

9 de Junio de 2020. Coronavirus y Riñón. ACTUALIZACIÓN COMPLETA

ALM de Francisco^a, JL Pérez Canga^b

^a Catedrático de Medicina Universidad de Cantabria. Servicio de Nefrología. Hospital Universitario Marqués de Valdecilla. Santander

^b Servicio de Nefrología. Hospital Universitario Valdecilla. Santander

Fecha actualización: 09/06/2020

TEXTO COMPLETO

En esta actualización se ha unificado el capítulo completo con sus actualizaciones del 1 y 12 de Abril y 4 de Mayo

Las referencias bibliográficas más recientes (en internet o en prepublicación) están incluidas en el texto, y progresivamente se irán incorporando a la Bibliografía final.

Acrónimos generales

IECA: inhibidores de la enzima de conversión de la angiotensina

ARA2: antagonistas del receptor de la angiotensina 2

HTA: Hipertensión arterial.

IRA: Insuficiencia Renal Aguda

ECA2: Inhibidor del enzima convertidor de la angiotensina 2

UVI: Unidad de Vigilancia Intensiva

SDRA: Síndrome de Distress Respiratorio Agudo

AINE: antiinflamatorios no esteroideos

SRAA: Sistema Renina Angiotensina Aldosterona

RT-PCR: reacción en cadena de la polimerasa con transcriptasa inversa

DEFINICIONES

SARS-CoV: Nombre del coronavirus que causó la enfermedad denominada SARS (Severe Acute Respiratory Syndrome - Síndrome Respiratorio Agudo Grave) durante 2002-2003. Se ha utilizado SARV-CoV1 a partir de la llegada del nuevo coronavirus.

MERS-CoV: Nombre del coronavirus que causó la enfermedad denominada MERS (Middle East Respiratory Syndrome- Síndrome Respiratorio del Medio Oriente durante 2012.

SARS-CoV2 (Comité Internacional de Taxonomía de Virus) o 2019-nCoV (OMS): Nombre del nuevo coronavirus identificado como causante de la enfermedad respiratoria aguda denominada COVID-19 que comenzó en Wuhan, China, a fines de 2019 y que actualmente se ha diseminado por todo el mundo.

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.

[Primeros ensayos humanos de vacunación COVID-19](#) **INDICE** *Dando click a un título del Índice, lo dirige al tema correspondiente. Buscador: CTRL-F busca palabras a lo largo de todo el texto*

[Introducción](#)

[Antecedentes de Enfermedades por Coronavirus](#)

SARS

MERS

COVID-19

[Aspectos clínicos generales de la enfermedad Covid-19](#)

[Afectación orgánica de la enfermedad Covid-19](#)

[Afectación pulmonar](#)

Enfermedad Cardiovascular

IECAS-ARA2

Miocarditis

Insuficiencia cardíaca

Tromboembolismo venoso

Trombosis arterial

Trombosis microvascular

Afectación renal

SARS, MERS, COVID-19

Empleo de Contraste Yodado en Paciente COVID-19

Afectación ocular

Afectación neurológica

Anosmia y Ageusia

Afectación cutánea

Afectación hepática

Manifestaciones gastrointestinales

Coagulopatía

Transmisión intraútero

Embarazo y COVID-19

Estadios de la enfermedad

Fase I

Fase II

Fase III

Patogénesis de la infección por COVID-19

Diagnóstico microbiológico

Pruebas basadas en la detección de ácidos nucleicos

Pruebas basadas en la reacción antígeno-anticuerpo.

Evolución de la carga viral y de la serología

Tratamientos posibles para la infección por COVID-19

Medidas Generales

Corticoides

Cloroquina-Hidroxicloroquina

Dipiridamol

Antivirales

Lopinavir-Ritonavir (Kaletra)

Remdesivir

Rivabirina

Favipiravir

Umifenovir

Darunavir/cobicistat

Interferones

Inmunomoduladores

Inhibición directa de IL-6

Tocilizumab

Sarilumab

Siltuximab

Inhibición directa de IL-1

Anakinra

Inhibición JAK1 y JAK2

Ruxolitinib

Inhibidores de factores del complemento

Eculizumab (Soliris®)

IFX-1 anti complement mAb (anti C5a)

Ciclosporina

Anticoagulación

Otros tratamientos

Infusión de plasma de convalecientes

Vitamina D

Ivermectina

APN01 Inhibidor del receptor ECA2

Defibrotide

Uso de la ventilación mecánica no invasiva VMNI

[El Paciente COVID-19 en Unidad de Cuidados Intensivos](#)

[UNIDADES DE DIÁLISIS Y COVID-19](#)

Pacientes en Diálisis domiciliaria

Pacientes ingresados por COVID-19 que desarrollan IRA o con ERC que precisan TRS

[Trasplante Renal](#)

Donación de vivo

Valoración del trasplante

Paciente trasplantado

Primeros ensayos humanos de vacunación COVID-19

INTRODUCCIÓN

En diciembre de 2019, fue reconocida 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) [1]. Este virus, un virus RNA betacoronavirus, está muy relacionado con el virus causante de síndrome respiratorio agudo severo (SARS) [2] que apareció en 2002 y 2003, y con el síndrome respiratorio del Medio Oriente (MERS) en 2012 [3]. 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 los siguiente ENLACES

[Worldometer Coronavirus Uptdate \[4\]](#)

[Johns Hopkins Coronavirus Resources.](#)

No hay cálculos sobre la cifra final a la que podemos llegar, aunque con las medidas de confinamiento parece observarse un descenso de la pandemia. La salida del confinamiento será compleja y existe la posibilidad de rebrotes como ha ocurrido en Singapur. Sin datos muy precisos de los pacientes afectados y sus contactos a través de tests es muy difícil su control y mientras llegue la vacuna (si es que llega), la humanidad estará sometida a esta amenaza hasta que un 60-70% de las personas desarrollen anticuerpos, que esperemos sean neutralizantes y permanezcan en el tiempo.

El mundo científico, el mediático y el político se encuentran inmersos en una sobreproducción de información, que en muchos casos es incierta, interesada o en el mejor, de relevancia científica escasa. Cada día aparecen más de 200 artículos Preprint no aleatorizados, con números muy bajos, sin revisión por pares, sin evidencia a medio plazo y por consiguiente, únicamente con valor observacional. Todo lo que rodea a esta pandemia es complejo en este momento

Esta pandemia amenaza la salud mundial, y entre otros, debe ser estudiada por los especialistas en Nefrología por cuanto hay matices importantes a considerar como: frecuencia y tipos de afectación renal, consideraciones de prevención y tratamiento en pacientes en diálisis y en el campo del trasplante renal, aquellos aspectos relacionados con la donación renal o la afectación a pacientes trasplantados inmunosuprimidos.

ANTECEDENTES DE ENFERMEDADES POR CORONAVIRUS SARS

En febrero de 2003, la Organización Mundial de la Salud [OMS] acuñó una nueva enfermedad como síndrome respiratorio agudo severo (SARS) que emergió en Cantón (China). El SARS es una enfermedad altamente contagiosa y predominantemente neumónica causada por un nuevo coronavirus (CoV) ahora conocido comúnmente como SARS-CoV. Se cree que el SARS es un virus animal, de un reservorio animal aún incierto, tal vez murciélagos, que se propagó a otros animales y humanos. A los pocos meses, la enfermedad se extendió a 32 países de América, Europa y Asia antes de que se pudiera contener el brote global de 2003. Según la OMS, un total de 8.098 personas en todo el mundo enfermaron del SARS durante el brote de 2003. De esta cifra, 774 personas murieron. Uno de los aspectos importantes en la contención de la enfermedad fue la coincidencia de la carga viral con el inicio de la sintomatología, algo que como veremos no ha ocurrido con el

Covid-19 en el que la sintomatología aparece tres o cuatro días después, periodo durante el que el paciente es contagioso sin saberlo.

Aunque la insuficiencia respiratoria aguda debido al daño alveolar difuso se asoció con la mayor mortalidad [2], los pulmones no fueron los únicos órganos involucrados. Diarrea severa y disfunción hepática fueron los síntomas de presentación en algunos pacientes con SARS. Pero también aparecieron en algunos casos episodios de Insuficiencia Renal Aguda (IRA).

El RO (número reproductivo básico) estima la velocidad con que una enfermedad puede propagarse en una población. Brevemente, nos dice el número de personas capaz de infectar una persona contagiada (alcanzar un RO menor de 1 es un objetivo importante en una epidemia). El RO del SARS era 1,8-2,5. Significa que una persona puede infectar a dos o tres.

MERS

El Síndrome Respiratorio del Medio Oriente (MERS) es una enfermedad del sistema respiratorio, causada por el coronavirus MERS-CoV. Este virus fue primero reportado en 2012 en Arabia Saudita y probablemente, también provenía de murciélago a través de un mamífero intermediario que pudo ser el dromedario. Hasta el momento, se han reportado más de 2000 casos [3].

El MERS causa síntomas similares a los del SARS pero con un curso clínico distinto y una alta tasa de letalidad (35-50%). La mayoría de los casos se presentan con síntomas de enfermedad similar a la gripe como fiebre, tos (predominantemente seca), malestar, mialgia, dolor de garganta, dolor de cabeza, rinorrea, náuseas, vómitos, dolor abdominal y diarrea. La disnea es una queja frecuente, la mayoría de los pacientes desarrollan neumonía (70%) y finalmente, requieren ingreso en una unidad de cuidados intensivos.

El RO, número reproductivo básico del MERS era 0,3-1,3.

COVID-19

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 su 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 punta (S) densamente glicosilada para ingresar en las células huésped humanas y se une con alta afinidad al receptor de la enzima convertidora de angiotensina 2 (ACE2) de una manera similar al SARS. Esos receptores se encuentran en pulmón, riñón, corazón, tubo digestivo y muy importante en el endotelio vascular. Sin embargo, los anticuerpos monoclonales contra el dominio de unión al receptor del SARS no exhiben mucha unión al COVID-19, lo que confirma que este es un virus nuevo.

Aunque se trata de un estudio antiguo es muy interesante por la cierta similitud de SARS y COVID-19. Se presume que la principal vía de transmisión de la infección por el SARS son las gotas respiratorias. Sin embargo, el virus también es detectable en otros fluidos corporales y excreciones. Se estudió la estabilidad del virus 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%).

[Chan K et al The Effects of Temperature and Relative Humidity on the Viability of the SARS Coronavirus Adv Virol. 2011;2011:734690. doi: 10.1155/2011/734690]

Un estudio reciente demuestra que la transmisión de COVID-19 en aerosol y fomites es posible, ya que el virus puede permanecer viable e infeccioso en aerosoles durante horas y en superficies hasta días. Estos hallazgos son similares a los encontrados con SARS, en los cuales estas formas de transmisión se asociaron con propagación nosocomial.

[Van Doremalen et al Aerosol and Surface Stability of SARS-CoV-2 as Compared with SARS-CoV-1 N Engl J Med 2020; 382:1564-1567].

Quedan muchas preguntas que tienen implicaciones clínicas y de salud pública, tales como, cómo surgió este virus, por qué es más fácil de transmitir que el SARS o MERS, y cuales son su tratamiento y su futuro control con vacunación. El COVID-19 es altamente contagioso con un RO de 2,4-3,8.

La temperatura y la agresividad del COVID-19

Los estudios del SARS vieron que su penetración en países cálidos y húmedos era menor que en

países secos y fríos. La Agencia Estatal de Meteorología y el Instituto de Salud del Carlos III trabajan conjuntamente para investigar la influencia de variables meteorológicas y de la contaminación atmosférica en la incidencia y propagación del COVID-19 en España. Resultados preliminares indican que en nuestro país el índice de afectación aumenta a menor temperatura promedio, presumiendo que la posibilidad de que la agresividad del virus caiga en verano. Por el momento, se trata sólo de una hipótesis, ya que aunque hay estudios preliminares que apuntan en esa dirección, aún no existen evidencias científicas suficientes para afirmar que el virus sobrevive peor con el calor y que la pandemia podría atenuarse con la llegada de temperaturas más altas o con un clima más húmedo. Se sabe que algunos virus de tipo respiratorio, como el de la gripe, se propagan más durante los meses de clima frío y que por lo general, los demás coronavirus conocidos sobreviven peor a temperaturas más altas y mayor humedad que en entornos más fríos o más secos. Hay algunas razones que sustentan la estacionalidad de los virus en regiones templadas, pero aún falta información sobre si esta teoría puede aplicarse al nuevo coronavirus.

Un estudio reciente apunta claramente a un virus de comportamiento estacional pero al mismo tiempo, estudios serios del Instituto Tecnológico de Massachussets (MIT) refieren lo contrario y no excluyen que el COVID-19 se propague en regiones cálidas y húmedas.

[Sajadi, Mohammad M. et al, Temperature, Humidity and Latitude Analysis to Predict Potential Spread and Seasonality for COVID-19 (March 5, 2020). Available at SSRN: <https://ssrn.com/abstract=3550308> or <http://dx.doi.org/10.2139/ssrn.3550308>].

[Qasim Bukhari et al Will coronavirus pandemic diminish by summer SSRN Electronic Journal DOI: 10.2139/ssrn.3556998]

ASPECTOS CLÍNICOS GENERALES DE LA ENFERMEDAD COVID-19

La **transmisión** se hace por las gotitas expulsadas al hablar o estornudar (2 metros) y por las superficies. 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 España, se está observando que en un 20% de los casos, 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.

La **sintomatología** es variable

Casos asintomáticos

En la serie más larga publicada por Centro de Control de Enfermedades de China, en la que se describen las características de todos los casos detectados en China continental desde el inicio del brote hasta el 11 de febrero de 2020 (72.314 casos), el 1,2% de los casos fueron asintomáticos

(The Novel Coronavirus Pneumonia Emergency Response Epidemiology Team. Vital Surveillances: The Epidemiological Characteristics of an Outbreak of 2019 Novel Coronavirus Diseases (COVID-19). China CDC Wkly [Internet]. febrero de 2020; Disponible en: <http://weekly.chinacdc.cn/en/article/id/e53946e2-c6c4-41e9-9a9b-fea8db1a8f51>).

En contraste, en el barco Diamond Princess, que estuvo en cuarentena en Japón, en el que se realizaron pruebas diagnósticas a 3.700 pasajeros, el 50% de los 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.

Casos sintomáticos

En una serie de las iniciales en China examina datos de 1.099 pacientes con COVID-19 confirmado por laboratorio de 552 hospitales en 30 provincias, regiones autónomas y municipios en China hasta el 29 de enero de 2020 [5]. En la (Tabla 1) pueden verse las principales características clínicas de este estudio realizado en China. Hay que destacar que los pacientes a menudo se presentan sin fiebre, 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. El CDC (Center of Disease Control) americano ha añadido otros síntomas como temblores, escalofríos, mareo, desorientación, resfriado, dolores musculares, cefaleas, y anosmia. Un porcentaje muy

pequeño y en casos severos (2,9%) presentaron IRA. 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% [5]. COVID-19 generalmente causa síntomas parecidos a la gripe, como fiebre (80-90%), tos no productiva (50%) y cansancio (20-40%) con fuertes dolores musculares y articulares y en algunos casos, la diarrea puede preceder a estos síntomas. En algunos pacientes, particularmente los ancianos y otros con otras afecciones de salud crónicas, estos síntomas pueden convertirse en neumonía bilateral con disnea. No obstante, se ven asimismo casos sin antecedentes y en personas jóvenes que también evolucionan hacia la gravedad. El 80,9% de las infecciones reportadas en China son leves (con síntomas similares a la gripe) y pueden recuperarse en el hogar.

En Europa, con 14.011 casos confirmados notificados al Sistema Europeo de Vigilancia (TESSy) por 13 países los síntomas más frecuentes fueron: fiebre (47%), tos seca o productiva (25%), dolor de garganta (16%), astenia (6%) y dolor (5%) (52). En España, con 18.609 casos notificados, los síntomas más frecuentes fueron: Fiebre o reciente historia de fiebre (68,7%), tos (68,1%), dolor de garganta (24,1%), disnea (31%), escalofríos (27%), vómitos (6%), diarrea (14%) y otros síntomas respiratorios (4,5%).

(Coronavirus disease 2019 (COVID-19) pandemic: increased transmission in the EU/EEA and the UK ¿ seventh update [Internet]. European Center for Disease Control and Prevention; 2020 mar

Disponible en:

<https://www.ecdc.europa.eu/sites/default/files/documents/RRA-seventh-updateOutbreak-of-coronavirus-disease-COVID-19.pdf>.

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 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).

(Yang X, Yu Y, Xu J, Shu H, Xia J, Liu H, et al. Clinical course and outcomes of critically ill patients with SARS-CoV-2 pneumonia in Wuhan, China: a single-centered, retrospective, observational study. Lancet Respir Med [Internet]. 24 de febrero de 2020 [citado 6 de marzo de 2020]. Disponible en: [https://www.thelancet.com/journals/lanres/article/PIIS2213-2600\(20\)30079-5/abstract](https://www.thelancet.com/journals/lanres/article/PIIS2213-2600(20)30079-5/abstract)).

La detección es compleja. El coronavirus vivo se desprende claramente a altas concentraciones de la cavidad nasal, incluso antes del desarrollo de los síntomas, lo que explica 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 que había infectado a aproximadamente 8.100 personas en áreas geográficas limitadas. En 5 meses, el COVID-19 ha infectado a más de 2,6 millones de personas y continúa propagándose rápidamente por todo 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. Por tanto, las pruebas de RT-PCR de rutina en centros de residentes, sanitarios, empresas, cárceles etc. facilitarán la detección sintomática de nuevos casos, la interrupción del aislamiento y la reevaluación periódica

Sabemos que las alternativas de ejecución inmediata de pruebas masivas son pocas pero han de centrarse en centros ¿calientes¿ de gente concentrada.

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

Factores de riesgo

El estudio de Zhou F y cols [6] de cohorte retrospectivo identificó en 191 pacientes hospitalizados (fallecieron 54) varios factores de riesgo de mortalidad por COVID-19. Concretamente, edad avanzada, niveles de dímero-D superiores a 1 µg/ml y mayores niveles de la puntuación SOFA (Sepsis-related Organ Failure Assessment) se asociaron con mayores probabilidades de muerte en el hospital. 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

detección viral sostenida en muestras de garganta no se diferenció entre supervivientes y fallecidos.

Factores pronósticos

En una serie más amplia y más reciente de 8.910 pacientes de un estudio internacional con COVID-19, un total de 515 fallecieron en el hospital (5,8%) y 8.395 sobrevivieron hasta el alta. Los factores que encontraron asociados independientemente con un mayor riesgo de muerte en el hospital fueron:

¿ Una edad mayor de 65 años (mortalidad del 10.0%, frente al 4.9% entre los = 65 años de edad; OR (IC) 1.93 (1.60-2.41)

¿ Enfermedad de la arteria coronaria (10.2%, vs. 5.2% entre aquellos sin enfermedad; OR (IC) 2.70 (2.08-3.51)

¿ Insuficiencia cardíaca (15.3%, vs. 5.6% entre aquellos sin insuficiencia cardíaca; OR (IC) 2.48 (1.62-3.79)

¿ Arritmia cardíaca (11.5%, vs. 5.6% entre aquellos sin arritmia; OR (IC) 1.95 (1.33-2.86)

¿ Enfermedad pulmonar obstructiva crónica (14.2%, vs. 5.6% entre aquellos sin enfermedad; OR (IC) 2.96 (2.00 a 4.40)

¿ Tabaquismo actual (9.4%, vs. 5.6% entre exfumadores o no fumadores; OR (IC) 1.79 (1.29- 2.47)

¿ No encontraron un mayor riesgo de muerte con el uso de IECA (2,1% frente a 6,1%; OR (IC) 0,33 (0,20-0,54) o el uso de ARA2 (6,8% frente a 5.7%; OR (IC) 1.23 (0.87-1.74).

[Mehra MR et al Cardiovascular Disease, Drug Therapy, and Mortality in COVID-19 DOI: 10.1056/NEJMoa2007621]

El **riesgo de muerte** aumenta con la edad del paciente. La mortalidad en las series chinas es 80 años). La mortalidad media en el mundo es del 7% si bien existen diferencias entre países dependiendo de la edad media de la población, de la curva ascendente, del método empleado para su registro , de la población detectada y de los servicios sanitarios, especialmente en UVI. En España, en el momento que escribimos, la mortalidad es 67% en mayores de 80 años, 20 % en aquellos entre 70-79 años y 8% entre 60-69 años, pero hay que tener en cuenta que si la detección fuera universal estas cifras serían inferiores. Los datos que tenemos hasta ahora de mortalidad en los pacientes

detectados son: China 5,5%, USA 6,0%, España 11,8%, Italia 13,9%, Alemania 4,4%, Francia 14,9%, Reino Unido 14,6%. No obstante, se necesitan datos fiables para hacer un estudio sobre la mortalidad en Italia y España en comparación con otros países como Alemania o EEUU.

Datos europeos sobre pronósticos de pacientes hospitalizados por COVID-19

Un total de 16749 personas con COVID-19, con una edad media de 72 años, participaron en la investigación de un estudio prospectivo observacional en el Reino Unido con información en 166 hospitales entre el 6 de febrero y el 18 de abril de 2020.

En general, los resultados mostraron que:

49% de los pacientes fueron dados de alta

33% fallecieron

17% continuó recibiendo atención en la fecha del informe

Del 17% de los pacientes ingresados en UCI debido a COVID-19:

31% fueron dados de alta

45% murieron

El 24% continuó recibiendo atención en la fecha del informe

De los pacientes que requirieron ventilación mecánica :

20% fueron dados de alta

53% murió

27% permaneció en el hospital

Más hombres (60,2%) que mujeres (39,8%) habían ingresado en el hospital con COVID-19.

Solo el 2% de los pacientes ingresados en el hospital eran menores de 18 años.

[Annemarie B Docherty et al Features of 16,749 hospitalised UK patients with COVID-19 using the ISARIC WHO Clinical Characterisation Protocol medRxiv preprint doi: <https://doi.org/10.1101/2020.04.23.20076042>].

AFECCIÓN ORGÁNICA DE LA ENFERMEDAD COVID-19

A medida que vamos avanzando y en tan solo dos meses vamos encontrando que 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 neurológicas renales, digestivas y de otros órganos. Pero para el especialista en Nefrología es muy importante conocer que en algunos pacientes con enfermedades cardiovasculares, como en un gran porcentaje de pacientes renales, al parecer, la infección por COVID-19 se asocia a un aumento de riesgo de muerte [7].

Afectación pulmonar

Las manifestaciones clínicas de tos y disnea progresiva que puede llegar a SDRA y necesidad de ventilación ya han sido comentadas y de nuevo lo veremos en el capítulo de patogenia y en el de terapia con oxígeno.

Pero quizás, lo más interesante es conocer cuáles son los hallazgos patológicos que expliquen ese deterioro tan brusco. 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).

Hallazgos necrópsicos en pulmón

Por eso, la importancia de los hallazgos necrópsicos. Fox y cols encuentran en cuatro autopsias de pacientes con COVID-19 unos datos muy compatibles con esa teoría: el proceso dominante en todos los casos fue consistente con daño alveolar difuso, con una moderada leve respuesta mononuclear que consiste en notables agregados CD4+ alrededor de vasos pequeños trombosados y hemorragia asociada significativa, es decir una **microangiopatía trombótica (MAT)**. Este proceso puede implicar la activación de megacariocitos, posiblemente los nativos del pulmón, con agregación plaquetaria y trombo, además de depósito de fibrina.

[Fox et al Pulmonary and Cardiac Pathology in Covid-19: The First Autopsy Series from New Orleans medRxiv preprint doi: <https://doi.org/10.1101/2020.04.06.20050575>]

Hay alguna evidencia de que los primeros SARS infectaron directamente los megacariocitos, y la función de las plaquetas se vio afectada en pulmones dañados de personas con SRAS grave.

[Yang M, Ng MHL, Li CK. Thrombocytopenia in patients with severe acute respiratory syndrome (review). *Hematology* 2005;10(2):101-5].

Otros datos obtenidos de autopsia son muy parecidos. Así Wichman et al refieren en 12 pacientes de edad avanzada daño alveolar difuso con membranas hialinas, neumocitos activados, tromboembolias microvasculares, congestión capilar y edema intersticial. Un grado moderado de infiltrados inflamatorios de linfocitos que coincidió con la leucopenia descrita clínicamente en pacientes con COVID-19 y se ajusta a la imagen de una patogénesis viral. Los cambios a largo plazo, como la destrucción de los tabiques alveolares y la infiltración linfocítica de los bronquios, a menudo eran visibles como condiciones preexistentes. Cuatro casos no mostraron daño alveolar difuso sino infiltración granulocítica extensa de los alvéolos y los bronquios, que se asemeja a la bronconeumonía focal bacteriana. Histológicamente, los tromboembolios fueron detectables en 4 casos. Los **microtrombos** se encontraban regularmente dentro de pequeñas arterias pulmonares, ocasionalmente dentro de la próstata, pero no en otros órganos.

[Wichmann D et al. Autopsy Findings and Venous Thromboembolism in Patients With COVID-19: A Prospective Cohort Study *Ann Intern Med.* 2020. DOI: 10.7326/M20-2003].

Para Menter et al, el hallazgo histológico más destacado fue la congestión capilar severa acompañada de membranas hialinas, cambios reactivos en neumocitos y células sincitiales, correspondientes a daño alveolar difuso exudativo. En diez casos, se observó bronconeumonía superpuesta con distribución focal y difusa. Por inmunohistoquímica, las células sincitiales eran de origen neumocítico. La mayoría de los pulmones presentaron escasez de leucocitos intersticiales, mientras que tres mostraron infiltrado inflamatorio linfocitario moderado. Otras patologías pulmonares incluyeron edema y hemorragia alveolar junto con embolias pulmonares. Un caso se presentó con vasculitis focal y capilaritis con infiltrado predominantemente neutrofílico. En cinco de los once casos en los que se realizó inmunohistoquímica para fibrina, se detectaron **microtrombos** en capilares alveolares. Cuatro casos se presentaron con embolias pulmonares centrales periféricas y prominentes.

[Menter T 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>].

Ackerman et al examinan pulmones obtenidos durante la autopsia de 7 pacientes que murieron de

Covid-19 y los comparan con 7 pulmones obtenidos durante la autopsia de pacientes que murieron de síndrome de dificultad respiratoria aguda (SDRA) secundario a la infección por influenza A (H1N1) y 10 de la misma edad, pulmones de control no infectados. En los pacientes que fallecieron por insuficiencia respiratoria asociada a Covid-19 o asociada a influenza, el patrón histológico en el pulmón periférico fue daño alveolar difuso con infiltración perivascular de células T. Los pulmones de pacientes con Covid-19 también mostraron características vasculares diferentes, que consisten en lesiones endoteliales severas asociadas con la presencia de virus intracelular y membranas celulares alteradas. El análisis histológico de los vasos pulmonares en pacientes con Covid-19 mostró trombosis generalizada con microangiopatía. Los microtrombos capilares alveolares fueron 9 veces más prevalentes en pacientes con Covid-19 que en pacientes con influenza ($P < 0.001$). En los pulmones de pacientes con Covid-19, hubo un crecimiento significativo de angiogenesis a través de un mecanismo de angiogénesis intususceptiva.

[Pulmonary Vascular Endothelialitis, Thrombosis, and Angiogenesis in Covid-19 DOI: 10.1056/NEJMoa2015432]

Actualmente, no tenemos evidencia de infección directa de megacariocitos por COVID-19, pero por la abundancia de estas células en los pulmones es probable que esté relacionada con la abundancia de los trombos pequeños, ricos en plaquetas. Todo ello justificará algunos de los ensayos clínicos con fármacos como eculizimab que veremos más adelante.

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.

[John J Marini; Luciano Gattinoni. Management of COVID-9 Respiratory Distress. JAMA Published online April 24, 2020].

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

Enfermedad Cardiovascular

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

IECAS-ARA2

Se ha escrito mucho sobre la relación entre los IECAS/ARA2 y la infección por Sars-Cov2. La razón de esta asociación se cree estar vinculada al enzima convertidor de la angiotensina 2 (ECA2), que es una aminopeptidasa unida a la membrana, con un papel vital en los sistemas cardiovascular e inmune. ECA2 está involucrado en la función cardíaca y desarrollo de hipertensión y diabetes mellitus. Además, ECA2, como ha sido identificado como un receptor funcional para coronavirus [8][9][10]. La infección se desencadena por la unión de la proteína del virus a ECA2, que se expresa altamente en el corazón, riñón y pulmones. El COVID-19 invade principalmente las células epiteliales alveolares, concretamente los receptores ACE2 de los neumocitos alveolares, lo que produce una cascada de citoquinas proinflamatorias que atraen leucocitos polinucleares, produciendo toxinas contra el pulmón y síndrome de distress respiratorio del adulto (SDRA), 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 especula 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.

Hasta el momento, esta especulación sobre la seguridad del tratamiento con IECAs o ARA2 en relación con COVID-19 no tiene una base científica sólida ni evidencia que lo respalde. De hecho, hay evidencia de estudios en animales que sugieren que estos medicamentos podrían ser bastante protectores contra complicaciones pulmonares graves en pacientes con infección por COVID-19, pero hasta la fecha, no hay datos en humanos. El Council de Hipertensión de la Sociedad Europea de Cardiología y la Sociedad Española de Cardiología recomiendan encarecidamente que los médicos y los pacientes continúen el tratamiento con su terapia antihipertensiva habitual porque no hay evidencia clínica o científica que sugiera que el tratamiento con IECAs o ARA2 deba interrumpirse debido a la infección por COVID-19. Lo mismo ocurre con los AINEs (Ibuprofeno) que aumenta la expresión de la enzima ECA2 sin que haya ningún dato científico sobre la evolución de la infección por COVID-19 con este fármaco.

La Agencia Española de Medicamentos ha hecho dos recomendaciones sobre estos fármacos [11]:

¿ Los pacientes en tratamiento con medicamentos de estos grupos (IECAS; ARA2) deben continuar con el tratamiento, sin que actualmente esté justificada una modificación del mismo.

¿ En los pacientes con infección por COVID-19 con síntomas severos o sepsis, tanto los antihipertensivos que actúan sobre el sistema renina angiotensina como otro tipo de antihipertensivos, deben de manejarse de acuerdo con las guías clínicas, teniendo en cuenta la situación hemodinámica del paciente.

Las conclusiones de un artículo recientemente aparecido en NEJM son claras:

*[Vaduganathan. Renin¿Angiotensin¿Aldosterone System Inhibitors in Patients with COVID-19
NEJM DOI: 10.1056/NEJMSr2005760]*

¿ ECA2, una enzima que contrarresta fisiológicamente la activación del SRAA, es el receptor funcional del COVID-19. Estudios preclínicos en animales han sugerido que los inhibidores del SRAA pueden aumentar la expresión de ECA2, lo que genera dudas sobre su seguridad en pacientes con COVID-19.

¿ No hay suficientes datos disponibles para determinar si estas observaciones se traducen fácilmente en humanos, y ningún estudio ha evaluado los efectos de los inhibidores de SRAA en COVID-19.

¿ Se están realizando ensayos clínicos para evaluar la seguridad y la eficacia de los moduladores del SRAA, incluido el ECA2 humano recombinante y el losartán en COVID-19.

¿ La retirada brusca de los inhibidores de SRAA en pacientes de alto riesgo, incluidos aquellos con insuficiencia cardíaca o infarto de miocardio, puede provocar inestabilidad clínica y resultados adversos para la salud.

¿ Hasta que se disponga de más datos, creemos que los inhibidores de SRAA deben continuarse en pacientes en condiciones estables que están en riesgo de ser evaluados o con COVID-19.

Finalmente cada vez hay más estudios sobre este asunto. En uno de ellos reciente de 1178 pacientes, el porcentaje de pacientes con hipertensión que tomaban IECA/ARA2 no difirió entre aquellos pacientes con COVID-19 severo y no grave (32.9% vs 30.7%; P = 0.65) ni tampoco entre fallecidos y supervivientes (27.3% vs 33.0%; P =0.34). Se observaron asimismo hallazgos similares cuando se analizaron los datos de pacientes que toman IECA y aquellos que toman ARA2.

[Li J et al Association of Renin-Angiotensin System Inhibitors With Severity or Risk of Death in Patients With Hypertension Hospitalized for Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) Infection in Wuhan, China JAMA Cardiol. doi:10.1001/jamacardio.2020.1624].

Dos estudios más descartan una asociación entre IECA/ARA2 y mortalidad en 8.910 pacientes y en 5.894 enfermos con infección confirmada por COVID-19

[Reynolds et al Renin-Angiotensin-Aldosterone System Blockers and the Risk of COVID-19 NEJM DOI10.1056/NEJMoa2008975].

[Mandeep R. Mehra et al Cardiovascular Disease, Drug Therapy, and Mortality in COVID-19 NEJM DOI: 10.1056/NEJMoa2007621].

Miocarditis

En un estudio observacional de Wuhan, China, se observó lesión cardíaca en el 19,7% de los pacientes con enfermedad por COVID-19 y fue un predictor independiente de mortalidad hospitalaria (51,2% versus 4,5% en aquellos sin lesión cardíaca p < 0,001). La lesión cardíaca se definió como los niveles sanguíneos de troponina I de alta sensibilidad (hs-TnI) con valor mediana de 0.19 µg/L en pacientes con lesión cardíaca y menos de 0.006 µg/L en aquellos sin lesión cardíaca (P <0.001).

Hay algunos estudios más que reflejan elevaciones de troponina, pero en muchos casos se trata de pacientes con daño miocárdico previo o la elevación 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.

[Shaobo Shi, Mu Qin, Bo Shen et al. JAMA Cardiol. doi:10.1001/jamacardio.2020.0950]

[Clerkin KJ et al Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) and Cardiovascular Disease 10.1161/CIRCULATIONAHA.120.046941]

Insuficiencia Cardiaca

En pacientes hospitalizados, se evidencia insuficiencia cardiaca en alrededor del 50 % de los pacientes fallecidos y en el 5-10% de los recuperados.

[Shi S, et al Association of Cardiac Injury With Mortality in Hospitalized Patients With COVID-19 in Wuhan, China. JAMA Cardiol. 2020].

En general, se ha observado elevación de péptido natriurético atrial en aquellos con elevación de troponina. No obstante, como en todos los aspectos que estamos discutiendo, los trastornos cardiológicos en plena tormenta citoquímica e inestabilidad hemodinámica son muy difíciles de evaluar.

Tromboembolismo Venoso

El COVID-19 tiene un alto riesgo de trombosis con eventos agudos que amenazan la vida.

Lorant et al de Estrasburgo reportan en Radiology que de 106 angiogramas de TAC pulmonar realizados para pacientes con COVID-19 durante un período de un mes en un centro de atención terciaria en Francia, 32 pacientes (30%) tenían embolia pulmonar aguda. Esta tasa de embolismo pulmonar es mucho más alta de lo que generalmente se encuentra en pacientes críticos sin infección por COVID-19 (1.3%) o en pacientes de urgencias (3 a 10%). En el estudio, un valor de dímero-D de 2660 µg/L detectó a todos los pacientes con embolia pulmonar aguda en el TAC de tórax.

[Ian LEONARD-LORANT et al. Acute Pulmonary Embolism in COVID-19 Patients on CT Angiography and Relationship to DDimer Levels Radiology (in Press)
<https://pubs.rsna.org/doi/pdf/10.1148/radiol.2020201561>]

Grillet et al del Centro Hospitalario Universitario de Besançon en Francia señalan que una alta proporción (23%) de pacientes con COVID-19 con TAC de contraste tenían embolismo pulmonar, que se diagnosticó a los 12 días desde el inicio de los síntomas. Fue más probable que los pacientes con embolismo requirieran atención en la unidad de cuidados críticos y ventilación mecánica.

[Grillet F et al Acute Pulmonary Embolism Associated with COVID-19 Pneumonia Detected by Pulmonary CT Angiography Radiology. 2020 Apr 23:201544. doi: 10.1148/radiol.2020201544].

En un estudio necropsico de 12 pacientes fallecidos por Covid-19 con una mediana de edad de 73 años (rango 52-87), la autopsia reveló trombosis venosa profunda en 7 de 12 pacientes (58%) en quienes no se sospechaba tromboembolismo venoso antes de la muerte. La embolia pulmonar fue la causa directa de muerte en 4 pacientes. En todos los pacientes, se detectó ARN del COVID-19 en el pulmón a altas concentraciones

[Wichmann D et al Autopsy Findings and Venous Thromboembolism in Patients With COVID-19: A Prospective Cohort Study Ann Intern Med. 2020.DOI: 10.7326/M20-2003]

Son muy prácticas las conclusiones del Report del National Institute for Public Health of the Netherlands :

1. Se debe 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 puntajes de riesgo (por ejemplo, puntaje de Padua).
2. Se debe considerar un TAC de tórax basal (sin contraste) en todos los pacientes con sospecha de COVID-19 que tienen una indicación de ingreso hospitalario
3. En pacientes con sospecha de COVID-19, así como una alta sospecha clínica de EP (por ejemplo, basada en hemoptisis, taquicardia inexplicada o signos/síntomas de trombosis venosa profunda, deterioro agudo al mover el paciente), se debe considerar la angiografía pulmonar por TAC si el dímero-D es elevado. El umbral de dímero-D utilizado debe seguir los algoritmos locales (por ejemplo = 500 mg/L, ajustado por edad o = 1.000 mg/L independiente de edad. Si se confirma embolismo pulmonar, está indicada la anticoagulación terapéutica.
4. En pacientes con COVID-19 ingresados en el hospital, las pruebas de rutina de dímero-D al ingreso y en serie durante la estancia hospitalaria deben considerarse para la estratificación pronóstica, con imágenes adicionales disponibles a nivel local.

a. En pacientes con un dímero-D < 1.000 µg/L al ingreso y sin aumento significativo durante el seguimiento, se debe continuar con la anticoagulación profiláctica.

b. En pacientes con un dímero-D

c. Para los pacientes con valores de dímero D entre 1.000 y 2.000 µg/L, no existe una guía clara que no sea la institución de la anticoagulación profiláctica. Estos pacientes pueden sufrir tromboembolismo venoso y, cuando sea posible, esto debe excluirse. Una estrecha monitorización del dímero-D en combinación con los hallazgos clínicos debería conducir a una mayor toma de decisiones en la línea de niveles bajos o muy elevados de dímero-D.

d. En pacientes con un dímero-D fuertemente aumentado al ingreso (por ejemplo, 2.000-4.000 µg/L), se debe tener precaución. La prueba del dímero-D debe repetirse dentro de las 24-48 horas para detectar aumentos adicionales, en cuyo caso, las imágenes para TVP o EP deben considerarse como se describió anteriormente.

[Diagnosis, Prevention, and Treatment of Thromboembolic Complications in COVID-19: Report of the National Institute for Public Health of the Netherlands Matthijs Oudkerk¹, Radiology]

Trombosis arterial

Como veremos en la afectación neurológica, se han descritos 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.

[Large-Vessel Stroke as a Presenting Feature of COVID-19 in the Young DOI: 10.1056/NEJMc2009787]

Asimismo se reportan casos de pacientes jóvenes y aparentemente sanos con COVID-19 que presentaron isquemia aguda de las extremidades sin aterosclerosis, fibrilación auricular o trastornos de coagulación sanguínea preexistentes.

[Perini P, Nabulsi B, Massoni CB, et al. Acute limb ischaemia in two young, non-atherosclerotic patients with COVID-19 The Lancet DOI: [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)31051-5](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)31051-5)]

Los fenómenos trombóticos son universales: se han evidenciado infartos renales, esplénicos o intestinales.

[Besutti G, Bonacini R, Iotti V, Marini G, Riva N, Dolci G, et al. Abdominal visceral infarction in 3 patients with COVID-19. *Emerg Infect Dis.* 2020. <http://dx.doi.org/10.3201/eid2608.201161>]

Trombosis microvascular

Los estudios de autopsia en algunas personas que han muerto por COVID-19 han demostrado trombosis microvascular en los pulmones. 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.

[Magro C, Mulvey JJ, Berlin D, et al. Complement associated microvascular injury and thrombosis in the pathogenesis of severe COVID-19 infection: a report of five cases. *Transl Res* 2020.]

Afectación renal

Vamos a ver inicialmente los datos que tenemos de infecciones previas por coronavirus

SARS

Kwok Hong Chu y cols [12] realizaron un análisis retrospectivo en 536 pacientes con SARS-Cov1 con creatinina plasmática normal en la primera presentación clínica. 36 pacientes (6,7%) desarrollaron insuficiencia renal aguda (IRA) que se produjo con una duración media de 20 días (rango 5-48 días) después del inicio de la infección viral. La IRA se explicaba por factores prerrenales y renales en el contexto del fracaso multiorgánico con suelta citoquínica. La tasa de mortalidad fue significativamente mayor entre los pacientes con SARS e IRA en comparación con aquellos sin insuficiencia renal (91,7% vs. 8,8%) ($p < 0.0001$). La biopsia renal realizada en 7 pacientes fallecidos reveló en todos ellos una necrosis tubular predominantemente aguda, sin evidencia de patología glomerular. Por tanto, la IRA es poco frecuente en el SARS, pero condiciona un pronóstico negativo muy importante. El daño renal parecía estar más relacionado con el fallo multiorgánico que con el tropismo renal del virus. No obstante, Ding et al [13] mediante hibridación in situ encontraron el virus SARS en el tracto gastrointestinal y en el túbulo contorneado distal. Estos resultados sugieren que, además del sistema respiratorio, otros órganos con SARS detectable también pueden ser objetivos de infección por SARS-Cov1. Y por consiguiente, además de la propagación viral a través de una vía respiratoria, el SARS puede excretarse a través de heces y de la orina, lo que podría conducir a la transmisión del virus.

MERS

En cuanto a la afectación renal, en una serie de 30 pacientes, el 60% y el 73,3% mostraron resultados positivos de albúmina y sangre en las pruebas con tira reactiva respectivamente. El 50% de los pacientes mostraron una relación albumina/creatinina en orina de más de 100 mg/g. Además, el 26,7% de los pacientes mostró IRA [14].

La IRA es pues uno más de los daños del MERS. Cuando comparamos esta afectación renal con la afectación renal del SARS, la IRA en pacientes con MERS ocurrió considerablemente antes, con un tiempo medio de aparición de 11 días en lugar de 20 días para el SARS, según la literatura.

Los experimentos comparativos de infección con SARS y MERS en células renales humanas primarias versus células epiteliales bronquiales humanas primarias mostraron infección citopatógica solo en células renales y solo si estaban infectados con MERS. Ello significa algo que aún no conocíamos del COVID-19 y es que, como demuestra el estudio de Eckerle y cols [15], si el riñón realmente constituye un sitio de replicación primaria del virus, la eliminación del virus en la orina podría proporcionar una posible fuente de transmisión de persona a persona, especialmente en entornos de atención médica o entre contactos familiares cercanos.

COVID-19

El ACE2 humano se expresa altamente en múltiples órganos, incluido el riñón. Aunque la infección por COVID-19 se manifiesta principalmente como enfermedad respiratoria aguda, también se ha detectado en muestras de orina. En el riñón, el ACE2 humano se expresa específicamente en túbulos en lugar de glomérulos, lo que sugiere una lesión tubular como la principal consecuencia de la infección por COVID-19 en el riñón.

[Yue-miao Zhang and Hong Zhang Genetic Roadmap for Kidney Involvement of Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2 (SARS-Cov-2) Infection CJASN : 2020, CJN.04370420; DOI: <https://doi.org/10.2215/CJN.04370420>]

No obstante, el alcance total de las manifestaciones clínicas con enfermedad renal y pronósticos en pacientes con la infección sigue siendo en gran medida desconocido.

En las publicaciones iniciales con pocos pacientes, se reportó una incidencia de IRA en pacientes con infección por Covid-19 relativamente baja (3-9%) [16][17]. Zhen li y cols [18] presentan un estudio sobre las alteraciones renales en 59 pacientes infectados por COVID-19 (incluidos 28 diagnosticados como casos graves y 3 muertes). El 63% de los pacientes presentaron proteinuria en

fases muy iniciales. El 19% y el 27% de los pacientes tenían un nivel elevado de creatinina plasmática y nitrógeno ureico respectivamente. La tomografía computarizada mostró anomalías radiográficas de los riñones en el 100% (27/27) de los pacientes con inflamación y edema. Apuntan a la idea de que el daño renal es común en los pacientes de COVID-19 y puede ser una de las principales causas de gravedad de la enfermedad, contribuyendo al fallo multiorgánico y muerte. Por consiguiente, la monitorización de la función renal es muy importante, como lo es también el inicio de tratamiento continuo y precoz del fallo renal con terapias continuas.

Cheng et al [19] informaron que entre 710 pacientes hospitalizados consecutivos con COVID-19, de los que un 12,3% fallecieron en el hospital, el 44% tenía proteinuria y hematuria y 26,7% tenían hematuria al ingreso, y la prevalencia de creatinina sérica elevada y nitrógeno ureico en sangre fueron 15,5% y 14,1% respectivamente. Durante el período de estudio, la IRA ocurrió en 3,2% pacientes.

La IRA podría ser causada por COVID-19, que ingresa en las células a través de ACE2 que se expresan altamente en el riñón. Pero si la IRA del Covid-19 es causada por un efecto citopático inducido por coronavirus o por la respuesta inflamatoria sistémica inducida es algo aún por determinar. Da Xu y cols [8] encontraron que los podocitos y las células del túbulo proximal eran células huésped potenciales para el COVID-19, lo que apoya la IRA causada por efecto citopático inducido por virus, pero, aunque muy posible, no se ha estudiado aún para el COVID-19.

Histología Renal en autopsias

Una reciente publicación estudia los datos histológicos renales de 26 pacientes fallecidos por COVID-19, con una edad media de 69 años. Nueve de los 26 mostraron signos clínicos de lesión renal que incluyó un aumento de la creatinina sérica y/o proteinuria. Lo más destacado además de la necrosis tubular, es que no había evidencia de vasculitis, ni nefritis intersticial, ni hemorragia. Se vieron algunos agregados de eritrocitos que obstruyen la luz de los capilares pero sin plaquetas o material fibrinoide. El examen por microscopía electrónica mostró partículas de coronavirus en el epitelio tubular y en los podocitos. Además se encontró aumento del receptor de COVID-19, el ACE2. La inmunotinción con el anticuerpo de nucleoproteína SARS fue positiva en túbulos, concluyendo que existe una invasión de COVID-19 en el tejido renal.

[Su et al Renal histopathological analysis of 26 postmortem findings of patients with COVID-19 in China Kidney International Preproof <https://doi.org/10.1016/j.kint.2020.04.003>].

Después de esta publicación, han aparecido algunos más que son bastante coincidentes. En un estudio necropsico de 12 pacientes fallecidos por COVID-19 con mediana de edad de 73 años (rango 52-87 años), la autopsia reveló que al igual que en los pacientes con SARS, se detectó ARN viral con títulos altos en otros órganos (hígado, riñón y corazón) en 5 pacientes. Estos datos sugieren que el COVID-19 puede propagarse a través del torrente sanguíneo e infectar otros órganos. No detallan datos histológicos renales salvo aquellos derivados de daño por mala perfusión.

[Wichmann D et al Autopsy Findings and Venous Thromboembolism in Patients With COVID-19: A Prospective Cohort Study Ann Intern Med. 2020.DOI: 10.7326/M20-2003]

Otra interesante publicación de datos necropsicos refiere como hallazgos renales en 18 pacientes de 76 años (rango 53-96), una lesión tubular aguda difusa con epitelio tubular aplanado y edema intersticial. Tres de estos 18 pacientes mostraron signos de coagulación intravascular diseminada con pequeños trombos de fibrina en capilares glomerulares. Uno de estos casos también se presentó con un infarto renal. No se observaron trombos en otros vasos o cambios vasculíticos. Un infiltrado inflamatorio crónico focal y escaso estuvo presente en algunos casos en áreas con fibrosis intersticial y atrofia tubular. Los cambios crónicos preexistentes, como la arteriolosclerosis, la fibrosis intimal de las arterias y la cicatrización vascular relacionada con la hipertensión y / o el envejecimiento estuvieron presentes en la mayoría de los casos.

La microscopía electrónica se realizó en dos casos con un período posmortem corto (< 12 horas). En ambos casos, observaron una activación prominente de podocitos y células endoteliales. El citoplasma de los podocitos contenía múltiples vesículas, algunas con ribosomas unidos y membranas dobles. Ocasionalmente, se detectaron partículas similares a virus (70-110 nm) con gránulos densos en electrones dentro de estas vesículas. Esporádicamente, estas partículas estaban presentes en células endoteliales y células epiteliales tubulares proximales

Tres de los 18 casos investigados contenían microtrombos en capilares glomerulares, típicamente observados en el contexto de coagulación intravascular diseminada y generalmente atribuibles al shock generalizado. Sin embargo, la replicación renal de COVID-19 podría haber contribuido a la lesión renal aguda en esta cohorte, pues a juicio de los autores se detectaron grandes cantidades de ARN viral en muestras de riñón; también por la presencia de esas partículas similares a virus y porque los pacientes desarrollaron microtrombos a pesar de la anticoagulación oportuna.

Detectaron partículas similares a virus dentro de las vesículas y no en el citoplasma, de acuerdo con el ciclo de replicación del coronavirus y los estudios ultraestructurales de cultivos celulares

infectados.

[Menter T 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>]

Insuficiencia Renal aguda

La IRA no es frecuente en el COVID-19, aunque depende de la severidad del grupo analizado y por consiguiente más frecuente en aquellos que desarrollan inflamación, hipoxia y sepsis. Así por ejemplo, Guan et al en 1099 pacientes con COVID-19, encontraron que el 93.6% fueron hospitalizados, el 91.1% tenía neumonía, el 5.3% ingresó en la UCI, el 3.4% tenía dificultad respiratoria aguda (SDRA) y solo el 0.5% tenían IRA.

Guan W et al. Clinical characteristics of coronavirus disease 2019 in China. N. Engl. J. Med. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2002032> (2020).

No obstante los datos sobre IRA en pacientes Covid-19 son bastante confusos por el momento . En el estudio más amplio realizado fuera de China, en la ciudad de Nueva York sobre 1150 adultos de mediana de edad 62 años hospitalizados con 257(22%) en estadio crítico el 29% de estos (75/257) requirieron tratamiento sustitutivo de la función renal.

[Cummings M J et al . Epidemiology, clinical course, and outcomes of critically ill adults with COVID-19 in New York City: a prospective cohort study. medRxiv preprint [.https://doi.org/10.1101/2020.04.15.20067157doi](https://doi.org/10.1101/2020.04.15.20067157doi)]

Por otra parte en los 11 centros UCIs que aportaron datos, la incidencia de IRA grado 2-3 fue del 33% en Pittsburgh y del 35% en Londres, pero varió del 8% en Montreal al 72% en Ghant. El uso de tratamiento renal sustitutivo varió del 0% al 37%, y algunos centros, especialmente en el Reino Unido, tenían del 25% al 30% de pacientes con diálisis.

[Hoste Seminar web ESIC 15 april

https://esicm-tv.org/webinar3_live_26-acute-kidney-injury-in-covid-19-patients.html]

En el estudio de Hirsh et al, sobre 5.449 pacientes ingresados con COVID-19, se desarrolló Insuficiencia Renal Aguda en 1.993 (36.6%). Los grados de IRaG fueron grado 1 en 46,5%, grado 2

en 22,4% y grado 3 en 31,1%. De estos, el 14,3% requirió tratamiento de sustitución renal. La IRAg se observó principalmente en pacientes con insuficiencia respiratoria Covid-19, de suerte que el 89,7% de los pacientes con respiración mecánica desarrollaron IRAg en comparación con el 21,7% de los pacientes sin respirador. 276/285 (96,8%) de los pacientes que requirieron tratamiento sustitutivo renal estaban con respiradores. De los pacientes que requirieron ventilación y desarrollaron IRAg, el 52,2% desarrolló la IRAg dentro de las 24 horas posteriores a la intubación. Los factores de riesgo para IRAg incluyeron edad avanzada, diabetes mellitus, enfermedad cardiovascular, raza negra, hipertensión y necesidad de ventilación y medicamentos vasopresores. Entre los pacientes con IRAg, 694 fallecieron (35%), 519 (26%) fueron dados de alta y 780 (39%) aún estaban hospitalizados. Así pues encuentran que la Insuficiencia renal aguda está fuertemente asociada a la insuficiencia respiratoria y raramente es grave en aquellos que no precisan ventilación asistida. El desarrollo de Insuficiencia renal aguda en pacientes hospitalizado por COVID-19 confirió un mal pronóstico.

[*Jamie S. Hirsch Acute kidney injury in patients hospitalized with COVID-19 Kidney International (2020) <https://doi.org/10.1016/j.kint.2020.05.006>*]

La mayoría de IRA en pacientes con COVID-19 parece ser una lesión tubular aguda en el contexto de un fallo multiorgánico si bien existen como hemos visto también datos histológicos de microtrombosis.

Ronco C define la afectación renal por tres posibles mecanismos: 1) tormenta citoquímica con liberación de IL-6 entre otras, conduciendo a inflamación intrarrenal, aumento de la permeabilidad vascular, disminución del volumen y cardiomiopatía, lo que puede conducir al síndrome cardiorrenal tipo 1. 2) tiene que ver con la interconexión de diferentes órganos como pulmón, corazón y riñón. El epitelio tubular renal lesionado promueve la regulación positiva aumentada de IL-6 y, en estudios en humanos y animales, el aumento de la concentración sérica de IL-6 en la IRA se asoció con una mayor permeabilidad alveolo-capilar y hemorragia pulmonar. La miocarditis por COVID-19 puede contribuir a la congestión de la vena renal, la hipotensión y la hipoperfusión renal, lo que lleva a una reducción en la tasa de filtración glomerular. y 3) los efectos sistémicos asociados a exceso de líquidos, rabdomiólisis, la acidosis metabólica, la hipercalcemia e infecciones secundarias y sepsis.

[*Ronco C Kidney involvement in COVID-19 and rationale for extracorporeal therapies Nature Reviews | Nephrology 2020 Apr 9. doi: 10.1038/s41581-020-0284-7*]

LESIÓN RENAL AGUDA POSCONTRASTE EN EL PACIENTE COVID-19

Afectación ocular

En un estudio realizado en China que incluye 38 pacientes con COVID-19, 12 tuvieron manifestaciones oculares, como conjuntivitis, incluyendo hiperemia conjuntival, quemosis, epífora o aumento de las secreciones, y esto ocurrió comúnmente en pacientes con manifestaciones sistémicas más graves. En dos casos, se encontraron resultados positivos para el COVID-19 en RT-PCR de muestras conjuntivales. Debido a que los ojos sin protección se asociaron con un mayor riesgo de transmisión de SARS, estos resultados podrían sugerir que el COVID-19 podría transmitirse a través del ojo, de ahí la necesidad de protección por posibilidad de transmisión.

[Ping Wu et al Characteristics of Ocular Findings of Patients With Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) in Hubei Province, China JAMA Ophthalmol. doi:10.1001/jamaophthalmol.2020.1291]

Afectación neurológica

Sabemos por la experiencia con el SARS de la presencia de partículas víricas en el cerebro. De hecho, se cree que el virus podría penetrar al cerebro posiblemente a través de los nervios olfatorios y diseminarse a algunas áreas cerebrales, incluyendo tálamo y tallo cerebral lo que puede explicar la anosmia que veremos más adelante

Mao et al, en un artículo no evaluado por pares, estudiaron 214 pacientes hospitalizados con diagnóstico confirmado por laboratorio de COVID-19. Un 36,4% tuvieron manifestaciones neurológicas. Los pacientes más severos presentaron síntomas neurológicos con mayor frecuencia que los menos severos, como enfermedades cerebrovasculares agudas (5.7% vs 0.8%), alteración de la conciencia (14,8% frente a 2,4%) y lesión del músculo esquelético (19,3% frente a 4,8%).

[Neurological manifestations of hospitalized patients with COVID-19 in Wuhan, China: a retrospective case series study. (2020)

<https://www.medrxiv.org/content/10.1101/2020.02.22.20026500v1>].

La evidencia de daño neurológico se demuestra en un caso de meningitis asociada con COVID-19 que ingresó por convulsiones y el RNA del COVID-19 no se detectó en el hisopo nasofaríngeo, pero fue detectado en líquido cefalorraquídeo. Este caso muestra el potencial neuroinvasivo del virus y que no podemos excluir infecciones por COVID-19, incluso si la prueba de RT-PCR para COVID-19 utilizando la muestra nasofaríngea es negativa. Debe tenerse en cuenta que los síntomas de la

encefalitis o la encefalopatía pueden ser la primera indicación, así como los síntomas respiratorios, para encontrar a los pacientes ocultos de COVID-19.

[Moriguchi et al A first Case of Meningitis/Encephalitis associated with SARS-Coronavirus-2 International Journal of Infectious Diseases <https://doi.org/10.1016/j.ijid.2020.03.062>.]

Helms et al reportan las características neurológicas en 58 pacientes consecutivos ingresados en el hospital con COVID-19 y una mediana de edad de 63 años. Los hallazgos neurológicos se registraron en 8 de los 58 pacientes (14%) al ingreso a la UCI (antes del tratamiento) y en 39 pacientes (67%) cuando se detuvo la sedación y el bloqueo neuromuscular con agitación y confusión. Se observó hipoperfusión frontotemporal bilateral en los 11 pacientes que se sometieron a imágenes de perfusión. El examen de las muestras de líquido cefalorraquídeo (LCR) obtenidas de 7 pacientes no mostró células. Los ensayos de RT-PCR de las muestras de LCR fueron negativos para COVID-19 en los 7 pacientes. Al ser dados de alta, un 33% presentaban síndrome disejectivo que consistía en falta de atención, desorientación o movimientos mal organizados en respuesta al comando. Los autores concluyen que faltan datos para determinar cuáles de estas características se debieron a la encefalopatía crítica relacionada con la enfermedad, las citoquinas o el efecto o la retirada de la medicación, y qué características eran específicas de la infección por COVID-19.

[Helms J et al Neurologic Features in Severe SARS-CoV-2 Infection DOI: 10.1056/NEJMc2008597]

Toscano et al han reportado en una serie de 1200 pacientes con COVID-19, 5 casos de síndrome de Guillain-Barré. El intervalo entre el inicio de los síntomas de COVID-19 y los primeros síntomas del síndrome varió de 5 a 10 días. El análisis de PCR del líquido cefalorraquídeo fue negativo para COVID-19 en todos los pacientes. Los hallazgos fueron generalmente consistentes con una variante axonal del síndrome de Guillain-Barré en tres pacientes y con un proceso desmielinizante en dos pacientes. Fueron tratados con inmunoglobulina intravenosa (IGIV); dos recibieron un segundo curso de IVIG y uno comenzó el intercambio de plasma. No hay datos evolutivos más allá de las cuatro semanas con tan solo un paciente caminando independientemente.

[Toscano G et al Guillain-Barré Syndrome Associated with SARS-CoV-2 NEJMed DOI: 10.1056/NEJMc2009191]

Oxley T y cols reportan hace unos días cinco casos de accidente cerebrovascular isquémico de grandes vasos en pacientes menores de 50 años en la ciudad de Nueva York. La infección por COVID-19 se diagnosticó en los cinco pacientes. Esta cifra es superior a la habitual pues, cada 2

semanas durante los 12 meses anteriores, su servicio había tratado en promedio 0,73 pacientes menores de 50 años con accidente cerebrovascular de grandes vasos. Es posible que la coagulopatía y la disfunción endotelial vascular sean responsables de esta complicación pero la asociación entre accidente cerebrovascular de grandes vasos y COVID-19 en pacientes jóvenes requiere mayor investigación.

[Large-Vessel Stroke as a Presenting Feature of COVID-19 in the Young DOI: 10.1056/NEJMc2009787]

Anosmia y Ageusia

Existe amplia evidencia en Corea del Sur, China e Italia de que un número significativo de pacientes con infección comprobada por COVID-19 ha desarrollado anosmia/ageusia. En Alemania, se informa que más de 2 de cada 3 casos confirmados tienen anosmia. En Corea del Sur, donde las pruebas se han generalizado, el 30% de los pacientes con resultados positivos han tenido la anosmia como su síntoma principal de presentación en casos leves. Ello no parece nuevo pues se reportaron síntomas similares durante el brote de SARS en 2003, y los cambios en el gusto y el olfato también son comunes para enfermedades virales como el resfriado común o la gripe. Se cree debido a la inflamación de las fosas nasales y la infección asociada de las células nerviosas nasales responsables del olfato. No está claro si las personas con COVID-19 están perdiendo su sentido del gusto temporalmente, o si se ve afectado por la pérdida de su sentido del olfato. Aunque los datos son preliminares y difíciles de predecir en la mayoría de los casos, el sentido del olfato y el gusto volverán después de que se resuelvan los otros síntomas de COVID-19. En algunos casos la anosmia ha aparecido en personas asintomáticas por lo que estos pacientes pudieran ser algunos de los portadores ocultos hasta ahora que han facilitado la rápida propagación de COVID-19. De hecho la Sociedad de ORL francesa considera que cada anosmia sin obstrucción nasal debe ser considerada como COVID-19 sin prueba de PCR. La Sociedad española de Neurología ha publicado unas recomendaciones al respecto.

[COVID-19: Recomendaciones de la Sociedad Española de Neurología (SEN) en relación con la pérdida de olfato como posible síntoma precoz de infección por COVID-19. Consulta electrónica.]

Es importante considerar que el uso de corticosteroides puede aumentar la gravedad de la infección y por consiguiente desaconsejan usar esteroides orales. Tampoco aconsejan lavados con salino para evitar la diseminación del virus.

Ha aparecido hace unos días un estudio de 417 pacientes con COVID-19 de severidad leve a moderada, que completaron el estudio, reclutados en 12 hospitales europeos. El 85,6% y el 88,0% de los pacientes informaron disfunciones olfativas y gustativas respectivamente y la disfunción olfatoria apareció antes que los otros síntomas en el 11.8% de los casos. La tasa de recuperación olfatoria temprana fue de 44.0%. Las mujeres fueron significativamente más afectadas por disfunciones olfativas y gustativas que los hombres ($p=0.001$).

[Lechien J : Olfactory and gustatory dysfunctions as a clinical presentation of mild-to-moderate forms of the coronavirus disease (COVID-19): a multicenter European study Eur Arch Otorhinolaryngol. 2020 Apr 6; online first.]

Una práctica información de la evolución de esta complicación en España puede seguirse directamente de los pacientes ('hashtag' #SinOlfato,)

La Sociedad Española de Neurología acaba de publicar un excelente Manual COVID-19 (http://www.sen.es/attachments/article/2677/Manual_neuroCOVID-19_SEN.pdf)

Afectación cutánea

Una primera observación por confirmar refiere que entre los pacientes con criterios de inclusión adecuados (88 pacientes), 18 (20,4%) desarrollaron manifestaciones cutáneas. 8 pacientes desarrollaron afectación cutánea al inicio y 10 pacientes después de la hospitalización. Las manifestaciones cutáneas fueron erupción eritematosa (14 pacientes), urticaria generalizada (3 pacientes) y vesículas similares a la varicela (1 paciente). El tronco fue la principal región involucrada, el prurito fue bajo o ausente y generalmente las lesiones se curaron en pocos días. En principio, parecen que son datos similares a otras enfermedades virales. Aparentemente, no hubo correlación con la gravedad de la enfermedad.

*[Recalcati S Cutaneous manifestations in COVID-19: a first perspective JEADV
<https://doi.org/10.1111/jdv.16387>]*

Se han publicado las conclusiones del estudio 'Covid-Piel', puesto en marcha hace tres semanas por un grupo de dermatólogos españoles, y en el que por ahora, se han analizado 375 casos. Las lesiones encontradas son erupciones similares a sabañones en zonas acras (19%), erupciones vesiculosas (9%), lesiones urticariformes (19%), erupciones máculo-pápulosas (47%) y livedo-reticularis o necrosis (6%).

Hay que tener en cuenta, señala el estudio, que no se puede descartar que existan otras causas detrás de algunas de estas manifestaciones cutáneas, sobre todo en el caso de las lesiones urticariformes o en las máculo-pápulas, que pudieran estar en relación con las reacciones a alguno de los muchos fármacos que han recibido.

[C. Galván Casas et al Classification of the cutaneous manifestations of COVID-19: a rapid prospective nationwide consensus study in Spain with 375 cases British Journal of Dermatology <https://doi.org/10.1111/bjd.19163>].

Afectación hepática

El COVID-19 comparte una similitud de secuencia del genoma del 82% con el SARS y una homología de la secuencia del genoma del 50% con el MERS. Se ha descrito insuficiencia hepática en hasta el 60% de los pacientes con SRAS y también en pacientes infectados con MERS.

En lo que respecta al COVID-19 la lesión hepática con elevación de transaminasas es más frecuente en casos severos que en casos leves.

[Zhang C, Shi L, Wang F. Liver injury in COVID-19: management and challenges. The Lancet Gastroenterology & Hepatology].

Aunque los estudios histológicos en pacientes con SARS confirmaron la presencia del virus en el tejido hepático, el título viral fue relativamente bajo porque no se observaron inclusiones virales. En pacientes con MERS, las partículas virales no se detectaron en el tejido hepático. En un caso fallecido de COVID-19, en el análisis patológico del tejido hepático, no se observaron inclusiones virales en el hígado.

[Xu X-W, Wu X-X, Jiang X-G, et al. Clinical findings in a group of patients infected with the 2019 novel coronavirus (SARS-Cov-2) outside of Wuhan, China: retrospective case series. BMJ 2020; published online Feb 19. DOI:10.1136/bmj.m606].

El daño hepático en casos leves de COVID-19 a menudo es transitorio y puede volver a la normalidad sin ningún tratamiento especial. No obstante, hay que considerar que en el paciente con COVID-19 grave, hay muchos factores que pueden explicar un deterioro de la función hepática relacionado con toxicidad farmacológica, con la inflamación mediada por el sistema inmunitario, como la tormenta de citoquinas, y con la hipoxia asociada a la neumonía. Por tanto, hemos de avanzar en la diferencia entre el efecto del virus sobre el hígado y el efecto de las complicaciones asociadas.

Manifestaciones gastrointestinales

Cheung y cols evaluaron los datos clínicos de una cohorte de pacientes con COVID-19 y realizaron una revisión sistemática y un metaanálisis de 60 estudios con datos sobre síntomas gastrointestinales (4243 pacientes) y 11 con datos sobre ARN viral en heces.

El síntoma más común fue la anorexia (27%), seguido de diarrea (12%), náuseas y vómitos (10%) y dolor abdominal (9%). La prevalencia de los síntomas gastrointestinales fue del 17% en pacientes con enfermedad grave en comparación con el 12% en aquellos con enfermedad no grave y fue similar entre adultos, niños y mujeres embarazadas. La tasa de positividad de ARN viral concomitante de las muestras de heces y respiratorias fue del 48%. En estudios que informaron pruebas en serie, el 70% de los pacientes tenían ARN de heces persistentemente positivo incluso después de que las pruebas respiratorias se volvieron negativas.

[Cheung KS et al. Gastrointestinal manifestations of SARS-CoV-2 infection and virus load in fecal samples from the Hong Kong cohort and systematic review and meta-analysis. Gastroenterology 2020 Apr 3; [e-pub]. (<https://doi.org/10.1053/j.gastro.2020.03.065>)].

La AGA (American Gastroenterology Association) ha publicado nuevas recomendaciones de las manifestaciones gastrointestinales y hepáticas de COVID-19 basadas en metaanálisis de datos internacionales:

¿ Los síntomas gastrointestinales no son tan comunes en COVID-19 como se estimó previamente: la prevalencia general fue de 7,7% para la diarrea, 7,8% para las náuseas / vómitos, y 3,6% para dolor abdominal . En particular, en pacientes ambulatorios, la prevalencia combinada de diarrea es menor (4.0%).

¿ Sin embargo, el COVID-19 puede con diarrea como síntoma inicial, con una prevalencia combinada del 7,9% en 35 estudios, que abarcan a 9717 pacientes. Muy a menudo, la diarrea se acompaña de otros síntomas de infección de las vías respiratorias superiores. Sin embargo, en algunos casos, la diarrea puede preceder a otros síntomas en unos pocos días, por lo que el COVID-19 puede presentarse con síntomas gastrointestinales aislados antes del desarrollo de síntomas de infección de las vías respiratorias superiores.

¿ Se pueden observar anomalías en las pruebas hepáticas en COVID-19 (en aproximadamente el 15% de los pacientes); sin embargo, los datos disponibles respaldan que

estas anormalidades son más comúnmente atribuibles a los efectos secundarios de la enfermedad grave, en lugar de la lesión hepática mediada por el virus primario. Por lo tanto, es importante considerar etiologías alternativas, como la hepatitis viral, cuando se observan nuevas elevaciones en las aminotransferasas.

[AGA Institute Rapid Review of the GI and Liver Manifestations of COVID-19, MetaAnalysis of International Data, and Recommendations for the Consultative Management of Patients with COVID-1]

Coagulopatía

El COVID-19 se asocia con un estado de hipercoagulabilidad en relación con el daño endotelial (por el propio virus COVID-19, por el exceso de citoquinas y quizás por activación del complemento) y con la presencia de factores protrombóticos en coincidencia con tres elementos fundamentales: sepsis, inflamación e hipoxia.

Ya hemos comentado que una de las características de mal pronóstico más importantes en esos pacientes es el desarrollo de coagulopatía y la presencia de trombosis vascular (ver embolismo pulmonar en complicaciones cardiovasculares). La elevación del dímero-D, la reducción no severa de plaquetas (solo en un 20% de los que fallecieron tenían menos de 100.000 plaquetas) y el ascenso ligero pero progresivo del tiempo de protrombina en pacientes COVID-19 graves apuntan a una activación de la coagulación parecida a la de la coagulación intravascular diseminada, pero en esta, lo característico es el sangrado mientras que en el COVID-19, lo son los fenómenos trombóticos. En COVID-19, los hallazgos típicos incluyen fibrinógeno elevado y elevada actividad de factor VIII, lo que sugiere que no se está produciendo un consumo importante de factores de coagulación.

En un estudio que analiza específicamente los parámetros de coagulación anormales en COVID-19, Tang y cols identificaron como predictores de mortalidad el dímero-D elevado, observaciones que han sido comprobadas en otros estudios. Por estas razones, en los pacientes con elevación del dímero-D (que puede definirse arbitrariamente como un aumento de tres o cuatro veces respecto a valores de referencia) debe considerarse la admisión al hospital, incluso en ausencia de otros síntomas de gravedad, ya que esto significa claramente una mayor generación de trombina.

[Tang N, Li D, Wang X, Sun Z. Abnormal coagulation parameters are associated with poor prognosis in patients with novel coronavirus pneumonia. J Thromb Haemost. 2020 epublished],

Por ello, se ha visto útil el empleo de heparina de bajo peso molecular (HBPM) no solo como protección del tromboembolismo que se ha observado en pacientes con COVID-19, sino también por sus efectos antiinflamatorios

[Danzi GB et al. Acute pulmonary embolism and COVID-19 pneumonia: a random association? Eur Heart J. 2020 Mar 30. pii: ehaa254. doi: 10.1093/eurheartj/ehaa254. Epub ahead of print].

De hecho, Tang et al. refieren que el tratamiento anticoagulante principalmente con HBPM parece estar asociada con un mejor pronóstico en pacientes con COVID-19, severos que cumplen con los criterios de SIC (sepsis-induced coagulopathy) o con dímero-D marcadamente elevado.

[Ning Tang et al Anticoagulant treatment is associated with decreased mortality in severe coronavirus disease 2019 patients with coagulopathy JTH <https://doi.org/10.1111/jth.14817>].

En un estudio sobre 2.773 pacientes con COVID-19, ingresados en cinco hospitales del sistema de salud Mount Sinai, en Nueva York, los autores concluyeron que los pacientes que recibieron una dosis sistémica terapéutica de anticoagulantes por vía oral, subcutánea o intravenosa (786) presentaron una mejor supervivencia hospitalaria que los que no la recibieron. Asimismo observaron que fue en los pacientes que estaban más graves, donde el tratamiento anticoagulante tuvo un efecto más pronunciado. Así, el 62,7% de los pacientes intubados que no fue tratado con anticoagulantes falleció, en comparación con el 29,1% de los pacientes intubados tratado con anticoagulantes. No observaron que el tratamiento con anticoagulantes aumentara de manera significativa el riesgo de sangrados por lo que apuntan, con las limitaciones lógicas de cada caso a aumentar la dosis de anticoagulantes.

[Paranjpe I Fuster V et al Association of Treatment Dose Anticoagulation with In-Hospital Survival Among Hospitalized Patients with COVID-19 Journal of the American College of Cardiology DOI: 10.1016/j.jacc.2020.05.001].

La Sociedad Internacional de Trombosis y Hemostasia ha desarrollado una orientación provisional sobre el tratamiento de la coagulopatía en pacientes con COVID-19:

[Thachil J et al. ISTH interim guidance on recognition and management of coagulopathy in COVID-19. J Thromb Haemost 2020 Mar 25; [e-pub]. (<https://doi.org/10.1111/JTH.14810>)]

¿ Las medidas recomendadas en el COVID-19, en orden de importancia, son dímero-D, tiempo de protrombina y recuento de plaquetas.

¿ El aumento del dímero-D es más frecuente en pacientes con enfermedades graves y puede predecir la mortalidad.

¿ La prolongación de los tiempos de protrombina y el grado de trombocitopenia (100.000-150.000/mL) han sido modestos.

¿ Además de los parámetros anteriores, se debe controlar el fibrinógeno; los fallecidos con enfermedad grave han desarrollado coagulación intravascular diseminada alrededor del día 4 y también se ha visto un empeoramiento significativo en estos parámetros en los días 10 y 14.

¿ Se recomienda el uso de dosis profilácticas de HBPM a menos que haya un sangrado activo o un recuento de plaquetas inferior a 25.000/mL. Se espera que esta estrategia afecte la coagulopatía de tipo séptico y proteja contra el tromboembolismo venoso.

¿ El sangrado ha sido raro, pero si está presente, aconsejan mantener el recuento de plaquetas > 50.000/mL (y > 20.000/mL en pacientes sin sangrado), fibrinógeno > 200 mg/dL e INR.

La Sociedad de Trombosis y hemostasia española informa igualmente que en España se está viendo una alta incidencia de fenómenos trombóticos y que a veces, los empeoramientos respiratorios inexplicados pueden ser por tromboembolismo pulmonar. Asumen como protocolo de base de la Sociedad el protocolo del Hospital Universitario La Paz de Madrid ([Figura 1](#)).

Transmisión en útero

En líneas generales, hay consenso en admitir que el embarazo no aumenta el riesgo de infección por COVID-19; que hay muy pocos casos para asegurar que la infección se asocia con mayores tasas de cesáreas y de partos prematuros; y que la probabilidad de transmisión vertical (y eventual efecto negativo sobre el feto) es muy baja.

Nunca se ha encontrado el COVID-19 en el líquido amniótico, la sangre del cordón umbilical o la vagina. Tampoco los estudios disponibles de series pequeñas de casos, encuentran el virus en leche materna en recién nacidos de madres infectadas.

Hay dos artículos en la revista JAMA de equipos de investigación diferentes en China que presentan detalles de 3 recién nacidos que pueden haber sido infectados con COVID-19 en el útero de madres con enfermedad por COVID-19. La evidencia de dicha transmisión se basa en valores elevados de anticuerpos IgM en la sangre extraída de los recién nacidos después del nacimiento. Todos los

lactantes también tenían valores elevados de anticuerpos IgG y niveles de citoquinas, aunque estos pueden haber cruzado la placenta de la madre al lactante. Ninguna muestra infantil tuvo un resultado positivo en la prueba de reacción en cadena de la transcriptasa inversa-polimerasa, por lo que no hay evidencia virológica de infección congénita en estos casos para respaldar la sugerencia serológica de transmisión en el útero. Actualmente estos datos no son concluyentes y no prueban la transmisión en el útero.

[Dong L, Tian J, He S, et al. Possible vertical transmission of SARS-Cov-2 from an infected mother to her newborn. JAMA Published March 26, 2020. doi:10.1001/jama.2020.4621. ArticleGoogle Scholar]

[Zeng H, Xu C, Fan J, et al. Antibodies in infants born to mothers with COVID-19 pneumonia. JAMA Published March 26, 2020. doi:10.1001/jama.2020.4861. ArticleGoogle Scholar].

EMBARAZO Y COVID-19 Prof. Alfonso Otero González

Servicio de Nefrología. CH Universitario de Ourense

La mujer gestante, no es una persona inmunodeprimida en el concepto clásico, pero es bien sabido que las adaptaciones fisiológicas de la madre al embarazo predisponen a las mujeres embarazadas a una mayor susceptibilidad a patógenos intracelulares, especialmente virus, bacterias y parásitos, lo cual se traduce en una mayor morbilidad materna y fetal .

En una reciente revisión sistemática que incluyen a 79 mujeres de las cuales 41 (51,9%) estaban infectadas por COVID-19, 12 (15,2%) por MERS y 26 (32,9%) por SARS. Los síntomas más comunes fueron fiebre (82,6%), tos (57,1%) y disnea el 27,0%. Las incidencias obstétricas en todas las infecciones por CoV, fueron: aborto espontáneo en el 32,1%, parto prematuro (< 37 semana) 24,3%, rotura de membranas 20,7%, PE 16,2%, y retraso de crecimiento fetal 11,7%. El 84% fueron partos por cesárea y la tasa de muerte perinatal fue el 11,1%. En las gestantes afectas de COVID-19, la complicación obstétrica más frecuente fue el parto prematuro (< 37 semanas) en el 41% de los casos y la tasa de muerte perinatal fue el 7%, y en ninguno de los 41 recién nacidos se demostró la transmisión vertical del virus.

Di Mascio D, Khalil A, Saccone G, et al. Outcome of Coronavirus spectrum infections (SARS, MERS, COVID-19) during pregnancy: a systematic review and meta-analysis [published online ahead of print, 2020 Mar 25]. Am J Obstet Gynecol MFM. 2020;100107.

El diagnóstico de infección y clasificación clínica, sigue las normas generales pero es preciso hacer algunas consideraciones especiales en la mujer embarazada :

1º.- Cada gestante debe ser considerada de alto riesgo por la mayor susceptibilidad debido a una respuesta inmune alterada, especialmente en segundo trimestre. Todas las mujeres embarazadas y para prevenir infecciones, deben tener amplias medidas preventivas como higiene de manos, desinfección de superficies con etanol 60% y adherirse estrictamente a las medidas de distanciamiento social.

2º.- Con la evidencia actual disponible, las mujeres embarazadas parecen tener un curso similar de la enfermedad, a la población general. Sin embargo, brotes anteriores con virus respiratorios similares (SARS, MERS) han demostrado que esta población, era más vulnerable en el segundo y tercer trimestre. Por lo tanto, hasta que se disponga de más datos, las embarazadas con edad gestacional mayor de 24 semanas, deben estar estrictamente protegidas contra la infección.

3º.- El parto prematuro, la rotura prematura de membranas (PPROM) y el sufrimiento fetal intrauterino son las posibles complicaciones de la infección materna por COVID-19, posiblemente causadas por hipoxemia materna. Las tasas de cesáreas son mucho más altas que en la población gestante general, y por causas todavía no conocida.

4º.- El retraso del crecimiento intrauterino podría ser una posible complicación a largo plazo en pacientes que se recuperan de la infección por COVID-19. Por lo tanto, es necesario el seguimiento del crecimiento fetal en pacientes embarazadas infectadas con COVID-19, con evaluaciones periódicas en las semanas 24-28-32-36.

5º.- El momento del parto depende de las condiciones de la gestante, la edad gestacional y las condiciones fetales. La transmisión vertical a través del canal de parto es poco probable, pero los datos son escasos. Por lo tanto, si la condición materna lo permite y se puede garantizar una buena vigilancia fetal, se prefiere el parto vaginal.

6º.- El diagnóstico al igual que en la población general, serán los métodos bioquímicos y test serológicos. La tasa de detección positiva aumentó significativamente (98,6%) al combinar el ensayo ELISA IgM con PCR, en comparación con una sola prueba PCR (51,9%).

No existe contraindicación para la realización de estudios radiológicos. La dosis de radiación para el feto en una Rx de torax es 0,0005-0,01 mGy y la de un TAC pulmonar o angiotac es 0,01-0,66 mGy.

Los efectos secundarios graves fetales por irradiación, son con dosis > 610 mGy [142].

7º.- Hasta ahora, la transmisión vertical intrauterina no se ha demostrado con COVID-19, al menos cuando la infección ocurre entre las 25 y 39 semanas de embarazo. Las complicaciones del primer trimestre y los datos sobre teratología aún no están documentados, pero basándose en el supuesto de que las células en la interfaz fetal-materna son menos susceptibles a la infección por COVID-19, se estima que el riesgo de complicaciones en el primer trimestre es bajo. Por lo tanto, se recomienda que a las embarazadas que se les informe sobre los riesgos bajos o inexistentes de infección intrauterina por el virus COVID-19.

8º.- La transmisión postnatal de los padres o cuidadores al neonato es posible, por lo tanto, se recomiendan medidas estrictas de higiene, incluidas máscaras, higiene de manos y distanciamiento social (en la medida de lo posible).

9º.- La transmisión vertical a través de la leche materna parece poco probable pero los recién nacidos podrían ser más vulnerables a desarrollar complicaciones (graves) de COVID-19 teniendo en cuenta su sistema inmune inmaduro y se han propuesto dos alternativas:

¿ las ventajas de la vinculación madre-hijo y la lactancia materna (con medidas preventivas como el uso de una máscara quirúrgica, la higiene de manos y la desinfección de los pezones antes de amamantar) superan el posible riesgo de infección neonatal (con los datos limitados actuales que sugieren un curso de la enfermedad bastante leve en neonatos).

¿ El recién nacido se aísla en una sala de neonatología durante 10-14 días para vigilancia, y permanecer separado de su madre hasta que la enfermedad clínica remita y se levanten las medidas de precaución. Dado que la transmisión a través de la leche materna parece poco probable, se puede extraer leche materna y alimentar con biberón. Es una alternativa basada en las experiencias adquiridas en las epidemias de SARS y MERS.

Dependiendo de la disponibilidad de evidencia adicional, los riesgos y beneficios de ambos enfoques deben ofrecerse y explicarse a los padres para una decisión conjunta.

10º.- Hospitalización: los criterios para la hospitalización de la mujer embarazada se basan en Modified Early Obstetric Warning Score (MEOWS).

a) No hospitalización

Gestantes con moderada enfermedad y sin comorbilidades esencialmente con ausencia de disnea y signos vitales estables, puede ser seguida en domicilio y la indicación de ingreso sería través de los criterios MEOWS.

b) Hospitalización en Obstetricia

La indicación sería en gestantes con moderada enfermedad o moderada enfermedad con comorbilidades

Neumonía aguda ¿ adquirida en la comunidad¿ con necesidad de oxigenoterapia.

Desaturación ≥ 21 respiraciones /min o evidencia clara de disnea.

Signos de infección respiratoria con comorbilidades.

c) Hospitalización en UCI .La indicación sería enfermedad severa con $FR > 30$ /min, $PO_2/FiO_2 < 300$ mmHg o enfermedad crítica : shock séptico, refractaria hipoxemia ¿

11º.-Tratamiento: Como todavía no se ha establecido un tratamiento para COVID-19, todos los ensayos farmacológicos deben considerarse experimentales, y esto debe explicarse a los pacientes y a su pareja.

¿ Los corticosteroides solo tienen un lugar en la prevención de la hipoplasia pulmonar neonatal, la enterocolitis necrótica y la hemorragia interventricular debido a la prematuridad.

¿ Los antipalúdicos (hidroxicloroquina) tiene un perfil de seguridad razonable en el embarazo, pero se deben tomar precauciones generales. Las dosis son :

¿ Cloroquina 600 mg en el momento del diagnóstico y 300 mg/12 h 1º día y seguido de 300mg hasta el día 5, o fosfato de cloroquina 1000 mg al diagnóstico y 500 mg 12 h, el 1º día, seguido de 300 mg dos veces al día hasta el día 5.

¿ Hidroxicloroquina 400 mg en el momento del diagnóstico, y 400 mg c/12 h el 1º día y seguido de 200 mg cada/12 h hasta el día 5.

Los posibles efectos adversos de los antipalúdicos, son la prolongación del QT o la aparición de cataratas. La interacción con otras drogas se pueden ver en <http://www.covid19-druginteractions.org>.

¿ Los antirretrovirales no tienen indicación terapéutica en el embarazo a menos que no existan otras opciones de tratamiento para la vida materna. La dosis de lopinavir/ritonavir 400/100 mg (200/50 mg) /12 h durante 14 días). No hay datos bibliográficos sobre el uso de Remdesivir y Tocilizumab en la gestante con COVID-19.

En la Guía ISIDOG aporta una amplia documentación sobre la organización, cuidados y medicación que se puede utilizar en el parto de la gestante con COVID-19.

<http://www.covid19-druginteractions.org>

Donders F, Lonnee-Hoffmann R, Tsiakalos A, Mendling W, Martinez de Oliveira J, Judlin P, Fengxia X, Donders G, ISIDOG recommendations concerning COVID-19 and pregnancy. Diagnostics 2020, 10, 243

ESTADIOS DE LA ENFERMEDAD COVID-19

El mayor informe de COVID-19 de los Centros para el Control y la Prevención de Enfermedades de China resumió los hallazgos de 72.314 casos y señaló que mientras el 81% eran de naturaleza leve, con una tasa de letalidad general del 2.3%, un pequeño subgrupo del 5% presentaba insuficiencia respiratoria, shock séptico y disfunción multiorgánica con una mortalidad del 50%.

[Novel Coronavirus Pneumonia Emergency Response Epidemiology Team. The Epidemiological Characteristics of an Outbreak of 2019 Novel Coronavirus Diseases (COVID-19) - China, 2020. China CDC Weekly. <http://weekly.chinacdc.cn/en/article/id/e53946e2-c6c4-41e9-9a9b-fea8db1a8f51>. Published February 1, 2020. Accessed March 16, 2020.]

Hay pues un escenario de agravación en el que es preciso adelantarse y actuar.

Siddiqi et al 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](#)).

[Hasan K. Siddiqi MD, MSCR , Mandeep R. Mehra MD, MSc , COVID-19 Illness in Native and Immunosuppressed States: A Clinical-Therapeutic Staging Proposal, Journal of Heart and Lung Transplantation (2020). doi: <https://doi.org/10.1016/j.healun.2020.03.012>]

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 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, si se demuestra una terapia antiviral viable, pues en esta etapa, puede reducir la duración de los síntomas, minimizar el contagio y prevenir la progresión de la gravedad. En aquellos pacientes que pueden mantener el virus limitado a esta etapa de COVID-19, el pronóstico y la recuperación son excelentes.

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 $\text{PaO}_2 / \text{FiO}_2$ de < 300 mmHg). Se observan infiltrados bilaterales u opacidades en vidrio esmerilado (ya hemos comentado que con más precisión en TAC que en Rx tórax). Los análisis de sangre revelan un aumento 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 y 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 deben emplearse juiciosamente. Más adelante comentamos en el tratamiento el debate sobre el empleo de esteroides y la experiencia

China y de los médicos de primera línea en España.

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, 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.

PATOGENESIS DE LA INFECCIÓN POR COVID-19

La infección por 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 citoquímica 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.

Además, con el daño endotelial, las plaquetas se activan y el sistema de la coagulación también, lo que da lugar a la producción de microtrombos. Así pues, hay dos componentes esenciales: la tormenta de citoquinas y el síndrome de distrés respiratorio y por otro lado, la activación de la coagulación y la microtrombosis.

Con motivo de los dos brotes de transmisión y afectación epidémica por coronavirus que precedieron al actual, SARS y MERS, hemos ido avanzando en el conocimiento de la fisiopatología de la enfermedad producida por este tipo de virus.

Sabemos que el virus COVID-19 tiene una mayor semejanza genómica con el coronavirus del SARS y por ende sus mecanismos fisiopatogénicos podrían ser más próximos, como por ejemplo la vía de entrada celular ya comentada a través de la unión de la proteína S con el receptor ECA2. Éste último se encuentra presente en una gran cantidad de tejidos corporales, entre ellos el pulmón, el intestino o el riñón [20].

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 y todos ellos están abiertos al debate que genera la reciente explosión de investigaciones sobre COVID-19 en los últimos tres meses. Desde polimorfismos en el receptor del virus ECA2, la mayor susceptibilidad que suponen algunas patologías previas o la importancia de la dosis o carga viral con la que se infecta el individuo [21]. No obstante, 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 [22] [23].

Esta respuesta excesiva estaría provocada por una disregulación de mediadores proinflamatorios como IL-1 β , IL-6, NF- κ B, TGF- β , IFN 1 β 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 [24] [25].

La lesión tisular exagerada podría deberse precisamente a la inespecificidad de la respuesta inflamatoria innata que median estos factores, que es la respuesta inmune inicial ante cualquier infección viral, y que produce la destrucción tisular por invasión de macrófagos, natural-killers y linfocitos T citotóxicos. La respuesta inicial se seguiría, en situación normal, de una respuesta más específica mediada por anticuerpos que es mucho más eficiente en la eliminación viral y

tisularmente menos lesiva.

Hemos visto como varios de los marcadores de mal pronóstico en la infección por virus COVID-19 son precisamente éstos mediadores inflamatorios (IL-1, IL-6, PCR, dímero-D) [26], 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 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) [22].

En este caso estaría asociado al cuadro viral (VAHS) [27], 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, hiperferritinemia y esplenomegalia. El sHLH supone un importante reto diagnóstico al compartir semejanzas con cualquier estado de gravedad secundaria a SIRS o a Sepsis. Existen scores (como el HScore) validados que pueden ayudarnos en el diagnóstico del cuadro [28].

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 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. Como ya hemos comentado en 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 trombopenia ni hemólisis. Una teoría podría ser que el SARS-Cov-2 entraría a la célula endotelial por el receptor ACE 2 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.

[Fox et al Pulmonary and Cardiac Pathology in Covid-19: The First Autopsy Series from New Orleans medRxiv preprint doi: <https://doi.org/10.1101/2020.04.06.20050575>]

[Wichmann D et al Autopsy Findings and Venous Thromboembolism in Patients With COVID-19: A Prospective Cohort Study Ann Intern Med. 2020.DOI: 10.7326/M20-2003]

[Menter T 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>]

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.

La dudosa hipótesis sobre el ataque directo del COVID-19 a la hemoglobina de los pacientes.

Liu y cols usaron análisis bioinformático de las proteínas (dominio conservado, modelado comparativo, acoplamiento molecular) para comparar los roles biológicos de ciertas proteínas del nuevo coronavirus. Los resultados del estudio muestran que ciertas glicoproteínas del COVID-19 podrían atacar la cadena 1-beta de la hemoglobina para disociar el hierro y reducir la cantidad de hemoglobina capaz de transportar oxígeno.

[Liu & Li COVID-19: Attacks the 1-Beta Chain of Hemoglobin and Captures the Porphyrin to Inhibit Human Heme Metabolism (<https://doi.org/10.26434/chemrxiv.11938173>)]

Esta ingeniosa teoría ¿ha sido criticada e invalidada por Randy J Read del Departamento of Haematology, University of Cambridge con los siguientes comentarios: "No se proporciona evidencia experimental para apoyar ninguna de las conclusiones, estos resultados computacionales no se sostienen y no brindan soporte para las hipótesis". El modelado molecular se lleva a cabo con

herramientas que son fáciles de usar pero que no son las de más calidad y no se tiene en cuenta la incertidumbre en las coordenadas atómicas resultantes. Finalmente, los resultados de acoplamiento son invalidados por un error catastrófico en su interpretación: los autores eligen los ensayos de acoplamiento que tienen las energías más altas, mientras que los complejos más estables son en realidad los que tienen las energías más bajas.

[Read RJ Flawed methods in ¿COVID-19: Attacks the 1-Beta Chain of Hemoglobin and Captures the Porphyrin to Inhibit Human Heme Metabolism¿ 10.26434/chemrxiv.11938173].

DIAGNÓSTICO MICROBIOLÓGICO DE COVID-19

El documento de posicionamiento de la SEIMC (Sociedad Española de Enfermedades infecciosas y Microbiología Clínica sobre el diagnóstico microbiológico de COVID-19 contiene una serie de recomendaciones de interés que resumimos aquí en parte.

[https://seimc.org/contenidos/documentoscientificos/recomendaciones/seimc-rc-2020-posicionamiento_SEIMC_diagnostico_microbiologico_COVID19.pdf]

Actualmente los ensayos microbiológicos más utilizados son:

1. Pruebas basadas en la detección de ácidos nucleicos

La detección de la presencia de ácidos nucleicos del COVID-19 en la muestra del paciente por reacción en cadena de la polimerasa (PCR) es la técnica más útil para el diagnóstico de este proceso y por tanto, debe ser considerada el procedimiento de elección y de referencia.

- Detecta la presencia del virus en muestras nasofaríngeas desde los primeros momentos de la infección. También pueden ser utilizadas otras muestras como el aspirado endotraqueal, broncoaspirado y el lavado broncoalveolar.
- Permite estudiar un gran número de pacientes por la posible automatización de los procedimientos
- Es más sensible y específica que los otros métodos hasta ahora disponibles
- Los laboratorios de Microbiología clínica disponen de la infraestructura necesaria para su realización.

Los falsos positivos o negativos en realidad están relacionados con inadecuada técnica de recogida,

etiquetado o transporte. Se debería hacer la prueba confirmatoria sólo cuando la situación clínica lo requiera o los resultados del primer estudio fuesen dudosos.

En pocos días, se van a comercializar sistemas rápidos de PCR (menos de una hora) que permitirán el diagnóstico rápido y correcto de los pacientes. Los laboratorios deben tener acceso a dichas pruebas y disponer de los fungibles y aparatos necesarios para su puesta en marcha de forma inmediata. Algunas de estas pruebas ya tienen la aprobación de la FDA y se espera en un futuro inmediato el mercado CE.

2.- Pruebas basadas en la reacción antígeno-anticuerpo. a) Detección de antígenos

Ensayos preliminares de las primeras pruebas disponibles en España en formato de inmunocromatografía con detección con oro coloidal indican una sensibilidad inferior al 30% y una especificidad del 100% en poblaciones que acuden a las urgencias de los hospitales, en las que el porcentaje de positividad de la PCR es del 84%, y de trabajadores sanitarios en las que el porcentaje de positividad es del 50%. Estos resultados impedirían su introducción en rutina

Tiene la ventaja de su rapidez y tendría sentido con un test que tuviese una sensibilidad aceptable

b) Detección de anticuerpos

Existen en el mercado internacional, y muy pronto estará en el nacional, pruebas de detección de anticuerpos IgM e IgG en sangre en la misma prueba en formato de inmunocromatografía.

En un estudio reciente la sensibilidad y especificidad global de la prueba, fue del 88.6% y 90.6%. Los autores no ofrecieron valores predictivos positivos o negativos. El estudio fue multicéntrico (8 centros), incluyendo 307 pacientes positivos y 128 negativos con RT-PCR en nasofaríngeo. La obtención de la muestra de sangre para la detección de IgM/IgG se realizó entre el 8 y 33 día de la aparición de los síntomas. Los resultados fueron similares en suero y plasma de sangre venosa y en sangre periférica tomada en paralelo. No se evaluó la detección de IgM/IgG en fase precoz de la aparición de los síntomas de COVID-19 (en los primeros 7 días), por lo que no existen evidencias suficientes para posicionar su detección como cribado frente a otras técnicas

[Li et al. J Med Virol 2020 27. doi: 10.1002/jmv.25727. Epub ahead of print].

La prueba de anticuerpos es útil, ya que la PCR puede tener falsos negativos en la semana 3. La prueba de anticuerpos es útil también para ver la prevalencia general de la población en términos de pacientes con síntomas leves o sin síntomas.

Dada la incertidumbre de dichos ensayos (imprecisión y especificidad no alta), deberían posicionarse como ensayo de aplicación en la fase de diagnóstico rápido en pacientes con un tiempo medio de evolución de los sistemas del COVID-19.

Es importante para algunos autores que la interpretación de anticuerpos ha de ser cautelosa pues pudiera ser que creamos tener anticuerpos y bajemos la protección, por lo que habría que hacer un umbral de anticuerpos de protección.

En resumen, actualmente la PCR sigue siendo la prueba de elección para el procesamiento de un elevado número de muestras. Puede ocurrir degradación viral de ARN de las muestras, por lo que las pruebas deben realizarse dentro de las 4 horas o congelarse a -20°C ; de lo contrario, aumenta el falso negativo. El tiempo de ventana hasta la infección y prueba positiva es de 3 días por PCR y de 7 días por test serológico.

La SEIMC adjunta un algoritmo diagnóstico recomendable para centros hospitalarios ([Figura 3](#)).

Evolución de la carga viral y de la serología

A continuación exponemos un resumen explicativo y una gráfica orientativa de la dinámica de la infección viral en cuanto a la evolución de la carga viral y de la serología en la infección por COVID-19 ([Figura 4](#)) y ([Tabla 2](#)).

En primer lugar, nos encontramos ante el periodo de incubación: el paciente se encuentra asintomático pudiendo ser solo positiva la prueba de detección viral directa por PCR. Posteriormente el paciente inicia los síntomas de la infección por el virus COVID-19.

Entre el inicio de los síntomas y la aparición de la primera de las inmunoglobulinas de la respuesta inmunitaria (la IgM), nos encontraríamos en el periodo ventana en el que sólo será positiva la PCR y los test serológicos serán negativos. El paciente tendrá síntomas, y habrá comenzado la respuesta inmunitaria innata pero no la adaptativa. A partir del 5^o día además la carga viral comenzará a disminuir.

La inmunidad adaptativa entonces iniciará su respuesta con la seroconversión a IgM, aproximadamente a los 3-5 días del inicio de los síntomas, iniciando la fase temprana de la enfermedad.

Posteriormente la optimización de la especificidad de la respuesta adaptativa inmunitaria culminará

con el desarrollo de la IgG, en torno a los 7-14 días, con lo que diríamos que comienza la fase activa de la enfermedad. En la que serían positivas la PCR, la IgM y la IgG, siendo éste un momento crítico en el que se pondrá a prueba la ¿calidad¿ de la respuesta inmunitaria del huésped.

A partir de entonces en una situación normal, la IgM irá desapareciendo hasta quedar únicamente detectable IgG con dos posibilidades:

¿ PCR viral positiva: en la fase final (o etapa tardía) de la infección, o bien ante una recurrencia. Por lo general en este momento ya habrá desaparecido la IgM, aunque podría seguir siendo positiva en función de los días de evolución de cada paciente.

¿ PCR viral negativa: nos encontraríamos ya en una situación de curación o de infección pasada. La negativización de la PCR viral es variable según la población analizada, podríamos hablar de que empezaría a ser negativa en torno a los 14 días en muestras faríngeas y algo más adelante en muestras de esputo o heces.

En algunos casos la PCR viral podría ser falsamente negativa, a pesar de la presencia del virus, según la sensibilidad de la prueba, la técnica de recogida de la muestra o de la carga viral en ese momento. En algunos casos requerirá una prueba de confirmación.

[Wölfel R, Corman VM, Guggemos W, Seilmaier M, Zange S, Müller MA, et al. Virological assessment of hospitalized patients with COVID-2019. Nature [Internet]. 2020 Apr 1. Available from: <http://www.nature.com/articles/s41586-020-2196-x>]

[Chen Y, Li L. SARS-Cov-2: virus dynamics and host response. Lancet Infect Dis [Internet]. 2020;2019(20):2019-20. Available from: [http://dx.doi.org/10.1016/S1473-3099\(20\)30235-8](http://dx.doi.org/10.1016/S1473-3099(20)30235-8)]

[Guo L, Ren L, Yang S, Xiao M, Chang D, Yang F, et al. Profiling Early Humoral Response to Diagnose Novel Coronavirus Disease (COVID-19). Clin Infect Dis. 2020;1-28.]

[Utilidad de la determinación de anticuerpos anti SARS-Cov-2. Propuesta de implementación como prueba diagnóstica, pronóstica y de desarrollo de inmunidad protectora. Versión 01. 2 abril 2020. Sociedad Española de Inmunología.]

TRATAMIENTOS POSIBLES PARA LA INFECCIÓN POR COVID-19

En el momento actual, salvo lo que comentaremos para el Remdesivir, la anticoagulación y los corticoides, en una fase previa a la agravación de la explosión inflamatoria, no existen datos

suficientes en favor o en contra de cualquier terapia antiviral o inmunomoduladora. De hecho a principios de Mayo de 2020, se publicaron las guías sobre tratamiento del Covid-19 [NIH (<https://covid19treatmentguidelines.nih.gov/therapeutic-options-under-investigation/>)].

Estas guías NIH concluyen que: los datos son insuficientes para recomendar a favor o en contra de cualquier terapia antiviral o inmunomoduladora para pacientes con COVID-19 grave. Asimismo, falta información para recomendar a favor o en contra cualquier agente antimicrobiano de amplio espectro en ausencia de una indicación específica. Tan solo desaconsejan el uso rutinario de corticosteroides sistémicos para pacientes con COVID-19 ventilados mecánicamente sin síndrome de distress respiratorio agudo (SDRA), pero respaldan el uso de terapia de dosis baja para adultos con COVID-19 que están experimentando un shock refractario. Tampoco los datos clínicos son suficientes para recomendar a favor o en contra del uso de plasma convaleciente o inmunoglobulina hiperinmune para el tratamiento de COVID-19 a pesar de datos positivos en series muy cortas de Covid-19. Especialmente importante es la acumulación de estudios sobre la hidroxiclороquina, el fármaco mundialmente más empleado, no solamente por su cada vez más comentada ineficacia, sino por su eventual toxicidad que ha requerido una advertencia (warning) de la FDA (Food and Drug Administration del Gobierno de EEUU) y de la EMA (European Medicines Agency).

No obstante, toda la comunidad científica está volcada en encontrar un tratamiento eficaz. En el momento actual, una búsqueda en ensayos clínicos (clinicaltrials.com con COVID-19) arroja más de 650 estudios (424 ensayos clínicos) en marcha en busca de un tratamiento específico eficaz. Así que, con esa premisa inicial vamos a revisar los tratamientos posibles que se están empleando o estudiando en la actualidad.

Medidas generales

Las diferentes medidas generales serían protectoras para el personal sanitario, ya bien conocidas, como: equipo completo de protección, distancia de seguridad y aislamiento. En lo que se refiere al paciente infectado, dependería de la gravedad, junto con adecuada nutrición e hidratación, en los casos graves se haría lo mismo que con cualquier paciente crítico respecto a mantener oxigenación y estabilidad hemodinámica, además de la prevención de infección secundaria.

Corticoides

Existe una gran controversia en cuanto al empleo de corticoides. Los corticosteroides fueron ampliamente utilizados durante los brotes del SARS y del MERS y han sido también utilizados en

pacientes con Covid-19. Por una parte, pueden reducir la inflamación pulmonar, pero al mismo tiempo también la inmunidad.

En un metaanálisis sobre el uso de corticosteroides en pacientes con SARS, solo cuatro estudios proporcionaron datos concluyentes, y fueron un efecto perjudicial [30]. Una revisión de tratamientos para el síndrome de dificultad respiratoria aguda de cualquier causa, basada en seis estudios con un total de 574 pacientes, concluyeron que no hay pruebas suficientes para recomendar tratamiento con corticosteroides [31].

De acuerdo con Rusell y cols [32], no habría datos que apoyen el uso de los corticosteroides en el tratamiento de infección respiratoria por VSR, influenza, SARS, o MERS. Los datos observacionales disponibles sugieren un aumento de la mortalidad y las tasas de infección secundaria en influenza, depuración viral deteriorada en SARS y MERS y complicaciones de la terapia con corticosteroides en sobrevivientes. Por lo que, según este punto de vista, no cabría esperar beneficio alguno en la infección por COVID-19.

No obstante Shang et al, equipo de médicos de primera línea de China, tienen una perspectiva diferente y consideran que la evidencia clínica no concluyente no debería ser una razón para abandonar el uso de corticosteroides. Los autores, basados en trabajos favorables al uso de esteroides a bajas dosis en neumonía viral, apuntan que podrían ser útiles en pacientes con COVID-19 críticamente enfermos, en los que la inflamación abrumadora y la lesión pulmonar relacionada con las citoquinas pueden causar una neumonía rápidamente progresiva.

[Shang L et al On the use of corticosteroids for 2019-nCoV pneumonia www.thelancet.com Vol 395 February 29, 2020].

De esta manera, basándose en datos no aleatorizados con SARS y MERS que apuntan que los pulsos elevados con corticoides a dosis elevadas iniciales pueden ser beneficiosos a pesar de que aumentan la viremia y retrasan el aclaramiento del virus en estos pacientes, muchos expertos aconsejan el uso de corticoides cuando predomina la inflamación, pues sería la inflamación lo que termina condicionando el fallecimiento del paciente.

Asimismo, en un trabajo observacional reciente con 201 pacientes en China, en caso de síndrome de distrés respiratorio agudo, los bolus de metil prednisolona redujeron el riesgo de mortalidad (HR 0.38, $p < 0.003$).

[Wu C et al. Risk Factors Associated With a, China. JAMA Intern Med. Published online March 13, 2020. doi:10.1001/jamainternmed.2020.0994]

En esta situación, dada la evidencia no concluyente y la demanda clínica urgente, los médicos de la Sociedad Torácica China han desarrollado una declaración de consenso de expertos sobre el uso de corticosteroides en la neumonía COVID-19. Todos los miembros del panel de expertos participaron en el tratamiento de pacientes con neumonía COVID-19. La declaración de consenso de expertos se basa tanto en la literatura científica publicada disponible como en la investigación relevante realizada por los miembros del panel.

De acuerdo con la declaración de consenso de expertos, se deben seguir los siguientes principios básicos al usar corticosteroides:

1. Los beneficios y los daños se deben sopesar cuidadosamente antes de usar corticosteroides.
2. Los corticosteroides deben usarse con prudencia en pacientes críticos con neumonía COVID-19.
3. Para pacientes con hipoxemia debido a enfermedades subyacentes o que usan corticosteroides regularmente para enfermedades crónicas, el uso adicional de corticosteroides debe ser cauteloso.
4. La dosis debe ser baja a moderada (= 0,5-1 mg/kg por día de metilprednisolona o equivalente) y la duración debe ser corta (= 7 días).

Los autores concluyen que el tratamiento con corticosteroides es una espada de doble filo. En línea con el consenso de expertos, ¿nos oponemos al uso liberal de corticosteroides y recomendamos cursos cortos de corticosteroides en dosis bajas a moderadas, usadas con prudencia, para pacientes críticos con neumonía COVID-19. La evidencia existente no es concluyente, e incluso las revisiones sistemáticas y los metanálisis sobre este tema llegan a conclusiones diferentes¿.

Por su parte la OMS aconseja ¿no administrar corticosteroides sistémicos de forma rutinaria para el tratamiento de la neumonía viral COVID-19 fuera de los ensayos clínicos¿

[WHO. Clinical management of severe acute respiratory infection (SARI) when COVID-19 Disease is suspected. Mar 13, 2020.

<https://www.who.int/publications-detail/clinical-management-of-severe-acute-respiratory-infection-w>

hen-novel-coronavirus-(ncov)-infection-is-suspected. Accessed Apr 17, 2020.]

En España, los médicos de frontera, situados en primera fila tienen experiencia positiva con los corticoides en fase de inflamación pulmonar, pero en fase IIa, antes de la hipoxia, interpretando que los infiltrados pulmonares sin hipoxia ya son inflamatorios. Refieren resultados excelentes iniciando corticoterapia al sexto día del inicio de los síntomas manteniéndola 4-6 días (1 mg/kg de metilprednisolona diarios), a los que unen anti-interleuquinas anti-IL6 (tocilizumab) o anti-IL1 (anakinra). No hay datos científicos sólidos de esta recomendación observacional que es muy compartida.

Como ejemplo de protocolos referidos, en la (Figura 5) se ilustra una estrategia propuesta por la Dra Marina Blanco de A Coruña CHUAC.

Las nuevas recomendaciones del NIH no recomiendan el uso rutinario de corticosteroides sistémicos para pacientes con COVID-19 ventilados mecánicamente sin SDRA, pero respaldan el uso de terapia de dosis baja para adultos con COVID-19 que están experimentando un shock refractario. Los corticosteroides o los medicamentos antiinflamatorios no esteroideos no deben suspenderse para los pacientes con COVID-19 que ya están tomando estos medicamentos para otras afecciones.

[<https://covid19treatmentguidelines.nih.gov/therapeutic-options-under-investigation/>].

Cloroquina/hidroxicloroquina

Existen datos in vitro y una revisión sobre el papel de la cloroquina en el manejo de la infección por COVID-19. La cloroquina parece ser efectiva por limitar la fusión del virus con la membrana celular, la replicación del COVID-19 in vitro, y su liberación. Es un fármaco inmunomodulador que se emplea, entre otras enfermedades autoinmunes, en la Artritis Reumatoide.

[Yao X et al. In Vitro Antiviral Activity and Projection of Optimized Dosing Design of Hydroxychloroquine for the Treatment of Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2 (SARS-Cov-2). Clinical Infectious Diseases, ciaa237, <https://doi.org/10.1093/cid/ciaa237>.]

La hidroxicloroquina es 4- 5 veces más activa que la cloroquina. En estudios farmacocinéticos se ha visto que una dosis de carga de 400 mg/12h el primer día y luego 200 mg/12 h cinco días, y debido a su vida media, tiene un efecto terapéutico de 10 días. Es un fármaco que escasea dado su uso precio cada vez más residual y con frecuencia produce diarrea por lo que, en ausencia de gravedad, no sería necesario aumentar esas dosis.

Un grupo francés, en Marsella, estudió la asociación de hidroxiclороquina con azitromicina en la carga viral en las fosas nasales. El estudio era débil con solo 26 pacientes, pero observó que, al sexto día, el 57% de los pacientes con hidroxiclороquina y el 100% de los pacientes con hidroxiclороquina más azitromicina aclaraban la carga viral.

[Gautret et al. (2020) Hydroxychloroquine and azithromycin as a treatment of COVID-19: results of an open-label non-randomized clinical trial. International Journal of Antimicrobial Agents & In Press 17 March 2020 & DOI : 10.1016/j.ijantimicag.2020.105949].

Posteriormente, éste mismo grupo, en un trabajo no publicado, reportó los resultados de una cohorte prospectiva de 80 pacientes a los que se les inició tratamiento combinado con hidroxiclороquina y azitromicina. En torno al 80% de los pacientes tuvieron una evolución favorable a los 6-8 días de seguimiento y el 93% a los 8 días negativizaron la prueba de PCR. No obstante, existirían algunas objeciones a este trabajo como la ausencia de un grupo comparativo y un cumplimiento poco estricto del protocolo inicial.

[Gautret P. Pre-Print

<https://www.mediterranee-infection.com/wp-content/uploads/2020/03/COVID-IHU-2-1.pdf>]

Estos hallazgos tendrían mucha importancia pues significaría que, con este tratamiento, el paciente a los 6 días dejaría de ser contagioso, lo que para pacientes con infección leve pudiera no mejorar el pronóstico pero, al menos, dejarían de transmitir la enfermedad.

No obstante, nuevos estudios no confirman los resultados de Gautret y col. Esta inesperada respuesta de aclaramiento viral fue estudiada de nuevo por Molina y cols en un estudio prospectivo de 11 pacientes consecutivos hospitalizados en su departamento que recibieron hidroxiclороquina (600 mg / día durante 10 días) y azitromicina (500 mg día 1 y 250 mg días 2 a 5) usando el mismo régimen de dosificación informado por Gautret et al. A los 5 días del inicio del tratamiento, un paciente falleció, dos fueron transferidos a la UCI. En un paciente, la hidroxiclороquina y la azitromicina se suspendieron después de 4 días debido a una prolongación del intervalo QT. La concentración sanguínea media de hidroxiclороquina fue de 678 ng/ml (rango: 381-891) en los días 3-7 después del inicio del tratamiento.

Contrariamente a lo reportado por Gautret P et al, Molina et al. encontraron que los hisopos nasofaríngeos repetidos en 10 pacientes (no realizados en el paciente que falleció) usando un ensayo de PCR cualitativo todavía fueron positivos para COVID-19 ARN en 8/10 pacientes (80%, intervalo de

confianza del 95%: 49-94) a los días 5 a 6 después del inicio del tratamiento.

[Molina JM, Delaugerre C, Goff JL, Mela-Lima B, Ponscarne D, Goldwirt L, de Castro N, No Evidence of Rapid Antiviral Clearance or Clinical Benefit with the Combination of Hydroxychloroquine and Azithromycin in Patients with Severe COVID-19 Infection, Médecine et Maladies Infectieuses (2020), doi: <https://doi.org/10.1016/j.medmal.2020.03.006>]

Este no ha sido el único estudio negativo, un estudio reciente de China en individuos con COVID-19 no encontró diferencias en la tasa de aclaramiento virológico a los 7 días, con o sin 5 días de hidroxiclороquina, y no hubo tampoco diferencias en los resultados clínicos (duración de la hospitalización, normalización de la temperatura, progresión radiológica).

[Chen J, Liu D, Lui L, et al. A pilot study of hydroxychloroquine in treatment of patients with common coronavirus disease-19 COVID-19). Journal of Zhejiang University 2020; 03-03]

En esta línea, recientemente se han pre-publicado los resultados de un ensayo randomizado multicéntrico chino en el que enrolaron a 150 pacientes hospitalizados (75 pacientes en cada rama) a los que añadieron hidroxiclороquina versus placebo de manera randomizada a la terapia estándar que ya recibían. La dosis de hidroxiclороquina fueron 1.200mg de carga durante tres días seguido de una dosis de mantenimiento de 800mg diarios hasta 2 semanas en pacientes con síntomas moderados y 3 semanas en pacientes graves. Al analizar el objetivo primario de negativización de la PCR de COVID-19 a los 28 días, no observaron ninguna diferencia entre ambos grupos y tampoco en los días 4, 7, 10, 14 y 21. Además no encontraron diferencias en el alivio sintomático a los 28 días entre ambos grupos, lo que analizaron como objetivo secundario. Sin embargo, los investigadores mencionan que en un análisis post-hoc tras ajustar los posibles factores confusores de los antivirales, si encontraron una reducción significativa de los síntomas.

[Tang W, Cao Z, Han M, et al. Hydroxychloroquine in patients with COVID-19: an open-label, randomized, controlled trial. medRxiv [Internet]. 2020; Available from: <https://www.medrxiv.org/content/10.1101/2020.04.10.20060558v1>]

Un nuevo estudio en EEUU con 368 pacientes no encuentra evidencia de que el uso de hidroxiclороquina, con o sin azitromicina, redujera el riesgo de ventilación mecánica en pacientes hospitalizados con COVID-19. Se identificó una asociación de aumento de la mortalidad general en pacientes tratados con hidroxiclороquina sola.

[Magagnoli et al Outcomes of hydroxychloroquine usage in United States veterans hospitalized with Covid-19. doi: medRxiv <https://doi.org/10.1101/2020.04.16.20065920>].

Finalmente, un estudio observacional en el que participaron 1.376 pacientes con COVID-19 que habían ingresado en el hospital, la administración de hidroxiclороquina no se asoció con un riesgo ni reducido ni aumentado del objetivo primario compuesto por intubación o muerte.

[Geleris J. Observational Study of Hydroxychloroquine in Hospitalized Patients with Covid-19. DOI: 10.1056/NEJMoa2012410].

Estos últimos resultados serían consistentes con la falta de beneficio virológico o clínico de la hidroxiclороquina.

La Agencia Europea de Medicamentos ha reiterado que los estudios aún no han documentado que la hidroxiclороquina pueda tratar eficazmente COVID-19. La OMS está de acuerdo, citando "datos insuficientes para evaluar la eficacia de estos medicamentos en el tratamiento de pacientes con COVID-19, o en la prevención de que contraigan el coronavirus". NIH refiere que no hay datos clínicos suficientes para recomendar a favor o en contra del uso de cloroquina o hidroxiclороquina para el tratamiento de COVID-19. Sin embargo, si se usa, los médicos deben controlar a los pacientes para detectar efectos adversos, especialmente el intervalo QT prolongado. De hecho, la FDA ha lanzado un warning sobre su eventual toxicidad.

[<https://www.fda.gov/drugs/drug-safety-and-availability/fda-cautions-against-use-hydroxychloroquine-or-chloroquine-Covid-19-outside-hospital-setting-or>].

Lo que parece ya bastante definitivo en contra de la prescripción de hidroxiclороquina sola o en combinación con macrólidos es el estudio recién publicado de Mehra M y cols. Se incluyeron 671 hospitales de los cinco continentes y 14.888 pacientes con COVID-19 (1.868 recibieron cloroquina, 3.783 recibieron cloroquina con un macrolido, 3.016 recibieron hydroxychloroquina, 6.221 recibieron hidroxiclороquina con un macrólido) y 81.144 pacientes como grupo control. Se resumen los hallazgos en que no pudieron comprobar un beneficio de la hidroxiclороquina o la cloroquina, cuando se usa solo o con un macrólido, en pacientes hospitalizados con COVID-19. Cada uno de estos regímenes farmacológicos se asoció con una disminución de la supervivencia en el hospital y una mayor frecuencia de arritmias ventriculares.

Hydroxychloroquine or chloroquine with or without a macrolide for treatment of COVID-19: a

multinational registry analysis. Mehra MR, Desai SS, Ruschitzka F, Patel AN. Lancet. 2020 May 22:S0140-6736(20)31180-6. doi: 10.1016/S0140-6736(20)31180-6. Online ahead of print.

Nota: Este estudio de Mehra y cols, Lancet lo ha retractado y retirado de la literatura por completo, a petición de tres de sus autores que "ya no pueden responder por la veracidad de las fuentes de datos primarias". Dada la seriedad del tema y las consecuencias del artículo, esta es una de las retracciones más consecuentes en la historia moderna. **Dipiridamol**

El dipiridamol es un agente antiplaquetario y actúa como un inhibidor de la fosfodiesterasa (PDE) que aumenta el cAMP/cGMP intracelular. Además de la conocida función antiplaquetaria, el dipiridamol puede proporcionar beneficios terapéuticos potenciales a pacientes con COVID-19. Tiene una actividad antiviral de amplio espectro, particularmente eficaz contra los virus de ARN de cadena positiva, suprime la replicación del COVID-19 in vitro y suprime la inflamación.

En un ensayo de 31 pacientes con COVID-19, la suplementación con dipiridamol se asoció con concentraciones significativamente disminuidas de dímero-D ($p < 0,05$), aumento de la recuperación de linfocitos y plaquetas en la circulación, y resultados clínicos mejores en comparación a los pacientes control. En particular, 8 pacientes gravemente enfermos tratados con dipiridamol mostraron una mejora notable: 7 pacientes (87,5%) lograron curación clínica y fueron dados de alta de los hospitales mientras que el 1 paciente restante (12,5%) estaba en remisión clínica.

[Liu X, et al Potential therapeutic effects of dipyridamole in the severely ill patients with COVID-19, Acta Pharmaceutica Sinica B, <https://doi.org/10.1016/j.apsb.2020.04.008>]

Son necesarios ensayos adicionales con dipiridamol en pacientes con COVID-19, particularmente en aquellos con signos tempranos de concentraciones elevadas de dímero-D.

Antivirales

Por el momento, ningún antiviral ha demostrado consistentemente un efecto clínico positivo para COVID-19 con excepción del Remdesivir que comentaremos a continuación. En base a estudios in vitro y mecanismos de acción antiviral, nos encontramos ante los siguientes fármacos:

Lopinavir-ritonavir (Kaletra)

Este antiguo antirretroviral es un inhibidor de la proteasa empleado contra el HIV. Aunque no existen datos in vitro sobre su actividad contra COVID-19 sí se le atribuyen propiedades antivirales directas por su demostrada actividad in vitro contra otros coronavirus conocidos.

[Chu CM, Cheng VC, Hung IF, et al; HKU/UCH SARS Study Group. Role of lopinavir/ritonavir in the treatment of SARS: initial virological and clinical findings. Thorax. 2004;59(3):252-256. doi:10.1136/thorax.2003.012658]

En marzo de 2020, Cao y cols. publicaron los resultados de un ensayo randomizado con 199 pacientes (hasta entonces los únicos datos procedían de reportes de casos o series observacionales pequeñas) en el que no encontraron ningún beneficio de lopinavir-ritonavir ni en acortar el tiempo del beneficio clínico ni tampoco en la reducción de la carga viral o de la mortalidad. No obstante, a este trabajo se le objeta al tratarse de un único estudio limitado con 199 pacientes y que el tiempo desde el inicio de los síntomas hasta la randomización fueron 13 días de mediana. En un análisis post hoc de subgrupos, aquellos pacientes que se randomizaron en los primeros 12 días tampoco obtuvieron beneficio clínico.

[Cao B, Wang Y, Wen D et al. A Trial of Lopinavir-Ritonavir in Adults Hospitalized with Severe Covid-19 March 18, 2020 DOI: 10.1056/NEJMoa2001282].

[Sanders JM, Monogue ML, Jodlowski TZ, Cutrell JB. Pharmacologic Treatments for Coronavirus Disease 2019 (COVID-19): A Review. Jama [Internet]. 2020;2019. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/32282022>]

Considerando las propiedades antivirales demostradas y la asunción de que su efecto sería mayor si el tiempo de iniciación de la terapia antiviral fuera en los primeros 7-10 días, cuando mayor es la carga viral, hoy día se considera, en ausencia de otros tratamientos antivirales superiores y a pesar de sus múltiples efectos secundarios, de utilidad junto a otras acciones terapéuticas.

Triple asociación Lopinavir-ritonavir (Kaletra) Rivabirina e Interferón

Hung y col reportan los datos de un ensayo abierto, multicéntrico y de fase II de Hong Kong en 127 pacientes con COVID-19 leve a moderado (mediana 5 días desde el inicio de los síntomas) para recibir solo lopinavir / ritonavir o una combinación triple. La terapia triple se administró solo a pacientes con menos de 7 días desde el inicio de los síntomas y consistió en lopinavir / ribavirina (400 mg /12 h) e interferón beta-1b (1-3 dosis de 8 Mio IE por semana). La terapia combinada condujo a una mediana de tiempo significativamente menor a negativizar la PCR (7 versus 12 días, $p = 0.001$). La mejoría clínica fue significativamente mejor, con un tiempo más corto para completar el alivio de los síntomas y una estancia hospitalaria más corta. Es de destacar que todas las diferencias fueron impulsadas por los 76 pacientes que comenzaron el tratamiento menos de 7 días

después del inicio de los síntomas.

[FN, Lung KC, Tso EY, et al. Triple combination of interferon beta-1b, lopinavir-ritonavir, and ribavirin in the treatment of patients admitted to hospital with COVID-19: an open-label, randomised, phase 2 trial. Lancet May 08, 2020.

[https://www.thelancet.com/journals/lancet/article/PIIS0140-6736\(20\)31042-4/fulltext\]](https://www.thelancet.com/journals/lancet/article/PIIS0140-6736(20)31042-4/fulltext)

Remdesivir (recientemente aprobado por la FDA)

Es un análogo de nucleótido que interfiere con la polimerización del ARN del virus y que se desarrolló inicialmente como tratamiento para el Ébola, aunque presenta actividad in vitro frente a otros virus, incluyendo nCoV, entre ellos COVID-19. Actualmente, no se encuentra comercializado y su empleo se restringe al uso compasivo y a ensayos clínicos. En modelos de experimentación animal frente al coronavirus causante del MERS ha mostrado mejores resultados que el tratamiento con lopinavir/ritonavir más interferón-β1b.

[Sanders JM, Monogue ML, Jodlowski TZ, Cutrell JB. Pharmacologic Treatments for Coronavirus Disease 2019 (COVID-19): A Review. Jama [Internet]. 2020;2019. Available from:

[http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/32282022\]](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/32282022)

[Grein J et al. Compassionate Use of Remdesivir for Patients with Severe Covid-19. N Eng J Med April 10, 2020. DOI: 10.1056/NEJMoa2007016]

El 10 de abril de 2020, Grein J et al comunican el tratamiento no aleatorizado con remdesivir de 53 pacientes de varios países con infección confirmada por COVID-19 y con una saturación de oxígeno del 94% o menos mientras respiraban aire ambiente o recibían oxígeno: 30 pacientes (57%) estaban recibiendo ventilación mecánica y 4 (8%) estaban recibiendo oxigenación por membrana extracorpórea. Los pacientes recibieron un ciclo de remdesivir de 10 días, que consistía en 200 mg administrados por vía intravenosa el día 1, seguidos de 100 mg diarios durante los 9 días restantes de tratamiento. Durante una mediana de seguimiento de 18 días, 36 pacientes (68%) tuvieron una mejora en el tipo de oxigenación, incluidos 17 de 30 pacientes (57%) que recibieron ventilación mecánica que fueron extubados. Un total de 25 pacientes (47%) fueron dados de alta y 7 pacientes (13%) murieron; la mortalidad fue del 18% (6 de 34) entre los pacientes que recibieron ventilación invasiva y del 5% (1 de 19) entre los que no recibieron ventilación invasiva. En este estudio es difícil sacar conclusiones, dado el bajo número de pacientes y la ausencia de grupo control.

[Grein J et al. Compassionate Use of Remdesivir for Patients with Severe Covid-19. N Eng J Med April 10, 2020. DOI: 10.1056/NEJMoa2007016]

En pocos días, aparecerá el primer estudio aleatorizado de Remdesivir. Se filtraron de un centro americano algunos detalles de este estudio aleatorizado de Remdesivir (contra una rama de tratamiento habitual pero no placebo) con excelentes resultados en un centenar de pacientes graves y subieron las acciones de Gilead Sciences. Pero eso nada significa en este mundo de intereses. Wang Y et al estudian 237 pacientes (158 a remdesivir y 79 a placebo) con saturación < 94 % en aire ambiente y neumonía, y concluyen que el tratamiento con Remdesivir en este grupo del estudio realizado en China no se asoció con beneficios clínicos estadísticamente significativos.

[Wang Y et al Remdesivir in adults with severe COVID-19: a randomised, double-blind, placebo-controlled, multicentre trial The Lancet. DOI:[https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)31022-9](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)31022-9)]

El estudio a nivel global está próximo a publicación, pero Gilead Sciences anuncia una reducción de la mortalidad y asimismo una reducción del tiempo de mejoría clínica con tratamiento de cinco días igual que diez días. El Dr. A. Fauci, director del National Institute of Allergy and Infectious Diseases (NIAID) adelantó en una rueda de prensa que el mismo estudio a nivel mundial parece que encuentra una reducción no significativa de mortalidad con Remdesivir (de 11% a 8%) y una reducción del tiempo de mejoría, y considera que bloquea el virus.

Los resultados preliminares de los 1.059 pacientes (538 asignados a remdesivir y 521 a placebo) con datos disponibles después de la aleatorización indicaron que aquellos que recibieron remdesivir tuvieron una mediana de tiempo de recuperación de 11 días (IC95% 9-12), en comparación con 15 días (IC 95% 13-19) en aquellos que recibieron placebo (índice de tasa de recuperación, 1.32; IC95%, 1,12-1,55; P <0.001). Las estimaciones de mortalidad de Kaplan-Meier a los 14 días fueron del 7,1% con remdesivir y 11,9% con placebo (razón de riesgo de muerte, 0,70 (IC95% 0,47-1,04). Se informaron eventos adversos graves para 114 de los 541 pacientes en el grupo remdesivir (21,1%) y 141 de los 522 pacientes en el grupo de placebo que se sometieron a asignación al azar (27,0%).

Beigel JH et al Remdesivir for the Treatment of Covid-19 ¿ Preliminary Report DOI: 10.1056/NEJMoa2007764

Será considerado como tratamiento de elección y a pesar de sus efectos modestos la FDA ya ha autorizado con urgencia su indicación para Covid-19. No obstante, y sin haber todavía conocido los resultados de este estudio ya hay un gran debate sobre si su metodología es correcta para contestar

al objetivo primario.

En el momento actual, existen 7 ensayos clínicos con Remdesivir para el evaluar la eficacia y seguridad en el tratamiento en COVID-19 (5 en fase de reclutamiento, uno suspendido y otro terminado). Dos de ellos diseñados para su comparación contra otras terapias (uno hidoxicloroquina y otro con lopinavir/ritonavir e interferón-β) y el resto contra placebo. Los resultados de estos ensayos esclarecerán con datos más consistentes la utilidad prometedora de Remdesivir en esta pandemia por COVID-19. [*ClinicalTrials.gov*. Accessed April 19, 2020. <https://clinicaltrials.gov/>].

Ribavirina

La ribavirina es un análogo de la guanina que inhibe la RNA polimerasa. La escasez de evidencia sobre el uso de ribavirina contra el COVID-19 hace que su uso terapéutico dependa de la extrapolación de datos procedentes de su uso en el SARS y el MERS. En este caso, la mayoría de trabajos en los otros coronavirus hace pensar que los efectos secundarios como anemia hemolítica, la toxicidad hepática debido a la necesidad de dosis altas, junto con una baja eficacia clínica del fármaco lo convierten en un fármaco con poco potencial para su uso en COVID-19.

[*Sanders JM, Monogue ML, Jodlowski TZ, Cutrell JB. Pharmacologic Treatments for Coronavirus Disease 2019 (COVID-19): A Review. Jama [Internet]. 2020;2019. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/32282022>].*

Existe un ensayo clínico con 127 pacientes pendiente de resultados que trata de determinar la eficacia de Ribavirina en combinación con Lopinavir/ritonavir e Interferón-β1b versus lopinavir/ritonavir en monoterapia (NCT04276688).

Favipiravir

Es un profármaco de amplio espectro inhibidor potente de la ARN polimerasa activo contra varios tipos de virus RNA como el virus Influenza o el ébola.

[*Furuta, Y., Komeno, T., & Nakamura T. Polymerase Activity (%) 100 μ mol / L Favipiravir Favipiravir-RMP Control. Proc Jpn Acad Ser B Phys Biol Sci [Internet]. 2017;93(7):449-63. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5713175/pdf/pjab-93-449>].*

Está comercializado en Japón para su uso en pacientes con infección por virus influenza. Todos los trabajos publicados sobre su eficacia antiviral proceden de su uso en el ébola y en la gripe, no obstante debido a su inhibición potente de la RNA polimerasa se le asume cierta actividad sobre

otros virus ARN y de hecho ha demostrado actividad antiviral in vitro contra el COVID-19.

[Sanders JM, Monogue ML, Jodlowski TZ, Cutrell JB. *Pharmacologic Treatments for Coronavirus Disease 2019 (COVID-19): A Review*. *Jama [Internet]*. 2020;2019. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/32282022>]

En un ensayo clínico comparando faripiravir con umifenovir no demostró una mejoría clínica superior a los 7 días.

[Chen C, Huang J, Cheng Z, Wu J, Chen S, Zhang Y, et al. *Favipiravir versus Arbidol for COVID-19: A Randomized Clinical Trial*. *medRxiv*. 2020;2020.03.17.20037432.]

En un ensayo comparando favipiravir contra lopinavir/ritonavir en 80 pacientes se demostró una mejor tasa de aclaramiento viral y una mejoría clínica superior, medida como una mejoría de imagen pulmonar radiológica, del grupo con favipiravir con respecto al grupo control.

[Cai Q, Yang M, Liu D, Chen J, Shu D, Xia J, et al. *Experimental Treatment with Favipiravir for COVID-19: An Open-Label Control Study*. *Engineering [Internet]*. 2020;(xxxx):4-10. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.eng.2020.03.007>]

Podría ser, a falta de una mayor evidencia, un tratamiento prometedor para COVID-19.

Umifenovir

Conocido también por su nombre comercial Arbidol®, aprobado en Rusia y China para el tratamiento de virus influenza. Actúa a nivel de la envoltura viral inhibiendo procesos de fusión interaccionando con proteínas transmembrana.

[Teissier E, Zandomenighi G, Loquet A, Lavillette D, Lavergne JP, Montserret R, et al. *Mechanism of inhibition of enveloped virus membrane fusion by the antiviral drug arbidol*. *PLoS One*. 2011;6(1)]

En este caso, impediría la unión de la proteína-S con su receptor, la proteína ECA2, impidiendo la entrada celular del virus. La experiencia clínica en COVID-19 es reducida. En un ensayo clínico comparándolo con faripiravir, no existían diferencias entre los grupos de tratamiento con faripiravir y umifenovir en la mejoría clínica a los 7 días.

[Chen C, Huang J, Cheng Z, Wu J, Chen S, Zhang Y, et al. *Favipiravir versus Arbidol for COVID-19: A Randomized Clinical Trial*. *medRxiv*. 2020;2020.03.17.20037432.]

En un estudio no randomizado de 69 pacientes con COVID-19, con una media de 9 días de duración, se demostró una reducción en la mortalidad y un aumento de la tasa de alta hospitalaria.

[Wang Z, Yang B, Li Q, Wen L, Zhang R. *Clinical Features of 69 Cases with Coronavirus Disease 2019 in Wuhan, China. Clin Infect Dis. 2020;*]

Darunavir/cobicistat

Es un fármaco comercializado en España con el nombre de Rezolsta®. Estaría indicado en combinación con otros antirretrovirales para el tratamiento de la infección por el VIH-1 basándose en el estudio de resistencias genotípico. Darunavir tendría actividad catalítica de la proteasa y cobicistat mejoraría su perfil farmacocinético al inhibir una subfamilia del citocromo P450.

[AEMPS informe de posicionamiento terapéutico pt darunavir/cobicistat/v1/10072015 28 de Julio de 2015.

<https://www.aemps.gob.es/medicamentosUsoHumano/informesPublicos/docs/IPT-darunavir-cobicistat-Rezolsta.pdf>].

El cobicistat puede inhibir la secreción tubular de creatinina, infraestimando el filtrado glomerular estimado mediante fórmulas basadas en creatinina sérica.

Aunque existe evidencia in vitro de actividad frente a COVID-19, de momento no se considera su uso fuera de ensayos clínicos. Existe en la actualidad un ensayo clínico en China, con un objetivo primario de aclaramiento viral a los 7 días en muestras de tracto respiratorio superior e inferior.

(NCT04252274) [ClinicalTrials.gov. Accessed April 21, 2020)]

Interferones

Interferón β -1b y el α -2b son moléculas con capacidad antiviral e inmunoreguladora. Su uso en COVID-19 se defiende en base a la extrapolación de resultados de su empleo en otros coronavirus de aparición previa como el MERS. Se emplean sobre todo en combinación con otras terapias como la ribavirina o el lopinavir/ritonavir.

[Morra ME, Van Thanh L, Kamel MG, Ghazy AA, Altibi AMA, Dat LM, et al. *Clinical outcomes of current medical approaches for Middle East respiratory syndrome: A systematic review and meta-analysis. Rev Med Virol. 2018;28(3):1-9.*]

[Sanders JM, Monogue ML, Jodlowski TZ, Cutrell JB. Pharmacologic Treatments for Coronavirus

Disease 2019 (COVID-19): A Review. *Jama* [Internet]. 2020;2019. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/32282022>

Su empleo actual es bastante residual como terapia de primera elección para el COVID-19 debido a la falta de evidencia sólida que lo justifique.

Inmunomoduladores Inhibición directa de IL-6

Tocilizumab

Similar a los cambios en SARS y MERS, en COVID-19 en los pacientes en UCI, se encontraron niveles plasmáticos más altos de citoquinas, incluidas IL-6, IL-2, IL-7, IL-10, factor estimulante de colonias de granulocitos (G-CSF), proteína inducible por interferón- γ (IP10), proteína quimioatrayente de monocitos (MCP1), proteína inflamatoria de macrófagos 1-a (MIP1A) y TNF- α lo que implica que se produjo una tormenta de citoquinas.

Huang C, Wang Y, Li X, et al. Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China. Lancet 2020;395:497-506.

GM-CSF e IL-6 son las citoquinas claves que conducen a tormentas inflamatorias y difusión de oxígeno deteriorada, y eventualmente, pueden conducir a fibrosis pulmonar y fallo orgánico.

Por ello, Xu y cols sugieren que la interferencia de IL-6 podría ser potencialmente terapéutica para COVID-19 grave y crítico. tocilizumab es un anticuerpo monoclonal humanizado recombinante del receptor de IL-6, que puede inhibir la transducción de señales. Actualmente se emplea para el tratamiento de la artritis reumatoide. En su trabajo, Xuy y cols trataron a 21 pacientes con infección COVID-19 severa con tocilizumab. Los resultados fueron verdaderamente positivos: en pocos días, la fiebre volvió a la normalidad y todos los demás síntomas mejoraron notablemente. Quince de los 20 pacientes (75%) habían reducido su consumo de oxígeno y un paciente no necesitó oxígeno. Las tomografías computarizadas manifestaron que la opacidad de la lesión pulmonar se absorbió en 19 pacientes (90,5%). Los porcentajes de linfocitos en sangre periférica, que disminuyó en 85.0% de los pacientes (17/20) antes del tratamiento (media, $15,52 \pm 8,89\%$), volvió a la normalidad en el 52,6% de los pacientes (10/19) al quinto día después del tratamiento. La proteína C-reactiva anormalmente elevada disminuyó significativamente en el 84,2% de los pacientes (16/19). No se observaron reacciones adversas de importancia. Diecinueve pacientes (90.5%) fueron dados de alta con un

promedio 13,5 días después del tratamiento con tocilizumab y el resto se estaba recuperando bien.

[Xu X. *et al. Effective Treatment of Severe COVID-19 Patients with Tocilizumab*] <https://www.ser.es/wp-content/uploads/2020/03/TCZ-and-Covid-19.pdf>

Sciascia S y cols presentaron recientemente los resultados de un estudio piloto prospectivo abierto, multicéntrico, de un solo brazo, sobre el uso fuera de indicación de tocilizumab (TCZ) en 63 pacientes adultos hospitalizados con COVID-19 grave. Observaron una mejora significativa en los niveles de ferritina, proteína C reactiva y dímero D. La PaO₂/FiO₂ mejoró. La mortalidad global fue del 11 %. El nivel de dímero D al inicio del estudio, pero no de IL-6 fue predictivo de mortalidad. La administración de TCZ dentro de los 6 días posteriores al ingreso en el hospital se asoció con una mayor probabilidad de supervivencia (hazard ratio 2,2; IC 95 % 1,3-6,7; p<0,05). No se registraron acontecimientos adversos graves atribuibles a TCZ. Por lo tanto, en pacientes adultos hospitalizados con COVID-19 grave, TCZ podría ser una opción terapéutica segura. Se observó una mejora en los parámetros respiratorios y de laboratorio. Se necesitan urgentemente ensayos controlados en pacientes con enfermedad grave para confirmar el beneficio con la terapia anti-IL-6.

Ha sido aprobado un ensayo controlado aleatorizado y multicéntrico con tocilizumab en pacientes con neumonía COVID-19 y niveles elevados de IL-6 en China (ChiCTR2000029765) y existen ya otros muchos ensayos clínicos en marcha.

Pacientes candidatos a tratamiento con tocilizumab:

La AEMPS (Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios) (<https://www.aemps.gob.es/>) está en contacto con el titular de tocilizumab, que iniciará un ensayo clínico en los próximos días, y trabaja con las compañías para conseguir unidades adicionales. Se hace necesario restringir el uso a determinados pacientes para maximizar el stock con los siguientes criterios en base a la experiencia clínica del uso de tocilizumab en pacientes con COVID-19:

- * Neumonía intersticial con insuficiencia respiratoria grave (score = 2).
- * Empeoramiento rápido respiratorio que necesita ventilación no invasiva o invasiva (score = 3 en la escala COVID-19 respiratory severity scale).
- * Presencia de fallo orgánico extrapulmonar (principalmente shock o score = 3 en la escala SOFA).

Criterios de Respuesta Inflamatoria Sistémica grave. En adultos: niveles elevados de IL-6 (>40 pg/ml) (como alternativa elevados niveles de dímero-D (>1500 ng/ml) o dímero-D en progresivo aumento. En pacientes pediátricos: se requiere la presencia de niveles elevados de IL-6 (>3.5 pg/ml) (en alternativa elevados niveles de dímero-D (>400 ng/ml) o dímero-D en progresivo aumento).

Sarilumab

En estos momentos, se está explorando si el uso de otros anti IL-6, como sarilumab, puede reducir la morbilidad/mortalidad de la neumonía por COVID-19, pero hasta ahora no hay ningún dato concluyente. Existen actualmente 8 ensayos clínicos activos para evaluar la seguridad y eficacia de sarilumab en COVID-19.

[ClinicalTrials.gov. Accessed April 19, 2020.

<https://clinicaltrials.gov/ct2/results?term=sarilumab&type=Intr&cond=COVID-19&draw=2&rank=3#rowId2>.

[<https://www.mscbs.gob.es/profesionales/saludPublica/ccayes/alertasActual/nCov-China/documentos.htm>]

Siltuximab

Al igual que los anteriores, es un anticuerpo monoclonal que impide la unión de la IL-6 con sus receptores de membrana. Se emplea como tratamiento para la Enfermedad de Castleman y la artritis reumatoide.

[Sylvant ® Ficha técnica del medicamento. Agencia Europea de Medicamentos (EMA) | Unión Europea.

https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/sylvant-epar-product-information_es.pdf] [AEMPS. Informe de Posicionamiento Terapéutico de siltuximab (Sylvant®) en la enfermedad de Castleman multicéntrica.

<https://www.aemps.gob.es/medicamentosUsoHumano/informesPublicos/docs/IPT-siltuximab-Sylvant.pdf?x17133>]

En España, su uso para COVID-19 actualmente se limita a ensayos clínicos en marcha y a través del uso compasivo

[Gobierno de España, Ministerio de sanidad. AEMPS. Tratamientos disponibles para el manejo de la

infección respiratoria por COVID-19. 22 abril 2020.

<https://www.aemps.gob.es/la-aemps/ultima-informacion-de-la-aemps-acerca-del-Covid%E2%80%919/tratamientos-disponibles-para-el-manejo-de-la-infeccion-respiratoria-por-COVID-19/>

Además de algunos datos observacionales prometedores existen en la actualidad tres ensayos clínicos para evaluar su uso en infección respiratoria COVID-19. Uno de ellos se está llevando a cabo en España, en Cataluña, y comparará el uso de Siltuximab versus metilprednisolona para el tratamiento de la neumonía por COVID-19 (NCT04329650), hasta la fecha sin resultados publicados.

[Pre-publication online in www.medrxiv.org. Anticipated on press Release 18th March 2020. EUSA Pharma and the Papa Giovanni XXIII Hospital, Bergamo, Italy announce initiation of an observational case-control study of siltuximab in patients with COVID-19 who have developed serious respiratory complications]

[Gobierno de España, Ministerio de sanidad. AEMPS. Tratamientos disponibles para el manejo de la infección respiratoria por COVID-19. 22 abril 2020.

<https://www.aemps.gob.es/la-aemps/ultima-informacion-de-la-aemps-acerca-del-Covid%E2%80%919/tratamientos-disponibles-para-el-manejo-de-la-infeccion-respiratoria-por-COVID-19/>

Inhibición directa de IL-1

Anakinra

Es un inhibidor competitivo para el receptor de IL-1. Se emplea en la artritis reumatoide y en el momento actual, no hay ningún dato sobre COVID-19. Parece haber evidencia de beneficio en estados de hiperinflamación, por lo que se desconoce qué efecto podría tener en ausencia de inflamación. Hay actualmente 4 ensayos clínicos en marcha con Anakinra en COVID-19.

[ClinicalTrials.gov. Accessed April 19, 2020.

<https://clinicaltrials.gov/ct2/results?cond=COVID-19&term=anakinra&cntry=&state=&city=&dist=&Search=Search&type=Intr>

Inhibición JAK1 y JAK2

Ruxolitinib

Es un inmunosupresor inhibidor selectivo de JAK1 y JAK2, que son mediadores esenciales en la respuesta y señalización de múltiples citoquinas tanto pro como antiinflamatorias. Sus indicaciones

terapéuticas según su ficha técnica en España son la policitemia vera y la mielofibrosis

[*Jakavi®. Ficha técnica del medicamento. Agencia española del medicamento y productos sanitarios (AEMPS) y Centro de información de medicamentos (CIMA)*

https://cima.aemps.es/cima/dochtml/ft/112773005/FT_112773005.html#4-1-indicaciones-terap-uticas
.]

Se está evaluando su potencial terapéutico en COVID-19 dada su capacidad para inhibir respuestas inflamatorias en algunas enfermedades hematopoyéticas y la hipótesis establecida de que gran parte del daño orgánico en la infección por COVID-19 es producida por la inflamación.

[*Gobierno de España, Ministerio de sanidad. AEMPS. Tratamientos disponibles para el manejo de la infección respiratoria por COVID-19. 22 abril 2020.*

<https://www.aemps.gob.es/la-aemps/ultima-informacion-de-la-aemps-acerca-del-Covid%E2%80%919/tratamientos-disponibles-para-el-manejo-de-la-infeccion-respiratoria-por-COVID-19/>].

Por el momento, no hay datos consistentes sobre su eficacia, pero están en marcha ocho ensayos clínicos, uno de ellos español, aún sin datos publicados, que tratarán de establecer su seguridad y confirmar eficacia prometedora en COVID-19.

[*ClinicalTrials.gov. Accessed April 22,*

2020. <https://clinicaltrials.gov/ct2/results?cond=COVID-19&term=ruxolitinib&cntry=&state=&city=&dist=&Search=Search>]

Inhibidores de factores del complemento

Como hemos explicado en la afectación pulmonar en cuatro autopsias realizadas en Oklahoma, se han evidenciado lesiones de MAT en los pulmones aunque no hay constancia en otros lugares como el riñón. En conversación con el Dr Marcos Lopez Hoyos (HU Valdecilla) nos informa de que hasta el momento, no han detectado claramente activación del complemento. No obstante una activación excesiva del sistema del complemento, además de participar en la eliminación del virus, podría ser perjudicial para el individuo por la liberación de fragmentos como C5a, o C5b-9 que podrían dañar a órganos y tejidos. Es por eso por lo que puede emplearse inmunoterapia con un anticuerpo monoclonal anti-C5 (Eculizumab) para inhibir C5 o también agentes que bloquean el receptor de C5a (Avacopan) o el propio C5a (IFX-1).

[*Lopez Trascasa M, Muñoz C, Lopez Hoyos M, Gonzalez Fernandez A .Sociedad Española de*

Inmunología. Cascada del complemento en pacientes con Covid-19.]

Existen dos ensayos clínicos para COVID-19 dirigidos a bloquear la activación del complemento:

Eculizumab (Soliris®)

Actualmente, Eculizumab está autorizado para las enfermedades raras como hemoglobinuria paroxística nocturna, síndrome hemolítico urémico y neuromielitis óptica.

<https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04288713>) Va dirigido frente a un factor del complemento que es común a las tres vías de activación, el factor C5.

IFX-1 anti complement mAb (anti C5a)

Va dirigido frente a un componente soluble del complemento (C5a). Es un anticuerpo monoclonal IgG4 kappa que se une y bloque la acción del C5a.

<https://www.biocentury.com/article/304800/biocentury-is-providing-this-story-for-free-given-the-urgent-need-for-information-about-the-Covid-19-crisis-for-more-analysis-sign-up-for-our-daily-email>.

Ciclosporina

No está incluido en el grupo habitual de fármacos con el que se está intentando tratar el Covid-19. En trabajos con otros coronavirus, se especula que la proteína NSP1, que comparten SARS y COVID-19 actuaría a través de la vía de las ciclofilinas (un tipo de inmunofilinas) produciendo la activación de la cascada de la vía Calcineurina/NFAT y dando lugar a la liberación de IL-2, y además, podría jugar un papel importante en la replicación viral. Pues bien, la Ciclosporina A actúa inhibiendo la vía de calcineurina/NFAT de la que, entre otras, depende la proliferación de linfocitos T y por tanto produce una inmunosupresión dependiente de esta estirpe linfocitaria. Así, al inhibir esta vía mediante la Ciclosporina A se podría producir una inhibición directa de la proliferación viral (solo demostrada en estudios in vitro y no en todos) así como la inhibición de la liberación de IL-2.

Como hemos visto en las etapas de la infección COVID-19, hay dos bien definidas: etapa viral y etapa inflamatoria. En esta última, puede producirse la ya mencionada tormenta de citoquinas, responsable en muchos pacientes de la mala evolución hacia el SDRA o a un fallo multiorgánico. La ciclosporina A ha sido ampliamente empleada en el tratamiento de este síndrome de liberación de citoquinas, así como en su máximo exponente, el síndrome hemofagocítico o síndrome de linfocitosis hemofagocitaria (sHLH) secundario a un cuadro viral.

[Behrens EM, Koretzky GA. Review: Cytokine Storm Syndrome: Looking Toward the Precision Medicine Era. *Arthritis Rheumatol* [Internet]. 2017 Jun 30;69(6):1135-43. Available from: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.1002/art.40071>.]

Además, la Ciclosporina A ha sido empleada de manera exitosa para el sHLH asociado a infección viral en virus como el VIH, el CMV o el VEB. Por tanto, se podría interpretar que en el caso del COVID-19, al igual que en el SARS, la Ciclosporina A tendría un efecto beneficioso al inhibir el daño tisular mediado por esta hiperactivación inmunitaria.

[La Rosée P. Treatment of hemophagocytic lymphohistiocytosis in adults. *Hematology*. 2015;2015(1):190-6.]

Por el momento, no hay evidencia sólida que respalde el uso de Ciclosporina A en COVID-19, aunque sí que habría algunos grupos que la estarían empleando en su práctica clínica como tratamiento.

[https://www.change.org/p/the-american-public-cyclosporine-therapy-for-the-deadly-cytokine-release-syndrome-caused-by-Covid-19?source_location=topic_page.]

Esperemos resultados españoles puesto que en la Fundación Jiménez Díaz y en otros hospitales, se está usando ciclosporina A en pacientes con COVID-19 que ameritan ingreso por infección respiratoria moderada o grave, como medicación de uso compasivo y tras firma de consentimiento informado (Dr Alberto Ortiz, comunicación personal).

Anticoagulación

Hay estudios recientes que observan que los trastornos en órganos y en la coagulación (aumento de LDH y dímero-D) son factores cruciales en el avance del síndrome de distrés respiratorio hacia la muerte. Se cree que el COVID-19 activa la cascada de la coagulación a través de diferentes mecanismos, produciendo una severa hipercoagulabilidad. Teóricamente, una anticoagulación temprana pudiera reducir la formación de microtrombos. El Profesor Taisheng Li, con base en sus observaciones en el tratamiento de pacientes graves y en estado crítico en la UCI, propone que la terapia de anticoagulación con inmunoglobulina intravenosa temprana (IGIV) y heparina de bajo peso molecular (HBPM) es muy importante. Sus observaciones fueron que durante el desarrollo de disnea y cambios en las imágenes de tórax de leves a graves, el dímero D aumentó de leve a significativo, junto con un tiempo prolongado de protrombina (TP) y una disminución gradual del fibrinógeno (FBG) y las plaquetas. Las lesiones observadas de equimosis en manos y pies junto a las

cardiacas y renales son consistentes con el diagnóstico de la fase hipercoagulable de CID.

[Taisheng Lia, Hongzhou Lub and Wenhong Zhangc. *Clinical observation and management of COVID-19 patients. Emerging Microbes & Infections 2020, VOL. 9.*

<https://doi.org/10.1080/22221751.2020.1741327>].

La tasa global de tromboembolismo en pacientes de 2 UCIs en Francia fue del 69%. En estos pacientes, la proporción de TEV fue significativamente mayor en pacientes tratados con anticoagulación profiláctica en comparación con el grupo de heparinización completa (100% frente a 56%, respectivamente, $p=0,03$)

[Llitjos JF et al *High incidence of venous thromboembolic events in anticoagulated severe COVID-19 patients JTH* <https://doi.org/10.1111/jth.14869> JTH].

Ya hemos explicado que la Sociedad de Trombosis y hemostasia española informa que en España se está viendo una alta incidencia de fenómenos trombóticos no descritos en China y que a veces, los empeoramientos inexplicados respiratorios pueden ser por tromboembolismo pulmonar, tratamientos recomendando pautas de heparinización (ver antes Coagulopatía en COVID-19) (Figura 1).

Como comentamos previamente en Coagulopatía la experiencia del complejo hospitalario Mount Sinai en un estudio sobre 2.773 pacientes con covid-19 concluye que los pacientes que recibieron una dosis sistémica terapéutica de anticoagulantes por vía oral, subcutánea o intravenosa (786) presentaron una mejor supervivencia hospitalaria que los que no la recibieron. Asimismo observaron que fue en los pacientes que estaban más graves, donde el tratamiento anticoagulante tuvo un efecto más pronunciado.

[Paranjpe I Fuster V et al *Association of Treatment Dose Anticoagulation with In-Hospital Survival Among Hospitalized Patients with COVID-19* *Journal of the American College of Cardiology* DOI: [10.1016/j.jacc.2020.05.001](https://doi.org/10.1016/j.jacc.2020.05.001)].

Otros tratamientos

Infusión de plasma de convalecientes

Se han realizado en múltiples ocasiones estudios sobre el tratamiento con plasma de pacientes convalecientes con buenos resultados [36]. Una posible explicación de la eficacia de la terapia es que los anticuerpos del plasma convaleciente podrían suprimir la viremia. Puesto que no hay un

tratamiento específico contra el COVID-19 y que hay evidencia que muestra que el plasma convaleciente de pacientes que se han recuperado de infecciones virales pueden usarse como un tratamiento eficaz sin la aparición de efectos adversos graves, podría valer la pena probar la seguridad y la eficacia de la transfusión de plasma de pacientes infectados convalecientes con COVID-19.

Hasta ahora tenemos varios estudios de uso de plasma de pacientes COVID-19 convalecientes, con resultados contradictorios. En un estudio prospectivo, se incluyeron diez pacientes graves confirmados por una prueba de ARN viral. Recibieron una transfusión de 200 ml de plasma convaleciente (PC) derivada de donantes recientemente recuperados con títulos de anticuerpos neutralizantes superiores a 1:640 junto a los cuidados habituales y agentes antivirales. El objetivo primario fue la seguridad de la transfusión de PC. Los objetivos secundarios fueron la mejora de los síntomas clínicos y los parámetros de laboratorio dentro de los 3 días posteriores a la transfusión de PC. La mediana del tiempo desde el inicio de la enfermedad hasta la transfusión de PC fue de 16,5 días. Después de la transfusión de PC, el nivel de anticuerpos neutralizantes aumentó rápidamente hasta $> 1:640$ en cinco casos, mientras que el de los otros cuatro casos se mantuvo en un nivel alto (1: 640). Los síntomas clínicos mejoraron significativamente en 3 días. Varios parámetros tendieron a mejorar en comparación con la pretransfusión, incluido el aumento del recuento de linfocitos ($0,65 \times 10^9 / L$ frente a $0,76 \times 10^9 / L$) y la disminución de la proteína C reactiva ($55,98 \text{ mg} / L$ frente a $18,13 \text{ mg} / L$). Los exámenes radiológicos mostraron diversos grados de absorción de las lesiones pulmonares dentro de los 7 días. La carga viral fue indetectable después de la transfusión en siete pacientes que tenían viremia previa. No se observaron efectos adversos graves. Este estudio mostró que la terapia de PC estaba bien tolerada y podría mejorar los resultados clínicos mediante la neutralización de la viremia en casos graves de COVID-19. La dosis óptima y el momento, así como el beneficio clínico de la terapia de PC necesitan más investigación en ensayos bien controlados con más pacientes.

Kai Duan, et al The feasibility of convalescent plasma therapy in severe COVID-19 patients: a pilot study preprint medRxiv 2020.

Otro pequeño estudio publicado el 27 de marzo 2020 incluye 5 pacientes graves en la UCI que recibieron todos los tratamientos habituales incluidos corticoides. Después de la transfusión de plasma de convalecientes, la temperatura corporal se normalizó en 3 días en 4 de 5 pacientes, la puntuación SOFA (sistema de medición diaria de fallo orgánico múltiple de seis disfunciones

orgánicas) disminuyó y PAO₂ / FIO₂ aumentó en 12 días. Las cargas virales también disminuyeron y se volvieron negativas dentro de los 12 días posteriores a la transfusión y los títulos de anticuerpo neutralizante aumentaron después de la transfusión. El SDRA se resolvió en 4 pacientes a los 12 días después de la transfusión, De los 5 pacientes, 3 fueron dados de alta del hospital (tiempo de estancia: 53, 51 y 55 días), y 2 están en condición estable a los 37 días después de la transfusión.

[Chenguang Shen Treatment of 5 Critically Ill Patients With COVID-19 With Convalescent Plasma. JAMA. doi:10.1001/jama.2020.4783].

Sin embargo, en este nuevo estudio, 6 sujetos con COVID-19 e insuficiencia respiratoria recibieron plasma convaleciente en una mediana de tiempo de 21,5 días. Todos dieron negativo para el ARN del COVID-19 tres días después de la infusión, pero 5 fallecieron posteriormente. Por lo tanto, el tratamiento con plasma de convaleciente puede reducir la carga viral del COVID-19, pero no puede reducir la mortalidad en pacientes con COVID-19 en etapa crítica. Probablemente el tratamiento debe iniciarse más precozmente

[Qing-Lei Zeng et al Effect of Convalescent Plasma Therapy on Viral Shedding and Survival in COVID-19 Patient The Journal of Infectious Diseases
<https://academic.oup.com/jid/advance-article/doi/10.1093/infdis/jiaa228/5826985>].

Para el NIH (National Institute of Health USA), los datos clínicos son insuficientes para recomendar a favor o en contra del uso de plasma convaleciente o inmunoglobulina hiperinmune para el tratamiento de COVID-19.

Vitamina D

Hay estudios observacionales que encuentran asociaciones entre las bajas concentraciones séricas de 25-hidroxivitamina D y la susceptibilidad a la infección aguda del tracto respiratorio [37]. Los estudios randomizados sobre el efecto preventivo de la vitamina D en las infecciones respiratorias son contradictorios [38] y no hay ninguna confirmación científica sobre el beneficio de la vitamina D ni en la prevención ni en la clínica de la infección respiratoria por COVID-19. No obstante aquellos pacientes con deficiencia de vitamina D (ancianos con frecuencia en los que el COVID-19 es más grave precisamente) pudieran beneficiarse de un bolus de 20.000 UI cada semana para mejoría de síntomas y control de replicación y propagación. Una decisión de cada médico responsable en el control del paciente [39].

Ivermectina

Es un antiparasitario de amplio espectro, que ha demostrado actividad antiviral in vitro contra un gran número de virus, en base a diferentes mecanismos de acción, entre ellos el VIH1, SV40, o virus Influenza. En un trabajo publicado recientemente, la Ivermetina ha demostrado actividad antiviral in vitro contra el virus COVID-19; en su trabajo, Caly y cols hipotetizan que el mecanismo de acción se basaría en inhibir la proteína IMPa/β1, una importina que se encargaría de la importación nuclear de proteínas virales en algunos virus ARN. La ivermectina reduciría la carga viral a las entre las 24h y 48h tras su administración.

[Caly L, Druce JD, Catton MG, Jans DA, Wagstaff KM. The FDA-approved Drug Ivermectin inhibits the replication of COVID-19 in vitro. Antiviral Res. 2020;178(March):104787 <https://doi.org/10.1016/j.antiviral.2020.104787>].

Por el momento, no hay datos consistentes sobre su eficacia en pacientes con COVID-19 aunque hay varios ensayos en marcha, tres hasta la fecha, para evaluar su seguridad y eficacia.

[ClinicalTrials.gov. Accessed April 22, 2020.

<https://clinicaltrials.gov/ct2/results?cond=COVID-19&term=ivermectin&cntry=&state=&city=&dist=&Search=Search>] [Gobierno de España, Ministerio de sanidad. AEMPS. Tratamientos disponibles para el manejo de la infección respiratoria por COVID-19. 22 abril 2020.

<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-COVID-19/>

APN01 Inhibidor del receptor ECA2

Como el virus COVID-19 penetra en la célula a través del receptor ECA2, una forma de tratar a los pacientes de COVID-19 sería poder inhibir esa interacción. Monteil et al al usando minirriñones infectados con COVID-19, demuestran que el virus se une al fármaco experimental al confundirlo con la proteína ACE2. El engaño molecular evita que el nuevo coronavirus penetre en las células y las convierta en fábricas de nuevos virus. Existe ya un estudio clínico en marcha en varios países, incluido España, que tiene un papel muy importante en el mismo.

[Monteil et al Inhibition of COVID-19 infections in engineered human tissues using clinical-grade soluble human ACE2 Cell DOI: 10.1016/j.cell.2020.04.004 Pre].

Defibrotide

Defibrotide es una mezcla polidispersa de 90% de polidesoxirribonucleótidos monocatenarios con funciones antitrombóticas, antisquémicas y profibrinolíticas. Tiene asimismo propiedades antiangiogénicas. Tiene una indicación aprobada que es el síndrome de obstrucción sinusoidal hepático, la gravísima enfermedad veno-oclusiva hepática, que es una trombosis de la microvasculatura hepática como consecuencia del daño que producen las dosis altas de quimioterapia y radioterapia en trasplante alogénico de progenitores hematopoyéticos. Sobre todo, protege la célula endotelial por lo que hay algún ensayo clínico en España para su aplicación en pacientes con COVID-19.

[Koeh G Defibrotide: An endothelium protecting and stabilizing drug, has an anti-angiogenic potential in vitro and in vivo Cancer biology & therapy 6(5):686-90 2007]

USO DE LA VENTILACIÓN MECÁNICA NO INVASIVA (VMNI)

(Dr Ramón Agüero S. Neumología. HU Valdecilla Santander)

El uso del VMNI para el SARS y otras pandemias virales ha sido controvertido, con tasas de fracaso de alrededor del 30%. Más recientemente, también se usó en pacientes con la IRA por Gripe A H1N1, con tasas de fracaso que oscilaron entre el 13% y el 77%.

A pesar de la incertidumbre de la evidencia y la ausencia de ensayos clínicos aleatorizados, los datos positivos de la mayoría de los estudios observacionales sugieren que se puede plantear su uso en pacientes cuidadosamente seleccionados en centros con experiencia y en un ambiente protegido (idealmente habitaciones con presión negativa), así como en otro tipo de enfermos que no cumpliera criterios claros para ventilación invasiva o que manifestasen su rechazo a la misma. En la presente epidemia de China, el 5,1% de los pacientes necesitaron VMNI, un 2,3% con VMI y un 0,5% ECMO (Oxigenación por membrana extracorpórea). Así, la elección terapéutica también dependerá de las patologías de base del paciente, principalmente respiratorias, de la ubicación del enfermo (habitación con presión negativa, habitación individual cerrada con recambio del aire) y de la posibilidad de eventual necesidad de procedimientos generadores de aerosoles.

Escenarios clínicos posibles

1.- Pacientes sin patología previa

Insuficiencia respiratoria aguda de novo, con insuficiencia respiratoria hipoxémica y por tanto,

susceptibles de escalar el tratamiento hasta la ECMO. La tasa de fracasos del SRNI (Soporte Respiratorio No Invasivo) en este escenario clínico, principalmente en la VMNI, es extremadamente alta. Además, existe evidencia de mayor mortalidad si se produce retraso en el inicio de la VMI (Ventilación Mecánica Invasiva). Por tanto, no recomendamos la utilización de SRNI en estos pacientes. Sólo se podría plantear en pacientes muy seleccionados y, siempre cuando, se cumplan todos los siguientes criterios.

* $PaO_2/FiO_2 > 100$.

* Ausencia de fallo multiorgánico (APACHE < 20).

* Es necesario de un equipo multidisciplinar experto con monitorización estrecha, por lo que se recomienda realizarlo en una UCI o UCRI.

Intubación oro-traqueal (IOT) precoz en la siguiente hora si no existen criterios de mejoría. En este sentido, aparte de los criterios tradicionales de intubación, se podría considerar la intubación en aquellos pacientes tratados con TAFCN (Terapia de alto flujo por cánula nasal) que presenten un índice de ROX ($(SpO_2/FiO_2) / \text{Frecuencia respiratoria}$) < 3, < 3,5 y 5 (siglas del inglés heart rate, acidosis, consciousness, oxygenation, respiratory rate) después de 1 o 12 horas de iniciar el tratamiento con VMNI.

Extrapolando la evidencia, en insuficiencia respiratoria aguda ¿de novo¿, la TAFCN sería la modalidad de primera elección. La VMNI se sitúa como segunda opción en caso de respuesta insuficiente y sin criterios inmediatos de VMI.

2.- Pacientes con fracaso hipoxémico

Orden de no intubación endotraqueal y techo terapéutico en la VMNI:

En estos pacientes estaría indicado el inicio de SRNI siempre y cuando estén aseguradas las medidas preventivas. En este contexto es fundamental establecer con el paciente y la familia los objetivos de tratamiento, delimitando el techo terapéutico. En general, se recomienda iniciar el tratamiento con TAFCN antes que con VMNI. Para la utilización del SRNI recomendamos seguir las siguientes consideraciones:

* Titular la FiO_2 para conseguir una SpO_2 objetivo entorno al 95%.

* En caso de usar TAFCN utilizar flujos superiores a 50 lpm, si es posible iniciar con 60 lpm.

* En caso de usar VMNI utilizar PEEP altas y presiones de soporte bajas (con el objetivo de obtener un VTe < 9 ml/kg de peso ideal).

3.- Pacientes con exacerbación grave de la EPOC

Fallo respiratorio hipercápnico agudo o agudizado: realizar una prueba terapéutica con SRNI, especialmente con VMNI. La TAFCN puede ser útil en estos pacientes en el caso de no tolerancia a la VMNI o para los descansos de la VMNI.

Hay que tener en cuenta también algunos aspectos logísticos en este tipo de tratamientos.

El personal que los utilice debería tener una mínima formación en los dispositivos a emplear y adecuar su manejo a las diversas situaciones clínicas.

En todos los casos, es muy importante evitar el riesgo de contagio del personal sanitario, mediante elementos de filtro en las válvulas de las líneas de salida del aire espirado, así como de los adecuados medios de protección de dicho personal.

Todas estas técnicas, pero sobre todo la TAFCN, requieren de un importante consumo de oxígeno, lo que conlleva una adecuada disponibilidad hospitalaria del mismo, en dependencia directa de su suministro por parte de las compañías.

EL PACIENTE COVID-19 EN UNIDAD DE CUIDADOS INTENSIVOS

Aunque la infección por COVID-19 parece ser débil en la mayoría de humanos y la transmisión es probable que ocurra solo cuando se desarrolla enfermedad del tracto respiratorio inferior, COVID-19 causa síntomas leves parecidos a la gripe o incluso ningún síntoma en la mayoría de los pacientes (81%). No obstante, el brote actual todavía requiere cuidados intensivos para el 5% de la población infectada (ya hemos comentado que esas cifras parecen ser diferentes en España). Entre esos pacientes críticamente enfermos, la tasa de mortalidad es del 49% [40]. De los pacientes graves, un 50% presenta un síndrome multiorgánico [41] debido en parte a la acción citopática del virus, pero fundamentalmente a sepsis y liberación en cascada de citoquinas, que mientras la función pulmonar se deteriora, inducen fracaso renal agudo y alteraciones cardíacas y hepáticas.

En los síndromes de disfunción orgánica, cuando el tratamiento farmacológico simplemente no está disponible o no es eficaz, la ventilación mecánica y el soporte hemodinámico parecen ser la única

estrategia terapéutica posible.

Posicionamiento prono: se considera hoy en día como una de las estrategias más efectivas para pacientes con síndrome de dificultad respiratoria aguda grave (SDRA). Al principio, el enfoque de la posición en prono era por la mejora en la oxigenación atribuida a una redistribución de la perfusión. Sin embargo, los mecanismos parecen ser más complejos. De hecho, los efectos positivos sobre la oxigenación y la eliminación de CO₂ de la posición prona se deben atribuir a una ventilación por inflación más homogénea, al desajuste de la forma pulmonar/torácica y al cambio de la elastancia de la pared torácica [42].

Las terapias extracorpóreas como la hemofiltración o la hemoperfusión ofrecen una nueva posibilidad de soportar diferentes órganos en una condición de disfunción multiorgánica. Usando circuitos y dispositivos extracorpóreos específicos, corazón, pulmones, riñones y el hígado pueden ser reemplazados parcialmente o al menos, sostenidos durante la fase severa del síndrome.

La técnica más importante en estos casos es la ECMO, oxigenación por membrana extracorpórea aplicada principalmente en modo venovenoso. También, la extracción extracorpórea de CO₂ para casos menos severos. Sin embargo un análisis retrospectivo de una cohorte alemana [43] de 25 pacientes infectados por el virus H1N1 en estado crítico, la prevalencia del síndrome hemofagocítico asociado al virus (VAHS) fue del 36%. Todos los pacientes con el síndrome habían recibido oxigenación por membrana extracorpórea por lo que el ECMO podría haber sido un desencadenante o un amplificador de la activación de citoquinas.

Las terapias de reemplazo renal continuo pueden ofrecer en condiciones de leves a severas de disfunción renal un soporte significativo para el control de solutos y fluidos. Lo mismo es cierto para los dispositivos de asistencia ventricular izquierda en caso de insuficiencia cardíaca refractaria o diálisis de albúmina y hemoperfusión en caso de disfunción hepática e hiperbilirrubinemia [41].

Según la experiencia reportada en China, la eliminación de citoquinas con hemoperfusión con filtros con sorbentes biocompatibles y resinas microporosas ha obtenido mejoría en el soporte hemodinámico y recuperación de la función del órgano [7][44].

Datos clínicos de pacientes admitidos en UCIs

Una excelente revisión de Phaoua y cols recoge los datos que tenemos hasta el momento de los pacientes admitidos en UCIs [Phaoua J Intensive care management of coronavirus disease 2019

(COVID-19): challenges and recommendations. The Lancet Respiratory Medicine]

¿ Los pacientes críticos con COVID-19 son mayores y tienen más comorbilidades, incluyendo hipertensión y diabetes, que los pacientes no críticos.

¿ El tiempo medio desde el inicio de los síntomas hasta el desarrollo de neumonía es de aproximadamente 5 días.

¿ El tiempo medio desde el inicio de los síntomas hasta la hipoxemia grave y el ingreso en la UCI es de aproximadamente 7-12 días.

¿ La mayoría de los pacientes tienen opacidades bilaterales en la radiografía de tórax y TAC. Los hallazgos comunes de la TC son opacidades de vidrio esmerilado y consolidación

¿ El SDRA con hipoxemia aguda, a veces con hipercapnia grave, es la complicación más común (en el 60-70% de los pacientes ingresados en la UCI), seguido de shock (30%), disfunción miocárdica (20-30%) y lesión renal aguda (10-30%).

¿ En pacientes de edad avanzada, puede haber hipoxemia sin dificultad respiratoria.

¿ En un estudio, se observó arritmia en el 44% de los pacientes de la UCI.

¿ La ventilación mecánica no invasiva y cánula nasal de alto flujo deben reservarse para pacientes con SDRA leve hasta que se disponga de más datos, pues la intubación retrasada como consecuencia de su uso podría aumentar la mortalidad

¿ La tendencia del COVID-19 a afectar las áreas periféricas y dorsales de los pulmones proporciona las condiciones ideales para una respuesta de oxigenación positiva a la posición en prono

¿ La oxigenación de membrana extracorpórea venosa-venosa (ECMO) está reservada para los pacientes con SDRA más graves en vista de la evidencia de que podría mejorar la supervivencia, incluso en MERS. Sin embargo, los datos preliminares para COVID-19 no son alentadores. En un informe, de 28 pacientes que recibieron ECMO, 14 murieron, nueve todavía estaban en ECMO, y solo cinco fueron destetados con éxito.

Mortalidad

La mortalidad de los pacientes críticos COVID-19 se ve afectada por las prácticas locales, y por el

tiempo de evolución en UCI cuando se presentan los datos y se esperan estudios más grandes. Oscila entre 49% de los 2087 pacientes críticos con COVID-19 en China y 52% en Washington (EEUU).

La mortalidad está asociada con edad avanzada, comorbilidades (incluyendo hipertensión, diabetes, enfermedad cardiovascular, enfermedad pulmonar crónica y cáncer), puntuación de severidad de enfermedad más altas e insuficiencia respiratoria más grave. Analíticamente, está asociada a concentraciones más altas de dímero-D y proteína C-reactiva, recuentos de linfocitos más bajos e infecciones secundarias. Aunque los pacientes mayores de 60 años representan más del 80% de las muertes, los pacientes más jóvenes no se salvan. El tiempo medio desde el inicio de los síntomas hasta la muerte es de 2 a 8 semanas, mientras que el tiempo medio desde el inicio de los síntomas para la recuperación clínica es de 6 a 8 semanas. La predicción de la trayectoria de la enfermedad desde el inicio de los síntomas es difícil y necesitamos más información.

UNIDADES DE DIÁLISIS y COVID-19

Hemos desarrollado una serie de recomendaciones para actuar en pacientes COVID19 en unidades de diálisis. El lector puede asimismo acceder a información en la página web de la Sociedad Española de Nefrología y consultar las Recomendaciones para el manejo, prevención y control de COVID-19 en Unidades de Diálisis

[https://www.senefro.org/modules.php?name=noticias&d_op=view&idnew=1170]

Asimismo, remitimos a las Recomendaciones europeas ERA-EDTA en Centros de hemodiálisis [Recommendations for the prevention, mitigation and containment of the emerging COVID-19 pandemic in haemodialysis centres].

*[Nephrology Dialysis Transplantation, Volume 35, Issue 5, May 2020, Pages 737-741,
<https://doi.org/10.1093/ndt/gfaa069>]*

[La Sociedad Española de Nefrología ha creado un registro sobre COVID-19 en pacientes en tratamiento renal sustitutivo que actualiza periódicamente y que puede ser consultado aquí

<https://senefro.org/modules.php?name=covid19&op=info>

Los pacientes añosos, con comorbilidad y con factores de riesgo cardiovascular tienen un mayor riesgo de sufrir una infección grave por COVID-19 con un aumento de la necesidad de ingreso en UCI por Síndrome Respiratorio Agudo (SARS), así como un aumento en el riesgo de mortalidad [45]. En este caso, una gran parte de los pacientes en programa crónico de Hemodiálisis se encontrarían

dentro de esta población en riesgo, dadas sus características basales habituales y los mencionados hallazgos epidemiológicos.

Por otra parte, debido seguramente a la singularidad de este tipo de pacientes, la evidencia científica específica en este momento es bastante limitada. Varios grupos de expertos tanto a nivel nacional [45] [46] como internacional [47] [48] [49] [50] [51] [52] [53] [54] [55] se han propuesto elaborar una serie de recomendaciones para el manejo por parte del personal de nefrología y de las unidades de hemodiálisis.

Los objetivos fundamentales de estas recomendaciones son:

¿ Identificar de manera eficaz y precoz aquellos pacientes en riesgo de infección por COVID-19 y en caso de sospecha, confirmarlo con test diagnósticos. Estableciendo tres grupos de pacientes: en situación habitual, con sospecha de infección y con infección confirmada.

¿ Evitar el contagio del resto de pacientes que cohabitan con pacientes de riesgo o con infección diagnosticada así como del personal sanitario.

A continuación, aportamos un resumen agrupado de las recomendaciones presentes en estas guías:

Medidas generales dentro de la unidad:

- Facilitar medios de enseñanza e instrucción del personal sanitario y de los pacientes en todas estas medidas.
- Siempre mantener distancia de seguridad de 2 metros.
- Evitar toser o estornudar sin colocar la parte interna del codo como barrera o un pañuelo de papel que tirar posteriormente.
- Colocar mascarillas quirúrgicas a todos los pacientes y al personal sanitario mientras se encuentren dentro de las instalaciones. Instruir a los pacientes y al personal sobre el uso correcto de las mascarillas.
- Lavado de manos frecuente con agua y jabón o con solución hidro-alcohólica al 60% -95%.
- No tocarse la cara sin haberse lavado las manos previamente.
- Emplear material desechable o dedicado siempre que sea posible para cualquier acción

sanitaria.

Preparación de la unidad de hemodiálisis:

- Asegurar la infraestructura necesaria para el mantenimiento de las recomendaciones generales. Colocar carteles informativos para pacientes y sanitarios.
- Asegurar la disponibilidad de puestos con gel hidroalcohólico, a ser posible, de dispensación automática. Instruir a los pacientes en la técnica para el lavado de manos) [53]. Aportar mascarillas de protección (quirúrgicas generalmente) para pacientes y sanitarios.
- Mantener una ventilación y limpieza adecuadas.
- Disponer de una habitación/box de aislamiento con buena capacidad de ventilación y en la que se pueda mantener la distancia de seguridad entre pacientes con sospecha de infección.
- Disponer de la posibilidad de establecer tres tipos de turnos de hemodiálisis diferentes con varios pacientes: uno con pacientes en situación habitual, otro con pacientes con sospecha de infección y otro con pacientes con COVID-19 confirmado. A ser posible en salas separadas una de otra y a puerta cerrada. De tal manera que, si un centro de hemodiálisis está dializando a más de un paciente con COVID-19 sospechado o confirmado, se debería agrupar a estos pacientes y al personal de atención médica a su cuidado y emplazarlos en un mismo turno (por ejemplo, considere el último turno del día). Este enfoque dependerá de los recursos disponibles y el número de casos.
- Los pacientes que precisen cirugía de acceso vascular deben someterse a pruebas de detección de COVID-19 y si son positivas la cirugía debe realizarse en una habitación designada con la protección necesaria para el personal médico [55].

Identificar a los pacientes con sospecha de infección por COVID-19:

Se debe instaurar un sistema de «triaje» inicial en el que se valore el riesgo clínico y epidemiológico de los pacientes ANTES de entrar en las instalaciones. La espera hasta el turno de cada paciente se debe intentar que sea fuera del centro/sala/instalación, en su transporte individual o en la calle y avisar telefónicamente cuando le toque su turno. En caso de que no se pueda, asegurar una zona de espera en la que se permita respetar las recomendaciones generales (distancia de seguridad, lavado de manos). Se debe medir la temperatura a todos los pacientes al inicio y al final de cada sesión [55].

Instruir a los pacientes para avisar desde su domicilio a las autoridades sanitarias o al personal sanitario en caso de presenten síntomas compatibles con infección por COVID-19 (respiratorios y/o fiebre) ANTES de acceder a un transporte sanitario común y de acudir a la sala/centro/instalación.

Los pacientes en contacto estrecho con niños (relación familiar o por trabajo) deberían evitar al máximo el contacto con éstos dado que podrían ser vectores asintomáticos [55].

En caso de identificar un paciente con sospecha:

Separarlo lo antes posible del resto de pacientes y:

- No compartir transporte sanitario. Lo recomendable, siempre que sea posible, es que durante la epidemia ninguno de los pacientes comparta transporte y, en caso de que no se pueda, extremar las medidas de seguridad.
- No compartir sala de espera y a ser posible tampoco sala de tratamiento (desconectar en caso de identificación de síntomas o sospecha durante la sesión). Si comparten sala de tratamiento, siempre mantener 2 metros de distancia con otros pacientes y extremar las medidas de seguridad.
- En caso de identificación en el triaje o durante la sesión, esperar en sala/box habilitada de aislamiento hasta decisión por parte del personal sanitario.
- Se deberá habilitar un turno de hemodiálisis específico con personal sanitario fijo para pacientes en situación de sospecha pero que no cumplan criterios (ver abajo) para confirmar el diagnóstico. Cumpliendo 14 días en ésta condición.
- Realizar prueba de confirmación siempre que esté indicado.

Descartar o confirmar la infección:

La prueba de detección mediante PCR se deberá llevar a cabo:

1. En pacientes con sintomatología compatible y que tengan criterios de ingreso.
2. En pacientes con sintomatología compatible y con factores de riesgo de enfermedad grave como la comorbilidad, la edad avanzada y la inmunosupresión (tener en cuenta que los pacientes en hemodiálisis en gran parte de las ocasiones cumplirán este criterio).

3. En pacientes con sintomatología compatible y con riesgo epidemiológico de contacto, es decir contacto estrecho con un paciente que ya haya dado positivo, o un viaje en los últimos 14 días en una zona de riesgo (a tener en cuenta al ser una epidemia viva que las zonas de riesgo son variables en función de la evolución como es el caso actual de España).

Todos los pacientes que hayan compartido transporte sanitario, hayan estado a menos de 2 metros en la sala de espera, o se hayan dializado en puestos o camas adyacentes (< 2 metros o 2 asientos) a los de un paciente positivo para COVID-19 pasarán a considerarse con sospecha de infección (y por tanto, en caso de desarrollo de síntomas, se incluirían en el supuesto 3 para realizar la PCR).

En caso de paciente positivo para COVID-19:

- Valorar siempre criterios de ingreso y de gravedad al diagnóstico.
- Siempre que se pueda, dializar a los pacientes con infección por COVID-19 en una sala aparte y a puerta cerrada, o en su habitación aislada en caso de que se encuentren ingresados. En caso de que no se pueda aislar en una habitación/sala siempre dializar en una zona distal (extremos), con el menor tráfico sanitario posible y siempre manteniendo 2 metros de distancia con otros pacientes. Todos los pacientes de la unidad deberán llevar mascarillas en este caso. Si se encuentra en un centro periférico, y en su hospital de referencia existen los medios, derivar para hacer diálisis hospitalaria.
- Si hay 2 o más pacientes con COVID-19 y no existe la posibilidad de hacer diálisis de manera aislada, valorar como se ha mencionado previamente, establecer un turno específico con personal sanitario asignado con todos los pacientes en ésta misma condición.
- Las salas de aislamiento de pacientes con Hepatitis B sólo deberán emplearse para dializar a pacientes con infección por COVID-19 en los supuestos en que el paciente con sospecha o infección confirmada sea HBsAg positivo o bien no haya ningún paciente HBsAg positivo dializándose en dicha sala en ese turno.

Protección del personal sanitario

- Limitar la entrada a la sala de hemodiálisis y a las instalaciones únicamente al personal sanitario imprescindible y el menor tiempo posible.
- Mantener un registro de todo el personal sanitario y de todos los pacientes que acceden a la sala.

- Dado que las evidencias sobre las mejores prácticas van evolucionando continuamente en esta situación, es importante que todas las unidades de hemodiálisis estén en contacto estrecho con las autoridades sanitarias y los servicios de prevención correspondientes [54].
- El personal sanitario debe recibir formación específica sobre la situación epidemia, las medidas de prevención y los protocolos de actuación de manera periódica y actualizada.
- Todo el personal de la unidad debe monitorizar sus propios síntomas, en caso de presentar síntomas compatibles con la infección por COVID-19 deberá evitar acudir al centro/unidad y notificar su estado al responsable que corresponda para determinar la necesidad de realizar una prueba diagnóstica o vigilancia según el caso [55].

En general, si el personal sanitario está al cuidado de un paciente con infección respiratoria se deben seguir las precauciones estándar para transmisiones por contacto y gotas, además de gafas con protección para los ojos.

Por otra parte, el equipo de protección individual (EPI) para realizar hemodiálisis en un paciente con sospecha o infección confirmada por COVID-19 incluye:

¿ Bata de aislamiento (impermeable con cobertura circular de 360 grados) que deberá usarse sobre o en lugar del pijama/bata que se está normalmente usando por el personal de hemodiálisis. Esto es particularmente importante cuando se está realizando la conexión al acceso vascular, conexión y desconexión, ayudando al paciente dentro y fuera de la unidad o en la limpieza de la unidad. Nunca emplear la misma bata en más de un paciente.

¿ Guantes largos para garantizar el cierre de las mangas de la bata.

¿ Mascarilla. En general quirúrgica o FFP2. Solo en caso de riesgo de generación de aerosoles, se deberá emplear una mascarilla FFP3.

¿ Protección ocular, utilizando lentes de protección ocular o una pantalla de protección facial. No se considera protección las gafas personales o lentes de contacto.

Desinfección en diálisis

- Medidas habituales utilizadas para evitar transmisión por contacto y gotas.
- Se recomienda el uso de toallitas desinfectantes para la limpieza de las máquinas, sillas y

todas las superficies de cada puesto de hemodiálisis.

- El agrupamiento de los pacientes con COVID-19 sospechado o confirmado y su emplazamiento en el último turno del día podría facilitar la exhaustividad en las tareas de limpieza [54].

- Bolsas absorbentes para recogida de orina y heces.

- Utensilios y material dedicados a un único paciente.

- Limpieza y desinfección de superficies externas con agua y jabón seguida de una solución de hipoclorito sódico (1000 ppm de cloro activo)

Estrategias operativas para familiares y cuidadores

Todos los miembros de la familia que viven con pacientes en diálisis deben seguir todas las precauciones y regulaciones dadas a los pacientes para prevenir de persona a persona y dentro de la familia la transmisión del COVID-19, que incluye medición de temperatura corporal, buena higiene personal, lavado de manos y notificación inmediata de personas potencialmente enfermas.

PACIENTES EN DIÁLISIS DOMICILIARIA y COVID-19

Para la prevención de infecciones en pacientes en diálisis peritoneal no hay recomendaciones específicas salvo las ya existentes, junto a las medidas generales en caso de protección. No hay datos sobre la eliminación del virus en efluente peritoneal, aunque hay alguna comunicación personal desde China que refieren no haber encontrado virus en nueve casos estudiados.

Los pacientes con técnicas de diálisis domiciliaria como la diálisis peritoneal y la hemodiálisis domiciliaria deberán ser asistidos siempre que sea posible en su propio domicilio. Además, se debe intentar emplear medios de tele-asistencia u otros sistemas electrónicos para el manejo clínico y para complementar las visitas domiciliarias del personal de atención médica, según se considere necesario [55].

En casos sospechosos de COVID-19, se evaluará cada caso individualmente. Si no precisa atención sanitaria, se darán al paciente instrucciones para auto-vigilancia y recomendaciones para permanecer en domicilio. En caso de necesidad de asistencia deberá trasladarse en ambulancia individual o en su propio vehículo. Una vez en el centro sanitario esperará en una sala/box de espera habilitada específico para pacientes con sospecha en la unidad o bien seguirá el circuito de urgencias protocolizado en cada centro.

Mientras el paciente con sospecha se encuentre en la unidad se indicará aislamiento de contacto y por gotas, según las medidas que indique el Servicio de Medicina Preventiva del hospital responsable. El personal que lo atienda deberá mantener las mismas recomendaciones de protección individual que para los pacientes con sospecha en las unidades de hemodiálisis [54].

PACIENTES INGRESADOS POR COVID-19 QUE DESARROLLAN IRA O CON ERC QUE PRECISAN TRS

Todas las recomendaciones están sujetas a la idiosincrasia propia y a los protocolos establecidos en cada centro sanitario [56].

Dado que en esta situación de emergencia se han suspendido muchos procedimientos electivos, el personal sanitario dedicado a estas labores podría prestar apoyo para la monitorización de las técnicas de TRS, siempre supervisado por personal sanitario dedicado a TRS habitualmente.

Se debería tratar de evitar, durante la epidemia, la iniciación apresurada en técnicas o procedimientos en los que los centros y profesionales no estén ya experimentados por la posible inclusión en una mayor incidencia de errores.

Las indicaciones para iniciar TRS en pacientes con IRA siguen siendo las mismas. Existe no obstante cierta controversia en la posibilidad de iniciar las técnicas de una manera más tardía. Intentar optimizar el uso de diuréticos en pacientes con sobrecarga de volumen antes de iniciar la TRS.

Se debe promover al máximo y potenciar los métodos de evaluación de pacientes basados en medios electrónicos y tele-medicina.

Intentar que la colocación de vías centrales se lleve a cabo por el personal más experimentado.

Siempre que la situación permita y no exista una carga asistencial inasumible por el personal facultativo se debe evitar que el personal en formación se haga cargo de los pacientes con COVID-19. Esta decisión se deberá tomar a nivel institucional.

En Unidades de cuidados intensivos:

- La TRS de elección siempre que estén disponibles serán las técnicas de remplazo continuas (CRRT) o prolongada intermitente (PIRRT) en su defecto) debido a que precisan un menor ratio de personal de enfermería por paciente que las técnicas intermitentes (IHD).

Éstas últimas siempre se podrán emplear cuando no se disponga de las terapias continuas y en

función de los protocolos establecidos en cada centro.

- En aquellos casos en que se sobrepase la demanda de dispositivos de TRS continua se podría optimizar su uso convirtiendo dichas técnicas a intermitentes prolongadas, a flujos más altos (40-50ml/kg/h) durante 10-12h. Y de ésta manera, poder emplear los dispositivos en más de un paciente.

- Se ha observado con mayor frecuencia hipercoagulabilidad del circuito y del dializador, muy en consonancia con la situación de hipercoagulabilidad de la infección por COVID-19 y se recomienda heparinización con heparina sódica mejor que con heparina de bajo peso molecular.

- Asimismo se ha realizado hemoperfusión con filtros selectivos para citoquinas (como en la sepsis) pero es necesario conocer resultados aún no publicados También aunque sin experiencia con el COVID-19, plasmaféresis de afinidad por lecitina para el atrapamiento de coronavirus. La sangre corre hacia un filtro de plasma, y el plasma filtrado que contiene copias virales pasa a través de una matriz de lecitina. Existe una gran afinidad entre la envoltura viral y las lecitinas. Asimismo, se capturan algunas copias virales y se reduce la viremia. El problema es que no conocemos la capacidad de replicación del virus y habría que utilizarlo en función de la carga viral

[Ronco, C., Reis, T. & De Rosa, S. Coronavirus epidemic and extracorporeal therapies in intensive care: si vis pacem para bellum. Blood Purif. <https://doi.org/10.1159/000507039> (2020)]

- Intentar que el personal que entre en las estancias habilitadas o que tenga contacto con pacientes COVID-19 sea sólo sea el específico de UCI. Y que el resto del personal tenga acceso a métodos de tele-vigilancia. De tal manera que, por ejemplo, el personal de enfermería específico de IHD o el nefrólogo queden fuera de las estancias destinadas a éstos pacientes y puedan monitorizar la técnica manteniendo las recomendaciones.

- En cada centro, el personal responsable de la indicación y manejo de las TRS (UCI o Nefrología) deberá mantener dicha condición, así como sus protocolos de prescripción habituales.

Pacientes hospitalizados fuera de UCI:

- Habitualmente todos los pacientes con infección por COVID-19 estarán agrupados en una

misma planta de hospitalización. O en su defecto en una habitación con las medidas de aislamiento convenientes en otra planta del hospital.

- Aquellos pacientes que se encuentren en habitaciones individuales presurizadas o aisladas precisarán de un enfermero/a dedicado a cada sesión de IHD.

- En caso de que el paciente no se encuentre a cargo del servicio de Nefrología, los nefrólogos deberán considerar, para minimizar el contacto, confiar la evaluación diaria y la exploración física de los pacientes a sus médicos habituales (según el protocolo del hospital) y con sus hallazgos decidir la pauta de diálisis.

- No se recomienda trasladar a los pacientes con COVID-19 a las unidades para hemodiálisis aguda que habitualmente existen en los servicios de Nefrología

- Si existe una planta de hospitalización con todos los pacientes con infección por COVID-19 agrupados, un enfermero/a de diálisis puede monitorizar a 2 o 3 pacientes durante la sesión de hemodiálisis cuando exista la posibilidad de video-monitorizar en una zona en las inmediaciones de las habitaciones que permita el acceso rápido a las mismas.

Valorar también la posibilidad de emplear dispositivos para CRRT en las plantas de hospitalización destinadas para pacientes COVID-19 si existe disponibilidad, por la posibilidad de monitorizar a más pacientes por cada enfermero/a de diálisis.

TRASPLANTE RENAL

Conocemos que el virus el COVID-19 se transmite principalmente por las gotas respiratorias de más de 5 micras y por el contacto directo con las secreciones de personas infectadas, como orina, saliva y heces. Pero se desconoce su potencial de transmisión mediante el trasplante de sustancias de origen humano, es decir, órganos, tejidos, células y sangre.

La Organización Nacional de Trasplante Española (ONT) con fecha 11 de marzo de 2020 ha transmitido una importante información [57] cuyos aspectos más importantes transmitimos a continuación.

El lector puede acceder a información actualizada en página web de la organización Nacional de Trasplantes.

[<http://www.ont.es/infesp/Paginas/COVID-19.aspx> <http://www.ont.es/infesp/Paginas/COVID-19.aspx>]

ASUNTO: Infección asociada al nuevo Coronavirus (COVID-19) REFERENCIA: BV-ES-20200122-4

¿ Se recomienda a las autoridades sanitarias posponer la donación de órganos, sangre, células y tejidos de donantes tras la posible exposición a un caso confirmado o tras regresar de países con transmisión local sostenida. La rápida evolución de esta epidemia requiere una aproximación precavida aunque flexible a los documentos disponibles, debiendo tener en cuenta también la situación en aquellas zonas con transmisión comunitaria

¿ Aunque el período de incubación oscila entre 2 y 14 días se establece un periodo de seguridad para la donación en 21 días

¿ Los casos confirmados de COVID-19 deben descartarse como donantes hasta un período de tiempo tras la resolución de los síntomas y de completar la terapia, debido a la incertidumbre en cuanto a la posible viremia y persistencia del virus en el organismo. A día de hoy, no se conoce la duración de ese periodo de tiempo y ante casos curados de COVID-19, se procederá a realizar una valoración individualizada.

¿ En el resto de posibles donantes, se deberá valorar si están en riesgo de haber sido infectados. Se considerarán en situación de riesgo si cumplen cualquiera de las siguientes condiciones:

1. Contacto con caso confirmado de COVID-19 en los 21 días previos. También se considerará contacto si ha compartido ingreso en una UCI (o en cualquier otra unidad de hospitalización) con un caso confirmado de COVID-19.
2. Residencia en o ingreso en un área afectada (brotes localizados en evolución a fusionarse o extensión generalizada).
3. Visita a alguna de las áreas afectadas en los 21 días previos.

¿ Ante cualquiera de estas situaciones de riesgo, se recomienda descartar la donación si el posible donante tiene clínica compatible con COVID-19, independientemente del resultado de las pruebas de laboratorio, por lo que no sería necesaria la realización de la mismas en relación a la donación. Si no tiene clínica compatible, se recomienda la realización del cribado del COVID-19, descartando la donación si el resultado es positivo o no concluyente.

¿ Se recomienda valorar la posibilidad de posponer los programas de donación en asistolia no controlada en función del Escenario de riesgo de cada zona y de la posibilidad de realizar a tiempo

las pruebas de laboratorio del COVID-19

Donación de vivo

¿ Se recomienda posponer la donación si se ha visitado alguna de las áreas afectadas o se ha estado expuesto a un caso confirmado en los 21 días previos, descartando en cualquier caso la presencia de COVID-19 en el donante.

¿ Si el donante es un caso confirmado de COVID-19, debe descartarse la donación hasta por lo menos 3 meses tras la curación

Valoración del trasplante

Cualquier programa de trasplante deberá hacer una valoración CASO POR CASO a la hora de evaluar la conveniencia de realizar un trasplante en función de:

¿ Disponibilidad de recursos en la UCI/REA.

¿ Valoración del riesgo/beneficio de someter a un paciente inmunodeprimido al riesgo de infección por COVID-19 (atendiendo al número de casos y la posibilidad de ingreso en condiciones ideales de aislamiento) versus la necesidad del trasplante (situación clínica del paciente).

Pacientes trasplantados

No se conocen datos precisos sobre los receptores de trasplante con COVID-19. Sin embargo, según los datos de influenza y SARS, si ocurre una infección, la progresión a neumonía puede ser más común en la población inmunocomprometida, incluidos los receptores de trasplantes. Además, se anticipa que los receptores de trasplantes pueden tener una mayor carga viral y eliminación, lo que resulta en una mayor infectividad y potencial de propagación a otras personas.

Desde la Sociedad de Enfermedades Infecciosas y Microbiología Clínica, en colaboración con la Sociedad Española de Inmunología, se han emitido unas recomendaciones para la prevención frente al COVID-19 en pacientes inmunodeprimidos [\[58\]](#).

PRIMEROS ENSAYOS HUMANOS DE VACUNACIÓN COVID-19

VACUNA USA

¿ Moderna reveló el lunes 18 de Mayo los primeros resultados de un estudio de fase 1 de su vacuna experimental contra el coronavirus Sars-Cov2 En el ensayo, tres pequeños grupos de personas sanas entre 18 y 55 años recibieron una o dos inyecciones de ARNm-1273 a tres niveles de dosis: 25, 100 o 250 microgramos.

¿ La compañía informó que las respuestas inmunes observadas fueron más altas con cada dosis, un patrón buscado que sugiere que los beneficios se correlacionan positivamente con el nivel de dosis. Dos semanas después de recibir su segunda inyección, en el día 43, 15 personas en la dosis baja tenían niveles de anticuerpos de unión comparables a lo que se observa en muestras de sangre de pacientes que se han recuperado de COVID-19.

¿ En las 10 personas que recibieron la dosis media, los niveles de esos anticuerpos "superaron significativamente" los números observados en pacientes recuperados. Las muestras aún no están disponibles para los voluntarios restantes del estudio, incluidos los que recibieron la dosis más alta.

¿ Hasta ahora, los datos sobre los anticuerpos neutralizantes después de 43 días, en ocho pacientes todos produjeron anticuerpos capaces de neutralizar el SARS-CoV-2 vivo en una prueba serológica conocida como ensayo PRNT.

¿ Apoyando ese hallazgo había datos de una prueba preclínica en ratones infectados con el virus, que mostró que la inoculación con ARNm-1273 evitó la reproducción viral en los pulmones de los animales

¿ Un voluntario en los grupos de dosis baja y media tuvo un efecto secundario considerado severo, enrojecimiento alrededor del sitio de inyección. Hubo hallazgos más preocupantes con la dosis alta: tres casos de "síntomas sistémicos" graves después de la segunda inyección

¿ Con base en estos hallazgos, Moderna reducirá su dosis alta y probará una dosis de 50 microgramos y 100 microgramos en el ensayo planificado de Fase 2

¿ Moderna planea comenzar una prueba de Fase 3 de su vacuna, mRNA-1273, en julio, una línea de tiempo sin precedentes en el desarrollo de una vacuna

VACUNA CHINA

Un ensayo chino de fase 1 de escalado de dosis, de centro único, abierto, no aleatorio, ha sido publicado en Lancet el 22 de marzo con una vacuna COVID-19 vectorizada con adenovirus

recombinante tipo 5 (Ad5) que expresa la glucoproteína espiga de una cepa de coronavirus 2 del síndrome respiratorio agudo severo (SARS-CoV-2). 108 participantes (51% hombres, 49% mujeres; edad media 36 ± 3 años) fueron reclutados y recibieron la dosis baja (n = 36), la dosis media (n = 36) o la dosis alta (n = 36) de la vacuna. Todos los participantes inscritos fueron incluidos en el análisis. Al menos se informó una reacción adversa dentro de los primeros 7 días después de la vacunación en 30 (83%) participantes en el grupo de dosis baja, 30 (83%) participantes en el grupo de dosis media y 27 (75%) participantes en el grupo de dosis alta. La reacción adversa más común en el lugar de la inyección fue dolor, que se notificó en 58 (54%) receptores de vacunas, y las reacciones adversas sistemáticas más frecuentes fueron fiebre (50 [46%]), fatiga (47 [44%]), dolor de cabeza (42 [39%]) y dolor muscular (18 [17%]). La mayoría de las reacciones adversas que se informaron en todos los grupos de dosis fueron de gravedad leve o moderada. No se observaron eventos adversos graves dentro de los 28 días posteriores a la vacunación. Los anticuerpos ELISA y los anticuerpos neutralizantes aumentaron significativamente el día 14 y alcanzaron su punto máximo 28 días después de la vacunación. La respuesta específica de células T alcanzó su punto máximo el día 14 después de la vacunación. Los investigadores han elegido la dosis baja (5×10^{10} partículas virales) y la dosis media (1×10^{11} partículas virales) para evaluarlas en un ensayo clínico de fase 2.

Feng-Cai Zhu et al Safety, tolerability, and immunogenicity of a recombinant adenovirus type-5 vectored COVID-19 vaccine: a dose-escalation, open-label, non-randomised, first-in-human trial The Lancet [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)31208-3](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)31208-3)

TABLAS

| TABLA 1: Principales características de la infección por Covid-19 en China | |
|---|--------------------------------|
| Edad Media | 47 años |
| Sexo varón | 57,1% |
| Admitidos UVI | 5,0% |
| Ventilación mecánica | 2,3% |
| Muerte | 1,4% |
| Fiebre a la entrada | 43,8% |
| Fiebre durante la hospitalización | 88,7% |
| Tos | 67,8% |
| Diarrea | 3,8% |
| Periodo medio de incubación | 4 días (RI 2-7) |
| TAC en admisión con opacidad de vidrio esmerilado | 56,4% |
| TAC en admisión normal: en pacientes con enfermedad no severa | 17,9% |
| en pacientes con enfermedad severa | 2,9% |
| Linfocitopenia en admisión: | 83,2% |
| IRA | 0,50 % (en casos severos 2,9%) |
| Enfermedad Renal crónica previa | 0,7% |

Tabla 1.

| Tabla 2: Evolución de la serología en la infección por COVID-19 | | | |
|--|-----|-----|-----|
| Fase/Test | PCR | IgM | IgG |
| No COVID-19 | - | - | - |
| Incubación/Asintomático | +/- | - | - |
| Periodo Ventana | + | - | - |
| Fase Temprana | + | + | - |
| Fase Activa | + | + | + |
| Fase final o tardía | + | - | + |
| Curación | - | - | + |
| Falso negativo en fase temprana | - | + | - |
| Falso negativo en fase activa o curación | - | + | + |

Tabla 2.

Figura 1: Protocolo de Tromboprofilaxis. Hospital Universitario La Paz

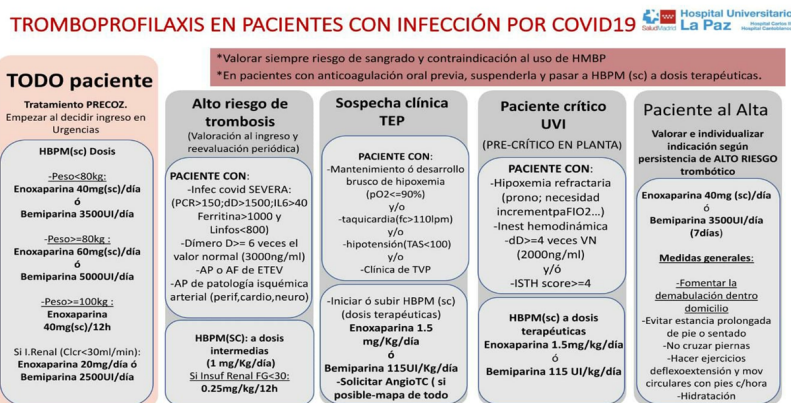


Figura 1.

Figura 2: Clasificación de los estados de enfermedad de COVID-19 y posibles objetivos terapéuticos (de Siddiqi et al. modificado por Jose Manuel Revuelta)

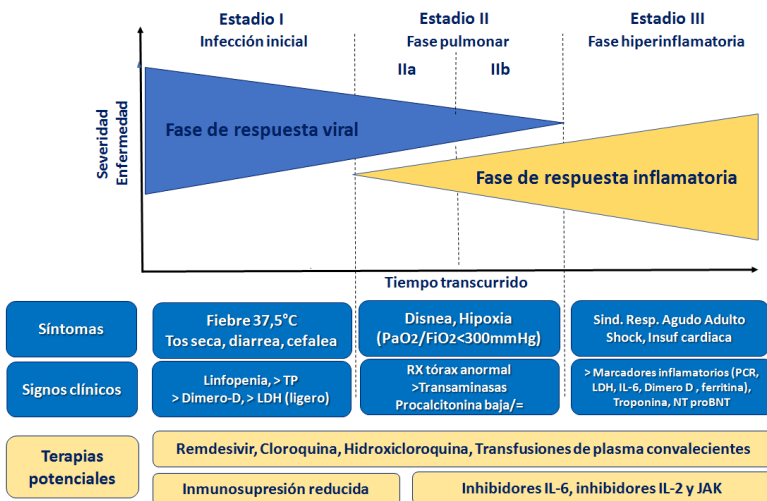


Figura 2.

Figura 3: Algoritmo diagnóstico recomendable para centros hospitalarios. SEIMC 2020.

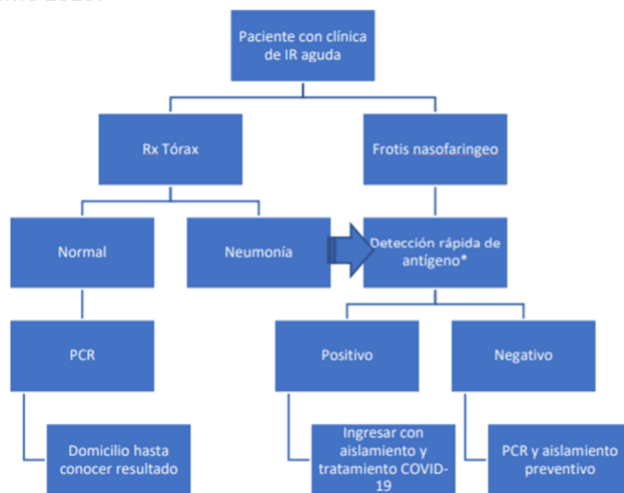


Figura 3.

Figura 4: Dinámica de la infección viral

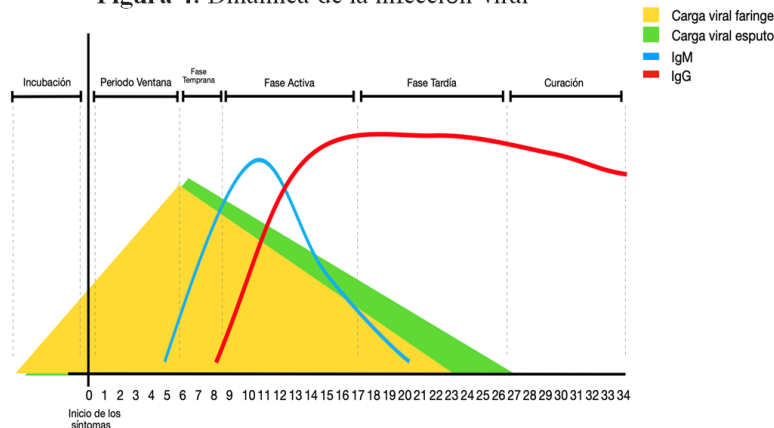


Figura 4.

Figura 5 : Ejemplo de esquema de tratamiento esteroideo (Dra M Blanco Webinar)

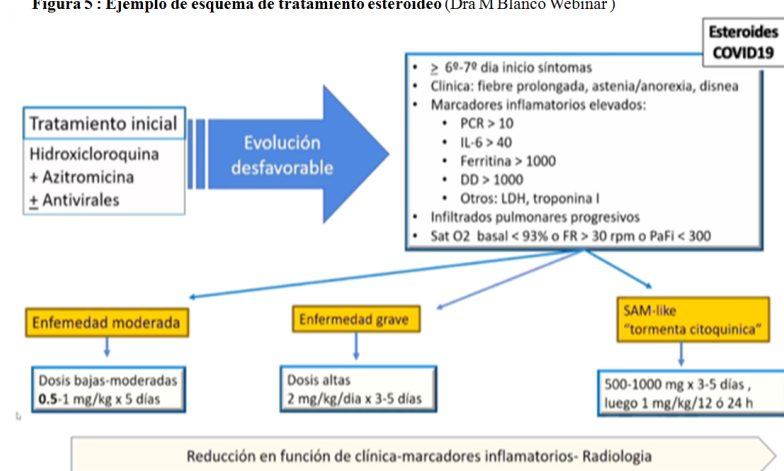


Figura 5.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Pneumonia of unknown cause - China: disease outbreak news. Geneva: World Health Organization, January 5, 2020 [<https://www.who.int/csr/don/05-january-2020-pneumonia-of-unknown-cause-china/en/>] . [Pubmed]
2. TSANG KW, HO PL, OOI GC, et al: A cluster of cases of severe acute respiratory syndrome in Hong Kong. N Engl J Med 348:1977-1985, 2003. [Pubmed]
3. World Health Organization. Middle East respiratory syndrome coronavirus [MERS-CoV]-summary and literature update as of 11 June 2014. Geneva: WHO; 2014. Available at: http://www.who.int/csr/disease/coronavirus_infections/MERS-CoV_summary_update_20140611.pdf?ua=1 [accessed September 20, 2014] [Pubmed]
4. <https://www.worldometers.info/coronavirus/> [Pubmed]
5. Guan W J, Ni Z, Hu Y, et al. Clinical characteristics of coronavirus disease 2019 in China. N Engl J

Med. DOI: 10.1056/ NEJMoa2002032 [Pubmed]

6. Zhou Lancet DOI:[https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)30566-3](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)30566-3). [Pubmed]

7. Huang, C. et al. Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China. Lancet 395, 497-506 [2020] . [Pubmed]

8. Da Xu, Hao Zhang, Hai-yi Gong et al. Identification of a potential mechanism of acute kidney injury during the COVID-19 outbreak: a study based on single-cell transcriptome analysis. Preprints [www.preprints.org] . [Pubmed]

9. Hamming I, Timens W, Bulthuis ML, Lely AT, Navis G, van Goor H. Tissue distribution of ACE2 protein, the functional receptor for SARS coronavirus. A first step in understanding SARS pathogenesis J Pathol. 2004 Jun;203[2]:631-7. [Pubmed]

10. Turner, A. J., Hiscox, J. A. & Hooper, N. M. ACE2: from vasopeptidase to SARS virus receptor. Trends Pharmacol. Sci. 25, 291-294 [2004] . [Pubmed]

11. <https://www.aemps.gob.es/> . [Pubmed]

12. Chu, Kwok Hong et al. Acute renal impairment in coronavirus-associated severe acute respiratory syndrome Kidney International, 2005: 67, : 698 - 705 [Pubmed]

13. Ding Y, He L, Zhang Q, Huang Z et al Organ distribution of severe acute respiratory syndrome[SARS] associated coronavirus [SARS-CoV] in SARS patients: implications for pathogenesis and virus transmission pathways J Pathol. 2004 ;203[2]:622-30. . [Pubmed]

14. Cha RH, Joh JS, Jeong I et al Renal Complications and Their Prognosis in Korean Patients with Middle East Respiratory Syndrome-Coronavirus from the Central MERS-CoV Designated Hospital J Korean Med Sci. 2015 ;30[12]:1807-14 . [Pubmed]

15. Eckerle I, Müller MA, Kallies S, Gotthardt DN, Drosten C. In-vitro renal epithelial cell infection reveals a viral kidney tropism as a potential mechanism for acute renal failure during Middle East Respiratory Syndrome [MERS] Coronavirus infection. Virology Journal. 2013;10:359 [Pubmed]

16. Wang D, Hu B, Hu C, et al. Clinical Characteristics of 138 Hospitalized Patients With 2019 Novel Coronavirus-Infected Pneumonia in Wuhan, China. JAMA,2020,doi:10.1001/jama.2020.1585. [Pubmed]

17. Chen N, Zhou M, Dong X, et al. Epidemiological and clinical characteristics of 99 cases of 2019 novel coronavirus pneumonia in Wuhan, China: a descriptive study[J]. Lancet, 2020, 395[10223]: 507-513. [Pubmed]

18. Zhen Li,, Ming Wu,+ , Jie Guo et al Caution on Kidney Dysfunctions of 2019-nCoV Patients medRxiv preprint doi: <https://doi.org/10.1101/2020.02.08.20021212>. [Pubmed]

19. Cheng Y, Luo R, Wang K, et al. Kidney impairment is associated with in-hospital death of COVID-19 patients. doi: <https://doi.org/10.1101/2020.02.18.20023242> medRxiv preprint. [Pubmed]

20. Fung S-Y, Yuen K-S, Ye Z-W, Chan C-P, Jin D-Y. A tug-of-war between severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 and host antiviral defence: lessons from other pathogenic viruses. Emerg Microbes Infect [Internet]. 2020;9(1):558-70. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/32172672> [Pubmed]

21. Liu Y, Yan L-M, Wan L, Xiang T-X, Le A, Liu J-M, et al. Viral dynamics in mild and severe cases of COVID-19. Lancet Infect Dis [Internet]. 2020;2019(20):2019-20. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/32199493>. [Pubmed]

22. Mehta P, McAuley DF, Brown M, Sanchez E, Tattersall RS, Manson JJ, et al. COVID-19: consider cytokine storm syndromes and immunosuppression. *Lancet* (London, England) [Internet]. 2020;6736(20):19-20. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/32192578> [PubMed]
23. Cron BRQ, Chatham WW. Don't Forget the Host?: COVID-19 Cytokine Storm. 2020;1-7. Available from: <https://www.the-rheumatologist.org/article/dont-forget-the-host-covid-19-cytokine-storm/?singlepage=1&theme=print-friendly>. [PubMed]
24. Shimabukuro-Vornhagen A, Gödel P, Subklewe M, Stemmler HJ, Schlößer HA, Schlaak M, et al. Cytokine release syndrome. *J Immunother Cancer* 2018;6(1). [PubMed]
25. He L, Ding Y, Zhang Q, Che X, He Y, Shen H, et al. Expression of elevated levels of pro-inflammatory cytokines in SARS-CoV-infected ACE2 + cells in SARS patients: relation to the acute lung injury and pathogenesis of SARS. *J Pathol* [Internet]. 2006 Nov;210(3):288-97. [PubMed]
26. Guan W-J, Ni Z-Y, Hu Y, Liang W-H, Ou C-Q, He J-X, et al. Clinical Characteristics of Coronavirus Disease 2019 in China. *N Engl J Med* [Internet]. 2020; Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/32109013> [PubMed]
27. Brisse E, Wouters CH, Andrei G, Matthys P. How viruses contribute to the pathogenesis of hemophagocytic lymphohistiocytosis. *Front Immunol*. 2017;8(SEP):1-8. [PubMed]
28. Fardet L, Galicier L, Lambotte O, Marzac C, Aumont C, Chahwan D, et al. Development and validation of the hscore, a score for the diagnosis of reactive hemophagocytic syndrome. *Arthritis Rheumatol*. 2014;66(9):2613-20. [PubMed]
29. Ma Y, Diao B, Lv X, Zhu J, Liang W, Liu L, et al. 2019 novel coronavirus disease in hemodialysis (HD) patients: Report from one HD center in Wuhan, China. *medRxiv* [Internet]. 2020 Jan 1;2020.02.24.20027201. Available from: <http://medrxiv.org/content/early/2020/02/27/2020.02.24.20027201.abstract>. [PubMed]
30. Stockman LJ, Bellamy R, Garner P. SARS: systematic review of treatment effects. *PLoS Med* 2006; 3: e343. [PubMed]
31. Lewis SR, Pritchard MW, Thomas CM, Smith AF. Pharmacological agents for adults with acute respiratory distress syndrome. *Cochrane Database Syst Rev* 2019; 7: CD004477. [PubMed]
32. Russell CD, Millar JE, Baillie JK. Clinical evidence does not support corticosteroid treatment for 2019-nCoV lung injury. *Lancet*. 2020 Feb 15;395[10223]:473-475. [PubMed]
33. Holshue ML, DeBolt C, Lindquist S, et al. First case of 2019 novel coronavirus in the United States. *N Engl J Med* 2020; published online Jan 31. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2001191> [PubMed]
34. Cao B, Wang Y, Wen D et al. A Trial of Lopinavir-Ritonavir in Adults Hospitalized with Severe Covid-19 March 18, 2020 DOI: 10.1056/NEJMoa2001282). [PubMed]
35. Gao J, Tian Z, Yang X. Breakthrough: Chloroquine phosphate has shown apparent efficacy in treatment of COVID-19 associated pneumonia in clinical studies. *Biosci Trends*. 2020 Feb 19. [PubMed]
36. Long Chen, Jing Xiong, Lei Bao, Yuan Shi: Convalescent plasma as a potential therapy for COVID-19.

The Lancet Infectious disease Feb 2020 DOI:[https://doi.org/10.1016/S1473-3099\[20\]30141-9](https://doi.org/10.1016/S1473-3099[20]30141-9) [Pubmed]

37. Cannell JJ, Vieth R, Umhau JC, et al. Epidemic influenza and vitamin D. *Epidemiol Infect* 2006;356:1129-40. [Pubmed]

38. Martineau AR, Jolliffe DA, Hooper RL, et al. Vitamin D supplementation to prevent acute respiratory tract infections: systematic review and meta-analysis of individual participant data. *BMJ*. 2017 Feb 15;356:i6583. doi: 10.1136/bmj.i6583. [Pubmed]

39. Grant W, Lahore H, McDonnell SL, Vitamin D supplementation could prevent and treat influenza, coronavirus, and pneumonia infections Preprints (www.preprints.org) | NOT PEER-REVIEWED | Posted: 15 March 2020 doi:10.20944/preprints202003.0235.v1. [Pubmed]

40. Wu Z, McGoogan JM. Characteristics of and Important Lessons From the Coronavirus Disease 2019 [COVID-19] Outbreak in China: Summary of a Report of 72 314 Cases From the Chinese Center for Disease Control and Prevention. *JAMA*. 2020, Epub ahead of print. [Pubmed]

41. Ronco C, Reis T, De Rosa S. Coronavirus Epidemic and Extracorporeal Therapies in Intensive Care: si vis pacem para bellum *Blood Purif D* OI: 10.1159/000507039 [Pubmed]

42. Gattinoni L, Busana M, Giosa L, Macri M, Quintel M. Prone Positioning in Acute Respiratory Distress Syndrome *Semin Respir Crit Care Med* 2019; 40(01): 094-100). [Pubmed]

43. Beutel G, Wiesner O, Eder M, Hafer C, Schneider AS, Kielstein JT, et al. Virus-associated hemophagocytic syndrome as a major contributor to death in patients with 2009 influenza A (H1N1) infection. *Crit Care* 2011; 15(2):R80. [Pubmed]

44. Ronco comunicación personal [Pubmed]

45. COMUNIDAD S.E.N. sobre la enfermedad COVID-19. Sociedad Española de Nefrología. 13 Mar 2020. Disponible en:

https://www.senefro.org/modules.php?name=noticias&d_op=view&idnew=1172 [Pubmed]

46. Arenas MD, Villar J, González C, Cao H, Crespo M, Horcajada JP, et al. Manejo de la epidemia por coronavirus SARS-CoV-2 [Covid 19] en unidades de hemodiálisis. *Nefrologia*. 2020; Publicación de artículo especial sujeta a cambios. [Pubmed]

47. American Society of Nephrology. Information for Screening and Management of COVID-19 in the Outpatient Dialysis Facility Release Date: March 13, 2020. [Pubmed]

48. CDC - Center of Disease Control. Guidance for Infection Prevention and Control Recommendations for Patients with Suspected or Confirmed COVID-19 in Outpatient Hemodialysis Facilities. Online:

<https://www.cdc.gov/coronavirus/2019-ncov/healthcare-facilities/dialysis.html> . [Pubmed]

49. Chinese Society of Nephrology. Recommendations for prevention and control of new coronavirus infection in blood purification center [room] [First trial version]. Chinese Society of Nephrology. 2 March 2020. [Pubmed]

50. Hwang, S.-J. Guideline for dialysis facilities during COVID-19 outbreak. Taiwan Society of Nephrology. 16 February 2020. [Pubmed]

51. ERA-EDTA press release. Management of dialysis patients during the current coronavirus outbreak.

Parma, Italy, March 11, 2020. [Pubmed]

52. Sociedad Latinoamericana de Nefrología e Hipertensión [SLANH], Sociedad de Trasplantes de América Latina y el Caribe [STALYC] y Asociación Panamericana de Infectología [API]. Recomendaciones para el manejo de pacientes portadores de enfermedad renal frente a la epidemia de coronavirus [COVID-19]. [Pubmed]

53. Protocolo de actuación ante la pandemia de enfermedad por coronavirus en los pacientes de diálisis y trasplantados renales. Actualizado 17-03-2020. Sociedad Española de Nefrología.
<https://www.senefro.org/modules.php?name=webstructure&idwebstructure=157>
[Pubmed]

54. Kliger AS, Silberzweig J. Mitigating Risk of COVID-19 in Dialysis Facilities. Clin J Am Soc Nephrol [Internet]. 2020 Mar 20;CJN.03340320. Disponible en:
<http://cjasn.asnjournals.org/content/early/2020/03/20/CJN.03340320.abstract>
[Pubmed]

55. Basile C, Combe C, Pizzarelli F, Covic A, Davenport A, Kanbay M, et al. Recommendations for the prevention, mitigation and containment of the emerging SARS-CoV-2 (COVID-19) pandemic in haemodialysis centres. Nephrol Dial Transplant [Internet]. 2020 Mar 20; Available from:
<https://doi.org/10.1093/ndt/gfaa069> [Pubmed]

56. American Society of Nephrology. Recommendations on the care of hospitalized patients with covid-19 and kidney failure requiring renal replacement therapy. Release Date: March 20, 2020. Version actualizada: <https://www.asn-online.org/ntds/> [Pubmed]

57. ONT ASUNTO: Infección asociada al nuevo Coronavirus (COVID-19) REFERENCIA: BV-ES-20200122-4 [Pubmed]

58.
<https://seimc.org/contenidos/documentoscientificos/recomendaciones/seimc-rc2020-SARS-CoV-2-Inmunodeprimidos.pdf>. [Pubmed]
