

El riñón en cuidado intensivo durante la pandemia por SARS-COV-2

The kidney in intensive care during the SARS-VOC-2 pandemic

 Daniel Ricardo Santiago Ausecha¹,  David Ballesteros^{2,3,4},  Jorge Armando Pulido Sáenz^{4,5}

¹Semillero de Investigación Posteris Lumen, Facultad de Ciencias de la Salud, Universidad del Cauca, Popayán, Colombia.

²Unidad de Nefrología, Hospital Universitario San José de Popayán Empresa Social del Estado, Popayán, Colombia.

³Departamento de Medicina Interna, Facultad de Ciencias de la Salud, Universidad del Cauca, Popayán, Colombia.

⁴Asociación Colombiana Nefrología e Hipertensión Arterial, Bogotá D.C., Colombia.

⁵Servicio de Nefrología, RTS Agencia Clínica Chía, Chía, Colombia.

Resumen

Introducción: la emergencia actual por SARS-CoV-2 se ha esparcido rápidamente por todo el mundo, lo cual ha demostrado el potencial epidémico de los coronavirus. La preocupación a nivel mundial se ha centrado en la necesidad de contar con unidades de cuidado intensivo (UCI) y medidas de soporte como la ventilación mecánica. La lesión renal aguda en este contexto es una complicación asociada a una alta morbilidad y mortalidad que requiere una atención rápida y oportuna.

Objetivo: revisar la literatura sobre el COVID-19 y sus manifestaciones renales en las UCI.

Materiales y métodos: se realizó una búsqueda de la literatura en la base de datos de PubMed con las palabras claves “Intensive Care Units “Critical care” “COVID-19” “severe acute respiratory syndrome coronavirus 2” “SARS-CoV-2” “2019 novel coronavirus” “coronavirus disease 2019” “acute kidney injury” y “Nephrologists”.

Resultados: se encontraron 74 publicaciones, 53 relacionadas directamente con la infección por coronavirus y 21 complementarias en cuanto a lesión renal aguda.

Conclusión: el riñón está involucrado en la fisiopatología de la COVID-19 y su disfunción se ha asociado con resultados fatales, por lo que su vigilancia y tratamiento se debe priorizar desde el ingreso del paciente para mejorar su pronóstico.

Palabras clave: COVID-19, lesión renal aguda, SARS-CoV-2, unidad de cuidados intensivos, terapia de reemplazo renal (DeCS).

<https://doi.org/10.22265/acnef.7.Supl.2.432>

Abstract

Introduction SARS-CoV-2 emergency has been widely spread around the world, showing the infectious potential of Coronavirus. Global Concern is centrally in have enough intensive care units (ICU) and support measures like mechanical ventilation. Acute Kidney Injury is an associated complication with a high morbidity and mortality that requires quick attention.

Objective. We make a Research in the literature about Covid-19 and it's renal manifestations in ICU.

Materials and Methods. We make a research in literatura at PubMed Database with the Key Words: “Intensive Care Units “Critical care” “COVID-19” “severe acute respiratory syndrome coronavirus 2” “SARS-CoV-2” “2019 novel coronavirus” “coronavirus disease 2019” “acute kidney injury” “Nephrologists”.

Results

We found 74 articles for this review, 53 articles related directly with Coronavirus and 21 complementary Articles about acute kidney injury that meet with stablished key words.

Conclusion. Kidney is involved in COVID-19 fisiopatología and it's failure is been associated with mortality. Monitoring of kidney function and Treatment must be a priority in order to improve patient outcomes.

Keywords: COVID-19, acute kidney injury, SARS-CoV-2, Intensive Care Units, Renal Replacement Therapy (MeSH).

<https://doi.org/10.22265/acnef.7.Supl.2.432>

Introducción

La pandemia por COVID-19 (*coronavirus disease 2019*) es un hecho sin precedentes causado por el coronavirus-2 del sín-

drome respiratorio agudo severo (SARS-CoV-2), un virus que surgió en Wuhan, capital de la provincia de Hubei, China. El número de casos de esta enfermedad ha aumentado de forma exponencial desde el primer brote registrado a finales del 2019, tanto



Citación: Santiago Ausecha DR, Ballesteros D, Pulido Saenz JA. El riñón en cuidado intensivo durante la pandemia por SARS-COV-2. Rev. Colomb. Nefrol. 2020;7(Supl 2): 304-315. <https://doi.org/10.22265/acnef.7.Supl.2.432>

Correspondencia: David Andrés Ballesteros Castro, david_ballesteros@hotmail.com

Recibido: 15.04.20 • **Aceptado:** 18.06.20 • **Publicado en línea:** 18.06.20

que para el 19 de Julio de 2020 la Organización Mundial de la Salud (OMS) reportaba 14.043.176 casos confirmados y 597.583 muertes en todo el mundo¹.

Hasta el momento la evidencia publicada sobre el cuidado crítico en pacientes con COVID-19 proviene de recomendaciones de expertos, series de casos y estudios descriptivos que ofrecen información limitada sobre la enfermedad y sobre el manejo en la unidad de cuidados intensivos (UCI), en donde se debe hacer un esfuerzo por optimizar los recursos². En este sentido, el objetivo del presente trabajo es ofrecer una revisión completa de la literatura sobre COVID-19, las manifestaciones renales asociadas en las UCI y las consideraciones para su manejo.

Materiales y métodos

Se realizó una búsqueda de la literatura en la base de datos de PubMed con las palabras claves “Intensive Care Units “Critical care” “COVID-19” “severe acute respiratory syndrome coronavirus 2” “SARS-CoV-2” “2019 novel coronavirus” “coronavirus disease 2019” “acute kidney injury” y “Nephrologists”. La fecha límite de publicación fue el 6 de abril de 2020.

Resultados

Mediante la búsqueda realizada se encontraron 74 publicaciones, de las cuales 53 tenían relación directa de la infección por coronavirus y 21 eran complementarias en cuanto a lesión renal aguda.

Discusión

Historia

El brote actual de COVID-19 es la tercera propagación documentada de un coronavirus animal en humanos que ha resultado en una epidemia importante en tan solo dos décadas. La primera, que fue causada por el SARS-CoV, se presentó en el año

2003, ocasionó 8.096 casos, afectó 30 países y tuvo una mortalidad del 9,6 %³, además, entre el 20 % y el 38 % de los pacientes infectados con este virus necesitaban atención en UCI, y de estos casi el 100 % requería ventilación mecánica⁴ y el 6,7 % tenía lesión renal aguda (LRA) (92 % de estos últimos fallecieron)⁵. La segunda, que fue ocasionada por el MERS-CoV, se presentó en el 2012, ocasionó 2.494 casos, afectó 27 países y tuvo una mortalidad del 34,4 %.⁶ En la epidemia actual provocada por el SARS-CoV-2 el 58 % de los pacientes en cuidado crítico necesita de terapia de reemplazo renal (TRR)^{7,8}.

Epidemiología

La prevalencia de LRA en el ambiente hospitalario puede variar del 1 % al 66 % dependiendo de la definición utilizada o la población estudiada⁹: los estudios en UCI publicados al comienzo del siglo reportan una prevalencia del 1,4-25,9 %¹⁰ con requerimiento de TRR aproximadamente en el 5 % de todos los ingresos a la unidad¹¹, mientras que datos más recientes reportan LRA en el 57,3 % de los pacientes estudiados con necesidad de TRR en aproximadamente el 13%¹². Este aumento se puede atribuir al cambio en las características poblacionales, pues ahora la población en general tiene mayor edad y mayor incidencia de hipertensión y diabetes *mellitus*¹³, factores que son de riesgo para desarrollar LRA en las UCI¹⁴ y que se asocian con manifestaciones severas de COVID-19¹⁵.

El porcentaje de pacientes con COVID-19 que requieren ser trasladados a la UCI puede variar entre 5 % y 32 %^{15,16}. Además, las LRA se presentan con mayor frecuencia en pacientes de UCI en comparación con los de otras áreas (8,3 % vs. 2 %)¹⁷ y estos pacientes tienen un mayor número de complicaciones, tal como se evidencia en estudios realizados en China¹⁸, Italia¹⁹ y Estados Unidos^{20,21}. El síndrome de distrés respiratorio agudo (SDRA) y las LRA fueron las entidades más frecuentes en pacientes con COVID-19 internados en UCI según Yang *et al.*¹⁸; los autores encontraron que estas afecciones comprometían el 67 % y 29 % del total de la población, respectivamente, y que el 71 % requería ventilación mecánica y el 17 %, TRR; además, las

diferencias entre los sobrevivientes y no sobrevivientes fueron considerables a 28 días desde el ingreso a la UCI en los pacientes con LRA, siendo del 15 % y 37,5 %, respectivamente. Por su parte, Arentz *et al.*²⁰ reportaron que el SRDA y la LRA estaban presentes en el 100 % y 19 % de su población estudiada, respectivamente.

Las comorbilidades son mucho más frecuentes en pacientes con COVID-19 hospitalizados en UCI y la mayoría son factores no modificables como edad (el promedio es de 59 a 70 años) y antecedente de diabetes *mellitus* (22-58 % de los pacientes) y de enfermedad renal crónica (21-47 % de los pacientes)^{18,20,21}. En el estudio de Grasselli *et al.*¹⁹ la hipertensión afectó casi a la mitad de la población con COVID-19 estudiada, además el 38 % de los pacientes con esta patología fallecieron en la UCI¹⁹.

Etiología

El patógeno causante de la COVID-19 fue llamado provisionalmente como nuevo coronavirus 2019 (2019-nCoV) en enero del 2020²² y posteriormente el Grupo de Estudio Coronaviridae del Comité Internacional de Taxonomía de Virus lo nombró oficialmente coronavirus-2 del síndrome respiratorio agudo severo (SARS-CoV-2)²³. Según la clasificación taxonómica, este virus pertenece a la familia *Coronaviridae*, integra el género de los *Betacoronavirus* y se discute su inclusión dentro del subgénero *Sarbecovirus*.

El análisis de la secuencia del genoma mostró que el SARS-CoV-2 comparte una identidad del 96,2 % con el BatCoV RaTG13, que es una región RdRp de un coronavirus de murciélago (*Rhinolophus affinis*); de igual forma comparte identidad de secuencia de nucleótidos y aminoácidos del 79,5 % y 94,4 %, respectivamente, con el SARS-CoV²⁴. Además, tiene una similitud genética de aproximadamente 50 % con el MERS-CoV²⁵.

Origen

Como ya se mencionó, varios estudios muestran una gran similitud entre la secuencia del SARS-CoV-2 y los coronavirus de murciélagos, por lo que se

sugiere que estos animales pueden ser la fuente real del virus²⁴⁻²⁶. De igual forma, se proponen varios hospederos intermedios como ratones y serpientes, pero entre estos se destaca el pangolín: Zhang *et al.*²⁷ encontraron que los coronavirus del pangolín (pangolín-CoV) comparten el 92,2 % del genoma completo del SARS-CoV-2 y que sus genes comparten una identidad del 93,2 % con los nucleótidos y del 94,1 % con los aminoácidos. Los estudios de Xiao *et al.*²⁸ y Lam *et al.*²⁹, donde la identidad del genoma completo fue del 90,3 % y 92,4 %, respectivamente, apoyan esta información. En contradicción, el estudio de Li *et al.*³⁰ encontró diferencias estructurales entre el pangolín-CoV y el SARS-CoV-2 que lo descartan como el origen directo del reciente brote.

Trasmisión

La enfermedad por SARS-CoV-2 se originó en Wuhan el 12 de diciembre de 2019 y las investigaciones epidemiológicas la asociaron a un mercado de mariscos que vende animales salvajes vivos, pues la mayoría de los pacientes infectados trabajaban ahí o lo habían visitado. Es importante mencionar que a pesar de que estudios recientes muestran relación del virus con los murciélagos, estos animales no se comercializaban en ese mercado³¹.

La principal vía de transmisión es persona a persona a través de góticas respiratorias liberadas al toser, estornudar o hablar; estas gotas, que por lo general no viajan más de seis pies, pueden infectar a la otra persona al entrar en contacto con las mucosas. La infección también puede darse al entrar en contacto con superficies contaminadas y luego tocar los ojos, la nariz o la boca³²; en este punto vale la pena mencionar que el SARS-CoV-2 puede permanecer viable en superficies como cartón, acero inoxidable y plástico hasta por 24, 48 y 72 horas, respectivamente³³.

Otra vía de transmisión que se ha sugerido es la oro-fecal por el aislamiento del virus en materia fecal³⁴, además no se ha descartado la transmisión vertical a pesar de que en la prueba RT-PCR las muestras de cordón umbilical, placenta y leche materna fueron negativas para SARS-CoV2 en el pri-

mer caso de COVID-19 neonatal en Wuhan³⁵. La propagación por el aire tampoco se ha comprobado y se cree que no es un factor importante para la transmisión del virus; sin embargo, esto no puede ser ignorado cuando se realizan procedimientos médicos relacionados con la formación de aerosoles³⁶ como la ventilación con presión positiva no invasiva³⁷. Además, se ha reportado que el virus puede permanecer viable en aerosoles hasta por tres horas³³.

Del mismo modo, se debe tener en cuenta que, a pesar de que el mayor riesgo de transmisión la dan las personas sintomáticas, algunos reportes de casos sugieren que el SARS-CoV2 se puede transmitir por el contacto cercano con personas asintomáticas durante el periodo de incubación^{38,39}.

Fisiopatología

El sistema renina-angiotensina lo constituyen la vía clásica y la alterna. La primera está mediada por la enzima convertidora de angiotensina (ECA) que convierte la angiotensina I (Ang 1-10) en angiotensina II (Ang 1-8) y actúa principalmente en los receptores AT1 y provoca vasoconstricción, fibrosis y estrés oxidativo. La segunda tiene efectos contrarios a la vía clásica (vasodilatación, disminución del estrés oxidativo y antiinflamatorio) y la conforman varias enzimas, entre ellas la enzima convertidora de la angiotensina 2 (ECA2), una carboxipeptidasa que escinde residuos de angiotensina I y genera angiotensina 1-9 y angiotensina II para formar angiotensina 1-7⁴⁰.

La entrada del SARS-CoV-2 a las células está mediada por la glicoproteína transmembrana en espiga (S), la cual está conformada por dos subunidades funcionales responsables de la unión al receptor de ECA2 de la célula huésped (subunidad S1) y de la fusión de la membrana viral y celular (subunidad S2). El ingreso del virus requiere la preparación de la proteína S por las proteasas celulares, específicamente la TMPRSS2 que escinde la proteína S en el sitio S1/S2 y S2' para permitir la fusión de membranas virales y celulares, proceso impulsado por la S2⁴¹. Asimismo, el dominio S^B se une al receptor de ECA2 con una afinidad similar entre el SARS-CoV-2 y el SARS-CoV⁴².

La expresión renal de la ECA2 es abundante en el borde en cepillo de las células del túbulo proximal y está presente en menor medida en las células epiteliales viscerales y parietales, las células del túbulo distal y el túbulo colector; no se ha detectado en mesangio ni endotelio glomerular⁴³.

El estudio de Pan *et al.*⁴⁴ demuestra que la expresión de genes de ECA2 y TMPRSS fue relativamente alta en los podocitos y células del túbulo recto proximal y que no fue menor que la del pulmón, el intestino delgado y el colon. De igual forma, Zou *et al.*⁴⁵ clasifican el riesgo de los órganos según el grado de expresión de la ECA2, por ejemplo el riñón pertenece al grupo de alto riesgo; de igual forma, estos autores encontraron que la expresión de la ACE2 en el túbulo contorneado proximal es el doble de la de las células del tracto respiratorio, lo que sugiere una explicación a las manifestaciones renales en pacientes con COVID-19.

La sobreexpresión de la ACE2 aumenta la severidad de lesiones pulmonares en modelos de ratones transgénicos infectados con SARS-CoV⁴⁶, mientras que en ratones knockout ejerce un efecto protector contra la lesión pulmonar aguda inducida por sepsis⁴⁷. Por estos y otros hallazgos ha surgido la preocupación sobre el uso de los inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina (IECA) y los antagonistas del receptor de angiotensina (ARA), pues su uso puede aumentar de la expresión la ECA2⁴⁸. En este sentido, la hipótesis que se plantea consiste en que los IECA y ARA pueden jugar un papel doble: primero pueden aumentar la expresión de ACE2, y por lo tanto facilitarían la entrada de SARS-CoV-2, y segundo pueden disminuir la producción de angiotensina II o bloquear las acciones de la angiotensina II en los receptores AT1, lo que aumentaría la producción de angiotensina 1-7 mediante ACE2 y la activación del receptor Mas, lo cual atenúa la inflamación y la fibrosis y disminuye el grado de las lesiones⁴⁹. A pesar de este planteamiento, todavía no existe evidencia científica sólida al respecto, por lo que grupos de expertos recomiendan indicar los medicamentos según las guías actuales y no suspenderlos⁵⁰.

Se han establecido tres mecanismos involucrados en la LRA por COVID-19: en el primero el SARS-

CoV-2 puede ejercer lesión directa de las células renales al entrar en ellas mediante el receptor de ACE2; en el segundo la lesión es inducida por mediadores inflamatorios y los niveles son más altos en presentaciones graves de la enfermedad, y en el tercero las lesiones son secundarias a complicaciones que padecen este tipo de pacientes como sepsis, choque séptico y SDRA⁵¹.

Manifestaciones clínicas

Desde el comienzo de los síntomas hasta el ingreso a las UCI suelen transcurrir entre 7 y 9,5 días^{18,21}. Los síntomas más frecuentes que presentan los pacientes que ingresan a esta unidad son fiebre, tos, anorexia y disnea^{17,18,20,21}, seguidos de mialgias, malestar general, cefalea, dolor abdominal, náuseas, diarrea y vómito; no se encuentran diferencias marcadas en la frecuencia de los síntomas entre sobrevivientes y fallecidos¹⁸.

En los paraclínicos de ingreso de los pacientes que posteriormente fueron trasladados a UCI se ha encontrado neutrofilia, linfopenia, elevación del dímero-D, lactato deshidrogenasa, aspartato aminotransferasa y, un poco menos frecuente, elevación en los niveles de procalcitonina, proteína C reactiva, CK-MB y nitrógeno ureico en sangre¹⁵⁻¹⁷. De igual forma, los niveles de creatinina estuvieron elevados (>1,5 mg/dL) en el 10 % de los pacientes con COVID-19 de cuidado intensivo²¹.

Li *et al.*⁵² reportaron que en el 60 % de todos los pacientes estudiados se registró proteinuria al momento del ingreso, lo que puede sugerir alteración renal tanto en pacientes con manifestaciones severas como leves. Además, en ese mismo estudio la mortalidad en pacientes con COVID-19 que padecían LRA fue 5,3 veces más alta respecto a los pacientes sin este tipo de lesión. Del mismo modo, Cheng *et al.*⁵³ asociaron en su estudio la elevación en los niveles de nitrógeno ureico, la proteinuria y hematuria de cualquier grado, la creatinina >1,5 mg/dL y LRA estadio 2 con muerte intrahospitalaria en pacientes con COVID-19, lo cual coincide con un reporte de casos en Colombia, en el cual uno de los pacientes ingresó con creatinina de 1,4 mg/dL y proteinuria de 600 mg/dL, y falleció al cuarto día de hospitalización⁵⁴.

Las manifestaciones renales como proteinuria y hematuria son frecuentes y se deben al daño tubular. Asimismo, la alteración de la filtración glomerular se ha registrado en pacientes que fallecieron, en los cuales los niveles de nitrógeno ureico en sangre y creatinina aumentaron después de 11 días de haber comenzado la enfermedad; estos valores fueron significativamente diferentes respecto a los sobrevivientes a partir del día 13 y 17, respectivamente¹⁷.

Los pacientes con elevación en los niveles de creatinina sérica tienen más probabilidades de ser ingresados a la UCI y de requerir ventilación mecánica, lo que sugiere que la enfermedad renal al ingreso representa un mayor riesgo de deterioro clínico⁵³. Por tanto, con base en estos hallazgos se debe hacer un monitoreo estricto de la función renal desde la admisión para poder diagnosticar de manera oportuna anomalías e intentar mejorar el pronóstico de los pacientes con COVID-19.

Tratamiento

Aunque 30 agentes diferentes han demostrado actividad *in vitro* contra el SARS-CoV-2, hasta el momento no existen tratamientos específicos para la COVID-19, por lo que actualmente se usan medicamentos con actividad antiviral demostrada en otras infecciones⁵⁵, los cuales se presentan en la [Tabla 1](#)⁵⁶. En el paciente renal hay que tener varias consideraciones farmacológicas para este tipo de medicamentos, por ejemplo, los inhibidores de la proteasa del virus de la inmunodeficiencia humana utilizados en pacientes con COVID-19 (lopinavir-ritonavir) no pueden administrarse en conjunto con los inhibidores de calcineurina (tracolímus, ciclosporina) o de mTOR (sirolímús, everolímus) ya que los primeros inhiben sustancialmente la CYP3A4, enzima que metaboliza a estos grupos de inmunosupresores; además en pacientes gravemente enfermos con COVID-19 tratados con lopinavir/ritonavir no se encontraron diferencias en la mortalidad ni mejoría clínica más rápida respecto a los pacientes del grupo de cuidado estándar⁵⁷. En este sentido, no es aconsejable administrar lopinavir/ritonavir en lugar de los inmunosupresores, ya que el beneficio que se encontró en pacientes con COVID-19 severo no compensa el riesgo del rechazo del aloinjerto.

Tabla 1. Medicamentos para COVID-19.

Medicamentos	Dosis reportada en ensayos de covid-19	Ajuste de la dosis en lesión renal aguda	Otras consideraciones
Remdesivir	200 mg una vez y luego 100 mg diarios	Ninguna (dado el riesgo-beneficio no se sugiere ajuste de la dosis)	CrCl<30 exclusión en la mayoría de los ensayos.
Lopinavir/ritonavir	400 mg/100mg dos veces al día	Ninguna	Ambos están altamente unidos a proteínas e inhiben sustancialmente la CYP3A4.
Cloroquina/hidroxicloroquina	CQ: 500-1000 mg/día o 10 mg/kg HCQ: 400 mg una vez, luego 200 mg dos o tres veces al día	Ninguna	Unión a proteínas ~50-70 %, alto volumen de distribución.
Darunavir/ritonavir	800 mg/100mg diarios	Ninguna	Ambos están altamente unidos a proteínas
Favipiravir	1200 mg dos veces al día por 2 días y luego 600 mg 2-3 veces al día.	Sí	Unión a proteínas ~50 %
Tocilizumab	8 mg/kg (máximo 800mg)	Ninguna	Antagonista del receptor de IL-6
Colchicina	0,5 mg dos veces al día.	Sí (CrCl<30 exclusión en el ensayo clínico COLCORONA)	Unión a proteínas ~40 %, alto volumen de distribución.

Fuente: Elaboración propia.

El manejo de pacientes con LRA en la UCI requiere TRR, pues las máquinas para este tipo de terapias son preferibles a las de hemodiálisis intermitente en entornos de aislamiento y contención, ya que las segundas requieren más apoyo de enfermería; no obstante, se pueden utilizar en caso de que los otros métodos no estén disponibles⁵⁸. El método a utilizar es la hemofiltración veno-venosa continua con una dosis prescrita >25 mL/kg/h y como primera opción de anticoagulación citrato, seguido de heparina no fraccionada (siempre y cuando no tengan contraindicaciones)⁵⁹.

Dentro del contexto de la COVID-19 una proporción importante de pacientes desarrolla una respuesta inflamatoria denominada tormenta de citoquinas, que es un punto clave en el paso de neumonía leve a severa con progresión a síndrome de disfunción multiorgánica y desarrollo de LRA. La interleucina

6, entre otros mediadores, se considera la mayor causante de esta tormenta, pues sus niveles se elevan en pacientes que desarrollan SDRA, lo que constituye un agravante en pacientes críticos con ventilación mecánica invasiva, oxigenación por membrana extracorpórea o terapia de soporte renal continua debido a la inflamación. Lo anterior lleva al uso de tocilizumab, un anticuerpo monoclonal que se une al receptor de interleucina 6 y es una opción terapéutica. Dicha respuesta inflamatoria juega un papel determinante en el deterioro de los pacientes y aumenta su mortalidad, por lo que se plantea que la purificación sanguínea es una opción de tratamiento; este tipo de terapias funcionan bajo tres hipótesis fisiopatológicas: concentración pico, teoría citocinética y modulación inmune citotóxica limítrofe⁵⁹⁻⁶⁴.

El estudio clínico aleatorizado controlado de Dellinger *et al.*⁶⁵ evaluó el uso de hemoperfusión

con polimixina B en pacientes con sepsis y alto nivel de actividad de endotoxinas y no encontró reducción en la mortalidad; para evaluar esto los investigadores usaron un cartucho cubierto con polimixina B unido a fibras de poliestireno-polipropileno, realizaron la terapia con máquina de hemodiálisis convencional y utilizaron 2 cartuchos en un tiempo de 24 horas con una duración mínima en cada uno de 90 minutos a un flujo de bomba de 100 mL/min con heparina no fraccionada como anticoagulación. Sin embargo, en un subanálisis de dicho estudio realizado por Iba & Klein⁶⁶ en pacientes con nivel de endotoxinas de 0,60 a 0,89 sí se encontró reducción en la cantidad de muertes.

En cuanto al uso de cartuchos adsorbentes (CytoSorb), estos dispositivos tienen una membrana con poros que tienen polímeros biocompatibles y una capacidad de captura de moléculas de hasta 60 Kilodaltons si el cartucho se usa por un tiempo de 6 horas a 7 días consecutivos con un flujo de bomba recomendado de 250 mL/min. Además, su uso se ha asociado a la disminución de los niveles de interleucina 6 en sepsis, por lo que puede ser una terapia promisoriosa en los casos de tormenta de citoquinas de COVID 19⁶⁷.

Dastan *et al.*⁶⁸ presentan el caso de un paciente de 54 años que desarrolló disfunción multiorgánica con diagnóstico de infección por coronavirus y requirió soporte ventilatorio invasivo y soporte multiorgánico; el sujeto tuvo tormenta de citoquinas luego de realizarle medición de Interleucina 1, 6 y 8 y factor de necrosis tumoral, por lo que recibió terapia de soporte renal continuo con uso concomitante de hemoperfusión usando un cartucho HA 380 de Jafron Biomedical. En este paciente se inició anticoagulación con heparina no fraccionada y, por protocolo, se cambió el cartucho cada 6 horas (3 cartuchos en total), logrando mejoría de marcadores inflamatorios y de disfunción multiorgánica, extubación y traslado a sala general.

Algunos autores han sugerido el uso de plasmaféresis terapéutica bajo la hipótesis de disminuir la respuesta inflamatoria sistémica en contextos de sepsis durante la tormenta de citoquinas⁶⁹, mientras que otros expresan preocupación acerca

del uso de la plasmaféresis debido a las dificultades para identificar la fase proinflamatoria (tormenta de citoquinas), que es el momento más oportuno para iniciar la terapia de purificación sanguínea, y al riesgo de inicio de la terapia en fases antiinflamatorias en donde se removerían sustancias como inmunoglobulinas y componentes 3 y 4 del complemento, lo que atenúa la respuesta adaptativa del huésped y empeora la inmunoparálisis⁷⁰.

Ma *et al.*⁷¹ presentan el caso de un paciente que recibió tres sesiones de plasmaféresis (el estudio no aclara la prescripción realizada) y dos pacientes con hemoperfusión con oxiris (un filtro para terapia de soporte renal continua con capacidad de adsorción) y evidencian que el paciente con plasmaféresis y uno de los dos pacientes con hemoperfusión sobrevivieron.

Asimismo, Adeli *et al.*⁷² publicaron una serie de casos de 8 pacientes con diagnóstico de COVID-19, choque séptico y SDRA, quienes recibieron 400 mg de sulfato de hidroxycloquinina en dosis única, 100/400 mg de Lopinavir/Ritonavir por 5 días, 1200 mg de ribavirina por 5 días y 3 dosis de interferón ?. Debido a la falta de respuesta clínica se inició manejo con dexametasona sin mejoría y con sospecha de tormenta de citoquinas, por lo cual se inició plasmaféresis con albumina y plasma. Después de esto uno de los pacientes falleció, según análisis de los autores, por inicio tardío de la terapia, razón por la cual se inició terapia de manera más temprana en los otros 7 pacientes, además se incluyó criterio de hipoxemia refractaria a terapia con esteroides. Al final estos 7 pacientes se recuperaron⁷².

Por su parte, Lin⁷³ presenta en caso de una paciente de 52 años quien al día 15 de evolución presentó disfunción multiorgánica con sospecha de tormenta de citoquinas, por lo cual recibió 3 sesiones de plasmaféresis con recambio con plasma de 1,5 a 2 volúmenes plasmáticos concomitante con hemofiltración veno-venosa continua a dosis de 35 mL/kg/hora; mediante este manejo se logró la mejoría clínica de la paciente y fue posible el traslado al servicio de hospitalización⁷³.

En este punto es importante mencionar que en el momento hay estudios en curso que buscan esta-

blecer la utilidad y seguridad de las estrategias de purificación sanguínea, como el estudio CYCOV⁷⁴.

En la actualidad, la ausencia de tratamientos específicos o vacunas para COVID-19 lleva a proponer terapias como la hemoperfusión y la de soporte renal con membranas de mediano y alto corte o la plasma-adsorción, las cuales suelen iniciarse de manera tardía debido a la falta de herramientas diagnósticas. De esta forma, se sigue a la espera de futuros estudios que den una mayor respuesta a la problemática actual por la pandemia de COVID-19.

Conclusión

La pandemia por COVID-19 es causada por un nuevo coronavirus potencialmente mortal y en muchos casos se requiere la atención en UCI. El riñón está involucrado en la fisiopatología de la enfermedad y su disfunción se ha asociado con resultados fatales, por lo que su vigilancia y tratamiento se deben priorizar desde el ingreso de los pacientes con el fin de mejorar su pronóstico.

Consideraciones éticas

Los autores declaran que para esta investigación no se realizaron experimentos en seres humanos ni en animales y que en este artículo no aparecen datos de pacientes, con lo cual se garantizó el derecho a la privacidad.

Conflicto de intereses

Ninguno declarado por los autores.

Financiación

Ninguna declarada por los autores.

Agradecimientos

Ninguno declarado por los autores.

Responsabilidades éticas

Protección de personas y animales

Los autores declaran que para esta investigación no se han realizado experimentos en seres humanos ni animales.

Confidencialidad de los datos

Los autores declaran que han seguido los protocolos de su centro de trabajo sobre la publicación de datos de pacientes.

Derecho a la privacidad y consentimiento informado

Los autores declaran que en este artículo no aparecen datos de pacientes.

Contribución de los autores

Todos los autores contribuyeron en la elaboración del artículo.

Referencias

1. World Health Organization (WHO). Coronavirus disease (COVID-2019) situation reports. Geneva: WHO; 2020 [citado Jul 19 2020]. Disponible en: <https://www.who.int/emergencies/diseases/novel-coronavirus-2019/situation-reports/>.
2. Grasselli G, Pesenti A, Cecconi M. Critical Care Utilization for the COVID-19 Outbreak in Lombardy, Italy: Early Experience and Forecast During an Emergency Response. *JAMA*. 2020. <http://dx.doi.org/10.1001/jama.2020.4031>.
3. World Health Organization (WHO). Severe Acute Respiratory Syndrome (SARS). Geneva: WHO; 2020 [citado Jul 18 2020]. Disponible en: <https://www.who.int/csr/sars/en/>.
4. Manocha S, Walley KR, Russel JA. Severe acute respiratory distress syndrome (SARS): A critical care perspective. *Crit Care Med*. 2003;31(11):2684-92. <http://dx.doi.org/10.1097/01.CCM.0000091929.51288.5F>.
5. Chu KH, Tsang WK, Tang CS, Lam MF, Lai FM, To KF, et al. Acute renal impairment in coronavirus-associated severe acute respiratory syndrome. *Kidney Int*. 2005;67(2):698-705. <http://dx.doi.org/10.1111/j.1523-1755.2005.67130.x>.
6. World Health Organization (WHO). Middle East respiratory syndrome coronavirus (MERS-CoV). Geneva: WHO; 2020 [citado Jul 18 2020]. Disponible en: <http://www.who.int/emergencies/mers-cov/en/>.
7. Arabi YM, Arifi AA, Balkhy HH, Najm H, Aldawood AS, Ghabashi A, et al. Clinical course and outcomes of critically ill patients with Middle East respiratory syndrome coronavirus infection. *Ann Intern Med*. 2014;160(6):389-97. <http://dx.doi.org/10.7326/M13-2486>.
8. Al-Dorzi HM, Aldawood AS, Khan R, Baharoon S, Alchin JD, Matroud AA, et al. The critical care response to a hospital outbreak of Middle East respiratory syndrome coronavirus (MERS-CoV) infection: an observational study. *Ann Intensive Care*. 2016;6(1):101. <http://dx.doi.org/10.1186/s13613-016-0203-z>.
9. Hoste EAJ, Kellum JA, Selby NM, Zarbock A, Palevsky PM, Bagshaw SM, et al. Global epidemiology and outcomes of acute kidney injury. *Nat Rev Nephrol*. 2018;14(10):607-25. <http://dx.doi.org/10.1038/s41581-018-0052-0>.
10. Uchino S, Kellum JA, Bellomo R, Doig GS, Morimatsu H, Morgera S, et al. Acute renal failure in critically ill patients: a multinational, multicenter study. *JAMA*. 2005;294(7):813-8. <http://dx.doi.org/10.1001/jama.294.7.813>.
11. Metnitz PGH, Krenn CG, Steltzer H, Lang T, Ploder J, Lenz K, et al. Effect of acute renal failure requiring renal replacement therapy on outcome in critically ill patients. *Crit Care Med*. 2002;30(9):2051-8. <http://dx.doi.org/10.1097/00003246-200209000-00016>.
12. Hoste EAJ, Bagshaw SM, Bellomo R, Celyy CM, Colman R, Cruz DN, et al. Epidemiology of acute kidney injury in critically ill patients: the multinational AKI-EPI study. *Intensive Care Med*. 2015;41(8):1411-23. <http://dx.doi.org/10.1007/s00134-015-3934-7>.
13. Ronco C, Bellomo R, Kellum JA, Ricci Z. *Critical care Nephrology*. 3rd edition. Philadelphia: Elsevier Inc; 2018.
14. Gutiérrez-Parra AR, Sánchez-Hernández LM, Prada-Vanegas EJ, Oliveros MR, Rodríguez DE, Grisales-Romero H. Factores asociados a la insuficiencia renal aguda en pacientes hospitalizados en la unidad de cuidados intensivos de la Clínica Ibagué, 2016-2017. *Rev. Colomb. Nefrol*. 2019;6(2):112-21. <http://dx.doi.org/10.22265/acnef.6.2.340>.
15. Guan WJ, Ni ZY, Hu Y, Liang WH, Ou CQ, He JX, et al. Clinical Characteristics of Coronavirus Disease 2019 in China. *N Engl J Med*. 2020. <http://dx.doi.org/10.1056/NEJMoa2002032>.
16. 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(10223):497-506. [http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)30183-5](http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(20)30183-5).
17. 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(11):1061-9. <http://dx.doi.org/10.1001/jama.2020.1585>.
18. 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*. 2020;8(5):P475-81. [https://doi.org/10.1016/S2213-2600\(20\)30079-5](https://doi.org/10.1016/S2213-2600(20)30079-5).
19. Grasselli G, Zangrillo A, Zanella A, Antonelli M, Cabrini L, Castelli A, et al. Baseline Characteristics and Outcomes of 1591 Patients Infected With SARS-CoV-2 Admitted to ICUs of the Lombardy Region, Italy. *JAMA*. 2020;323(16):1574-81. <https://doi.org/10.1001/jama.2020.5394>.

20. Arentz M, Yim E, Klaff L, Lokhandwala S, Riedo FX, Chong M, et al. Characteristics and Outcomes of 21 Critically Ill Patients With COVID-19 in Washington State. *JAMA*. 2020;323(16):1612-4. <https://doi.org/10.1001/jama.2020.4326>.
21. Bhatraju PK, Ghassemieh BJ, Nichols M, Kim R, Jerome KR, Nalla AK, et al. Covid-19 in Critically Ill Patients in the Seattle Region - Case Series. *N Engl J Med*. 2020;382(21):2012-22. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2004500>.
22. Sun P, Lu X, Xu C, Sun W, Pan B. Understanding of COVID-19 based on current evidence. *J Med Virol*. 2020;92(6):548-551. <https://doi.org/10.1002/jmv.25722>.
23. Coronaviridae Study Group of the International Committee on Taxonomy of Viruses. The species Severe acute respiratory syndrome-related coronavirus: classifying 2019-nCoV and naming it SARS-CoV-2. *Nat Microbiol*. 2020;5(4):536-44. <https://doi.org/10.1038/s41564-020-0695-z>.
24. Zhou P, Yang XL, Wang XG, Hu B, Zhang L, Zhang W, et al. A pneumonia outbreak associated with a new coronavirus of probable bat origin. *Nature*. 2020;579(7798):270-3. <https://doi.org/10.1038/s41586-020-2012-7>.
25. 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. 2020;395(10224):565-74. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)30251-8](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)30251-8).
26. Wu A, Peng Y, Huang B, Ding X, Wang X, Niu P, et al. Genome Composition and Divergence of the Novel Coronavirus (2019-nCoV) Originating in China. *Cell Host Microbe*. 2020;27(3):325-8. <https://doi.org/10.1016/j.chom.2020.02.001>.
27. Zhang T, Wu Q, Zhang Z. Probable Pangolin Origin of SARS-CoV-2 Associated with the COVID-19 Outbreak. *Curr Biol*. 2020;30(7):1346-51.e2. <https://doi.org/10.1016/j.cub.2020.03.022>.
28. Xiao K, Zhai J, Feng Y, Zhou N, Zhang X, Zou JJ, et al. Isolation and Characterization of 2019-nCoV-like Coronavirus from Malayan Pangolins. *bioRxiv*. 2020. <https://doi.org/10.1101/2020.02.17.951335>.
29. Lam TT, Shum MH, Zhu H, Tong Y, Ni X, Liao Y, et al. Identification of 2019-nCoV related coronaviruses in Malayan pangolins in southern China. *bioRxiv*. 2020. <https://doi.org/10.1038/s41586-020-2169-0>.
30. Li X, Zai J, Zhao Q, Nie Q, Li Y, Foley BT, et al. Evolutionary history, potential intermediate animal host, and cross-species analyses of SARS-CoV-2. *J Med Virol*. 2020;92(6):602-11. <https://doi.org/10.1002/jmv.25731>.
31. Wu F, Zhao S, Yu B, Chen YM, Wang W, Song ZG, et al. A new coronavirus associated with human respiratory disease in China. *Nature*. 2020;579(7798):265-9. <https://doi.org/10.1038/s41586-020-2008-3>.
32. McIntosh K. Coronavirus disease 2019 (COVID-19): Epidemiology, virology and prevention. UpToDate. 2020 [citado Jul 18 2020]. Disponible en: <https://www.uptodate.com/>.
33. van Doremalen N, Bushmaker T, Morris DH, Holbrook MG, Gamble A, Williamson BN, et al. Aerosol and Surface Stability of SARS-CoV-2 as Compared with SARS-CoV-1. *N Engl J Med*. 2020;382(16):1564-7. <https://doi.org/10.1056/NEJMc2004973>.
34. Gu J, Han B, Wang J. COVID-19: Gastrointestinal manifestations and potential fecal-oral transmission. *Gastroenterology*. 2020;158(6):1518-9. <https://doi.org/10.1053/j.gastro.2020.02.054>.
35. Wang S, Guo L, Chen L, Liu W, Cao Y, Zhang J, et al. A case report of neonatal COVID-19 infection in China. *Clin Infect Dis*. 2020;ciaa225 <https://doi.org/10.1093/cid/ciaa225>
36. World Health Organization (WHO). Report of the WHO-China Joint Mission on Coronavirus Disease 2019 (COVID-19). Geneva: WHO; 2020 [citado Jul 14 2020]. Available from: <https://www.who.int/docs/default-source/coronaviruse/who-china-joint-mission-on-covid-19-final-report.pdf>. <https://www.who.int/docs/default-source/coronaviruse/who-china-joint-mission-on-covid-19-final-report.pdf>.
37. Whittle JS, Pavlov I, Sacchetti AD, Atwood C, Rosenberg MS. Respiratory support for adult patients with COVID-19. *J Am Coll Emerg Physicians Open*. 2020;1(2). <https://doi.org/10.1002/emp2.12071>.
38. Rothe C, Schunk M, Sothmann P, Bretzel G, Froeschl G, Wallrauch C, et al. Transmission of 2019-nCoV Infection from an Asymptomatic Contact in Germany. *N Engl J Med*. 2020;382(10):970-1. <https://doi.org/10.1056/NEJMc2001468>
39. Zhang J, Tian S, Lou J, Chen Y. Familial cluster of COVID-19 infection from an asymptomatic. *Crit Care*. 2020;24(1):119. <https://doi.org/10.1186/s13054-020-2817-7>.
40. Brunton LL, Hilal-Dandan R, Knollmann BC. Goodman and Gilman's: the pharmacological basis of therapeutics. 13th ed. McGraw-Hill Education; 2018.

41. Hoffmann M, Kleine-Weber H, Schroeder S, Krüger N, Herrler T, Erichsen S et al. SARS-CoV-2 Cell Entry Depends on ACE2 and TMPRSS2 and Is Blocked by a Clinically Proven Protease Inhibitor. *Cell*. 2020;181(2):271-80.e8. <https://doi.org/10.1016/j.cell.2020.02.052>.
42. Walls AC, Park YJ, Tortorici MA, Wall A, McGuire AT, Veeler D. Structure, Function, and Antigenicity of the SARS-CoV-2 Spike Glycoprotein. *Cell*. 2020;181(2):281-92.e6. <https://doi.org/10.1016/j.cell.2020.02.058>.
43. Hamming I, Timens W, Bulthuis MLC, Lely AT, Navis GJ, van Goor H. Tissue distribution of ACE2 protein, the functional receptor for SARS coronavirus. A first step in understanding SARS pathogenesis. *J Pathol*. 2004;203(2):631-7. <https://doi.org/10.1002/path.1570>.
44. Pan X, Xu D, Zhang H, Zhou W, Wang L, Cui X. 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(6):1114-6. <https://doi.org/10.1007/s00134-020-06026-1>.
45. Zou X, Chen K, Zou J, Han P, Hao J, Han Z. Single-cell RNA-seq data analysis on the receptor ACE2 expression reveals the potential risk of different human organs vulnerable to 2019-nCoV infection. *Front Med*. 2020;14(2):185-92. <https://doi.org/10.1007/s11684-020-0754-0>.
46. Yang X, Deng W, Tong Z, Liu Y, Zhang L, Zhu H, et al. Mice Transgenic for Human Angiotensin-converting Enzyme 2 Provide a Model for SARS Coronavirus Infection. *Comp Med*. 2007;57(5):450-9.
47. Imai Y, Kuba K, Rao S, Huan Y, Guo F, Guan B, et al. Angiotensin-converting enzyme 2 protects from severe acute lung failure. *Nature*. 2005;436(7047):112-6. <https://doi.org/10.1038/nature03712>.
48. Ferrario CM, Jessup J, Chappell MC, Averill DB, Brosnihan KB, Tallant EA, et al. Effect of Angiotensin-Converting Enzyme Inhibition and Angiotensin II Receptor Blockers on Cardiac Angiotensin-Converting Enzyme 2. *Circulation*. 2005;111(20):2605-10. <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.104.510461>.
49. South AM, Tomlinson L, Edmonston D, Hiremath S, Spark MA. Controversies of renin-angiotensin system inhibition during the COVID-19 pandemic. *Nat Rev Nephrol*. 2020;16(6):305-7. <https://doi.org/10.1038/s41581-020-0279-4>.
50. Talreja H, Tan J, Dawes M, Supershad S, Rabindranath K, Fisher J, et al. A consensus statement on the use of angiotensin receptor blockers and angiotensin converting enzyme inhibitors in relation to COVID-19 (corona virus disease 2019). *N Z Med J*. 2020;133(1512):85-7.
51. Yang XH, Sun RH, Chen DC. [Diagnosis and treatment of COVID-19: acute kidney injury cannot be ignored]. *Zhonghua Yi Xue Za Zhi*. 2020;100(16):1205-8. <https://doi.org/10.3760/cma.j.cn112137-20200229-00520>.
52. Li Z, Wu M, Yao J, Guo J, Liao X, Song S, et al. Caution on Kidney Dysfunctions of COVID-19 Patients. *medRxiv*. 2020. <https://doi.org/10.1101/2020.02.08.20021212>.
53. 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(5):829-38. <https://doi.org/10.1016/j.kint.2020.03.005>.
54. Iglesias-Pertuz S, Aroca-Martínez G, María Velez-Verbel, Andrés Cadena Osorio, Andrés Cadena-Bonfanti, et al. Reporte de 4 casos COVID-19 hospitalizados en unidad de cuidados intensivos en una institución hospitalaria en Barranquilla, Colombia. *Rev. Colomb. Nefrol*. 2020;7(Supl 2).
55. Dong L, Hu S, Gao J. Discovering drugs to treat coronavirus disease 2019 (COVID-19). *Drug Discov Ther*. 2020;14(1):58-60. <https://doi.org/10.5582/ddt.2020.01012>.
56. NephJC. COVID-19 and AKI FAQs. Detroit: Joel Topf & Swapnil Hiremath; 2014. [citado Jul 18 2020]. Disponible en: <http://www.nephjc.com/news/covidaki>.
57. 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;382(19):1787-99. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2001282>.
58. American Society of Nephrology (ASN). Recommendations on the care of hospitalized patients with covid-19 and kidney failure requiring renal replacement therapy. ASN; 2020.
59. Brescia Renal Covid Task Force. Management of patients on dialysis and with kidney trasplant during COVID-19 coronavirus infection. 2020 [citado Jul 18 2020]. Disponible en: https://www.era-edta.org/en/wp-content/uploads/2020/03/COVID_guidelines_finale_eng-GB.pdf

60. Ronco C, Navalesi P, Vincent JL. Coronavirus epidemic: preparing for extracorporeal organ support in intensive care. *Lancet Respir Med.* 2020;8(3):240-1. [https://doi.org/10.1016/S2213-2600\(20\)30060-6](https://doi.org/10.1016/S2213-2600(20)30060-6).
61. Chinese Medical Association. Expert consensus on the Application of Special Blood purification Technology in severe COVID-19. 2020. 2020 [citado Jul 14 2020]. Disponible en: <https://www.era-edta.org/en/wp-content/uploads/2020/03/English-version-Expert-consensus-on-the-Application-of-Special-Blood-purification-Technology-in-severe-COVID-19-pneumonia.pdf>.
62. Ronco C, Reis T. Kidney involvement in COVID-19 and rationale for extracorporeal therapies. *Nat Rev Nephrol.* 2020;16(6):308-10. <https://doi.org/10.1038/s41581-020-0284-7>.
63. Rimmelé T, Kellum JA. High Volume Hemofiltration in the Intensive Care Unit: a blood purification therapy. *Anesthesiology.* 2012;116(6):1377-87. <https://doi.org/10.1097/ALN.0b013e318256f0c0>.
64. Honore PM, Hoste E, Molnár Z, Jacobs R, Joannes-Boyau O, Malbrain MLNG, et al. Cytokine removal in Human Septic shock: Where are we and where are we going? *Ann Intensive Care.* 2019;9:56. <https://doi.org/10.1186/s13613-019-0530-y>.
65. Dellinger RP, Bagshaw SM, Antonelli M, Foster DM, Klein DJ, Marshall JC, et al. Effect of Targeted Polymyxin B Hemoperfusion on 28-Day Mortality in Patients With Septic Shock and Elevated Endotoxin Level: The EUPHRATES Randomized Clinical Trial. *JAMA.* 2018;320(14):1455-63. <https://doi.org/10.1001/jama.2018.14618>.
66. Iba T, Klein DJ. The wind changed direction and the big river still flows?: from EUPHRATES to TIGRIS. *J Intensive Care.* 2019;7:31. <https://doi.org/10.1186/s40560-019-0386-0>.
67. Houschyar KS, Pyles MN, Rein S, Nietzsche I, Duscher D, Maan ZN, et al. Continuous hemoadsorption with a cytokine adsorber during sepsis - a review of the literature. *Int J Artif Organs.* 2017;40(5):205-11. <https://doi.org/10.5301/ijao.5000591>.
68. Dastan F, Saffaei A, Mortazavi SM, Jamaati H, Adnani N, Roudi SS, et al. Continuous renal replacement therapy (CRRT) with disposable hemoperfusion cartridge: A promising option for severe COVID-19. *J Glob Antimicrob Resist.* 2020;21:340-1. <https://doi.org/10.1016/j.jgar.2020.04.024>.
69. Keith P, Day M, Perkins L, Moyer L, Hewitt K, Wells A. A novel treatment approach to the novel coronavirus?: an argument for the use of therapeutic plasma exchange for fulminant COVID-19. *Crit Care.* 2020;24(1):128. <https://doi.org/10.1186/s13054-020-2836-4>.
70. Honore PM, Mugisha A, Kugener L, Redant S, Attou R, Gallerani A, et al. Therapeutic plasma exchange as a routine therapy in septic shock and as an experimental treatment for Covid-19: We are not sure. *Crit Care.* 2020;24(1):226. <https://doi.org/10.1186/s13054-020-02943-1>.
71. Ma J, Xia P, Zhou Y, Liu Z, Zhou X, Wnag J, et al. Potential effect of blood purification therapy in reducing cytokine storm as a late complication of critically ill COVID-19. *Clin Immunol.* 2020;214:108408. <https://doi.org/10.1016/j.clim.2020.108408>.
72. Adeli SH, Asghari A, Tabarraii R, Shajari R, Afshari S, Kalhor, et al. Therapeutic plasma exchange as a rescue therapy in patients with coronavirus disease 2019: a case series. *Pol Arch Intern Med.* 2020;130(5):455-8. <https://doi.org/10.20452/pamw.15340>.
73. Lin JH. Application of plasma exchange in association with higher dose CVVH in cytokine storm complicating Covid-19. *J Formos Med Assoc.* 2020;119(6):1116-8. <https://doi.org/10.1016/j.jfma.2020.04.023>.
74. Supady A. Cytokine Adsorption in Severe COVID-19 Pneumonia Requiring Extracorporeal Membrane Oxygenation (CYCOV). *ClinicalTrials.gov*; 2020.