

Mecanismos patogénicos de infección por SARS-CoV-2 y enfermedad renal: una perspectiva clínico-molecular

Pathogenic mechanisms of SARS-CoV-2 infection and kidney disease: a clinical and molecular perspective

<https://doi.org/10.23938/ASSN.0973>

W. Torres¹, V. Morillo¹, A. Manzano¹, M.K. Suarez¹, H. Parra¹, V. Lameda¹, M. Nava¹, L. D'Marco², M.J. Puchades², O. Medina³, X.E. Guerra-Torres⁴, V. Bermúdez^{1,5}

RESUMEN

La infección por SARS-CoV-2 se ha convertido en un problema mundial de salud pública. Su presentación clínica es variada, desde benigna hasta un síndrome de distrés respiratorio agudo, afectación sistémica y fallo multiorgánico. La severidad del cuadro clínico depende de factores biológicos del virus y del huésped y de comorbilidades como la enfermedad renal. Además, la interacción entre el virus, la enzima convertidora de angiotensina 2 y la respuesta inmunológica exacerbada podría conducir al desarrollo de lesión renal aguda. Sin embargo, las implicaciones de la infección por SARS-CoV-2 sobre las células renales, las repercusiones pronósticas en los pacientes con enfermedad renal crónica y su efecto a largo plazo sobre la función renal no están del todo claras. El objetivo es revisar el papel del SARS-CoV-2 en la enfermedad renal aguda y crónica, y sus posibles mecanismos patogénicos en la afectación renal.

Palabras clave. SARS-CoV-2. COVID-19. Enzima convertidora de angiotensina 2. Enfermedad renal crónica. Lesión renal aguda.

ABSTRACT

The SARS-CoV-2 infection has become as a worldwide public health emergency. It exhibits a variety of clinical presentations, ranging from benign to acute respiratory distress syndrome, systemic involvement, and multiorgan failure. The severity of the clinical picture depends on host and virus biological features and the presence of comorbidities such as chronic kidney disease. In addition, the interaction between the virus, angiotensin-converting enzyme 2, and the exacerbated immune response could lead to the development of acute kidney injury. However, the implications of SARS-CoV-2 infection on renal cells, the prognosis of patients with chronic kidney disease, and the long-term behavior of renal function are not entirely understood. This review aims to explore the role of SARS-CoV-2 in acute and chronic kidney disease and the possible pathogenic mechanisms of renal involvement.

Keywords. SARS-CoV-2. COVID-19. Angiotensin-converting enzyme 2. Chronic kidney disease. Acute kidney injury.

An. Sist. Sanit. Navar. 2021; 44 (3): 445-456

1. Centro de Investigaciones Endocrino-Metabólicas "Dr. Félix Gómez". Escuela de Medicina. Universidad del Zulia. Maracaibo.
2. Departamento de Nefrología. Hospital Clínico Universitario. INCLIVA. Valencia.
3. Facultad de Ciencias Sociales y Jurídicas. Universidad Simón Bolívar. Cúcuta.
4. Sección de Nefrología. Hospital Universitario Príncipe de Asturias. Alcalá de Henares. Madrid.
5. Facultad de Ciencias de la Salud. Universidad Simón Bolívar. Barranquilla.

Correspondencia:

Xavier E. Guerra-Torres
Hospital Universitario Príncipe de Asturias
Carretera de Alcalá Meco s/n
28805 Alcalá de Henares (Madrid)
E-mail: xguerrat@gmail.com

Recibido: 26/10/2020
Revisado: 14/12/2020
Aceptado: 26/03/2021

INTRODUCCIÓN

En diciembre de 2019, en Wuhan (China) surgió un brote de neumonía ocasionado por un nuevo coronavirus, inicialmente llamado por la Organización Mundial de la Salud (OMS) *2019-novel coronavirus* (2019-nCoV). Posteriormente, pasó a conocerse como coronavirus de tipo 2 causante del síndrome respiratorio agudo severo (SARS-CoV-2), productor de la enfermedad por coronavirus 2019 (COVID-19)¹. Actualmente, está considerada un problema de salud pública global, por su rápida diseminación y sus implicaciones económicas, políticas y socio-culturales. Por este motivo, y con más de 90.000.000 de casos y 1.900.000 muertes en 191 países, fue declarada pandemia por la OMS en marzo de 2020².

Aunque se ha descrito el tropismo renal del SARS-CoV-2³, su papel en la instauración de la lesión renal aguda (LRA) o el impacto en la enfermedad renal crónica (ERC), especialmente en pacientes de edad avanzada, con otras comorbilidades o inmunosupresión subyacente⁴, no está completamente dilucidado^{5,6}.

Por ello, el objetivo de esta revisión es proporcionar una visión global sobre el rol del SARS-CoV-2 en la enfermedad renal aguda y crónica, y sus posibles mecanismos patogénicos en la afectación renal.

SARS-COV-2: UN NUEVO MIEMBRO DE LA FAMILIA *Coronaviridae*

Origen y estructura del genoma

Los primeros casos de COVID-19 fueron detectados en personas expuestas a un mercado de mariscos de Wuhan, provincia de Hubei, China, con síntomas de neumonía atípica⁷. Estudios posteriores sugirieron que los murciélagos (*Rhinolophus affinis*) podían ser el reservorio del SARS-CoV-2, ya que la secuenciación completa del genoma arrojó una similitud del 96% con los genomas del Bat-CoV y Bat-CoV RaTG13^{8,9}. Además, los resultados de alineación de secuencias de proteínas y los análisis filogenéticos han planteado la posibilidad de

hospedadores intermediarios alternativos como tortugas y pangolines^{10,11}.

El SARS-CoV-2 pertenece a la familia *Coronaviridae* y al género *betacoronavirus*, y tiene una similitud con el SARS-CoV y el MERS-CoV de hasta un 79% y 50%, respectivamente^{12,13}. Estructuralmente, es un virus esférico, de ARN monocatenario, con una longitud que varía entre 26-32 kbs y un diámetro de 50-200 nm⁸. La transcripción de proteínas no estructurales, responsables del mantenimiento del genoma y la replicación viral, depende de los dos tercios próximos al extremo 5' terminal del genoma del virus, que contienen dos marcos de lectura abiertos, ORF1 y ORF2. Las proteínas estructurales situadas en la membrana del virus, como la proteína de membrana (proteína M), de envoltura (proteína E), la nucleocápside (proteína N) y la proteína espiga (proteína S) se codifican en los marcos de lectura del tercio próximo al extremo 3' ¹⁴.

La proteína S, un poliglucopéptido de fusión viral de clase I, es escindida por la proteasa similar a la furina del huésped en dos dominios funcionales, S1 y S2¹³. La subunidad S1 contiene un dominio de unión al receptor de la célula huésped, mientras que la subunidad S2 se encarga de la fusión del virus a las membranas celulares¹⁵. La región del dominio de unión al receptor contiene un residuo de glutamina (Gln-394) que es reconocido por el residuo crítico de lisina (Lys-31) del receptor de la enzima convertidora de angiotensina 2 (ACE2) y que permite el ingreso del virus al interior celular¹⁶.

MECANISMOS PATOGENICOS DE SARS-COV-2

Mecanismo de infección y replicación viral

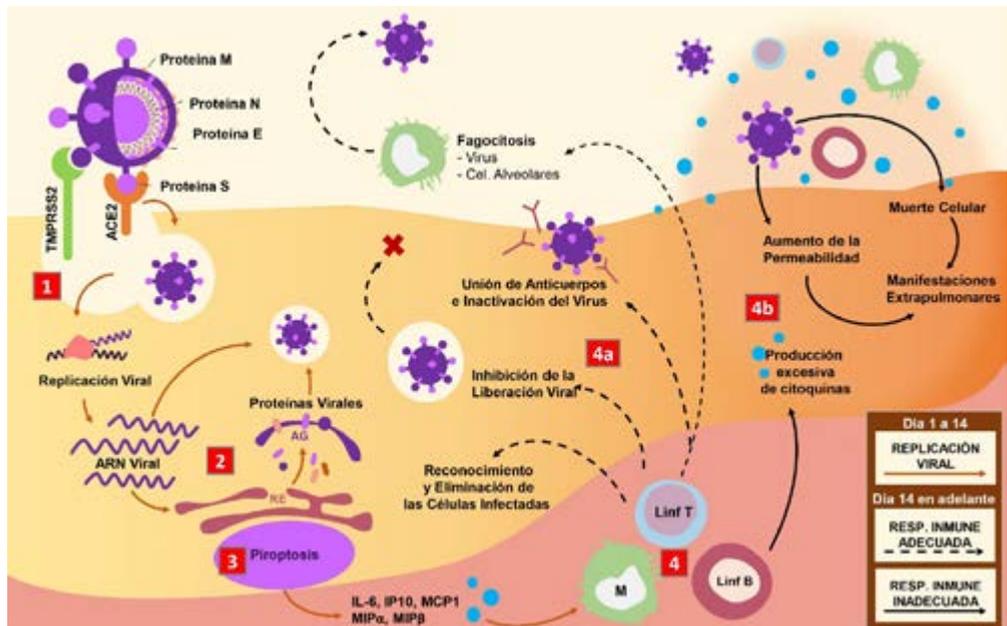
Una vez que el SARS-CoV-2 alcanza el organismo, inicia la replicación viral primaria en la mucosa epitelial del tracto respiratorio superior. A partir de allí, es capaz de invadir a las células epiteliales bronquiales y alveolares, macrófagos pulmonares, el en-

dotelio vascular, la mucosa gastrointestinal y otros órganos¹⁷ a través de la interacción proteína S/ACE2. Así, a partir de los días 8-10 del inicio de la infección pueden aparecer los síntomas asociados al síndrome de distrés respiratorio agudo (SDRA) y la clínica extrapulmonar¹⁸⁻²⁰.

La estructura de la región S1 de la proteína S del SARS-CoV-2 está compuesta por dos dominios independientes: el dominio N-Terminal (NTD) y el C-terminal (C-Domain). La invasión celular se produce mediante la interacción entre los residuos peptídicos A475-S19, N487-Q24, E484-K31 y Y453-H34 del C-Domain y el receptor para ACE2 mediante fuertes enlaces polares^{21,22}.

Tras formación del complejo proteína S/ACE2, la serina-proteasa transmembrana-2 (TMPRSS2) y la Catepsina L y B de las células endoteliales ceban la proteína S para luego ser escindida en el sitio de unión transmembrana por proteasas similar a la furina²³ y permitir su entrada en el interior de la célula (Fig. 1).

Una vez dentro de la célula huésped, el SARS-CoV-2 pierde su envoltura, su genoma se libera en el citoplasma y se inicia la replicación del ARN viral por acción de una ARN polimerasa dependiente de ARN (RdRp)²⁴. Una vez obtenidas las copias positivas, la proteasa Mpro da lugar a un gran número de proteínas víricas²⁵.



ACE2: enzima convertidora de angiotensina 2; TMPRSS2: proteasas de serina transmembrana 2; ARN: ácido ribonucleico; RdRp: ARN polimerasa dependiente de ARN; Mpro: proteasa principal viral; AG: aparato de Golgi; RE: retículo endoplasmático; IL-6: interleucina 6; IP-10: proteína 10 inducida por interferón gamma; MCP1: proteína quimiotáctica de monocitos 1; MIPα: proteína inflamatoria de macrófagos α; MIPβ: proteína inflamatoria de macrófagos β; M: monocitos/macrófagos; Linf: linfocitos; NAb: anticuerpos neutralizadores; SDRA: síndrome de distrés respiratorio agudo

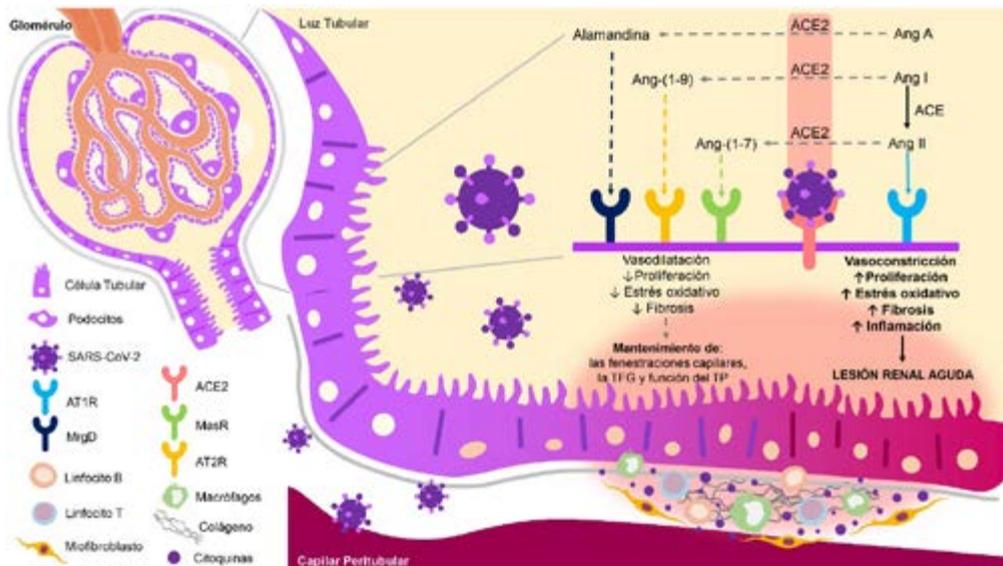
Figura 1. Mecanismo patogénico del SARS-CoV-2. **1.** El complejo proteína S/ACE2/TMPRSS2 activa una vía de señalización que facilita la entrada del virus. **2.** El ARN viral es liberado en el citoplasma y se inicia la replicación viral mediada por RdRp. La proteasa viral Mpro da lugar a un gran número de proteínas víricas. **3.** La replicación viral desencadena el proceso de piroptosis, liberación de citoquinas y quimiocinas proinflamatorias, lo cual permite la atracción de monocitos y linfocitos T y B. **4.** La respuesta secundaria ocurre de manera adecuada (**4a**) con inactivación de virus mediada por NAB, reconocimiento y fagocitosis de las células infectadas, o de manera inadecuada (**4b**): se establece una tormenta de citoquinas, SDRA y aparición de manifestaciones extrapulmonares.

Implicaciones del complejo proteína S/ACE2

En condiciones normales, la ACE2 hidroliza la Angiotensina (Ang) II en Ang-(1-7) y la Ang I en Ang-(1-9). Además, a partir de la hidrólisis de la Ang A (producto de la descarboxilación de la Ang II), o la descarboxilación del residuo de aspartato de la Ang-(1-7), se genera Alamandina. Estos productos antagonizan las acciones nocivas de la Ang II, produciendo vasodilatación y un estado antitrombótico, antiinflamatorio, antifibrótico y antiproliferativo²⁶. Por ello, se propone que durante la infección por SARS-CoV-2 el complejo proteína S/ACE2 disminuye la actividad de la ACE2, promoviendo un estado proinflamatorio, protrombótico y profibrótico en el individuo^{27,28} (Fig. 2).

Mecanismos de respuesta inflamatoria

Las manifestaciones pulmonares y extra-pulmonares de la COVID-19 se deben tanto a un efecto directo del virus como a un efecto indirecto del síndrome de liberación de citoquinas o *tormenta de citoquinas*²⁹. Durante la respuesta inflamatoria primaria, previa a la aparición de anticuerpos neutralizadores (NAb)³⁰ se puede producir una muerte celular programada altamente inflamatoria conocida como piroptosis³¹. Esta viene mediada por la escisión del segmento N-terminal de la gasdermina D (GSDMD), un regulador de la proliferación celular³². Secundariamente, se inicia una importante liberación de citoquinas proinflamatorias, patrones moleculares asociados a patógenos (PAMPs) y patrones moleculares asociados a daño (DAMPs)^{28,30-32}.



ACE2: enzima convertidora de angiotensina 2; SRA: sistema renina-angiotensina; Ang: angiotensina; TFG: tasa de filtrado glomerular; TP: túbulo proximal; AT1R y AT2R: receptor de angiotensina tipo 1 y 2; MasR: receptor Mas; MrgD: miembro D del receptor acoplado a proteína G asociado a Mas.

Figura 2. Daño Renal Directo por SARS-CoV-2: Rol de la ACE2. En el riñón, la ACE2 se expresa en los podocitos y en la zona apical del borde en cepillo de las células de los túbulos proximales. Al invadir dichas células, el SARS-CoV-2 promueve el daño renal al favorecer una disminución en la expresión de la ACE2 y un aumento en la actividad del SRA, generando vasoconstricción, secreción de citoquinas y factores de crecimiento, infiltración intersticial de células inflamatorias, acumulación de matriz extracelular y fibrosis.

Las citoquinas proinflamatorias involucradas en este fenómeno son el factor necrosis tumoral alfa (TNF- α), la interleucina 1 beta (IL-1 β) y la interleucina 6 (IL-6)³³⁻³⁵. Esta última, ha recibido mucha atención desde el inicio de la pandemia por su potencial terapéutico. La IL-6 está asociada al desarrollo del SDRA e hiperinflamación³³, mediante la formación de un complejo entre el receptor de IL-6 unido a membrana (mIL-6R) y la glucoproteína 130 (gp130), que da inicio a la cascada de señalización JAKs/STAT3 y a la activación de las células del sistema inmune innato (neutrófilos, macrófagos y células NK) y adquirido (linfocitos B y T). A su vez, se puede unir a la forma soluble de su receptor (sIL-6R), formando un complejo con un dímero de gp130, que activa la secreción del factor de crecimiento vascular endotelial (VEGF), proteína quimiotáctica de monocitos 1 (MCP-1) e interleucina 8, además de reducir la expresión de la cadherinas epiteliales de las células endoteliales. Estas señales promueven la permeabilidad vascular, el edema intersticial, la pérdida del tono vascular y la disfunción pulmonar^{28,33-37}.

La respuesta inflamatoria secundaria se produce a través de la activación de receptores de tipo Toll (TLR7 y TLR8) ubicados en las células epiteliales y macrófagos alveolares. Estos receptores son estimulados por PAMPs, que incluyen fragmentos de ARN viral; y DAMPs, que incluyen partículas de ATP, ADN, oligómeros de la proteína tipo *speck* asociada a apoptosis (ASC), proteínas de alta movilidad del grupo 1 (HMGB1) y factores de coagulación^{32,34,36}. Las proteínas reclutadas en este proceso inducen cascadas de señalización que concluyen con la activación del factor regulador de interferon (IRF), el factor nuclear kappa beta (NF- κ B) y la proteína activadora 1 (AP-1), que transcriben interferones (IF) antivirales tipo I y III, y quimioquinas –como la monoquina inducida por IF gamma (MIG), la proteína 10 inducida por IF gamma (IP-10), y MCP-1–. Este estímulo quimiotáctico atrae a células (tales como macrófagos, células dendríticas y linfocitos B) que presentan antígenos virales a linfocitos T, guiados por una respuesta polarizada T helper 1 (Th1),

que amplifica la secreción de citoquinas proinflamatorias como IL-1 β , IL-6, TNF- α y el antagonista del receptor de interleucina 1 (IL1RA), empeorando el estado hiperinflamatorio^{34,36}.

LESIÓN RENAL AGUDA Y COVID-19

La evidencia disponible muestra que la COVID-19 (Tabla 1) puede afectar los tres compartimientos renales (vascular, glomerular y tubular)^{6,20,38-43}. Se ha encontrado que tanto la citotoxicidad del virus, a través de la interacción entre el SARS-CoV-2 y la ACE2, como el estado hiperinflamatorio están asociados al empeoramiento del pronóstico renal. La vasodilatación sistémica y la elevación de la presión arterial pulmonar a consecuencia de los mediadores proinflamatorios y el SDRA pueden producir un incremento de la presión torácica e intraabdominal, hipoxemia, hipercapnia y acidosis. Todo ello puede reducir el flujo sanguíneo y promover la pérdida de la respuesta vasodilatadora renal, aumentando el consumo de oxígeno en el túbulo renal proximal y disminuir la diuresis^{18,44}.

Papel de la ACE2 renal

La expresión de gen de la ACE2 es hasta 100 veces mayor en el riñón que en el pulmón, lo cual puede explicar el daño renal presente en los pacientes con COVID-19⁴⁵. Específicamente, la expresión de esta enzima es más elevada en la zona apical del borde en cepillo de las células del túbulo proximal y, en menor medida, en los podocitos, donde también se ha reportado la expresión del gen de la TMPRSS2, pero no en las células endoteliales ni mesangiales del glomérulo^{45,46}. Asimismo, estudios anatomopatológicos han permitido identificar la presencia de antígenos del SARS-CoV-2 en lesiones difusas de los túbulos proximales, con pérdida del ribete en cepillo, presencia de vacuolas citoplasmáticas, oclusión de la luz microvascular –principalmente por eritrocitos– y otros cambios vasculares y glomerulares, lo que sugiere que el SARS-

Tabla 1. Evidencia epidemiológica de la lesión renal aguda en pacientes con COVID-19

Autor Población	Diseño	N	Resultados		
			Prevalencia (%)	TRS (%)	Mortalidad (%)
Rubin y col ³⁸ Burdeos, Francia	Prospectivo	71	80	18	21
Hirsch y col ⁴³ Nueva York, EEUU	Retrospectivo	5.449	33,6	14,3	35
Chan y col ³⁹ Nueva York, EEUU	Retrospectivo	3.993	46	19	50
Xiao y col ⁴⁰ Wuhan, China	Retrospectivo	287	25,8	ND	4,2
Cheng y col ²⁰ Wuhan, China	Retrospectivo	701	5,1	ND	33,7
Li y col ⁴¹ Wuhan, China	Retrospectivo	193	28	4	17
Wang y col ⁶ Wuhan, China	Retrospectivo	138	3,6	1,5	4,3
Xu y col ⁴² Wuhan, China	Retrospectivo	355	15,8	ND	33,9

TRS: tratamiento renal sustitutivo; ND: no disponible.

CoV-2 es capaz de infectar estas células e inducir de forma directa una LRA^{46,47}.

La invasión de las células renales y la interacción del SARS-CoV-2 con su receptor promueve un desbalance de la actividad ACE/ACE2 que puede ser causa de daño renal como consecuencia del predominio de los efectos deletéreos de la Ang II sobre la vasculatura renal, el descenso en la tasa de filtrado glomerular y la disfunción túbular proximal^{28,48,49}. El daño celular promueve la secreción de más citoquinas proinflamatorias y factores de crecimiento, infiltración intersticial de células inflamatorias y acumulación de matriz extracelular, lo que causa atrofia tubular y fibrosis intersticial (Fig. 2)⁵⁰.

Aunque los resultados son controvertidos, la evidencia preclínica sugiere que la pérdida de la actividad de la ACE2 podría conferir protección contra la infección por coronavirus. No obstante, el bloqueo de la ACE2 pareciera aumentar su expresión y podría contribuir en la hiperactivación del sistema renina-angiotensina (SRA) y la exacerbación de la respuesta inflamatoria,

empeorando así el curso de la enfermedad^{28,51-53}. A pesar de esto, no hay evidencia sobre los efectos deletéreos del uso de fármacos que bloquean el SRA en los pacientes con COVID-19, por lo que su impacto debe ser estudiado con mayor profundidad⁵⁴.

Tormenta de citoquinas y LRA

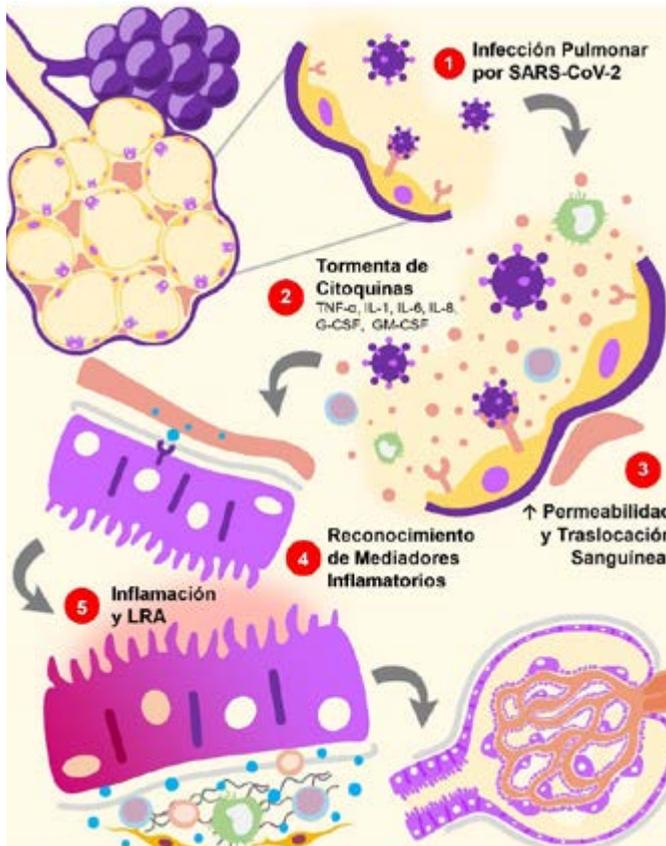
En un intento de comprender los patrones de respuesta inmune ante la infección por SARS-CoV-2, Mathew y col⁵⁵ identificaron tres inmunotipos diferentes: 1) un grupo de individuos presentaban una robusta activación y proliferación de las células T CD4+, en ausencia relativa de células T helper foliculares (Tfh), junto a la marcada activación y agotamiento de las células T CD8+, y presencia de plasmoblastos (PB) T-bet+; 2) un segundo grupo con subpoblaciones de células T CD8+ efectoras más tradicionales, una respuesta menos robusta de las células T CD4+ y proliferación de PB y células B de memoria; y 3) un último inmunotipo caracterizado por ausencia de respuesta linfocítica,

que sugiere un fallo de activación inmune, relacionando al inmunitipo I con una forma más severa de la enfermedad.

Asimismo, en pacientes hospitalizados con COVID-19, se ha observado un estímulo prolongado de las células T CD4+, CD8+ y PB a causa de un defecto en la regulación a la baja de su respuesta inmune. Esto podría resultar en el desarrollo de la hiperinflamación característica de la tormenta de citoquinas, capaz de generar rdbomiolisis y daño multiorgánico (Fig. 3)⁵⁵. Es más, se ha correlacionado la magnitud de este proceso con la severidad de la enfermedad, donde los niveles de proteína C reactiva, TNF- α , IL-6, ferritina y creatina-fosfoquinasa al momento de la hospitalización han demostrado ser significativamente más elevados en los pacientes que no han sobrevivido al curso de la enfermedad^{48,56}.

Estos mediadores inflamatorios pueden contribuir al desarrollo de LRA al interactuar con las células inmunes y no inmunes, causando daño tubular y endotelial (endotelitis). Tal es el caso del TNF- α que, al actuar sobre su receptor (TNFR1), es capaz de generar: 1) apoptosis de las células tubulares; 2) pérdida de las fenestraciones glomerulares al disminuir la expresión del VEGF y de su receptor (sFlt-1) en podocitos y células endoteliales; 3) degradación de la capa superficial endotelial, al aumentar la expresión de la heparinasa glomerular; 4) e infiltración de neutrófilos en el parénquima renal⁵⁷ que, a su vez, puede ser promovida por la acción de la IL-6 y la IL-1 β ⁵⁸.

Asimismo, los diferentes PAMPs y DAMPs ejercen efectos nocivos en los túbulos renales, mientras que las alteraciones vasculares generan focos de hipoperfusión



LRA: lesión renal aguda; IL: interleucina; TNF- α : factor de necrosis tubular alfa; PRR: receptor de reconocimiento de patrones; G-CSF: factor estimulante de colonias de granulocitos; GM-CSF: factor estimulante de colonias de granulocitos y macrófagos.

Figura 3. Daño Renal Indirecto por SARS-CoV-2: Inflamación Sistémica. 1. La infección por SARS-CoV-2 es capaz de generar una respuesta excesiva de las células T efectoras y producción aberrante de citoquinas proinflamatorias. 2. Este fenómeno es conocido como tormenta de citoquinas, proceso implicado en los procesos de coagulación, adhesión y permeabilidad vascular. 3. Una vez en la circulación sistémica, las citoquinas proinflamatorias pueden generar disfunción multiorgánica. 4. A nivel renal, los mediadores inflamatorios interactúan con los PRR presentes en las células inmunes y no inmunes. 5. Esto favorece un estado proinflamatorio y ejerce efectos deletéreos en las células de los túbulos renales.

e hipoxia que amplifican el proceso inflamatorio y causan mayor estrés oxidativo. Todo esto conlleva al desarrollo de LRA que puede agravar el daño presente en los pulmones y otros órganos, e incluso desencadenar la muerte⁴⁸.

Activación del complemento y LRA

La activación inadecuada del sistema de complemento es capaz de generar un estado proinflamatorio crónico local y/o sistémico, muerte celular y daño multiorgánico en pacientes con COVID-19⁵⁹. Según los datos disponibles, los residuos de aminoácidos (115-123) presentes en el dominio N-terminal de la proteína N del SARS-CoV-2, interactúan con la región C-terminal CCP1-CCP2-SP de la serina proteasa-2 asociada a la proteína de unión a manosa (MASP-2), dando inicio a una activación descontrolada de la vía del complemento activada por lectina, caracterizada por un aumento de la escisión de C4 y deposición del complemento en diferentes órganos^{59,60}.

En el tejido renal, se ha observado la presencia de proteína N en las células tubulares, mas no en las glomerulares, y partículas citoplasmáticas similares a virus de aproximadamente 80-160 nm aportando evidencia de la capacidad de SARS-CoV-2 de producir un efecto citotóxico directo, además de a la respuesta inmune desencadenada a nivel local, al favorecer la infiltración tubulointersticial de macrófagos y una marcada acumulación del complejo de ataque a la membrana (también conocido como C5b-9) a nivel tubular, glomerular y vascular, lo que podría desencadenar necrosis tubular y LRA^{59,60}.

Trombosis y LRA

Ante la infección por SARS-CoV-2 se genera un ambiente protrombótico, principalmente en pacientes gravemente enfermos, caracterizado por el desarrollo de eventos trombóticos venosos o arteriales. En este contexto, se ha descrito un estado de hipercoagulabilidad, lesión endotelial y

estasis vascular como consecuencia de la interacción de la respuesta inmune innata con los diferentes elementos de la cascada de coagulación^{61,62}.

La lesión endotelial puede estar mediada por citotoxicidad directa del SARS-CoV-2 sobre el endotelio vascular renal, o por lesión secundaria a la respuesta inflamatoria. Esta última se produce por activación de macrófagos y neutrófilos, formación de especies reactivas de oxígeno, disfunción endotelial, vasoconstricción e isquemia. Este ambiente protrombótico puede alterar el flujo de los vasos renales, así como promover la formación de trombos de fibrina a nivel glomerular, arteriolar y de los capilares peritubulares, contribuyendo al desarrollo de LRA^{45,48,63,64}. A esto se suma una elevación en los niveles del factor de vonWillebrand, activación plaquetaria y del complemento, inhibición de la fibrinólisis y la producción de trampas extracelulares de neutrófilos (NET), que favorecerían la formación de microtrombos^{64,65}.

ENFERMEDAD RENAL CRÓNICA Y COVID-19

Los pacientes con ERC previa pueden desarrollar un empeoramiento de la función renal o una lesión renal secundaria a la infección por SARS-CoV-2. Estos pacientes, ya sean dependientes o no de terapia renal sustitutiva (trasplante renal o diálisis) asocian una mayor mortalidad^{1,20,66}.

A nivel tubular, se ha descrito una afectación proximal, o síndrome de Fanconi, que con frecuencia evoluciona hacia una LRA con un patrón de lesión tubulointersticial. Además, la LRA podría no resolverse, conduciendo a una insuficiencia renal crónica secundaria^{57,68}.

En el compartimento glomerular, la hiperinflamación y la endotelitis pueden condicionar una microangiopatía trombótica. Incluso se ha descrito glomerulopatía colapsante en portadores de polimorfismos de la apolipoproteína-L1. En estos casos, el SARS-CoV-2 podría activar la vía del interferón-quimiocina CXCL9, causando una interrupción de la autofagia y la homeostasis

mitocondrial, una linfocitosis hemofagocítica y, finalmente, la muerte de las células glomerulares⁶⁷⁻⁶⁹.

Además, se ha señalado la presencia de hiponatremia asociada a secreción inadecuada de vasopresina, así como un síndrome cardiorrenal secundario a la hipoxemia y la hiperinflamación^{67,68}. Pese a ello, un grupo de pacientes en diálisis presentó un curso más benigno⁷⁰, probablemente debido a una respuesta inmune crónicamente disminuida (reducción en los niveles de linfocitos T colaboradores y citotóxicos, células NK y niveles bajos de citoquinas proinflamatorias), lo que podría favorecer el pronóstico⁷⁰.

En conclusión, la evidencia disponible sostiene la hipótesis sobre el rol del SARS-CoV-2 en el desarrollo de nefropatía aguda o crónica; así como un aumento en la mortalidad. Esto podría deberse a la citotoxicidad directa del virus o a la tormenta de citoquinas durante la respuesta inmune. En contraste, algunos casos de ERC, en diálisis y no en diálisis, presentan un curso más benigno, probablemente por una menor respuesta inflamatoria. Es por ello que son necesarios más estudios preclínicos y clínicos que permitan conocer el verdadero impacto de la COVID-19 y sus implicaciones a largo plazo en el pronóstico renal, así como dilucidar el rol de comorbilidades frecuentes en los individuos con ERC, como la anemia o la enfermedad óseo-mineral.

BIBLIOGRAFÍA

1. 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* 2020; 382: 1708-1720.
2. World Health Organization. Coronavirus disease (COVID-19) Weekly Epidemiological Update and Weekly Operational Update. Coronavirus Disease (COVID-19) Situation Reports 2020 [consultado 07-07-2020]. <https://www.who.int/emergencies/diseases/novel-coronavirus-2019/situation-reports>
3. BRAUN F, LÜTGEHETMANN M, PFEFFERLE S, WONG MN, CARSTEN A, LINDENMEYER MT et al. SARS-CoV-2 renal tropism associates with acute kidney injury. *Lancet* 2020; 396: 597-598. [https://doi.org/10.1016/s0140-6736\(20\)31759-1](https://doi.org/10.1016/s0140-6736(20)31759-1)
4. NAICKER S, YANG C-W, HWANG S-J, LIU B-C, CHEN J-H, JHA V. The novel coronavirus 2019 epidemic and kidneys. *Kidney Int* 2020; 97: 824-828. <https://doi.org/10.1016/j.kint.2020.03.001>
5. HUANG C, WANG Y, LI X, REN L, ZHAO J, HU Y et al. Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China. *Lancet Lond Engl* 2020; 395: 497-506. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)30183-5](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)30183-5)
6. WANG D, HU B, HU C, ZHU F, LIU X, ZHANG J et al. Clinical characteristics of 138 hospitalized patients with 2019 novel coronavirus-infected pneumonia in Wuhan, China. *JAMA* 2020; 323: 1061-1069. <https://doi.org/10.1001/jama.2020.1585>
7. GUO Y-R, CAO Q-D, HONG Z-S, TAN Y-Y, CHEN S-D, JIN H-J et al. The origin, transmission and clinical therapies on coronavirus disease 2019 (COVID-19) outbreak – an update on the status. *Mil Med Res* 2020; 7: 11. <https://doi.org/10.1186/s40779-020-00240-0>
8. XU X, CHEN P, WANG J, FENG J, ZHOU H, LI X et al. Evolution of the novel coronavirus from the ongoing Wuhan outbreak and modeling of its spike protein for risk of human transmission. *Sci China Life Sci* 2020; 63: 457-460. <https://doi.org/10.1007/s11427-020-1637-5>
9. PARASKEVIS D, KOSTAKI EG, MAGIORKINIS G, PANAYIOTAKOPOULOS G, SOURVINOS G, TSIODRAS S. Full-genome evolutionary analysis of the novel coronavirus (2019-nCoV) rejects the hypothesis of emergence as a result of a recent recombination event. *Infect Genet Evol J Mol Epidemiol Evol Genet Infect Dis* 2020; 79: 104212. <https://doi.org/10.1101/2020.01.26.920249>
10. LIU Z, XIAO X, WEI X, LI J, YANG J, TAN H et al. Composition and divergence of coronavirus spike proteins and host ACE2 receptors predict potential intermediate hosts of SARS-CoV-2. *J Med Virol* 2020; 92: 595-601. <https://doi.org/10.1002/jmv.25726>
11. FORSTER P, FORSTER L, RENFREW C, FORSTER M. Phylogenetic network analysis of SARS-CoV-2 genomes. *Proc Natl Acad Sci* 2020; 117: 9241-9243. <https://doi.org/10.1073/pnas.2004999117>
12. LU R, ZHAO X, LI J, NIU P, YANG B, WU H et al. Genomic characterisation and epidemiology of 2019 novel coronavirus: implications for virus origins and receptor binding. *Lancet Lond Engl* 2020; 395: 565-574. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)30251-8](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)30251-8)
13. RABAAN AA, AL-AHMED SH, HAQUE S, SAH R, TIWARI R, MALIK YS et al. SARS-CoV-2, SARS-CoV, and MERS-COV: A comparative overview. *Infez Med*. 2020; 28: 174-184.
14. MALIK YS, SIRCAR S, BHAT S, SHARUN K, DHAMA K, DADAR M et al. Emerging novel coronavirus

- (2019-nCoV)-current scenario, evolutionary perspective based on genome analysis and recent developments. *Vet Q* 2020; 40: 68-76. <https://doi.org/10.1080/01652176.2020.1727993>
15. TORTORICI MA, VEESLER D. Structural insights into coronavirus entry. *Adv Virus Res* 2019; 105: 93-116. <https://doi.org/10.1016/bs.aivir.2019.08.002>
 16. SHEREEN MA, KHAN S, KAZMI A, BASHIR N, SIDDIQUE R. COVID-19 infection: Origin, transmission, and characteristics of human coronaviruses. *J Adv Res* 2020; 24: 91-98. <https://doi.org/10.1016/j.jare.2020.03.005>
 17. WÖLFEL R, CORMAN VM, GUGGEMOS W, SEILMAIER M, ZANGE S, MÜLLER MA et al. Virological assessment of hospitalized patients with COVID-2019. *Nature* 2020; 581: 465-469. <https://doi.org/10.1038/s41586-020-2196-x>
 18. GUPTA A, MADHAVAN MV, SEHGAL K, NAIR N, MAHAJAN S, SEHRAWAT TS et al. Extrapulmonary manifestations of COVID-19. *Nat Med* 2020; 26: 1017-1032. <https://doi.org/10.1038/s41591-020-0968-3>
 19. WIERSINGA WJ, RHODES A, CHENG AC, PEACOCK SJ, PRESCOTT HC. Pathophysiology, transmission, diagnosis, and treatment of coronavirus disease 2019 (COVID-19): A review. *JAMA* 2020; 324: 782-793. <https://doi.org/10.1001/jama.2020.12839>
 20. CHENG Y, LUO R, WANG K, ZHANG M, WANG Z, DONG L et al. Kidney disease is associated with in-hospital death of patients with COVID-19. *Kidney Int* 2020; 97: 829-838. <https://doi.org/10.1016/j.kint.2020.03.005>
 21. Wang Q, ZHANG Y, Wu L, Niu S, Song C, Zhang Z, et al. Structural and functional basis of SARS-CoV-2 entry by using human ACE2. *Cell*. 2020;181: 894-904.e9. <https://doi.org/10.1016/j.cell.2020.03.045>
 22. WRAPP D, WANG N, CORBETT KS, GOLDSMITH JA, HSIEH C-L, ABIONA O et al. Cryo-EM Structure of the 2019-nCoV spike in the prefusion conformation. *Science* 2020; 367: 1260-1263. <https://doi.org/10.1126/science.abb2507>
 23. WALLS AC, PARK Y-J, TORTORICI MA, WALL A, MCGUIRE AT, VEESLER D. Structure, function, and antigenicity of the SARS-CoV-2 spike glycoprotein. *Cell* 2020; 181: 281-292. <https://doi.org/10.1016/j.cell.2020.02.058>
 24. FEHR AR, PERLMAN S. Coronaviruses: an overview of their replication and pathogenesis. *Methods Mol Biol Clifton NJ* 2015; 1282: 1-23. https://doi.org/10.1007/978-1-4939-2438-7_1
 25. LUNG J, LIN Y-S, YANG Y-H, CHOU Y-L, SHU L-H, CHENG Y-C et al. The potential chemical structure of anti-SARS-CoV-2 RNA-dependent RNA polymerase. *J Med Virol* 2020; 92: 693-697. <https://doi.org/10.1002/jmv.25761>
 26. CHOI HS, KIM IJ, KIM CS, MA SK, SCHOLEY JW, KIM SW et al. Angiotensin-[1-7] attenuates kidney injury in experimental Alport syndrome. *Sci Rep* 2020; 10: 4225. <https://doi.org/10.1038/s41598-020-61250-5>
 27. VADUGANATHAN M, VARDENY O, MICHEL T, McMURRAY JJV, PFEFFER MA, SOLOMON SD. Renin-Angiotensin-Aldosterone system inhibitors in patients with Covid-19. *N Engl J Med* 2020; 382: 1653-1659. <https://doi.org/10.1056/nejmsr2005760>
 28. KUBA K, IMAI Y, RAO S, GAO H, GUO F, GUAN B et al. A crucial role of angiotensin converting enzyme 2 (ACE2) in SARS coronavirus-induced lung injury. *Nat Med* 2005; 11: 875-879. <https://doi.org/10.1038/nm1267>
 29. LIN L, LU L, CAO W, LI T. Hypothesis for potential pathogenesis of SARS-CoV-2 infection-a review of immune changes in patients with viral pneumonia. *Emerg Microbes Infect* 2020; 9: 727-732. <https://doi.org/10.1080/22221751.2020.1746199>
 30. FU Y, CHENG Y, WU Y. Understanding SARS-CoV-2-Mediated inflammatory responses: From mechanisms to potential therapeutic tools. *Virchow Arch* 2020; 35: 266-271. <https://doi.org/10.1007/s12250-020-00207-4>
 31. YANG M. Cell Pyroptosis, a potential pathogenic mechanism of 2019-nCoV infection. *SSRN* 2020 [consultado 07-07-2020]. <https://doi.org/10.2139/ssrn.3527420>
 32. SHI J, ZHAO Y, WANG K, SHI X, WANG Y, HUANG H et al. Cleavage of GSDMD by inflammatory caspases determines pyroptotic cell death. *Nature* 2015; 526: 660-665. <https://doi.org/10.1038/nature15514>
 33. GUBERNATOROVA EO, GORSHKOVA EA, POLINOVA AI, DRUTSKAYA MS. IL-6: Relevance for immunopathology of SARS-CoV-2. *Cytokine Growth Factor Rev* 2020; 53: 13-24. <https://doi.org/10.1016/j.cytogfr.2020.05.009>
 34. TAY MZ, POH CM, RÉNIA L, MACARY PA, NG LFP. The trinity of COVID-19: immunity, inflammation and intervention. *Nat Rev Immunol* 2020; 20: 363-374. <https://doi.org/10.1038/s41577-020-0311-8>
 35. HAGA S, YAMAMOTO N, NAKAI-MURAKAMI C, OSAWA Y, TOKUNAGA K, SATA T et al. Modulation of TNF-alpha-converting enzyme by the spike protein of SARS-CoV and ACE2 induces TNF-alpha production and facilitates viral entry. *Proc Natl Acad Sci USA* 2008; 105: 7809-7814. <https://doi.org/10.1073/pnas.0711241105>
 36. GARCÍA LF. Immune Response, Inflammation, and the Clinical Spectrum of COVID-19.

- Front Immunol 2020; 11: 1441. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2020.01441>
37. JOHNSON DE, O'KEEFE RA, GRANDIS JR. Targeting the IL-6/JAK/STAT3 signalling axis in cancer. *Nat Rev Clin Oncol* 2018; 15: 234-248. <https://doi.org/10.1038/nrclinonc.2018.8>
 38. RUBIN S, ORIEUX A, PREVEL R, GARRIC A, BATS M-L, DABERNAT S et al. Characterization of acute kidney injury in critically ill patients with severe coronavirus disease 2019. *Clin Kidney J* 2020; 13: 354-361. <https://doi.org/10.1093/ckj/sfaa099>
 39. CHAN L, CHAUDHARY K, SAHA A, CHAUHAN K, VAID A, ZHAO S et al. AKI in Hospitalized Patients with COVID-19. *J Am Soc Nephrol* 2021; 32: 151-160. <https://doi.org/10.1681/ASN.2020050615>
 40. XIAO G, HU H, WU F, SHA T, HUANG Q, LI H et al. Acute kidney injury in patients hospitalized with COVID-19 in Wuhan, China: A single-center retrospective observational study. *medRxiv* 2020 [consultado 07-07-2020]. <https://doi.org/10.1101/2020.04.06.20055194>
 41. LI Z, WU M, YAO J, GUO J, LIAO X, SONG S et al. Caution on kidney dysfunctions of COVID-19 patients. *medRxiv* 2020 [consultado 07-07-2020]. <https://doi.org/10.1101/2020.02.08.2002121>
 42. XU S, FU L, FEI J, XIANG H-X, XIANG Y, TAN Z-X et al. Acute kidney injury at early stage as a negative prognostic indicator of patients with COVID-19: a hospital-based retrospective analysis. *medRxiv* 2020 [consultado 07-07-2020]. <https://doi.org/10.1101/2020.03.24.20042408>
 43. HIRSCH JS, NG JH, ROSS DW, SHARMA P, SHAH HH, BARNETT RL et al. Acute kidney injury in patients hospitalized with COVID-19. *Kidney Int* 2020; 98: 209-218. <https://doi.org/10.1016/j.kint.2020.05.006>
 44. FANELLI V, FIORENTINO M, CANTALUPPI V, GESUALDO L, STALLONE G, RONCO C et al. Acute kidney injury in SARS-CoV-2 infected patients. *Crit Care Lond Engl* 2020; 24: 155. <https://doi.org/10.1186/s13054-020-02872-z>
 45. PAN X-W, XU D, ZHANG H, ZHOU W, WANG L-H, CUI X-G. Identification of a potential mechanism of acute kidney injury during the COVID-19 outbreak: a study based on single-cell transcriptome analysis. *Intensive Care Med* 2020; 46: 1114-1116. <https://doi.org/10.1007/s00134-020-06026-1>
 46. YE M, WYSOCKI J, WILLIAM J, SOLER MJ, COKIC I, BATLLE D. Glomerular localization and expression of Angiotensin-converting enzyme 2 and Angiotensin-converting enzyme: implications for albuminuria in diabetes. *J Am Soc Nephrol* 2006; 17: 3067-3075. <https://doi.org/10.1681/asn.2006050423>
 46. DIAO B, WANG C, WANG R, FENG Z, TAN Y, WANG H et al. Human kidney is a target for novel severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 (SARS-CoV-2) infection. *medRxiv* 2020 [consultado 07-07-2020]. <https://doi.org/10.1101/2020.03.04.20031120>
 48. IZZEDINE H, JHAVERI KD. Acute kidney injury in patients with COVID-19: an update on the pathophysiology. *Nephrol Dial Transplant* 2021; 36: 224-226. <https://doi.org/10.1093/ndt/gfaa184>
 49. WERION A, BELKHIR L, PERROT M, SCHMIT G, AYDIN S, CHEN Z et al. SARS-CoV-2 causes a specific dysfunction of the kidney proximal tubule. *Kidney Int* 2020; 98: 1296-1307. <https://doi.org/10.1016/j.kint.2020.07.019>
 50. FAN C, LI K, DING Y, LU WL, WANG J. ACE2 expression in kidney and testis may cause kidney and testis damage after 2019-nCoV infection. *medRxiv* 2020. [consultado 07-07-2020]. <https://doi.org/10.1101/2020.02.12.20022418>
 51. TIAN X, LI C, HUANG A, XIA S, LU S, SHI Z et al. Potent binding of 2019 novel coronavirus spike protein by a SARS coronavirus-specific human monoclonal antibody. *Emerg Microbes Infect* 2020; 9: 382-385. <https://doi.org/10.1101/2020.01.28.923011>
 52. ZHANG P, ZHU L, CAI J, LEI F, QIN J-J, XIE J et al. Association of inpatient use of angiotensin-converting enzyme inhibitors and angiotensin ii receptor blockers with mortality among patients with hypertension hospitalized with COVID-19. *Circ Res* 2020; 126: 1671-1681. <https://doi.org/10.1161/CIRCRESAHA.120.317134>
 53. STURROCK BR, MILNE K, CHEVASSUT TJ. The renin-angiotensin system – a therapeutic target in COVID-19? *Clin Med Lond Engl* 2020; 20: 1-4. <https://doi.org/10.7861/clinmed.2020-0146>
 54. DE ABAJO FJ, RODRÍGUEZ-MARTÍN S, LERMA V, MEJÍA-ABRIL G, AGUILAR M, GARCÍA-LUQUE A et al. Use of renin-angiotensin-aldosterone system inhibitors and risk of COVID-19 requiring admission to hospital: a case-population study. *Lancet* 2020; 395: 1705-1714. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)31030-8](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)31030-8)
 55. MATHEW D, GILES JR, BAXTER AE, OLDRIDGE DA, GREENPLATE AR, WU JE et al. Deep immune profiling of COVID-19 patients reveals distinct immunotypes with therapeutic implications. *Science* 2020; 369: eabc8511. <https://doi.org/10.1126/science.abc8511>
 56. LIU F, LI L, XU M, WU J, LUO D, ZHU Y et al. Prognostic value of interleukin-6, C-reactive protein, and procalcitonin in patients with COVID-19. *J Clin Virol* 2020; 127: 104370. <https://doi.org/10.1016/j.jcv.2020.104370>

57. XU C, CHANG A, HACK BK, EADON MT, ALPER SL, CUNNINGHAM PN. TNF-mediated damage to glomerular endothelium is an important determinant of acute kidney injury in sepsis. *Kidney Int* 2014; 85: 72-81. <https://doi.org/10.1038/ki.2013.286>
58. NECHEMIA-ARBELY Y, BARKAN D, PIZOV G, SHRIKI A, ROSE-JOHN S, GALUN E et al. IL-6/IL-6R axis plays a critical role in acute kidney injury. *J Am Soc Nephrol* 2008; 19: 1106-1115. <https://doi.org/10.1681/asn.2007070744>
59. CUGNO M, MERONI PL, GUALTIEROTTI R, GRIFFINI S, GROVETTI E, TORRI A et al. Complement activation in patients with COVID-19: A novel therapeutic target. *J Allergy Clin Immunol* 2020; 146: 215-217. <https://doi.org/10.1016/j.jaci.2020.05.006>
60. MAGRO C, MULVEY JJ, BERLIN D, NUOVO G, SALVATORE S, HARP J et al. Complement associated microvascular injury and thrombosis in the pathogenesis of severe COVID-19 infection: A report of five cases. *Transl Res J Lab Clin Med* 2020; 220: 1-13. <https://doi.org/10.1016/j.trsl.2020.04.007>
61. HELMS J, TACQUARD C, SEVERAC F, LEONARD-LORANT I, OHANA M, DELABRANCHE X et al. High risk of thrombosis in patients with severe SARS-CoV-2 infection: a multicenter prospective cohort study. *Intensive Care Med* 2020; 46: 1089-1098. <https://doi.org/10.1007/s00134-020-06062-x>
62. GOSHUA G, PINE AB, MEIZLISH ML, CHANG C-H, ZHANG H, BAHEL P et al. Endotheliopathy in COVID-19-associated coagulopathy: evidence from a single-centre, cross-sectional study. *Lancet Haematol* 2020; 7: e575-e582. [https://doi.org/10.1016/s2352-3026\(20\)30216-7](https://doi.org/10.1016/s2352-3026(20)30216-7)
63. SANTORIELLO D, KHAIRALLAH P, BOMBACK AS, XU K, KUDOSE S, BATAL I et al. Postmortem kidney pathology findings in patients with COVID-19. *J Am Soc Nephrol* 2020; 31: 2158-2167. <https://doi.org/10.1681/asn.2020050744>
64. JHAVERI KD, MEIR LR, FLORES CHANG BS, PARIKH R, WANCHOO R, BARILLA-LABARCA ML et al. Thrombotic microangiopathy in a patient with COVID-19. *Kidney Int* 2020; 98: 509-512. <https://doi.org/10.1016/j.kint.2020.05.025>
65. VARGA Z, FLAMMER AJ, STEIGER P, HABERECKER M, ANDERMATT R, ZINKERNAGEL AS et al. Endothelial cell infection and endotheliitis in COVID-19. *Lancet Lond Engl* 2020; 395: 1417-1418. [https://doi.org/10.1016/s0140-6736\(20\)30937-5](https://doi.org/10.1016/s0140-6736(20)30937-5)
66. CHEN T, WU D, CHEN H, YAN W, YANG D, CHEN G et al. Clinical characteristics of 113 deceased patients with coronavirus disease 2019: retrospective study. *BMJ* 2020; m1091. <https://doi.org/10.1136/bmj.m1091>
67. CARRIAZO S, KANBAY M, ORTIZ A. Kidney disease and electrolytes in COVID-19: more than meets the eye. *Clin Kidney J* 2020; 13: 274-280. <https://doi.org/10.1093/ckj/sfaa112>
68. D'MARCO L, PUCHADES MJ, ROMERO-PARRA M, GIMENEZ-CIVERA E, SOLER MJ, ORTIZ A et al. Coronavirus disease 2019 in chronic kidney disease. *Clin Kidney J* 2020; 13: 297-306. <https://doi.org/10.1093/ckj/sfaa104>
69. MELIERS B, HILBRANDS LB. The clinical characteristics of coronavirus-associated nephropathy. *Nephrol Dial Transplant* 2020; 35: 1279-1281. <https://doi.org/10.1093/ndt/gfaa197>
70. MA Y, DIAO B, LV X, ZHU J, LIANG W, LIU L et al. COVID-19 in hemodialysis (HD) patients: Report from one HD center in Wuhan, China. *medRxiv* 2020 [consultado 07-07-2020]. <https://doi.org/10.1101/2020.02.24.20027201>