



Since January 2020 Elsevier has created a COVID-19 resource centre with free information in English and Mandarin on the novel coronavirus COVID-19. The COVID-19 resource centre is hosted on Elsevier Connect, the company's public news and information website.

Elsevier hereby grants permission to make all its COVID-19-related research that is available on the COVID-19 resource centre - including this research content - immediately available in PubMed Central and other publicly funded repositories, such as the WHO COVID database with rights for unrestricted research re-use and analyses in any form or by any means with acknowledgement of the original source. These permissions are granted for free by Elsevier for as long as the COVID-19 resource centre remains active.

## BIBLIOGRAFÍA

1. Wang H, Wang Z, Dong Y, Chang R, Xu C, Yu X, et al. Phase-adjusted estimation of the number of coronavirus disease 2019 cases in Wuhan, China. *Cell Discov.* 2020;6, <http://dx.doi.org/10.1038/s41421-020-0148-0>.
2. Sánchez-Álvarez JE, Pérez Fontán M, Jiménez Martín C, Blasco Pelicano M, Cabezas Reina CJ, Sevillano Prieto AM, et al. Situación de la infección por SARS-CoV-2 en pacientes en tratamiento renal sustitutivo Informe del Registro COVID-19 de la Sociedad Española de Nefrología (SEN). *Nefrología.* 2020, <http://dx.doi.org/10.1016/j.nefro.2020.04.002>.
3. López V, Vázquez T, Alonso-Titos J, Cabello M, Alonso A, Beneyto I, et al. Recommendations on management of the SARS-CoV-2 coronavirus pandemic (COVID-19) in kidney transplant patients. *Nefrología.* 2020, <http://dx.doi.org/10.1016/j.nefro.2020.03.017>.
4. Banerjee D, Popoola J, Shah S, Ster IC, Quan V, Phanish M. COVID-19 infection in kidney transplant recipients. *Kidney International.* 2020, <http://dx.doi.org/10.1016/j.kint.2020.03.018>.
5. Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP). Guideline on core SmPC for human normal immunoglobulin for intravenous administration (IVIg). Eur Med Agency. 2007; Disponible en: <https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/guideline-core-smpc-human-normal-immunoglobulin-intravenous-administration-ivig-rev-5.en.pdf>.
6. Schonder KS, Shullo MA, Okusanya O. Tacrolimus and lopinavir/ritonavir interaction in liver transplantation. *Ann Pharmacother.* 2003, <http://dx.doi.org/10.1345/aph.1D076>.
7. Lopez-Oliva M, Gonzalez E, Miranda R, Jimenez C. Management of kidney transplant immunosuppression in positive coronavirus infection requiring hospital admission. *J Chem Inf Model.* 2013. Disponible en: [https://www.era-edta.org/en/wp-content/uploads/2020/03/Management\\_of\\_kidney\\_transplant\\_immunosuppression\\_LaPaz.pdf](https://www.era-edta.org/en/wp-content/uploads/2020/03/Management_of_kidney_transplant_immunosuppression_LaPaz.pdf). doi 10.1017/CBO9781107415324.004.
8. Cao B, Wang Y, Wen D, Liu W, Wang J, Fan G, et al. A trial of lopinavir-ritonavir in adults hospitalized with severe COVID-19. *N Engl J Med.* 2020, <http://dx.doi.org/10.1056/NEJMoa2001282>.
9. Cao W, Liu X, Bai T, Fan H, Hong K, Song H, et al. High-dose intravenous immunoglobulin as a therapeutic option for deteriorating patients with coronavirus disease 2019. *Open Forum Infect Dis.* 2020, <http://dx.doi.org/10.1093/ofid/ofaa102>.
10. Zhu L, Xu X, Ma K, Yang J, Guan H, Chen S, et al. Successful recovery of COVID-19 pneumonia in a renal transplant recipient with long-term immunosuppression. *Am J Transplant.* 2020, <http://dx.doi.org/10.1111/ajt.15869>.

Abraham David Sánchez Cadena<sup>a,\*</sup>,  
Martín Negreira Caamaño<sup>b</sup>, Raúl Pérez Serrano<sup>a</sup>  
y María Lourdes Porras Leal<sup>c</sup>

<sup>a</sup> Servicio de Farmacia, Hospital General Universitario de Ciudad Real, Ciudad Real, España

<sup>b</sup> Servicio de Cardiología, Hospital General Universitario de Ciudad Real, Ciudad Real, España

<sup>c</sup> Servicio de Medicina Interna, Hospital General Universitario de Ciudad Real, Ciudad Real, España

\* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: [asancad@gmail.com](mailto:asancad@gmail.com)  
(A.D. Sánchez Cadena).

<https://doi.org/10.1016/j.nefro.2020.05.003>

0211-6995/© 2020 Sociedad Española de Nefrología. Publicado por Elsevier España, S.L.U. Este es un artículo Open Access bajo la licencia CC BY-NC-ND (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

## ¿Es la hiporrespuesta inmune de la uremia un factor de protección contra la neumonía grave por COVID-19?

### Is the immune hyporesponsiveness of uremic patients a protective factor for severe COVID-19 pneumonia?

Sr. Director:

La infección por COVID-19/SARS-CoV-2 es un serio problema sanitario, con una respuesta social y política sin precedentes. El comportamiento clínico de esta nueva entidad ha sido definido en la población general<sup>1</sup>. Sin embargo, hay pocos artículos publicados sobre esta infección en los pacientes con enfermedad renal crónica con o sin tratamiento renal sustitutivo (TRS).

Es interesante analizar la publicación del grupo chino sobre su experiencia en un centro de hemodiálisis. Entre los 37 casos positivos con una edad media de 66 (55-81) años, ningún paciente presentó neumonía grave. Las 6 muertes por COVID-19 fueron atribuidas a otras causas (cardiovasculares e hiperpotasemia), con una relación de muertos-infectados del 16%. Los autores consideraron este comportamiento menos agresivo al esperado en estos frágiles enfermos, a una inmunidad celular alterada y una incapacidad de montar una «tormenta de citoquinas»<sup>2</sup>.

La Sociedad Española de Nefrología (SEN) ha creado un registro de casos con COVID-19. En el reporte del 11 de abril de 2020 se incluyeron 868 pacientes de 67 ± 15 años recibiendo alguna TRS. Si bien el 72% desarrollaron neumonía, aproximadamente el 5% requirió ventilación mecánica (se desestimaron un 10% para ingreso en UCI)<sup>3</sup>. Esto representó una relación de muertos-infectados del 22,7% (69,5% hemodiálisis, 3,5% diálisis peritoneal y 26,8% trasplante renal), es decir, un 7% mayor que en el grupo de China con posibles diferencias epidemiológicas y de comorbilidad no informadas, además de contar con más número de casos. Si comparamos esta relación muertos-infectados con la información del Ministerio de Sanidad de España que incluye todos los casos del territorio nacional, observamos que es aproximadamente un 12% mayor en los pacientes con TRS. Si bien todos estos datos son dinámicos y con discutible fiabilidad al ser un proceso en constantes cambios, los números finales posiblemente se aproximen a estos.

Es bien conocido que los enfermos renales tienen una alterada respuesta inmune. Los principales factores son la toxicidad de la uremia *per se*, el metabolismo renal alterado de las moléculas del sistema inmune y los efectos del TRS (materiales usados en diálisis, líquidos, fármacos inmunosupresores, etc.). Se ha descrito en la literatura varias disfunciones en los pacientes urémicos: senescencia de monocitos, linfopenia de células B y T, deficiente activación de linfocitos secundaria a un aumento de su apoptosis, reducida señal de co-estimulación por parte de células presentadoras de antígenos, cambios epigenéticos en glóbulos blancos y células madres hematopoyéticas, así como una acumulación de citoquinas inflamatorias (IL-1 $\beta$ , IL-18, IL-6, IL-8 y TNF $\alpha$ ), que junto con el aumento del estrés oxidativo configuran un estado de inflamación crónica<sup>4,5</sup>.

Particularmente, en el artículo de Ma et al, se observó que los recuentos de células T, Th, killers T, NK y linfocitos B, eran menores en pacientes en hemodiálisis infectados por COVID-19, en comparación con infectados sin enfermedad renal crónica, así como con controles sanos. Asimismo, los niveles de IL-4, IL-6 y TNF $\alpha$  eran menores en los COVID-19 positivo en hemodiálisis que en el resto de grupos comparativos<sup>2</sup>.

Por otro lado, en estudios previos con virus emparentados (SARS y MERS) sobre población general, se observaron que los casos graves cursaban con niveles muy elevados de citoquinas<sup>6</sup>, una condición fisiopatológica también denominada «tormenta de citoquinas». Como resultado de esta desmedida respuesta se produce una supresión en la actividad inmunológica, inestabilidad cardiovascular, acidosis metabólica y daño celular masivo, característico de muchos estados sépticos y que es independiente de la etiología<sup>7</sup>.

Se han utilizado algunos fármacos (IL-7, esteroides y anakinra, entre otros) para mitigar esta respuesta inmune amplificada, pero en el campo de la nefrología contamos además con las técnicas de depuración extracorpóreas (TDE) para batallar contra la sepsis, especialmente cuando se usan membranas con alta adsorción como Cytosorb<sup>®</sup>, AN69 u oXiris<sup>®7,8</sup>.

Si bien la cantidad y la calidad de evidencia científica para hacer recomendaciones del uso de TDE en la sepsis es insu-

ficiente y heterogénea, es importante recalcar que la mayoría de los estudios se hicieron en sepsis bacteriana. En viriasis graves se han observado beneficios como en la influenza A, e incluso la potencialidad de remover el virus del Ébola con un sistema de plasmaféresis con afinidad por lectinas<sup>9,10</sup>.

Mientras la investigación en el COVID-19 continúa avanzando, desde la perspectiva clínica debemos continuar uniendo esfuerzos para adquirir información y experiencia de un modo más rápido que el habitual. Una posible contribución de los nefrólogos sería el promover y asistir la introducción precoz de las técnicas de depuración extracorpóreas continuas en pacientes graves de la población general, así como en nefrológicos. Del mismo modo, compartir los conocimientos y la experiencia en el manejo de la hipercoagulabilidad que parecen presentar los pacientes COVID-19, y que podrían interferir con las técnicas depurativas. Por último, la información obtenida en los diferentes centros que hayan probado estas técnicas y otros tratamientos, debería ser orquestada y compartida velozmente por las sociedades científicas internacionales.

## BIBLIOGRAFÍA

1. Guan WJ, Ni ZY, Hu Y, et al. Clinical Characteristics of Coronavirus Disease 2019 in China. *N Engl J Med*. 2020;382(18):1708-1720. doi:10.1056/NEJMoa2002032.
2. Ma Y, Diao B, Lv X, Zhu J, Liang W, Liu L, et al. 2019 novel coronavirus disease in hemodialysis (HD) patients: Report from one HD center in Wuhan, China. medRxiv. 2020:2020, <http://dx.doi.org/10.1101/2020.02.24.20027201>.
3. Emilio Sánchez-Álvarez J, Fontán MP, Martín CJ, Pelicano MB, Reina CJ, Prieto ÁMS, et al. Situación de la infección por SARS-CoV-2 en pacientes en tratamiento renal sustitutivo Informe del Registro COVID-19 de la Sociedad Española de Nefrología (SEN). *Nefrología*. 2020.
4. Girndt M, Sester U, Sester M, Kaul H, Kohler H. Impaired cellular immune function in patients with end-stage renal failure. *Nephrol Dial Transplant*. 1999;14:2807-10.
5. Cohen G, Hörl WH. Immune dysfunction in Uremia-An update. *Toxins (Basel)*. 2012;4:962-90.
6. 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*. 2020;395:497-506.
7. Monard C, Rimmelé T, Ronco C. Extracorporeal blood purification therapies for sepsis. *Blood Purif*. 2019;47 Suppl3:S2-15.
8. Kogelmann K, Jarczak D, Scheller M, Drüner M. Hemoadsorption by CytoSorb in septic patients: A case series. *Crit Care*. 2017;21:1-10.
9. Liu X, Zhang Y, Xu X, Du W, Su K, Zhu C, et al. Evaluation of Plasma Exchange and Continuous Venovenous Hemofiltration for the Treatment of Severe Avian Influenza A (H7N9): A Cohort Study. *Ther Apher Dial*. 2015;19:178-84, <http://dx.doi.org/10.1111/1744-9987.12240>.
10. Büttner S, Koch B, Dolnik O, et al. Extracorporeal virus elimination for the treatment of severe Ebola virus disease—first experience with lectin affinity plasmapheresis. *Blood Purif*. 2014;38(3-4):286-91. doi:10.1159/000375229.