

## Daño renal en la infección por SARS-CoV-2

*Kidney damage to SARS-CoV-2 infection*

**Dra. Arelis Machado Elías<sup>1</sup>, Dr. C Naifi Hierrezuelo Rojas<sup>2</sup>, Dr. Alfredo Hernández Magdariaga<sup>3</sup>**

*1 Especialista de Primer Grado de Medicina General Integral. Profesor Asistente. Departamento docente. Universidad de Ciencias Médicas de Santiago de Cuba. Policlínico Armando García Aspuru. E-mail: [arelismachado@infomed.sld.cu](mailto:arelismachado@infomed.sld.cu) ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-8142-5120>*

*2 Doctor en Ciencias Médicas. Máster en Atención Integral a la Mujer y Salud Pública. Especialista de Segundo Grado de Medicina General Integral. Profesor Auxiliar. Servicio Asistencia Médica. Universidad de Ciencias Médicas de Santiago de Cuba. Policlínico Ramón López Peña. E-mail: [naifi.hierrezuelo@infomed.sld.cu](mailto:naifi.hierrezuelo@infomed.sld.cu) ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-5782-4033>*

*3 Especialista de Segundo Grado de Medicina General Integral. Profesor Asistente. Universidad de Ciencias Médicas de Santiago de Cuba. Servicio Asistencia Médica. Policlínico Ramón López Peña. E-mail: [peersepone@gmail.com](mailto:peersepone@gmail.com) ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-8975-3188>*

### RESUMEN

Se revelan controversias respecto a los mecanismos que determinan el daño renal en pacientes con la infección por el virus (SARS-CoV-2), que produce el síndrome respiratorio llamado coronavirus infectious disease-19 (COVID-19). Con el objetivo de recopilar información sobre el daño renal de los pacientes con COVID 19, en el policlínico Ramón López Peña de Santiago de Cuba, entre julio y septiembre del 2021, se realizó una revisión narrativa sobre este tema. La búsqueda se efectuó consultando las bases de datos Pubmed, Infomed, y SciELO, sin restricción de fecha, en los idiomas español e inglés. Aunque inicialmente la complicación más temida de la COVID-19, era el fallo respiratorio, los estudios ahora muestran que muchos otros órganos, incluidos los riñones, también pueden afectarse debido a la infección viral. En algunos casos, el virus ha causado daño renal agudo. Hasta el momento, se han observado tres mecanismos principales de fracaso renal agudo

en pacientes con la enfermedad: la infección directa de las células del riñón, la hiperinflamación y la hipotensión. Apesar de los avances en el conocimiento de la etiopatogenia de esta enfermedad, aún se requiere que se esclarezcan con precisión los mecanismos fisiopatológicos que determinan el daño renal, si bien se reconoce que el COVID-19 puede afectar a los riñones por su estructura, hipotensión, coagulación de la sangre e inflamación extrema, se establece que la identificación precoz de pacientes con riesgo, puede ayudar a evitar o reducir la aparición o progresión de la misma.

**Palabras clave:** pandemia, COVID-19, SARS-CoV-2, daño renal

### **SUMMARY:**

Controversy has emerged regarding the mechanisms that determine kidney damage in patients with SARS-CoV-2, a virus that causes the respiratory syndrome coronavirus 19 (COVID-19). To gather information on kidney damage in patients with COVID-19, a narrative review was conducted at the Ramón López Peña Polyclinic in Santiago de Cuba between July and September 2021. The search was conducted using the Pubmed, Infomed, and SciELO databases, without date restrictions, in Spanish and English. Although initially the most feared complication of COVID-19 was respiratory failure, studies now show that many other organs, including the kidneys, can also be affected by the viral infection. In some cases, the virus has caused acute kidney injury. To date, three main mechanisms of acute kidney failure have been observed in patients with the disease: direct infection of kidney cells, hyperinflammation, and hypotension. Despite advances in our understanding of the etiopathogenesis of this disease, the pathophysiological mechanisms that determine kidney damage still need to be precisely elucidated. While it is recognized that COVID-19 can affect the kidneys due to their structure, hypotension, blood clotting, and extreme inflammation, it is established that early identification of patients at risk can help prevent or reduce the onset or progression of the disease.

**Keywords:** pandemic, COVID-19, SARS-CoV-2, kidney damage

## INTRODUCCIÓN

La nueva pandemia por el virus (SARS-CoV2), que produce el síndrome respiratorio llamado coronavirus infectious disease-19(COVID-19), se ha convertido en una amenaza para la población mundial.<sup>1</sup> El SARS-CoV-2 es más conocido por causar enfermedades respiratorias agudas, con neumonía intersticial y alveolar, pero puede afectar a múltiples órganos y sistemas, incluido el sistema cardiovascular, tracto gastrointestinal, sangre, sistema nervioso y riñones.<sup>2</sup> Se pensaba que la afectación renal de la Covid-19 era nula o muy escasa al principio de la pandemia, pero a medida han ido aumentando los casos hemos comprobado que no es así. Los pacientes graves con Covid-19 desarrollan en su mayoría una lesión renal, y esos indicadores hacen que tengan un peor pronóstico de la enfermedad. Los pacientes con disfunción renal presentan mayor riesgo de infección, complicaciones y muerte. Además, estos pacientes presentan condiciones preexistentes como sobrecarga de volumen, hipertrofia ventricular izquierda e insuficiencia cardiaca, elementos que triplican la mortalidad. De 1180 pacientes en diálisis, 152 (13%) desarrolló COVID-19. La mortalidad global de la cohorte fue del 9,2 %, pero la mortalidad en la unidad de cuidados intensivos fue de 65 %.<sup>3</sup> En una de las primeras cohortes publicada de 41 pacientes en Wuhan, China, sin antecedentes de enfermedad renal crónica (ERC), 7% cumplían los criterios para LRA, donde el 10% de los pacientes presentaron elevación de la creatinina sérica (> 1,5 mg/dL).<sup>4</sup> Inicialmente, la afectación renal fue poco considerada y estudiada, era pobre la atención hacia el desarrollo de injuria renal aguda (IRA). A medida que aumentaron los casos de COVID-19, la incidencia de IRA creció desde el 3-9 % hasta el 15 %, llegando a encontrarse algunas tasas de hasta el 25 % en pacientes críticos. Durante el daño renal ocurre una cascada de elementos que pueden ocasionar síndrome cardiorrenal tipo 1 como complicación de la infección.<sup>5</sup> Tarragon B. et al.<sup>6</sup> en su investigación, encuentra una alta incidencia de FRA grave de etiología pre renal, que llega a suponer casi la mitad de los casos y que dobla lo previamente referido por el estudio madrileño GEFRAM en una situación libre de pandemia.<sup>7</sup>

Aunque los expertos todavía no saben cuántos pacientes de COVID-19 con daño renal agudo sufrirán deterioro permanente o recuperarán total o parcialmente la función renal, están comenzando a conocer las maneras en que el SARS-CoV-2 puede afectar este órgano, por lo que el objetivo de este artículo es recopilar información sobre el daño renal que sufren los pacientes en el contexto de la COVID 19.

## **MÉTODO**

Se realizó una revisión sistemática de la literatura, trabajos de investigadores de varios países, artículos de revisión y estudios científicos dedicados a evaluar el daño renal de los pacientes diagnosticados con COVID 19. En primer lugar, se llevó a cabo una búsqueda en la literatura científica, tanto en Cuba como en el contexto internacional, la cual se realizó en español y en inglés. Posteriormente, se realizó una búsqueda de trabajos investigativos y artículos de opinión en las bases de datos Medline, Pubmed, LILACS y SciELO, Se utilizó el buscador Google Scholar, y las palabras clave y conectores: COVID-19 and kidney damage; SARS-CoV-2 and acute renal failure, y los términos en español. Después de la búsqueda inicial se localizaron 155 estudios o documentos, se excluyeron los que no fueron relevantes para el objetivo de esta revisión. Finalmente se seleccionaron artículos originales, artículos de revisión y documentos de consenso, en los cuales aparecían recomendaciones de diversas sociedades profesionales.

**Criterios de inclusión y exclusión:** se aplicó como criterio de inclusión que los estudios realizados incorporaran conclusiones sobre el daño renal en pacientes con COVID 19. El criterio de exclusión aplicado fue que los artículos originales no incluyeran información sobre cómo afecta el sistema renal esta enfermedad.

**Análisis de los datos:** la información analizada se estructuró en siete subapartados: daño renal directo, daño renal secundario, tormenta de citocinas, daño a nivel vascular, hipovolemia y lesión renal, síndrome cardiorenal y estado protrombótico.

## **ANÁLISIS**

A pesar de que las manifestaciones clínicas respiratorias son las predominantes en el COVID-19, la afección renal cobra un especial interés en esta enfermedad, dado que puede afectar a multitud de órganos y puede llegar a ser una situación de disfunción multiorgánica, donde se ve que el riñón puede ser uno de los principales órganos afectados.<sup>8</sup> El virus para su propagación utiliza la vía sanguínea y el riñón es uno de los órganos más vascularizados, pues la sangre cruza a través del riñón, el cual filtra la sangre y la concentra para la producción de orina. Además, es uno de los órganos que contienen mayor cuantía del receptorenzima convertidora de angiotensina (ACE2) para virus de la COVID-19. A su vez, pueden darse otros elementos generales que concurren en un fallo multiorgánico y que afecta al organismo con daños para el riñón como las infecciones, los medicamentos nefrotóxicos, los estados de hipotensión arterial, el daño muscular, la liberación de proteínas dañinas, entre otros elementos.<sup>2</sup> Los factores de riesgo asociados a LRA en pacientes con COVID-19 son similares al resto de la población de UTI: pacientes ancianos, con hipertensión arterial, enfermedad renal crónica previa, cardiopatía isquémica, insuficiencia cardiaca, shock al ingreso y fármacos nefrotóxicos.<sup>5</sup>

De manera más concreta, no existe un consenso en cuanto a la importancia del FRA en pacientes con COVID-19, aunque ya se ha descrito como un factor asociado a mayor mortalidad.<sup>9</sup> La etiología del FRA en pacientes con COVID-19 es también hoy en día objeto de estudio y se ha descrito afectación directa del SARS-CoV-2 a nivel de células renales y daño renal secundario a disfunción de otros órganos, a microangiopatía trombótica y a otros factores sistémicos más clásicos, como la hipoperfusión, la sepsis o la rabdomiolisis.<sup>10</sup>

### **Daño renal directo**

Cuando la COVID-19 entra al cuerpo por primera vez, puede desencadenar una respuesta inmunológica generalizada que libera proteínas llamadas citocinas, que son responsables de daños graves a las células, tejidos y órganos.<sup>9</sup> El SARS-CoV-2 utiliza el receptor 2 de la enzima convertidora de angiotensina I (ACE-2) por

su punta proteica, dicha unión es cebada por la proteasa celular transmembrana serín 2 (TMPRSS-2), facilitando la entrada y propagación en las células receptoras. El receptor de ACE-2 está expresado en las células alveolares pulmonares de tipo II y en las células del endotelio capilar.<sup>11</sup> Es posible que el SARS-CoV-2 también pueda atacar las células epiteliales tubulares renales, además de agredir células epiteliales pulmonares, el daño pulmonar se agravaría por la retención hidrosalina, lo que está evidenciado por la lesión tubular.<sup>12</sup> Los investigadores encontraron conglomeraciones del virus en los riñones, así como en la orina de 9 de 26 pacientes en Wuhan, China, que murieron a causa de la COVID-19. Las células tubulares y podocitos tienen el receptor enzima convertidora de angiotensina (ACE2) que reconoce el virus y hace que queden expuestas al contagio de la enfermedad.<sup>13</sup>

#### **Daño renal secundario a hipoxemia por insuficiencia respiratoria.**

En la etapa temprana de la enfermedad, el virus infiltra el parénquima pulmonar y comienza a proliferar. En esos momentos la enfermedad cursa con síntomas constitucionales leves, dados por la activación de la inmunidad innata, fundamentalmente monocitos y macrófagos. Esto lleva a un daño tisular y procesos inflamatorios secundarios con vasodilatación, aumento de la permeabilidad endotelial y reclutamiento leucocitario, todo ello seguido de mayor daño pulmonar e hipoxemia, en un subconjunto de pacientes, esta respuesta inmunitaria continúa amplificándose, lo que resulta en una inflamación sistémica y un daño renal subyacente.<sup>14</sup>

#### **Respuesta inmunitaria e inflamación secundaria a infección (tormenta de citocinas)**

En los ganglios linfáticos, se produce una disminución de linfocitos CD4+ y CD8+, y se objetiva linfocitopenia en sangre periférica. Es especialmente llamativa la disminución de las células T reguladoras, que tienen un papel crítico en la homeostasis del sistema inmunitario y la prevención de una excesiva inflamación tras la infección.<sup>15</sup> Además, se produce una activación inefectiva de los linfocitos T

citotóxicos CD8+ y los linfocitos T natural killer, con un aclaramiento viral inefectivo y producción débil de anticuerpos. La reducción de linfocitos T CD4+ y CD8+ produce una activación de macrófagos con una relativa dominancia de células mononucleares (monocitos y macrófagos) en los tejidos dañados y una respuesta inmunitaria descontrolada e ineficaz, con un síndrome de liberación de citosinas o tormenta de citocinas.<sup>16</sup> En los pacientes con la COVID-19, se ha visto aumento de interleucina (IL) 1 $\beta$ , IL-6, interferón gamma (IFN $\gamma$ ), proteína 10 inducible por IFN $\gamma$ , proteína 1 de atracción de monocitos, factor estimulador de colonias de granulocitos, proteína 1a inflamatoria de macrófagos y factor de necrosis tumoral alfa, entre otros.<sup>17</sup> Estas citocinas activan señales que perpetúan la inflamación y se relacionan con la gravedad de la enfermedad.<sup>17</sup>

La IL-6 desempeña un papel fundamental, y es un importante predictor de mortalidad. La tormenta de citocinas con aumento de IL-6 que se observa en algunos pacientes podría tener consecuencias cardiovasculares y renales importantes.<sup>17</sup> Huang C et al.<sup>18</sup> encontraron en su estudio, que los pacientes con COVID-19 que fueron admitidos en la unidad de cuidados intensivos tenían niveles plasmáticos más altos de citoquinas, incluida la interleuquina IL-2, IL-7, IL-10, factor estimulante de colonias de granulocitos, proteína 10 inducida por IgG (también conocida como quimiocina C-X-C motif 10), proteína quimioatrayente de monocitos-1, proteína inflamatoria de macrófagos 1-alfa y factor de necrosis tumoral  $\alpha$ . En un estudio realizado por Tarragon B et al.,<sup>6</sup> los pacientes con FRA intrahospitalario presentaban mayor severidad clínica y mostraban valores de ferritina, proteína C reactiva, IL-6, LDH y dímero-D más elevados que los que ingresaron ya con FRA.

### **Daño por infección viral a nivel vascular**

El músculo liso vascular y el endotelio presentan en su membrana el receptor ECA2, por lo que es un tejido con invasión y proliferación viral demostrada. La proliferación viral y el daño celular a este nivel produciría la activación de macrófagos que liberan citocinas (principalmente IL-1  $\beta$  e IL-6), que promueve la expresión de moléculas de adhesión para la activación endotelial, la infiltración de

células inflamatorias y la inflamación vascular que da lugar a una vasculitis aguda.<sup>19</sup> Además, las células musculares lisas y el endotelio también liberarían factores procoagulantes como el plasminógeno y citocinas proinflamatorias que contribuyen a la propagación de las lesiones microcirculatorias.<sup>20</sup>

Por otro lado, se da una gran expresión de ECA2 en el pericito, lo cual se relaciona directamente con un estado de disfunción endotelial que conlleva la situación de hiperactividad plaquetaria y procoagulante que dará lugar a microangiopatía y microtrombos en diferentes órganos, lo que exacerba aún más el estado de disfunción multiorgánica. La vasculitis no es casual, y ya se ha relacionado la enfermedad de Kawasaki con otras infecciones por coronavirus. Además, en el SARS se ha documentado vasculitis sistémica, y en pacientes con COVID-19 se han evidenciado lesiones vasculíticas digitales y se ha considerado la vasculitis con daño microvascular como una causa importante del daño miocárdico y renal.<sup>19</sup>

### **Hipovolemia y lesión renal**

La hipovolemia y la deshidratación son causas frecuentes de FRA en pacientes con COVID-19 y aquellos que desarrollan FRA intrahospitalario presentan un perfil de peor pronóstico respiratorio, analítico y renal.<sup>11</sup> Creemos que la monitorización de marcadores renales, así como el manejo individualizado de la volemia, pueden ser determinantes para prevenir el FRA.

Si bien es cierto que la COVID-19 no suele aparecer con un estado de *shock* que requiera reanimación con volumen, esta condición se asocia a factores que pueden condicionar hipovolemia, como son las pérdidas insensibles por la fiebre, pérdidas digestivas, e incluso la limitación del acceso libre al agua debido al aislamiento extremo y la falta de acompañantes en la habitación.<sup>20</sup>

### **Síndrome cardiorenal**

El síndrome cardiorenal tipo 1 se manifiesta por un evento cardíaco agudo (por ejemplo, insuficiencia cardíaca aguda) que da como resultado daño y disfunción renal; dependiendo de su definición, la incidencia reportada de empeoramiento de

la función renal durante la hospitalización por insuficiencia cardíaca aguda es del 20-30%.<sup>21</sup> La congestión sistémica fue un predictor más fuerte de empeoramiento de la función renal que el gasto cardiaco o la presión arterial media, demostrado en un análisis de pacientes con insuficiencia cardíaca descompensada avanzada. La presión venosa central elevada puede empeorar la función renal a través de varios mecanismos diferentes, incluida la reducción en el flujo sanguíneo renal inducido por la presión, la hipoxia renal, el aumento de la presión intersticial y la fibrosis intersticial.<sup>22</sup>

### **Estado protrombótico**

Las biopsias de riñón de pacientes con COVID-19 han demostrado que en algunos casos se forman pequeños coágulos de sangre, los cuales afectan el correcto funcionamiento de los riñones.<sup>23</sup> Los mecanismos fisiopatológicos de la coagulopatía parecen atender a múltiples vías interrelacionadas entre sí, con complejos mecanismos en los que intervienen tanto elementos celulares como plasmáticos de los sistemas hemostático e inmunitario. Entre ellos tenemos la regulación negativa de la expresión de ECA2, daño directo por infección viral a nivel vascular, inflamación sistémica y tormenta de citosinas.<sup>24</sup>

Si la infección no se controla, la inflamación progresa, agrava el daño tisular y microvascular, estimula la vía extrínseca de la coagulación e inhibe la fibrinólisis, lo que podría desencadenar una coagulopatía por consumo agravada por la hipoxia, que induciría agregación plaquetaria, síntesis de trombopoyetina, fibrinógeno, factor de crecimiento endotelial vascular y trombina, además descenso de factores anticoagulantes como la antitrombina III y el inhibidor del activador del plasminógeno.<sup>25</sup> El aumento del dímero D y la trombocitopenia serían el reflejo analítico de este mecanismo. El medio tromboinflamatorio y procoagulante propiciado desencadenaría eventos trombóticos en los distintos territorios afectados, cerebral, pulmonar, cardiovascular y renal.<sup>25</sup> Asimismo, otro factor que puede hacer que el riñón sea uno de los principales órganos blanco de la COVID-19, es el empleo muchos fármacos para combatir la enfermedad o sus complicaciones y que pueden tener un efecto tóxico en el mismo.<sup>4</sup>

Los efectos a largo plazo de la COVID-19 en los riñones son todavía desconocidos y a muchos nefrólogos les preocupa que puedan existir efectos a largo plazo en la función renal, y que algunas personas con enfermedades renales crónicas puedan experimentar un gran retroceso y que otros que no tenían anteriormente enfermedades renales crónicas puedan desarrollarlas. No existen datos sobre la recuperación a largo plazo de la función renal tras presentar LRA en el contexto de la infección por SARS-CoV-2, por lo que se recomienda la revaloración de la función renal de 3 a 6 meses tras el alta. El objetivo es determinar su grado de recuperación y el poder establecer medidas de rehabilitación y protección renal que mejore su pronóstico a largo plazo.<sup>5</sup>

Se ha identificado que la lesión renal en personas que padecieron de COVID-19 puede presentarse en pacientes de cualquier grupo etario. Por lo que es importante, sobre todo para aquellos que tuvieron lesión renal de moderada a severa durante el desarrollo del virus, tengan un monitoreo de las pruebas de función renal en caso de requerir tratamiento, sobre todo en las semanas y meses posteriores al alta hospitalaria, juega un rol decisivo la atención primaria de salud en el seguimiento y control de estos pacientes. Estamos en una situación compleja, con una enfermedad que se ha comprobado que afecta de manera muy importante a la función renal de los pacientes, y que nos plantea la necesidad de establecer un abordaje y tratamiento eficaz para mejorar la salud de las personas, por lo que es de gran importancia el vigilar el empleo de los nefrotóxicos durante la terapéutica, así como monitorear la función renal del paciente en todo momento si se pretenden minimizar las consecuencias a largo plazo de esta pandemia.

## **CONCLUSIONES**

A pesar de los avances en el conocimiento de la etiopatogenia de esta enfermedad, aún se requiere que se esclarezcan con precisión los mecanismos fisiopatológicos que determinan el daño renal, si bien se reconoce que la COVID-19 puede afectar a los riñones por la estructura de este órgano, coagulación de la sangre e inflamación extrema. La identificación precoz de pacientes con riesgo

puede ayudar a implementar intervenciones con el objetivo de evitar o reducir la aparición o progresión de la misma.

## REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Guan WJ, Ni ZY, Hu Y, et al. Clinical Characteristics of Coronavirus Disease 2019 in China. *N Engl J Med*. [en línea] 2020 [citado 15 dic 2020]; 382(18): 1708-1720. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32109013/>
2. De Francisco A, Perez Canga JL. Coronavirus y riñón. Actualización completa. *Nefrología al día*. [en línea] 2020 [citado 15 dic 2020]. Disponible en: <https://www.nefrologiaaldia.org/es-articulo-coronavirus-rinonactualizacioncompleta-09-305>
3. Ahmed W, Al O, Joseph A, et. al. Resultados de pacientes con enfermedad renal terminal en diálisis con COVID-19 en Abu Dhabi, Emiratos Árabes Unidos; de la PCR a los anticuerpos. *Rev. Nefrología BMC*. [en línea] 2020 [citado 28 dic 2020]; 22: 198. Disponible en: <https://bmcnephrol.biomedcentral.com/articles/10.1186/s12882-021-02378-y>
4. Yang X, Yu Y, Xu J, Shu H, Xia J, Liu H, et al. Clinical course and outcomes of critically ill patients with SARS-CoV-2 pneumonia in Wuhan, China: A single-centered, retrospective, observational study *Lancet Respir Med*. [en línea] 2020 [citado 12 ene 2021]; (8): 475-481. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32105632>
5. Shailesh-Kumar P, Singha R, Ranab J, Tiwaric R, Natesand S, Harapane H, et al. The kidney and COVID-19 patients. Important considerations. *Travel Medicine and Infectious Disease*. [en línea] 2020 [citado 27 dic 2020]; 37: 101-831. Disponible en: DOI: [10.1016/j.tmaid.2020.101831](https://doi.org/10.1016/j.tmaid.2020.101831)
6. Tarragón B, Valdenebro M, Serrano ML, Maroto A, Llópez Carratalá MR, Ramos A. et al. Fracaso renal agudo en pacientes hospitalizados por COVID-19. *Sociedad Española de Nefrología*. [en línea] 2021 [citado 12 ene 2021]; 41(1): 34-40. Disponible en: <https://www.revistanefrologia.com/es-fracaso-renal-agudo-pacientes-hospitalizados-articulo-S0211699520301405>

7. Liaño F, Pascual J, Gámez C, Gallego A, Bajo MA, Sicilia LS, et al. Epidemiology of acute renal failure: A prospective, multicenter, community-based study *KidneyInt* [en línea] 2020 [citado 12 ene 2021]; 56: 811-818. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/8872955>
8. Chen N, Zhou M, Dong X. Epidemiological and clinical characteristics of 99 cases of 2019 novel coronavirus pneumonia in Wuhan, China: a descriptive study. *Lancet*. [en línea] 2020 [citado 12 ene 2021]; 395(10223): 507-13. DOI: [10.1016/S0140-6736\(20\)30211-7](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)30211-7)
9. Li Z, Wu M, Yao J, Guo J, Liao X, Song S, et al. Caution on kidney dysfunctions of COVID-19 Rev. Patients Med. [en línea] 2020 [citado 12 ene 2021]; 1-25. Disponible en: <https://doi.org/10.1101/2020.02.08.20021212>
10. Su H, Yang M, Wan C, Yi LX, Tang F, Zhu HY, et al. Análisis histopatológico renal de 26 hallazgos post mortem de pacientes con COVID-19 en China. Ver. *PudMed*. [en línea] 2020 [citado 12 ene 2021]; 98:219-227. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32327202/>
11. Batlle D, Soler MJ, Sparks MA, Hiremath S, South AM, Welling PA, et al. Lesión renal aguda en la COVID-19: evidencia emergente de una fisiopatología distinta. *Rev. PudMed*. [en línea] 2020 [citado 12 ene 2021]; 31(7): 1380-1383. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32366514/>
12. Vaduganathan M, Vardeny O, Michel T, McMurray J, Pfeffer MA, Solomon SD. Renin-angiotensin-aldosterone system inhibitors in patients with COVID-19. *N Engl J Med*. [en línea] 2020 [citado 5 dic 2020]; 382: 1653-1659. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1056/NEJMs2005760>
13. Rozadoa J, Ayestaa A, Morísa C, Avanzas A. Fisiopatología de la enfermedad cardiovascular en pacientes con COVID-19. Isquemia, trombosis y disfunción cardíaca. Ver. *Esp. Cardiol* [en línea] 2020 [citado 23 nov 2020]; 20(SE): 2-8. Disponible en: <https://www.revespcardiol.org/es-fisiopatologia-enfermedad-cardiovascular-pacientes-con-articulo-S1131358720300285>
14. Qin C, Zhou L, Hu Z. Dysregulation of immune response in patients with COVID-19 in Wuhan, China. *Clin. Infect* [en línea] 2020 [citado 11 dic 2020]; 71(15): 762-768. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1093/cid/ciaa248>

15. Jamal FA, Khaled SK. Las complicaciones cardiovasculares de la terapia con células T con receptores de antígenos quiméricos. Rev. PudMed [en línea] 2020 [citado 12 dic 2020] 15(2): 130-132. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32016789/>
16. Chen J, Lau YF, Lamirande EW. Respuestas inmunitarias celulares a la infección por coronavirus del síndrome respiratorio agudo severo (SARS-CoV) en ratones BALB/c senescentes: las células T CD4+ son importantes en el control de la infección por SARS-CoV. Rev. PudMed. [en línea] 2020 [citado 12 2020]; 84: 1289-1301. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19906920/>
17. Ferrante G, Condorelli G. Transeñalización de interleucina-6 y riesgo de futuros eventos cardiovasculares: ¿una nueva vía para la ateroprotección? Rev. PudMed. [en línea] 2020 [citado 11 dic 2020]; 115(1): 8-9. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30219834/>
18. Huang C, Wang Y, Li X, Ren L, Zhao J, Hu Y, et al. Características clínicas de pacientes infectados con el nuevo coronavirus 2019 en Wuhan, China. Rev. PudMed [en línea] 2020 [citado 15 dic 2020]; 395(10223): 497-506. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31986264/>
19. Nencioni A., Trzeciak S., Shapiro N.I. La microcirculación como diana diagnóstica y terapéutica en la sepsis. Rev. PudMed. [en línea] 2009 [citado 12 ene 2021]; 4(5): 413-8. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19707845/>
20. Chang L-Y, Lu C-Y, Shao P-L, et al. Viral infections associated with Kawasaki disease. Rev. PudMed. [en línea] 2014 [citado 12 ene 2021]; 113 :148-154. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24495555/>
21. Ding Y., Wang H., Shen H., et al. La patología clínica del síndrome respiratorio agudo severo (SARS): un informe de China. Rev. PudMed. [en línea] 2003 [citado 12 ene 2021]; 200(3): 282-9. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12845623/>
22. Mullens W, Nijst P. Gasto cardíaco y disfunción renal: definitivamente algo más que un flujo deficiente. Rev. PudMed. [en línea] 2016 [citado 2021 ener 12]; 67 (19) :2209–2212. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12845623/>

23. Mullens W, Abrahams Z, Francis GS, Sokos G, Taylor DO, Starling RC, et al. Importancia de la congestión venosa en el empeoramiento de la función renal en la insuficiencia cardíaca descompensada avanzada. Rev. PudMed. [en línea] 2009 [citado 12 ene 2021]; 53(7): 589-596. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19215833/>
24. Han H, Yang L, Liu R. Cambios prominentes en la coagulación sanguínea de pacientes con infección por SARS-CoV-2. Rev. PudMed. [en línea] 2020 [citado 15 dic 2020]; 58(7): 1116-1120. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32172226/>
25. Cuevas Tascóna G, Salazar Chiribogab DE, Lorente Ramosb R, o Díaz Díaz D, Rodríguez Ruiz C, Procaccinid FL et al. Infarto renal en paciente con COVID-19. Rev Nefrología [en línea] 2021 [citado 23 ene 2021]; 41(1): 1-90. Disponible en: <https://revistanefrologia.com/es-infarto-renal-paciente-con-covid-19-articulo-S0211699520300485>