

Lesión Renal Aguda postcontraste (LRA-PC) en el paciente Covid-19

ALM de Francisco^a, Carmen Sebastia^b

^a Catedrático de Medicina Universidad de Cantabria. Servicio de Nefrología. Hospital Universitario Marqués de Valdecilla. Santander

^b Servicio Radiodiagnóstico. Hospital Clinic Universitario Barcelona

Fecha actualización: 03/06/2020

TEXTO COMPLETO

La infección por COVID-19 (Sars-Cov-19) tiene fundamentalmente cuatro aspectos que en su conjunto van a definir su fisiopatología y en parte explicar la posibilidad de un deterioro agudo de la función renal: infección pulmonar con alveolitis predominantemente, daño endotelial generalizado con presencia de microtrombos, hipercoagulabilidad con fenómenos tromboembólicos y respuesta inflamatoria citoquímica con inestabilidad hemodinámica.

Es evidente que no todos los pacientes van a encontrarse ante la eventualidad de sufrir fenómenos trombóticos o entrar en fase de gravedad de la enfermedad. En la última serie conocida en nuestro país [1], un 14.6% fueron hospitalizados aunque en otros centros la cifra es cercana al 20% con un 5% ingresados en la UVI.

Prevalencia de Insuficiencia Renal Aguda en pacientes con infección por Coronavirus

La Insuficiencia Renal Aguda (IRA) en la anterior epidemia por Sars-Cov 1 fue solamente del 6,7% La IRA se explicaba por factores prerrenales y renales en el contexto del fracaso multiorgánico con suelta citoquímica. La tasa de mortalidad fue significativamente mayor entre los pacientes con SARS-Cov1 e IRA en comparación con aquellos sin insuficiencia renal (91,7% vs. 8,8%) ($p < 0.0001$). [2]. En la siguiente epidemia MERS por coronavirus el 26,7% de los pacientes mostró IRA [3]. La IRA se debió principalmente a necrosis tubular aguda, con la adición de algunos casos de rabiomiolisis. La mayoría de estos pacientes presentaron función renal normal (sin ERC subyacente) lo cual como veremos después no se puede aplicar en los pacientes con COVID-19.

En la actual pandemia por COVID-19 hay datos muy diversos oscilando la incidencia de IRA entre el 2% y el 29% dependiendo del grupo y gravedad estudiado. En un estudio en China [4] de 7736 pacientes con COVID-19 1099 pacientes de 47 años de edad media, fueron hospitalizados, un 91.1% de ellos con neumonía, un 5.3% ingresó en la UCI, el 3.4% tenía dificultad respiratoria aguda (SDRA) y solo el 0.5% tenían IRA. En el estudio más amplio realizado fuera de China, en la ciudad de Nueva York, sobre 1150 adultos de mediana de edad de 62 años, 257(22%) fueron hospitalizados y de ellos, el 29% (75/257) requirieron tratamiento sustitutivo de la función renal [5].

Así que hay datos muy variados dependiendo de las series. Entre los 11 centros UVIs que aportaron datos, la incidencia de IRA grado 2-3 fue del 33% en Pittsburgh y del 35% en Londres, pero varió del 8% en Montreal al 72% en Ghant.. El uso de tratamiento renal sustitutivo varió del 0% al 37%, y algunos centros, especialmente en el Reino Unido, tenían del 25% al 30% de pacientes con diálisis [6].

La mayoría de IRA en pacientes con COVID-19 parece ser una lesión tubular aguda en el contexto de un fallo multiorgánico si bien existen también datos histológicos de microtrombosis.

¿Porqué los pacientes con COVID-19 reciben contraste yodado?

Existen diferentes indicaciones para que un paciente con COVID-19 precise una exploración con contraste yodado y fundamentalmente relacionadas con trombosis. La enfermedad COVID-19 se asocia con un estado de hipercoagulabilidad por el exceso de citoquinas y quizás por activación del complemento, y con la presencia de factores protrombóticos en coincidencia con tres elementos fundamentales: sepsis, inflamación e hipoxia.

Una de las características de mal pronóstico más importantes en esos pacientes es el desarrollo de coagulopatía y la presencia de trombosis vascular. La elevación del dímero-D, la reducción no severa de plaquetas (solo en un 20% de los que fallecieron tenían menos de 100.000 plaquetas) y el ascenso ligero pero progresivo del tiempo de protrombina en pacientes COVID-19 graves, apuntan a una activación de la coagulación parecida a la de la coagulación intravascular diseminada pero en esta lo característico es el sangrado y en el COVID-19 los fenómenos trombóticos. En Covid-19, los hallazgos típicos incluyen fibrinógeno elevado y también una elevada actividad de factor VIII, lo que sugiere que no se está produciendo un consumo importante de factores de coagulación.

Trombosis arterial

Se han descritos casos de ictus isquémico agudo por obstrucción intrarterial de grandes vasos con

incidencia muy superior a la habitual en algún centro y en gente joven [7]. Asimismo se reportan casos de pacientes jóvenes y aparentemente sanos con COVID-19 que presentaron isquemia aguda de las extremidades sin aterosclerosis, fibrilación auricular o trastornos de coagulación sanguínea preexistentes [8]. Estos fenómenos trombóticos son muy diversos y también se han evidenciado infartos renales, esplénicos o intestinales [9].

Trombosis venosa. Tromboembolismo pulmonar (TEP)

Lorant et al en un estudio retrospectivo de 1 mes (marzo 2020), estudian todos los pacientes consecutivos que se sometieron a un examen de TC torácico; y aquellos por sospecha o seguimiento de infección por COVID-19 sin exclusión. Reportan que en 961 pacientes con COVID-19, se realizaron 106 angiogramas de TC pulmonar por sospecha clínica o por elevación de dímero-D. 32 pacientes (30%) tenían TEP, mientras que en aquellos sin COVID-19 pero también con sospecha clínica, solo 11% se encontró TEP. Esta tasa de TEP es mucho más alta de lo que generalmente se encuentra en pacientes críticos sin infección por COVID-19 (1.3%) o en pacientes de urgencias (3 a 10%). En el estudio, un valor de dímero-D de 2660 µg/L detectó a todos los pacientes con TEP en el TC de tórax [10].

Grillet et al del Centro Hospitalario Universitario de Besançon en Francia de 2003 pacientes con COVID-19, 280 fueron hospitalizados y 100 de ellos tuvieron sospecha clínica o analítica de TEP. Una alta proporción (23%) de estos a los que se les realizó TC con contraste tenían embolismo pulmonar, que se diagnosticó a los 12 días desde el inicio de los síntomas. Fue más probable que los pacientes con TEP requirieran atención en la unidad de cuidados críticos y ventilación mecánica [11].

En un estudio necrópsico de 12 pacientes fallecidos por COVID-19 con mediana de edad de 73 años (rango, 52 a 87 años), la autopsia reveló trombosis venosa profunda en 7 de 12 pacientes (58%) en quienes no se sospechaba tromboembolismo venoso antes de la muerte. La embolia pulmonar fue la causa directa de muerte en 4 pacientes. En todos los pacientes, se detectó ARN del COVID-19 en el pulmón a altas concentraciones [12].

Existen recomendaciones muy claras de realización de TC con contraste en paciente con COVID-19: en pacientes con un dímero-D < 1,000 µg/L al ingreso, pero con un aumento significativo durante la estancia hospitalaria a niveles superiores a 2000-4000 µg/L, se deben considerar las imágenes para TVP (ecografía doppler) o TEP (TC torácico), en particular cuando los signos sugieren una

hipercoagulabilidad clínicamente relevante como congestión venosa, la coagulación de los circuitos extracorpóreos, o cuando los pacientes se deterioran clínicamente (por ejemplo, hipoxemia refractaria o taquicardia o hipotensión de inicio nuevo sin explicación) [13].

Porqué los pacientes con COVID-19 son de alto riesgo para la lesión renal aguda poscontraste (LRA-PC)

Aunque las guías ESUR 10, basados en estudios observacionales han excluido muchos factores de riesgo para la LRA-PC [14], la mayoría de las guías siguen considerando que los factores de riesgo relacionados con el paciente son los siguientes: edad, enfermedad renal crónica, diabetes mellitus, hipertensión, síndrome metabólico, anemia, mieloma múltiple, hipoalbuminemia, trasplante renal e hipovolemia y disminución de los volúmenes circulantes efectivos: insuficiencia cardíaca crónica (ICC), una fracción de eyección (FE) de menos del 40% o hipotensión [15] [16].

En el paciente con enfermedad COVID-19 grave se dan en general los siguientes factores de riesgo:

Edad

Al considerar todos los 95.467 casos, incluidos aquellos no graves que no necesitaron ingreso hospitalario en la serie de Cataluña [1] un 23% tuvieron edades superiores a 65 años. Un 14,6% fueron hospitalizado en el mes posterior al diagnóstico, con un pico de edad a los 75-84 años. En la serie de pacientes críticos del área de Nueva York la media de edad era de 62 años y un 58% con edad superior a 60 años [5]. Por consiguiente los pacientes con enfermedad COVID-19 susceptibles de precisar estudio con contraste yodado por complicaciones graves son pacientes de riesgo por su edad y lógicamente filtrado glomerular reducido ante la eventualidad de LRA-PC.

Otros factores de riesgo en pacientes graves COVID-19

Un 14% de pacientes con COVID-19 críticos tenían enfermedad renal crónica, un 36 % diabetes y un 63% con hipertensión en la serie de Nueva York que no parece ser muy diferente de los pacientes ingresados críticos en España.

Hipovolemia y disminución de los volúmenes circulantes efectivos

Una de las aproximaciones terapéuticas al paciente grave con neumonía por COVID-19 es mantenerle seco. para evitar que los pulmones desarrollen demasiado edema alveolar. Muchos pacientes llegan además a la UCI deshidratados, probablemente por fiebre y síntomas gastrointestinales. Por consiguiente muchos están en una situación muy vulnerable para LRA-PC.

Además uno de los mecanismos de la afectación renal en el COVID-19 es la tormenta citoquímica con liberación de IL-6 entre otras, conduciendo a inflamación intrarrenal, aumento de la permeabilidad vascular, disminución del volumen circulante y cardiomiopatía, lo que puede conducir al síndrome cardiorrenal tipo 1 [17].

Por tanto muchos pacientes con COVID-19 son de alto riesgo para la LRA-PC

Medidas de prevención de la LRA-PC en pacientes con COVID-19

En realidad la clave de prevención de la LRA-PC es la correcta hidratación algo que en este caso , como hemos comentado, es complejo si queremos evitar el aumento de edema alveolar. Es cierto que muchos pacientes al estar con un goteo intravenoso pueden considerarse “normalmente hidratados”. Pero los pacientes con COVID-19 graves tienen dos fases o fenotipos.. La primera es Fenotipo L con buena compliance y baja elastancia y aunque baje la saturación de oxígeno apenas notan trabajo respiratorio (hipoxia silenciosa). Con el avance de la enfermedad, y especialmente con un manejo subóptimo por excesiva hidratación, el pulmón pierde la compliance, acumula líquido y el paciente se agita con tiraje respiratorio. Esto es lo que se denomina tipo H, es decir High elastancia pulmonar, y baja compliance. Y es en esta fase H, e incluso en la fase L, cuando los intensivistas tienden a “secar” al paciente para reducir el acumulo de líquido en el pulmón, lo que obviamente no es lo aconsejable para una prevención de LRA-PC.

Ningún fármaco ha demostrado eficacia alguna en la prevención y solo podremos actuar en aquellos factores relacionados con el procedimiento que se resumen en dos principalmente: dosis y tipo de contraste.

Dosis de contraste

Los bajos volúmenes de contraste pueden reducir las tasas de LRA-PC y se recomienda que se use la dosis más baja posible de medio de contraste para reducir el riesgo. De hecho se recomienda un volumen no superior al filtrado glomerular x 3. En la practica clínica, en realidad este no parece ser un problema, pues las dosis que se utilizan en angiogramas de TC pulmonar por sospecha clínica de TEP generalmente no superan los 60 ml con lo que incluso con FG reducidos no se alcanzará ese límite.

Tipo de contraste

En relación con su peso, los riñones son los órganos mejor perfundidos del cuerpo. Paradójicamente, sin embargo, la oxigenación del parénquima renal es pobre, con tensiones de oxígeno en la corteza

renal que promedian 30 mm Hg y las de la médula renal están por debajo de 10 mm Hg. Hay una razón estructural que es debida a que el ángulo agudo entre la arteria interlobular y las arteriolas aferentes que suministran glomérulos yuxtamedulares hace que los eritrocitos que se encuentran principalmente en el centro de los vasos continúen fluyendo en la arteria interlobular hacia la corteza superficial, mientras que el plasma se va por la arteria arcuata hacia las arteriolas aferentes yuxtamedulares. Además de esta arquitectura del riñón que limita la oxigenación, hay más razones por las que el riñón vive en hipoxia: los túbulos renales se caracterizan por una capacidad limitada para generar energía en condiciones anaeróbicas, lo que hace que el oxígeno se consuma rápidamente en los procesos metabólicos involucrados en la reabsorción de sal activa. Por ambas razones el riñón es particularmente vulnerable al estrés fisiológico y ambiental que causa isquemia como es el caso del contraste de alta osmolaridad.

Al administrar medios de contraste, se produce una reducción prolongada del flujo en un 10% -25% por debajo del valor inicial. Esto disminuye la presión parcial de oxígeno (PO₂) de la médula externa en un 50% -60% al nivel de 9-15 mmHg (en comparación con 20 mmHg en condiciones fisiológicas). Además, cuanto mayor es la osmolalidad, mayor es el requerimiento de oxígeno de las células tubulares, haciéndolas aún más vulnerables a la lesión hipóxica y al daño tubular. La hipoxia medular después de la administración de contraste también conduce a una mayor formación de radicales óxidos responsables del stress oxidativo y a una lesión por isquemia-reperusión a nivel celular [19]. Los radicales óxidos también aumentan la vasoconstricción inducida por angiotensina II y endotelina I, y disminuye la biodisponibilidad del óxido nítrico vasodilatador comprometiendo así el estado isquémico de la médula externa. Todo este proceso forma un círculo vicioso que conduce a la LRA-PC [20].

Los medios de “baja” osmolaridad (577-823 mOsm/kg H₂O) son en realidad hiperosmolares porque tienen una osmolaridad superior al plasma (290 mOsm/kg H₂O). La llegada del contraste isoosmolar (290 mOsm/kg H₂O) se presentó en estudios prospectivos aleatorizados como muy beneficioso en la prevención del daño renal tras inyección intraarterial generalmente coronaria, con muchos metaanálisis favorables al iodixanol (isoosmolar) en comparación con el resto de contrastes de baja osmolaridad en conjunto o en particular frente a iohexol, que representa el mayor número de estudios. Los datos beneficiosos del contraste isoosmolar no se encontraron con rotundidad en la administración intravenosa, quizás por el escaso número de estudios y problemas metodológicos, como los sesgos de selección, que eliminan la administración en pacientes de alto riesgo, o las limitaciones en la estandarización de la toma de muestras, constatándose que la mayoría de los

estudios por vía intravenosa no estandarizan la toma de muestras durante el periodo de elevación de la creatinina poscontraste [21].

En la actualidad, muchas guías clínicas nefrológicas aconsejan utilizar el contraste isoosmolar en pacientes con factores de riesgo para la LRA-PC. KDIGO concluye que siempre que sea posible, se deben usar agentes isoosmolares en personas con ERC con alto riesgo de IRA [22]. Lo mismo ocurre con pacientes de riesgo con cáncer [23] o en personas mayores que se recomienda contraste isoosmolar [24]. Es importante considerar que en situaciones críticas, con volumen efectivo circulante inadecuado, la valoración de la función renal basados en la creatinina plasmática y ecuaciones derivadas no es precisa, por lo que en situaciones de Covid-19 graves no puede considerarse con precisión un determinado valor de filtrado glomerular para cálculos de dosis de contraste yodado.

Por consiguiente concluimos que ante exploraciones radiológicas con contraste yodado, el paciente grave con enfermedad Covid-19, independientemente del filtrado glomerular, debe ser considerado de alto riesgo para LRA-PC y deben usarse agentes isoosmolares, asociados en lo posible a un correcto mantenimiento del volumen intravascular.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Prieto-Alhambra D Hospitalization and 30-day fatality in 121.263 COVID-19 outpatient cases medRxiv preprint .<https://doi.org/10.1101/2020.05.04.20090050doi> [Pubmed]
2. Chu, Kwok Hong et al. Acute renal impairment in coronavirus-associated severe acute respiratory syndrome Kidney International, 2005; 67, : 698 ¿ 705 [Pubmed]
3. Cha RH, Joh JS, Jeong I et al Renal Complications and Their Prognosis in Korean Patients with Middle East Respiratory Syndrome-Coronavirus from the Central MERS-CoV Designated Hospital J Korean Med Sci. 2015 ;30[12]:1807-14 [Pubmed]
4. Guan, W.-j. et al. Clinical characteristics of coronavirus disease 2019 in China. N. Engl. J. Med. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2002032> (2020).] [Pubmed]
5. Cummings M J et al . Epidemiology, clinical course, and outcomes of critically ill adults with COVID-19 in New York City: a prospective cohort study. medRxiv preprint .<https://doi.org/10.1101/2020.04.15.20067157doi> [Pubmed]
6. Hoste Seminar web ESIC 15 april https://esicm-tv.org/webinar3_live_26-acute-kidney-injury-in-covid-19-patients.htm

l [Pubmed]

7. Oxley TJ et al Large-Vessel Stroke as a Presenting Feature of Covid-19 in the Young DOI: 10.1056/NEJMc2009787 [Pubmed]
8. Perini P, Nabulsi B, Massoni CB, et al. Acute limb ischaemia in two young, non-atherosclerotic patients with COVID-19 The Lancet DOI:[https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)31051-5](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)31051-5) [Pubmed]
9. Besutti G, Bonacini R, Iotti V, Marini G, Riva N, Dolci G, et al. Abdominal visceral infarction in 3 patients with COVID-19. *Emerg Infect Dis*. 2020. <http://dx.doi.org/10.3201/eid2608.201161> [Pubmed]
10. Ian LEONARD-LORANT et al Acute Pulmonary Embolism in COVID-19 Patients on CT Angiography and Relationship to Ddimer levels Radiology <https://pubs.rsna.org/doi/pdf/10.1148/radiol.2020201561> [Pubmed]
11. Grillet F et al Acute Pulmonary Embolism Associated with COVID-19 Pneumonia Detected by Pulmonary CT Angiography Radiology. 2020 Apr 23:201544. doi: 10.1148/radiol.2020201544 [Pubmed]
12. Wichmann D et al Autopsy Findings and Venous Thromboembolism in Patients With COVID-19: A Prospective Cohort Study *Ann Intern Med*. 2020.DOI: 10.7326/M20-2003 [Pubmed]
13. Oudkerk M et al Diagnosis, Prevention, and Treatment of Thromboembolic Complications in COVID-19: Report of the National Institute for Public Health of the Netherlands,Radiology <https://doi.org/10.1148/radiol.2020201629> [Pubmed]
14. A.J. Van der Molen, P. Reimer, I.A. Dekkers, G. Bongartz, M.F. Bellin, M. Bertolotto, et al. Post-contrast acute kidney injury-Part 1: Definition, clinical features, incidence, role of contrast medium and risk factors: Recommendations for updated ESUR Contrast Medium Safety Committee guidelines. *Eur Radiol.*, 28 (2018), pp. 2845-2869 [Pubmed]
15. Nyman U et al Preventing contrast medium -induced acute kidney injury *European radiology* , *European Radiology* volume 28, pages5384&5395(2018) [Pubmed]
16. Davenport MS et al Use of Intravenous Iodinated Contrast Media in Patients with Kidney Disease: Consensus Statements from the American College of Radiology and the National Kidney Foundation *Radiology*. 2020 Mar;294(3):660-668. doi: 10.1148/radiol.2019192094. [Pubmed]
17. Ronco C Kidney involvement in COVID-19 and rationale for extracorporeal therapies *Nature Reviews | Nephrology* 2020 Apr 9. doi: 10.1038/s41581-020-0284-7 [Pubmed]
18. Gurm HS, Seth M, Dixon SR et al Contemporary use of and outcomes associated with ultra-low contrast volume in patients undergoing percutaneous coronary interventions. *Catheter Cardiovasc Interv*. 2019 Feb 1;93(2):222-230. [Pubmed]
19. Heyman SN, Rosen S, Khamaisi M, Idée JM, Rosenberger C. Reactive oxygen species and the pathogenesis of radiocontrast-induced nephropathy. *Invest Radiol* 2010;45:188-95 [Pubmed]
20. Leow KS, et al Renal-related adverse effects of intravenous contrast media in computed tomography *Singapore Med J*. 56(4): 186&193. doi: 10.11622/smedj.2015057 [Pubmed]
21. Sebastià C, Nicolau C , de Francisco ALM et al . Profilaxis de la lesió renal aguda poscontraste (LRA-PC). Actualizaci3n segun la guía clínica ESUR 10.0 y revisi3n crítica. *Radiología*. 2020. <https://doi.org/10.1016/j.rx.2019.12.005>. [Pubmed]

22. . KDIGO Clinical Practice Guideline for Acute Kidney Injury 2012
<https://kdigo.org/wp-content/uploads/2016/10/KDIGO-2012-AKI-Guideline-English.pdf>
[Pubmed]
23. . De Francisco ALM, Arias Guillén M, Pérez-Valderrama B, Sebastia C. Post-contrast acute kidney injury in cancer patients. *Nefrologia*. 2019, <http://dx.doi.org/10.1016/j.nefro.2019.02.001>
[Pubmed]
24. American Society of Nephrology (ASN): Geriatric Nephrology curriculum 2009
<https://www.asn-online.org/education/distancelearning/curricula/geriatrics/>
[Pubmed]
-