



**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE
MÉXICO**

FACULTAD DE MEDICINA

DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO

INSTITUTO NACIONAL DE ENFERMEDADES RESPIRATORIAS

**EL NIVEL SERICO DE CPK NO ESTA ASOCIADO A LA INSUFICIENCIA
RENAL AGUDA EN INFLUENZA A H1N1 COMPLICADA CON NEUMONIA**

T E S I S

PARA OBTENER EL GRADO DE ESPECIALISTA EN

NEUMOLOGÍA

PRESENTA:

Dr. Enrique Eduardo Olaya López

ASESOR:

Dr. Rafael J. Hernández Zenteno

CO – ASESORA :

Dra. Alejandra Ramírez Venegas



MÉXICO, D.F. Agosto 2010.



Universidad Nacional
Autónoma de México



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

HOJA DE FIRMAS

Dr. Jorge Salas Hernández

Director de Enseñanza

Instituto Nacional de Enfermedades Respiratorias

Dr. Juan Carlos Vázquez García

Titular del curso de especialización Neumología Adultos

Instituto Nacional de Enfermedades Respiratorias

Dr. Rafael J. Hernández Zenteno

Tutor de tesis

Neumólogo adscrito Pabellón 5; INER

*Esta tesis representa la terminación de un sueño; esfuerzos coronados
Con satisfacciones e insatisfacciones, con alegrías y tristezas
Este esfuerzo es producto de una ilusión de vida;
Una vida que me has brindado TU, a TU lado desde siempre y para siempre
Gracias por ser, gracias por existir, gracias por estar
Solo puedo decir que :
Las oportunidades son como los amaneceres,
Si esperas demasiado te las pierdes,
Pero si llegas a tiempo,
Tu recompensa es la felicidad.
Gracias AMOR.*

INDICE

MARCO TEORICO

- 1. Influenza** **Página 8**
 - 1.1 Influenza A H1N1 : Impacto global
 - 1.2 La influenza a H1N1 en México: El INER como centro de referencia nacional
 - 1.3 Características clínicas, complicaciones y factores pronósticos

- 2. Influenza, miopatía y daño renal agudo** **Página 21**
 - 2.1 Miopatía en influenza
 - 2.2 Daño renal agudo como complicación en la influenza
 - 2.3 Asociación entre influenza, niveles elevados de CPK y daño renal agudo

PROTOCOLO

3. Justificación	Página 27
4. Objetivos	Página 28
4.1 Objetivo general	
4.2 Objetivos específicos	
5. Hipótesis	Página 29
6. Metodología	Página 29
6.1 Diseño del estudio	
6.2 Ubicación y población	
6.3 Criterios de selección	
6.4 Definiciones operacionales	
6.5 Diseño estadístico	
7. Resultados	Página 34
8. Discusión	Página 37
9. Conclusiones / relevancia	Página 41
10. Bibliografía	Página 43
11. Anexos	Página 45

PALABRAS CLAVE

Influenza A H1N1

Pandemia

Síndrome de insuficiencia respiratoria aguda (SIRA)

Creatinin fosfo kinasa (CPK)

Rabdomiólisis

Daño renal agudo o insuficiencia renal aguda

Clasificación RIFLE

Clasificación AKIN

RESUMEN

Introducción. Durante el mes de Abril del año 2009, la Organización Mundial de la Salud declaró una pandemia por influenza A H1N1. Desde entonces hasta la fecha, la morbilidad y la mortalidad asociadas fueron de una magnitud importante. El Instituto Nacional de Enfermedades Respiratorias fue el centro nacional para el cuidado y el tratamiento de estos pacientes. Se identificaron varios factores asociados a mortalidad : obesidad, DHL elevada e insuficiencia renal aguda, entre otros.

Material y métodos. El presente es un estudio de casos y controles cuyo objetivo principal es explorar la asociación del daño renal agudo y los niveles séricos de CPK al momento del ingreso de estos pacientes. Se incluyeron en el estudio un grupo de casos con daño renal (n – 66) y un grupo control sin daño renal (n - 69). El análisis estadístico se enfoco a explorar la asociación mediante correlación no paramétrica entre CPK y creatinina, así como CPK y grado de daño renal expresado en filtrado glomerular. Se incluyen además características generales, prueba de X^2 y un modelo de regresión lineal.

Resultados. La mayoría de pacientes con daño renal agudo presentaron una prueba de PCR positiva para influenza H1N1, tuvieron mayor probabilidad de ventilación mecánica y permanecieron más días hospitalizados. la correlación entre CPK y creatinina es significativa pero al hacerla de acuerdo al grado de función renal pierde valor estadístico. el modelo de regresión lineal fue no significativo.

1. INFLUENZA

1.2 INFLUENZA HUMANA A H1N1 : EMERGENCIA DE UN NUEVO VIRUS : IMPACTO GLOBAL

En marzo del 2009 aparecen casos nuevos de una enfermedad respiratoria aguda grave en pacientes jóvenes y sanos caracterizada por insuficiencia respiratoria y opacidades pulmonares en algunos estados de la República Mexicana , el 23 de Abril la Organización Mundial de la Salud (OMS) da a conocer los nuevos casos del Virus, tipificándolo como un Virus completamente diferente que no había sido identificado previamente en animales o humanos y cuyo origen podría ser porcino. El Instituto Nacional de Referencia Epidemiológica (INDRE) en México y los Institutos Nacionales de Salud de Estados Unidos (Center for Disease Control, National Institutes of Health) hicieron un esfuerzo mayúsculo por caracterizar de manera acertada la genética de este nuevo virus (7, 24).

De manera violenta, la infección se hizo presente en prácticamente todos los países del orbe, de tal suerte que para el 11 de junio la OMS lanza la alerta de emergencia nivel 6, y para el 15 de junio el virus se había detectado ya en 76 países; con 35,928 casos de infecciones y 163 muertes por lo que el 16 del mismo mes se declara la pandemia. Para el 17 de julio el virus se había propagado ya a 135 naciones con más de 100,000 casos confirmados.

Para Febrero del 2010, la OMS reportó a nivel mundial al menos 15,174 muertes por influenza A H1N1 corroborado por PCR. Las estadísticas en diferentes ciudades del mundo son diversas, sin embargo el porcentaje de mortalidad es de llamar la atención :

- **Estados Unidos** : De acuerdo a cifras oficiales de la CDC, se registraron 11,160 muertes hasta diciembre del año pasado, y de todos los casos hospitalizados, el 31% fueron admitidos a unidades de cuidados intensivos y el 11% fallecieron ⁽¹²⁾
- **Australia y Nueva Zelanda** : Un estudio de 722 pacientes con influenza confirmada por PCR arrojó una hospitalización del 5%, con una mortalidad del 14.5% ⁽¹⁷⁾
- **Argentina** : Un estudio de 1425 pacientes reportó una mortalidad del 16.7% ⁽²⁰⁾
- **México** : Mortalidad del 11% ^(13, 16)

Un estudio multicéntrico llevado a cabo en 6 unidades de cuidados intensivos en México (899 pacientes en total) arrojó una mortalidad del 6.5% y el principal factor observado como predictor de gravedad fue la obesidad. Es de llamar la atención que de 58 pacientes con enfermedad grave, solamente 2 de ellos no estuvieron bajo ventilación mecánica y la incidencia de daño renal agudo fue elevada ⁽¹⁶⁾.

Un estudio conducido por ANZIC en las UCI de Nueva Zelanda y Australia (722 pacientes) reportó una mortalidad del 14.5% y los principales factores relacionados a mortalidad fueron daño renal agudo, requerimiento de VM y un IMC mayor a 35⁽¹⁷⁾.

La última actualización de la Organización Mundial de la Salud con respecto a la carga y el impacto global de la influenza se muestra a continuación (Tabla 1 y Figura 1):

Para el 12 Julio, más de 214 naciones a nivel mundial han reportado casos confirmados de influenza H1N1 2009; incluyendo cerca de 18,337 muertes confirmadas ^(28, 30).

Región	Muertes
Oficina Regional Africa	168
Oficina Regional America	Al menos 8523
Oficina Regional Mediterráneo	1019
Oficina Regional Europa	Al menos 4879
Oficina Regional Asia	1900
Oficina Regional Pacífico Oeste	1848
TOTAL	Al menos 18337

Tabla 1. Último reporte de la OMS de influenza H1N1

www.who.org

INFLUENZA, CPK Y DAÑO RENAL AGUDO
MARCO TEORICO. ANTECEDENTES GENERALES

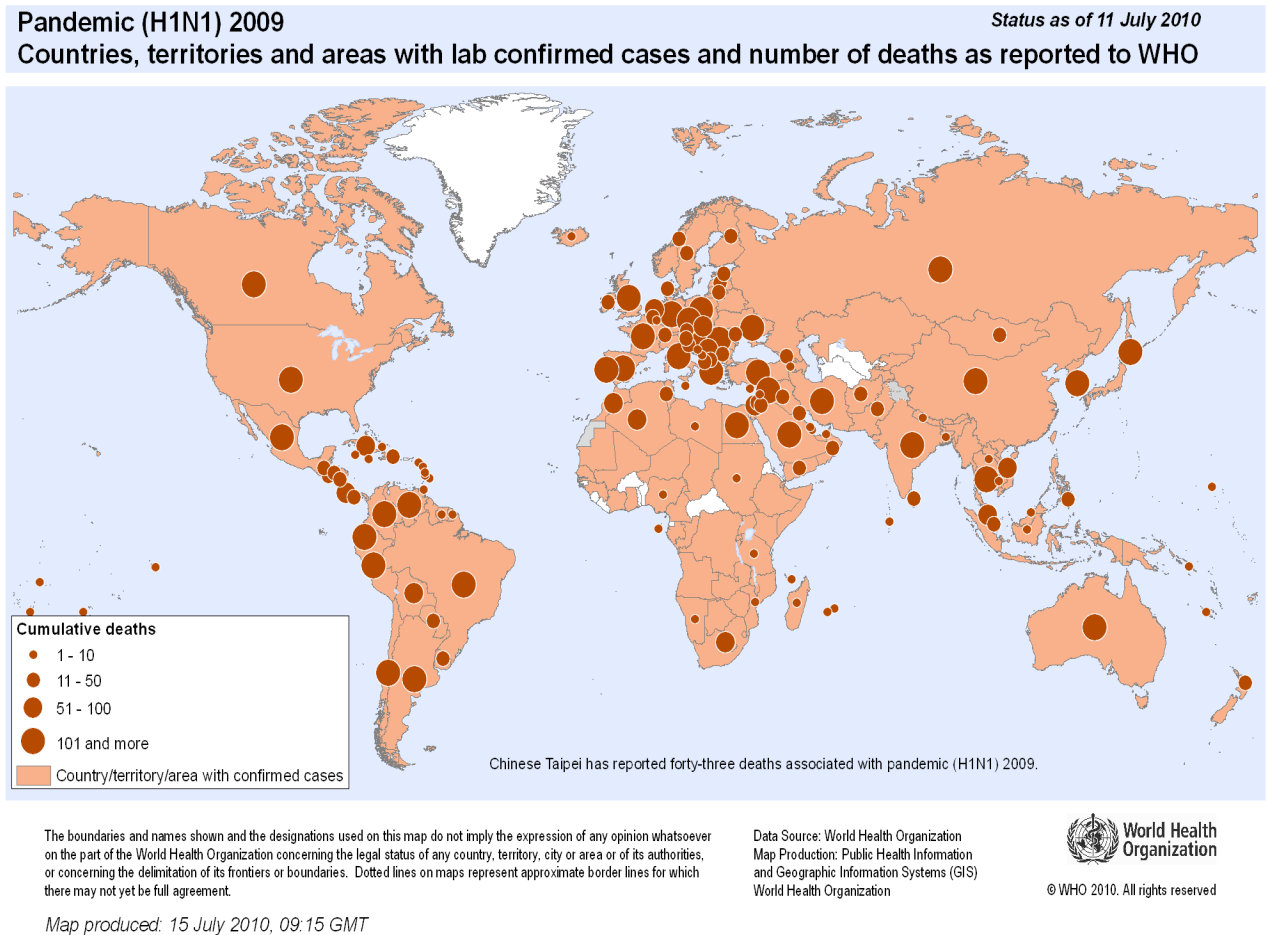


Figura 1. Ultimo reporte del programa de Vigilancia Epidemiológica de la OMS (11 Julio 2010) con promedio estimado de muertes por influenza en las 6 oficinas regionales

www.who.org

1.2 LA INFLUENZA A H1N1 EN MÉXICO: EL INER COMO CENTRO DE REFERENCIA NACIONAL

Por ser el lugar donde se originó la epidemia; México ha sido uno de los países con mas casos reportados, de hecho el caso cero provino del registro nacional (paciente masculino de 33 años hospitalizado en el INER). Desde entonces, el Instituto Nacional de Enfermedades Respiratorias “Dr. Ismael Cosío Villegas” ha sido el hospital de referencia nacional para atención de estos pacientes⁽¹³⁾.

A nivel nacional, los casos reportados de influenza se pueden dividir en dos grandes grupos :

- **Primer brote.** Abarca desde marzo hasta Julio 2009. Los pacientes mayormente afectados fueron jóvenes sin comorbilidades, hubo una alta prevalencia de Ventilación mecánica y una alta incidencia de daño renal agudo con una mortalidad elevada. Los cuadros de presentación fueron muy agudos y con una rápida progresión.
- **Segundo brote.** A partir del mes de Agosto 2009 empezó a haber un repunte en los casos, declarándose como un segundo brote. En esta ocasión, hubo mayor incidencia de casos con

comorbilidades, sobretodo patologías pulmonares previas, la mortalidad disminuyó considerablemente y el tiempo de evolución del cuadro y de presentación de los síntomas fue de un intervalo mucho mayor.

Las estadísticas generales en el Instituto Nacional de Enfermedades Respiratorias (INER) de acuerdo a la Unidad de Vigilancia Epidemiológica (UVEH) abarcan (3 Marzo 2009 hasta 31 Enero 2010) :

- 922 casos de pacientes con sospecha de influenza
- 237 casos corresponden a casos confirmados por H1N1
- 51 casos por influenza A (estacional)
- 235 casos negativos
- 165 defunciones (mortalidad del 18%)
- 342 casos (37%) requirieron ventilación mecánica al ser catalogados como neumonía grave.

En Mexico para el 17 de julio del 2010, la Secretaria de Salud informó que el virus se encontraba presente en las 32 entidades federativas del país, el numero de casos registrados fue de 72,548 y la mortalidad 1,329 (18%). De los fallecidos registrados, el 70.4% se encuentran en el grupo de edad de 20 a 54 años y de ellos el 48% correspondieron a mujeres (Figuras 2 a la 5). La mayoría de los casos se presentaron en el Distrito Federal ⁽³²⁾.

INFLUENZA, CPK Y DAÑO RENAL AGUDO
MARCO TEORICO. ANTECEDENTES GENERALES

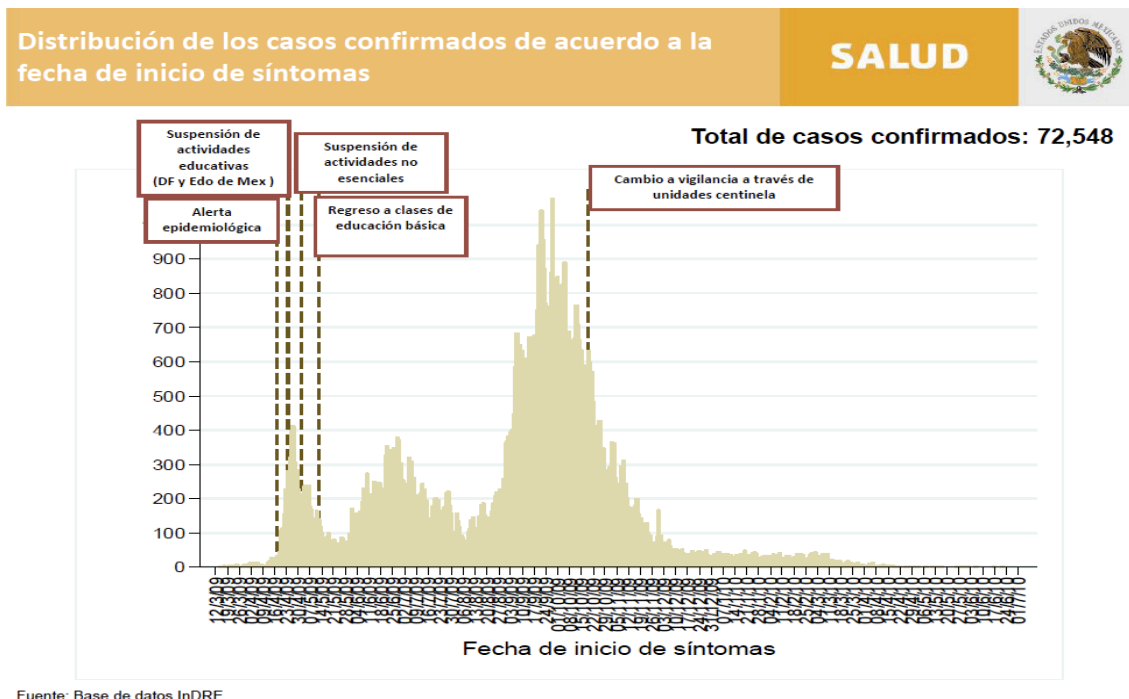


Figura 2. Distribución de los brotes de acuerdo al tiempo. Boletín informativo de la Secretaría Salud

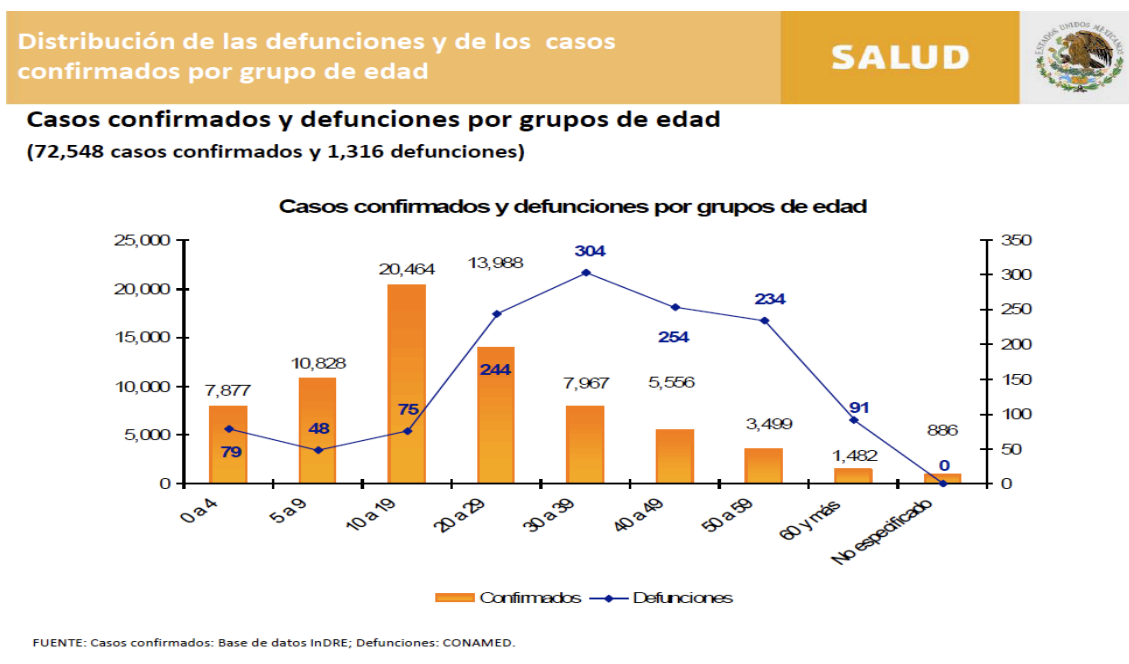


Figura 3. Relación entre casos confirmados y defunciones por grupo de edad

INFLUENZA, CPK Y DAÑO RENAL AGUDO
MARCO TEORICO. ANTECEDENTES GENERALES

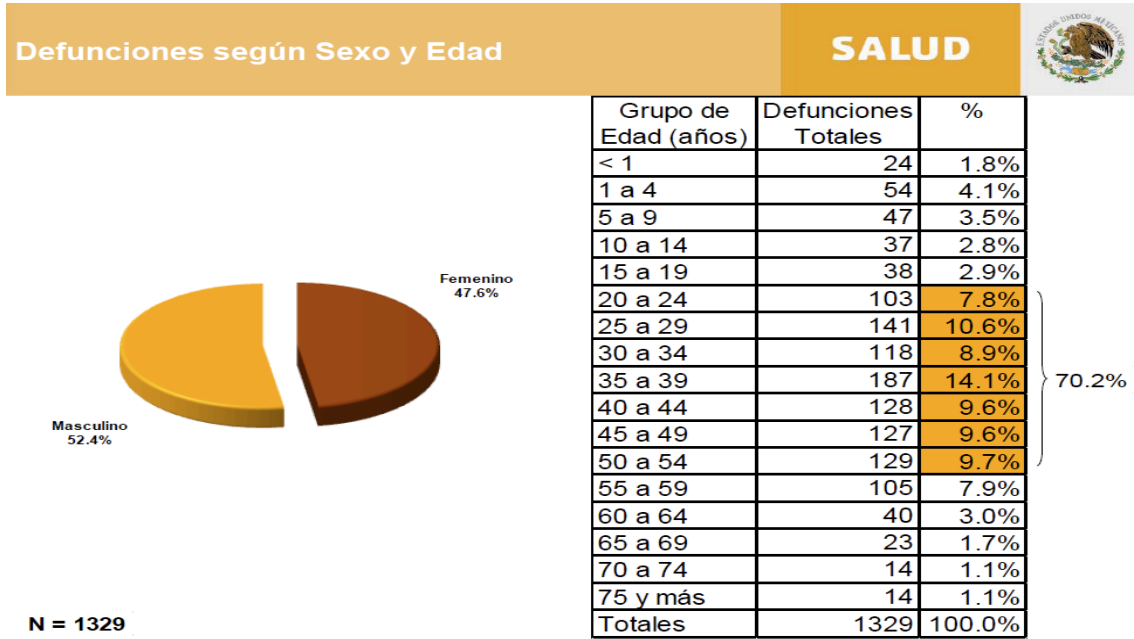


Figura 4. Defunciones según grupo de edad. Es de llamar la atención que el 70% de éstas ocurrieron en pacientes entre 20 y 55 años de edad. Boletín informativo de la Secretaría Salud

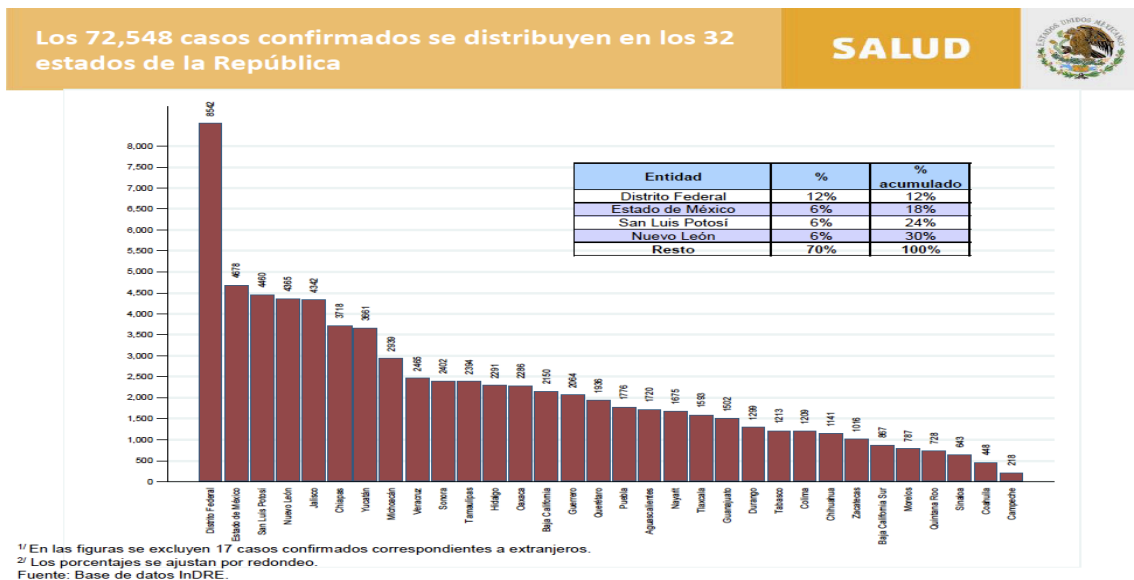


Figura 5. Distribución de los casos confirmados por Estados de la República Mexicana

Boletín informativo de la Secretaría Salud

1.3 CARACTERISTICAS CLINICAS, COMPLICACIONES Y FACTORES PRONOSTICOS

Las características clínicas se conocen bien desde la primer epidemia originada en España en 1919, así como las diferentes complicaciones pulmonares posteriores a un daño pulmonar grave. A diferencia de las epidemias anteriores y los brotes estacionales previos de influenza A, en esta ocasión el grupo de edad primordialmente afectado fueron niños y adultos jóvenes, sin comorbilidades. El espectro clínico es muy variado y tiene una progresión muy rápida que puede llevar incluso a la muerte (Figura 6). La sintomatología es inespecífica y abarca desde un cuadro prodrómico con diarrea y sintomatología de vías aéreas superiores, así como fiebre, mialgias y artralgias. El desarrollo de insuficiencia respiratoria es la complicación mayor y en un tiempo aproximado de dos días puede llegar a la necesidad de manejo avanzado de la vía aérea. En pacientes ancianos, niños o inmunocomprometidos, las presentaciones suelen ser atípicas (30, 31).

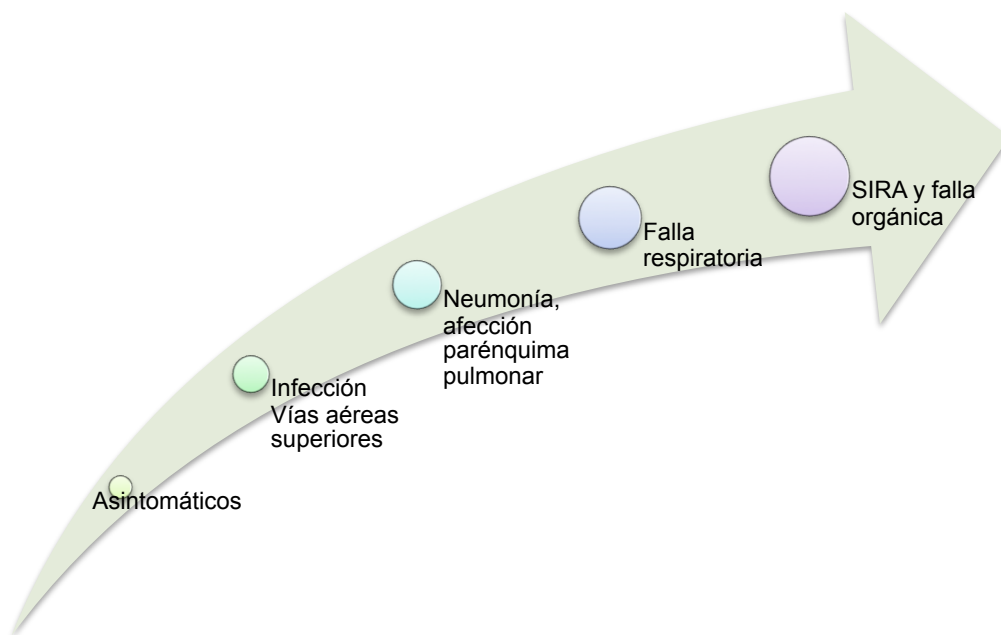


Figura 6. Espectro clínico del Virus Influenza A H1N1

De acuerdo a la CDC, se puede definir la gravedad de la enfermedad en tres grandes grupos :

- ◆ **Enfermedad leve.** Enfermedad caracterizada por fiebre, tos, ardor de garganta, rinorrea, mialgias y artralgias acompañadas de ataque al estado general, y en ocasiones con Vómito y diarrea, pero SIN disnea o cambios clínicos en enfermedades crónicas subyacentes.

- ⇒ **Enfermedad progresiva.** A la definición de enfermedad leve se agregan dolor torácico de tipo pleurítico, datos en relación a compromiso de la oxigenación (disnea, cianosis, taquipnea), alteraciones cardiopulmonares (hipotensión arterial) y alteraciones del sistema nervioso central (estado confusional agudo, letargia), deshidratación severa y exacerbaciones de condiciones médicas preexistentes (asma, enfermedad pulmonar obstructiva crónica, insuficiencia renal aguda o diabetes).
- ◆ **Enfermedad grave o complicada.** Datos clínicos y radiográficos compatibles con neumonía grave (hipotensión refractaria, necesidad de VM), hallazgos en el SNC (encefalitis, meningitis), estado de choque refractario por sepsis o sobreinfección bacteriana secundaria. Existe destrucción del tejido muscular con liberación y consecuente elevación de CPK ⁽³⁸⁾.

Las complicaciones abarcan las siguientes :

- ◆ **Respiratorias.** Neumonía grave, SIRA y falla orgánica múltiple secundaria. Muchos pacientes requirieron VM y se presentaron con hipoxemia refractaria con un índice de oxigenación o Kirby generalmente por debajo de 200, e incluso en casos extremos, por debajo de 100.

- ◆ **Sobreinfección bacteriana.** Puede presentarse hasta en el 30% de los casos. Los patógenos más frecuentemente encontrados fueron : *Staphylococcus aureus*, *Streptococcus pneumoniae* y *Haemophilus influenzae*.
- ◆ **Tormenta inflamatoria y hallazgos laboratoriales.** De acuerdo a un estudio de 2272 pacientes en Estados Unidos las alteraciones más frecuentemente observadas fueron : elevación de enzimas hepáticas (45%), anemia (37%), elevación DHL (43%), linfopenia (35%). En México, en el INER se hizo un estudio de las características clínicas de los pacientes del primer brote (n – 101) encontrando concordancia con lo mencionado anteriormente; en este estudio, un factor independiente de mortalidad fue la obesidad.

Los hallazgos radiológicos ⁽¹⁸⁾ abarcan : imágenes de vidrio deslustrado, opacidades bilaterales de llenado alveolar en parches de predominio basal, zonas bilaterales de consolidación sugestivas y definitivas de SIRA (Figuras 7 y 8).

Los factores pronósticos **INDEPENDIENTES** asociados a mortalidad son: DHL elevada, presencia de daño renal agudo, requerimiento de ventilación mecánica y obesidad importante (IMC >35) ⁽⁵¹⁾.



Figuras 7 y 8. Diferentes hallazgos tomográficos de pacientes con influenza H1N1. En la imagen superior se observa una distribución lobar (lóbulos superiores) que respeta la cisura con consolidaciones bilaterales y broncograma aéreo. En la imagen inferior se observa distribución en parches con opacidades de llenado alveolar bilateral.

Las comorbilidades más frecuentemente asociadas a co-infección por H1N1 son principalmente patologías pulmonares subyacentes, primordialmente enfermedades obstructivas como asma y EPOC ^(19, 20). El primero y el segundo brote tuvieron características muy particulares e independientes (por ejemplo,

el primer brote se caracterizó por pacientes sanos), sin embargo, ambos tuvieron algunas cuestiones en común : alta mortalidad, alta incidencia de daño renal agudo, necesidad de Ventilación mecánica y una rápida progresión a SIRA de difícil manejo, refractario incluso a maniobras ventilatorias convencionales.

2. INFLUENZA, MIOPATIA E INSUFICIENCIA RENAL AGUDA

2.1 MIOPATIA EN INFLUENZA

Como se comentó previamente parte del cuadro clínico incluye mialgias, debilidad, fatiga, que se presentan desde 1 hasta 14 días posterior a la infección. Las mialgias son comunes en la fase prodrómica; los sitios mayormente involucrados son la espalda y las extremidades inferiores; y elevación de CPK, el cual no llega a ser como tal una rabdomiolisis (destrucción del músculo estriado con niveles elevados de CPK > 10,000 UI/l) Sin embargo, la gravedad de la enfermedad va desde pacientes asintomáticos hasta dolor muscular intenso acompañado de debilidad o fatiga incluso en el periodo agudo como en el de convalecencia. El rango de CPK en sangre varía desde 1,000 hasta cifras superiores a 50,000 mg/dl.

El mecanismo exacto de la lesión muscular viral no ha sido determinado al 100%, y son debidas probablemente a la liberación de citocinas y factores proinflamatorios más que a daño citotóxico viral directo. Sin embargo, las teorías propuestas son las siguientes :

- Invasión directa del tejido muscular por daño citotóxico
- Liberación de citocinas miotóxicas como respuesta a la infección viral
- Procesos inmunológicos inducidos por el virus *per se*

Cuando hay dolor de músculos de extremidades superiores o de caja torácica, clínicamente es un dato que debe orientar a una probable destrucción muscular. La magnitud más severa de la enfermedad es el desarrollo de síndrome compartamental. La biopsia muscular puede ser enteramente normal o bien demostrar grados diversos de necrosis, vacuolización de las células musculares y edema. En un estudio realizado en el INER ⁽⁵⁰⁾, los pacientes con manifestaciones clínicas más severas presentaron una debilidad muscular periférica mayor, y de acuerdo a los resultados observados mediante manometría electrónica, los músculos mayormente afectados fueron de extremidades superiores.

2.2 DAÑO RENAL AGUDO COMO COMPLICACION EN LA INFLUENZA :

A la fecha, son pocos los estudios publicados que exploran la aparición de daño renal agudo como complicación de influenza grave. Los datos provienen de dos series mencionadas anteriormente :

- ⇒ **ANZIC.** El estudio multicéntrico realizado en unidades de cuidados intensivos de Nueva Zelanda y Australia, reportó una prevalencia de 17% de daño renal agudo en pacientes con influenza A H1N1 confirmada por PCR. No existen datos en relación a terapia de sustitución renal.
- ⇒ **México.** En esta serie de casos de pacientes en unidades de cuidados intensivos del Distrito Federal, la prevalencia de falla renal se encontró hasta en 30% de los casos y fue un factor asociado a mortalidad y morbilidad posterior, con incremento en los días de estancia intrahospitalaria.

2.3 ASOCIACIÓN ENTRE INFLUENZA, NIVELES ELEVADOS DE CPK Y DAÑO RENAL AGUDO

Dentro de las miositis de origen viral ^(39, 40, 43), los agentes más comúnmente implicados son : a) Influenza A; b) VIH; c) HTLV-1 y d) Enterovirus. Es más común en pacientes del sexo masculino y se presenta hasta en un 35% de los casos con influenza B. Este hallazgo es parcialmente explicado debido a la existencia de la proteína NB que facilita la entrada del Virus a las células musculares y que le confiere mayor tropismo que al Virus A. La miositis por Virus B usualmente involucra las extremidades inferiores y es autolimitada. En contraste, el Virus A se ha relacionado mayormente a la aparición de rhabdomiolisis por destrucción muscular masiva y por consecuencia, daño renal agudo (hasta un 45%) y síndrome compartamental. De acuerdo a los pacientes del INER analizados en estudios previos, la mayoría de ellos (65%) presentaron elevación de los niveles séricos, con un rango de 170 a 12520 como valor máximo.

En infecciones graves como es el caso de neumonía por influenza A H1N1, existen varias hipótesis que podrían explicar los niveles elevados de CPK que frecuentemente se han observado en estos pacientes. A continuación se exponen aquellas que tienen un sustento clínico mayor :

- ⇒ **Destrucción muscular.** Diferentes estudios han reportado destrucción del músculo estriado con consecuente elevación de enzimas musculares (creatin fosfokinasa, mioglobina, aldolasa) por liberación del calcio citosólico debido a inflamación muscular consistente. La mioglobina es el pigmento responsable de la coloración característica de la orina en pacientes con destrucción muscular; la CPK representa la destrucción muscular mientras que la aldolasa es más específica en cierto tipo de patologías, por ejemplo, parasitarias.
- ⇒ **Miositis inflamatoria.** En infecciones graves existe daño celular inducido por liberación masiva de factores reguladores de la inflamación (interleucinas, factor de necrosis tumoral, interferón) que es responsable no solo del daño respiratorio con SIRA consecuente, sino de inflamación diferentes órganos de la economía (riñón, músculo, hígado por mencionar algunos).
- ⇒ **Daño citopático directo.** Una de las teorías mayormente aceptadas es lesión muscular inducida por invasión directa de partículas virales con daño citotóxico que provoca necrosis y muerte celular.

La mioglobinuria ocasionada provoca el desarrollo de necrosis tubular aguda, daño renal agudo con necesidad de terapia de sustitución de la función renal originando así la insuficiencia renal. El daño renal agudo es una complicación común de la destrucción muscular y se debe a los siguientes mecanismos : depleción de volumen que lleva a isquemia renal; obstrucción tubular por los pigmentos y las enzimas musculares y daño tubular por el hierro liberado de los eritrocitos.

PROTOCOLO

3. JUSTIFICACIÓN

La influenza H1N1 complicada con neumonía tiene alta prevalencia de daño renal agudo. Los pacientes que presentan niveles elevados de DHL y CPK (entre otras características), algún grado de disfunción renal y muchos de ellos requirieron ventilación mecánica y terapia de sustitución de la función renal; los factores predictores de mortalidad fueron : obesidad, niveles elevados de DHL y el desarrollo de lesión renal aguda.

No se ha definido si realmente existe una relación causal entre niveles elevados de CPK y el desarrollo de daño renal agudo; el cual, además de ser un factor independiente de mortalidad; puede ser de origen multifactorial. El realizar un esfuerzo por identificar las características clínicas, los factores relacionados a mortalidad y estancia hospitalaria prolongada, puede tener un impacto positivo en disminuir los recursos intrahospitalarios y brindar una mejor atención médica en brotes epidémicos posteriores, ya sea por este virus o por otros diferentes.

4. OBJETIVOS

4.1 Objetivo general

El objetivo principal de nuestro estudio fue identificar si existe relación entre niveles séricos de CPK al ingreso y el desarrollo de lesión renal aguda, así como el requerimiento de terapia de sustitución renal.

4.2 Objetivos específicos

- ◆ Conocer si existen algunos otros factores asociados al daño renal agudo en este tipo de pacientes

- ◆ Conocer la mortalidad asociada y de dicha manera, identificar los factores relacionados lo cual tendría un impacto en la atención de estos pacientes.

- ◆ Conocer si el hecho de requerir terapia de sustitución de la función renal se asocia a mayor morbi-mortalidad

5. HIPÓTESIS

Nuestra hipótesis del estudio es que el daño renal agudo observado en pacientes con infección por influenza A H1N1 complicada con neumonía no es directamente proporcional y no puede ser explicado únicamente por los niveles elevados de CPK al momento del ingreso.

6. METODOLOGÍA

6.1 Diseño del estudio

Es un estudio de casos y controles.

6.2 Ubicación y población

El estudio fue realizado en el Instituto Nacional de Enfermedades Respiratorias “Dr. Ismael Cosío Villegas” con pacientes de población mexicana que fueron referidos o llegaron de manera espontánea al INER solicitando atención médica durante los brotes nacionales de influenza A H1N1.

Se revisaron los expedientes de los pacientes ingresados a hospitalización en el INER con SOSPECHA de infección por influenza en el periodo de tiempo comprendido del 3 Abril 2009 al 31 Enero 2010 (922 pacientes) que abarcan ambos brotes nacionales decretados por la Secretaría de Salud.

6.3 Criterios de selección

Criterios de inclusión

- Pacientes mayores de 16 años con SOSPECHA clínica y/o radiológica de infección por influenza (ver definiciones operacionales)
- Fueron incluidos en el estudio todos aquellos pacientes que al momento de su ingreso o durante las primeras 6 horas de hospitalización hubieran presentado datos clínicos o de laboratorio compatibles con daño renal agudo; de acuerdo a las definiciones establecidas por la K/DOQI de la Fundación Nacional Renal de los Estados Unidos así como de las clasificaciones RIFLE y AKIN
- Cualquier cifra de CPK en los laboratorios de ingreso
- Se incluyó un grupo control sin daño renal agudo (n=69)

Criterios de exclusión

- Expedientes con información incompleta
- Pacientes que por su presentación clínica inicial NO requirieran hospitalización y fueron manejados ambulatoriamente
- Pacientes con evidencia de insuficiencia renal crónica previamente diagnosticada o enfermedades crónico – degenerativas que predispongan a daño renal (diabetes mellitas, hipertensión arterial)

CRITERIOS DE ELIMINACION

- Pacientes a quienes se les descarte el diagnóstico de influenza (estacional o H1N1) por PCR

6.4 Definiciones operacionales

- **Caso sospechoso de influenza**

Persona de cualquier edad que presenta síndrome febril agudo (>38grados), así como tos o dolor de garganta. Puede acompañarse de uno o más de los siguientes signos o síntomas: cefalea, rinorrea, coriza, artralgias, mialgias, postración, dolor torácico, dolor abdominal, congestión nasal.

Los hallazgos radiológicos abarcan : imagen en vidrio deslustrado, opacidades alveolares únicas o múltiples, generalmente bilaterales, que determinan habitualmente la gravedad del cuadro clínico; datos en relación a neumonía de focos múltiples o neumonía multilobar.

- **Caso probable de influenza**

Que cumpla con los criterios de caso sospechoso + antecedente epidemiológico positivo para contacto con enfermo H1N1

- **Daño renal agudo**

Pérdida de la función renal, medida por la disminución de la tasa de filtrado glomerular (TFG), que se presenta en un periodo de horas a días y que se manifiesta por la retención en sangre de productos de desecho metabólico como la creatinina y la urea que normalmente se eliminan por el riñón. Espectro de alteraciones funcionales o anatómicas renales que llevan a un insulto renal con repercusión en la homeostasis. Niveles de creatinina sérica igual o mayores a 1.2 mg/dl.

6.5 Análisis estadístico

- Se utilizó el paquete estadístico SPSS v.17 para Windows
- Se realizaron estadísticas descriptivas para las características generales de los pacientes, promedio y DE o mediana y rangos, para las variables numéricas continuas según el tipo de distribución de cada una de ellas.
- Se realizaron prueba de T o prueba de Chi cuadrada (según corresponda) para conocer la asociación entre ciertas variables, así como el OR correspondiente entre el grupo de pacientes con DRA y sin DRA.
- Se hizo una correlación de variables no paramétricas (rho de Spearman) para identificar asociaciones entre creatinina basal y CPK; también se busco si existía asociación entre el grado de la disfunción renal y los niveles séricos de CPK.
- Se realizó un modelo de regresión lineal (de acuerdo a las variables identificadas mediante ANOVA) para identificar factores asociados al desarrollo de daño renal agudo.

7. RESULTADOS

Se atendieron un total de 922 pacientes con sospecha de infección por influenza en el INER durante el periodo de observación. 237 casos corresponden a casos confirmados por H1N1 (25%), 51 casos por influenza A o estacional (6%) y 235 casos negativos: en 399 pacientes por diversos motivos no se les realizó la prueba de PCR. Cumpliendo los criterios de selección del estudio, se analizaron un total de **523 pacientes**.

Se registraron un total de 165 defunciones en el grupo analizado, que corresponde a una mortalidad calculada de 31% (18% si se toman el total de los 922 casos, incluyendo los casos no confirmados). 342 casos requirieron VM (65%) al ser catalogados como neumonía grave. Para fines del análisis estadístico del estudio, un total de 66 pacientes reunieron los criterios antes mencionados para ser catalogados con daño renal agudo (13%). (Cuadro 1).

55 pacientes (82%) fueron del sexo masculino y 11 pacientes (17%) del sexo femenino. 24 pacientes (36%) requirieron terapia de sustitución de la función renal y 37 pacientes del total (55%) fallecieron. 52 pacientes (78%) del grupo de los pacientes con DRA requirió ventilación mecánica. Se incluyó un grupo control de pacientes con influenza confirmada por PCR y sin daño renal agudo

(n = 69). El predominio fue igualmente del sexo masculino (67% vs. 33%), el 35% requirió ventilación mecánica y la mortalidad fue considerablemente menor (20%). Las características comparativas se realizaron mediante prueba de T (Cuadro 2).

El daño renal agudo fue claramente más prevalente en los pacientes con PCR positivo para influenza H1N1 (51), que en los pacientes con influenza estacional (3) o PCR negativo (12). La misma tendencia se conserva al analizar los datos en cuanto a defunción con respecto al estudio de PCR : 29 con H1N1, 3 con estacional y 5 con PCR negativo (Figura 1). Es de llamar la atención que los 3 pacientes con DRA e influenza estacional requirieron diálisis y fallecieron.

Se realizó una tabla de contingencia de 2x2 para cálculo de OR y X^2 comparando los pacientes con DRA y sin DRA, encontrando una razón de momios de 4.84 con una p estadísticamente significativa de 0.028; lo cual nos traduce que los pacientes que se presentaron con DRA tienen una razón de momios de 4.84 de morir en relación al grupo control (sin DRA) (Figura 2). En el grupo de pacientes con DRA se hizo una prueba de correlaciones no paramétricas (Rho Spearman) para evaluar el grado de asociación entre DRA y niveles elevados de CPK al ingreso, encontrando un coeficiente de correlación (r^2) de 38% (bilateral a dos colas) con una p significativa de 0.01 (Figura 3).

Sin embargo, cuando se correlacionan los niveles de CPK con el filtrado glomerular calculado por Cockcroft - Gault (que expresa razonablemente bien el grado de falla renal), la correlación disminuye a solamente el 27%, con una p estadísticamente no significativa (Figura 4).

De acuerdo a la tasa de filtración glomerular (GFR en ml/min), los pacientes se estratificaron en cuatro grupos : Grupo 1 : GFR 90 a 120 (6 pacientes); Grupo 2 : GFR 60 a 89 (27 pacientes); Grupo 3: GFR 30 a 59 (20 pacientes) y grupo 4 : GFR < 30 (13 pacientes). De acuerdo a los criterios de la clasificación AKIN previamente mencionada, el estadio I corresponde a los grupos 1 y 2; el estadio II al grupo 3 y el estadio III al grupo 4 (Figura 5).

Por último, se hizo un modelo de regresión lineal para identificar los factores mayormente asociados al desarrollo de DRA. Primeramente se hizo un análisis bivariado para encontrar asociación con cada una de las variables, y las que se encontraron con una mayor asociación estadística fueron (mediante el modelo de ANOVA) : A) edad, B) niveles de CPK, C) niveles de DHL y D) IMC. Una vez que se ajusto el factor beta para cada una de las variables y se hizo el modelo de regresión lineal, no se encontró una asociación estadísticamente significativa para ninguna de las variables incluidas: CPK : 0.397; DHL : 0.237; IMC: 0.698 y edad : 0.654 (Cuadro 3)

8. DISCUSION

Como ya se mencionó anteriormente, la principal aportación de este estudio es que explora la asociación entre niveles de CPK y la aparición de daño renal agudo al momento del ingreso en pacientes con influenza H1N1 complicada con neumonía. Los dos estudios previamente realizados (serie de Nueva Zelanda y Australia y la serie de México) son de mucha utilidad en cuanto a las características descriptivas; igualmente el estudio realizado en el INER por Ramírez – Venegas y cols. reportó que el daño renal es un factor INDEPENDIENTE de mortalidad, de ahí la importancia por identificar los factores asociados a éste.

Las características descriptivas de los pacientes incluidos en esta serie no difieren mucho de aquellas ya reportadas en la literatura mundial en esta nueva pandemia viral. Los pacientes con DRA tienen mayor mortalidad, representan un tiempo mayor de estancia intrahospitalaria y por ende un mayor costo, comparado con los pacientes que no desarrollaron insuficiencia renal. Es también de llamar la atención que el DRA fue más importante y más severo en paciente con influenza H1N1 confirmado por PCR que en influenza estacional y en pacientes negativos, lo cual motiva a explorar dicha asociación más a fondo. Es bien sabido que la etiología de la insuficiencia renal es multifactorial, sin embargo se antoja pensar que va directamente relacionado al grado de destrucción muscular (representado por CPK elevada) y a la necrosis tubular

aguda subsecuente por pigmentos (entre los cuales se incluye la mioglobina), que no fue medida en el presente estudio. La correlación no paramétrica fue significativa al explorar la asociación entre CPK y creatinina basal (aunque con un coeficiente de correlación bajo), lo cual se explica debido a que la CPK se elimina por riñón y además la creatinina per se es también producto de las células musculares, lo cual va directamente relacionado al grado de nutrición y de masa muscular. Sin embargo, cuando se explora la asociación entre la CPK y los diferentes grados de insuficiencia renal (definidos por FG calculado y la clasificación de AKIN), el poder estadístico disminuye hasta ser no significativo; es decir, el grado de falla renal NO se correlaciona con el nivel sérico de CPK (pacientes con CPK muy elevada pueden estar en estadio I o II y pacientes en estadio III pueden no tener niveles muy elevados de CPK).

Estos resultados hacen pensar que la etiología de la falla renal en estos pacientes es multifactorial y no puede ser explicada solamente por los niveles de CPK y el grado de destrucción muscular. Las teorías que explican la aparición de la falla renal fueron expuestas anteriormente. Habría que hacer énfasis en tres aspectos particulares :

- Daño citopático y excreción viral. Es bien conocido que el virus de la influenza ejerce un daño citopático directo sobre las células de la economía, en particular sobre el epitelio respiratorio, las células musculares y las células tubulares renales, lo cual puede explicar la

aparición del daño renal. Un factor independiente a esto, es la eliminación del virus a través de la orina, la cual puede durar hasta 14 días posterior a la infección y que por ende, podría perpetuar la afección renal observada; factores de asociación no explorados en nuestro estudio y que creemos deberían ser analizados de manera independiente.

- Tormenta inflamatoria secundaria a SIRA. Una de las principales características de los paciente con influenza complicada con neumonía fue el desarrollo de formas graves de síndrome de insuficiencia respiratoria (SIRA) con índices de oxigenación realmente bajos que tuvieron un impacto relevante en la necesidad de ventilación mecánica, los días de estancia intrahospitalaria y por ende la mortalidad observada. En SIRA se ha descrito el concepto de biotrauma que hace referencia a la liberación de factores inflamatorios (entre ellos interleucinas y factor de necrosis tumoral) que ocasiona daño renal por efecto de apoptosis celular, lo cual podría causar o perpetuar el daño renal observado.
- Sepsis. Se ha descrito la asociación de falla renal agudo con formas graves de sepsis que requieren aminas complementarias como es el caso de la sepsis observada en estos pacientes.

Otro aspecto relevante a considerar en este estudio es que la mayoría de los pacientes con daño renal agudo requirieron terapia de sustitución de la función renal, lo cual llevó a mayor morbilidad y mortalidad asociadas. Consideramos que nuestro estudio tiene algunas limitaciones :

1. No incluimos a pacientes que desarrollaron falla renal en el transcurso de su evolución clínica, por lo cual falta además explorar dicha asociación
2. Los niveles de creatinina basales pueden estar influenciados por el estado nutricional y la masa muscular, sin embargo, de acuerdo a lo expuesto en relación a la obesidad y el IMC como factor predictor de mortalidad y gravedad, no se tomó en cuenta el estado nutricional previo de los pacientes.
3. La mayoría de los pacientes incluidos en el estudio no llegaron a tener destrucción muscular masiva como la observada en rabdomiolisis (CPK > 10,000), en este estudio, muchos de los pacientes incluidos tuvieron niveles de CPK mucho menores.

9. CONCLUSIONES

- ◆ Los pacientes con daño renal agudo presentaron diferencia estadísticamente significativa en cuanto a los niveles de creatinina, CPK, DHL en comparación con aquellos que no desarrollaron insuficiencia renal. El tener daño renal agudo confiere una razón de momios importante para eventos adversos en influenza H1N1 complicada con neumonía.

- ◆ Es de llamar la atención que no hubo diferencia en cuanto al índice de oxigenación, lo cual hace pensar que la gravedad de la enfermedad no esta directamente relacionada con la insuficiencia renal.

- ◆ Encontramos una asociación estadísticamente significativa entre CPK elevada y niveles de creatinina con un coeficiente de correlación bajo; al explorar esta asociación en cuanto al filtrado glomerular la correlación disminuye y la asociación no es significativa; por lo cual consideramos que la etiología del daño renal en estos pacientes es multifactorial (sepsis, daño patogénico viral directo y otras).

- ◆ La prevalencia de daño renal agudo aumenta en pacientes H1N1 confirmados por PCR, probablemente debido a un efecto citopático mayor o bien una excreción viral prolongada.
- ◆ Este estudio da pie para que se realicen estudios posteriores enfocados a identificar la causa del daño renal agudo tan grave en pacientes con influenza A H1N1 que impacta negativamente la mortalidad.

10. BIBLIOGRAFÍAS

1. Warren, JD, Blumbergs, PC, Thompson, PD. Rhabdomyolysis: a review. *Muscle Nerve* 2002; 25:332.
2. Paletta, CE, Lynch, R, Knutsen, AP. Rhabdomyolysis and lower extremity compartment syndrome due to influenza B virus. *Ann Plast Surg* 1993; 30:272.
3. Posner, MR, Caudill, MA, Brass, R, Ellis E.. Legionnaire's disease associated with rhabdomyolysis and myoglobinuria. *Arch Intern Med* 1980; 140:848.
4. Naschitz, JE, Yeshurun, D, Shagrawi, I. Rhabdomyolysis in pneumococcal sepsis. *Am J Med* 1989; 87:479.
5. Denman, JP. Hybernatraemia and rhabdomyolysis. *Med J Aust* 2007; 187:527.
6. Outbreak of swine-origin influenza A (H1N1) virus infection - Mexico, March-April 2009. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 2009; 58:467.
7. World Health Organization. Influenza-like illness in the United States and Mexico, 24 April 2009. http://www.who.int/csr/don/2009_04_24/en/index.html (Accessed April 27, 2009).
8. Dawood, FS, Jain, S, Finelli, L, et al. Emergence of a novel swine-origin influenza A (H1N1) virus in humans. *N Engl J Med* 2009; 360:2605.
9. Louie, JK, Acosta, M, Winter, K, et al. Factors associated with death or hospitalization due to pandemic 2009 influenza A (H1N1) infection in California. *JAMA* 2009; 302:1896.
10. Echevarria-Zuno, S, Mejia-Arangure, JM, Mar-Obeso, AJ, et al. Infection and death from influenza A H1N1 virus in Mexico: a retrospective analysis. *Lancet* 2009; 374:2072.
11. Ayala, E, Kagawa, FT, Wehner, JH, et al. Rhabdomyolysis Associated With 2009 Influenza A(H1N1). *JAMA* 2009; 302:1863.
12. Jain, S, Kamimoto, L, Bramley, AM, et al. Hospitalized patients with 2009 H1N1 influenza in the United States, April-June 2009. *N Engl J Med* 2009; 361:1935.
13. Perez-Padilla, R, de la Rosa-Zamboni, D, Ponce de Leon, S, et al. Pneumonia and Respiratory Failure from Swine-Origin Influenza A (H1N1) in Mexico. *N Engl J Med* 2009; 361:680.
14. Kumar, A, Zarychanski, R, Pinto, R, et al. Critically Ill Patients With 2009 Influenza A(H1N1) Infection in Canada. *JAMA* 2009; 302:1872.
15. Chowell, G, Bertozzi, SM, Colchero, MA, et al. Severe respiratory disease concurrent with the circulation of H1N1 influenza. *N Engl J Med* 2009; 361:674.
16. Domínguez-Cherit, G, Lapinsky, SE, Macias, AE, et al. Critically Ill patients with 2009 influenza A(H1N1) in Mexico. *JAMA* 2009; 302:1880.
17. Webb, SA, Pettita, V, Seppelt, I, et al. Critical care services and 2009 H1N1 influenza in Australia and New Zealand. *N Engl J Med* 2009; 361:1925.
18. Agarwal, PP, Cinti, S, Kazerooni, EA. Chest radiographic and CT findings in novel swine-origin influenza A (H1N1) virus (S-OIV) infection. *AJR Am J Roentgenol* 2009; 193:1488.
19. Mauad, T, Hajjar, LA, Callegari, GD, et al. Lung pathology in fatal novel human influenza A (H1N1) infection. *Am J Respir Crit Care Med* 2010; 181:72.
20. Soto-Abraham, MV, Soriano-Rosas, J, Díaz-Quiñónez, A, et al. Pathological changes associated with the 2009 H1N1 virus. *N Engl J Med* 2009; 361:2001.
21. Gill, JR, Sheng, ZM, Ely, SF, et al. Pulmonary pathologic findings of fatal 2009 pandemic influenza A/H1N1 viral infections. *Arch Path Lab Med* 2009; [Epub ahead of print].
22. Blyth, CC, Iredell, JR, Dwyer, DE. Rapid-test sensitivity for novel swine-origin influenza A (H1N1) virus in humans. *N Engl J Med* 2009; 361:2493.
23. Vasoo, S, Stevens, J, Singh, K. Rapid antigen tests for diagnosis of pandemic (swine) influenza A/H1N1. *Clin Infect Dis* 2009; 49:1090.
24. OpenFluDB, a database for human and animal influenza virus. Liechti R, Gleizes A, Kuznetsov D, Bougueleret L, Le Mercier P, Bairoch A, Xenarios I. Database (Oxford). 2010 Jul 6;2010
25. Epidemiological aspects of 2009 H1N1 influenza: the accumulating experience from the Northern Hemisphere. Falagas ME, Cholevas NV, Kapaskelis AM, Vouloumanou EK,
26. Clinical Pathological Characteristics and Management Impact of Acute Respiratory Distress Syndrome Resulting from Influenza A (H1N1) Virus. Homsí S, Milojkovic N, Homsí Y. *South Med J*. 2010 Jul 8: 90

INFLUENZA, CPK Y DAÑO RENAL AGUDO
BIBLIOGRAFIA

27. Influenza A Subtyping. Seasonal H1N1, H3N2, and the Appearance of Novel H1N1. Kaul KL, Mangold KA, Du H, Pesavento KM, Nawrocki J, Nowak JA. *J Mol Diagn.* 2010 Jul 1.
28. WHO and pandemic flu. What happened in Mexico. Laurell AC, Herrera JR. *BMJ.* 2010 Jun 29;340
29. Lessons learned from the 1918-1919 influenza pandemic. Reed LD. *Public Health Rep.* 2010 Apr;125 Suppl 3:1-2.
30. Clinical aspects of pandemic 2009 influenza A (H1N1) virus infection. Writing Committee of the WHO Consultation on Clinical Aspects of Pandemic (H1N1) 2009 Influenza, Bautista E, Chotpitayasunondh T, Gao Z, Harper SA, Shaw M, Uyeki TM, Zaki SR, Hayden FG, Hui DS, Kettner JD, Kumar A, Lim M, Shindo N, Penn C, Nicholson KG. *N Engl J Med.* 2010 May 6;362(18):1708-19.
31. Features of the new pandemic influenza A/H1N1/2009 virus: virology, epidemiology, clinical and public health aspects. Tang JW, Shetty N, Lam TT. *Curr Opin Pulm Med.* 2010 May;16(3):235-41.
32. Organization of a third-level care hospital in Mexico City during the 2009 influenza epidemic. Bourlon MT, Macias AE, de la Torre A, Gullias-Herrero A, Leal PE, Domínguez-Cherit G, Huertas M, Ruiz-Palacios GM. *Arch Med Res.* 2009 Nov;40(8):681-6.
33. Swine Influenza (H1N1) pneumonia: clinical considerations. Cunha BA. *Infect Dis Clin North Am.* 2010 Mar;24(1):203-28.
34. 2009 H1N1 influenza. Sullivan SJ, Jacobson RM, Dowdle WR, Poland GA. *Mayo Clin Proc.* 2010 Jan;85(1):64-76.
35. Mazokopakis, E. E. Unusual causes of rhabdomyolysis. *Internal Medicine Journal 2008; 38(5):364-367*
36. Allison, Ronald C; Bedsole, D. Lawrence. The Other Medical Causes of Rhabdomyolysis. *American Journal of the Medical Sciences 2003; 326(2):79-88*
37. Shanmugam, Sucharitha; Seetharaman, Mythili. Viral Rhabdomyolysis. *Southern Medical Journal 2008; 101(12):1271-1272*
38. Jeffery K. Taubenberger, David M. Morens. The Pathology of Influenza Virus Infections. *Annual Review of Pathology: Mechanisms of Disease 2008, Vol. 3, Pages 499-522*
39. Crum-Cianflone NF. Bacterial, fungal, parasitic, and viral myositis. *Clin Microbiol Rev.* 2008;21(3):473-94
40. Annerstedt M, Herlitz H, Mölne J, Oldfors A, Westberg G. Rhabdomyolysis and acute renal failure associated with influenza virus type A. *Scand J Urol Nephrol.* 1999;33(4):260-4.
41. National Kidney Foundation. K/DOQI Clinical Practice Guidelines for Chronic Kidney Disease: Evaluation, Classification and Stratification. *Am J Kidney Dis* 2008; Supplement
42. Cruz DN, Ricci Z. RIFLE and AKIN : Time for a reappraisal. *Crit Care* 2009; 13(3):211-220
43. Ebbeson, Regan Lorraine MD; De Kock, Matthys Johannes MD. Rhabdomyolysis, Acute Renal Failure, and Compartment Syndrome in a Child With Parainfluenza Type 1 Infection. *Pediatric Infectious Disease Journal 2008*
44. Naderi, Amir Said Alizadeh ; Palmer, Biff F. Rhabdomyolysis and Acute Renal Failure Associated with Influenza Virus Type B Infection. *American Journal of the Medical Sciences 2006; 332(2):88-89*
45. Abe, Masanori; Kaizu, Kazo; Matsumoto, Koichi. Clinical Evaluation of Pneumonia-associated Rhabdomyolysis With Acute Renal Failure. *Therapeutic Apheresis & Dialysis 2008; 12(2):171-175*
46. Chen, L-L.; Hsu, C-W.; Tian, Y-C.; Fang, J-T. Rhabdomyolysis associated with acute renal failure in patients with severe acute respiratory syndrome. *International Journal of Clinical Practice 2005; 59(10):1162-1166*
47. Abe M, Higuchi T, Okada K, Kaizu K, Matsumoto K. Clinical study of influenza-associated rhabdomyolysis with acute renal failure. *Clin Nephrol.* 2006;66(3):166-70.
48. Khan. Rhabdomyolysis.. *Neth J of Med* 2009; 69(7):272-283
49. Abe M, Higuchi T, Okada K et al. Clinical study of influenza associated rhabdomyolysis with acute renal failure. *Clin Nephrol* 2006; 66:166.
50. Dominguez ME; Hernandez RZ, Ramirez A et al. Muscle weakness in Sw H1N1 in hospital patients at the National Institute of Respiratory Diseases. *Am J Respir Crit Care Med* 181;2010:A6609
51. Ramirez Venegas A; Hernandez Z Rafael et al. Pacientes hospitalizados con neumonía grave con sospecha o confirmación por el nuevo Virus de la influenza A H1N1. Serie de casos. Predictores de mortalidad

11. ANEXOS

Cuadro 1. Características generales de pacientes con DRA

	Mínimo	Máximo	Media	Desv. Est.
Edad	16	85	42.23	12.509
Creatinina	1.22	8.97	3.1011	1.91698
CPK	38	12750	1959.18	2717.314
BUN	11.00	163.00	49.7561	30.32040
DHL	167	26142	1678.62	3168.927
Días VM	0	31	12.45	8.783
IMC	18.2	47	29.991	6.0386
FG	8.9	94.57	59.18	7.76587

Las variables numéricas se describen en promedio y desviación estándar; los porcentajes en frecuencia

Cuadro 2. Comparación de variables entre grupo con DRA y grupo control

	Media	Mínimo y máximo
Edad	P – 0.142	
Con DRA	38.53	(5 – 65)
Sin DRA	42.78	(18 – 85)
Días de estancia	P – 0.355	
Con DRA	12.93	(1 – 43)
Sin DRA	10.88	(2 – 48)
Leucocitos	P – 0.057	
Con DRA	9.081	(2.5 – 36.3)
Sin DRA	6.824	(2.2 – 19.2)
Creatinina	P – 0.001	
Con DRA	1.73	(1.2 – 4.57)
Sin DRA	0.83	(0.27 – 1.30)
BUN	P – 0.012	
Con DRA	66.15	(11 – 163)
Sin DRA	15.07	(6 – 17)
DHL	P – 0.001	
Con DRA	1556	(514 – 4668)
Sin DRA	773	(290 – 4229))
CPK	P – 0.002	
Con DRA	904	(38 – 3436)
Sin DRA	334	(22 – 5122)
Índice de oxigenación	P – 0.298	
Con DRA	240	(78 – 325)
Sin DRA	235	(115 – 342)

Prueba de T para Variables nominales entre ambos grupos (DRA = daño renal agudo) Los datos se expresan en media y DE. Se expresa el Valor de p.

Figura 1. Prevalencia de daño renal agudo de acuerdo al diagnóstico de H1N1

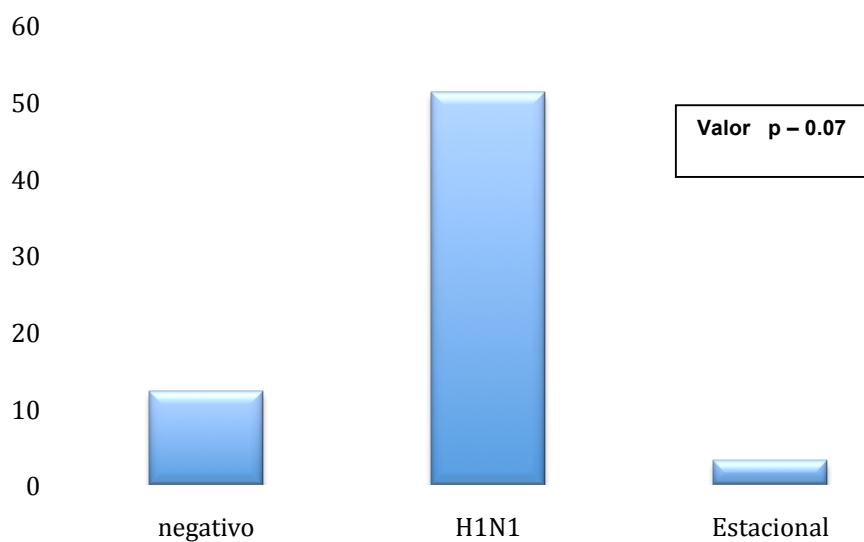
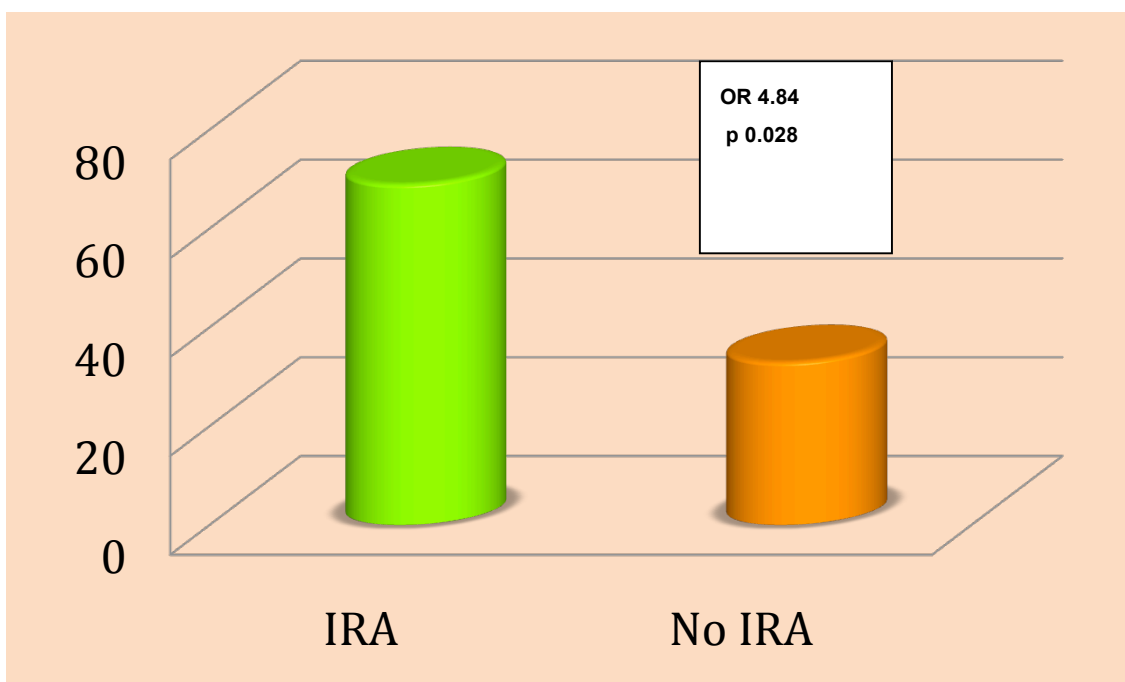
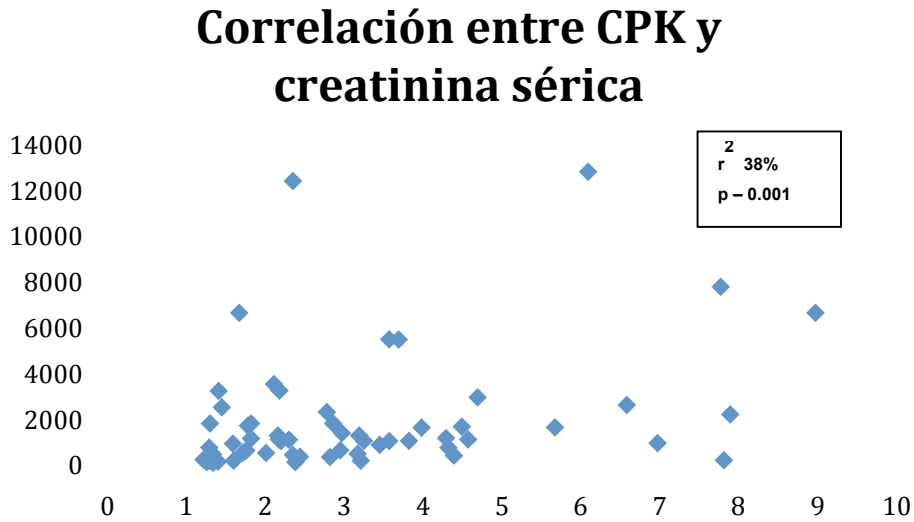


Figura 2. Mortalidad de acuerdo a función renal



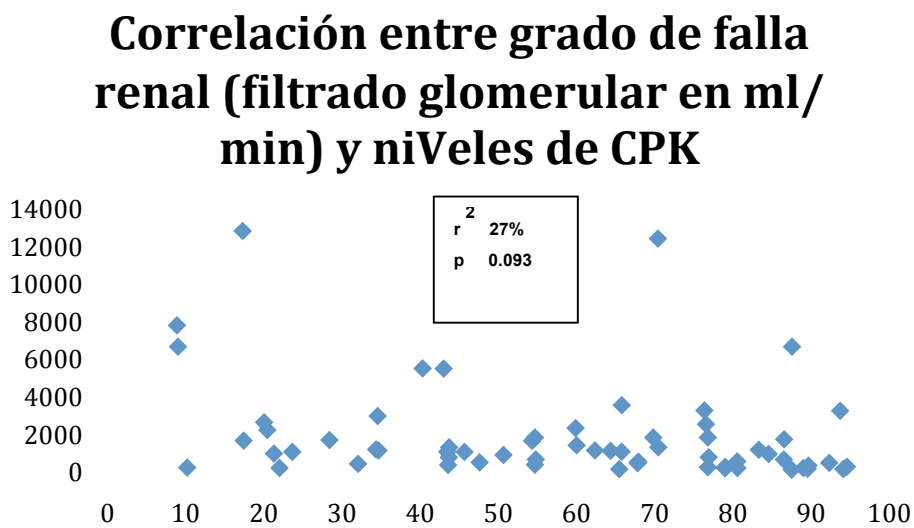
Prueba de χ^2 que expresa la mortalidad en pacientes con IRA Vs. no IRA (IRA – insuficiencia renal aguda)

Figura 3. Correlación no paramétrica (Rho Spearman) entre creatinina basal y niveles séricos de CPK



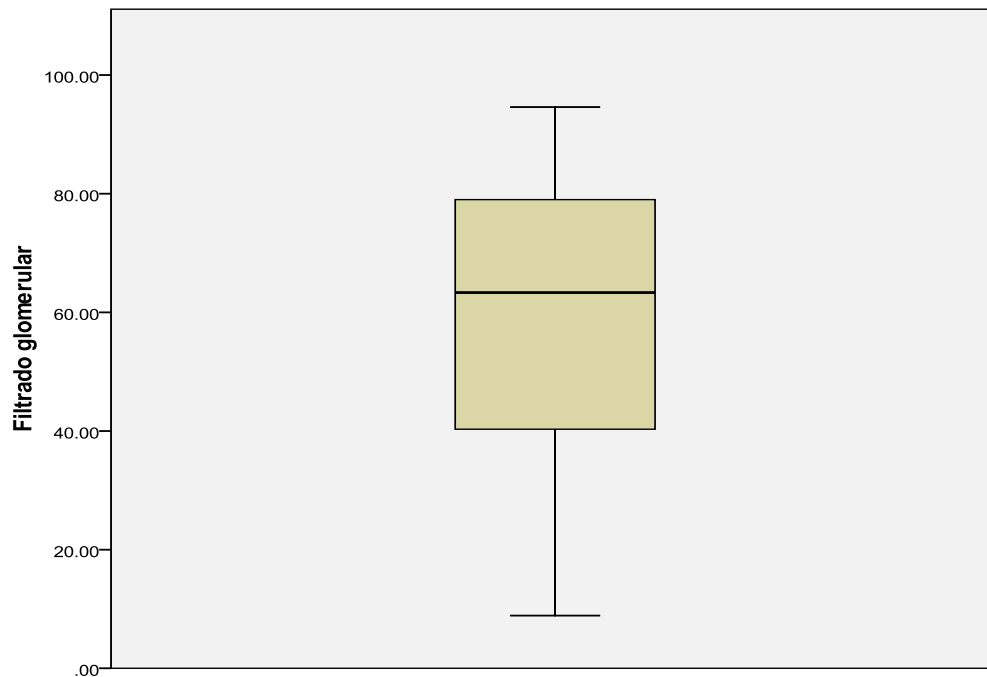
Coefficiente de correlación bilateral a dos colas. Se muestra línea de tendencia

Figura 4. Correlación no paramétrica (Rho Spearman) entre tasa de filtrado glomerular y niveles séricos de CPK



Coefficiente de correlación bilateral a dos colas. Se muestra línea de tendencia

Figura 5. Tasa de filtrado glomerular en pacientes con daño renal agudo



Los datos se representan en gráfico de cajas y bigotes con promedio, desviación estándar y outliers.

Cuadro 3. Modelo de regresión lineal para tasa de filtrado glomerular

	B	Error típ.	Beta	DE	Valor p
DHL_1	-.002	.002	-.075	-1.196	.237
CPK_1	.001	.001	.060	.853	.397
IMC	.099	.255	.024	.390	.698
Edad	-11.947	.815	-.906	-14.663	.654

Variable dependiente: Filtrado glomerular