológico:** Dra. Lizette Espinosa Martín

#### 8.3 Cronograma de trabajo

Actividades \ Tiempo	Julio	Agosto	Septiembre
Aprobación del tema	X		
Elaboración del protocolo	X		
Recopilación de los artículos científicos	X	X	
Análisis crítico		X	
Elaboración del informe final		X	X
Sustentación			X

## pares revisores

---

### INFORME DE ORIGINALIDAD

---

**7** %

INDICE DE SIMILITUD

**2** %

FUENTES DE INTERNET

**1** %

PUBLICACIONES

**5** %

TRABAJOS DEL  
ESTUDIANTE

---

### FUENTES PRIMARIAS

---

**1**

**Submitted to Universidad Catolica De Cuenca**

Trabajo del estudiante

**5** %

**2**

**revistanefrologia.org**

Fuente de Internet

**1** %

**3**

**www.elsevier.es**

Fuente de Internet

**1** %

---

Excluir citas

Activo

Excluir coincidencias < 1%

Excluir bibliografía

Activo

## **AUTORIZACIÓN DE PUBLICACIÓN EN EL REPOSITORIO INSTITUCIONAL**

Yo, **EVELIN ESTEFANIA TAPIA ALVAREZ**, portador(a) de la cédula de ciudadanía **No.0603876293**. En calidad de autor/a y titular de los derechos patrimoniales del trabajo de titulación **“FISIOPATOLOGIA Y TRATAMIENTO DE FRACASO RENAL AGUDO POR COVID-9”** de conformidad a lo establecido en el artículo 114 del Código Orgánico de la Economía Social de los Conocimientos, Creatividad e Innovación, reconozco a favor de la Universidad Católica de Cuenca una licencia gratuita, intransferible y no exclusiva para el uso no comercial de la obra, con fines estrictamente académicos. Así mismo, autorizo a la Universidad para que realice la publicación de este trabajo de titulación en el Repositorio Institucional de conformidad a lo dispuesto en el artículo 144 de la Ley Orgánica de Educación Superior.

Cuenca, 22 de octubre del 2021



---

**Evelin Estefania Tapia Alvarez**  
**C.I.0603876293**