



WEBINAR

Análisis de orina y COVID-19: ¿Qué hemos aprendido hasta ahora?

José A. T. Polon

SLIDE 1:

Hola, mi nombre es José Antonio Tesser Poloni,

Les presentaré el webinar: Análisis de orina y COVID-19: ¿qué hemos aprendido hasta ahora?

Soy Farmacéutico-Bioquímico egresado de la PUCRS,

Tengo una maestría y un doctorado en Ciencias de la Salud de la UFCSPA,

Actualmente soy profesor de la Escuela de Salud de Unisinos y soy consultor de Urianálisis en Controllab.

Además, y muy importante, trabajé durante 15 años como profesional en el sector de análisis de orina en el Laboratorio de Análisis Clínicos Carlos Franco Voegeli de la Santa Casa de Misericórdia en Porto Alegre.

Agradezco a Sysmex por la invitación a dar este webinar.

SLIDE2:

No tengo ningún conflicto de intereses.

SLIDE 3:

Empecemos la presentación.

El daño alveolar difuso y la insuficiencia respiratoria aguda son las principales

características de COVID-19.

Sin embargo, los hallazgos recientes indican un mayor riesgo de lesión renal aguda, durante la infección por COVID-19 (desde azotemia prerrenal hasta necrosis tubular aguda).

SLIDE 4:

Este gráfico es interesante porque es un gráfico de incidencia de insuficiencia renal aguda y se informa con estudios chinos en la parte con las barras negras en el lado izquierdo del gráfico y las barras grises son estudios de Irlanda, Reino Unido, Gales y Estados Unidos.

Muestran una gran variabilidad en la incidencia de insuficiencia renal aguda en pacientes con COVID-19.

Tenemos desde valores muy bajos en torno al 2-3% hasta valores muy altos, en el rango del 45%.

Entonces, mirando el gráfico, lo que tenemos más aquí está en el rango de aproximadamente el 20% de los pacientes con COVID-19 que tienen insuficiencia renal aguda.

Por tanto, es un número considerable, principalmente teniendo en cuenta que la insuficiencia renal aguda es un factor que contribuye fuertemente a la mortalidad de los pacientes.

SLIDE 5:

Los mecanismos de la lesión renal aguda en COVID-19 involucran básicamente 6 vías posibles, al menos descritas hasta ahora.

-Tenemos tanto la posibilidad de que el virus SARS-CoV-2 penetre en las células epiteliales tubulares renales que promueven el daño tubular agudo que conduce a la necrosis tubular aguda

También tenemos la posibilidad de que el virus ingrese a los podocitos promoviendo la disfunción que conduce a la enfermedad glomerular, especialmente glomeruloesclerosis focal y segmentaria,

El mecanismo de entrada del virus en estos tipos de células renales es a través del receptor ACE2 que está ampliamente presente en estas células.

-Otra posible vía de patología renal en COVID-19 es un desequilibrio en el sistema renina-angiotensina-aldosterona que promueve la disfunción glomerular, fibrosis, vasoconstricción e inflamación.

-Otra posibilidad: un inicio de la activación de la coagulación, esto conduce a daño vascular renal, isquemia medular y necrosis fibrinoide;

-Otra posibilidad: obstrucción de los capilares glomerulares por eritrocitos.

-También tenemos la ya bien hablada tormenta de citocinas: el aumento de citocinas en el proceso infeccioso severo contribuye a la IRA;

-y además de todo esto, tenemos factores inespecíficos relacionados con el ingreso en Unidad de Terapia Intensiva que pueden agravar el daño renal, como el uso de fármacos nefrotóxicos, por nombrar una situación.

SLIDE 6:

Aquí tenemos un esquema que muestra tanto la unión del virus a los podocitos como la unión del virus a las células tubulares renales a través del receptor ACE2.

En los podocitos que desarrollan una infección celular directa, la vacuolización y desprendimiento de los podocitos contribuyendo a una pérdida de función del glomérulo y del paso de proteínas allí, porque es la vía glomerular por la que las proteínas ingresan principalmente a la orina

Y aquí en el lado derecho tenemos los mecanismos vinculados a él daño tubular con conexión directa y daño celular,

la respuesta inflamatoria sistémica con la tormenta de citocinas, infiltración de células inmunes, agregados de leucocitos, todo lo cual hace que los marcadores urinarios de IRA sean eliminados con precisión en la orina y podemos detectarlo a través de examen de orina.

SLIDE 7:

Aquí tenemos una representación de lo que sucede dentro de los túbulos renales en pacientes que tienen necrosis tubular, que tienen muerte celular tubular.

Entonces, este es un proceso bien establecido, ya conocido, el mecanismo que conduce a la muerte de las células y su pérdida en la orina.

Dentro de la infección que genera el SARS-CoV-2 tenemos esta como una de las posibilidades, la muerte de las células tubulares.

Cuando las células tubulares mueren, tienden a desprenderse del túbulo y se eliminan en la orina, a menudo terminan uniéndose y obstruyendo el túbulo.

Sumado a todo esto, factores como aumento de concentración de la muestra de orina, pH más ácido, aumento de los niveles de sodio y calcio, todo esto favorece la gelificación de la proteína de Tamm-Horsfall que originan los cilindros dentro de los túbulos renales.

Cuando esta proteína se está gelificando, las células tubulares pueden quedar atrapadas en ella, los restos de las células tubulares pueden quedar atrapados, originando los cilindros, cilindros granulares, cilindros epiteliales y esta formación de cilindros dentro de los túbulos renales promueve una obstrucción de estos túbulos; Pérdida de la función renal e necrosis tubular aguda y esto podría ser una consecuencia de COVID-19, ¿de acuerdo? Entonces aquí tenemos la morfología de las células tubulares bastante alterada.

SLIDE 8:

Por qué sufrieron un proceso de muerte celular y encontraremos exactamente este aspecto representado en el dibujo en el sedimento de orina.

Entonces, aquí tenemos un cilindro epitelial donde vamos a ver las células marchitas o maltratadas, tienen una morfología diferente a la del tejido que funciona normalmente.

Aquí tenemos un cilindro donde solo vemos gránulos y algunos restos celulares, aquí, pero también identificable que hay 1 o 2 células allí

Y aquí un cilindro que es básicamente completamente granular. Todos estos hallazgos están relacionados con la muerte de las células tubulares renales y son fácilmente detectables en el sedimento urinario.

SLIDE 9:

Aquí tenemos un trabajo muy interesante hecho con análisis histológico del tejido renal de pacientes con insuficiencia renal aguda y COVID-19 y luego ves que aquí hay 10 pacientes y el dice ATN,

ATN es necrosis tubular aguda, en 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9.

9 pacientes tienen necrosis tubular aguda.

Solo hay 10 pacientes, está bien, pero no hay forma de negar la fuerza de esta información.

Entonces, los datos de la biopsia renal, indican fuertemente agresión tubular. Hago hincapié en esto porque vamos a tener este tipo de información llegando a la orina.

Y es este tipo de información la que el laboratorio necesita para poder detectar, y puede detectar.

SLIDE 10:

El análisis de orina, tiene marcadores específicos de necrosis tubular aguda que se pueden encontrar durante el análisis, que son precisamente: cilindros granulares, cilindros epiteliales y células epiteliales tubulares renales.

Todo esto se elimina en la orina cuando hay daño isquémico o tóxico a nivel tubular y, lo que es muy interesante, es que ya se ha trabajado (estos no son trabajos con COVID-19),

pero trabajo hecho con pacientes con IRA y haciendo diferenciación, si la IRA se debe a factores primarios o NTA

Y, se creó una puntuación basada en la cantidad de cilindros granulares y RTEC.

La puntuación 1 es que no tiene ninguno de estos hallazgos y la puntuación 3 tiene una gran cantidad de RTEC y cilindros granulares. Y luego, mira aquí, los pacientes que tuvieron un diagnóstico final de IRA prerrenal, básicamente tienen Score 1, el 77% de los pacientes tienen Score 1, no hay hallazgos de elementos de origen renal apareciendo en la muestra,

Mientras que el pacientes que tienen IRA por NTA tienen, Score 2 o 3 que son los Scores ligados a la presencia de RTECs y cilindros granulares,

Por lo que ves que estos hallazgos,

y la literatura ha logrado demostrar que se encuentran en este tipo de situaciones,

y, lo que aún es muy interesante, es que estos hallazgos, preceden a la elevación de creatinina,

son marcadores tempranos de IRA, esto es muy interesante.

SLIDE 11:

El mecanismo fisiopatológico de la lesión renal aguda en COVID-19 no está completamente dilucidado, obviamente, pero hay evidencia de algunas hipótesis como:

una respuesta inflamatoria inmunitaria sistémica, la famosa tormenta de citocinas que contribuye al daño relacionado con la hipoperfusión en los túbulos renales y;

la posibilidad del efecto citopático directo del virus SARS-CoV-2 a través del receptor ACE2 (esencial para la entrada del virus en las células) y que está altamente expresado tanto en podocitos como en células tubulares renales.

Y luego, ya tenemos en la literatura un reporte de albuminuria y hematuria en COVID-19,

esto, junto con el aislamiento de ARN viral en la orina, apoya el potencial tropismo del virus por los riñones.

SLIDE 12:

Y luego, este reporte de albuminuria y hematuria no solo respalda el tropismo del virus por los riñones, sino que este trabajo aquí, que también se hizo con biopsias de 26 pacientes con COVID-19, observó que de 26 pacientes, todos tenían daño tubular agudo, de leve a grave. Todos tenían daño tubular agudo.

Esta columna de la izquierda es muy interesante, es increíble. Lo que me llama la atención es que la información es muy fuerte, muy presente.

El problema glomerular está menos presente, la glomerulosclerosis focal y segmentaria lo tiene, pero está menos presente,

Ahora, el daño tubular es increíble, siempre aparece, entonces lo estoy enfatizando,

Y lo que es muy interesante de este trabajo aquí es que lograron detectar partículas con morfología de coronavirus a través de microscopía electrónica en el tejido renal

Y, si eso no fuera suficiente, por inmunofluorescencia detectaron nucleoproteínas del SARS-CoV,

Está bien, pocos pacientes, pero sí, detectaron, por lo que esto indica de hecho que el virus puede unirse a RTECs y podocitos.

Entonces de hecho puede haber esta entrada en la célula y al poder entrar en la célula el virus puede ser que esté ligado a la muerte de la célula, así como el poliomavirus hace la agresión con RTECs, el CMV lo hace, hay otros virus que hacen esto, no es imposible, ok, Por lo que ya se ha demostrado la presencia efectiva del virus en las células del epitelio renal. Por lo tanto, es una información interesante y muy poderosa porque se obtuvo del tejido renal.

SLIDE 13:

Lo que ocurre en el tejido renal se refleja en los hallazgos urinarios, por eso aquí tenemos un trabajo, este es un trabajo que se hace exclusivamente con el análisis de las tiras reactivas, entonces lo que tenemos:

Se observó que los pacientes con COVID-19 suelen tener hematuria, es un hallazgo frecuente en pacientes con COVID-19.

Otro hallazgo frecuente es la proteinuria, ok, en pacientes con COVID-19 y también se han observado cambios en la densidad y pH,

Hay diferencia entre pacientes sanos y pacientes con COVID-19. También aquí, la estratificación entre casos moderados, graves y críticos

y aquí en esta evaluación, la glucosuria, un parámetro de la tira reactiva, estuvo más presente en los casos graves y críticos.

Y la proteinuria más presente también en casos graves y críticos.

Entonces, la información de la tira reactiva puede contribuir al diagnóstico y seguimiento de los pacientes con COVID-19, que es lo que concluyeron los autores de este trabajo.

SLIDE 14:

Este otro trabajo, no es solo de la tira reactiva, es de la tira reactiva y evaluación de los hallazgos del sedimento urinario.

Este trabajo también observó una amplia presencia de proteinuria en pacientes con COVID-19 y, aún así, tenemos un número muy considerable, 226 pacientes, un buen número de pacientes evaluados.

La sangre también estaba presente en el 70% de los pacientes con COVID-19 y en el sedimento urinario observaron leucocituria y la presencia de una gran cantidad de glóbulos rojos (70% de los pacientes con hematuria, 81% de los pacientes con leucocituria) y la

mitad de los pacientes con cilindros (49% con cilindros).

SLIDE 15:

Este mismo trabajo tiene otra valoración muy interesante, que es entre pacientes que fallecieron en el hospital y pacientes que fueron dados de alta y luego tienen un N similar, 20 en un grupo y 25 en el otro,

lo que es interesante, los pacientes que fallecieron (80% de los pacientes que fallecieron) tenían niveles elevados de creatinina sérica, de los pacientes que fueron dados de alta, solo el 20% tenían niveles elevados de creatinina,

la IRA es un factor que se asocia a la muerte del paciente con COVID-19.

Y otra información interesante, los pacientes con RTEC en la muestra de orina también, miran, los que fallecieron, el 40% de los que fallecieron, tenían células tubulares mientras que solo el 12% de los que fueron dados de alta las tenían.

Y, cilindros granulares el 60% de los que fallecieron tenían y solo el 8% de los dados de alta tenían estos cilindros,

Entonces, IRA, pasa más, está más ligada, a pacientes con desenlace de muerte y presencia de RTECs y presencia de cilindros. Los marcadores de NTA, que ya he mencionado, están más presentes en los pacientes fallecidos que en los dados de alta,

los hallazgos urinarios son bastante fuertes si sabemos buscarlos y encontrarlos, podemos aportar mucho al diagnóstico y seguimiento de pacientes.

SLIDE 16:

Aquí tenemos imágenes del sedimento urinario con cilindros hialinos y algunos cilindros granulares, estos pacientes son de este trabajo

y aquí, en el lado derecho, cilindros granulares fácilmente visibles, aquí, aquí arriba, un cilindro con células tubulares renales fácilmente visibles.

SLIDE 17:

Este también, con aproximadamente 20 pacientes, biopsias, sedimento urinario y luego se nota, nuevamente, información sobre la causa de la IRA, aparece mucho daño tubular isquémico agudo,

La constancia de daño tubular en pacientes con COVID-19 y la presencia de cilindros granulares, mira, se clasifican aquí de 0 a 3+, mira cuántos hay 3+ o 2+, son la mayoría.

Entonces, los hallazgos urinarios muestran un cierto patrón en COVID-19, y este patrón está básicamente relacionado con el daño tubular y lo que es más interesante es que los hallazgos urinarios, que se sabe que son marcadores de daño tubular, están siendo respaldados por los hallazgos de la biopsias,

Es un dato muy poderoso que ya tenemos con 6 meses de pandemia. Es información relevante que ya tenemos.

SLIDE 18:

Estas son imágenes de este trabajo, de esta tabla que acabo de mostrar donde tenemos los cilindros granulares fácilmente visibles en estas imágenes ilustrativas de este trabajo.

SLIDE 19:

Este es un caso que tuve la oportunidad de evaluar personalmente.

Es una muestra de un hombre de 70 años, ingresado en la Unidad de Terapia Intensiva, tiene COVID-19.

El día que analicé su muestra, la creatinina estaba alta, pero en un valor no tan alto, valor de 1.6, ya tenía peores valores, valores de 2.9.

Los hallazgos de su tira reactiva fueron, lo más importante, glucosa y hemoglobina.

En el sedimento presentaba hematuria, tenía 13-17 globulos rojos/HPF, cilindros granulares y cilindros epiteliales.

Es interesante que sus RTEC solo fueran visibles dentro de los cilindros, no pude encontrar RTEC libres. Pero estaban presentes. Solo mire aquí, este cilindro es principalmente granular y tiene dos RTEC aquí. Y este otro también tiene RTEC en su interior. Aquí un cilindro granular.

Había muchos cristales de ácido úrico en ese paciente en particular. Otra información interesante es que la CK, un marcador de lesión muscular, fue alta, no en valores brutales, pero sí alta.

La CK muy alta es un sello distintivo de la rabdomiólisis, hay casos de pacientes con COVID-19 sometidos a rabdomiólisis.

Aquí, en este caso, los valores no son tan altos, pero indican que puede haber algún nivel de lesión muscular en este paciente. *Entonces, los hallazgos de la muestra que tuve la oportunidad de evaluar están muy en línea con lo que se ha demostrado hasta ahora en la literatura.*

Estos hallazgos aquí encajan perfectamente con lo que se ha presentado hasta ahora.

SLIDE 20:

Esta es información de la automatización.

No solo a partir del análisis microscópico convencional, sino del equipo de automatización, también tienen la posibilidad de identificar la presencia de estos elementos característicos de la NTA,

En este caso aquí, un paciente de 36 años en urgencias, proteinuria 1+, y aquí, Mire, en la información: presencia de RTECs, presencia de cilindros, ahí los subtipos, hialino o patológico, con sus cuantificaciones.

El equipo puede detectar estos hallazgos vinculados a NTA, así como otros hallazgos,

Es posible, por ejemplo, colocar reglas en el equipo que le indiquen al profesional que verifique: presencia de cilindros, presencia de RTECs, para confirmar la información que

está detectando.

Por lo tanto, el equipo se puede utilizar para evaluar a estos pacientes tranquilamente, porque aquí puede detectar la información de diagnóstico relevante para este caso.

SLIDE 21:

Este es el sedimento urinario de este paciente que vio en la pantalla. Puede ver fácilmente la presencia de cilindros granulares en la muestra, la presencia de cilindros epiteliales, la presencia de RTEC, los hallazgos están ahí, no hay dificultad en su identificación.

SLIDE 22:

Entonces tenemos dentro de este panorama de análisis de orina y COVID-19:

El COVID-19 definitivamente tiene un impacto renal importante y la función renal alterada contribuye a la mortalidad de los pacientes con esta condición clínica.

El análisis de orina tiene información relevante que puede ayudar a los médicos a identificar las causas de la insuficiencia renal aguda, especialmente los hallazgos relacionados con la necrosis tubular aguda.

El laboratorio clínico tiene un papel relevante en el diagnóstico de las condiciones que conducen a la insuficiencia renal aguda y puede contribuir favorablemente a la mejoría de los pacientes, especialmente cuando el sector de análisis de orina ayuda en la identificación de las afecciones renales asociadas al COVID-19.

SLIDE 23:

¡Muchas gracias!