

CANTABRIA ACADÉMICA

Tema: Covid 19

Covid 19:
enfermedad por coronavirus

Dr. D. Ángel Luis Martín de Francisco



Abril 2022

REAL ACADEMIA DE MEDICINA DE CANTABRIA

Nº 353

CANTABRIA ACADÉMICA

Fundada en 1970 por el Dr. D. Francisco Vázquez de Quevedo

Real Academia de Medicina de Cantabria

Colegio Oficial de Médicos de Cantabria

C/ Ataúlfo Argenta, 33

39004 Cantabria (España)

Telf: + 34 645 943 756

www.ramcantabria.es

administracion@acimecan.com

La Real Academia de Medicina de Cantabria es una Asociación de Utilidad Pública inscrita en el Registro de Asociaciones de Cantabria con el número 537

Covid 19:
enfermedad por coronavirus
Dr. D. Ángel Luis Martín de Francisco



Abril 2022

Esta conferencia fue impartida en la Real Academia de Medicina de Cantabria como Sesión Académica del Dr. Ángel Luis Martín de Francisco, Catedrático de Nefrología de la UC, presentado por la Dra. D^a. María Francisca Garijo Ayensa, Presidenta de esta institución, el 16 de noviembre de 2021 en el Salón de Actos del Colegio Oficial de Médicos de Cantabria.

Edita

Real Academia de Medicina de Cantabria
Subvencionada por la Consejería de Universidades, Igualdad,
Cultura y Deporte del Gobierno de Cantabria

JUNTA DIRECTIVA

Presidente: Dra. D^a. María Francisca Garijo Ayensa
Secretario: Dr. D. Domingo González-Lamuño Leguina
Vicesecretaria: Dra. D^a. Carmen Blanco Delgado
Tesorera: Dra. D^a. María Dolores Fernández González
Bibliotecaria: Dra. D^a. María Ángeles Ros Lasierra

Impreso en Santander
Todoprint digital
direccion@todoprintdigital.com
ISBN: 978-84-09-42170-1
Depósito Legal S-413-2022

ÍNDICE

RESUMEN

- 1. Introducción**
- 2. Enfermedad respiratoria aguda por Sars Cov2 (Covid 19)**
- 3. Fisiopatología de la infección COVID-19**
- 4. Aspectos clínicos generales de la enfermedad COVID-19**
- 5. Estadios de la enfermedad COVID-19**
 - 5.1. Fase I: Infección temprana (día 1 a 6-8). Gran carga viral en secreciones rinofaríngeas.
 - 5.2. Fase II: Inflamatoria pulmonar (moderada): afectación pulmonar sin hipoxia (IIa) y con hipoxia (IIb) (7-10 día)
 - 5.3. Fase III: Inflamación sistémica extrapulmonar
- 6. Afectación orgánica de la enfermedad COVID-19**
 - 6.1. Afectación pulmonar
 - 6.1.1. *Hallazgos necrópsicos en pulmón*
 - 6.1.2. *La hipoxia silenciosa: fenotipo L y fenotipo H*
 - 6.2. Enfermedad cardiovascular
 - 6.2.1. *IECAS y ARA 2*
 - 6.2.2. *Miocarditis*
 - 6.2.3. *Insuficiencia cardíaca*
 - 6.2.4. *Tromboembolismo arterial y venoso*
 - 6.2.5. *Trombosis microvascular*
 - 6.3. Afectación renal
 - 6.3.1. *Epidemiología del daño renal en la infección por Sars-Cov 2*

6.3.2. *Datos histológicos renales en la infección por Sars-Cov 2*

6.3.3. *Fisiopatología del daño renal en la infección por Sars-Cov 2*

- *Hipovolemia e IRA prerenal*
- *Daño renal directo asociado al virus*
- *IRA asociada a la alteración de la respuesta inmune*
- *IRA asociada a las interacciones de órganos*

6.3.4. *Insuficiencia renal aguda asociada a las interacciones de órganos*

- *Corazón riñón*
- *Pulmón riñón*
- *Sepsis*

7. Vacunas

7.1 Tipos de vacunas y respuestas frente al Sars Cov2

7.2. vacunación en el paciente con enfermedad renal crónica

8. Tratamientos de la infección COVID-19

9. COVID de larga duración y enfermedad renal

10. Comentario final

11. Bibliografía

RESUMEN

La enfermedad por coronavirus Covid-19 está originada por el virus SARS-CoV-2 y ya ha afectado a 270 millones de personas en el mundo con casi 6 millones de muertos cuando escribimos este capítulo. Se transmite por las gotitas-aerosoles exhaladas al hablar o toser tanto por personas asintomáticas como sintomáticas con un periodo medio de incubación de cinco días. El diagnóstico se hace por PCR aunque hay falsos negativos hasta un 40% dependiendo de la fase de la enfermedad y de los errores técnicos en la obtención y transporte de la muestra. Hay hasta un 40% de pacientes asintomáticos y otro 40% con síntomas leves. Inicialmente un 20% precisaban ingreso hospitalario con sepsis e insuficiencia respiratoria y un 5% soporte respiratorio en la UVI con una mortalidad en estos de un 50%, datos que se han reducido a medida que avanzaba la pandemia con hasta seis olas diferentes y se introducía la vacunación.

La clínica más frecuente es fiebre, tos seca y dificultad para respirar. Las anomalías radiográficas y de laboratorio, como linfopenia y elevación de lactato deshidrogenasa, son comunes, pero inespecíficas. La afectación neumónica inicial es lo más frecuente por infección de los neumocitos tipo 2, activación de macrófagos y alveolitis. Hay en casos graves una respuesta inflamatoria severa que conduce junto a la agresión endotelial directa del virus al desarrollo de microtrombosis arte-

riolar y trombosis venosa. En estadios graves la afectación es multisistémica con miocarditis, ictus, daño renal agudo, alteraciones hepáticas, etc., e incluso síndrome multinflamatorio en niños.

El tratamiento para individuos con COVID-19 incluye el manejo de apoyo de la insuficiencia respiratoria hipóxica aguda. La dexametasona reduce la mortalidad a los 28 días en pacientes que requieren oxígeno suplementario (21,6% frente a 24,6%). El Remdesivir parece mejorar el tiempo para recuperación de 15 a 10 días y disminuye la mortalidad del 11.9% a 7.1% pero con otros estudios como el de la OMS no tan favorables. Datos observacionales sobre anticoagulación también han resultado positivos. La EMA ha recomendado la autorización de ‘Ronapreve’ (casirivimab/imdevimab) y ‘Regkirona’ (regdanvimab) frente al coronavirus. Se trata de dos tratamientos que han de utilizarse durante las primeras fases de la infección, en pacientes de riesgo que no requieran oxígeno suplementario y se basan en anticuerpos monoclonales. No sabemos si la nueva variante ómicron con más de 30 mutaciones en el pico pudiera alterar la respuesta a estos anticuerpos monoclonales y plasma convaleciente. Hay centenares de estudios en marcha con inmunoglobulinas, antivirales, suero de convalecientes y otros. Dos antivirales orales han sido aprobados de emergencia, sin terminar el estudio, en pacientes de riesgo en fase inicial de la enfermedad con disminución de hospitalización en un 30% (Molnupiravir Merck) o 89% (Paxlovid Pfizer) aunque el primero está de nuevo en revisión por la FDA. La llegada de las vacunas a finales de 2020 y particularmente aquellas basadas en mRNA muy innovadoras ha cambiado totalmente la evolución de la pandemia. No obstante parecen necesaria más de dos dosis por pérdida de efectividad a los 6-8 meses, por lo que se requiere un booster o tercera dosis y veremos. Los métodos principales para reducir la propagación continúan aún siendo las mascarillas, el distanciamiento social, los tests y el rastreo de contactos. Una pandemia global precisa de una solución global pero aunque en este momento ya se han administrado más de 7 mil millones de vacunas aún estamos lejos de esa solución global pues su reparto no es equitativo con respecto a países en desarrollo. Y eso es lo que puede modificar la evolución de la pandemia con la variante sudafricana ómicron ya dispersada por muchos países y de la que en este momento no conocemos ni su virulencia ni su resistencia a las vacunas actuales.

1. INTRODUCCIÓN

En diciembre de 2019, fue reconocido un nuevo coronavirus SARS-CoV2 o 2019-nCoV, identificado como causante de la enfermedad respiratoria aguda denominada COVID-19 y reportada en 27 pacientes con neumonía de causa no filiada en Hubei (China). Este virus, un virus RNA betacoronavirus, está muy relacionado con el virus causante de síndrome respiratorio agudo severo (SARS) que apareció en 2002 y 2003 en Hong Kong y con el síndrome respiratorio del Medio Oriente (MERS) en 2012 en Arabia Saudita. Se trata de una enfermedad que condiciona muchos retos de prevención y control ya que es fácilmente transmisible y se complica en más de la mitad de los casos con procesos respiratorios agudos de neumonía. La evolución en el mundo de esta pandemia ha ido creciendo exponencialmente. Los datos actualizados epidemiológicos de forma permanente se ofrecen en el enlace *Johns Hopkins Coronavirus Resources Center* que ya muestra 250 millones de personas infectadas en el mundo con casi 6 millones de muertos.

La afectación de la infección por SARS-CoV2, es multiorgánica y como veremos tiene varias fases en las que pueden verse afectación renal. El interés en Nefrología no sólo se centra en las alteraciones renales ocurridas durante la enfermedad Covid 19, como microtrombosis, infarto renal o Insuficiencia Renal aguda (IRA), entre otras, sino en la importancia de la enfermedad en pacientes en tratamiento renal sustitutorio. Nos referimos a pacientes en diálisis y asimismo a aquellos aspectos relacionados con el trasplante renal tanto desde la vertiente de la enfermedad en el paciente trasplantado inmunosuprimido como en aquellos relacionados con la donación de órganos.

Para evitar confusiones, a lo largo del texto usaremos los términos SARS, MERS y COVID-19 cuando hagamos referencia a las afecciones mencionadas, sea el nombre del virus o el nombre de la enfermedad.

2. ENFERMEDAD RESPIRATORIA AGUDA POR SARS-COV-2 (COVID-19)

Hay innumerables tipos de coronavirus en murciélagos y pájaros. En nuestra especie se sabe que varios coronavirus causan infecciones respiratorias, que pueden ir desde el resfriado común hasta enfermedades más graves como el síndrome respiratorio agudo severo (SARS), el Síndrome Respiratorio del Medio Oriente (MERS) o el reciente *Coronavirus Disease 2019* (Covid19).

Nombrado 2019-nCoV por la OMS y SARS-CoV-2 por el Comité Internacional de Taxonomía de Virus, este virus es un nuevo betacoronavirus que infecta a humanos. Debido a la proximidad genética a dos coronavirus similares al SARS derivados de murciélagos, lo más probable es que también se haya originado en murciélagos. Seguramente, haya un huésped intermedio entre murciélagos y humanos, y los datos preliminares sugieren que es el pangolín (un oso hormiguero), un mamífero en peligro de extinción y comúnmente traficado. El virus utiliza una proteína pico (S) densamente glicosilada para ingresar en las células huésped humano y se une con alta afinidad al receptor de la enzima convertidora de angiotensina 2 (ACE2 o ECA 2, en terminología anglosajona que utilizaremos indistintamente) de una manera similar al SARS. Esos receptores se encuentran en pulmón, riñón, corazón, tubo digestivo y muy importante en el endotelio vascular.

Se presume que la principal vía de transmisión de la infección, al igual que el SARS, son las gotas respiratorias exhaladas al hablar o toser y los aerosoles. Sin embargo, el virus también es detectable en otros fluidos corporales y excreciones. Hay estudios previos de estabilidad del virus SARS-Cov2 a diferentes temperaturas y humedad relativa en superficies lisas. El virus seco en superficies lisas retuvo su viabilidad durante más de 5 días a temperaturas de 22-25 °C y humedad relativa de 40-50%, es decir, ambientes típicos con aire acondicionado. Sin embargo, la viabilidad del virus se perdió rápidamente a temperaturas más altas y humedad relativa más alta (por ejemplo, 38 °C y humedad relativa >95%). Estos hallazgos, que han sido muy discutidos en lo que respecta a superficies, son similares a los encontrados con SARS, en los cuales estas formas de transmisión se asociaron con propagación nosocomial.

Quedan muchas preguntas que tienen implicaciones clínicas y de salud pública tales como surgió este virus, por qué es más fácil de transmitir que el SARS o MERS, y cuáles son su tratamiento y los efectos a largo plazo de la vacunación. El COVID-19 es altamente contagioso con un RO de 2,4-3,8. Nuevas variantes como la variante Delta que llegó a mediados de 2021 son mucho más contagiosas aún con RO de 5-9.

3. FISIOPATOLOGÍA DE LA INFECCION COVID-19

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

Estos cuatro aspectos se sincronizan de la siguiente forma: el virus entra en el alveolo, infecta los macrófagos y los neumocitos tipo 2 y el endotelio y se genera un efecto llamada con liberación de citoquinas de las células inflamatorias que están en el torrente circulatorio. Llegan monocitos activados, neutrófilos, a defender contra el virus en el alveolo pulmonar y liberan en grandes cantidades de enzimas que dañan todavía mucho más las células del epitelio alveolar. El endotelio, al estar dañado, les permite más fácilmente el paso y el líquido intravascular pasa al alveolo y se produce un edema, que es el mecanismo del distrés respiratorio. El alveolo está lleno de líquido y células inflamatorias que dañan el pulmón, necesitando asistencia respiratoria en muchos casos.

Además, con el daño endotelial, las plaquetas se activan y el sistema de la coagulación también, lo que da lugar a la producción microtrombos. Respecto a estos microtrombos alveolares se ha observado que eran 9 veces más prevalentes que los encontrados en estudios post-mortem de pacientes con Síndrome de distress respiratorio del adulto (SDRA) con influenza, lo cual puede explicar una evolución mucho más desfavorable en el Covid19. Así pues, hay dos componentes esenciales: la liberación de citoquinas y el síndrome de distrés respiratorio, y, por otro lado, la activación de la coagulación y la microtrombosis.

Una de las incógnitas que presenta el reciente brote de COVID-19 es la diferencia en el grado de afectación que presentan algunos pacientes. Probablemente, para explicar esa diferencia, haya muchos factores implicados pero, una de las teorías que toma un gran interés, probablemente por sus implicaciones terapéuticas, es la de un mecanismo de respuesta inmunitaria excesiva, una hiperinflamación conocida como tormenta de citoquinas que pudiera explicar buenos resultados con dexametasona antes de su inicio como veremos en la parte de tratamientos. Esta respuesta excesiva estaría provocada por una disregulación de mediadores proinflamatorios como IL-1b, IL-6, NF-kb, TGF- β , IFN 1b. etc., entre otros, y daría lugar a un daño orgánico excesivo que sobrepasaría la respuesta antiviral fisiológica. La activación de la respuesta inmunitaria inespecífica generaría un daño orgánico inflamatorio inicial excesivo y posteriormente fibrosis tisular.

Varios de los marcadores de mal pronóstico en la infección por virus COVID-19 son precisamente estos mediadores inflamatorios (IL-1, IL-6, PCR, dímero-D), lo que podría significar que dichos mediadores sean precisamente los causantes del daño. De esta manera, el cuadro de afectación pulmonar severa del COVID-19, que produce síndrome de distress respiratorio del adulto (SDRA) y necesidad de intubación, estaría mediado por esta tormenta de citoquinas, dando lugar a una respuesta inmunitaria excesiva que lesionaría todo el tejido pulmonar más allá de los neumocitos tipo II, que son los hospedadores naturales del virus. No obstante, tampoco podemos dejar de tener en cuenta que dichos marcadores inflamatorios podrían no tener una implicación causal y ser biomarcadores de mayor agresividad del propio cuadro viral, sin responsabilidad patogénica.

La activación inmunitaria inespecífica secundaria a la respuesta hiperinflamatoria podría ser, además, la responsable del daño en otros órganos afectados. Dentro del espectro de respuestas inflamatorias patológicas sistémicas conocidas, estaría el síndrome hemofagocítico secundario (sHLH). En este caso estaría asociado al cuadro viral (VAHS) ampliamente descrito en otros agentes víricos como el de la gripe. El sHLH podría ser el responsable, en ocasiones, del fallo multiorgánico y daría lugar a un cuadro consistente, entre otros, a fiebre alta, linfopenia, hiperrferritinemia y esplenomegalia. El sHLH supone un importante reto diagnóstico al compartir semejanzas con cualquier estado de gravedad secundaria a Síndrome de Respuesta Inflamatoria Sistémica (SIRS)

o a Sepsis. Existen scores (como el HScore) validados que pueden ayudarnos en el diagnóstico del cuadro.

Por tanto, podríamos decir, con la prudencia que permite la evidencia disponible, que el cuadro viral propio del COVID-19 no debería de ser tan agresivo si no agrediera al endotelio vascular y si no implicase una respuesta inflamatoria excesiva del paciente.

Pero hay algo que todavía no conocemos suficientemente y es la importancia de los fenómenos de coagulación que ya hemos comentado antes, y no solo de la existencia de trombosis sino de afectación de pequeños vasos. Datos obtenidos de necropsias en pacientes fallecidos por COVID-19, se han encontrado lesiones de micoangiopatía trombótica (MAT), si bien es cierto que no se observan en general ni trombopeenia ni hemolisis. Una teoría podría ser que el SARS-Cov-2 entraría a la célula endotelial por el receptor ECA2 y además de aumentar la replicación viral induciría un aumento de la expresión de citoquinas, factores de transmisión y moléculas de adhesión. Todo ello va a favorecer la quimiotaxis de células inflamatorias, que contribuirán a la lisis de la célula endotelial y a la activación plaquetaria y de la coagulación, con la consecuente formación de trombos en la microvasculatura como se ha visto en autopsias, una información que nunca tuvimos de los chinos (que no hicieron autopsias) y por lo tanto tardía.

Como conclusión, podemos señalar que el problema fundamental, en relación con esta hipótesis, al que se enfrentan los profesionales a cargo de pacientes con cuadros severos de Covid-19 es saber en qué momento la afectación orgánica está causada en mayor medida por una respuesta inflamatoria exagerada y no por los propios mecanismos patogénicos del agente viral. Asimismo, clarificar cual es la importancia de los fenómenos de CID y trombóticos y del daño endotelial con lesiones compatibles con MAT. Sin duda un reto complejo con muchos factores implicados que requiere más evidencia científica de la que disponemos actualmente.

Se han comparado los datos de pacientes fallecidos con Covid19 y aquellos por gripe H1N1 encontrando similitudes: ambas enfermedades tienen daño alveolar difuso y linfocitos perivasculares infiltrantes y un mayor número de células ECA-2 positivas en los pulmones (y predominantemente en las células endoteliales capilares). Sin embargo, COVID-19 difiere de H1N1 especialmente en la afectación vascular:

daño endotelial severo con membranas celulares endoteliales alteradas, trombosis vascular generalizada con microangiopatía y oclusión de capilares alveolares (9 veces más frecuente en comparación con H1N1) y más crecimiento de vasos nuevos (neo angiogénesis).

4. ASPECTOS CLÍNICOS GENERALES DE LA ENFERMEDAD COVID-19

La transmisión se hace por las gotitas expulsadas al hablar o estornudar (2 metros) y aerosoles. Un 50% de las transmisiones se hacen por personas asintomáticas. De hecho, un síntoma la anosmia en pacientes asintomáticos sin obstrucción nasal puede ser considerado como signo de infección. También el paciente recuperado puede transmitir hasta dos semanas después de superar la enfermedad. La transmisión a través de heces oral-fecal parece improbable. No se ha detectado transmisión perinatal.

El periodo de incubación medio es de 5 días oscilando de 2 a 14 días (el 98% de los pacientes) aunque ha habido casos hasta 24 días. El tiempo desde el inicio hasta el desarrollo de la enfermedad grave (incluida la hipoxia): 1 semana. En el inicio de la pandemia en España se observó en un 20% de los casos que a los 7-9 días del inicio de la enfermedad, se produce un agravamiento brusco con desaturación requiriendo ingreso urgente hospitalario y parece ser que, en un porcentaje menor, pero en algunos jóvenes es aún más rápido. Un 5-6% de esos pacientes agravados precisan ingreso en unidades de cuidados intensivos. Estas cifras se han reducido claramente durante la sexta ola con un 90% de personas vacunadas.

La sintomatología es variable. Los datos en China de Zou y cols. y en España de Casas Rojo y cols., resumen los posibles síntomas clínicos de la Covid 19 en pacientes sintomáticos (**Tabla I**). Durante la primera ola, el 81% eran de naturaleza leve y el 14% moderada, pero un pequeño subgrupo del 5% presentaba insuficiencia respiratoria, shock séptico y disfunción multiorgánica con una mortalidad del 50% (**Figura 1**). Aquellos con edad <18 años tan solo 2-5% están afectados, con síntomas generalmente leves y predominantemente respiratorios, con

excepción de un muy infrecuente síndrome inflamatorio multisistémico similar a la enfermedad de Kawasaki. Con la aparición de las vacunas las subsiguientes olas han reducido mucho la mortalidad que no supera el 1% de los pacientes hospitalizados.

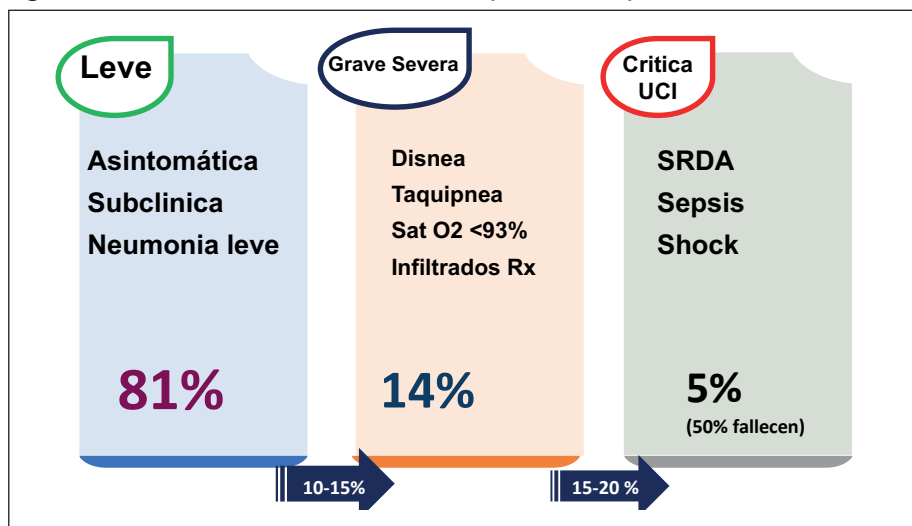
- Casos asintomáticos. En el barco *Diamond Princess*, que estuvo en cuarentena en Japón, en el que se realizaron pruebas diagnós-

TABLA I: Clínica de la afectación orgánica de la infección Covid 19 en pacientes sintomáticos

<p>Fiebre (hasta el 90%)</p> <p>Fatiga (69%)</p> <p>Mialgias (15-44%)</p> <p>Afectación pulmonar</p> <ul style="list-style-type: none">• Tos seca (60-86%)• Disnea (53-80%)• Neumonía (20-50%)• Hipoxia (17-35% tratados en UVI y de ellos 29-91% requieren intubación)• Alveolitis• Microtrombosis• SDRÁ <p>Enfermedad cardiovascular</p> <ul style="list-style-type: none">• Arritmias• Miocarditis• Insuficiencia Cardíaca• Infarto• Tromboembolismo pulmonar; Trombosis venosas Trombosis arteriales (hasta 59% en UVI) <p>Renal</p> <ul style="list-style-type: none">• Hematuria (40%)• Proteinuria (40%)• Fanconi (tubulopatía proximal)• Insuficiencia renal aguda (37%)• Necrosis tubular• Microangiopatía trombótica• Infartos renales <p>Afectación Neurológica</p> <ul style="list-style-type: none">• Anosmia ageusia (64-80%) En 3% único sintoma• Alteración de la conciencia• Lesión musculo esquelética• Ictus• Guillen Barré• Meningoencefalitis (8%)• Hipoperfusión frontotemporal bilateral

Coagulopatía <ul style="list-style-type: none">• Hipercoagulabilidad• Elevación de fibrinógeno• Elevación de Dímero D• Elevación de Factor VIII
Cutánea <ul style="list-style-type: none">• Erupciones acrales similares a sabañones (manos y pies)• Erupciones vesiculosas• Lesiones urticariformes• Erupciones maculo-papulosas• Livedo reticularis o necrosis
Hepática <ul style="list-style-type: none">• Elevación transaminasas (19%)
Gastrointestinal <ul style="list-style-type: none">• Náuseas, vómitos Diarrea (15-39%)• Dolor abdominal• Infarto intestinal
Oftalmológica <ul style="list-style-type: none">• Conjuntivitis• Hiperemia conjuntival• Quemosis• Epífora• Aumento secreción
Niños <ul style="list-style-type: none">• Menos frecuentes pero complicaciones similares a los adultos• Enfermedad inflamatoria multisistémica con algunas características similares a las de la enfermedad de Kawasaki y el síndrome de shock tóxico (2/100.000 <21 años)

Figura 1: Evolución de la infección Covid 19 (Primera Ola)



ticas a 3.700 pasajeros, el 46% de los 712 que tuvieron resultados positivos estaban asintomáticos, aunque posteriormente, tras 14 días de observación, la mayoría desarrollaron síntomas, siendo el porcentaje de verdaderos asintomáticos de 18%. Los casos asintomáticos son más frecuentes en niños. Datos de diferentes estudios más recientes basados en millones de personas por el CDC americano encuentran un porcentaje de asintomáticos entre el 30 y el 50%. Se ha observado no obstante en algunos pacientes asintomáticos que se estudiaron radiológicamente imágenes de neumonía.

- *Casos sintomáticos.* En los datos unificados de la Tabla 1 hay que destacar que los pacientes a menudo se presentan sin fiebre inicial, y algunos no tenían hallazgos radiológicos anormales (17,9% con enfermedad no grave y 2,9% con enfermedad grave), lo que condiciona una dificultad para el control epidemiológico. Los autores concluyen que las características clínicas de COVID-19 imitan las de SARS. La fiebre y la tos fueron los síntomas dominantes y los síntomas gastrointestinales fueron poco frecuentes, lo que les sugiere una diferencia en el tropismo viral en comparación con el SARS, MERS y la gripe estacional. La ausencia de fiebre en COVID-19 es más frecuente que en la infección por SARS (1%) y MERS (2%), por lo que la detección de fiebre puede no ser un signo excluyente para el diagnóstico. La linfocitopenia fue común y en algunos casos grave, con una tasa de mortalidad del 1,4%. En algunos pacientes, particularmente los ancianos y otros con otras afecciones de salud crónicas, los síntomas pueden avanzar a neumonía bilateral con disnea. No obstante, se ven casos sin antecedentes y en personas jóvenes que también evolucionan hacia la gravedad. El 80,9% de las infecciones reportadas son leves (con síntomas similares a la gripe) y pueden recuperarse en el hogar.

- *Casos hospitalizados.* Los síntomas más frecuentes en el momento del ingreso en todas las series son la fiebre, la astenia y la tos. El patrón radiológico más frecuente en todas las series fue el infiltrado alveolar. Para el diagnóstico por imagen, el TAC es mucho más sensible (86%) que la placa de tórax (59%) para la detección de imágenes con patrón de vidrio deslustrado, a veces en parches, siendo infrecuente el patrón intersticial. En los hallazgos de laboratorio (**Tabla II**) el marcador de inflamación fue la proteína C reactiva. Las alteraciones en la coagulación, especialmente del dímero D y del tiempo de protrombina fueron más frecuentes en pacientes con mayor gravedad. Alrededor de

un tercio de los casos también tuvieron marcadores positivos de citolisis hepática. La linfopenia grave fue el hallazgo hematológico más frecuente en los pacientes críticos (mediana 630/mm³).

Tabla II : Alteraciones de laboratorio en Covid 19 (% de pacientes)

Elevación de Proteína C Reactiva: >60%
Elevación de LDH : >50- 60%
Elevación de GPT : 25%
Elevación de GOT : 33%
Descenso de albumina 75%
Linfopenia (<1.0x10 ⁹ /L) :83%
T Protrombina alargado : 5%
Trombocitopenia leve: 30%
Elevación de Dimero D: 43-60%

Ninguna son específicas y se observan en neumonías. La elevación del Dimero D y la intensidad de la linfopenia se han asociado a peor pronóstico.

El crecimiento ha sido exponencial. El coronavirus vivo se desprende claramente a altas concentraciones de la cavidad nasal, incluso antes del desarrollo de los síntomas, por lo que se explican las diferencias con la epidemia anterior del SARS del 2002 pues en esta la carga viral aparecía a la vez que los síntomas. En 8 meses, el SARS se controló después de haber infectado a aproximadamente 8.100 personas en áreas geográficas limitadas. En casi dos años, el SarsCov2 infectó a más de 250 millones de personas, alcanzando en el momento que escribimos (noviembre 2021) cerca de los 6 millones de fallecidos en el mundo. Así pues, la detección basada en síntomas por sí sola no pudo detectar una alta proporción de casos infecciosos y no fue suficiente para controlar la transmisión. Incluso en la sexta ola en España con cerca de un 90% de la población vacunada la transmisión continúa debido a que las vacunas protegen de la enfermedad, no son esterilizantes, disminuyen la protección a los cuatro meses y hay nuevas variantes como delta y ómicron.

La recuperación en casos leves desde el comienzo de los síntomas es aproximadamente de 2 semanas y con enfermedad grave o crítica, de 3 a 6 semanas. Los aspectos residuales de la infección aún están en evaluación, pero hay datos que apuntan hacia la fibrosis pulmonar en

algunos casos. Hay un porcentaje de casos que continúan con un síndrome clínico muy profundo Covid de larga duración que está evaluándose en la actualidad pero que afecta a un 30% de personas.

Factores de riesgo de mortalidad por Covid 19: Los factores detectados en las diferentes series son, edad avanzada (mayor de 65 años), diabetes, obesidad, tabaquismo, EPOC, antecedentes de enfermedad cardiovascular. También niveles de dímero-D superiores a 1 µg/ml y mayores niveles de la puntuación SOFA (Sepsis-related Organ Failure Assessment). Además, niveles sanguíneos elevados de IL-6, troponina I cardíaca de alta sensibilidad, LDH y linfopenia fueron más frecuentes en la enfermedad grave de COVID-19. Se observó que la detección viral sostenida en muestras de garganta no se diferenció entre supervivientes y fallecidos.

El riesgo de muerte aumenta con la edad del paciente y varía con la capacidad de detección de los países y la etapa de la epidemia. Dentro de los 10 países más afectados de Europa, el rango de la tasa de letalidad estuvo entre el 0,8% (República Checa) y el 10,2% (Italia), pero ahora se encuentra alrededor del 1-3%.

5. ESTADIOS DE LA ENFERMEDAD COVID-19

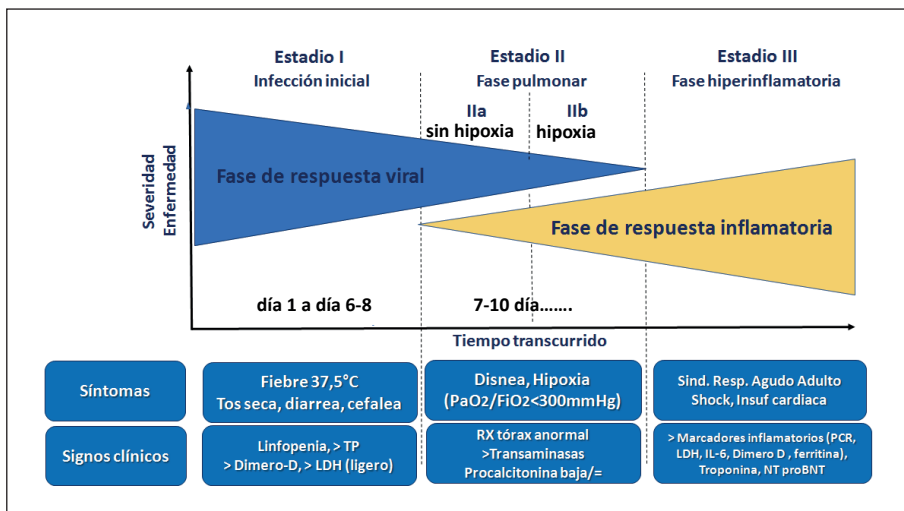
Siddiqi y cols. han propuesto un importante sistema de clasificación de 3 etapas, reconociendo que la enfermedad COVID-19 exhibe tres grados de gravedad creciente, que corresponden con hallazgos clínicos distintos y diferentes respuestas al tratamiento (**Figura 2**).

5.1. FASE I: Infección temprana (día 1 a día 6-8). Gran carga viral en secreciones rinofaríngeas

- La etapa inicial ocurre en el momento de la inoculación y el establecimiento temprano de la enfermedad. Para la mayoría de las personas, esto implica un período de incubación asociado con síntomas leves y a menudo no específicos, como malestar general, fiebre y tos seca. Durante este período, el COVID-19 se multiplica y establece la

Figura 2: Estadios de la enfermedad Covid 19

(ALM de Francisco Nefrología al Día Coronavirus. Modificado por JM Revuelta de Hasan K. Siddiqui MD, Journal of Heart and Lung Transplantation 2020)



residencia en el huésped, centrándose principalmente en el sistema respiratorio, uniéndose a las células utilizando el receptor ACE2 (pulmón, intestino delgado, riñón y endotelio vascular). Como resultado del método de transmisión por aire, así como la afinidad por los receptores ACE2 del pulmón, la infección generalmente se presenta con síntomas respiratorios y sistémicos leves.

- El diagnóstico en esta etapa incluye PCR de muestra respiratoria, análisis de suero para IgG e IgM de COVID-19, junto con imágenes de tórax, hemograma completo (linfopenia y neutrofilia) y pruebas de función hepática.

- El tratamiento en esta etapa está dirigido principalmente al alivio sintomático. Pero como es la fase de una gran carga viral, es el momento de intentar tratamientos con antivirales, y anticuerpos monoclonales. En aquellos pacientes que pueden mantener el virus limitado a esta etapa de COVID-19, el pronóstico y la recuperación son excelentes.

5.2. Fase II: Inflamatoria pulmonar (moderada): afectación pulmonar sin hipoxia (IIa) y con hipoxia (IIb) (7-10 día)

- Es la etapa de afectación inflamatoria pulmonar. Los pacientes desarrollan una neumonía viral, con tos, fiebre y posiblemente hipoxia (definido como un PaO₂ / FiO₂ de <300 mmHg). Se observan infiltrados bilaterales u opacidades en vidrio esmerilado (con más precisión en TAC que en Rx tórax). Los análisis de sangre revelan una agravación de la linfopenia, junto con elevación de transaminasas y a veces procalcitonina baja. Los marcadores de inflamación sistémica pueden estar elevados, pero no notablemente. En esta etapa es cuando los pacientes necesitarían ser hospitalizados para una observación y tratamiento cercanos.

- El tratamiento consistiría principalmente en medidas de apoyo, terapias antivirales disponibles. En la etapa temprana IIa (sin hipoxia significativa), no parecen indicados el uso de corticosteroides. Sin embargo, en IIb, si se produce hipoxia, es probable que los pacientes progresen a ventilación mecánica y en esa situación, los corticosteroides han demostrado eficacia.

5.3. Fase III: Inflamación sistémica extrapulmonar

Una minoría de pacientes con COVID-19 pasará a la tercera y más grave etapa de la enfermedad, que se manifiesta como un síndrome de hiperinflamación sistémica extrapulmonar. En esta etapa, se elevan los marcadores como la IL-2, IL-6, IL-7, el factor estimulante de colonias de granulocitos, la proteína inflamatoria de macrófagos 1-alfa, el factor de necrosis tumoral-alfa, la PCR, la ferritina y el dímero-D. Están significativamente más elevados en aquellos pacientes con enfermedad más grave. La troponina y el péptido natriurético de tipo B N-terminal pro (NT-proBNP) también pueden estar elevados.

En esta etapa, puede presentarse un síndrome hemofagocítico, shock, vasoplejia, insuficiencia respiratoria e incluso, fracaso multiorgánico con afectación sistémica, incluida miocarditis. El tratamiento en el estadio III comprende el uso de corticosteroides, y otros posibles

como veremos en tratamientos remdesivir junto a inhibidores de citoquinas como tocilizumab (inhibidor de IL-6) o anakinra (antagonista del receptor de IL-1) e inmunoglobulina (IGIV) para modulación de un sistema inmune. En general, el pronóstico es grave y la recuperación de esta etapa crítica de la enfermedad es pobre.

6. AFECTACIÓN ORGÁNICA DE LA ENFERMEDAD COVID-19

COVID-19 es una enfermedad multisistémica con afectación predominantemente endotelial. Aunque la clínica fundamental de la enfermedad por COVID-19 es respiratoria, también hay como veremos complicaciones cardiovasculares, renales, neurológicas, digestivas y de otros órganos.

6.1. Afectación pulmonar

Las manifestaciones clínicas de tos y disnea progresiva que puede llegar a Síndrome de Distress Respiratorio del Adulto (SDRA) con necesidad de ventilación son características. Algunos médicos comentan que la oxigenación invasiva con ventilador no es suficiente porque hay daño en pequeñas arteriolas que impiden una correcta oxigenación por lo que sería necesario ECMO (oxigenación con membrana extracorpórea). Para comprender mejor la fisiopatología respiratoria del Covid19, nada más preciso que los datos histológicos en los que se comprueban los daños alveolares junto a la presencia de microtrombos capilares que lógicamente alteraran gravemente la ventilación/perfusión. Veamos.

6.1.1. Hallazgos necrópsicos en pulmón

Los datos que los diferentes estudios necropsicos ha encontrado pueden resumirse así: el proceso dominante en todos los casos es

consistente con congestión capilar severa acompañada de membranas hialinas, cambios reactivos en neumocitos y células sincitiales, correspondientes a daño alveolar difuso exudativo, con una moderada leve respuesta mononuclear que consiste en notables agregados CD4+ alrededor de capilares trombosados y hemorragia asociada significativa, es decir una microangiopatía trombótica (MAT). Los pulmones de pacientes con Covid-19 también mostraron lesiones endoteliales severas asociadas con la presencia de virus intracelular y membranas celulares alteradas. Hubo cambios a largo plazo, como la destrucción de los tabiques alveolares y la infiltración linfocítica de los bronquios.

6.1.2. La hipoxia silenciosa: fenotipo L y fenotipo H

Existe con la tormenta inflamatoria una vasoplejia que impide la distribución del riego a zonas del pulmón más funcionantes, pero a diferencia del SDRA (síndrome de distress respiratorio agudo) clásico, el SDRA del Covid-19 es diferente.

Fenotipo L: al inicio, el paciente mantiene la “compliance” pulmonar y el paciente está hipóxico pero sereno, sin agitación por falta de aire, la llamada “hipoxia silenciosa”. Los infiltrados a menudo son de extensión limitada y generalmente se caracterizan por un patrón de vidrio esmerilado en el TAC, lo que significa edema intersticial en lugar de alveolar. Son “tipo L”, caracterizado por una baja elastancia pulmonar (alta compliance) y baja respuesta a una presión elevada al final de la espiración (PEEP). Para muchos pacientes, la enfermedad puede estabilizarse en esta etapa sin deterioro, mientras que otros, ya sea por la gravedad de la enfermedad y la respuesta del huésped o el manejo subóptimo, pueden pasar a un cuadro clínico más característico del SDRA típico fase H. Se aconseja en todos los pacientes por este motivo control de saturación de O₂ con pulsioxímetro aunque en realidad no refleje con precisión la PO₂.

Fenotipo H: Con el avance de la enfermedad, el pulmón comienza a comportarse ya como un SRDA clásico, pierde la compliance, acumula líquido y el paciente se agita con tiraje respiratorio. Esto es lo que se denomina tipo H, es decir High elastancia pulmonar, o sea, baja compliance y buena respuesta a una presión elevada con el ventilador al final de la espiración (PEEP). Estos dos tipos condicionan un tratamiento ventilatorio diferente, en discusión por los intensivistas.

Estas observaciones indican los papeles fundamentales que desempeña el daño endotelial que interrumpe la vasorregulación pulmonar, promueve el desajuste de ventilación-perfusión (la causa principal de la hipoxemia inicial) y fomenta la trombogénesis.

6.2. Enfermedad Cardiovascular

La afectación cardíaca en el Covid-19 es diversa y también con implicaciones terapéuticas relacionadas con la hipertensión arterial que fueron muy debatidas en los primeros dos meses de la pandemia.

6.2.1. IECAS y ARA2

Ya hemos comentado que la infección se desencadena por la unión de la proteína del virus a ECA2, que se expresa altamente en el corazón, endotelio, riñón y pulmones. ECA2 está involucrado en la función cardíaca y desarrollo de hipertensión y diabetes mellitus. El COVID-19 invade principalmente las células epiteliales alveolares, concretamente los receptores ECA2 de los neumocitos alveolares y es especialmente grave en pacientes con enfermedad cardiovascular en los que se ha visto una mayor secreción de ECA2. Los inhibidores de la ECA aumentan los niveles de ECA2, que al ser receptores funcionales para el coronavirus pueden complicar más aún los efectos de la infección. Así que se especuló sobre si aquellos pacientes hipertensos con infección activa que reciben IECAs o ARA2 quizás deberían cambiar a otro fármaco aunque no hay evidencia sobre este tema y ha sido descartado por diferentes Sociedades Científicas.

6.2.2. Miocarditis

Al igual que otras enfermedades virales, se ha informado que la miocarditis aguda está asociada con la infección por COVID-19 con una prevalencia de 11.5/100.000. Hay estudios que reflejan elevaciones de troponina cardíaca como expresión biológica de miocarditis, pero en muchos casos se trata de pacientes con daño miocárdico previo o la ele-

vación fue durante la agravación y por lo tanto, aún no es posible determinar si la lesión miocárdica es un marcador de riesgo independiente en COVID-19 o si el riesgo asociado con él está relacionado con la carga de enfermedad cardiovascular preexistente o fallo multiorgánico, por lo que no puede atribuirse con certeza al virus. Hay que comentar que con la vacuna mRNA, especialmente Moderna pero también Pfizer, se han descrito miocarditis en jóvenes.

6.2.3. Insuficiencia cardíaca

En pacientes hospitalizados, se evidencia insuficiencia cardíaca en alrededor del 50% de los pacientes fallecidos y en el 5-10% de los recuperados. No obstante, como en todos los aspectos que estamos discutiendo, los trastornos cardiológicos en plena tormenta citoquinica e inestabilidad hemodinámica son muy difíciles de evaluar.

6.2.4. Tromboembolismo arterial y venoso

En una serie retrospectiva de 1114 pacientes con COVID-19 las frecuencias de tromboembolismo arterial o venoso mayor, eventos adversos cardiovasculares mayores y tromboembolismo venoso sintomático fueron más altas en la cohorte de cuidados intensivos (35,3%, 45,9% y 27,0%, respectivamente), seguida de la cohorte de cuidados no intensivos hospitalizados (2,6%, 6,1% y 2,2%, respectivamente) y la cohorte de pacientes ambulatorios (0% para todos). Y todo ello con un 85% de tromboprolifaxis.

Existen recomendaciones muy claras de realización de TC con contraste en paciente con COVID-19 (de Francisco y cols recomiendan contraste isoosmolar en estos pacientes) : en pacientes con un dímero-D <1,000 µg/L al ingreso, pero con un aumento significativo durante la estancia hospitalaria a niveles superiores a 2000-4000 µg/L, se deben considerar las imágenes para TVP (ecografía doppler) o TEP (TC torácico), en particular cuando los signos sugieren una hipercoagulabilidad clínicamente relevante como congestión venosa, la coagulación de los circuitos extracorpóreos, o cuando los pacientes se deterioran clínicamente (por ejemplo, hipoxemia refractaria o taquicardia o hipotensión

de inicio nuevo sin explicación). Se recomienda iniciar la dosis profiláctica de heparina de bajo peso molecular en todos los pacientes con (sospecha) COVID-19 ingresados en el hospital, independientemente de los factores de riesgo como veremos más adelante en anticoagulación.

Se han descrito casos de ictus isquémico agudo por obstrucción arterial de grandes vasos con incidencia muy superior a la habitual en algún centro y en gente joven. Asimismo, se reportan casos de pacientes jóvenes y aparentemente sanos con COVID-19 que presentaron isquemia aguda de las extremidades sin antecedentes.

6.2.5. Trombosis microvascular

Ya hemos visto como en los estudios de autopsia en algunas personas que han muerto por COVID-19 han demostrado trombosis microvascular en los pulmones. Y también se han observado múltiples infartos cerebrales pequeños, sin nada en el corazón que lo cause. Probablemente por microangiopatía COVID-19. Asimismo microangiopatía con microtrombosis en los riñones.

El mecanismo no está claro y puede implicar hipercoagulabilidad, lesión endotelial directa, activación del complemento u otros procesos. Existen estudios en marcha sobre aspectos relacionados con la microangiopatía trombótica (MAT) o tratamientos relacionados con estas hipótesis como eculizimab o plasmaféresis.

6.3. AFECTACION RENAL

El estudio de la fisiopatología de la insuficiencia renal en el Covid19 requiere inicialmente conocer su importancia epidemiológica y los datos histológicos encontrados para comprender los mecanismos que originan esas lesiones.

6.3.1. Epidemiología del daño renal en la infección por SARS-COV2

Aunque el riñón puede afectarse con diferentes expresiones histológicas como veremos más adelante, la lesión Renal Aguda (IRA) en

pacientes Covid 19 es la afectación más frecuente aunque muy variable dependiendo de la población estudiada. Es común entre los pacientes críticamente enfermos con COVID-19, afectando aproximadamente al 20-40% de los pacientes ingresados en cuidados intensivos y se considera un marcador de gravedad de la enfermedad y un factor pronóstico negativo para la supervivencia.

En datos del Registro de la Sociedad Española de Nefrología sobre 300 pacientes la mayoría de los pacientes registrados con IRA eran varones (69,9%), con una edad media de 69 años. Requirieron ingreso en UCI 182 pacientes, frente a 118 que desarrollaron IRA en la planta de hospitalización. Más del 80% de los pacientes que desarrollaron IRA en UCI partían de función renal normal. Prácticamente la totalidad de estos pacientes UCI habían desarrollado neumonía, precisando soporte ventilatorio, y un 84,9% precisó tratamiento con tratamiento sustitutorio de la función renal vs el 12% en el grupo que permaneció hospitalizado en planta. Mientras en el grupo ingresado en planta, la práctica totalidad recupera función renal y tan solo un 3,5% permanece en diálisis crónica, en el grupo ingresado en UCI prácticamente la mitad de los supervivientes permanece en diálisis.

6.3.2. Datos histológicos renales en la infección por SARS-COV2

Aunque hubo datos preliminares en algunos estudios el estudio más interesante reúne los datos histológicos observados en la **Tabla III**.

TABLA III: Datos histológicos renales Covid 19 (autopsias)

<ul style="list-style-type: none">- Necrosis Tubular- Daño endotelial- Agregados eritroides capilares- Trombos de fibrina intracapilares glomerulares- Partículas de coronavirus en epitelio tubular y podocitos- Depósito de hemosiderina- Cilindros pigmentarios (rabdomiolisis)- Inflamación- Infartos renales- Lesiones vasculares e intersticiales crónicas relacionadas con edad y antecedentes del paciente

6.3.3. Fisiopatología del daño renal en la infección por SARS-COV2

La afectación renal del Covid 19 puede ser causada por multiples factores patogénicos (**Figura 3**) (**Tabla IV**).

Figura 3: Afectación renal en la infección por SARS COV2

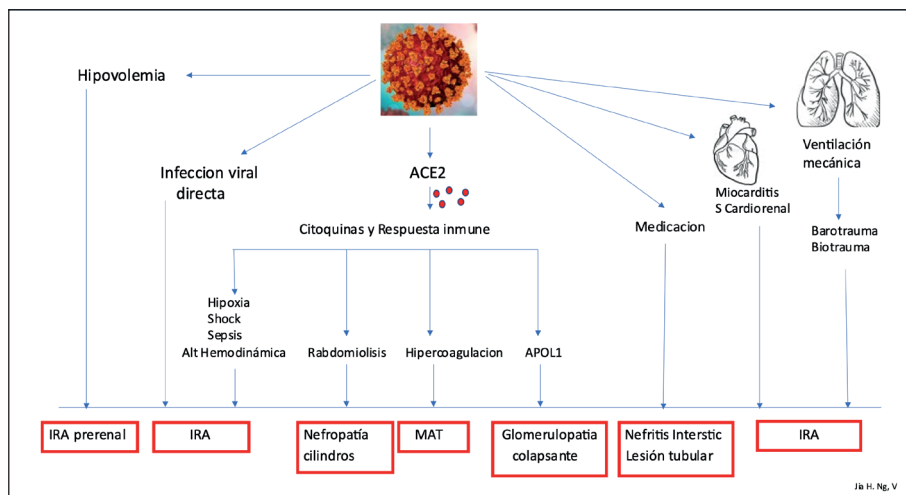


TABLA IV: Factores patogénicos de la IRA en el Covid 19

<p>1. IRA Prerenal</p> <p>1.1 Hipovolemia</p> <p>1.2 Síndrome cardiorenal tipo I</p> <p>2. Daño renal directo asociado al virus</p> <p>2.1 Mecanismos patogénicos del daño renal directo</p> <p>2.2 Patologías específicas del daño renal directo asociado al virus</p> <ul style="list-style-type: none"> • Daño tubular. Síndrome de Fanconi • Lesión glomerular: Glomeruloesclerosis segmentaria y focal colapsante <p>3.Regulación negativa de ACE 2</p> <p>4.Insuficiencia renal aguda asociada a la alteración de la respuesta inmune a la infección por Sars-Cov2</p> <p>4.1 IRA en COVID19 inducida por la respuesta citoquinica</p> <p>4.2 Activación del complemento</p> <p>4.3 Hipercoagulabilidad</p> <p>4.4 Rabdomiólisis</p>
--

5. Insuficiencia renal aguda asociada a la interacciones de órganos con el riñón

5.1 Corazón/riñón

5.2 Pulmón/riñón

6. Sepsis

6.3.3.1. Hipovolemia e IRA prerrenal

La reducción del volumen efectivo circulante se produce por múltiples causas posibles.

- Los pacientes con COVID-19 a menudo presentan fiebre y eventualmente sepsis viral y vasoplejia que condicionan reducción del volumen efectivo circulante. Además, alrededor del 10% de los pacientes con COVID-19 experimentaron al menos un síntoma gastrointestinal (náuseas, vómitos o diarrea), todo lo cual contribuye a la pérdida de líquidos. En un estudio de Nueva York, el 66% de los pacientes con IRA tenían una orina con una concentración de sodio Na <35 mmol / L, sugestivo de un estado prerrenal o volumen de sangre arterial eficaz por insuficiencia cardíaca. La uremia prerrenal representó el 9-10% de la IRA en los pacientes con COVID-19.
- Si bien la mayoría de los casos de IRA prerrenal fueron debido a la hipovolemia, algunos casos de IRA se debieron a síndrome cardiorrenal asociado con COVID-19:
 - Insuficiencia cardíaca derecha por neumonía y microtrombos que producen cor pulmonale agudo con hiperpresión venosa renal y caída del filtrado glomerular.
 - Insuficiencia cardíaca izquierda por daño viral directo o tormenta citoquinica.

6.3.3.2. Daño renal directo asociado al virus

Los receptores ACE2 son el principal sitio de unión del SARS-CoV-2. El ACE2 humano se expresa altamente en múltiples órganos,

incluido el riñón, específicamente en la membrana apical del borde en cepillo de los túbulos proximales y en menor grado en los podocitos, Es posible que el virus entre en las arteriolas y capilares glomerulares e inicialmente infecte las células endoteliales glomerulares. Luego, se infectan los podocitos y el virus entra al líquido tubular uniéndose a sus receptores en los túbulos proximales.

Existe evidencia del ataque del Sars Cov 2 a las células renales. Se ha observado hematuria y proteinuria hasta en el 40% de los pacientes con Covid-19.

6.3.3.2.1. Mecanismos patogénicos del daño renal directo

Aunque hay mecanismos diferentes para el desarrollo de IRA, el daño viral directo al túbulo es uno de los eventuales mecanismos patogénicos. El daño directo tubular se basa en tres hechos:

- La presencia de fragmentos virales en la orina indica una interacción directa del coronavirus con los túbulos renales o una posible exposición de los túbulos al virus.
- Dado que los receptores ACE2 están altamente expresados en la célula tubular proximal, la entrada de SARS-CoV se realiza por la activación de estos receptores.
- Entre la segunda y la tercera semana de infección relacionada con la aparición de IRA, se detectó SARS-CoV2 en la orina.

Los datos que evidencian un ataque directo del virus al riñón se basan en el hallazgo en inmunohistoquímica del antígeno proteico de nucleocápside de SARS - CoV - 2 en los tubulos renales, de partículas similares al virus en el examen de microscopía electrónica y la observación de glomerulopatía colapsante en seis pacientes Se ha observado asimismo RNA de SARSCoV-2 en el riñón al igual que en otros órganos (pulmón, faringe, corazón, hígado y cerebro) mediante hibridación in situ, aunque no se realizó localización ultraestructural No obstante no hay evidencia definitiva de esta infección renal directa y se precisan datos de autopsias comparativas con pacientes no Covid y multiples técnicas de detección.

6.3.3.2. *Patologías específicas del daño renal directo asociado al virus SARS-Cov 2 son:*

- Daño tubular. Síndrome de Fanconi: Se han observado proteinuria no nefrótica en 88%, fosfaturia en 55%, hiperuricosuria en 55% y glucosuria normoglicémica en 30% y se ha relacionado con el eventual desarrollo posterior de IRA. Estos hallazgos desaparecen en la fase de recuperación.
- Lesión glomerular: Glomeruloesclerosis segmentaria y focal colapsante. Se trata de una lesión como la observada en pacientes HIV que se ha observado en afroamericanos con infección COVID19 portadores de alelos de riesgo APOL1. En un estudio se observaron inclusiones tubuloreticulares que pueden asociarse con infecciones virales. Es posible que el efecto viral directo o el aumento de citocinas con respuesta inflamatoria sistémica, o ambas, pudieran explicar esta lesión glomerular.

6.3.3.3. *Insuficiencia renal aguda asociada a la alteración de la respuesta inmune a la infección por SARS-COV2*

El SARS - CoV - 2 puede inducir la respuesta inmunitaria en dos fases: una respuesta inmune adquirida temprana específica para erradicar el virus y controlar la progresión de la enfermedad y una respuesta inflamatoria antiviral que puede ser descontrolada y muy dañina para los pacientes.

6.3.3.3.1. *IRA en COVID19 inducida por la respuesta citoquinica*

Las consecuencias clínicas de un alto nivel de citoquinas pueden converger en cambios profundos en los tejidos diana y la fisiología del huésped, donde no se salva ni un solo órgano y la supervivencia del huésped se ve amenazada. Un sello distintivo de una tormenta de citoquinas es la fiebre persistente y los síntomas constitucionales inespecíficos (pérdida de peso, dolor articular y muscular, fatiga, dolor de cabeza). La

inflamación sistémica generalizada progresiva conduce a una pérdida del tono vascular que se manifiesta como una caída de la presión arterial, shock vasodilatador e insuficiencia orgánica progresiva. En este contexto, la insuficiencia respiratoria es la más destacada, pero también afectará al corazón, el sistema nervioso central y los riñones. Algunas de las manifestaciones clínicas se han asociado a citocinas específicas: IL-6 y TNF se relacionan con fiebre y con síntomas constitucionales. Se cree que el síndrome de fuga capilar, que se refiere a un aumento de la permeabilidad capilar a las proteínas y que se manifiesta clínicamente por hipotensión, edema, insuficiencia respiratoria aguda y lesión renal, está provocado por la IL-2. Las citocinas proinflamatorias también pueden inducir la producción de trombosis, que puede dar lugar a una coagulación intravascular diseminada.

6.3.3.3.2. Activación del complemento en el Covid19

En el Covid19 hay activación del complemento por la vía de las lecitinas y la vía alterna alterna. Se producen anafilatoxinas C3a y C5a. Las anafilatoxinas se unen a sus receptores específicos y estimulan la producción de histamina, leucotrienos y prostaglandinas que conducen a los principales síntomas de hipersensibilidad como vasodilatación, hipotensión e hipoxia.

Aunque los conocimientos clínicos sobre la activación del complemento después de la infección por SARS-CoV-2 son limitados, los hallazgos indican que la activación del complemento desenfrenada, principalmente en las fases terminales de la cascada del complemento, puede contribuir a la lesión de las células endoteliales, la trombosis y la coagulación intravascular, lo que en última instancia conduce a la insuficiencia orgánica multisistémica en pacientes con COVID-19.

6.3.3.3.3. Hipercoagulabilidad en la infección Covid 19

Durante la infección por Covid 19 muchos factores son responsables de la hipercoagulabilidad que en casos moderados graves producirá trombosis-microtrombosis y que pueden inducir IRA. Estos factores son: la activación de macrófagos, el inicio de la tormenta de citocinas, la hiperferritinemia, la liberación de proteínas moleculares asociadas al daño,

y la activación de factores de coagulación. La activación del sistema del complemento conduce a la lesión y muerte de las células endoteliales con la posterior denudación vascular y exposición de la membrana basal trombogénica, lo que impulsa la activación de las cascadas de coagulación. Estos eventos dan como resultado inflamación, trombosis microvascular, edema de vasos y secuelas hemorrágicas, todas las cuales son características destacadas de la patología pulmonar de los pacientes con neumonía asociada a COVID-19.

La hipercoagulación podría favorecer la evolución de la necrosis tubular aguda a necrosis cortical y, por lo tanto, inducir un daño renal irreversible en el Covid - 19 severo. Además, los microtrombos y la microangiopatía pueden elevar el riesgo de microinfartos en diferentes órganos tales como corazón, hígado y riñón.

6.3.3.3.4. Rabdomiolisis

Hay varias hipótesis posibles que explican la patogenia de la rabdomiolisis en la infección por SArS-Cov2 inducida por virus que puede producir insuficiencia renal aguda. La invasión viral directa puede provocar rabdomiolisis. También una sólida respuesta inmune a los virus que resulta en tormentas de citocinas y daña los tejidos musculares. Asimismo las toxinas virales circulantes pueden destruir directamente las membranas de las células musculares. Ocasionalmente puede estar asociado a fármacos como por ejemplo el meropenem que se asocia con rabdomiolisis al inducir hipomagnesemia e hipopotasemia graves. Por otro lado, la combinación de hipoxia e hipercoagulabilidad pueden inducir un evento isquémico que inhiba el flujo sanguíneo a los músculos involucrados, desencadenando rabdomiolisis.

6.3.3.4. Insuficiencia renal aguda asociada a las interacciones de órganos con el riñón

6.3.3.4.1. Corazón/riñón

El SarsCov 2 ataca directamente al corazón ocasionando miocarditis, infarto de miocardio e insuficiencia cardíaca. La miocarditis inducida por

Covid 19 afecta el gasto cardíaco y compromete la perfusión renal. Asimismo por la disfunción ventricular derecha concomitante crea disfunción diastólica y congestión venosa que transmite hacia atrás al riñón y compromete aún más la perfusión por congestión renal.

La neumonía inducida por Covid 19 puede producir insuficiencia del ventrículo derecho. El daño miocárdico por infarto disfunción ventricular izquierda y mala perfusión renal.

6.3.3.4.2. Pulmón/riñón

Los pacientes con lesión pulmonar aguda tienen un mayor riesgo de IRA por cambios hemodinámicos, hipoxia y presencia de citocinas inflamatorias.

La importante relación entre AKI e insuficiencia respiratoria está muy bien expresada en el estudio de Hirsh y cols. En primer lugar, la IRA grave se produjo con mayor frecuencia en una proximidad temporal cercana al momento de la intubación y la ventilación mecánica. En segundo lugar, la tasa de IRA fue del 89,7% entre los pacientes con ventiladores en comparación con el 21,7% entre otros pacientes. En tercer lugar, la IRA grave (estadios 2 y 3) se produjo en el 65,5% de los pacientes con ventiladores en comparación con el 6,7% de los pacientes no ventilados. Por último, casi todos los pacientes que requirieron diálisis estaban en soporte ventilatorio (276 de 285 [96,8%]). Tomados en conjunto, estos datos sugieren fuertemente que la IRA, particularmente cuando es grave, es una afección que ocurre entre los pacientes con COVID-19 que también tienen insuficiencia respiratoria.

6.3.3.4.3. Sepsis

La sepsis, debida a una infección viral o bacteriana, está asociada con un mayor riesgo de IRA. Se han sugerido daños tisulares como mecanismos de IRA en la sepsis, junto con hipoperfusión que afecta a la microcirculación renal. Zhou et al encontraron que el 59% de los pacientes hospitalizados con COVID-19 desarrollaron sepsis, 20% desarrolló shock séptico y el 15% desarrolló infección secundaria.

7. VACUNAS

7.1. Tipos de vacunas y respuesta frente a Sars-Cov 2

En una carrera sin precedentes, se han conseguido vacunas efectivas que protegen contra el Covid-19 moderado severo aunque no previenen la infección. Nunca antes se habían desarrollado vacunas con tanta rapidez, y mucho menos preparada para un uso generalizado. Hay por el momento más de 300 vacunas en desarrollo, de las que un tercio están en fase de ensayos clínicos. Varias han sido aprobadas por los reguladores.

Son de varios tipos:

- Vacunas con ARN y ADN: un enfoque pionero que utiliza ARN o ADN genéticamente modificados para generar una proteína que por sí sola desencadena una respuesta inmunitaria.
- Vacunas con vectores víricos: utilizan un virus genéticamente modificado que no causa la enfermedad, pero da lugar a proteínas coronavíricas que inducen una respuesta inmunitaria.
- Vacunas basadas en proteínas: utilizan fragmentos inocuos de proteínas o estructuras proteínicas que imitan el virus causante de la Covid-19 con el fin de generar una respuesta inmunitaria.
- Vacunas con virus inactivados o atenuados: utilizan un virus previamente inactivado o atenuado, de modo que no provoca la enfermedad, pero aun así genera una respuesta inmunitaria.

Hasta Noviembre de 2021, cuatro vacunas COVID-19 han sido aprobadas o autorizadas para su uso de emergencia (Pfizer y Moderna definitivo) en la UE o en los EE.UU.

- La vacuna de BioNTech/Pfizer. Nombre comercial: Comirnaty™ (tozinameran, antes conocido como BNT162b2).
- La vacuna Moderna, también conocida como mRNA-1273.
- La vacuna de AstraZeneca/Universidad de Oxford. Nombre comercial: Vaxzevria™/Covishield™ (anteriormente conocida como ChAdOx1 nCoV-19, AZD1222).

- La vacuna de Johnson & Johnson (Janssen), también conocida como Ad26.COV2.

Una explicación de las vacunas está fuera de este capítulo. No obstante se incluye la **Tabla V** con las características de las principales autorizadas en el mundo. Con la llegada de la variante delta la protección frente a la infección ha descendido un 40-60% a los 4-6 meses de la segunda dosis pero se mantiene la protección frente a enfermedad moderada severa Esa pérdida de protección con reaparición de infecciones ha inducido a la recomendación de una tercera dosis, especialmente en pacientes inmunosuprimidos y mayores de 60 años aunque con el tiempo en nuestra opinión será generalizada. En el momento de escribir este capítulo acaba de aparecer la variante sudafricana Ómicron con 32 mutaciones en la proteína del pico y aún no tenemos los estudios de la neutralización de anticuerpos producidos por estas vacunas.

Los datos que tenemos sobre vacunación son los siguientes recogidos de informes del CDC americano:

- Todas las vacunas COVID-19 actualmente aprobadas de emergencia o autorizadas en los Estados Unidos y Europa (Pfizer-BioNTech / Comirnaty, Moderna, Janssen [Johnson & Johnson] y Oxford Astra Zeneca) son efectivas contra COVID-19, incluso contra enfermedades graves, hospitalización y muerte.
- La evidencia disponible sugiere que las vacunas COVID-19 actualmente aprobadas o autorizadas son altamente efectivas contra la hospitalización y la muerte por una variedad de cepas, incluidas Alfa (B.1.1.7), Beta (B.1.351), Gamma (P.1), y Delta (B.1.617.2); los datos sugieren una menor efectividad contra la infección confirmada y la enfermedad sintomática causada por las variantes Beta, Gamma y Delta en comparación con la cepa ancestral y la variante Alpha. Es necesario realizar un seguimiento continuo de la eficacia de la vacuna frente a variantes. No conocemos aún el efecto sobre ómicron.
- Los datos limitados disponibles sugieren una menor efectividad de la vacuna contra la enfermedad COVID-19 y la hospitalización entre personas inmunodeprimidas. Además, numerosos estudios han demostrado una respuesta inmunológica reducida a la vacunación con COVID-19 entre personas con diversas afecciones inmunodeficientes.

TABLA IV: Vacunas SARS-Cov-2

Vacuna	Fabricante	Tipo	Antígeno	Dosis	Dosificación	Temperatura almacén	Eficacia frente Covid19 grave*	Eficacia global
mRNA-1273	Moderna (US)	mRNA	Proteína de pico(S) de longitud completa con sustituciones de prolina	100ug	2 dosis separadas 28 días	-25-15°C 2-8°C 30 días Temperatura ambiente <12h	100% 14 días después 2ª dosis	92,1 % tras 14 días 1ª dosis 94,1% después 2ª
BNT162b2	Pfizer BioNTech(US)	mRNA	Proteína de pico(S) de longitud completa con sustituciones de prolina	30ug	2 dosis separadas 21 días	-80-60°C 2-8°C 5 días Temperatura ambiente <2h	89% tras 1ª dosis 100% después 2ª	52% tras 1ª dosis 94,6 % 7 días después 2ª dosis
Ad26.Cov2.S	Johnson & Johnson	Vector viral	Vector de adenv humano rec serotipo 26 que codifica una proteína Sars Cov 2 estabilizada de longitud completa	5x10 ⁶ partículas virales	1 dosis	-20°C; 2-8°C 3 meses	85% después de 28 días 100% después de 49 días	72% en USA; 66% en latinoamerica; 57% en Sudafrica (a los 28 días)
ChAox1 (AZS1222)	AstraZeneca/ Oxford (UK)	Vector viral	Vector adenoviral de chimpancé de replicación deficiente con la proteína SARS COV-2S	5x10 ⁶ partículas virales	2 dosis separadas 28 días (en estudio intervalos >12 semanas	2-8°C 6 meses	100% 21 días después de primera dosis	64,1 % tras 1ª dosis 70,4% después 2ª

NVX-Cov2373	Novavax Inc(USA)	Subunidad proteica	Proteínas de prefusión de longitud completa recombinante	5ug de proteína y 50ug de adjuvante matriz m	2 dosis	2-8°C 3meses	Desconocido	89,3 % en UK tras dos dosis 60% en Sudáfrica
CVnCoV	CureVac/ GlaxoSmithKline (Germany)	mRNA	proteína de longitud completa estabilizada por prefusión de la proteína S virus Sars-Cov 2	12ug	2 separadas 28 días	2-8°C 3meses Temperatura ambiente 24 horas	Desconocido	Fase 3 en marcha
Gam-Covid-Vac (SpunikV)	Gamaleya National Research Center for Epidemiologyabd Microbiology (Rusia)	Vector viral	Glicoproteína de longitud completa SARS cov 2 transportadas por vectores adenovirales	10 ¹¹ partículas virales por dosis por cada adenovirus recombinante	2 separadas 21 días (primera rAd26; segunda rAd25)	-18° C (forma líquida); 2-8°C (hielo seco) hasta 6 meses	100% 21 días después De primera dosis	87,6 % 14 días tras 1ª dosis 91,1 % 7 días después de segunda dosis
CoronaVac	Sinovac Biotech (China)	Virus Inactivado	Cepa CNO2 inactivada de SARS Cov 2 creada a partir de células vero	3ug con adjuvante de hidróxido de aluminio	2 separadas 21días	2-8°C tiempo no conocido	Desconocido	No publicados datos en fase 3 (eficacia 50-91%)
BBIBP-CoV	Sinopharm1/2 (China)	Virus inactivado	cepa CNO2 inactivada de SARS Cov 2 creada a partir de células vero	4ug con adjuvante de hidróxido de aluminio	2 separadas 21 días	2-8°C tiempo no conocido	Desconocido	No publicados datos en fase 3 (eficacia 79% y 86%)

- El riesgo de infección por SARS-CoV-2 en personas completamente vacunadas no puede eliminarse por completo mientras exista una transmisión comunitaria continua del virus. Los primeros datos sugieren que las infecciones en personas completamente vacunadas se observan con mayor frecuencia con la variante Delta que con otras variantes del SARS-CoV-2. Sin embargo, los datos muestran que las personas completamente vacunadas tienen menos probabilidades que las personas no vacunadas de adquirir SARS-CoV-2, y las infecciones con la variante Delta en personas completamente vacunadas se asocian con resultados clínicos menos graves. Las infecciones con la variante Delta en personas vacunadas tienen potencialmente una transmisibilidad más reducida que las infecciones en personas no vacunadas, aunque se necesitan estudios adicionales.
- La indicación de vacunación en adolescentes ha demostrado ser segura y eficaz y la de niños de 5-11 años los primeros datos han confirmado lo mismo habiendo sido ya autorizado.

7.2. Vacunación en el paciente con Enfermedad Renal Crónica

Entre los pacientes con enfermedad renal crónica (ERC), el porcentaje de pacientes con enfermedad crítica por Covid19 fue superior al de los otros grupos debido a las múltiples comorbilidades y al sistema inmunológico deteriorado en pacientes con ERC incluso en pacientes sometidos a trasplante renal. Se han redactado múltiples guías y normas nacionales e internacionales en relación con Covid y pacientes renales. El lector puede encontrar una amplia información en el apartado Información actualizada sobre el Covid 19 de la Sociedad Española de Nefrología (senefro.org) y así como en las publicaciones en Nefrología de Sequera y cols, Arenas y cols, Lopez y cols, y Sanchez Alvarez y cols.

Hay muchos estudios sobre la vacunación en estos pacientes pero queremos resaltar el estudio SENCOVAC, de la Sociedad Española de Nefrología. Se trata de un estudio prospectivo y multicéntrico en el que incluyeron cuatro cohortes de pacientes: receptores de trasplante renal (TR), hemodiálisis (HD), diálisis peritoneal (DP) y ERC no diá-

lisis de 50 centros españoles. Al inicio del estudio y el día 28 después de la última dosis de vacuna, se midieron los anticuerpos anti-Spike y se compararon entre las cohortes. Se analizaron los factores asociados con el desarrollo de anticuerpos anti-Spike. El estudio comprende 1746 participantes: 1116 HD, 171 DP, 176 pacientes con ERC no diálisis y 283 receptores de TR. La mayoría de los pacientes (98%) recibieron vacunas de ARNm. Al menos una reacción a la vacuna se desarrolló después de la primera dosis en 763 (53,5%) y después de la segunda dosis en 741 (54,5%) de los pacientes. Los anticuerpos anti-Spike se midieron en los primeros 301 pacientes. A los 28 días, el 95% de los pacientes habían desarrollado anticuerpos: 79% de TR, 98% de HD, 99% de DP y 100% de pacientes con ERC no diálisis ($p < 0,001$). En un análisis multivariado ajustado, la ausencia de una respuesta de anticuerpos se asoció de forma independiente a TR (OR 20,56, $p = 0,001$) y a la vacuna BNT162b2 (Pfizer) (OR 6,03, $p = 0,023$). Los autores concluyen que la tasa de desarrollo de anticuerpos anti-Spike después de la vacunación en pacientes con TR fue baja, pero en otros pacientes con ERC se acercó al 100%; lo que sugiere que los pacientes con TR que reciben antimetabolitos requieren medidas de aislamiento persistentes y dosis de refuerzo de la vacuna Covid-19.

Un metanálisis de 32 estudios encuentra que la tasa de inmunogenicidad entre los pacientes que recibieron diálisis fue del 41% después de la primera dosis y del 89% después de la segunda dosis. La diabetes puede ser un factor de riesgo de falta de respuesta en la población en diálisis. Otro estudio con 3100 participantes incluyendo médicos pacientes en diálisis y trasplantados renales después de vacunarse con vacunas mRNA de Pfizer o Moderna concluye que los pacientes en diálisis exhiben una tasa de seroconversión notablemente alta del 95% después de la segunda dosis, mientras que la respuesta humoral se ve afectada en la mayoría de los receptores de trasplantes. El número y el tipo de fármaco inmunosupresor, así como el tipo de vacuna (BNT162b2 Pfizer), son los principales determinantes del fracaso de la seroconversión tanto en los pacientes en diálisis como en los trasplantados, lo que sugiere un control inmunológico y la adaptación de los protocolos de vacunación con preferencia hacia la vacuna Moderna.

8. TRATAMIENTOS DE LA INFECCIÓN COVID-19

Desde el inicio de la pandemia ha habido múltiples informaciones sobre eficacia de diferentes tratamientos. En la **Tabla VI** se encuentran los estudios prospectivos aleatorizados hasta el 30 de Septiembre de 2021 informados por la OMS (Pan American Health Organization).

Comentamos solo alguno de los más importantes.

Corticosteroides: El conjunto de evidencia sobre los corticosteroides incluye 18 ensayos clínicos controlados aleatorizados (ECCA) y muestra que la administración de dosis bajas y moderadas (la dosis utilizada en el estudio RECOVERY fue dexametasona 6 mg diarios por vía oral o intravenosa durante 10 días) probablemente reducen la mortalidad en pacientes con infección grave por COVID-19. Los resultados se mantuvieron uniformes tras agregar al análisis estudios en los que pacientes con SDRA de otras etiologías recibieron corticosteroides o manejo estándar de forma aleatoria. Esquemas con dosis más altas (por ejemplo dexametasona 12 mg por día) probablemente resulten más efectivos pero no ha sido demostrado.

Remdesivir: En el estudio Solidaridad de la OMS, el remdesivir no tuvo un efecto clínicamente relevante sobre la mortalidad global, la necesidad de ventilación mecánica invasiva o la duración de la estadía hospitalaria. Tras combinar dichos resultados con otros cuatro ECCA, se observó que el remdesivir podría reducir la mortalidad, la necesidad de ventilación mecánica invasiva y mejorar el tiempo de resolución de los síntomas. Sin embargo, la certeza en la evidencia es baja y se necesita más información para confirmar estas conclusiones.

Hidroxiclороquina, interferón beta 1-a y Lopinavir-ritonavir: El conjunto de evidencia no muestra beneficios. Incluso la evidencia sobre hidroxiclороquina sugiere que su utilización probablemente genere un incremento en la mortalidad.

TABLA VI: Ensayos clínicos controlados aleatorizados (ECCA) en COVID19

Intervención	Número de estudios ECCAS	Resultado
Corticosteroides	18	Positivo
Remdesivir	5	Positivo con certeza baja
Hidroxiclороquina	49	No beneficios Posible perjuicio
interferón beta 1-a y	4	No beneficios
Lopinavir-ritonavir	16	No beneficios
Azitromicina/Doxiciclina	10/2	No beneficios
Plasma de convalecientes	24	No beneficio Posible efectos adversos graves
Tocilizumab	26	Reduce la mortalidad y la necesidad de ventilación invasiva
Sarilumab	9	Baja evidencia de reducción de ventilación invasiva
Anakinra	2	Dudosa evidencia en enfermedad no grave
Molnupiravir	0	Interim analisis 50% reducción hospitalización
Colchicina:	7	No evidencia clara de beneficios
Ivermectina	33	No evidencia clara de beneficios
Favipiravir:	15	No beneficios
Sofosbuvir con o sin daclatasvir, ledipasvir, velpatasvir o ravidasvir	13	No evidencia clara de beneficios
Baricitinib	2	Evidencia moderada de mejoría en enfermedad moderada grave
REGEN-COV (casirivimab e imdevimab)	5	Evidencia de reducción de infecciones y beneficio en fase inicial de enfermedad

Bamlinivimab con o sin etesevimab	6	Evidencia de reducción de infecciones y beneficio en fase inicial de enfermedad
Sotrovimab	1	Baja evidencia de mejoría en fase inicial de enfermedad leve
Regdanvimab	2	Baja evidencia de mejoría en fase inicial de enfermedad leve
Proxalutamide	4	Baja evidencia de mejoría enfermedad leve moderada
Dapagliflozina:	1	Baja evidencia en reducción de mortalidad en hospitalizados con riesgo cardiometabólico
Trasplante de células madre mesenquimatosas	4	Baja evidencia de reducción de mortalidad en enfermedad grave a crítica
Corticosteroides inhalados	4	Evidencia moderada baja de acortamiento de síntomas y quizás hospitalizaciones
Fluvoxamina	2	Baja evidencia de reducción de hospitalizaciones en enfermedad leve
Lenzilumab	1	Baja evidencia sobre mejoría en pacientes graves
Enoxaparina	7	No diferencia entre dosis intermedias, completas o profilácticas
Aspirina	2	No beneficio
Rivaroxaran	1	No beneficio
AINES	1	No asociado a aumento de mortalidad
IECA/ARB	5	Baja evidencia de aumento en la mortalidad

Plasma de convalecientes: Los resultados de 24 ECCA que evaluaron el uso de plasma de convalecientes en pacientes con COVID-19, incluido el estudio RECOVERY que incorpora 11.558 pacientes, mostraron ausencia de reducción de la mortalidad, ausencia de reducción en la necesidad de ventilación mecánica invasiva y ausencia de mejoría en el tiempo de resolución de los síntomas con certeza moderada. En pacientes leves, el plasma de convalecientes podría no reducir las hospitalizaciones con certeza baja. El plasma de convalecientes probablemente se asocia a un aumento en los eventos adversos graves con certeza moderada. No se observó un efecto diferencial entre aquellos pacientes tratados rápidamente (menos de 4 días desde el inicio de los síntomas) y aquellos con enfermedad más avanzada al iniciar dicho tratamiento.

Tocilizumab: Los resultados de 26 ECCA muestran que tocilizumab reduce la mortalidad y la necesidad de ventilación invasiva sin un incremento importante en efectos adversos graves en pacientes con enfermedad grave o crítica.

ANTICUERPOS MONOCLONALES : REGEN-COV (RONAPREVE) (casirivimab e imdevimab) REGKIRONA (regdanvimab), Sotrovimab : Actúan sobre el pico S del virus. La EMA ha recomendado la autorización. Se trata de tratamientos que han de utilizarse durante las primeras fases de la infección, en pacientes de riesgo que no requieran oxígeno suplementario. Deben administrarse por vía intravenosa o subcutánea (Ronapreve). No sabemos su eficacia frente a ómicron.

Corticosteroides inhalados: Los resultados de cuatro ECCA sugieren que los corticosteroides inhalados probablemente mejoran el tiempo de resolución de los síntomas y podrían reducir las hospitalizaciones. Sin embargo, la certeza en la evidencia es de moderada a baja y sus efectos sobre otros desenlaces importantes son inciertos. Se necesita más información.

Molnupiravir (Merck) Impide replicación viral (substrato de RNA polimerasa) En octubre, Merck dijo que el medicamento redujo las hospitalizaciones y muertes en casi un 50% en un gran ensayo entre

personas que tenían COVID-19 leve o moderado. Ese anuncio se basó en los resultados preliminares de 775 participantes del ensayo, y los datos fueron tan convincentes que los monitores externos del estudio le indicaron a Merck que dejara de realizar las pruebas antes de tiempo. Pero los resultados finales, de los 1.433 voluntarios inscritos en el estudio, plantean dudas sobre el beneficio del fármaco. En general, el tratamiento redujo el riesgo relativo de hospitalización y muerte en el ensayo en un 30% frente al placebo. Aproximadamente el 10% de las 699 personas que recibieron un placebo fueron hospitalizadas o murieron, en comparación con aproximadamente el 7% de los 709 pacientes tratados con molnupiravir. Además el molnupiravir funciona introduciendo una serie de errores en el código genético de un virus, y los científicos de la FDA cuestionan si el medicamento podría desencadenar efectos no deseados a largo plazo o crear nuevas variantes del coronavirus.

Paxlovid (RITONAVIR) (PFIZER) Es un antiviral inhibidor de la proteasa, de administración oral. Utilizado en pacientes con al menos una comorbilidad con Covid débil-moderado no hospitalizados y antes de 3-5 días el comienzo de los síntomas reduce el riesgo de hospitalización en un 89% Aprobado para uso de emergencia sin acabar el estudio.

9. COVID DE LARGA DURACIÓN Y ENFERMEDAD RENAL

Las secuelas del Covid (PASC Covid) afectan a un 15%-30% de las personas que han padecido Covid 19 aunque no necesariamente hayan sido hospitalizadas. Múltiples síntomas como disnea, fatiga, cansancio, tos, pérdida de concentración, mialgias, parestesias.....etc no se comprenden aún bien y de ahí la importancia de una consulta interdisciplinaria. En parte pueden ser debidas al efecto directo del virus (citoquinas, hipoxia, inflamación, neurotropismo..) o también a efectos indirectos sobre la salud mental. Como hemos visto la afectación renal es común en pacientes con infección aguda por SARS-CoV-2, y la inflamación y lesión subclínicas pueden persistir durante muchos meses,

lo que puede resultar en una disminución progresiva de la función renal que conduce a enfermedad renal crónica.

¿Cuáles son los efectos a largo plazo del COVID-19 en el riñón? Tres cuestiones merecen consideración. Primero, COVID-19 podría afectar el riñón de múltiples formas y la contribución de estos factores podría variar con el tiempo. Muchos de los efectos directos e indirectos del virus SARS-CoV-2 pueden persistir durante la recuperación después del alta hospitalaria y pueden conducir a episodios repetidos de sepsis, IRA recurrente y mayor riesgo de ERC. En segundo lugar, es probable que la relación entre COVID-19 y ERC sea bidireccional. La ERC leve podría aumentar el riesgo de COVID-19 y AKI asociada, mientras que una mayor gravedad de AKI podría estar asociada con disfunción renal persistente, recuperación tardía y / o necesidad de diálisis a largo plazo. Por lo tanto, comprender los efectos de COVID-19 en el riñón requerirá el uso de diseños de estudio que tengan en cuenta esta relación compleja y el acceso a conjuntos de datos en los que la función renal esté bien caracterizada antes y después del diagnóstico de COVID-19. Finalmente, no está claro si los efectos de COVID-19 son únicos o similares a los observados en pacientes con otras infecciones y sepsis. Los informes iniciales sugieren que muchas secuelas de COVID-19 son similares a las notificadas en supervivientes de sepsis y síndrome de dificultad respiratoria aguda.

10. COMENTARIO FINAL

Durante muchos años hemos estado al cuidado de pacientes críticos, en general con daño renal. Nunca hemos asistido a una enfermedad que en su expresión grave sea tan agresiva, requiera tantos recursos sanitarios y con tan alto grado de contagio y con tan elevada mortalidad en pacientes de riesgo. La afectación endotelial sistémica es el punto clave en el contexto de un cuadro inflamatorio explosivo. Al escribir este capítulo aún no hay datos relevantes en su tratamiento salvo corticoides aunque aparecen especialmente con anticuerpos monoclonales y algunos antivirales datos positivos. El Sars-Cov 2 se ha diseminado por el mundo llenándolo de enfermos, muertos y crisis económica por el confinamiento para controlar la pandemia. Todos los científicos del

mundo están concentrados en una solución preventiva, ya avanzada con la vacuna, aunque no es esterilizante y no reduce las infecciones de forma definitiva, y los nuevos tratamientos. Esperemos que cuando el lector vea este capítulo piense que está parcialmente obsoleto por haber encontrado entonces nuevas soluciones a esta enfermedad tan poco conocida.

Bibliografía

Arenas MD, Villar J, González C,, et al. Manejo de la epidemia por coronavirus SARS-CoV-2 [Covid 19] en unidades de hemodiálisis. *Nefrologia*. 2020; 2020;40:258-64.

Baden LR, El Sahly HM, Essink B, et al. Efficacy and safety of the mRNA-1273 SARS-CoV-2 vaccine. *N Engl J Med* 2021;384:403-416.

Caillard S, Thauinat O. COVID-19 vaccination in kidney transplant recipients. *Nat Rev Nephrol*. 2021 Dec;17(12):785-787.

Carriazo S, Kanbay M, Ortiz A Kidney disease and electrolytes in COVID-19: more than meets the eye *Clinical Kidney Journal*, 2020, vol. 13, no. 3, 274–280.

Casas Rojo JM, Antón Santos JM, Millán Núñez-Cortés J et al,. Clinical characteristics of patients hospitalized with covid-19 in spain. results from the semi-covid-19 network: <https://www.medrxiv.org/content/10.1101/2020.05.24.20111971v1>.

De francisco A, Ronco C: Coronavirus y Riñón. *Insuficiencia Renal Aguda Nefrología al día* (<https://www.nefrologiaaldia.org/>) de Sequera P, Quiroga B, de Arriba G, et al MD Protocolo de actuación ante la epidemia de enfermedad por coronavirus en los pacientes de diálisis y trasplantados renales *Nefrología* 2020; 40: 253-7.

Falsey AR, Frenck RW Jr, Walsh EE, et al. SARS-CoV-2 Neutralization with BNT162b2 Vaccine Dose 3. *N Engl J Med*. 2021 Oct 21;385(17):1627-1629.

Goldberg Y, Mandel M, Bar-On YM, Bodenheimer O, Freedman L, Haas EJ, Milo R, Alroy-Preis S, Ash N, Huppert A. Waning Immunity after the BNT162b2 Vaccine in Israel. *N Engl J Med*. 2021 Oct 27;NEJ-Moa2114228.

Hirsch JS, Ng JH, Ross DW et al Acute kidney injury in patients hospitalized with COVID-19 *Kidney Int* 2020 ;98(1):209-218.

López V, Vázquez T, Alonso-Titos J, Cabello M, et al Grupo de Estudio GREAT (Grupo Español de Actualizaciones en Trasplante). Recommendations on management of the SARS-CoV-2 coronavirus pandemic

(Covid-19) in kidney transplant patients. *Nefrologia (Engl Ed)*. 2020 May-Jun;40(3):265-271.

Menter T, Halsbauer JD, Nienhold R et al Post-mortem examination of COVID19 patients reveals diffuse alveolar damage with severe capillary congestion and variegated findings of lungs and other organs suggesting vascular dysfunction *Histopathology* <https://doi.org/10.1111/his.14134>].

Noble RA, Selby NM. The changing nature of COVID-19 associated AKI: Where are we now? *Nephrol Dial Transplant*. 2021 Nov 18:gfab326. doi: 10.1093/ndt/gfab326. Epub ahead of print.

Ongoing Living Update of COVID-19 Therapeutic Options: Summary of Evidence. Rapid Review, 30 September 2021 PAHO/IMS/EIH/ COVID-19/21-033.

Polack FP, Thomas SJ, Kitchin N, et al. Safety and efficacy of the BNT162b2 mRNA Covid-19 vaccine. *N Engl J Med* 2020;383:2603-2615.

Quiroga B, Soler MJ, Ortiz A, et al. Safety and immediate humoral response of COVID-19 vaccines in chronic kidney disease patients: the SENCOVAC study. *Nephrol Dial Transplant*. 2021 Nov 12:gfab313. doi: 10.1093/ndt/gfab313. Epub ahead of print.

Ronco C, Reis T Kidney involvement in COVID-19 and rationale for extracorporeal therapies *Nat Rev Nephrol* 2020 ;16(6):308-310.

Sanchez JE, Del Pino MD y cols REGISTRO S.E.N. COVID-19 INFORME 13 (18 marzo–4 Julio) en web Sociedad Española de Nefrologia (<https://mailchi.mp/senefro/registro-epidemiologico-vhc-vhb-vih-1314694>).

Siddiqi HK, Mehra MR, COVID-19 Illness in Native and Immunosuppressed States: A Clinical-Therapeutic Staging Proposal, *Journal of Heart and Lung Transplantation* (2020). *J Heart Lung Transplant*. 2020 ; 39(5): 405–407.

Wilde B, Korth J, Jahn M, Kribben A. COVID-19 vaccination in patients receiving dialysis. *Nat Rev Nephrol*. 2021 Dec;17(12):788-789

Zhou N, Zhang D, Wang W, et al; China Novel Coronavirus Investigating and Research Team. A novel coronavirus from patients with pneumonia in China, 2019. *N Engl J Med*. 2020;382(8):727-733. doi:10.1056/NEJMoa2001017.

