

# REPORTE BREVE N° 41

## FISIOPATOLOGÍA RENAL EN PACIENTES CON COVID-19

*Última actualización: 07 de agosto de 2020*

## **EQUIPO REDACTOR**

1. Fabián Alejandro Fiestas Saldarriaga – Gerente, Dirección de Evaluación de Tecnologías Sanitarias – IETSI - EsSalud.
2. Verónica Victoria Peralta Aguilar – Sub gerente, Subdirección de Evaluación de Productos Farmacéuticos y Otras Tecnologías Sanitarias – IETSI - EsSalud.
3. Laura Larrea Mantilla – Directora, Dirección de Evaluación de Tecnologías Sanitarias – IETSI - EsSalud.
4. Diego Eduardo Azañedo Vilchez – Equipo técnico evaluador, Subdirección de Evaluación de Productos farmacéuticos y otras Tecnologías Sanitarias - IETSI - EsSalud.

## **REVISOR CLÍNICO**

- Gabriel Vidal Domínguez – Médico especialista en medicina interna, Hospital Nacional Alberto Sabogal Sologuren – EsSalud.

## **FUENTE DE FINANCIAMIENTO**

Seguro Social de Salud – EsSalud.

## **CITACIÓN**

IETSI - EsSalud. Fisiopatología renal en pacientes con COVID-19. Reporte Breve N° 41. Lima-Perú. 2020.

## INTRODUCCIÓN

La pandemia de COVID-19 ocasionada por el virus SARS-CoV-2 ha generado una gran carga de morbilidad y mortalidad a nivel mundial. Debido a que se trata de una nueva enfermedad, desde comienzos de la pandemia se han publicado diversos estudios con información de las características clínicas, epidemiológicas y posibles enfoques terapéuticos. De dicha información se conoce que una de las manifestaciones clínicas de los pacientes con COVID-19 es la ocurrencia de daño renal agudo (DRA) presente hasta en el 3 % de los pacientes hospitalizados y 19 % de los pacientes que ingresan a las unidades de cuidados intensivos (UCI) (Wang et al. 2020, Chen, Zhou, et al. 2020, Chan et al. 2020). Otras manifestaciones renales identificadas en la COVID-19 incluyen alteraciones en los niveles de marcadores de filtración glomerular, y cambios en la densidad tomográfica renal sugerentes de inflamación y edema (Cheng et al. 2020a). Además, se ha reportado que la presencia de DRA en pacientes con COVID-19 es un factor de riesgo para mortalidad hospitalaria (Chan et al. 2020, Sun et al. 2020).

A raíz de las manifestaciones renales observadas en pacientes con COVID-19, podría existir la posibilidad de que el virus SARS-CoV-2 produzca directamente un daño renal. Esto tendría similitud con lo observado en pandemias anteriores como las causadas por los coronavirus SARS-CoV (epidemia del SARS 2009) y MERS-CoV (epidemia de MERS 2012) donde también se evidenció la presencia de patología renal en algunos pacientes.

Al respecto, algunos autores han postulado que las glicoproteínas presentes en la envoltura vírica (proteínas S o *spike*) del SARS-CoV-2, se unirían a los receptores de la enzima convertidora de angiotensina 2 (ACE2, por sus siglas en inglés), y dipeptidil peptidasa 4 (DPP4), que se expresan en las células tubulares renales, permitiendo el ingreso del virus a estas células, produciendo como consecuencia el daño renal y las manifestaciones clínicas antes señaladas (Naicker et al. 2020). De igual manera, se ha propuesto que la proteasa transmembrana serina 2 (TMPRSS2), también expresada en las células mencionadas activaría la proteína S del virus, permitiendo su ingreso a la célula (Astuti and Ysrafil 2020). Asimismo, estudios recientes han identificado presencia de SARS-CoV-2 en la orina de pacientes infectados, lo que sugeriría la presencia del virus en el sistema renal (Sun et al. 2020, Kashi et al. 2020). Sin embargo, se requiere de mayor información para un mejor entendimiento de la fisiopatología renal por infección de SARS-CoV-2.

De esta manera, el IETSI ha comisionado la realización del presente reporte breve cuyo objetivo es presentar una síntesis basada en la evidencia científica disponible al momento correspondiente a los reportes de la fisiopatología renal en la COVID-19.

## MÉTODOS

Se llevó a cabo una búsqueda sistemática de la literatura hasta el día 7 de agosto del 2020 en la base de datos PubMed, para lo cual se diseñó una estrategia de búsqueda sensible (ver anexo 01). Adicionalmente, debido a que la COVID-19 ha condicionado la necesidad de generación de nueva evidencia en tiempo real, se revisó también las bases de datos medRxiv y BioRxiv<sup>1</sup> para identificar artículos científicos que estuviesen en proceso de publicación o publicaciones *preprint* (sin revisión por pares). Finalmente, se condujo una búsqueda manual en Google (<https://www.google.com/>) en busca de estudios no identificados en la búsqueda sistemática.

Debido a que la COVID-19 es una enfermedad de reciente aparición (noviembre 2019) y que está siendo recién estudiada, se seleccionaron todos los tipos de estudios publicados que reportaron algún hallazgo relacionado a los mecanismos fisiopatológicos renales de la COVID-19, excepto editoriales, comentarios y documentos de consenso.

Se llevó a cabo la selección de estudios en dos fases. La primera fase consistió en la revisión de los títulos y resúmenes de los registros obtenidos a través de la búsqueda en PubMed, utilizando el aplicativo web Rayyan (<http://rayyan.qcri.org/>). Para los registros obtenidos de medRxiv y bioRxiv esta revisión se realizó de manera manual. En caso de haberse encontrado un mismo artículo en ambas bases de datos se seleccionó la publicación de PubMed para evaluación. En la segunda fase el evaluador se encargó de revisar el cumplimiento de los criterios de elegibilidad de estudios que permitan responder al interés de la presente revisión rápida empleando el texto completo de los estudios que fueron pre-seleccionados.

## RESULTADOS

Mediante la búsqueda se identificaron 1370 artículos en total, de los cuales 60 fueron seleccionados luego de evaluación por título y resumen. Los 60 artículos seleccionados fueron sometidos a una lectura rápida del texto completo, de los cuáles se pre-seleccionaron 24 artículos que fueron leídos al detalle. Finalmente, en el presente reporte breve, se incluye la evidencia proveniente de 13 artículos revisados detalladamente: 11 artículos disponibles en PubMed (Friedman y Pollak 2020, Golmai et al. 2020, Gupta et al. 2020, Kissling et al. 2020, Kudose et al. 2020, Larsen et al. 2020, Makris y Spanou 2016, Peerapornratana et al. 2019, Peleg et al. 2020, Puelles et al. 2020, Su et al. 2020) y dos artículos publicados como *preprint* (Bradley et al. 2020, Diao et al. 2020).

---

<sup>1</sup> Repositorio de acceso abierto de artículos científicos aún no publicados (sin revisión por pares) sobre ciencias de la salud y biología.

Finalmente, debido a la naturaleza del presente reporte breve y al tipo de evidencia identificada, esta será descrita de manera narrativa siguiendo la siguiente estructura.

## 1. Patogénesis

El virus SARS-CoV-2 es un virus ARN perteneciente a la familia *coronaviridae* cuyo material genético se encuentra envuelto por una cubierta esférica compuesta de lípidos y proteínas, estas últimas, específicamente las proteínas S (*spike*), son las que microscópicamente le confieren al virus el aspecto de una corona. El ingreso del SARS-CoV-2 a las células huésped se da a partir de la unión de la proteína S del virus a receptores humanos de la ACE2<sup>2</sup>, que se encuentran altamente expresados en el tejido pulmonar humano. Sin embargo, estudios recientes han reportado que esta expresión puede ser aún mayor en tejido intestinal, cardíaco y renal (Xu et al. 2020). Esto sugeriría por plausibilidad biológica un ingreso directo del virus a diferentes órganos, incluidos los riñones, desde donde podría presentarse un compromiso renal de severidad desconocida.

En línea con lo anterior, algunos estudios realizados a partir del análisis de datos de secuenciación genética de ARN de tejido renal, han reportado que existe alta expresión de receptores de ACE2 principalmente en las células tubulares proximales, incluso en mayor cantidad que en tejido pulmonar (Deng et al. 2020, Fu et al. 2020, Qi et al. 2020, Zhang y Zhang 2020, Menon et al. 2020, Zou et al. 2020). De igual manera, se ha identificado expresión de receptores ACE2 en células renales glomerulares y podocitos (Pan et al. 2020, Zhang y Zhang 2020). Los autores de estos estudios sugieren con base en sus resultados que estas células renales específicas podrían ser potenciales células huésped para SARS-CoV-2, debido a que tienen alta expresión del receptor de la enzima ACE2 que permite la unión del virus a la membrana de la célula huésped. Por otro lado, el estudio de Pan et al. reportó que la expresión del receptor ACE2 en podocitos y células tubulares proximales fue más pronunciada en donantes occidentales que en asiáticos. De este modo, los autores postulan que podría haber poblaciones más susceptibles a la infección renal por el virus SARS-CoV-2, sin embargo, no hay muchos estudios que apoyen estos resultados y permitan determinar la certeza de esta hipótesis.

De igual manera, la expresión de receptores de ACE2 en células de tejido renal, podría tener implicancias para aquellos sujetos con enfermedades renales subyacentes. En relación a ello, Menon et al., observaron que la expresión de receptores de la enzima ACE2 fue significativamente mayor en el tejido renal de los individuos con enfermedad

---

<sup>2</sup> ACE2 es una enzima que se encuentra principalmente unida a las membranas celulares de las células de diferentes órganos como pulmones, riñones, corazón, intestinos, entre otros. Se ha postulado que los receptores de la enzima ACE2 cumplirían un rol importante en los mecanismos de unión e ingreso celular de diferentes coronavirus como SARS-CoV y presuntamente SARS-CoV-2.

## REPORTE BREVE N° 41 FISIOPATOLOGÍA RENAL EN PACIENTES CON COVID-19

renal diabética en comparación con los pacientes sanos, por lo que los primeros podrían ser más susceptibles al ingreso del virus a través de las células renales.

Es preciso mencionar que, si bien el ingreso del virus SARS-COV-2 a la célula huésped depende de la unión de su proteína *spike* con los receptores ACE2, se necesita además de una proteasa celular cuya función es realizar el clivaje de la proteína *spike* para que se pueda producir la fusión de la membrana viral con la membrana celular hospedera. Esta proteasa es la TMPRSS2, por lo que se requiere de la co-expresión de esta proteasa con los receptores de la enzima ACE2 para que sea posible el ingreso del virus a las células. En ese sentido, con respecto al tejido renal, se ha reportado co-expresión de receptores de la enzima ACE2 y TMPRSS2 principalmente en células tubulares proximales y podocitos, lo que reforzaría la hipótesis de una entrada directa y, por lo tanto, infección directa del SARS-CoV-2 al tejido renal (Deng et al. 2020, Pan et al. 2020).

La evidencia descrita en los párrafos anteriores sugiere que una vez que el SARS-CoV-2 infecta a un individuo, este virus puede potencialmente infectar diversos órganos, incluido el riñón, debido a la presencia de receptores específicos de enzimas (i.e. ACE2) y proteínas transmembrana (i.e. TMPRSS2) presentes en las células renales. La posible infección directa del virus en las células huésped renales podría explicar por qué se han observado cuadros clínicos sugerentes de afección renal en pacientes con COVID-19, los cuáles serán descritos a continuación. Pese a ello, es preciso mencionar que, se requiere de estudios adicionales para demostrar que el SARS-CoV-2 sería capaz de infectar a todas las células que poseen expresión de receptores de ACE2 y TMPRSS2.

### **Características clínicas y de laboratorio**

Los reportes iniciales provenientes de China, sugirieron que la incidencia de DRA en pacientes con COVID-19 era entre 3 a 9 %. Por otro lado, reportes posteriores han informado de incidencias de hasta 15 % (Durvasula et al. 2020). El DRA es una condición abrupta, comúnmente reversible, y que por lo general necesita tratamiento en una UCI debido a que suele aparecer en estados patológicos severos o críticos, y su evolución es potencialmente letal. El DRA se caracteriza por una caída en la tasa de filtración glomerular, lo que produce que algunos productos tóxicos que normalmente son eliminados por el riñón se acumulen en el organismo (Goyal, Daneshpajouhnejad, and Hashmi 2020). Existe especial interés sobre la patogénesis del DRA en pacientes con COVID-19 debido a que se ha reportado que su instauración está relacionada con una mayor severidad y mortalidad (Qian, Wang, and Liu 2020).

Al respecto el meta-análisis (MA) de Chen et al. en el cual se analizaron los datos de 6945 pacientes distribuidos en 20 estudios realizados en China, Italia, Reino Unido y Estados Unidos identificó una incidencia de DRA de 8.9 % (IC 95 %: 4.6 – 14.5) en

pacientes hospitalizados con COVID-19. Sin embargo, hubo evidencia de heterogeneidad estadística entre los estudios incluidos ( $I^2 = 97.8\%$ ;  $p < 0.001^3$ ) con incidencias entre estudios que se ubicaron en un rango de 0.3 a 57.1 % (Chen, Shao, et al. 2020). Se observó que los estudios diferían principalmente en los tamaños de muestra (entre 7 y 2351 pacientes), así como en características relevantes de la muestra (i.e. proporción de hombres y mujeres, edad media, pacientes con antecedente de trasplante renal, entre otras).

Del mismo modo, el MA de Shao et al., que incluyó 40 estudios que hacen un total de 25,278 pacientes con COVID-19 provenientes de China, Estados Unidos, España, Corea del Sur, Kuwait, y Turquía, reportó una incidencia de DRA de 10 % (IC 95 %: 8%–13%). Además, este estudio identificó que el DRA en pacientes con COVID-19 estuvo asociado con un mayor riesgo de mortalidad (OR = 14.63, IC 95 %: 9.94 – 21.51,  $p < 0.00001$ ) y severidad de la enfermedad (OR = 8.11, IC 95 %: 5.01 – 13.13,  $p < 0.00001$ ) (Shao et al. 2020). Los autores de estos estudios mencionan que el DRA sería una complicación poco común del COVID-19, sin embargo, debido a que se asocia con una mayor severidad y pobre pronóstico de la enfermedad se debe prestar especial atención a su incidencia.

Por otro lado, los resultados de las tomografías computarizadas a nivel renal evaluadas en el estudio de Zhen et al., ponen en evidencia que la densidad tomográfica renal en pacientes con COVID-19 sin antecedentes previos de enfermedad renal, y que presentaron alteraciones en marcadores de filtración glomerular luego de la infección, fue menor en comparación con aquellos sin estas alteraciones. Según los autores, este hallazgo imageneológico sería sugerente de inflamación y edema del parénquima renal en pacientes con COVID-19 (Li, Wu, et al. 2020).

En relación a las características de laboratorio concernientes a la fisiopatología renal por COVID-19, la revisión sistemática (RS) de Kermali et al. (Kermali et al. 2020) incluyó tres estudios observacionales retrospectivos publicados como *preprint* que evaluaron el estado de marcadores de la función renal en pacientes con COVID-19 (Xiang et al. 2020, Cheng et al. 2020b, Zhou et al. 2020). El estudio de Xiang et al., reportó que las concentraciones de los marcadores de función de filtración glomerular evaluados (urea, creatinina y cistatina sérica C) de los casos severos<sup>4</sup> de COVID-19 (8 pacientes edad media  $66 \pm 22$  años) fueron significativamente más altas en comparación con los casos leves<sup>5</sup> (20 pacientes con edad media de  $41 \pm 19$  años) ( $p < 0.001$ ). No se especificaron los valores estimados de los marcadores evaluados, sino que se reportaron

---

<sup>3</sup> Valor de p para la prueba Q de Cochran

<sup>4</sup> Definido como tener alguno de los siguientes parámetros: tasa respiratoria  $\geq 30$  ciclos por minuto, o saturación de oxígeno  $\leq 93\%$ , o cociente  $PaO_2/FiO_2 \leq 300$  mmHg, o progresión significativa sobre el 50% de lesión pulmonar dentro de las 24 o 48 horas de internamiento (determinado mediante imageneología pulmonar).

<sup>5</sup> Síntomas clínicos leves, sin signos de neumonía en imageneología.

REPORTE BREVE N° 41  
FISIOPATOLOGÍA RENAL EN PACIENTES CON COVID-19

representaciones gráficas de las comparaciones de concentraciones en los casos severos y leves, así como los valores de las pruebas de hipótesis. Con respecto al estudio de Cheng et al., la RS reportó un nivel promedio de creatinina mayor en casos severos<sup>6</sup> de COVID-19 ( $132 \pm 39 \mu\text{mol/L}$ ) que en los casos leves ( $77 \pm 31 \mu\text{mol/L}$ ) ( $p < 0.001$ ); no obstante, no fue posible identificar dicha información en el documento primario. Por último, el estudio de Zhou et al., reportó un promedio no significativamente mayor de creatinina en 52 pacientes con COVID-19 que ingresaron a la unidad de cuidados intensivos (UCI) ( $71.0 \mu\text{mol/L}$  ( $55.8 - 89.4$ )) en comparación con los 126 pacientes que no ingresaron a la UCI ( $65.3 \mu\text{mol/L}$  ( $56.5 - 74.3$ )) ( $p = 0.067$ ).

Con base en los tres estudios evaluados en la RS de Kermali et al., los autores concluyeron en que existe un incremento en el nivel de urea y creatinina en casos severos por COVID-19 en comparación con los casos leves. Esto sería consistente con los resultados del MA de Shao et al., que reportó que mayores niveles de creatinina y nitrógeno ureico en la sangre estuvieron asociados con incrementos significativos de mortalidad y severidad de la enfermedad en pacientes con COVID-19 (Shao et al. 2020).

Por otro lado, el MA de Kashi et al., que incluyó a 430 pacientes reportados en 12 reportes de casos, 20 series de casos y una cohorte acerca de la presencia del virus en la orina de los pacientes con COVID-19, mostró que, de los estudios evaluados, 10 reportaron la presencia de SARS-CoV-2 en la orina de entre uno a cuatro pacientes por estudio, haciendo un total de 16 pacientes con pruebas positivas. Además, el MA reveló una frecuencia combinada de 1.23 % (IC 95 %; 0.12-3.06;  $I^2 = 0.00$  %) de casos positivos para presencia del virus en muestras de orina en los pacientes evaluados. De igual manera, el virus fue identificado en su mayoría en pacientes con formas moderadas a severas de la enfermedad (13 pacientes), pero también se pudo identificar en las muestras de orina de un neonato, una niña de siete años de edad y un adulto con enfermedad leve. Asimismo, la presencia del virus se correlacionó positivamente con la severidad de la enfermedad ( $\text{Rho}^7 0.26$ ,  $P < 0.001$ ) (Kashi et al. 2020).

En resumen, se ha observado que un número considerable de pacientes con COVID-19 severo presentan DRA. Consistentemente con ello, se ha identificado que estos pacientes presentan signos imageneológicos sugerentes de inflamación y edema renal, así como de biomarcadores de función renal elevados tales como urea, creatinina y nitrógeno ureico en la sangre. No obstante, se necesitan más estudios para poder discernir si este daño agudo ocurre como producto de la acción directa del virus SARS-CoV-2 o si es parte del curso clínico que se observa en los casos de sepsis de origen viral, donde por lo general, se evidencia falla de múltiples órganos y un estado inflamatorio generalizado del cual, el daño renal, forma parte.

---

<sup>6</sup> Definido como tener alguno de los siguientes parámetros: tasa respiratoria  $\geq 30$  ciclos por minuto, o saturación de oxígeno  $\leq 93$  %, o cociente  $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2 \leq 300$  mmHg.

<sup>7</sup> Coeficiente de correlación de Spearman.



## 2. Evidencia acerca de la fisiopatología renal

Se ha postulado diversos mecanismos a partir de los cuales la infección por SARS-CoV-2 podría causar alteraciones del funcionamiento renal consistentes con los hallazgos clínicos y laboratoriales previamente descritos. Así, a continuación, se mencionan los mecanismos directos e indirectos que han sido reportados por los autores de los estudios incluidos en este reporte breve. Se debe mencionar que ninguno de los mecanismos descritos ha sido establecido, sino que se trata de hipótesis que requieren ser evaluadas por futuros estudios.

### a. Mecanismo directo o daño primario

Este mecanismo parte del principio de plausibilidad biológica mencionado previamente en la sección de patogénesis, debido a que las células renales tienen alta expresión de receptores de la enzima ACE2, y la proteasa transmembrana TMPRSS2, así como otras proteasas que facilitarían los mecanismos de ingreso del virus SARS-CoV-2 a las células huéspedes renales. Asimismo, esta hipótesis es soportada por hallazgos histopatológicos de diversos estudios que muestran indicios de replicación viral y daños estructurales en las células renales los cuales son descritos a continuación:

Puelles et al., Su et al., y Bradley et al., reportaron la presencia de copias de ARN viral y partículas virales de SARS-CoV-2 en el citoplasma de las células tubulares proximales, células glomerulares, células de la corteza renal y del compartimiento túbulo-intersticial, así como en los podocitos y en menor cantidad en los túbulos distales (Su et al. 2020, Puelles et al. 2020, Bradley et al. 2020). Los autores indican que este hallazgo apoya la hipótesis de infección directa del virus SARS-CoV-2 a las células renales, especialmente las que conforman el epitelio tubular y los podocitos, lo que estaría asociado con DRA (aparentemente de tipo necrosis tubular aguda) y proteinuria en pacientes con COVID-19. Sin embargo, Golmai et al., pese a haber reportado daño tubular agudo y necrosis epitelial en una evaluación de tejidos post-mortem de pacientes con DRA por COVID-19, mencionan que no identificaron presencia del virus en estos tejidos (Golmai et al. 2020). Asimismo, Kudose et al., en un estudio realizado en biopsias renales de pacientes con COVID-19 tampoco identificaron evidencia definitiva de SARS-CoV-2 en el tejido evaluado (Kudose et al. 2020). Tanto Golmai et al., como Kudose et al., mencionan que es poco probable que exista afección directa por parte del virus, y que por el contrario las manifestaciones renales en pacientes con COVID-19 podrían responder a causas indirectas de la infección.

Por su parte Su et al., y Diao et al., reportaron daños estructurales prominentes de los túbulos renales proximales en muestras analizadas post-mortem, evidenciado a

REPORTE BREVE N° 41  
FISIOPATOLOGÍA RENAL EN PACIENTES CON COVID-19

partir de la pérdida del borde del cepillo, degeneración vacuolar, dilatación de la luz tubular con restos celulares, y ocasionalmente necrosis, infiltración linfocitaria y desprendimiento del epitelio con membrana basal tubular desnuda (Diao et al. 2020, Su et al. 2020). Asimismo, se ha identificado casos de glomerulopatía colapsante<sup>8</sup> en pacientes con COVID-19 (Kissling et al. 2020, Larsen et al. 2020, Peleg et al. 2020). Los autores mencionan que estas alteraciones a nivel de células renales podrían deberse parcialmente a la virulencia directa del virus SARS-CoV-2. No obstante, esto estaría en contraposición con lo mencionado por Gomai et al., y Kudose et al., quienes consideran que las alteraciones renales serían consecuencia de causas indirectas de la infección por SARS-CoV-2.

Su et al., además reportaron rasgos de obstrucción microvascular en capilares glomerulares y peritubulares por acumulación de eritrocitos, pero en ausencia de plaquetas, fragmentos de glóbulos rojos, trombos de fibrina o necrosis fibrinoide. De igual manera, los autores mencionaron que, en casos con oclusión predominante del asa glomerular, hubo menor agregación de glóbulos rojos en los capilares peritubulares, lo que, según mencionan, a menudo se asocia con presencia de hipotensión de duración relativamente larga, como suele suceder en los casos severos de COVID-19. Otro argumento que apoyaría la hipótesis de la unión vírica del SARS-CoV-2 a las células renales propuesto por Su et al., es que los receptores de la enzima ACE2 se encuentran expresados en los bordes de cepillo apicales de los túbulos proximales así como en los podocitos, y es precisamente en estas células en las que los autores identificaron la mayor cantidad de partículas virales. Por otro lado, en una revisión de la literatura, Gupta et al., mencionan que se ha identificado endotelialitis linfocítica en el riñón de pacientes con COVID-19, lo que, sumado a las partículas virales incluidas en las células endoteliales capilares glomerulares, sugerirían que la disfunción microvascular en células renales serían consecuencia del daño endotelial (Gupta et al. 2020).

Así, los hallazgos sugieren la presencia de daño estructural identificado en el tejido renal en presencia del virus, principalmente en células tubulares. Sin embargo, algunos autores reportaron, que incluso en presencia de daño en tejido renal, no se identificó evidencia definitiva del virus en estos tejidos, sugiriendo que el mecanismo de afección renal podría ser indirecto. En ese sentido, se necesita de más estudios para dilucidar si es que la entrada directa del virus a las células renales a través de los receptores de ACE2 se encuentra directamente asociada al cuadro clínico renal observado en pacientes con COVID-19.

---

<sup>8</sup> Es una condición que se caracteriza por el colapso total o de un segmento de la membrana basal glomerular, asociada a alteraciones estructurales en los podocitos (hipertrofia o hiperplasia) y a enfermedad tubulointersticial severa. Es de causa idiopática, sin embargo se asocia frecuentemente a patologías virales. La condición se caracteriza clínicamente por la presencia de proteinuria, los cambios estructurales son diagnosticados a partir de biopsias.

## **b. Mecanismos indirectos o daño secundario**

Los autores de los artículos incluidos en el presente reporte breve han postulado algunos mecanismos indirectos que podrían inducir al daño renal en pacientes con COVID-19, los cuales son descritos a continuación.

### **i. Mecanismos secundarios para glomerulopatía colapsante**

Si bien previamente se ha mencionado la hipótesis de que la glomerulopatía colapsante podría ser ocasionada por acción directa del virus en las células huésped, algunos autores mencionan que podría haber mecanismos indirectos implicados. Así, Gupta et al., mencionan que la glomerulopatía colapsante podría ser mediada por inmunocomplejos de antígeno viral o mecanismos efectores inmunológicos específicos inducidos por el SARS-CoV-2. Así por ejemplo, Larsen et al., y Friedman y Pollak, postulan que las variantes genéticas en el gen APOL1<sup>9</sup> (Friedman and Pollak 2020, Larsen et al. 2020), que solo se encuentra en personas de origen africano, podrían incrementar el riesgo de glomerulopatía colapsante en pacientes con COVID-19. En línea con esto, Kissling et al., y Larsen et al., publicaron reportes de dos casos con COVID-19 de descendencia africana, que presentaron glomerulopatía colapsante y un rápido deterioro de la función renal (Larsen et al. 2020, Kissling et al. 2020).

Con base en lo anterior, es preciso señalar que, a la fecha solo se dispone de reportes de caso de glomerulopatía colapsante en pacientes de descendencia africana con COVID-19, por lo que no es posible afirmar que el riesgo de enfermedad renal y específicamente de glomerulopatía colapsante se produce solo en este grupo étnico. Asimismo, con la evidencia disponible aún no está del todo claro cuál sería el rol del gen APOL1 y/o la apolipoproteína en el desarrollo de glomerulopatía colapsante, por lo que se requiere de nuevos estudios para esclarecer esta hipótesis.

### **ii. Mecanismos secundarios para albuminuria/proteinuria**

Como se ha mencionado previamente un buen número de casos de COVID-19 presentan proteinuria o albuminuria como signos sugerentes de inflamación y edema renal. Respecto a ello, Gupta et al., mencionan que la proteinuria no es una manifestación típica de DRA, sin embargo, podría ocurrir albuminuria transitoria secundaria debido a la disfunción endotelial o injuria en los podocitos producidos por acción directa del virus en estas células. Los autores de esta revisión además mencionan que, es posible que el patrón de lesión tubular

---

<sup>9</sup> El gen que codifica la apolipoproteína L1.

## REPORTE BREVE N° 41 FISIOPATOLOGÍA RENAL EN PACIENTES CON COVID-19

proximal severa observado en los casos de COVID-19 pueda conducir a un defecto en la endocitosis mediada por receptores, lo que resultaría en los casos observados de proteinuria. Dicho esto, vale mencionar que los daños estructurales renales previamente mencionados en la sección de mecanismo directo del presente reporte breve, sugieren que el DRA en pacientes con COVID-19 es principalmente de tipo necrosis tubular aguda, y no a causa de glomerulonefritis, dónde sí se esperaría identificar proteinuria (Makris and Spanou 2016).

### **iii. DRA como consecuencia de sepsis viral**

La sepsis viral es una condición potencialmente mortal producida por una respuesta alterada del huésped ante la presencia de infección, en este caso por un virus, ocasionando falla orgánica, generalmente en dos o más órganos. Tal es así que debido a la presencia de falla multiorgánica en pacientes severos con COVID-19, incluido el DRA, se ha aceptado que el SARS-CoV-2 puede potencialmente producir sepsis viral (Global Sepsis Alliance 2020).

Al respecto se sabe que el DRA es una manifestación bastante común en presencia de sepsis (principalmente viral o bacteriana). Aunque los mecanismos de esta relación pueden ser complejos y de causa multifactorial, es conocido que los cuadros sépticos generalmente muestran alteraciones del flujo sanguíneo y la circulación, lo cual puede producir una reducción veloz de las tasas de filtración glomerular, conjuntamente con cuadros inflamatorios sistémicos, estrés oxidativo con daño endotelial y daño de las células tubulares renales debido al incremento de la secreción de citoquinas (Makris and Spanou 2016).

Con todo esto, debido a que es común que se produzca DRA en presencia de sepsis viral, muy probablemente la presencia de manifestaciones renales, incluida la DRA de tipo necrosis tubular aguda, se deba a la sepsis comúnmente presente en pacientes con infección severa por SARS-CoV-2, sobre todo, cuando con la evidencia actualmente disponible no se puede concluir que realmente existe un daño directo del virus en el tejido renal.

### **iv. Otros posibles mecanismos de DRA**

Gupta et al., consideran que además se debe tener en cuenta otras potenciales causas comunes de DRA que podrían ocasionar este cuadro en pacientes con COVID-19. Así, por ejemplo se ha sugerido que aquellos pacientes con síndrome de dificultad respiratoria aguda, rabdomiólisis, depleción de volumen (contracción del volumen del líquido extracelular) y nefritis intersticial podrían encontrarse en mayor riesgo de DRA en presencia de la infección por COVID-19

(Peerapornratana et al. 2019). Por lo que, no se debería descartar a lo antes mencionado como factores etiológicos.

## ANÁLISIS

Los estudios evaluados a la fecha ponen en evidencia que un número considerable de casos severos de COVID-19 desarrollan DRA pues se ha reportado en estos casos la presencia de alteraciones en marcadores de filtración glomerular como: creatinina y nitrógeno ureico elevados en sangre, así como otros marcadores de daño renal como son proteinuria, albuminuria y hematuria (Chen, Shao, et al. 2020, Kermali et al. 2020, Shao et al. 2020). De igual manera, varios autores señalan que el tejido renal podría ser potencialmente infectado debido a que este presenta alta expresión de receptores de ACE2, y de la proteasa TMPRSS2, los cuales participan en el mecanismo de ingreso del virus a la célula huésped, siendo que además, la expresión genética de estas moléculas en tejido renal es incluso mayor que en el tejido pulmonar.

Todos estos reportes, así como la plausibilidad de potenciales mecanismos de ingreso del virus a las células renales parecieran apoyar la posibilidad de afección renal directa por el SARS-CoV-2. No obstante, no existe evidencia de daños clínicos (incluyendo marcadores de laboratorio) relevantes que se manifiesten fuera del contexto de una sepsis viral por COVID-19, por lo que se puede inferir que los reportes de la literatura condensados en el presente reporte breve corresponden más bien al daño renal observado en un contexto de síndrome de respuesta inflamatoria sistémica o sepsis en donde el daño renal es parte del cuadro clínico.

Por ejemplo, se ha identificado un patrón común de daño prominente de túbulos renales proximales en las muestras histológicas renales evaluadas (Diao et al. 2020, Su et al. 2020), sin embargo, los hallazgos en cuanto a la presencia de copias de ARN viral y partículas virales de SARS-CoV-2 en estas células son inconsistentes (pueden o no estar presentes), lo que pone en duda la hipótesis del mecanismo de afección directa del virus, pudiendo los cambios observados realmente deberse a algún tipo de mecanismo indirecto de la infección o ser multifactoriales (Golmai et al. 2020, Kudose et al. 2020, Bradley et al. 2020, Puelles et al. 2020, Su et al. 2020). Al respecto, el daño reportado por los diferentes estudios se ha identificado generalmente en pacientes con COVID-19 severo, quienes son más propensos a desarrollar una sepsis viral, lo que a su vez puede ocasionar falla multiorgánica, incluyendo DRA. Teniendo esto en cuenta, el contexto de la sepsis viral podría condicionar las manifestaciones renales observadas en pacientes con COVID-19.

Cabe señalar que la evidencia disponible al momento sobre fisiopatología renal por COVID-19 se circunscribe a reportes y series de casos de autopsias post-mortem o

REPORTE BREVE N° 41  
FISIOPATOLOGÍA RENAL EN PACIENTES CON COVID-19

biopsias con escaso tamaño de muestra. La escasa evidencia posiblemente responda a las diversas restricciones impuestas por varios países para realizar autopsias en pacientes fallecidos por COVID-19. Asimismo, la mayoría de los pacientes evaluados presentaron falla multiorgánica y formas severas de la enfermedad, por lo que no existe posibilidad de comparar resultados con hallazgos histológicos de pacientes con formas menos severas de la infección, aunque, como se ha mencionado previamente, se puede inferir que el daño renal se estaría generalmente manifestando en casos severos debido a la presencia de sepsis. De igual manera, la literatura reporta que la mortalidad por COVID-19 se asocia fuertemente a ciertas condiciones o comorbilidades, así como a una edad avanzada de estos pacientes, por lo que no es posible evaluar el daño renal causado individualmente por el virus a partir de estudios post-mortem, pues el daño renal observado en estos casos puede haberse visto influenciado por factores ajenos al virus.

Con todo esto, podemos mencionar que los mecanismos subyacentes del compromiso renal en pacientes con COVID-19 son aún inciertos y se requiere de estudios con mayor tamaño de muestra y con un mejor nivel de representatividad poblacional, así como una estandarización de los métodos empleados para su ejecución con la finalidad de tener una mayor claridad respecto al curso fisiopatológico renal de COVID-19. No obstante, a la fecha, debido a que la mayoría de casos de DRA y manifestaciones renales han sido identificados en pacientes severos con alto riesgo de desarrollo de sepsis viral, y a que es ampliamente conocido que en el contexto de esta última se observa daño renal del tipo DRA, es muy probable que este cuadro condicione las manifestaciones renales observadas en pacientes con COVID-19.

Por todo lo anterior, se puede apreciar que la evidencia disponible respecto a la fisiopatología renal en COVID-19 es muy diversa y aún discrepante. De esta manera se puede afirmar que el daño renal en cualquier enfermedad severa, como en el caso de algunos pacientes con COVID-19, es difícil de adjudicar a una sola etiología, y más bien, existe evidencia de que el daño renal agudo tiene causas multifactoriales para diferentes causas nosológicas.

Por otro lado los hallazgos de material genético (ARN) en células renales de pacientes con COVID-19 no son indicativos concluyentes de un ingreso y ataque directo del SARS-CoV-2 a células renales, esto debido a que estas células participan en procesos de filtración, excreción y producción de orina, y tienen la capacidad de realizar endocitosis y exocitosis de productos diversos, entre los cuales pueden encontrarse restos de ADN o ARN viral.

Por ello, hacen falta estudios adicionales que pudieran tomarse como apoyo para sustentar la hipótesis de un posible daño renal causado por el SARS-CoV-2. Como ejemplos se puede mencionar reportes de microscopía electrónica en donde se

## REPORTE BREVE N° 41 FISIOPATOLOGÍA RENAL EN PACIENTES CON COVID-19

evidencie la presencia del virus en diferentes fases de ingreso celular, es decir, adherido a la membrana celular, ingresado en el citoplasma y en procesos de endocitosis y exocitosis. También serían de utilidad estudios comparativos de incidencia de DRA en pacientes con COVID-19, en comparación con pacientes graves por otras causas que también presenten DRA, lo cual permitiría verificar si existe un mayor daño en pacientes infectados con SARS-CoV-2 en comparación con otras condiciones, y así poder determinar si realmente existe un daño adicional como consecuencia de la infección directa del virus.

### CONCLUSIONES

La evidencia evaluada en relación a la fisiopatología renal en el contexto del COVID-19 se limita a reportes y series de casos de modestos tamaños de muestra, además de reportes de autopsias. Dado que la evidencia de daño renal es el resultado de la evaluación de tejido renal de pacientes fallecidos por la infección, se puede inferir que la mayoría de estos pacientes habrían padecido formas severas de la infección, posiblemente debido a una edad avanzada o a la presencia de comorbilidades, lo que no permite atribuir los hallazgos directamente a la infección por el virus SARS-CoV-2.

Pese a que existe un patrón común de daño prominente de túbulos renales proximales en las muestras histológicas renales evaluadas, sugerente de afección directa del virus, algunos de estos estudios no han podido identificar rastros del virus en estas células, por lo que muy probablemente las manifestaciones renales observadas se deban a mecanismos indirectos multifactoriales en pacientes con COVID-19 severo, siendo uno de los principales la sepsis inducida por el virus, pues se conoce que esta puede desencadenar falla multiorgánica, incluyendo DRA.

Por lo tanto, de la evidencia disponible a la fecha no se puede afirmar que exista evidencia de daño directo del virus en células renales, más bien, apuntan a la existencia de daño renal de origen multifactorial en un contexto de síndrome de respuesta inflamatoria aguda o sepsis. Por ello, se requiere de estudios adicionales para poder clarificar los mecanismos propuestos acerca de la fisiopatología renal de la COVID-19.

### REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- Astuti, Indwiani, and Ysrafil. 2020. "Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2 (SARS-CoV-2): An overview of viral structure and host response." *Diabetes & metabolic syndrome* 14 (4):407-412. doi: 10.1016/j.dsx.2020.04.020.
- Bradley, Benjamin T., Heather Maioli, Robert Johnston, Irfan Chaudhry, Susan L. Fink, Haodong Xu, Behzad Najafian, Desiree Marshall, J. Matthew Lacy, Timothy Williams, and Nicole Yarid. 2020. "Histopathology and Ultrastructural Findings of

- Fatal COVID-19 Infections." *medRxiv*:2020.04.17.20058545. doi: 10.1101/2020.04.17.20058545.
- Chan, Lili, Kumardeep Chaudhary, Aparna Saha, Kinsuk Chauhan, Akhil Vaid, Mukta Baweja, Kirk Campbell, Nicholas Chun, Miriam Chung, Priya Deshpande, Samira S. Farouk, Lewis Kaufman, Tonia Kim, Holly Koncicki, Vijay Lapsia, Staci Leisman, Emily Lu, Kristin Meliambro, Madhav C. Menon, Joshua L. Rein, Shuchita Sharma, Joji Tokita, Jaime Uribarri, Joseph A. Vassalotti, Jonathan Winston, Kusum S. Mathews, Shan Zhao, Ishan Paranjpe, Sulaiman Somani, Felix Richter, Ron Do, Riccardo Miotto, Anuradha Lala, Arash Kia, Prem Timsina, Li Li, Matteo Danieletto, Eddy Golden, Patricia Glowe, Micol Zweig, Manbir Singh, Robert Freeman, Rong Chen, Eric Nestler, Jagat Narula, Allan C. Just, Carol Horowitz, Judith Aberg, Ruth J. F. Loos, Judy Cho, Zahi Fayad, Carlos Cordon-Cardo, Eric Schadt, Matthew A. Levin, David L. Reich, Valentin Fuster, Barbara Murphy, John Cijiang He, Alexander W. Charney, Erwin P. Bottinger, Benjamin S. Glicksberg, Steven G. Coca, and Girish N. Nadkarni. 2020. "Acute Kidney Injury in Hospitalized Patients with COVID-19." *medRxiv*:2020.05.04.20090944. doi: 10.1101/2020.05.04.20090944.
- Chen, Nanshan, Min Zhou, Xuan Dong, Jieming Qu, Fengyun Gong, Yang Han, Yang Qiu, Jingli Wang, Ying Liu, Yuan Wei, Jia'an Xia, Ting Yu, Xinxin Zhang, and Li Zhang. 2020. "Epidemiological and clinical characteristics of 99 cases of 2019 novel coronavirus pneumonia in Wuhan, China: a descriptive study." *The Lancet* 395 (10223):507-513. doi: [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)30211-7](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)30211-7).
- Chen, Yih-Ting, Shih-Chieh Shao, Cheng-Kai Hsu, I. Wen Wu, Ming-Jui Hung, and Yung-Chang Chen. 2020. "Incidence of acute kidney injury in COVID-19 infection: a systematic review and meta-analysis." *Critical care (London, England)* 24 (1):346-346. doi: 10.1186/s13054-020-03009-y.
- Cheng, Y., R. Luo, K. Wang, M. Zhang, Z. Wang, L. Dong, J. Li, Y. Yao, S. Ge, and G. Xu. 2020a. "Kidney disease is associated with in-hospital death of patients with COVID-19." *Kidney Int* 97 (5):829-838. doi: 10.1016/j.kint.2020.03.005.
- Cheng, Yichun, Ran Luo, Kun Wang, Meng Zhang, Zhixiang Wang, Lei Dong, Junhua Li, Ying Yao, Shuwang Ge, and Gang Xu. 2020b. "Kidney impairment is associated with in-hospital death of COVID-19 patients." *medRxiv*:2020.02.18.20023242. doi: 10.1101/2020.02.18.20023242.
- Deng, Yi-Yao, Ying Zheng, Guang-Yan Cai, Xiang-Mei Chen, and Quan Hong. 2020. "Single-cell RNA sequencing data suggest a role for angiotensin-converting enzyme 2 in kidney impairment in patients infected with 2019-novel coronavirus." *Chinese Medical Journal* 133 (9):1129-1131. doi: 10.1097/cm9.0000000000000783.
- Diao, Bo, Chenhui Wang, Rongshuai Wang, Zeqing Feng, Yingjun Tan, Huiming Wang, Changsong Wang, Liang Liu, Ying Liu, Yueping Liu, Gang Wang, Zilin Yuan, Liang Ren, Yuzhang Wu, and Yongwen Chen. 2020. "Human Kidney is a Target for Novel Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2 (SARS-CoV-2) Infection." *medRxiv*:2020.03.04.20031120. doi: 10.1101/2020.03.04.20031120.
- Durvasula, Raghu, Tracy Wellington, Elizabeth McNamara, and Suzanne Watnick. 2020. "COVID-19 and Kidney Failure in the Acute Care Setting: Our Experience From Seattle." *American journal of kidney diseases : the official journal of the National Kidney Foundation* 76 (1):4-6. doi: 10.1053/j.ajkd.2020.04.001.
- Friedman, David J., and Martin R. Pollak. 2020. "APOL1 and Kidney Disease: From Genetics to Biology." *Annual Review of Physiology* 82 (1):323-342. doi: 10.1146/annurev-physiol-021119-034345.
- Fu, Jiewen, Baixu Zhou, Lianmei Zhang, Kyathgowdanadoddi Srinivasa Balaji, Chunli Wei, Xiaoyan Liu, Hanchun Chen, Jiangzhou Peng, and Junjiang Fu. 2020.



- "Expressions and significances of the angiotensin-converting enzyme 2 gene, the receptor of SARS-CoV-2 for COVID-19." *Molecular biology reports*:1-10. doi: 10.1007/s11033-020-05478-4.
- Global Sepsis Alliance. 2020. "Can COVID-19 cause sepsis?" [Internet]. GSA, accessed 25 de agosto. <https://www.global-sepsis-alliance.org/covid19>.
- Golmai, Pouneh, Christopher P. Larsen, Maria V. DeVita, Samuel J. Wahl, Astrid Weins, Helmut G. Rennke, Vanesa Bijol, and Jordan L. Rosenstock. 2020. "Histopathologic and Ultrastructural Findings in Postmortem Kidney Biopsy Material in 12 Patients with AKI and COVID-19." *Journal of the American Society of Nephrology*:ASN.2020050683. doi: 10.1681/ASN.2020050683.
- Goyal, A , P Daneshpajouhnejad, and MF Hashmi. 2020. "Acute Kidney Injury (Acute Renal Failure)." [Internet], Last Modified 22 de junio de 2020, accessed 23 de agosto. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK441896/>.
- Gupta, Aakriti, Mahesh V. Madhavan, Kartik Sehgal, Nandini Nair, Shiwani Mahajan, Tejasav S. Sehrawat, Behnood Bikdeli, Neha Ahluwalia, John C. Ausiello, Elaine Y. Wan, Daniel E. Freedberg, Ajay J. Kirtane, Sahil A. Parikh, Mathew S. Maurer, Anna S. Nordvig, Domenico Accili, Joan M. Bathon, Sumit Mohan, Kenneth A. Bauer, Martin B. Leon, Harlan M. Krumholz, Nir Uriel, Mandeep R. Mehra, Mitchell S. V. Elkind, Gregg W. Stone, Allan Schwartz, David D. Ho, John P. Bilezikian, and Donald W. Landry. 2020. "Extrapulmonary manifestations of COVID-19." *Nature Medicine* 26 (7):1017-1032. doi: 10.1038/s41591-020-0968-3.
- Kashi, Amir H., Morteza Fallah-karkan, Erfan Amini, and Maryam Vaezjalali. 2020. "The Presence of COVID-19 in Urine: A Systematic Review and Meta-analysis of the Literature." *medRxiv*:2020.05.15.20094920. doi: 10.1101/2020.05.15.20094920.
- Kermali, Muhammed, Raveena Kaur Khalsa, Kiran Pillai, Zahra Ismail, and Amer Harky. 2020. "The role of biomarkers in diagnosis of COVID-19 - A systematic review." *Life sciences* 254:117788-117788. doi: 10.1016/j.lfs.2020.117788.
- Kissling, S, S Rotman, C Gerber, M Halfon, F Lamoth, D Comte, L Lhopitallier, S Sadallah, and F Fakhouri. 2020. "Collapsing glomerulopathy in a COVID-19 patient." *Kidney Int* 98:228-239.
- Kudose, Satoru, Ibrahim Batal, Dominick Santoriello, Katherine Xu, Jonathan Barasch, Yonatan Peleg, Pietro Canetta, Lloyd E. Ratner, Maddalena Marasa, Ali G. Gharavi, M. Barry Stokes, Glen S. Markowitz, and Vivette D. D'Agati. 2020. "Kidney Biopsy Findings in Patients with COVID-19." *Journal of the American Society of Nephrology*:ASN.2020060802. doi: 10.1681/ASN.2020060802.
- Larsen, Christopher P., Thomas D. Bourne, Jon D. Wilson, Osaid Saqqa, and Moh'd A. Sharshir. 2020. "Collapsing Glomerulopathy in a Patient With COVID-19." *Kidney International Reports* 5 (6):935-939. doi: 10.1016/j.ekir.2020.04.002.
- Li, Hui, Liang Liu, Dingyu Zhang, Jiuyang Xu, Huaping Dai, Nan Tang, Xiao Su, and Bin Cao. 2020. "SARS-CoV-2 and viral sepsis: observations and hypotheses." *The Lancet* 395 (10235):1517-1520. doi: 10.1016/S0140-6736(20)30920-X.
- Li, Zhen, Ming Wu, Jie Guo, Jiwei Yao, Xiang Liao, Siji Song, Min Han, Jiali Li, Guangjie Duan, Yuanxiu Zhou, Xiaojun Wu, Zhansong Zhou, Taojiao Wang, Ming Hu, Xianxiang Chen, Yu Fu, Chong Lei, Hailong Dong, Yi Zhou, Hongbo Jia, Xiaowei Chen, and Junan Yan. 2020. "Caution on Kidney Dysfunctions of 2019-nCoV Patients." *medRxiv*:2020.02.08.20021212. doi: 10.1101/2020.02.08.20021212.
- Makris, Konstantinos, and Loukia Spanou. 2016. "Acute Kidney Injury: Definition, Pathophysiology and Clinical Phenotypes." *The Clinical biochemist. Reviews* 37 (2):85-98.

- Menon, Rajasree, Edgar A. Otto, Rachel Sealfon, Viji Nair, Aaron K. Wong, Chandra L. Theesfeld, Xi Chen, Yuan Wang, Avinash Boppana, Peter M. Kasson, Jennifer A. Schaub, Celine C. Berthier, Sean Eddy, Chrysta C. Lienczewski, Bradley Godfrey, Susan L. Dagenais, Ryann Sohaney, John Hartman, Damian Fermin, Lalita Subramanian, Helen C. Looker, Laura H. Mariani, Abhijit S. Naik, Robert G. Nelson, Olga G. Troyanskaya, and Matthias Kretzler. 2020. "SARS-CoV-2 receptor networks in diabetic kidney disease, BK-Virus nephropathy and COVID-19 associated acute kidney injury." *medRxiv:2020.05.09.20096511*. doi: 10.1101/2020.05.09.20096511.
- Naicker, Saraladevi, Chih-Wei Yang, Shang-Jyh Hwang, Bi-Cheng Liu, Jiang-Hua Chen, and Vivekanand Jha. 2020. "The Novel Coronavirus 2019 epidemic and kidneys." *Kidney International* 97 (5):824-828. doi: 10.1016/j.kint.2020.03.001.
- Pan, X. W., D. Xu, H. Zhang, W. Zhou, L. H. Wang, and X. G. Cui. 2020. "Identification of a potential mechanism of acute kidney injury during the COVID-19 outbreak: a study based on single-cell transcriptome analysis." *Intensive Care Med*:1-3. doi: 10.1007/s00134-020-06026-1.
- Peerapornratana, Sadudee, Carlos L. Manrique-Caballero, Hernando Gómez, and John A. Kellum. 2019. "Acute kidney injury from sepsis: current concepts, epidemiology, pathophysiology, prevention and treatment." *Kidney international* 96 (5):1083-1099. doi: 10.1016/j.kint.2019.05.026.
- Peleg, Yonatan, Satoru Kudose, Vivette D'Agati, Eric Siddall, Syeda Ahmad, Thomas Nickolas, Sergey Kisselev, Ali Gharavi, and Pietro Canetta. 2020. "Acute Kidney Injury Due to Collapsing Glomerulopathy Following COVID-19 Infection." *Kidney International Reports* 5 (6):940-945. doi: 10.1016/j.ekir.2020.04.017.
- Puelles, Victor G., Marc Lütgehetmann, Maja T. Lindenmeyer, Jan P. Spermhake, Milagros N. Wong, Lena Allweiss, Silvia Chilla, Axel Heinemann, Nicola Wannier, Shuya Liu, Fabian Braun, Shun Lu, Susanne Pfefferle, Ann S. Schröder, Carolin Edler, Oliver Gross, Markus Glatzel, Dominic Wichmann, Thorsten Wiech, Stefan Kluge, Klaus Püschel, Martin Aepfelbacher, and Tobias B. Huber. 2020. "Multiorgan and Renal Tropism of SARS-CoV-2." *New England Journal of Medicine*. doi: 10.1056/NEJMc2011400.
- Qi, Furong, Shen Qian, Shuye Zhang, and Zheng Zhang. 2020. "Single cell RNA sequencing of 13 human tissues identify cell types and receptors of human coronaviruses." *Biochemical and Biophysical Research Communications* 526 (1):135-140. doi: <https://doi.org/10.1016/j.bbrc.2020.03.044>.
- Qian, J. Y., B. Wang, and B. C. Liu. 2020. "Acute Kidney Injury in the 2019 Novel Coronavirus Disease." *Kidney Diseases*. doi: 10.1159/000509086.
- Shao, Mengjiao, XiaoMei Li, Fen Liu, Ting Tian, Junyi Luo, and Yining Yang. 2020. "Acute kidney injury is associated with severe infection and fatality in patients with COVID-19: a systematic review and meta-analysis of 40 studies and 25,278 patients." *Pharmacological Research*:105107. doi: <https://doi.org/10.1016/j.phrs.2020.105107>.
- Sinha, Pratik, Michael A. Matthay, and Carolyn S. Calfee. 2020. "Is a "Cytokine Storm" Relevant to COVID-19?" *JAMA Internal Medicine*. doi: 10.1001/jamainternmed.2020.3313.
- Su, Hua, Ming Yang, Cheng Wan, Li-Xia Yi, Fang Tang, Hong-Yan Zhu, Fan Yi, Hai-Chun Yang, Agnes B. Fogo, Xiu Nie, and Chun Zhang. 2020. "Renal histopathological analysis of 26 postmortem findings of patients with COVID-19 in China." *Kidney International* 98 (1):219-227. doi: 10.1016/j.kint.2020.04.003.
- Sun, Jing, Airu Zhu, Heying Li, Kui Zheng, Zhen Zhuang, Zhao Chen, Yongxia Shi, Zhaoyong Zhang, Si-bei Chen, Xuesong Liu, Jun Dai, Xiaobo Li, Shuxiang Huang, Xiaofang Huang, Ling Luo, Liyan Wen, Jianfen Zhuo, Yuming Li, Yanqun

REPORTE BREVE N° 41  
FISIOPATOLOGÍA RENAL EN PACIENTES CON COVID-19

- Wang, Lu Zhang, Yanjun Zhang, Fang Li, Liqiang Feng, Xinwen Chen, Nanshan Zhong, Zifeng Yang, Jicheng Huang, Jincun Zhao, and Yi-min Li. 2020. "Isolation of infectious SARS-CoV-2 from urine of a COVID-19 patient." *Emerging Microbes & Infections* 9 (1):991-993. doi: 10.1080/22221751.2020.1760144.
- Wang, Dawei, Bo Hu, Chang Hu, Fangfang Zhu, Xing Liu, Jing Zhang, Binbin Wang, Hui Xiang, Zhenshun Cheng, Yong Xiong, Yan Zhao, Yirong Li, Xinghuan Wang, and Zhiyong Peng. 2020. "Clinical Characteristics of 138 Hospitalized Patients With 2019 Novel Coronavirus–Infected Pneumonia in Wuhan, China." *JAMA* 323 (11):1061-1069. doi: 10.1001/jama.2020.1585.
- Xiang, Jianlin, Jing Wen, Xiaoqing Yuan, Shun Xiong, X. U. E. Zhou, Changjin Liu, and X. U. N. Min. 2020. "Potential biochemical markers to identify severe cases among COVID-19 patients." *medRxiv*:2020.03.19.20034447. doi: 10.1101/2020.03.19.20034447.
- Xu, Hao, Liang Zhong, Jiabin Deng, Jiakuan Peng, Hongxia Dan, Xin Zeng, Taiwan Li, and Qianming Chen. 2020. "High expression of ACE2 receptor of 2019-nCoV on the epithelial cells of oral mucosa." *International Journal of Oral Science* 12 (1):8. doi: 10.1038/s41368-020-0074-x.
- Zhang, Yue-miao, and Hong Zhang. 2020. "Genetic Roadmap for Kidney Involvement of Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2 (SARS-CoV-2) Infection." *Clinical Journal of the American Society of Nephrology*:CJN.04370420. doi: 10.2215/CJN.04370420.
- zhou, Haifeng, Zili Zhang, Heng Fan, Junyi Li, Mingyue Li, Yalan Dong, Weina Guo, Lan Lin, Zhenyu Kang, Ting Yu, Chunxia Tian, Yang Gui, Renjie Qin, Haijun Wang, ShanShan Luo, and Desheng Hu. 2020. "Urinalysis, but not blood biochemistry, detects the early renal-impairment in patients with COVID-19." *medRxiv*:2020.04.03.20051722. doi: 10.1101/2020.04.03.20051722.
- Zou, Xin, Ke Chen, Jiawei Zou, Peiyi Han, Jie Hao, and Zeguang Han. 2020. "Single-cell RNA-seq data analysis on the receptor ACE2 expression reveals the potential risk of different human organs vulnerable to 2019-nCoV infection." *Frontiers of Medicine* 14 (2):185-192. doi: 10.1007/s11684-020-0754-0.

## Anexo 01: Estrategias de búsqueda bibliográfica

### PubMed

(Kidney Diseases[Mesh] OR Kidney Disease\*[tiab] OR Kidney Failure, Chronic[Mesh] OR Kidney Failure[tiab] OR Renal Failure[tiab] OR Renal Disease\*[tiab] OR Kidney[tiab] OR Renal[tiab] OR Nephron\* [tiab] OR Glomerul\*[tiab]) AND ("Wuhan seafood market pneumonia virus"[tiab] OR "Wuhan coronavirus"[tiab] OR "COVID-19 drug treatment"[Supplementary Concept] OR "spike glycoprotein, COVID-19 virus"[Supplementary Concept] OR "severe acute respiratory syndrome coronavirus 2"[Supplementary Concept] OR "COVID-19"[Supplementary Concept] OR "COVID-19"[tiab] OR COVID19[tiab] OR "2019-nCoV"[tiab] OR "SARS-CoV-2"[tiab] OR "SARS-CoV2"[tiab] OR "2019 novel coronavirus"[tiab] OR "coronavirus disease 2019"[tiab] OR "coronavirus disease-19"[tiab] OR (pneumonia[tiab] AND Wuhan[tiab] AND 2019[tiab]) OR (coronavirus[tiab] AND 2019[tiab]))

### medRxiv y BioRxiv

(COVID-19 OR SARS-COV-2) AND (renal OR kidney)