

Infección por SARS-CoV-2. Una visión práctica

Juan A. Martín Navarro, Roberto Alcázar Arroyo

Servicio de Nefrología. Hospital Universitario Infanta Leonor. Madrid

NefroPlus 2020;12(2):1-19

© 2020 Sociedad Española de Nefrología. Servicios de edición de Elsevier España S.L.U.

RESUMEN

La pandemia de covid-19 causada por el coronavirus del síndrome respiratorio agudo grave de tipo 2 (SARS-CoV-2) ha modificado, en menos de 1 año, nuestra forma de vida tanto personal como profesional. En esta revisión se resumen la epidemiología y la etiopatogenia de esta infección viral, y se hace especial hincapié en los múltiples mecanismos citopáticos, proinflamatorios, apoptóticos y protrombóticos que se ponen en marcha como consecuencia de la infección viral, y que justifican la diversidad de síntomas que produce la covid-19 en las distintas fases desde la infección. Se describen las distintas opciones terapéuticas utilizadas hasta la fecha para el tratamiento de la infección grave sintomática. Se detalla igualmente la afectación renal que ocasiona la covid-19, tanto directa como funcional, o como consecuencia del síndrome de liberación de citocinas que aparece en fases avanzadas de la infestación viral. Por último, se describen las peculiaridades de la infección por SARS-CoV-2 en pacientes en tratamiento renal sustitutorio, las evidencias que sugieren una respuesta inmunológica inadecuada e inferior a la de la población general, y las teóricas implicaciones de mayor riesgo de reinfección o menor eficacia de las vacunas.

Palabras clave: Covid-19. SARS-CoV-2. Coronavirus. Inmunidad. Síndrome de liberación de citocinas.

INTRODUCCIÓN

En diciembre de 2019, una nueva infección, causada por un coronavirus, debutó en China y se expandió con rapidez y agresividad por el resto del mundo con unas consecuencias que han afectado a nuestra forma de vida. En menos de 1 año, la pandemia ha afectado a más de 100 millones de personas y son más de 2 millones los fallecidos directamente por esta enfermedad.

El cronograma ha resultado devastador. El 31 de diciembre de 2019, el gobierno chino informó de 27 casos de neumonía de causa desconocida cuyo origen se sitúa en el mercado mayorista de mariscos de Huanan, en Wuhan, que se cerró al día siguiente. El 7 de enero de 2020 se identificó el agente causal como un coronavirus que se bautizó como 2019-nCoV (2019-novel coronavirus o nuevo coronavirus de 2019). El 20 de enero de 2020 se confirmó la transmisión de persona a persona y el 30 de enero de 2020 las OMS declaró la Emergencia de Salud Pública de Importancia Internacional.

El agente causal pertenece a la familia de los *Coronaviridae*, género *Coronavirus*, un virus zoonótico del cual se conocen 30 serotipos. Algunos de ellos provocan infecciones catarrales respiratorias (229E, NL63, OC43 o HKU1) y otros, cuadros más graves (SARS y MERS-CoV). La primera epidemia data del año 2002, en Guandong, China, por SARS-CoV, y afectó a 8.096 personas, con 774 fallecidos. Un índice de letalidad del 9,6-11% y un índice de reproducción R0 (número medio de contagios causados por una misma persona) de 3,0. La segunda epidemia fue en el año 2012, en Arabia Saudí, con una afectación de 2.494 personas y un índice de letalidad e índice R0 del 34,4 y el 0,3-0,8%, respectivamente¹. El coronavirus de la actual pandemia es el segundo identificado, por lo que se ha denominado SARS-CoV-2, y la enfermedad que provoca y que debutó en 2019 es la enfermedad por SARS-CoV-2 (en inglés, COVID-19). En las 3, el reservorio animal es el murciélago, mientras que el reservorio intermedio fue la gineta y el camello en los 2 primeros casos, y el pangolín en el tercero. Su índice de letalidad es muy variable (en torno al 3,4%) y el índice R0 varía entre 2,0 y 3,8.

La estructura viral se resume en la figura 1.

EPIDEMIOLOGÍA

La transmisión se realiza por vía respiratoria, a través de gotas de saliva mayores de 5 μ que permanecen en el aire hasta una distancia de 2 m y que pueden entrar en contacto con manos y fómites, y penetrar a través de las mucosas de ojos, nariz y boca, con un periodo de incubación de 2-11 días (media de 5 días).

Correspondencia: Juan A. Martín Navarro

Servicio de Nefrología.

Hospital Universitario Infanta Leonor.

Avenida Gran Vía del Este, 80. 28031 Madrid.

juanmartinnav@hotmail.com

Revisión por expertos bajo la responsabilidad de la Sociedad Española de Nefrología.

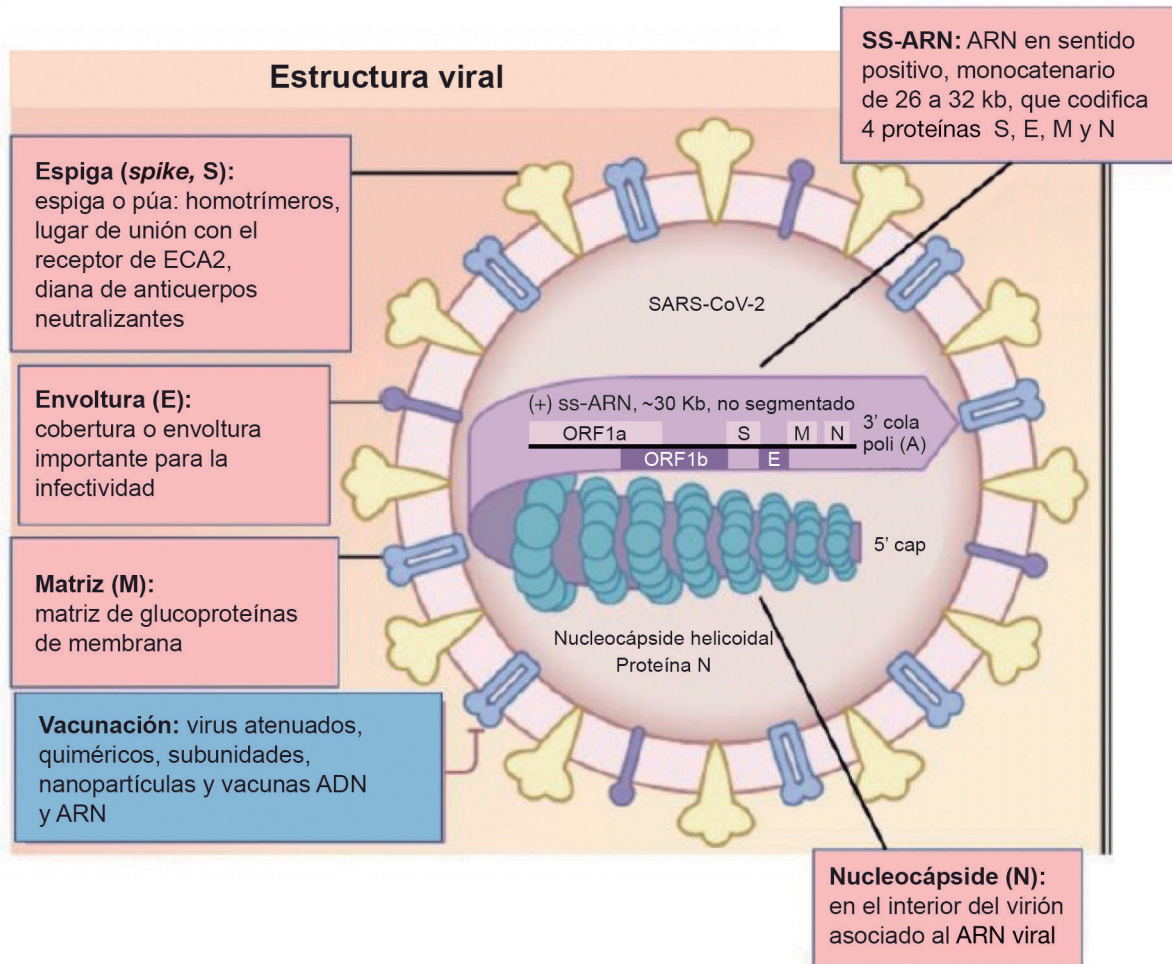


Figura 1. Estructura del SARS-CoV-2. El virus posee un ARN monocatenario lineal, en sentido positivo, pleomórfico y envuelto de 80-200 nm que codifica 4 proteínas: la de la nucleocápside (N), la de la matriz de glucoproteínas de membrana (M), la de la envoltura (E) y la de las espigas (*spikes*, S), homotrímeros que son el lugar de unión del virus con el receptor de membrana ECA2 o enzima convertidora de la angiotensina 2. La secuencia comprendida entre el codón de inicio (AUG) de la traducción y el codón de terminación se conoce como ORF (*open reading frame* o marco abierto de lectura). ORF se traduce para producir 2 grandes poliproteínas: PP1A y PP1B, las cuales, mediante proteólisis, se rompen en 16 proteínas de menor tamaño no estructurales (nsps): PLPro, 3CLPRO, RdRp, Hel, ExoN, nsp1, 2, 3, 4a, 4b, 5, 6, etc.) y que interactuarán con el complejo ARN-replicasa-transcriptasa en el retículo endoplásmico rugoso de la región perinuclear para formar una cadena de ARN en sentido negativo (modificado de Oberfeld et al.²).

También se ha demostrado su transmisión por aerosoles^{3,4}, lo que resulta importante, ya que la semivida media es de 2,7 horas. En superficies, el tiempo de transmisión es más variable, desde 4 horas en el cobre hasta 72 horas en el plástico. El virus sobrevive más cuanto mayor es la humedad ambiente⁵ y se inactiva con etanol al 62-71%, hipoclorito de sodio al 0,1-0,5% y glutaraldehído al 2%. La carga viral es mayor en los casos más graves y se detecta con una mediana de 20 días en las personas curadas, y hasta el desenlace en los fallecidos.

PATOGENIA

La respuesta inmunológica innata se activa mediante el reconocimiento de patrones moleculares vinculados a patógenos (PAMP) y reconocibles como peligrosos para el huésped (DAMP). Una vez

detectados, ponen en marcha un mecanismo en que, por una parte, se estimula la formación del factor NFκB, que se transloca al núcleo e induce la síntesis de citocinas inflamatorias y, por la otra, la transcripción de interferón (IFN) de tipo I y de su transductor de señal JAK-STAT, principal mecanismo efector contra infecciones víricas⁶. El SARS-CoV-2 posee la capacidad de interferir en esta respuesta mediante la acción de sus proteínas estructurales y no estructurales con los mecanismos intracelulares, lo que le permite multiplicar su capacidad de replicación⁷. Además, actúa como un superantígeno, que perpetúa la presentación antigénica, desbordando y desequilibrando la respuesta inmunológica, y desregulando los linfocitos T cooperadores⁸.

El retraso en la producción de IFN aumentaría el daño citopático, la cantidad de PAMP y DAMP captados por los receptores tipo

toll (RTL), mayor quimiotaxis en las células epiteliales alveolares y reclutamiento de monocitos en el pulmón, que se diferenciarán a macrófagos por la activación de la vía JAK-STAT y posteriormente por la acción de linfocitos citolíticos naturales y linfocitos T citotóxicos con mayor producción de factor estimulante de colonias de granulocitos y macrófagos (GM-CSF), factor de necrosis tumoral (TNF), IFN y fosfolípidos oxidados que se acumulan en el pulmón. El virus accede al citoplasma de los macrófagos, activa el inflammasoma y da lugar a la secreción de interleucinas, lo que provoca un síndrome de hiperinflamación⁹. El desarrollo del daño se resume en la figura 2.

Para penetrar en el neumocito, la proteasa de tipo serina 2 (TMPRSS2) del SARS-CoV-2 rompe la proteína S y permite la interacción con el receptor de membrana de la enzima convertidora de la angiotensina 2 (ECA2), que determinará la fusión viral con la membrana celular. Este receptor, presente fundamentalmente en el riñón, los pulmones y el corazón, resulta esencial para que la ECA2 transforme la angiotensina I (Ang I) en angiotensina 1-9 y la angiotensina II (Ang II) en Ang 1-7. Los productos finales, con efectos vasodilatadores, antifibróticos, antiinflamatorios y natriuréticos, protegen al vaso. En modelos animales, la ausencia de ECA2 provoca daño pulmonar en el

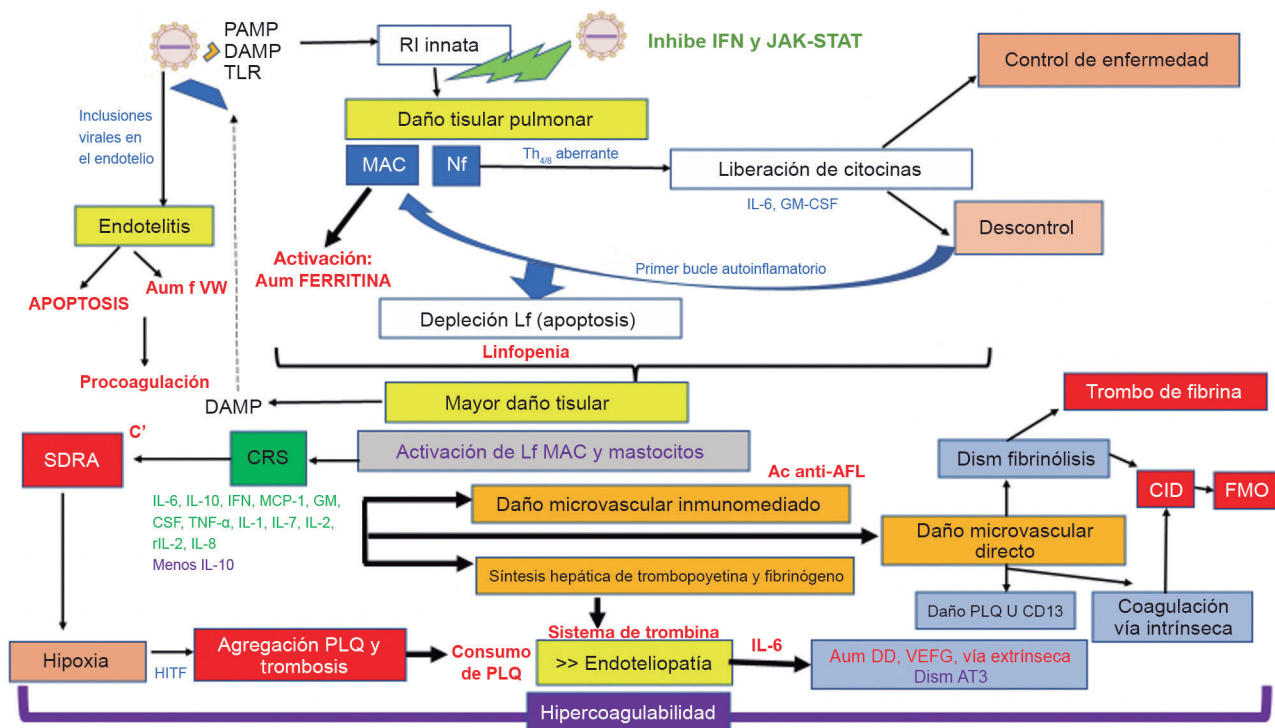


Figura 2. La invasión directa del virus en el endotelio producirá una endotelitis con aumento (Aum) de apoptosis y del factor von Willebrand (f VW), y un efecto procoagulante. Simultáneamente, la activación de los mecanismos iniciadores de la respuesta inmunológica innata (receptores tipo *toll* [TLR], patrones moleculares asociados al daño [DAMP] y patrones moleculares asociados a patógenos [PAMP]) provocará un daño citopático en el pulmón, aumentado por la inhibición de la vía del interferón (IFN) y del transductor de la cinasa-señal de Jano y activador de la transcripción (JAK-STAT).

En una primera fase, la activación de los macrófagos (MAC) (con el aumento de sus productos intermedios, como la ferritina) y de los neutrófilos (Nf) pondrá en marcha una respuesta inmune (RI) aberrante con un desequilibrio entre Th y Tc, y la liberación de citocinas inflamatorias. Si el organismo es capaz de controlar la replicación viral y el daño, la enfermedad se controlará. Si no, se cebará un mecanismo autoinflamatorio con aumento de apoptosis y la consiguiente linfopenia. El mayor daño tisular conllevará la activación de linfocitos (Lf), MAC y mastocitos, que dará lugar a la tormenta de citocinas (CRS), con liberación masiva de citocinas y daño vascular inmunomediado (con la posibilidad de síntesis de anticuerpos antifosfolípidos y daño microvascular directo con 3 consecuencias: disminución de la fibrinólisis y formación de un trombo de fibrina, daño plaquetario por medio de la unión con el receptor CD13 y estimulación de la vía intrínseca de la coagulación). La vía final de las 3 es la coagulación intravascular diseminada [CID] y el fracaso multiorgánico [FMO]). Asimismo, la síntesis hepática de trombotopoyetina y fibrinógeno inducirá la síntesis de trombina y un mayor grado de endotelopatía. La acción de la IL-6 redundará en un aumento de la vía extrínseca de la coagulación, aumento secundario de dímero D y de factor de crecimiento del endotelio vascular (VEFG) y disminución (Dism) de antitrombina III (AT3). La CRS activará el complemento al inducir un síndrome de dificultad respiratoria aguda (SDRA) que provocará hipoxia. Esta, por medio del factor de transcripción inducible por hipoxia (HITF), promocionará la agregación plaquetaria y la trombosis con consumo de plaquetas. El mecanismo global es procoagulante.

síndrome de dificultad respiratoria aguda (SDRA) y la sobreexpresión de ECA2 protege frente a este.

En cambio, la ECA, que transforma la Ang I en Ang II, favorece la generación de péptidos vasoconstrictores, proinflamatorios y retenedores de sodio, que se relacionan con hipertensión arterial (HTA). El nivel de Ang II, muy aumentado en casos graves, se ha correlacionado con la carga viral de SARS-CoV-2 y el daño pulmonar. Este desequilibrio del sistema renina-angiotensina-aldosterona (RAA) podría estar en relación con la inhibición de la ECA2 por el virus. Este mismo efecto ya fue observado en el brote producido por SARS en 2003. Por ello se ha discutido la idoneidad de retirar los inhibidores de la enzima convertidora de la angiotensina (IECA) y los antagonistas de los receptores de la angiotensina II (ARA-II) en estos pacientes. Algunos estudios observan un efecto vasculoprotector en ellos¹⁰⁻¹⁵. En el momento de escribir esta revisión, no hay datos que justifiquen su retirada, por lo que las principales sociedades científicas recomiendan mantenerlos en casos en que su uso sea indispensable: insuficiencia cardiaca, cardiopatía isquémica o síndrome nefrótico.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

La enfermedad evoluciona en 3 fases (fig. 3).

La primera fase o fase de proliferación viral en las vías aéreas e intestino delgado comprende los 5 primeros días y cursa como un cuadro seudogripal, con fiebre, cefalea, tos seca, mialgias,

dolor de espalda, náuseas, molestias abdominales, algunas veces diarrea, anosmia, disgeusia, anorexia y cansancio. El paciente mantiene buenas oxigenaciones y analíticas normales. No se detectan infiltrados en las radiografías. Entre el 10 y el 15% de los pacientes progresa a una segunda fase neumónica. El virus se replica en los pulmones (fase 2A) y provoca una respuesta inflamatoria localizada con la aparición de infiltrados pulmonares (fase 2B) que originan disnea o insuficiencia respiratoria. La respuesta inflamatoria progresa en el 5% de pacientes, no se localiza el daño y aparece una respuesta inflamatoria generalizada. A partir del décimo día se inicia una tormenta de citocinas que puede inducir distrés respiratorio, shock séptico e insuficiencia multiorgánica, que comprende coagulopatía por consumo, insuficiencia cardiorrespiratoria grave, insuficiencia renal, etcétera.

El virus no solo se replica en las vías respiratorias. También puede hacerlo a nivel renal, cardiaco, vascular y multiorgánico.

Paralelamente, la enfermedad desarrolla un estado protrombótico generalizado que puede provocar trombos en distintos territorios de forma progresiva conforme va transcurriendo el tiempo de evolución y se pasa de fase. Los eventos isquémicos se pueden prolongar en el tiempo, hasta meses tras el alta del paciente y su curación.

Su diseminación por vía vascular o nerviosa puede desencadenar manifestaciones clínicas en múltiples sistemas, lo que se resume en la tabla 1.

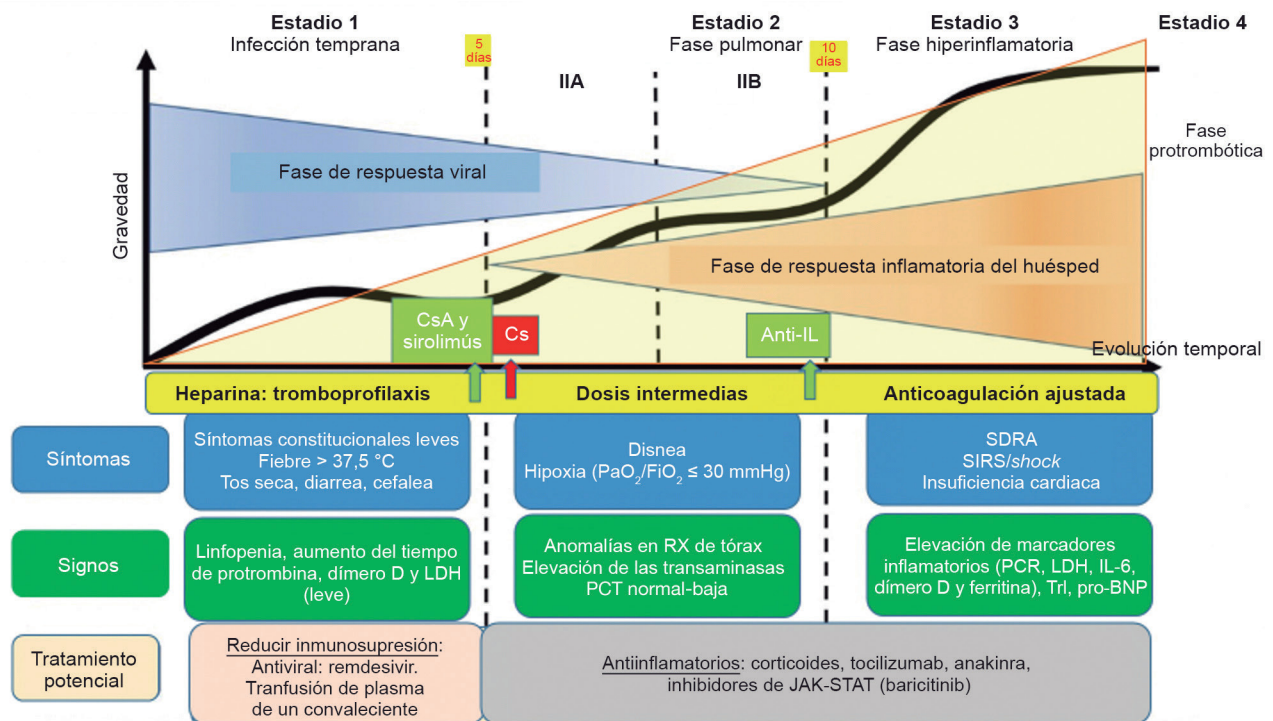


Figura 3. Fases clínicas y tratamiento indicado en cada una de ellas (modificado de Siddiqi et al.¹⁶).

BNP: péptido natriurético tipo B; Cs: corticoides; CsA: ciclosporina A; IL: interleucina; LDH: lactato-deshidrogenasa; PCT: procalcitonina; SDRA: síndrome de dificultad respiratoria aguda; SIRS: síndrome de respuesta inflamatoria sistémica; TnI: troponina I.

Tabla 1. Manifestaciones clínicas de la covid-19 por sistemas

Manifestaciones clínicas	
Pulmonares ¹⁷⁻¹⁹	<p>Infección respiratoria aguda con/sin insuficiencia respiratoria y/o neumonía bilateral periférica, principalmente intersticial, pero no descartable alveolar, que evoluciona a:</p> <ul style="list-style-type: none"> – Fenotipo L: mantiene la distensibilidad pulmonar, hipoxia «silenciosa» (sin agitación ni sensación de disnea). Infiltrados de extensión limitada, patrón de vidrio esmerilado por edema intersticial. Baja elasticidad pulmonar (alta distensibilidad) y baja respuesta a una presión elevada al final de la espiración (PEEP). Muchos pueden estabilizarse y otros pasar a un cuadro clínico más característico del SDRA típico, el fenotipo H – Fenotipo H: comienza a comportarse como un SDRA clásico, pierde la distensibilidad y acumula líquido. Hipoxia llamativa: agitación, tiraje respiratorio: Alta elasticidad pulmonar, baja distensibilidad y buena respuesta a una PEEP
Hematológicas ²⁰⁻³¹	<ul style="list-style-type: none"> – Embolias pulmonares – Trombosis venosa profunda en extremidades inferiores – Trombosis portal – Trombosis renal – Accidentes cerebrovasculares – Trombosis de aorta y grandes vasos – Infartos distales en extremidades superiores e inferiores – Síndrome de anticuerpos anticardiolipina – Microtrombos diseminados – Coagulopatías de tipo CID
Cardiológicas ³²⁻³⁴	<ul style="list-style-type: none"> – Miocarditis vírica aguda e ICC – Infección del miocardio sin producir miocarditis – Cardiopatía aguda en el 7-22% de los hospitalizados, el 20% de los pacientes en UCI y el 60% de los fallecidos. – ICC y/o <i>shock</i> cardiogénico en el 23% de los hospitalizados, el 52% de los fallecidos y el 12% de los que sobreviven – Arritmias en el 17% de los hospitalizados, el 44% de los pacientes en UCI y el 7% de los pacientes que no se encuentran en la UCI
Neurológicas ³⁵⁻³⁸	<p>Microaccidentes isquémicos transitorios de repetición, delirium, convulsiones, encefalitis, neuroinvasión del trigémino, nervio vago y nervios periféricos; ageusia, anosmia, síndrome de Guillain-Barré. Hay 3 categorías clínicas:</p> <ul style="list-style-type: none"> – Expresiones neurológicas de los síntomas de la enfermedad subyacente (dolor de cabeza, mareos, alteraciones del estado de conciencia, ataxia, manifestaciones epilépticas y accidente cerebrovascular) – Síntomas de origen neuroperiférico (hipogeusia, hiposmia y neuralgia) – Síntomas de daño del músculo esquelético, a menudo asociados con daño hepático y renal
Hepatopancreáticas ³⁹⁻⁴²	<ul style="list-style-type: none"> – Diarrea (20%) y elevación de enzimas pancreáticas – Elevación de transaminasas (principalmente, patrón citotóxico) – Enteritis abdominal, con neumatosis intestinal y colecistitis
Gastrointestinales ⁴³	Anorexia, diarrea, náuseas, vómitos y dolor abdominal
Psiquiátricas ^{44,45}	Depresión, trastorno de ansiedad e ideas suicidas, alucinaciones orgánicas (visuales y auditivas), trastornos del comportamiento, delirios de persecución, desorientación espaciotemporal, trastorno hipomaniaco y psicosis

(Continúa)

Tabla 1. Manifestaciones clínicas de la covid-19 por sistemas (cont.)

Manifestaciones clínicas	
Dermatológicas ^{46,47}	<ul style="list-style-type: none"> – Áreas de eritema acral con vesículas y pústulas (seudosabañones, histología de vasculitis leucocitoclástica): el 19% tardías y el 59% tras desaparición de las manifestaciones clínicas; se relacionan con un cuadro menos grave. Se justifican por un exceso de interferón – Erupciones vesiculosas (9%), precoces (15% antes del inicio del cuadro) – Lesiones urticariformes (19%) – Exantema maculopapular (47%) – Livedo o necrosis (6%)
Oftalmológicas ⁴⁸	Ojo seco, visión borrosa, sensación de cuerpo extraño y congestión conjuntival
Otorrinolaringológicas ^{49,50}	<ul style="list-style-type: none"> – Otolgia por alteración de la articulación temporomandibular – Parálisis facial periférica, sobre todo en niños
Pediátricas ⁵⁰⁻⁵²	<ul style="list-style-type: none"> – Posibilidad en fases tardías de manifestaciones clínicas atípicas, del tipo síndrome de Kawasaki y/o <i>shock</i> estreptocócico/estafilocócico con pocas manifestaciones clínicas respiratorias, con predominio de componente hemodinámico – Dolor abdominal que mimetiza abdomen agudo por ileocolitis inflamatoria y cuadro cutáneo mucoso (exantema urticariforme, lesiones eritematosas en diana y eritema palmar) con PCR covid (+) y/o Ac (+).
Urológicas ⁵³	Síndrome miccional

Ac: anticuerpos; CID: coagulación intravascular diseminada; ICC: insuficiencia cardiaca congestiva; PCR: *polymerase chain reaction* (reacción en cadena de la polimerasa); SDRA: síndrome de dificultad respiratoria aguda; UCI: unidad de cuidados intensivos.

Los pacientes de mayor riesgo son los mayores de 60 años, con enfermedad cardiovascular, HTA, diabetes mellitus, enfermedades pulmonares, cáncer, inmunodepresión y obesidad^{54,55}. La cuantificación del riesgo según los Centers for Disease Control (CDC)⁵⁶ se resume en las tablas 2 y 3.

SARS-COV-2 Y RIÑÓN

Se han descrito varias alteraciones renales asociadas a la infección por SARS-CoV-2:

- Fracaso renal agudo (FRA)^{57,58}: un metaanálisis de los distintos estudios observacionales publicados refleja que está presente en el 8,3% de los pacientes covid-19 ingresados y en el 19,9% de los pacientes críticos. Su existencia multiplica por 13 el riesgo de mortalidad. Como factores asociados a una mayor incidencia de FRA se describen la edad, diabetes, HTA y cifras basales de creatinina sérica. Es un factor independiente de mortalidad y de desarrollo de SDRA en la infección por SARS-CoV-2.
- Microhematuria y proteinuria aisladas⁵⁹⁻⁶¹: en pequeñas series se ha descrito proteinuria entre el 34 y el 63%, y microhematuria en el 26% de los pacientes.
- Daño tubular: necrosis tubular aguda, necrosis cortical, daño tubular proximal u obstrucción tubular por cilindros.
- Daño glomerular: glomerulonefritis isquémica o glomerulonefritis colapsante.
- Daño vascular: microangiopatía trombótica o endotelopatía.
- Alteraciones iónicas: en el contexto de deterioro renal agudo con tratamientos de reposición de la volemia, secunda-

rias a pérdidas digestivas (diarrea y vómitos) o hiponatremia por síndrome de secreción inadecuada de hormona antidiurética^{62,63}.

- Síndrome cardiorenal de tipo 1.

MECANISMOS DE DAÑO RENAL^{59,64-66}

- *Funcional*: derivado de la situación de prerrenalidad generada por la infección (astenia, anorexia, diarrea, vómitos o escasa ingesta) y por las alteraciones hemodinámicas (hipotensión arterial o *shock*) por la infección.
- *Síndrome de hiperinflamación*: la tormenta de citocinas con la IL-6 como protagonista inflama el riñón, aumenta la permeabilidad vascular, hace caer la volemia y puede inducir miocardiopatía (MCP), congestión de la vena renal, hipotensión arterial, hipoperfusión renal y caída del filtrado glomerular.
- *Toxicidad tubular directa*: se han encontrado proteínas de la nucleocápside en túbulos y partículas *virus-like* en podocitos y células del epitelio tubular, por lo que se hipotetiza que el virus penetra en el riñón por los podocitos, pasa al epitelio tubular del túbulo proximal (TP), degenera su borde en cepillo y se generaliza. Desencadena una infiltración linfocitaria que ahondaría en la posibilidad de necrosis tubular aguda. El virus penetra en el epitelio tubular por medio del conjunto receptor de la ECA2, que se expresa en el borde en cepillo del TP y, en menor medida, en podocitos y la proteasa transmembrana serina 2 (TMPRSS2), que se expresa en el túbulo distal (TD). Se ha objetivado, principalmente, daño en el TP con agregación peritubular de hematíes y trombos de fibrina

Tabla 2. Riesgo de hospitalización según comorbilidad

Afección	Riesgo de hospitalización (x)
Asma	1,5
HTA, IMC \geq 30, DM (cualquiera de ellas)	3,0
ERC	4,0
IMC \geq 40	4,5
Dos de las siguientes afecciones: asma, obesidad, DM, ERC, obesidad grave, coronariopatía, ACVA previo y EPOC	4,5

ACVA: accidente cerebrovascular; DM: diabetes mellitus; EPOC; enfermedad pulmonar obstructiva crónica; ERC: enfermedad renal crónica; HTA: hipertensión arterial; IMC: índice de masa corporal.

Tabla 3. Riesgo de hospitalización/mortalidad según edad

Edad (años)	Riesgo de hospitalización (x)	Riesgo de muerte (x)
0-4	4	9
5-17	9	16
18-29	Grupo control	
30-39	2	4
40-49	3	10
50-64	4	30
65-74	5	90
75-84	8	220
> 85	13	630

en el glomérulo que provocan colapso glomerular isquémico. La replicación viral en los podocitos justificaría la existencia de proteinuria.

- **Daño endotelial:** es directo por la respuesta inflamatoria secundaria al síndrome de hiperactivación macrofágica, la citopatía viral directa y la situación procoagulante. Pueden encontrarse depósitos de hemosiderina, cilindros pigmentados e inflamación, que inducen obstrucción tubular y microangiopatía trombótica.
- Se especula con que la sobreexpresión de Ang II induce una regulación a la baja de ECA2 con activación del receptor de Ang I y descenso de Ang 1-7: vasoconstricción y estado proinflamatorio y profibrótico, más acentuado en pacientes con patologías previas, como nefropatía diabética o enfermedad renal crónica y determinada por la raza, ya que en europeos existe mayor expresión del receptor ECA2 que en asiáticos, lo que les otorgaría un mayor riesgo de fracaso renal.

PECULIARIDADES DE LA INFECCIÓN POR SARS-COV-2 EN PACIENTES EN TRATAMIENTO RENAL SUSTITUTORIO^{5,67-70}

Los pacientes con insuficiencia renal terminal padecen una inmunosupresión basal que determina un patrón clínico distinto al de la población general, con menor porcentaje de fiebre, tos, elevación de proteína C reactiva y astenia, y cifras similares de leucopenia y linfopenia en la primera ola de marzo de 2020. En el estudio de Albalade et al. sobre 90 pacientes en hemodiálisis (HD), del 41,1% que padecieron la enfermedad, el 45,9% fueron diagnosticados por síntomas detectados en el triaje o durante la sesión y el 40,5%, en un cribado posterior. El registro de la Sociedad Española de Nefrología ha recogido hasta el 6 de septiembre de 2020 1.848 casos de covid-19 en pacientes con tratamiento renal sustitutivo, representados por el 64,5% de pacientes en HD, el 32% de trasplantados renales (TR) y el 3,2%

en diálisis peritoneal (DP). La mortalidad global fue del 27,3% en HD, el 1,7% en TR y el 1,8% en DP, con una media de edad de 68 ± 15 años, dos terceras partes de varones y el 26% de DM en la primera ola. El 79% requirieron ingreso hospitalario, el 8,7%, en UCI y, de estos, el 75%, ventilación mecánica. Clínicamente desarrollaron fiebre el 71%; dos terceras partes, síntomas de infección de vías respiratorias altas, y el 42%, disnea. Una cuarta parte tenían síntomas digestivos. El 76% presentó linfopenia, el 69% desarrollaron neumonía y el 15% fueron asintomáticos. En la serie de Goicoechea de 36 pacientes, el mayor tiempo en HD, el aumento de la lactato-deshidrogenasa (LDH) y el grado mayor de linfopenia eran factores de mal pronóstico. En la segunda ola, que se inició en agosto de 2020, la media de edad fue de 58 ± 10 años y los pacientes desarrollaron menor porcentaje de neumonía (47%) y linfopenia (55%).

Se han descrito casos de reinfección tanto en la población general⁷¹ como en unidades de diálisis⁷².

Dado el elevado porcentaje de pacientes asintomáticos, se exige un comportamiento preventivo con detección precoz, medidas de aislamiento de los pacientes en las unidades de hemodiálisis y realización generalizada de pruebas de detección mediante PCR⁷³.

Hay poca información sobre si los pacientes en tratamiento renal sustitutivo tienen una respuesta serológica ante la infección similar a la de la población general. La evidencia actual sugiere que la respuesta es subóptima. En un estudio prospectivo en más de 800 pacientes en hemodiálisis de Madrid se demostró una elevada prevalencia de infección por SARS-CoV-2 (el 22,3% de los pacientes y el 51,3%, asintomáticos), mayor mortalidad que en la población general (30,9%) y una respuesta inmunitaria insuficiente. Así, de los que presentaron covid-19 sintomática, solo el 75,8% desarrollaron anticuerpos. De estos, el 15,4% perdieron los anticuerpos a las 4 semanas. De los que presentaron infección asintomática detectada por serología, el 72,1% habían negativizado los anticuerpos a las 4 semanas. Estos datos sugieren una respuesta inmunológica inadecuada y plantea muchos interrogantes sobre la eficacia de la vacunación en la población en hemodiálisis⁷⁴.

DIAGNÓSTICO⁷⁵⁻⁷⁹

Se establece mediante la detección de proteínas de antígenos virales, sobre todo de la nucleocápside (NC) y de la proteína S, y la medición de anticuerpos específicos. La mayoría de los pacientes seroconvierten entre el día 7 y el día 11, de inmunoglobulina M (IgM) a partir del 8.º día y de IgG a partir del 11.º día, aunque otros estudios hablan de una seroconversión precoz de IgG. La confirmación se realiza mediante detección de secuencias únicas de ARN viral con la amplificación de material genético por rRT-PCR (*real time reverse transcription polymerase chain reaction*), que ofrece una sensibilidad en torno al 80%. La muestra se toma en exudado nasofaríngeo o en esputo profundo, lo que justifica el 20% de falsos negativos si la muestra está deficientemente tomada o el paciente se encuentra en una fase de la enfermedad en que su carga viral eliminada es baja. Las pruebas rápidas son capaces de detectar concentraciones

virales de 0,005 ng/ml con una sensibilidad entre el 80 y el 92%, y una especificidad del 100%, mediante técnicas de enzoinmunoanálisis de adsorción (ELISA) que detectan proteínas del NC y S.

TRATAMIENTO

Existe una gran profusión de ensayos clínicos con más de 390 fármacos y más de 190 estudios para desarrollar vacunas. Los fármacos más utilizados hasta la fecha se recogen en la tabla 4. El estado actual de los estudios realizados con estos y otros fármacos puede consultarse en varias páginas web (tabla 5). El conocimiento y las recomendaciones cambian con gran rapidez; lo que está aceptado hoy día puede estar contraindicado unas semanas después. Los National Institutes of Health estadounidenses concluyeron en sus guías a mitad de abril de 2020⁸⁰ que no hay datos suficientes para recomendar ninguna terapia antiviral, inmunomoduladora, con plasma hiperinmune de convalecientes ni inmunoglobulinas hiperinmunes o agentes antimicrobianos de amplio espectro en pacientes graves. Posteriormente se ha demostrado la utilidad de los corticoides en la población ingresada.

En lo que hay consenso es en el hecho de que el tratamiento varía según la fase de la enfermedad (v. fig. 3). En la primera fase es de sostén y sintomático. En la fase 2 pueden requerir ingreso hospitalario y oxigenoterapia. A partir de esta fase están indicados los tratamientos antiinflamatorios (corticoides, inhibidores de interleucinas 1 y 6: anakinra y tocilizumab, inhibidores JAK, etc.). En la fase 3, el tratamiento es de sostén respiratorio, pues la gran mayoría de los pacientes se encuentran en una unidad de cuidados intensivos, con ventilación mecánica, fármacos vasoactivos, soporte renal sustitutorio y soporte nutricional, de precisarlo. El tratamiento antiinflamatorio será menos eficaz cuanto más avanzado esté el cuadro.

Los pacientes deben ser tratados mediante anticoagulación para evitar el desencadenamiento de eventos isquémicos a distancia. Si se pormenorizan los distintos agentes utilizados hasta este momento por su mecanismo de acción se diferenciará entre:

- Fármacos que impiden al virus entrar en la célula o ensamblarse para salir de ella: cloroquina e hidroxicloroquina, azitromicina, remdesivir, lopinavir/ritonavir e ivermectina.
- Fármacos que actúan sobre la respuesta inflamatoria autoinmune: con acción sobre múltiples escalones (corticoides, colchicina, plasmaféresis o plasma hiperinmune), inhibidores de la interleucina 6 (tocilizumab, sarilumab o siltuximab), inhibidores de la interleucina 1 (anakinra, baricitinib o canakinumab), anti-JAK-2 (ruxolitinib), inhibidores de la calcineurina (ciclosporina A) o inhibidores m-TOR (sirolimús).
- Otros fármacos con diversos mecanismos (tenofovir, maraviroc o laminar).
- Fármacos que impiden que el mecanismo trombótico se desarrolle (heparina de bajo peso o dipiridamol).

A 15 de septiembre de 2020 se han dejado de utilizar, por ineficaces, la hidroxicloroquina y la cloroquina, la azitromicina, el lopinavir/ritonavir y, recientemente, el sarilumab. A continua-

ción, se comentan los más representativos y aceptados para su uso en la actualidad, bien como tratamiento estandarizado, bien como ensayo clínico.

TRATAMIENTOS APROBADOS

Remdesivir

Es un antivírico, análogo del nucleótido del trifosfato de adenosina, que interfiere en la polimerización del ARN viral. Su uso está aprobado a dosis de 200 mg i.v. el primer día, seguido de 100 mg/día durante 10 días principalmente en pacientes en las fases 1, 2A y 2B con neumonía e hipoxemia sin necesidad de ventilación mecánica invasiva (VMI) ni oxigenación por membrana extracorporal (ECMO). Está contraindicado en pacientes con filtrado glomerular por debajo de 30 ml/min porque su excipiente (ciclodextrina) es nefrotóxico, en hepatopatía grave, *shock* o fracaso multiorgánico (FMO). Uno de los primeros estudios que avalan su eficacia es el de Grein, sobre 61 pacientes, financiado por Gilead Sciences⁸¹. Siguió durante 18 días a 53 pacientes, de los cuales inicialmente 30 se encontraban con VMI y 4, con ECMO. El 68% mejoraron en su necesidad de soporte respiratorio. El 57% pudieron extubarse. El 47% fueron dados de alta y el 13% fallecieron. La mortalidad parcial por grupos fue: 18% con VMI y 5% sin VMI. Concluyeron que mejoraron el 68% de los pacientes graves.

Wang⁸² realizó su estudio en pacientes mayores de 18 años con neumonía radiológica y hospitalización inferior a 12 días que mantenían una saturación basal de oxígeno (SatO₂) menor o igual al 94% y una relación entre presión arterial de oxígeno y fracción inspiratoria de oxígeno (PaO₂/FiO₂) menor o igual a 300 mmHg. Los distribuyó de manera aleatoria 2:1 a remdesivir frente a placebo y permitió el uso concomitante de lopinavir/ritonavir, interferón y corticoides. Sus conclusiones fueron que remdesivir no disminuyó el tiempo global necesario para conseguir la mejoría clínica (cociente de riesgos 1,23 [IC del 95%: 0,87-1,75]), salvo en aquellos con menos de 10 días de síntomas, aunque no consiguió significación estadística (cociente de riesgos: 1,52 [0,95-2,43]). La Organización Mundial de la Salud (OMS) publicó un informe negativo sobre este estudio, que retiró a las 4 horas de su publicación, y paralelamente se publicó una noticia en el National Institute of Allergy and Infectious Diseases (NIAID) estadounidense⁸³ en que se afirmaba que acortaba el tiempo de evolución de 15 a 11 días con un descenso de mortalidad del 11,6 al 8%. Beigel⁸⁴ publicaba después estos resultados sobre 1.066 pacientes. Spinner⁸⁵, sobre una serie de 584 pacientes con covid moderada, no encontró diferencias entre un tratamiento de 5 días y uno de 10 respecto al estándar.

Corticoides

Actúan inhibiendo la transcripción genética de genes que codifican citocinas, quimiocinas, moléculas de adhesión y enzimas reguladoras de la síntesis de mediadores. Además, modulan la respuesta inmunitaria celular al actuar sobre eosinófilos y células dendríticas, y regulan la permeabilidad del endotelio.

En la covid-19⁸⁶ desempeñarían un papel en pacientes con enfermedad pulmonar previa, con broncoespasmo asociado y con neumonía radiológica y necesidad de VMI u oxigenoterapia a partir de la fase 2A. Múltiples estudios avalaban su utilidad⁸⁷. En la rama del estudio Recovery⁸⁸, que comparó a 4.321 pacientes que recibieron tratamiento estándar frente a 2.104 que recibieron dexametasona a dosis de 6 mg al día por vía oral o intravenosa durante 10 días, se redujo la tasa de mortalidad a los 28 días en una tercera parte para los que precisaban ventilación y en una quinta parte para los que precisaban oxigenoterapia; no mostró mejoría en los que no necesitaban soporte respiratorio. Las dosis aceptadas son variables: metilprednisolona, 0,5 mg/kg/12 h (40-60 mg/12 h) intravenosas durante 3 días o bolos de 125 mg/24 h durante 3 días, o dexametasona, 6 mg/24 h intravenosa durante 10 días.

Tocilizumab⁸⁹

Es un inhibidor del receptor soluble de la IL-6. Fue útil en fases de hiperrespuesta inflamatoria. Su primer uso se remonta a febrero del 2020 en Wuhan⁹⁰, cuando se administró a 20 pacientes. La fiebre desapareció en 24 horas en todos. Disminuyeron el 75% las necesidades de oxígeno y se consiguió el 90,5% de mejoría radiológica en la tomografía computarizada. La linfopenia mejoró el 52,6% al 5.º día y la PCR descendió el 84,2%, por lo que pudieron ser dados de alta todos al 15.º día. Sciascia⁹¹ lo utilizó en 63 pacientes graves con perfil hiperinflamado. La fiebre cedió en 24 horas y se consiguió una mortalidad a los 14 días del 11% con mejoría del pronóstico (*hazard ratio* [HR]: 2,2). Campins⁹² lo administró junto con corticoides y comprobó una mortalidad del 9,1, el 16 y el 25% si estos se administraron antes, a la vez o después del tocilizumab, lo que demostraba un efecto multiplicador del efecto con su combinación en este orden. Estaría indicado en neumonía grave con insuficiencia respiratoria de rápida evolución que requiera VMNI o VMI y en FMO, y contraindicado en hepatopatías graves.

Anakinra^{93,94}

Es un inhibidor del receptor de la IL-1. Hay abundantes artículos de casos aislados o series cortas. Monteagudo⁹⁵ lo administra en otro contexto y a una dosis muy elevada (2.400 mg/día) a 5 pacientes con síndrome de activación macrófaga y consigue un rápido descenso de parámetros inflamatorios a costa del 60% de fracaso renal agudo del que objetiva, mediante 2 biopsias renales, una necrosis tubular aguda y una glomerulonefritis focal y segmentaria. Cavalli⁹⁶ lo administra a 29 pacientes entre el 17 y el 27 de marzo de 2020 y compara dosis bajas (5 mg/kg/día) con dosis altas (100 mg/día) durante 21 días y comprueba el 72% de mejoría con dosis altas. Huet⁹⁷ realiza un estudio retrospectivo de 44 pacientes y prospectivo en 52 con neumonía bilateral, necesidad de oxígeno a alto débito y/o rápido agravamiento respiratorio en que compara anakinra a dosis de 100 mg/12 h/3 días seguido de 100 mg/día/7 días subcutánea y objetiva un descenso en la necesidad de VMI o muerte del 25 frente al 73% (HR: 0,22 [IC del 95%: 0,11-0,41]; p <0,0001). Se puede considerar una alternativa a tocilizumab en pacientes con neumonía, elevados requerimientos de oxígeno y elevados

reactantes de fase aguda, en los cuales este esté contraindicado por ser pacientes de mayor edad, susceptibilidad a infecciones y hepatopatía. La dosis aprobada es de 200 mg/12 h/3 días seguido de 100 mg/12 h/5 días más. En pacientes con filtrado glomerular menor de 30 ml/min o en hemodiálisis se indica disminuir dosis a 100 mg/24 h/2 días seguido de 100 mg/48 horas/3 días más.

Plasma hiperinmune⁹⁸

Se cree que los anticuerpos de un paciente infectado pueden ayudar a aclarar el virus de las células de pacientes enfermos. Hung⁹⁹ realizó un estudio observacional prospectivo en 93 pacientes con gripe A (*influenza* H1N1) críticos. Trató a 20 con un descenso de mortalidad del 20-54,8% ($p = 0,01$). Mair-Jenkins¹⁰⁰ realizó un metaanálisis *post hoc* de 8 estudios observacionales con 714 pacientes de SARS o influenza grave y comprobó el descenso de la mortalidad (*odds ratio*: 0,25 [IC del 95%: 0,14-0,45]; I² = 0%). Perotti¹⁰¹, en 63 pacientes con una media de edad de 63 años, el 61% varones, 30 en tratamiento con presión positiva continua (CPAP) y 7 intubados, describe una mortalidad del 6,5% en 7 días (mortalidad esperada: 13,9%). Hay aumento de PaO₂/FiO₂ de 112 unidades y descenso del 23% de la gravedad radiológica y de la PCR, ferritina y LDH en el 60, el 36 y el 20%. El destete de CPAP se obtuvo en 26/30 pacientes y se extubaron 3/7. Se produjeron cinco eventos adversos graves en 4 pacientes (2 probables y 2 posibles relacionados con el tratamiento).

Hay otras series que redundan en su eficacia¹⁰²⁻¹⁰⁶. Sin embargo, tanto un reciente metaanálisis de la Cochrane¹⁰⁷ como el estudio realizado en Países Bajos (ConCOVID)¹⁰⁸ y el estudio placid¹⁰⁹ no encuentran mejora ni en mortalidad ni en evolución clínica.

FÁRMACOS NO APROBADOS MÁS QUE EN ENSAYOS CLÍNICOS

Ivermectina

Se trata de un antihelmíntico que actuaría en la fase 1 al inhibir la replicación *in vitro* de virus ARN y ADN al anular la interacción virus/huésped, inhibiendo las proteínas integrasas e importinas α/β_1 , el heterodímero responsable de la importación de integrasas y la proteína ORF6, que inhibe el factor de transcripción viral STAT 1 al secuestrar la importina en el retículo endoplásmico y el aparato de Golgi¹¹⁰. Se comprobó su eficacia en ratones¹¹¹. Es barato y ampliamente usado desde hace 30 años en sarna, pediculosis, filariasis e infecciones por *Strongyloides stercoralis* y *Wuchereria bancrofti*. Patel¹¹², en un estudio multicéntrico observacional prospectivo de casos y controles 1:1 en 169 hospitales de 3 continentes con 1.408 pacientes que recibieron dosis de 150 $\mu\text{g}/\text{kg}$ frente a tratamiento convencional, describió una mortalidad global del 1,4 frente al 8,5% (HR: 0,20; IC del 95%: 0,11-0,37; $p < 0,0001$). Entre quienes requirieron VMI, la mortalidad fue del 7,3 frente al 21,3%. Son necesarios estudios que avalen estos resultados, que pueden calificarse como prometedores.

Colchicina

Actúa en los leucocitos inhibiendo la producción de quimiocinas implicadas en el reclutamiento leucocitario y la producción neutrofílica de superóxido, con lo que podrían inmunomodular a los leucocitos a nivel pulmonar¹¹³. En otros contextos, como el síndrome coronario agudo, ha demostrado reducir los niveles de IL-6 en las primeras 24 horas tras su administración. En la actualidad, el estudio Colcorona se encuentra en marcha¹¹⁴. Incluye a pacientes con neumonía y necesidad de soporte respiratorio, no VMI ni ECMO, ni FMO, y excluye a pacientes con filtrado glomerular < 30 ml/min. Utiliza dosis de 1 mg/día el primer día seguido de 0,5 mg/día/4 días más.

Siltuximab

Es un inhibidor de la IL-6. Aún hay escasa evidencia¹¹⁵. En España, se encuentra en marcha el estudio EudraCT 2020-001413-20, actualmente sin resultados.

Canakinumab¹¹⁶

Es un anticuerpo monoclonal IgG1 recombinante humanizado contra la interleucina 1 β . Está indicado en pacientes en fase 2A y 2B con neumonía y requerimientos elevados de oxígeno sin necesidad de VMI ni ECMO. Se ha comunicado disminución de la miocardiopatía asociada a covid en casos aislados. Se usa dentro de ensayos clínicos.

Ruxolitinib¹¹⁷

Es otro inhibidor de las cinasas asociadas a Janus con sus mismas indicaciones. Hay un estudio en marcha: EudraCT 2020-001405-23.

Ciclosporina A¹¹⁸

Es un inhibidor de la calcineurina que impide la replicación viral mediante el bloqueo de la interacción de la proteína vírica N y la ciclofilina A y B, imprescindible para la encapsulación del genoma, e inhibe la liberación de citocinas. Su utilización se justificaría por la intención de prevenir el estrés celular y el daño mitocondrial que desencadenaría una respuesta hipóxica y la respuesta inmunitaria exacerbada.

Sirolimús¹¹⁹

Posee un efecto antivírico en fases precoces de la infección. El virus activa la vía PI3K-Akt-mTOR para aumentar su replicación. Al inhibir la vía m-TOR al unirse a la proteína del citosol FKP12, disminuye la liberación de citocinas a través del factor NF κ B e impide que el ciclo celular progrese y disminuye la proliferación de neutrófilos, células dendríticas, linfocitos T, B y NK.

Plasmaféresis con lecitina^{120,121}

Se trata de hemoperfusión con filtros selectivos para citocinas y plasmaféresis de alta afinidad por lecitina. La sangre atraviesa

Tabla 4. Fármacos más utilizados en el tratamiento de la covid-19

Fármaco	Mecanismo de acción	Dosis	Fase	Indicaciones	Efectos indeseables	Contraindicaciones
Corticoides	Inhiben la transcripción genética de genes que codifican citocinas, quimiocinas, moléculas de adhesión y enzimas reguladoras de la síntesis de mediadores. Además, modulan la respuesta inmunitaria celular al actuar sobre eosinófilos y células dendríticas, y regulan la permeabilidad del endotelio	Dexametasona, 6 mg/día/10 días i.v. o metilprednisolona, 125 mg/día/3 días i.v.	De la fase 2A en adelante	Neumonía con hipoxemia, broncoespasmo, EPOC previa	Vulnerabilidad frente a infecciones, síndrome de Cushing, trastornos menstruales, retraso del crecimiento, hiperglucemia, hiperlipidemia, hipernatremia, hipopotasemia, hipocalcemia, alcalosis metabólica, miopatía, osteoporosis, osteonecrosis isquémica, cataratas, glaucoma, HTA, insuficiencia cardiaca, úlcera péptica, pancreatitis aguda, hemorragia digestiva, hipertensión intracraneal benigna, convulsiones, psicosis, acné, hirsutismo, fragilidad capilar, estrías, mala cicatrización	Ninguna absoluta
Remdesivir	Inhibidor de la ARN-polimerasa	200 mg/día/1 día i.v. seguido de 100 mg/día/4 días más	Cuanto más precoz, mejor; fases 1, 2A y 2B	Neumonía con hipoxemia que requiera O ₂ sin llegar a VMI	Hipotensión arterial con la perfusión, náuseas, vómitos, diarrea, dolor abdominal, alteración hepática, cefalea, erupciones cutáneas, HS/anafilaxia	FG < 30 Child Pugh ≥ C, transaminasas más de 5 veces elevadas, shock séptico, FMO
Suero de convalecientes	Aporta inmunoglobulinas	Dosis única: < 70 kg: 300 ml; > 70 kg: 600 ml	Fase 1	Neumonía con hipoxemia que requiera O ₂ sin llegar a VMI	Descompensación cardiaca	Déficit de IgA Precaución si FG < 30

(Continúa)

Tabla 4. Fármacos más utilizados en el tratamiento de la covid-19 (cont.)

Fármaco	Mecanismo de acción	Dosis	Fase	Indicaciones	Efectos indeseables	Contraindicaciones
Tocilizumab	Anti-IL-6	< 75 kg: 400 mg i.v. > 75 kg: 600 mg. Si se precisa, puede repetirse una segunda dosis a las 12-24 horas	Fases 2B y 3	Neumonía con hipoxemia que requiera O ₂ sin llegar a VMI y PCR, IL-6 y ferritina elevadas	Alteración del perfil hepático, leucopenia, neutropenia, plaquetopenia, HTA, cefalea, mareos, hipercolesterolemia, hipertrigliceridemia, infecciones de las vías respiratorias, celulitis, conjuntivitis, herpes simple oral, herpes zóster, infecciones orgánicas graves (como neumonía bacteriana), diverticulitis aguda, perforaciones intestinales, reactivación de infección tuberculosa latente y de infección por el VHB	Precaución en mayores de 80 años, elevación de transaminasas \geq 5 veces, neutropenia, plaquetopenia, sepsis o infección grave activa, diverticulitis aguda complicada o perforación intestinal, alergia al tocilizumab o a sus excipientes
Anakinra	Anti-IL-1	200 mg/12 h/3 días seguidos de 100 mg/12 h/ 5 días más s.c.	Fases 2B y 3	Neumonía con hipoxemia que requiera O ₂ sin llegar a VMI y PCR, IL-6 y ferritina elevadas	Reacción inflamatoria local, cefalea, leucopenia, neutropenia, plaquetopenia, hipercolesterolemia, infecciones orgánicas leves (rinitis y faringitis) y graves (neumonía bacteriana), cuadro seudogripal, náuseas, vómitos, dolor abdominal, diarrea, reactivación de la TBC latente, reactivación del VHB, ¿aumento del riesgo de linfomas?	Child Pugh \geq C, transaminasas > 5 veces, shock séptico, FMO. Si FG < 30, ajustar dosis: 100 mg/24 h/2 días, seguido de 100 mg/48 h/3 días más

Fármaco	Mecanismo de acción	Dosis	Fase	Indicaciones	Efectos indeseables	Contraindicaciones
Baricitinib	Inhibidor de JAK-STAT. Inhibidor de la endocitosis vírica	2 mg/día/7 días v.o.			<p>Muy frecuentes: sinusitis, epiglotitis, laringitis, nasofaringitis, dolor orofaríngeo, rinitis, faringoamigdalitis</p> <p>Frecuentes: herpes zóster, herpes simple, gastroenteritis, infecciones urinarias y neumonía</p> <p>Otros: náuseas, 4,4%; elevación de lípidos; elevación de enzimas hepáticas, < 1%; aumento de CPK, 1,5%; neutropenia < 1.000: 0,3%; trombocitosis, 2%; tromboembolia venosa: de > 1/1.000 a < 1/100.</p> <p>Se contraindica el tratamiento en pacientes con enfermedad tromboembólica previa</p>	<p>Alergia al principio activo o excipientes (lecitina de soja o cacahuete).</p> <p>FG < 30 ml/min.</p> <p>Infección activa intercurrente.</p> <p>TBC activa.</p> <p>Historia previa de enfermedad tromboembólica.</p> <p>Dimero D > 5.000.</p> <p>Hepatitis virales activas.</p> <p>Valores de AST/ALT superiores a 5 veces el límite superior de la normalidad.</p> <p>Neutrófilos < 1.000 células/mm³.</p> <p>Plaquetas < 50.000 células/mm³.</p> <p>Linfocitos < 200 células/mm³.</p> <p>Anemia con Hb < 8 g/dl.</p> <p>Neoplasias activas.</p> <p>Embarazo o lactancia.</p> <p>Tratamiento concomitante con inmunosupresores sintéticos como metotrexato, azatioprina, micofenolato de mofetilo, leflunomida o ciclosporina.</p> <p>Tratamiento previo al ingreso con corticoides orales por enfermedad diferente a covid-19 a una dosis de prednisona > 10 mg/día o equivalente.</p> <p>Tratamiento en los 6 meses previos con inmunoglobulinas intravenosas o anticuerpos monoclonales.</p> <p>Deterioro cognitivo grave.</p> <p>Distagia grave.</p> <p>Comorbilidad importante: índice de Charlson > 4.</p> <p>Deterioro funcional importante: índice de Barthel (IB) ≤ 40.</p>

AST/ALT: aspartato-amino transferasa/alanina-amino transferasa; CPK: creatina-fosfofocinasa; EPOC: enfermedad pulmonar obstructiva crónica; FG: filtrado glomerular; FMO: fracaso multiorgánico; HS: hipersensibilidad; HTA: hipertensión arterial; IL: interleucina; PCR: reacción en cadena de la polimerasa; TBC: tuberculosis; VHB: virus de la hepatitis B; VMI: ventilación mecánica invasiva.

un filtro de plasma y este plasma, que contiene una alta carga viral, pasa a través de una matriz de lecitina con elevada afinidad por el virus que lo atrapa.

Dipiridamol¹²²

Es un antiagregante plaquetario que disminuye las trombosis asociadas a la hipercoagulabilidad. Liu describe en 31 pacientes con dosis de 150 mg/8 h/14 días descenso de dímero D ($p < 0,05$), aumento de linfocitos y plaquetas, y mejoría clínica en comparación con los controles. En particular, el 87,5% de los pacientes graves lograron la curación clínica y fueron dados de alta.

Tenofovir/emtricitabina¹²³

Las formas activas (trifosfato) de los análogos de los nucleótidos utilizados para prevenir la infección precontacto en el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH) han demostrado *in vitro* actividad para inhibir la replicación viral.

Maraviroc¹²⁴

Es un inhibidor selectivo del CCR5, de las quimiocinas CCL3, CCL4 y CCL5 (o RANTES), utilizado en el VIH-1. Bloquea la quimiotaxis de macrófagos y células dendríticas en el pul-

món y evita el inicio de la fase hiperinmune y la progresión a SDRA grave. Por tanto, es importante administrarlo precozmente.

PCT299

Es un inhibidor de la dihidroorotato-deshidrogenasa (DHODH) que agota nucleótidos de pirimidina en células de rápida división y detiene el ciclo celular de la fase G1/S, lo que provoca la muerte celular al impedir la replicación viral de ARN. Está en marcha el ensayo clínico de fase II/III internacional PTC299-VIR-015-COV19.

Moléculas LAM

Son lípidos sintéticos. Modulan los lípidos de la membrana celular impidiendo la fusión e inhiben la furina, impidiendo la internalización. Está en marcha el ensayo clínico de fase IIb/III LAM-AC19: LAM-AC1-AC2.

ABX464

Se une al Cap Binding Complex (CBC), que regula el empalme y la exportación de ARNm desde el núcleo. Está en marcha el ensayo clínico de fase II/III internacional europeo MiR-AGE Study.

Tabla 5. Direcciones para obtener información actualizada

Guías, vacunas, tratamientos y ensayos clínicos

- <https://www.ashp.org/COVID-19>
- <https://covid19treatmentguidelines.nih.gov/therapeutic-options-under-investigation/>
- <https://www.covid-trials.org/>
- <https://www.msccbs.gob.es/profesionales/saludPublica/ccayes/alertasActual/nCov-China/documentos.htm>
- https://biorender.com/covid-vaccine-tracker?fbclid=IwAR3SkNIYDtMmN_9PS6Q_k4_1Bqr4LNYJOLJVHzNUxAHSOoylYENs1K4Adqs
- <https://www.aemps.gob.es/la-aemps/ultima-informacion-de-la-aemps-acerca-del-covid%e2%80%9119/tratamientos-disponibles-para-el-manejo-de-la-infeccion-respiratoria-por-sars-cov-2/?lang=en>

Interacciones farmacológicas

- <https://www.hiv-druginteractions.org/checker>
- <https://www.covid19-druginteractions.org>

Situación epidemiológica, estadísticas y recomendaciones

- Página de la OMS: <https://www.who.int/emergencias/diseases/novel-coronavirus-2019>
- Página de los CDC: <https://www.cdc.gov/coronavirus/2019-ncov/index.html>
- Documentos divulgativos de la SEIMC: <https://seimc.org/documentos-cientificos/recomendaciones-institucionales>
- Sitio oficial de JAMA Network: <https://jamanetwork.com/journals/jama/pages/coronavirus-alert>
- Página de la Universidad de Washington: <https://www.uwmedicine.org/coronavirus>
- Página de la Sociedad Italiana de Enfermedades Infecciosas y Tropicales: <https://www.simit.org/formazione/protocolli-covid-19>
- Registro de la S.E.N. para la covid-19: https://senefro.org/modules.php?name=noticias&d_op=view&idnew=1170

CDC: Centers for Disease Control and Prevention; JAMA: *Journal of the American Medical Association*; OMS: Organización Mundial de la Salud; SEIMC: Sociedad Española de Enfermedades Infecciosas y Microbiología Clínica; S.E.N.: Sociedad Española de Nefrología.

Clorpromacina¹²⁵

El ensayo con este fármaco se basa en la comprobación de que los antipsicóticos disminuyen la replicación viral de los coronavirus anteriores.

Celecoxib

Disminuye la replicación viral *in vitro*.

Umifenovir/arbido

Inhibe la interacción de la proteína S/ECA2 e impide la fusión del virus en la membrana celular. La dosis usada para influenza (200 mg/8 h v.o.) se está estudiando en covid (NCT04260594). Está aprobado en China y Rusia.

Mesilato de camostat

Está aprobado en Japón para pancreatitis y se ha observado que tiene actividad *in vitro* al inhibir la serina proteasa TMPRSS2.

Favipiravir

Es un profármaco de inhibición de la polimerasa, con perfil y efectos *in vitro* aceptables. Se cree que la dosis eficaz es muy elevada. Solo está disponible en Japón y recientemente en Rusia.

Baricitinib

Es un inhibidor selectivo y reversible de las cinasas asociadas a Janus (JAK), JAK1 y JAK2, enzimas iniciadoras de la transducción de la señalización de citocinas y factores de crecimiento iniciada por la IL-6. Además, podría reducir la endocitosis viral mediada por el receptor al inhibir la cinasa AAK1. No hay resultados definitivos. Varios ensayos en marcha¹²⁶⁻¹²⁸ se interrumpieron en agosto de 2020 por ausencia de eficacia.

Conflicto de intereses

Los Dres. Juan A. Martín Navarro y Roberto Alcázar Arroyo declaran que no tienen conflictos de interés.

Conceptos clave

1. La infección por SARS-CoV-2 provoca manifestaciones clínicas leves en el 81% de los casos, moderadas en el 14% y graves en el 5% de la población general.
2. Actualmente, no existe ningún tratamiento eficaz definitivo. Se acepta el uso de antivíricos (remdesivir) y plasma fresco hiperinmune en la fase 1, tratamiento antiinflamatorio a partir de la fase 2A (corticoides, inhibidores de las IL-1 y 6, inhibidores de JAK-STAT) y, en todas ellas, tratamiento anticoagulante para prevenir las trombosis multisistémicas que induce. Es imprescindible un soporte respiratorio adecuado.
3. Las manifestaciones clínicas respiratorias siguen la ley de la hipoxia silente. El paciente manifiesta síntomas escasos hasta su brusco empeoramiento.
4. En pacientes renales, tanto las manifestaciones clínicas como el porcentaje de gravedad varían. La tendencia es a la presentación de manifestaciones clínicas más larvadas que evolucionan en mayor porcentaje a fases tardías con mayor morbimortalidad.
5. En pacientes en hemodiálisis, el porcentaje inicial de asintomáticos es muy elevado, lo que exige protocolos de detección precoz mediante la realización de PCR masivas.
6. Hay casos descritos de infecciones activas en pacientes en diálisis que habían curado la enfermedad previamente, lo que se podría explicar por la inmunodepresión basal de la insuficiencia renal avanzada.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Biorender. <https://biorender.com/covid-vaccine-tracker/>
2. Oberfeld B, Achanta A, Carpenter K, Chen P, Gillette NM, Langat P, et al. SnapShot: Covid-19. *Cell* 2020;181:954-954.e1.
3. Schroter RC. Social distancing for COVID-19: is a 2 meters far enough? *BMJ*. 2020;369:m2010.
4. Morawska L, Cao J. Airborne transmission of SARS-COV2: the world should face the reality. *Environ Int*. 2020:105730.
5. Documentos técnicos para profesionales del Ministerio de Sanidad, Bienestar y Consumo. Gobierno de España. Centro de Coordinación de Alertas y Emergencias Sanitarias (CCAES). <https://>

- www.mscbs.gob.es/profesionales/saludPublica/ccayes/alertasActual/nCov/documentos.htm
6. Qin Ch, Zhou L, Hu Z, Zhang S, Yang S, Tao Y, et al. Dysregulation of immune response in patients with Coronavirus 2019 (COVID-19) in Wuhan, China. *Clin Infect Dis*. 2020;71:762-8.
 7. Hadjadj J, Yatim N, Barnabei L, Corneau A, Boussier J, Smith N, et al. Impaired type I interferon activity and inflammatory responses in severe COVID-19 patients. *Science*. 2020;369:718-24.
 8. Giamarellos-Bourboulis EJ, Netea MG, Rovina N, Akinosoglou K, Antoniadou A, Antonakos N, et al. Complex Immune Dysregulation in COVID-19 Patients with Severe Respiratory Failure. *Cell Host Microbe*. 2020;27:992-1000.e3.
 9. Merad M, Martin JC. Pathological inflammation in patients with COVID-19: a key role for monocytes and macrophages. *Nat Rev Immunol*. 2020;20:355-62.
 10. Liu Y, Huang F, Xu J, Yang P, Qin Y, Cao M, et al. Anti-hypertensive Angiotensin II receptor blockers associated to mitigation of disease severity in elderly COVID-19 patients. *MedRxiv*. 2020. doi: <https://doi.org/10.1101/2020.03.20.20039586>.
 11. Mancia G, Rea F, Ludergnani M, Apolone G, Corrao G. Renin-Angiotensin- Aldosterone System Blockers and the Risk of Covid-19. *N Engl J Med*. 2020;382:2431-40.
 12. Jarcho JA, Ingelfinger JR, Hamel MB, D'Agostino RB Sr, Harrington DP. Inhibitors of the Renin-Angiotensin-Aldosterone System and Covid-19. *N Engl J Med*. 2020;382:2462-4.
 13. Meng J, Xiao G, Zhang J, He X, Ou M, Bi J, et al. Renin-angiotensin system inhibitors improve the clinical outcomes of COVID-19 patients with hypertension. *Emerg Microbes Infect*. 2020;9:757-60.
 14. Reynolds HR, Adhikari S, Pulgarin C, Troxel AB, Iturrate E, Johnson SB, et al. Renin-Angiotensin-Aldosterone System Inhibitors and Risk of Covid-19. *N Engl J Med*. 2020;382:2441-8.
 15. Tedeschi S, Giannella M, Bartoletti M, Trapani F, Tadolini M, Borghi C, et al. Clinical Impact of Renin-angiotensin System Inhibitors on In-hospital Mortality of Patients with Hypertension Hospitalized for Coronavirus Disease 2019. *Clin Infect Dis*. 2020;71:899-901.
 16. Siddiqi HK, Mehra MR. COVID-19 illness in native and immunosuppressed states: A clinical-therapeutic staging proposal. *J Heart Lung Transplant*. 2020;39:405-7.
 17. Marini JJ, Gattinoni L. Management of COVID-19 Respiratory Distress. *JAMA*. 2020;323:2329-30.
 18. Lin SH, Zhao YS, Zhou DX, Zhou FC, Xu F. Coronavirus disease 2019 (COVID-19): cytokine storms, hyper-inflammatory phenotypes, and acute respiratory distress syndrome. *Genes Dis*. 2020;7:520-7.
 19. Gibson PG, Qin L, Puah SH. COVID-19 acute respiratory distress syndrome (ARDS): clinical features and differences from typical pre-COVID-19 ARDS. *Med J Aust*. 2020;213:54-56.e1.
 20. Grillet F, Behr J, Calame P, Aubry S, Delabrousse E. Acute Pulmonary Embolism Associated with COVID-19 Pneumonia Detected with Pulmonary CT Angiography. *Radiology*. 2020;296:E186-E188.
 21. Léonard-Lorant I, Delabranche X, Séverac F, Helms J, Pautet C, Collange O, et al. Acute Pulmonary Embolism in Patients with COVID-19 at CT Angiography and Relationship to d-Dimer Levels. *Radiology*. 2020;296:E189-E191.
 22. Lodigiani C, Iapichino G, Carenzo L, Cecconi M, Ferrazzi P, Sebastian T, et al.; Humanitas COVID-19 Task Force. Venous and arterial thromboembolic complications in COVID-19 patients admitted to an academic hospital in Milan, Italy. *Thromb Res*. 2020;191:9-14.
 23. Harzallah I, Debliquis A, Drénou B. Frequency of lupus anticoagulant in Covid-19 patients. *J Thromb Haemost*. 2020;18:2778.
 24. Helms J, Severac F, Merdji H, Anglés-Cano E, Meziani F. Prothrombotic phenotype in COVID-19 severe patients. *Intensive Care Med*. 2020;46:1502-3.
 25. Helms J, Tacquard C, Severac F, Leonard-Lorant I, Ohana M, Delabranche X, et al.; CRICS TRIGGERSEP Group (Clinical Research in Intensive Care and Sepsis Trial Group for Global Evaluation and Research in Sepsis). High risk of thrombosis in patients with severe SARS-CoV-2 infection: a multicenter prospective cohort study. *Intensive Care Med*. 2020;46:1089-98.
 26. De Carranza M, Salazar DE, Troya J, Alcázar R, Peña C, Aragón E, et al. Aortic thrombus in patients with severe COVID-19: review of three cases. *J Thromb Thrombolysis*. 2021;51:237-42.
 27. Cattaneo M, Bertinato EM, Bircocchi S, Brizio C, Malavolta D, Manzoni M, et al. Pulmonary Embolism or Pulmonary Thrombosis in COVID-19? Is the Recommendation to Use High-Dose Heparin for Thromboprophylaxis Justified? *Thromb Haemost*. 2020;120:1230-2.
 28. Sieiro Santos C, Nogal Arias C, Moriano Morales C, Ballesteros Pomar M, Diez Alvarez E, Perez Sandoval T. Antiphospholipid antibodies in patient with acute lower member ischemia and pulmonary thromboembolism as a result of infection by SARS-CoV2. *Clin Rheumatol*. 2020;39:2105-6.
 29. McFadyen JD, Stevens H, Peter K. The Emerging Threat of (Micro) Thrombosis in COVID-19 and Its Therapeutic Implications. *Circ Res*. 2020;127:571-87.
 30. Moores LK, Tritschler T, Brosnahan S, Carrier M, Collen JF, Doerschug K, et al. Prevention, Diagnosis, and Treatment of VTE in Patients with Coronavirus Disease 2019: CHEST Guideline and Expert Panel Report. *Chest*. 2020; 158:1143-63.
 31. Arachchilage DRJ, Laffan M. Abnormal coagulation parameters are associated with poor prognosis in patients with novel coronavirus pneumonia. *J Thromb Haemost*. 2020;18:1233-4.
 32. Fried JA, Ramasubbu K, Bhatt R, Topkara VK, Clerkin KJ, Horn E, et al. The Variety of Cardiovascular Presentations of COVID-19. *Circulation*. 2020;141:1930-6.
 33. Madjid M, Safavi-Naeini P, Solomon SD, Vardeny O. Potential Effects of Coronaviruses on the Cardiovascular System: A Review. *JAMA Cardiol*. 2020;5:831-40.
 34. Puntmann VO, Carerj ML, Wieters I, Fahim M, Arendt C, Hoffmann J, et al. Outcomes of Cardiovascular Magnetic Resonance Imaging in Patients Recently Recovered from Coronavirus Disease 2019 (COVID-19). *JAMA Cardiol*. 2020;5:1265-70.
 35. Zhao H, Shen D, Zhou H, Liu J, Chen S. Guillain-Barré syndrome associated with SARS-CoV-2 infection: causality or coincidence? *Lancet Neurol*. 2020;19:383-4.
 36. Toscano G, Palmerini F, Ravaglia S, Ruiz L, Invernizzi P, Cuzzoni MG, et al. Guillain-Barré Syndrome Associated with SARS-CoV-2. *N Engl J Med*. 2020;382:2574-6.
 37. Oxley TJ, Mocco J, Majidi S, Kellner CP, Shoirah H, Singh IP, et al. Large-Vessel Stroke as a Presenting Feature of Covid-19 in the Young. *N Engl J Med*. 2020;382:e60.
 38. Sierra-Hidalgo F, Muñoz-Rivas N, Torres Rubio P, Chao K, Villanova Martínez M, Arranz García P, et al. Large artery ischemic stroke in severe COVID-19. *J Neurol*. 2020;267:3441-7.
 39. De-Madaria E, Siau K, Cáardenas-JAen K. Increased amylase and lipase in patients with COVID-19 pneumonia: don't blame the

- pancreas just yet. *Gastroenterol* 2020. PII: S0016-5085(20)30561-8. doi: <https://doi.org/10.1053/j.gastro.2020.04.044>.
40. Zhang C, Shi L, Wang FS. Liver injury in COVID-19: management and challenges. *Lancet Gastroenterol Hepatol*. 2020;5:428-30.
 41. Bhayana R, Som A, Li MD, Carey DE, Anderson MA, Blake MA, et al. Abdominal Imaging Findings in COVID-19: Preliminary Observations. *Radiology*. 2020;297:E201-E215.
 42. Phipps MM, Barraza LH, LaSota ED, Sobieszczyk ME, Pereira MR, Zheng EX, et al. Acute Liver Injury in COVID-19: Prevalence and Association with Clinical Outcomes in a Large US Cohort. *Hepatology*. 2020;72:807-17.
 43. Cheung KS, Hung IFN, Chan PPY, Lung KC, Tso E, Liu R, et al. Gastrointestinal Manifestations of SARS-CoV-2 Infection and Virus Load in Fecal Samples From a Hong Kong Cohort: Systematic Review and Meta-analysis. *Gastroenterology*. 2020;159:81-95.
 44. Rogers JP, Chesney E, Oliver D, Pollak TA, McGuire P, Fusar-Poli P, et al. Psychiatric and neuropsychiatric presentations associated with severe coronavirus infections: a systematic review and meta-analysis with comparison to the COVID-19 pandemic. *Lancet Psychiatry*. 2020;7:611-27.
 45. Pattni V, Phillips J, Saha R. Psychiatric and neuropsychiatric syndromes and COVID-19. *Lancet Psychiatry*. 2020;7:664.
 46. Kolivras A, Dehavay F, Delplace D, Feoli F, Meiers I, Milone L, et al. Coronavirus (COVID-19) infection-induced chilblains: A case report with histopathologic findings. *JAAD Case Rep*. 2020;6:489-92.
 47. Galván Casas C, Català A, Carretero Hernández G, Rodríguez-Jiménez P, Fernández-Nieto D, Rodríguez-Villa Lario A, et al. Classification of the cutaneous manifestations of COVID-19: a rapid prospective nationwide consensus study in Spain with 375 cases. *Br J Dermatol*. 2020;183:71-7.
 48. Wu P, Duan F, Luo C, Liu Q, Qu X, Liang L, et al. Characteristics of Ocular Findings of Patients with Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) in Hubei Province, China. *JAMA Ophthalmol*. 2020;138:575-8.
 49. Fidan V. New type of corona virus induced acute otitis media in adult. *Am J Otolaryngol*. 2020;41:102487.
 50. Saniasaya J. Hearing Loss in SARS-CoV-2: What Do We Know? *Ear Nose Throat J*. 100(2 suppl):152S-154S.
 51. Parri N, Lenge M, Buonsenso D; Coronavirus Infection in Pediatric Emergency Departments (CONFIDENCE) Research Group. Children with Covid-19 in Pediatric Emergency Departments in Italy. *N Engl J Med*. 2020;383:187-90.
 52. Jones VG, Mills M, Suarez D, Hogan CA, Yeh D, Segal JB, et al. COVID-19 and Kawasaki Disease: Novel Virus and Novel Case. *Hosp Pediatr*. 2020;10:537-40.
 53. Mumm JN, Osterman A, Ruzicka M, Stihl C, Vilsmaier T, Munker D, et al. Urinary Frequency as a Possibly Overlooked Symptom in COVID-19 Patients: Does SARS-CoV-2 Cause Viral Cystitis? *Eur Urol*. 2020;78:624-8.
 54. Ryan DH, Ravussin E, Heysfield S. COVID 19 and the Patient with Obesity - The Editors Speak Out. *Obesity (Silver Spring)*. 2020;28:847.
 55. Simonnet A, Chetboun M, Poissy J, Raverdy V, Noulette J, Duhamel A, et al.; LICORN and the Lille COVID-19 and Obesity study group. High Prevalence of Obesity in Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus-2 (SARS-CoV-2) Requiring Invasive Mechanical Ventilation. *Obesity (Silver Spring)*. 2020;28:1195-9.
 56. <https://www.cdc.gov/coronavirus/2019-ncov/need-extra-precautions/index.html>
 57. Hansrivijit P, Qian C, Boonpheng B, Thongprayoon C, Vallabhajosyula S, Cheungpasitporn W, et al. Incidence of acute kidney injury and its association with mortality in patients with COVID-19: a meta-analysis. *J Investig Med*. 2020;68:1261-70.
 58. Fanelli V, Fiorentino M, Cantaluppi V, Gesualdo L, Stallone G, Ronco C, et al. Acute kidney injury in SARS-CoV-2 infected patients. *Crit Care*. 2020;24:155.
 59. Diao B, Wang Ch, Wang R, Feng Z, Tan Y, Wang H, et al. Human Kidney is a Target for Novel Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2 (SARS-CoV-2) Infection. *MedRxiv* 2020. doi: <https://doi.org/10.1101/2020.03.04.20031120>.
 60. Li Z, Wu M, Yao J, Guo J, Liao X, Song S, et al. Caution on Kidney Dysfunctions of COVID-19 Patients. *MedRxiv* 2020. doi: <https://doi.org/10.1101/2020.02.08.20021212>.
 61. Cheng Y, Luo R, Wang K, Zhang M, Wang Z, Dong L, et al. Kidney impairment is associated with in-hospital death of COVID-19 patients. *MedRxiv* 2020. doi: <https://doi.org/10.1101/2020.02.18.20023242>.
 62. Carriazo S, Kanbay M, Ortiz A. Kidney disease and electrolytes in COVID-19: more than meets the eye. *Clin Kidney J*. 2020;13:274-80.
 63. De La Flor Merino JC, Mola Reyes L, Linares Gravalos T, Roel Conde A, Rodeles Del Pozo M. An unusual case of severe acute hyponatremia in patient with COVID-19 infection. *Nefrologia*. 2020;40:356-8.
 64. Battle D, Soler MJ, Sparks MA, Hiremath S, South AM, Welling PA, et al.; COVID-19 and ACE2 in Cardiovascular, Lung, and Kidney Working Group. Acute Kidney Injury in COVID-19: Emerging Evidence of a Distinct Pathophysiology. *J Am Soc Nephrol*. 2020;31:1380-3.
 65. Ronco C, Reis T. Kidney involvement in COVID-19 and rationale for extracorporeal therapies. *Nat Rev Nephrol*. 2020;16:308-10.
 66. Su H, Yang M, Wan C, Yi LX, Tang F, Zhu HY, et al. Renal histopathological analysis of 26 postmortem findings of patients with COVID-19 in China. *Kidney Int*. 2020 Jul;98:219-27.
 67. Ma Y, Diao B, Lu X, Zu J, Liang W, Liu L, et al. COVID-19 in hemodialysis (HD) patients: Report from one HD center in Wuhan, Chin. *MedRxiv* 2020. doi: <https://doi.org/10.1101/2020.02.24.20027201>.
 68. Albalade M, Arribas P, Torres E, Cintra M, Alcázar R, Puerta M, et al.; Grupo de Enfermería HUIL. High prevalence of asymptomatic COVID-19 in haemodialysis: learning day by day in the first month of the COVID-19 pandemic. *Nefrologia*. 2020;40:279-86.
 69. Goicoechea M, Sánchez Cámara LA, Macías N, Muñoz de Morales A, Rojas ÁG, Bascuñana A, et al. COVID-19: clinical course and outcomes of 36 hemodialysis patients in Spain. *Kidney Int*. 2020 Jul;98(1):27-34. doi: 10.1016/j.kint.2020.04.031. Epub 2020 May 11. PMID: 32437770; PMCID: PMC7211728.
 70. Sánchez-Alvarez JE, Pérez Fontán M, Jiménez Martín C, Blasco Pelicano M, Cabezas Reina CJ, Sevillano Prieto AM, et al. SARS-CoV-2 infection in patients on renal replacement therapy. Report of the COVID-19 Registry of the Spanish Society of Nephrology (SEN). *Nefrologia*. 2020;40:272-8.
 71. Ye G, Pan Z, Pan Y, Deng Q, Chen L, Li J, Li Y, Wang X. Clinical characteristics of severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 reactivation. *J Infect*. 2020;80:e14-e17.

72. Alfano G, Perrone R, Fontana F, Mori G, Lucchi L, Guaraldi G, et al.; Modena Covid-19 Working Group (MoCo19). Long-term effects of COVID-19 in a patient on maintenance dialysis. *Hemodial Int.* 2020;24:E50-E54.
73. De Sequera Ortiz P, Quiroga B, de Arriba de la Fuente G, Macía Heras M, Salgueira Lazo M, Del Pino Y, et al.; en representación de la Sociedad Española de Nefrología. Protocol against coronavirus diseases in patients on renal replacement therapy: Dialysis and kidney transplant. *Nefrología.* 2020;40:253-7.
74. Alcázar-Arroyo R, Portolés J, López-Sánchez P, Zalamea F, Furaz K, Méndez Á, et al. Rapid Decline of Anti-SARS-CoV-2 antibodies in patients on hemodialysis. The COVID-FRIAT study. *Clin Kidney J.* 2021. doi: <https://doi.org/10.1093/ckj/sfab048>.
75. Patel R, Babady E, Theel ES, Storch GA, Pinsky BA, St. George K, et al. Report from the American Society for Microbiology COVID-19 International Summit, 23 March 2020: Value of Diagnostic Testing for SARS-CoV-2/COVID-19. *mBio.* 2020;11(2):e00722-20. doi: <https://doi.org/10.1128/mBio.00722-20>.
76. Tang YW, Schmitz JE, Persing DH, Stratton CW. Laboratory Diagnosis of COVID-19: Current Issues and Challenges. *J Clin Microbiol.* 2020;58:e00512-20.
77. Li Z, Yi Y, Luo X, Xiong N, Liu Y, Li S, et al. Development and clinical application of a rapid IgM-IgG combined antibody test for SARS-CoV-2 infection diagnosis. *J Med Virol.* 2020;92:1518-24.
78. To KK, Tsang OT, Leung WS, Tam AR, Wu TC, Lung DC, et al. Temporal profiles of viral load in posterior oropharyngeal saliva samples and serum antibody responses during infection by SARS-CoV-2: an observational cohort study. *Lancet Infect Dis.* 2020;20:565-74.
79. Zhao J, Yuan Q, Wang H, Liu W, Liao X, Su Y, et al. Antibody responses to SARS-CoV-2 in patients of novel coronavirus disease 2019. *Clin Infect Dis.* 2020;71:2027-34.
80. GUÍAS NIH (National Institutes of Health, EE. UU.). <https://www.covid19treatmentguidelines.nih.gov/antiviral-therapy/>
81. Grein J, Ohmagari N, Shin D, Diaz G, Asperges E, Castagna A, et al. Compassionate Use of Remdesivir for Patients with Severe Covid-19. *N Engl J Med.* 2020;382:2327-36.
82. Wang Y, Zhang D, Du G, Du R, Zhao J, Jin Y, et al. Remdesivir in adults with severe COVID-19: a randomised, double-blind, placebo-controlled, multicentre trial. *Lancet.* 2020;395:1569-78.
83. NIH Clinical Trial Shows Remdesivir Accelerates Recovery from Advanced COVID-19. <https://www.niaid.nih.gov/news-events/nih-clinical-trial-shows-remdesivir-accelerates-recovery-advanced-covid-19>
84. Beigel JH, Tomashek KM, Dodd LE, Mehta AK, Zingman BS, Kallil AC, et al.; ACTT-1 Study Group Members. Remdesivir for the Treatment of Covid-19 – Preliminary Report. *N Engl J Med.* 2020;383:994.
85. Spinner CD, Gottlieb RL, Criner GJ, Arribas López JR, Cattelan AM, Soriano Viladomiu A, et al.; GS-US-540-5774 Investigators. Effect of Remdesivir vs Standard Care on Clinical Status at 11 Days in Patients with Moderate COVID-19: A Randomized Clinical Trial. *JAMA.* 2020;324:1048-57.
86. Mehta P, McAuley DF, Brown M, Sanchez E, Tattersall RS, Manson JJ; HLH Across Speciality Collaboration, UK. COVID-19: consider cytokine storm syndromes and immunosuppression. *Lancet.* 2020;395:1033-4.
87. Fernández-Cruz A, Ruiz-Antorán B, Muñoz-Gómez A, Sancho-López A, Mills- Sánchez P, Centeno-Soto GA, et al. A Retrospective Controlled Cohort Study of the Impact of Glucocorticoid Treatment in SARS-CoV-2 Infection Mortality. *Antimicrob Agents Chemother.* 2020;64:e01168-20.
88. RECOVERY Collaborative Group, Horby P, Lim WS, Emberson JR, Maffham M, Bell JL, et al. Dexamethasone in Hospitalized Patients with Covid-19 - Preliminary Report. *N Engl J Med.* 2021;384:693-704.
89. Madenidou AV, Bukhari M. Real-life experience of tocilizumab use in COVID-19 patients. *Rheumatology (Oxford).* 2020;59:2163-6.
90. Xu X, Han M, Li T, Sun W, Wang D, Fu B, et al. Effective treatment of severe COVID-19 patients with tocilizumab. *Proc Natl Acad Sci USA.* 2020;117:10970-5.
91. Sciascia S, Aprà F, Baffa A, Baldovino S, Boaro D, Boero R, et al. Pilot prospective open, single-arm multicentre study on off-label use of tocilizumab in patients with severe COVID-19. *Clin Exp Rheumatol.* 2020;38:529-32.
92. Campins L, Boixeda R, Perez-Cordon L, Aranega R, Lopera C, Force L. Early tocilizumab treatment could improve survival among COVID-19 patients. *Clin Exp Rheumatol.* 2020;38:578.
93. Figuero-Pérez L, Olivares-Hernández A, Escala-Cornejo RA, Terán-Brage E, López-Gutiérrez Á, Cruz-Hernández JJ. Anakinra as a potential alternative in the treatment of severe acute respiratory infection associated with SARS-CoV-2 refractory to tocilizumab. *Reumatol Clin.* 2020 Jun 17:S1699-258X(20)30142-X. doi: 10.1016/j.reuma.2020.06.003.
94. Muñoz-Jiménez A, Rubio-Romero E, Marengo de la Fuente JL. Proposal for the use of anakinra in acute respiratory distress secondary to COVID-19. *Reumatol Clin.* 2020 Apr 27:S1699-258X(20)30086-3. doi: 10.1016/j.reuma.2020.04.009.
95. Monteagudo LA, Boothby A, Gertner E. Continuous Intravenous Anakinra Infusion to Calm the Cytokine Storm in Macrophage Activation Syndrome. *ACR Open Rheumatol.* 2020;2:276-82.
96. Cavalli G, De Luca G, Campochiaro C, Della-Torre E, Ripa M, Cagnetti D, et al. Interleukin-1 blockade with high-dose anakinra in patients with COVID-19, acute respiratory distress syndrome, and hyperinflammation: a retrospective cohort study. *Lancet Rheumatol.* 2020;2:e325-e331.
97. Huet T, Beaussier H, Voisin O, Jouveshomme S, Dauriat G, Lazareth I, et al. Anakinra for severe forms of COVID-19: a cohort study. *Lancet Rheumatol.* 2020;2:e393-e400.
98. Casadevall A, Joyner MJ, Pirofski LA. A Randomized Trial of Convalescent Plasma for COVID-19-Potentially Hopeful Signals. *JAMA.* 2020;324:455-7.
99. Hung IF, To KK, Lee CK, Lee KL, Chan K, Yan WW, et al. Convalescent plasma treatment reduced mortality in patients with severe pandemic influenza A (H1N1) 2009 virus infection. *Clin Infect Dis.* 2011;52:447-56.
100. Mair-Jenkins J, Saavedra-Campos M, Baillie JK, Cleary P, Khaw FM, Lim WS, et al.; Convalescent Plasma Study Group. The effectiveness of convalescent plasma and hyperimmune immunoglobulin for the treatment of severe acute respiratory infections of viral etiology: a systematic review and exploratory meta-analysis. *J Infect Dis.* 2015;211:80-90.
101. Perotti C, Baldanti F, Bruno R, Del Fante C, Seminari E, Casari S, et al. Mortality reduction in 46 severe Covid-19 patients treated with hyperimmune, plasma. A proof of concept single arm multicenter interventional trial. *Haematologica.* 2020;105:2834-40.

102. Shen C, Wang Z, Zhao F, Yang Y, Li J, Yuan J, et al. Treatment of 5 Critically Ill Patients With COVID-19 With Convalescent Plasma. *JAMA*. 2020;323:1582-9.
103. Zeng QL, Yu ZJ, Gou JJ, Li GM, Ma SH, Zhang GF, et al. Effect of Convalescent Plasma Therapy on Viral Shedding and Survival in Patients with Coronavirus Disease 2019. *J Infect Dis*. 2020;222:38-43.
104. Cao W, Liu X, Bai T, Fan H, Hong K, Song H, et al. High-Dose Intravenous Immunoglobulin as a Therapeutic Option for Deteriorating Patients with Coronavirus Disease 2019. *Open Forum Infect Dis*. 2020;7:ofaa102.
105. Li L, Zhang W, Hu Y, Tong X, Zheng S, Yang J, et al. Effect of Convalescent Plasma Therapy on Time to Clinical Improvement in Patients with Severe and Life-threatening COVID-19: A Randomized Clinical Trial. *JAMA*. 2020;324:460-70.
106. Joyner MJ, Senefeld JW, Klassen SA, Mills JR, Johnson PW, Theel ES, et al. Effect of convalescent plasma on mortality among hospitalized patients with covid-19: initial three-month experience. *MedRxiv*. <https://www.medrxiv.org/content/10.1101/2020.08.12.20169359v1.full.pdf>.
107. Piechotta V, Chai KL, Valk SJ, Doree C, Monsef I, Wood EM, et al. Convalescent plasma or hyperimmune immunoglobulin for people with COVID-19: a living systematic review. *Cochrane Database Syst Rev* 2020;7:CD013600.
108. Gharbharan A, Jordans CCE, Geurtsvan Kessel C, et al. Convalescent Plasma for COVID-19. A randomized clinical trial. *MedRxiv* 2020;2020.07.01.20139857.
109. Agarwal A, Mukherjee A, Kumaar G, Chateerjee P, Bhatnagar T, Malhotra P, and PLACID Trial Collaborators. Convalescent plasma in the management of moderate COVID-19 in India: An open-label parallel-arm phase II multicentre randomized controlled trial (PLACID Trial). *MedRxiv preprint* doi: <https://doi.org/10.1101/2020.09.03.20187252>.
110. Caly L, Druce JD, Catton MG, Jans DA, Wagstaff KM. The FDA-approved drug ivermectin inhibits the replication of SARS-CoV-2 in vitro. *Antiviral Res*. 2020;178:104787.
111. Zhang X, Song Y, Ci X, An N, Ju Y, Li H, et al. Ivermectin inhibits LPS-induced production of inflammatory cytokines and improves LPS-induced survival in mice. *Inflamm Res*. 2008;57:524-9.
112. Patel A, Desai S. Ivermectin in COVID-19 Related critical illness. *SSRN*. 2020. <https://doi.org/10.2139/ssrn.3570270>.
113. Tsai TL, Wei JC, Wu YT, Ku YH, Lu KL, Wang YH, et al. The Association Between Usage of Colchicine and Pneumonia: A Nationwide, Population-Based Cohort Study. *Front Pharmacol*. 2019; 10:908.
114. Tardif et al. del Montreal Heart Institute Colchicine Coronavirus SARS-CoV2 Trial (COLCORONA) (COVID-19). 2020; <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/study/NCT04322682>. Rama española: Estudio Col.Vid: EudraCT: 2020-001841-38.
115. Palanques-Pastor T, López-Briz E, Poveda Andrés JL. Involvement of interleukin 6 in SARS-CoV-2 infection: siltuximab as a therapeutic option against COVID-19. *Eur J Hosp Pharm*. 2020;27:297-8.
116. Heng CC, Sahoo D, Dugar S, Prada RA, Wang TKM, Abou Hassan OK, et al. Canakinumab to reduce deterioration of cardiac and respiratory function in SARS-CoV-2 associated myocardial injury with heightened inflammation (canakinumab in Covid-19 cardiac injury: The three C study). *Clin Cardiol*. 2020;43:1055-63.
117. Neubauer A, Wiesmann T, Vogelmeier CF, Mack E, Skevaki C, Gaik C, et al. Ruxolitinib for the treatment of SARS-CoV-2 induced acute respiratory distress syndrome (ARDS). *Leukemia*. 2020; 34:2276-8.
118. Sanchez-Pernaute O, Romero-Bueno FI, Selva-O'Callaghan A. Why Choose Cyclosporin A as First-line Therapy in COVID-19 Pneumonia. *Reumatol Clin*. 2020 Apr 16:S1699-258X(20)30044-9. doi: 10.1016/j.reuma.2020.03.001. Epub ahead of print. PMID: 32354685; PMCID: PMC7160056.
119. Sarzi-Puttini P, Giorgi V, Sirotti S, Marotto D, Ardizzone S, Rizzardi G, et al. COVID-19, cytokines and immunosuppression: what can we learn from severe acute respiratory syndrome? *Clin Exp Rheumatol*. 2020;38:337-42.
120. Ronco C, Bagshaw SM, Bellomo R, Clark WR, Husain-Syed F, Kellum JA, et al. Extracorporeal Blood Purification and Organ Support in the Critically Ill Patient during COVID-19 Pandemic: Expert Review and Recommendation. *Blood Purif*. 2021;50:17-27.
121. Koch B, Schult-Dietrich P, Büttner S, Dilmaghani B, Lohmann D, Baer PC, et al. Lectin Affinity Plasmapheresis for Middle East Respiratory Syndrome-Coronavirus and Marburg Virus Glycoprotein Elimination. *Blood Purif*. 2018;46:126-33.
122. Liu X, Li Z, Liu S, Sun J, Chen Z, Jiang M, et al. Potential therapeutic effects of dipyridamole in the severely ill patients with COVID-19. *Acta Pharm Sin B*. 2020;10:1205-15.
123. Chien M, Anderson TK, Jockusch S, Tao C, Kumar S, Li X, et al. Nucleotide Analogues as Inhibitors of SARS-CoV-2 Polymerase. *bioRxiv [Preprint]*. 2020 Mar 20:2020.03.18.997585. doi: 10.1101/2020.03.18.997585. Update in: *J Proteome Res*. 2020 Aug 5; PMID: 32511320; PMCID: PMC7239050.
124. Bicentric, phase 2, randomized, open-label study to evaluate the efficacy and safety of maraviroc associated with standard treatment in hospitalized patients with pulmonary SARS-CoV-2 infection (COVID-19): <https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/trial/2020-002011-21/ES>.
125. Repurposing of Chlorpromazine in Covid-19 Treatment (reCo-Very): <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04366739>.
126. Richardson PJ, Corbellino M, Stebbing J. Baricitinib for COVID-19: a suitable treatment? - Authors' reply. *Lancet Infect Dis*. 2020; 20:1013-4.
127. Baricitinib in Symptomatic Patients Infected by COVID-19: An Open-label, Pilot Study. (BARICOVID): <https://www.clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04320277>.
128. Cantini F, Niccoli L, Matarrese D, Nicastrì E, Stobbione P, Goletti D. Baricitinib therapy in COVID-19: A pilot study on safety and clinical impact. *J Infect*. 2020;81:318-56.