



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO
FACULTAD DE MEDICINA
DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO E INVESTIGACIÓN
INSTITUTO NACIONAL DE CIENCIAS MÉDICAS Y NUTRICIÓN
“SALVADOR ZUBIRÁN”

ASOCIACIÓN ENTRE LAS CONCENTRACIONES DE CREATINA FOSFOCINASA Y
EL DESARROLLO DE LESIÓN RENAL AGUDA EN UNA COHORTE DE SUJETOS
HOSPITALIZADOS CON INFECCIÓN POR SARS-COV-2

TESIS PARA OBTENER EL GRADO DE:
ESPECIALISTA EN MEDICINA INTERNA

PRESENTA:

JUAN MIGUEL SOTO FAJARDO

TUTORES:

DR. JUAN CARLOS RAMÍREZ SANDOVAL

DR. ALFONSO GULIAS HERRERO

CIUDAD UNIVERSITARIA, CDMX, 2021.



Universidad Nacional
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

Biblioteca Central



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.

Título de tesis

Asociación entre las concentraciones de creatina fosfocinasa y el desarrollo de lesión renal aguda en una cohorte de sujetos hospitalizados con infección por SARS-CoV-2

Presenta: Juan Miguel Soto Fajardo

Dr. Juan Carlos Ramírez Sandoval

Médico adscrito al servicio de Nefrología y Metabolismo Mineral

Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición Salvador Zubirán

Dr. Alfonso Gullías Herrero

Profesor titular del curso de especialidad de Medicina Interna

Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición Salvador Zubirán

Dr. Sergio Ponce de León Rosales

Director de Enseñanza

Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición Salvador Zubirán



INCMNSZ

INSTITUTO NACIONAL

DE CIENCIAS MEDICAS Y NUTRICION

DR. "SALVADOR ZUBIRAN"

DIRECCION DE ENSEÑANZA

ÍNDICE

I. TÍTULO	4
II. RESUMEN	4
III. INTRODUCCIÓN	6
ANTECEDENTES	6
PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA	10
IV. JUSTIFICACIÓN	11
V. PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN, HIPÓTESIS Y OBJETIVOS.....	13
PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN	13
HIPÓTESIS	13
OBJETIVOS	13
VI. METODOLOGÍA.....	14
DISEÑO	14
CRITERIOS DE INCLUSIÓN	14
CRITERIOS DE EXCLUSIÓN	14
MÉTODO	14
VARIABLES Y DEFINICIONES.....	15
TAMAÑO DE MUESTRA	20
VII. RESULTADOS.....	22
VIII. DISCUSIÓN	33
IX. CONCLUSIÓN	36
X. REFERENCIAS	37

I. TÍTULO

Asociación entre las concentraciones de creatina fosfocinasa y el desarrollo de lesión renal aguda en una cohorte de sujetos hospitalizados con infección por SARS-COV-2

II. RESUMEN

Antecedentes: El COVID-19 continúa siendo un problema de salud pública a nivel mundial, la cual ha causado la muerte de más de 3.3 millones de personas. Una de las complicaciones de mayor relevancia en las personas con esta enfermedad es el desarrollo de lesión renal aguda (LRA), ya que se presenta aproximadamente en el 20% de las personas hospitalizadas por COVID-19 y se asocia con un incremento en la mortalidad. La fisiopatología del desarrollo de esta complicación es multifactorial, en la lista de causas se encuentra incluida nefropatía por pigmentos. Se desconoce si la elevación progresiva de las concentraciones séricas de creatina fosfocinasa (CPK) en estos pacientes se asocian con un mayor riesgo de desarrollo de LRA.

Objetivo: Determinar en sujetos hospitalizados con COVID-19 si las concentraciones séricas seriadas de CPK durante la hospitalización tienen asociación con el desarrollo de lesión renal aguda intrahospitalaria (LRA-IH).

Diseño: Estudio de cohorte observacional, retrospectiva, realizada en un sólo centro.

Metodología: Se revisaron los expedientes de los sujetos adultos hospitalizados por infección de SARS-CoV-2 de marzo de 2020 a marzo de 2021 en el INCMNSZ que contaron con al menos una medición de CPK y creatinina. Se excluyeron aquellos con ERC, LRA al ingreso y sin seguimiento de función renal.

El desenlace principal fue la incidencia de LRA. Se analizaron otros desenlaces secundarios tales como gravedad de la LRA, recuperación de la función renal y muerte. Se compararon las concentraciones iniciales de CPK y los desenlaces utilizando pruebas de asociación (U-Mann-Whitney). La trayectoria de la CPK se analizó utilizando modelos mixtos, calculando una "pendiente" (coeficiente β) para cada sujeto individual y fueron divididos en 3 grupos: CPK ascendente ($\beta \geq 1$), CPK

estable ($\beta < 1$), CPK fluctuante (trayectoria no definida por una pendiente).

Se realizó un modelo multivariado por regresión logística para determinar la asociación entre las trayectorias de CPK y los desenlaces principales, ajustado a variables confusoras. El análisis por modelos mixtos se ajustó también a dichas variables.

Resultados: Fueron incluidos 1551 sujetos, de los cuales 1425 tuvieron función renal estable y 126 desarrollaron LRA-IH.

Las trayectorias de las concentraciones de CPK en los sujetos fueron similares entre los grupos con y sin LRA-IH en los días previos al evento, existiendo únicamente diferencia en el día del diagnóstico de LRA (mediana 157 Vs. 38 UI/L, $p < 0.001$). Las medianas de concentraciones de creatinina sérica de los sujetos fueron similares a lo largo de la estancia hospitalaria al comparar entre los 3 grupos de trayectoria de CPK. Aquellos pacientes que tuvieron nula recuperación de la función renal presentaron concentraciones de CPK mayores en los días +1 y +2 posteriores al día del evento, en comparación con aquellos con recuperación parcial y total, con medianas de 3077 vs 830 vs 697 UI/L y 3379 vs 1142 vs 504 UI/L, respectivamente ($P < 0.001$).

Aquellos pacientes con trayectoria de CPK ascendente tuvieron un mayor riesgo de mortalidad, con un HR de 1.89 (IC 95% 1.14 a 3.16, $P = 0.014$). Sin embargo, en el análisis multivariado, perdió significancia estadística al ajustar por la ocurrencia de la lesión renal aguda y concentraciones de DHL > 271 U/L, esta última con un HR de 2.73 (IC 95% 1.73 a 4.3, $P < 0.001$). Otros factores asociados con mayor mortalidad en el análisis multivariado fueron edad, obesidad grado ≥ 2 , LRA-IH y PCR.

Discusión y Conclusiones: La medición de CPK de forma seriada no es útil para predecir el desarrollo de LRA-IH. Si bien una trayectoria de CPK ascendente se asocia con mayor mortalidad, la ocurrencia de lesión renal aguda y la medición de DHL al ingreso son dos eventos que modifican las elevaciones de la CPK con una asociación independiente a desenlace clínicamente importantes.

III. INTRODUCCIÓN

ANTECEDENTES

La enfermedad por coronavirus 2019 (COVID-19) es una enfermedad infecciosa causada por el virus SARS-CoV-2, una nueva cepa de coronavirus identificada por primera vez en Wuhan, China en diciembre de 2019, la cual se ha diseminado rápidamente a lo largo y ancho del globo. El 11 de marzo de 2020 fue declarada por la Organización Mundial de la Salud como pandemia la cual ha causado enfermedad en más de 162.1 millones de personas y ha cobrado la vida de al menos 3.3 millones de ellas a nivel mundial, (datos del 16 de marzo de 2021,1).

El espectro clínico de la enfermedad es amplio e incluye pacientes asintomáticos, con enfermedad leve de vías respiratorias superiores y enfermedad grave con neumonía viral, insuficiencia respiratoria y muerte. Si bien el SARS-CoV-2 tiene predilección por el tejido del sistema respiratorio, este es capaz de causar alteraciones a nivel gastrointestinal, cardíaco y renal, entre otros (2).

Se han descrito múltiples factores de riesgo para el desarrollo de enfermedad grave y mortalidad, dentro de los que destacan factores demográficos como la edad, el sexo masculino, comorbilidades como enfermedad pulmonar obstructiva crónica, diabetes mellitus, hipertensión arterial, enfermedad cardiovascular y enfermedad renal crónica, entre otras. Otros factores incluyen mediciones bioquímicas realizadas durante la enfermedad, como la creatinina sérica, dímero D, proteína C reactiva, deshidrogenasa láctica, transaminasas y creatina fosfoquinasa (CPK), por mencionar algunos ejemplos (2,3).

Una complicación de relevancia en el COVID-19 es el desarrollo de lesión renal aguda (LRA), cuya incidencia varía dependiendo de la serie revisada, la cual afecta aproximadamente 20% de los pacientes que requieren hospitalización general y más del 50% de aquellos que necesitan estancia en una unidad de cuidados intensivos (4).

El desarrollo de LRA en COVID-19 se asocia a peores desenlaces y mayor mortalidad con un riesgo relativo de 4.19 (95% IC 3.31-5.31), sobre todo en aquellos

con LRA grado 3 (clasificación de KDIGO), con un riesgo relativo de 9.81 (95% IC 5.46-17.65) (5).

No se conoce con certeza la fisiopatología de la LRA asociada a COVID-19, sin embargo, los hallazgos patológicos sugieren múltiples causas, las cuales se podrían dividir en mecanismos directos del SARS-CoV-2 sobre el tejido renal: gloméruloesclerosis focal y segmentaria, glomerulopatía colapsante, daño endotelial e inflamación. Además, existen otros mecanismos indirectos: hipovolemia, sepsis, congestión renal, ventilación mecánica, nefrotóxicos y rabdomiólisis (4).

La rabdomiólisis es una condición clínica caracterizada por lesión del músculo esquelético que lleva a la liberación de componentes intracelulares como mioglobina, CPK, lactato deshidrogenasa y potasio a la sangre. Puede ser secundario a traumatismo, ejercicio extenuante, uso de fármacos o drogas, isquemia, inmovilización prolongada e infecciones, entre otras. La forma más sensible para realizar el diagnóstico es mediante la medición de CPK, una enzima sintetizada principalmente a nivel muscular y eliminada, principalmente, mediante metabolismo hepático y del sistema retículo endotelial. No existe un consenso en el punto de corte de CPK sérica para el diagnóstico de rabdomiólisis, se han propuesto desde más de 25 U/L hasta más de 25 000 U/L, los más frecuentemente utilizados son más de 5 veces el límite superior normal o CPK mayor a 1 000 U/L (6). La complicación más temida es el desarrollo de LRA por depósito de pigmentos. Su mecanismo de daño renal consiste principalmente en vasoconstricción renal, formación de cilindros intratubulares y toxicidad directa sobre el epitelio tubular por la mioglobina; aunque esta molécula es la principal causante de daño renal no suele utilizarse para realizar el diagnóstico de rabdomiólisis ya que tiene una vida media corta (2-4h) en comparación con la CPK (1.5 días) y, por tanto, menor sensibilidad para el diagnóstico (7).

Si bien valores de CPK mayores a 5,000 UI/L aumentan el riesgo de desarrollo de LRA por depósito de pigmentos (8,9), es posible encontrar lesión renal asociada a concentraciones menores de CPK. Un ejemplo de esto es un estudio observacional

con 46 pacientes con nefropatía inducida por pigmentos confirmada mediante biopsia renal, de los cuales solo 5 pacientes tuvieron niveles de CPK máximos por arriba de este punto de corte (7).

En el mismo sentido, un estudio de cohorte con 107 pacientes con traumatismo grave, encontró niveles de CPK mayores en aquellos pacientes que desarrollaron LRA en comparación con los que no presentaron este desenlace. En este estudio, los valores de CPK fueron menores de 5000 U/L. Los sujetos con LRA vs. aquellos sin LRA, tuvieron concentraciones de CPK de 620 vs 287, 1360 vs 636 y 1280 vs 416, al día 1, 3 y 5 del ingreso hospitalario respectivamente ($p < 0.05$) (10).

En una cohorte retrospectiva de 333 pacientes en China con COVID-19, 22 pacientes desarrollaron LRA de acuerdo a criterios de KDIGO, clasificados como LRA intrínseca 18 de ellos (81.8%) y 4 (18.2%) inducida por rabdomiólisis (11). De forma similar, en otro estudio observacional con 575 pacientes hospitalizados por COVID-19, 28% desarrollaron LRA y las etiologías fueron lesión tubular aguda isquémica (66%), LRA prerrenal (9%) y rabdomiólisis (7%) (12). Cabe destacar que en estos dos estudios, los criterios para clasificar una LRA secundaria a rabdomiólisis, fueron CPK mayor a 5 veces el límite superior normal o mioglobina >150 ng/ml en el primer estudio y CPK $>5,000$ u/L o CPK $>2,000$ U/L con un examen general de orina con sangre dos cruces sin eritrocitos en el segundo estudio.

Recientemente Rivero et al. publicaron un estudio observacional de biopsias renales en 85 pacientes mexicanos fallecidos por COVID-19, el más grande hasta la actualidad. El hallazgo más frecuente a la microscopía de luz fue daño tubular agudo (92%), con grado 2 y 3 en 49%, seguido de cilindros de proteínas (61%), pigmentos citoplasmáticos (59%), cilindros por pigmentos (54%) y glomeruloesclerosis focal y segmentaria (29%). En este estudio, las características histopatológicas no tuvieron asociación con la gravedad de LRA, sin embargo la presencia de cilindros por pigmentos se asoció significativamente con una menor probabilidad de recuperación de función renal (13). Es probable que la nefropatía por pigmentos tenga un papel importante en el pronóstico renal de los pacientes con COVID-19. Sorprendentemente, si bien los cilindros por pigmentos fueron un hallazgo frecuente

en la patología renal, los niveles de CPK al ingreso de estos pacientes estuvieron apenas elevados, con una mediana de 159 (IQR 65-362). Por otro lado, la nefropatía por pigmentos no fue reportada en otras series de biopsias renales de pacientes con COVID-19 (14–16), o fue descrita en una menor proporción (3 de 26 pacientes: 11%) (17).

Si bien existen varios reportes de casos de pacientes con COVID-19 que desarrollan rabdomiólisis no traumática, con niveles de CPK >5000 U/L (18–22), los pacientes con COVID-19 grave suelen tener elevaciones de CPK más discretas, con niveles promedio de 121.13 ± 115.63 U/L (23).

Un estudio de cohorte con 1170 pacientes hospitalizados por COVID-19, con una incidencia de LRA del 30%, encontró asociación entre los niveles de CPK medidos al ingreso hospitalario con el desarrollo de LRA adquirida en la comunidad. Sin embargo, este incremento del riesgo fue apenas estadísticamente relevante, con un HR de 1.06 (1.01-1.12). Esta asociación no sucedió en el grupo de pacientes que desarrollaron LRA intrahospitalaria (LRA-IH) (24).

Por tal razón, hasta el momento la información sobre el riesgo de desarrollar LRA en estudios de cohorte con suficiente poder estadístico es escasa. Hasta donde tenemos conocimiento, no existen estudios de mediciones consecutivas de CPK en pacientes hospitalizados por COVID-19 que hayan analizado el riesgo de la elevación de CPK con el desarrollo de LRA. Por tal razón, hemos planeado realizar un estudio de cohorte histórica con el fin de evaluar la asociación entre los valores iniciales y consecutivos de CPK con el riesgo de LRA.

PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

La causa de lesión renal aguda en pacientes con COVID-19 es multifactorial, entre las cuales se incluyen daño endotelial viral directo, inflamación, sepsis, hipovolemia, exposición a nefrotóxicos y nefropatía por pigmentos, entre otros.

La nefropatía por pigmentos secundaria a rhabdomiólisis pudiera ser una causa frecuente, poco estudiada y subdiagnosticada. El 59% de biopsias renales realizadas a pacientes mexicanos con COVID-19 grave mostró lesión por pigmentos y la mayoría de estos casos no tuvieron un diagnóstico clínico de rhabdomiólisis. La incidencia de rhabdomiólisis diagnosticada con criterios clínicos y laboratoriales clásicos, como por ejemplo el punto de corte de CPK mayor a 5000 U/L, pudiera subdiagnosticar muchos eventos de daño muscular clínico. Es probable que más del 90% de eventos de rhabdomiólisis no sean diagnosticados utilizando los puntos de corte de CPK actuales.

Algunos autores han encontrado asociación entre niveles moderadamente elevados de CPK (menor a 5000U/L) con el desarrollo de lesión renal aguda, sin embargo la evidencia es escasa. No se sabe si elevaciones discretas o moderadas de CPK pudieran aumentar el riesgo de lesión renal aguda en pacientes con infección por SARS-CoV2. Además, durante el transcurso de la enfermedad, varios pacientes pueden presentar eventos de daño muscular secundario al uso de esteroides o al trauma asociado a la posición prona y no se ha estudiado si estos eventos pudieran causar elevaciones de CPK e inducir lesión renal por pigmentos. Hasta donde tenemos conocimiento no existen estudios que evalúen la asociación entre los niveles de CPK medidos de forma seriada con el riesgo de desarrollo de LRA.

IV. JUSTIFICACIÓN

México ha sido uno de los países más afectados por la pandemia por SARS-CoV-2. Aunque la incidencia de COVID-19 ha disminuido en el segundo trimestre del 2021, el COVID-19 continúa siendo un problema de salud y es esperable nuevos aumentos de infecciones debido a nuevas cepas virales y retrasos en la inmunización.

El desarrollo de lesión renal aguda asociada a COVID-19 está relacionada a un peor pronóstico, incluyendo mayor mortalidad, riesgo de ventilación mecánica y mayor estancia hospitalaria. Es frecuente encontrar elevaciones de CPK en los pacientes hospitalizados por COVID-19 y el riesgo de esta alteración bioquímica está poco estudiada.

Resulta relevante determinar la asociación entre las mediciones de CPK con el desarrollo de lesión renal aguda en pacientes con COVID-19. El Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición Salvador Zubirán es un centro de referencia que fue asignado y adaptado por las autoridades sanitarias para la atención exclusiva de pacientes con COVID-19 a partir del 16 de marzo de 2020, en el cual se llevan a cabo un gran número de estudios de investigación que comprenden diferentes aristas de la enfermedad, siempre desde una perspectiva integral. Es por ello, que resulta fundamental continuar la realización de estudios observacionales de bajo costo y generalizables en los que se evalúen factores asociados al curso clínico de la enfermedad y sus complicaciones.

El análisis de los factores de riesgo pudiera mejorar el diagnóstico oportuno y ayudar a establecer estrategias preventivas en los pacientes para evitar desenlaces desfavorables.

El INCMNSZ cuenta con una gran cantidad de pacientes atendidos por COVID-19, de los cuales la información de carácter retrolectivo está disponible, lo que permitirá determinar la asociación de los niveles de CPK con la incidencia de LRA, ajustada a múltiples variables confusoras.

Los resultados de este estudio definirán las concentraciones de CPK asociadas a un riesgo de LRA y pudieran ser la base para diseñar estrategias preventivas renales en los próximos meses de presentarse un nuevo pico en la incidencia de casos de COVID-19.

V. PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN, HIPÓTESIS Y OBJETIVOS

PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN

¿Existe asociación entre la trayectoria de las concentraciones séricas de CPK con el riesgo de LRA en sujetos hospitalizados por COVID-19?

HIPÓTESIS

El desarrollo de LRA en pacientes hospitalizados con COVID-19 estará asociado a una mayor elevación de las concentraciones séricas de CPK los días previos al evento en comparación con aquellos pacientes que tuvieron función renal estable durante la hospitalización.

OBJETIVOS

Objetivo Principal:

- Determinar en sujetos hospitalizados con COVID-19 si las concentraciones séricas seriadas de CPK (trayectoria) durante la hospitalización tienen asociación con el desarrollo de lesión renal aguda intrahospitalaria (LRA-IH)

Objetivos secundarios:

- Determinar si las concentraciones séricas seriadas de CPK tienen asociación con otros desenlaces, tales como: gravedad de la lesión renal aguda, recuperación de la función renal y mortalidad.

VI. METODOLOGÍA

DISEÑO

Estudio de cohorte observacional retrospectivo realizado en un solo centro.

CRITERIOS DE INCLUSIÓN

Pacientes consecutivos hospitalizados en el INCMNSZ con infección por SARS-CoV-2, que recibieron abordaje diagnóstico con base a la guía de manejo clínico para COVID-19 y Public health surveillance for COVID-19 de la OMS y que cumplan los siguientes criterios:

1. Edad mayor de 18 años
2. Medición de CPK al ingreso y/o durante su hospitalización
3. Medición de creatinina sérica al ingreso y/o durante su hospitalización

CRITERIOS DE EXCLUSIÓN

1. Historia personal de enfermedad renal crónica
2. Deterioro de función renal al ingreso compatible con lesión renal aguda adquirida en la comunidad o enfermedad renal crónica no conocida. Se definió como Cr sérica al ingreso $>0.3\text{mg/dl}$ de su Cr basal. En casos donde no se tuvo una creatinina basal, se estimó una creatinina basal equivalente a una tasa de filtrado glomerular basal de 75 mL/min/1.73m^2 .
3. Sin seguimiento de función renal durante hospitalización mediante Cr sérica.

MÉTODO

Se revisaron los expedientes clínicos de los pacientes hospitalizados por COVID-19 en el Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición durante el periodo comprendido entre marzo de 2020 y marzo de 2021.

Al ser incluidos los sujetos de investigación se revisó la determinación de CPK

realizada en una toma de suero, la cual está incluida en los estudios de laboratorio iniciales del protocolo institucional según el abordaje diagnóstico en el área de urgencias. Las muestras de suero fueron procesadas inmediatamente en el laboratorio central para la obtención de la concentración sérica de CPK. Se consignó del expediente clínico las características basales, así como variables desenlaces.

La adjudicación de la gravedad clínica de la infección fue realizada por 3 médicos independientes de acuerdo con la guía de la Organización Mundial de la Salud (OMS) y el grado de afectación pulmonar (leve, moderado o grave) fue asignado por el médico radiólogo encargado de interpretar la radiografía según las recomendaciones de la sociedad americana de radiología (Radiological Society of North America Expert Consensus Statement) (25).

VARIABLES Y DEFINICIONES

Variable Dependiente (principal).

Incidencia de lesión renal aguda intrahospitalaria (LRA-IH) (variable cualitativa, ordinaria): Incremento en la creatinina sérica $>0.3\text{mg/dl}$ sobre la creatinina basal. En casos donde no se tuvo una creatinina basal, se estimó una creatinina basal equivalente a una tasa de filtrado glomerular basal de 75 mL/min/1.73m^2 .

Variable independiente (principal):

La variable independiente principal fueron los cambios en las concentraciones de CPK en aquellos pacientes con más de una medición antes del evento de LRA-IH.

Dado que las mediciones seriadas de CPK no fueron protocolizadas y ocurrieron diferentes momentos durante la hospitalización se realizó un análisis de modelos mixtos en los cuales se estimó en cada paciente la “pendiente” de las mediciones seriadas de CPK (coeficiente β , variable cuantitativa, continua) para calcular la asociación entre la β de los pacientes que desarrollaron lesión renal aguda versus aquellos que no desarrollan este desenlace. Según los resultados del modelo, se seleccionaron tres grupos de acuerdo a la trayectoria de la CPK: (1) sujetos con un

incremento gradual en las concentraciones de CPK cuyo coeficiente β fue ≥ 1 previo al desarrollo de LRA-IH (“CPK ascendente”), (2) sujetos cuya CPK mantuvo un coeficiente $\beta < 1$ desde el ingreso a hospitalización (“CPK estable”) y (3) sujetos con fluctuaciones en los valores de CPK en los cuales no la trayectoria no tuvo trayectoria definida por una pendiente, como por ejemplo, sujetos con ascenso y descenso de cifras de CPK en mediciones sucesivas (“CPK fluctuante”).

La determinación de las concentraciones de CPK en el laboratorio del INCMNSZ se realizaron mediante método cinético enzimático automatizado (Beckman Coulter) de acuerdo con las indicaciones del fabricante. El límite de referencia del ensayo utilizado fue de 30 a 223 U/L.

OTRAS VARIABLES:

Gravedad de lesión renal aguda (variable cualitativa ordinal): De acuerdo al criterio de concentración de creatinina sérica de las guías de KDIGO de 2012(26):

- Grado 1: >0.3 mg/dl o 1.5-1.9 veces la creatinina basal
- Grado 2: 2.0-2.9 veces la creatinina basal
- Grado 3: ≥ 3.0 veces la creatinina basal, creatinina sérica >4.0 mg/dl o inicio de terapia de reemplazo renal.

*No se utilizó el criterio de volumen urinario debido a que no se contó con dicha información.

Requerimiento de terapia de reemplazo renal (variable cualitativa nominal): Inicio de terapia de reemplazo renal en modalidad de diálisis peritoneal o hemodiálisis

Recuperación de la función renal (variable cualitativa nominal): Disminución espontánea de concentración de creatinina sérica a niveles correspondientes a su creatinina basal.

Definición de caso de COVID-19 (Variable cualitativa, nominal). Las definiciones utilizadas fueron de acuerdo con la Public health surveillance for COVID-19 de la Organización Mundial de la Salud (OMS):

- Caso sospechoso:
 - Individuo que cumple criterios clínicos y epidemiológicos:
 - Criterios clínicos:
 - Fiebre de inicio agudo y tos; o
 - Inicio agudo de cualquiera de tres o más de los siguientes signos y síntomas: fiebre, tos, malestar general/fatiga, cefalea, mialgias, faringodinia, coriza, disnea, anorexia/náusea/vómito, diarrea, alteración del estado mental.
 - Criterios epidemiológicos:
 - Residencia o trabajo en área con alto riesgo de transmisión viral dentro de los últimos 14 días previo al inicio de síntomas: ambientes cerrados, situaciones humanitarias como campos de refugiados; o
 - Residencia o viaje a área con transmisión comunitaria dentro de los últimos 14 días previo al inicio de síntomas; o
 - Trabajo en cualquier actividad relacionada a los cuidados de la salud, incluyendo instituciones de salud y actividades en la comunidad dentro de los últimos 14 días previo al inicio de síntomas.
 - Paciente con enfermedad respiratoria aguda grave (infección respiratoria aguda con antecedente de fiebre y tos, con inicio en los últimos 10 días y que requiere hospitalización).
- Caso probable:
 - Individuo que cumple criterios clínicos y estuvo en contacto con caso probable o confirmado, o contacto con un grupo en el que existe al menos un caso confirmado.
 - Individuo con estudio radiográfico de tórax que muestra hallazgos sugestivos de COVID-19*.
 - Individuo con inicio reciente de anosmia y ageusia en ausencia de

cualquier otra causa que lo explique.

- Muerte, en ausencia de cualquier otra causa que lo explique, de un adulto con insuficiencia respiratoria que precedió su muerte y que estuvo en contacto con caso probable o confirmado o contacto con un grupo en el que existe al menos un caso confirmado.
- Caso confirmado: Individuo con corroboración por estudio de laboratorio de infección por SARS-CoV-2, independientemente de signos o síntomas.

*Estudio radiográfico compatible con COVID-19: Radiografía de tórax: Opacidades algodonosas, a menudo de morfología redonda, con distribución periférica e inferior. TAC simple de tórax: Múltiples opacidades bilaterales en vidrio despolido, a menudo de morfología redonda, con distribución periférica e inferior. USG pulmonar: Líneas pleurales engrosada, líneas B, patrón de consolidación con o sin broncograma aéreo.

Resultado de RT-PCR para SARS-CoV-2 (Variable cualitativa, nominal): Se consignó resultado de la prueba cómo positivo, indeterminado o negativo, según el reporte electrónico en el sistema del Departamento de Infectología.

Gravedad de la infección (Variable cualitativa, ordinal). Las definiciones utilizadas fueron de acuerdo con la guía de manejo clínico para COVID-19 recomendada por la Organización Mundial de la Salud (OMS):

- Enfermedad leve: Paciente sintomático que cumple la definición de caso para COVID-19 sin evidencia de neumonía viral o hipoxia.
- Enfermedad moderada (Neumonía):
 - Adulto con signos clínicos de neumonía (fiebre, tos, disnea, taquipnea) sin signos de neumonía grave, con $\text{SatO}_2 \geq 90\%$ al aire ambiente. El estudio radiográfico de tórax puede asistir en el diagnóstico y en la identificación o exclusión de complicaciones.
- Enfermedad grave (Neumonía grave):
 - Adulto con signos clínicos de neumonía (fiebre, tos, disnea, taquipnea) y uno de los siguientes: frecuencia respiratoria >30

respiraciones/minuto, insuficiencia respiratoria grave, o $\text{SatO}_2 < 90\%$ al aire ambiente. El estudio radiográfico de tórax puede asistir en el diagnóstico y en la identificación o exclusión de complicaciones.

- Enfermedad crítica (Síndrome de insuficiencia respiratoria aguda)
 - Inicio: Comienzo dentro de la semana de ocurrido un daño conocido o síntomas respiratorios agravados o nuevos.
 - Estudios por la imagen (radiografía, TAC de tórax o USG pulmonar): Opacidades bilaterales no totalmente explicadas por derrames, colapso lobular o pulmonar, o nódulos.
 - Origen de los infiltrados pulmonares: Insuficiencia respiratoria no explicada completamente por la insuficiencia cardíaca o la sobrecarga de líquidos.
 - Deterioro de la oxigenación:
 - Leve: $200 \text{ mmHg} < \text{PaO}_2/\text{FiO}_2^a \leq 300 \text{ mmHg}$ (con PEEP o CPAP $\geq 5 \text{ cmH}_2\text{O}$).^b
 - Moderada: $100 \text{ mmHg} < \text{PaO}_2/\text{FiO}_2 \leq 200 \text{ mmHg}$ (con PEEP $\geq 5 \text{ cmH}_2\text{O}$).
 - Grave: $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2 \leq 100 \text{ mmHg}$ (con PEEP $\geq 5 \text{ cmH}_2\text{O}$).

^a Si la altitud es mayor a 1 000 metros sobre el nivel del mar, el factor de corrección deberá ser calculado de la siguiente forma: $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2 \times \text{presión barométrica}/760$.

^b Cuando no se dispone de la PaO_2 , $\text{SatO}_2/\text{FiO}_2$, la ≤ 315 sugiere SIRA (incluyendo sujetos que no se encuentran en ventilación mecánica no invasiva).

Días de estancia hospitalaria (Variable cuantitativa discreta). Número de días de estancia hospitalaria consignados según el reporte de área administrativa.

Requerimiento de ventilación mecánica invasiva (Variable cualitativa nominal). Se consignó la fecha de intubación orotraqueal y extubación según el expediente clínico electrónico.

Mortalidad (Variable cualitativa nominal): Se consignó la fecha de muerte o fecha de último seguimiento, así como el lugar de la defunción.

Variables confusoras:

Se consignaron aquellas variables confusoras que pudieran afectar el riesgo de desarrollo de lesión renal aguda: edad, comorbilidades existentes según el Charlson index (diabetes mellitus, falla cardiaca, cirrosis hepática, enfermedad renal crónica), índice de masa corporal, etnicidad según el expediente, lugar de origen, tratamientos e intervenciones otorgados durante la hospitalización incluyendo si participaron en algún ensayo clínico, entre otros.

TAMAÑO DE MUESTRA

Durante el periodo de reconversión del hospital, se estimó un aproximado de 2900 pacientes con COVID-19 hospitalizados en la institución durante el periodo comprendido entre marzo de 2020 a marzo de 2021. Aproximadamente un 11% de los pacientes ingresan sin LRA y durante el curso de la enfermedad presentan un evento de daño renal, según los datos publicados por Martínez-Rueda et al. durante los primeros 4 meses de la pandemia.

Hasta donde tenemos conocimiento, no existen estudios que hayan asociado el riesgo de lesión renal aguda posterior a la elevación gradual de CPK en pacientes hospitalizados, pero se ha reportado una frecuencia del 7% al 50% de eventos de lesión renal aguda asociados a rabdomiólisis, ya sea por diferentes puntos de corte CPK sérica o por nefropatía por pigmentos evidenciada en biopsias renales, ya sea al ingreso o durante la hospitalización.

Se estimó que el riesgo asociado a la elevación de pigmentos, en este caso, una elevación de CPK pudiera incrementar el riesgo de lesión renal aguda de un 30 a un 50% respecto a los pacientes sin datos de daño muscular (rabdomiólisis). Así, consideramos que los pacientes con una elevación de CPK pudieran tener un incremento del 11% al 17% en la frecuencia de lesión renal aguda comparado con el riesgo de lesión renal aguda general.

El cálculo del tamaño de muestra se realizó con la siguiente fórmula:

$$n = z_{1-\alpha/2}^2 \frac{(1-P_1)/P_1 + (1-P_2)/P_2}{(\ln(1-\epsilon))^2}$$

En donde P1 (riesgo de lesión renal aguda intrahospitalaria)=0.11

P1 se estima en un riesgo asociado a la elevación de CPK =0.17

Se estima una precisión de 50% (ϵ)=0.50

Y una seguridad del 95% ($z=1.96$)

Así, el tamaño de muestra calculado total fue de 524 pacientes, asumiendo que la proporción de casos con una elevación de casos de CPK elevada sea igual a la proporción de casos con lesión renal aguda sin tener una elevación previa de la CPK.

A este tamaño de muestra se ha asumido que 70% de los casos podrían perderse dada la ausencia por lo menos 2 cuantificaciones de CPK previas al evento de lesión renal aguda, por lo cual se estimó un tamaño de muestra de **1747 sujetos**.

Análisis estadístico.

La distribución de las variables fue realizada por la prueba de Kolmogorov-Smirnov. La estadística descriptiva fue expresada como medianas (con rango intercuartilar) para las variables cuantitativas y número (%) para las variables categóricas.

Para el desenlace principal, se dividió a la población en 3 grupos de acuerdo a la trayectoria de la CPK: CPK ascendente, CPK basal y CPK fluctuante. El grado de interacción entre las mediciones seriadas de CPK según su pendiente (valor β) fue diferente con una $p<0.01$. Se realizó la estimación del tiempo para presentar LRA-IH según el grupo de trayectoria de CPK con la prueba de log Rank. También, se calculó el Hazard Ratio para presentar LRA-IH según el grupo de trayectoria de la CPK. Para los desenlaces secundarios se compararon por prueba de supervivencia Cox, utilizando como tiempo al evento los días entre la hospitalización y el evento de LRA. Los análisis fueron realizados con SPSS 28 (California, E.E.U.U.) y graphpad Prism version 9 (California, E.E.U.U.).

VII. RESULTADOS

Características iniciales de la cohorte y criterios de selección.

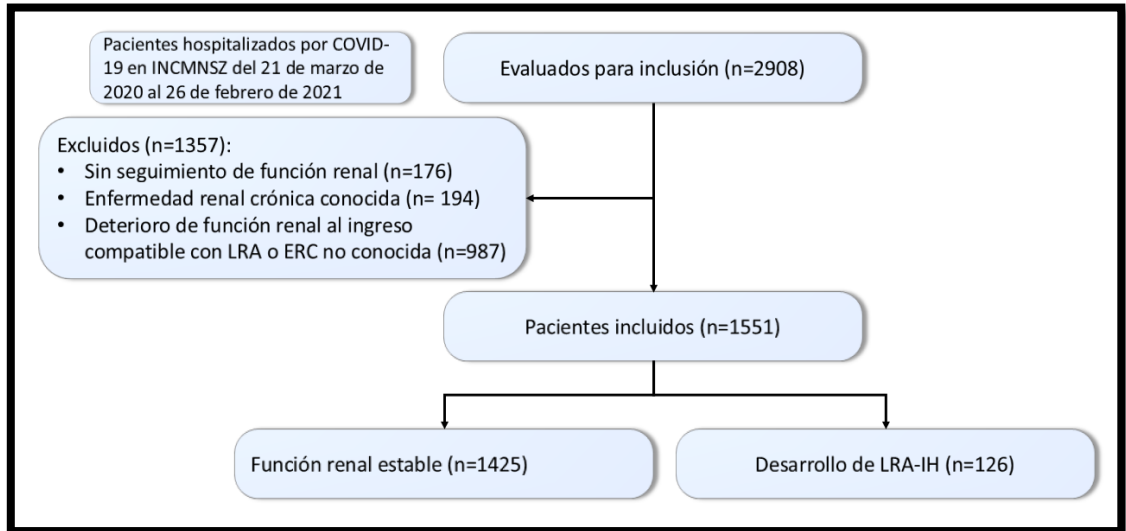


Figura 1. Flujograma de selección de pacientes.

Durante el periodo de marzo de 2020 a marzo 2021 se encontraron 2908 pacientes hospitalizados por COVID-19 en el Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición quienes cumplieron los criterios de inclusión.

De estos fueron excluidos 176 (6.1%) pacientes por carecer de Cr séricas de seguimiento durante su hospitalización, 194 (6.7%) pacientes por historia de enfermedad renal crónica establecida y 987 (33.9%) pacientes por deterioro de la función renal al ingreso (compatible con lesión renal aguda adquirida en la comunidad o enfermedad renal crónica no conocida), al final fueron incluidos 1551 (53.3%) pacientes en el estudio.

De estos 1551 pacientes 1425 (91.9%) permanecieron con función renal estable durante su estancia hospitalaria y 126 (8.1%) desarrollaron lesión renal aguda intrahospitalaria (ver Figura 1).

Las características basales del total de la cohorte pueden observarse en la Tabla 1, así como de aquellos que desarrollaron LRA-IH y aquellos con función renal estable. La mediana de edad de la cohorte fue de 52 años (43-62) y 61.2% fueron hombres. La prevalencia de diabetes mellitus, hipertensión arterial y obesidad fue de 24.5%, 23.6% y 40.8%, respectivamente.

La creatinina y CPK al ingreso fue de 0.79 mg/dl (0.69-0.93) y 79 UI/L (44-163) respectivamente, sin diferencias significativas entre los grupos de LRA-IH y sin LRA. Por el contrario, existió diferencia estadísticamente significativa de diversas características laboratoriales entre ambos grupos, con concentraciones mayores de DHL, PCR, ferritina, troponina I, fibrinógeno, dímero D y leucocitos y menores niveles de linfocitos y PaO₂/FiO₂ en el grupo de LRA-IH al comparar con los que permanecieron con función renal estable.

Características	Total (n=1551)	LRA-IH n=126 (8.1%)	Sin LRA n=1425 (91.9%)	P
Edad, años (IQR)	52 (43-62)	53 (43-65)	52 (42-62)	0.33
Hombres, n(%)	949 (61.2%)	88 (69.8%)	861 (60.4%)	0.04
Días de inicio síntomas al ingreso (IQR)	8 (6-11)	7 (5-10)	8 (6-11)	<0.001
Comorbilidades				
Diabetes mellitus, n(%)	380 (24.5%)	36 (28.6%)	344 (24.1%)	0.27
Hipertensión arterial, n(%)	366 (23.6%)	36 (28.6%)	330 (23.2%)	0.17
Obesidad, n(%)	633 (40.8%)	54 (42.9%)	579 (40.6%)	0.62
IMC, kg/m ² (IQR)	29.1 (26.0-32.4)	29.4 (25.9-34.7)	29.1 (26.0-32.3)	0.6
Índices clínicos				
Índice de comorbilidad de Charlson, puntos (IQR)	1 (0-2)	1 (0-2)	1 (0-2)	0.78
NEWS2 score, puntos (IQR)	7 (6-8)	8 (7-9)	7 (6-8)	0.67
Laboratorios al ingreso				

Creatinina, mg/dl (IQR)	0.79 (0.69-0.93)	0.83 (0.71-0.93)	0.79 (0.69-0.93)	0.24
CPK, UI/L (IQR)	79 (44-163)	92 (52-185)	78 (43-163)	0.54
DHL, UI/L (IQR)	327 (258-432)	422 (314-521)	321 (253-423)	<0.001
PCR, mg/dl (IQR)	13.7 (7.2-20.6)	18.9 (12.0-25.3)	13.2 (7.0-20.2)	<0.001
Ferritina, mg/dl (IQR)	525 (267-933)	629 (338-989)	521 (260-930)	<0.001
Troponina I, ng/L (IQR)	4.8 (3.2-8.2)	7.9 (4.8-23.1)	4.7 (3.1-7.6)	<0.001
Fibrinógeno, mg/dl (IQR)	660 (490-774)	698 (540-838)	655 (485-770)	<0.001
Dímero D, ng/dl (IQR)	755 (480-1198)	1008 (547-2154)	742 (476-1169)	<0.001
Leucocitos, x10 ³ cel/ml (IQR)	8.2 (6-11.7)	10.2 (7.5-14.0)	8.1 (6.0-11.5)	<0.001
Hemoglobina, g/dl (IQR)	15.4 (14.2-16.4)	15.3 (14.0-16.3)	15.4 (14.3-16.4)	0.14
Plaquetas, 10 ³ cel/ml	236 (186-306)	221 (173-298)	236 (188-306)	0.56
Linfocitos, 10 ³ cel/ml (IQR)	786 (549-1085)	685 (535-969)	793 (551-1087)	<0.001
PaO ₂ /FiO ₂ (IQR)	222 (138-280)	158 (106-244)	226 (144-281)	<0.001

Tabla 1. Características demográficas, clínicas y laboratoriales de la cohorte al ingreso a hospitalización.

Desenlace principal: trayectoria de CPK previo y posterior a la LRA

Las trayectorias de las concentraciones de CPK se encuentran graficadas en las figura 2 y 3. En la figura 2 se presentan todas las mediciones diarias en cada sujeto y en la 3, las medianas diarias de CPK con su intervalo de confianza al 95%.

Como se observa en la figura, las trayectorias de las cifras de CPK en los sujetos con LRA-IH fueron diferentes el día del diagnóstico de la LRA-IH (día cero). El mismo día en el cual se observó una elevación de la creatinina sérica, existió una diferencia en las concentraciones de CPK entre los sujetos con y sin LRA-IH (mediana 157 Vs. 38 UI/L, diferencia de rangos de 34.79 con un valor de U-Mann Whitney de 430.5, $p < 0.001$).

Trayectoria de CPK

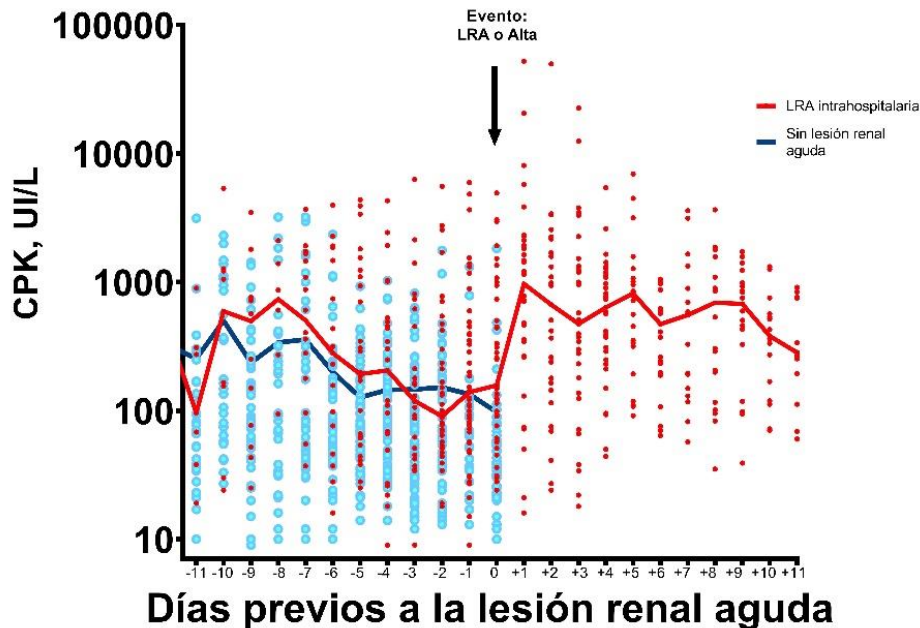


Figura 2. Trayectoria de las concentraciones de CPK en gráfico de puntos. Cada punto equivale a una medición individual por sujeto y la línea equivale a la mediana de las mediciones. En la flecha se muestra el evento ocurrido (LRA-IH o alta hospitalaria).

En el análisis para mediciones múltiples diarias utilizando la prueba de U-MannWhitney, en los días previos de la LRA-IH, se observaron diferencias en las concentraciones de CPK en los días -1 (139 Vs 64.5 UI/L, $P < 0.001$) y -7 (504 Vs. 62 UI/L, $P < 0.001$). Sin embargo, en la gráfica de Volcán (Figura 4) para comparar la diferencia de rangos entre días y el valor q , el día cero fue la única medición cuyo valor supero el rango q de 2. Las diferencias observadas en los días -1 y -7, así como el resto de días previos, no cumplieron los criterios armónicos de la prueba para ser consideradas diferentes a las esperadas (Figura 4). Es decir, el único día en el cual las diferencias de CPK fueron consideradas como significativas según los criterios de la prueba para múltiples mediciones, ocurrió en el día del diagnóstico de la LRA-IH (día 0).

Tal como se observa en las gráficas, existe una gran heterogeneidad en las cifras

de CPK en ambas poblaciones durante todo el seguimiento. Por ejemplo, en los sujetos con LRA-IH el rango de CPK 7 días previos a la lesión (día -7) fue de 16 UI/L a 3950 IU/L. En el día previo al daño renal (día -1), el rango fue de 9 a 5925 UI/L. En contraparte, los sujetos sin lesión renal aguda durante la hospitalización tuvieron un rango de 10 a 3190 IU/L y de 13 a 1312 IU/L los días -7 y -1 antes del alta.

En los días posteriores a la LRA-IH las medianas de concentraciones de CPK al día +1 a +5 fueron 967, 666, 473, 633 y 815 UI/L, respectivamente.

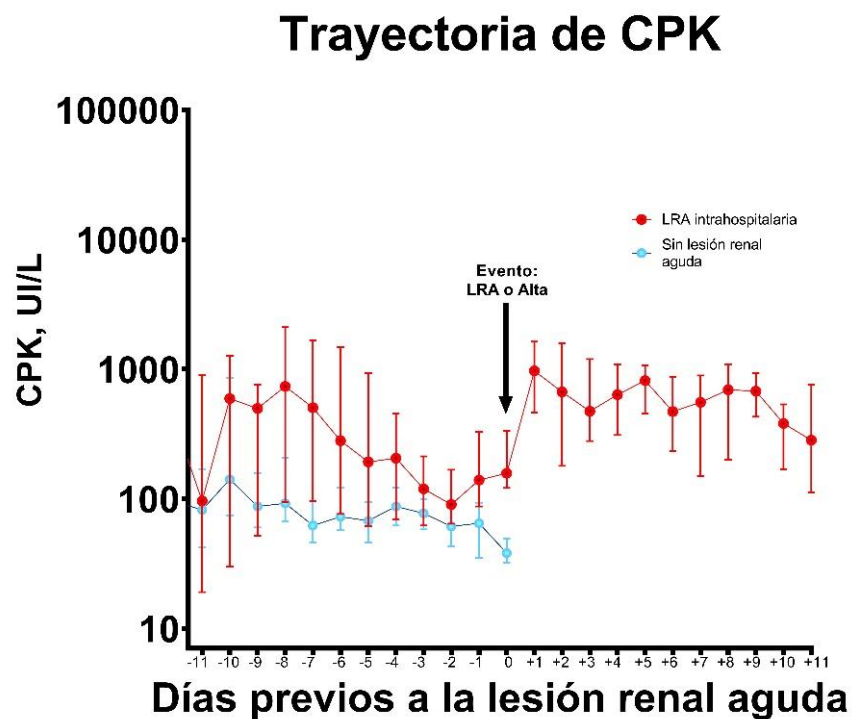


Figura 3. Trayectoria de las concentraciones de CPK mostrando las medianas por día con IC 95%. Cada punto equivale a la mediana del día respecto al evento desenlace con su intervalo de confianza al 95%. En la flecha se muestra el evento ocurrido (LRA-IH o alta hospitalaria).

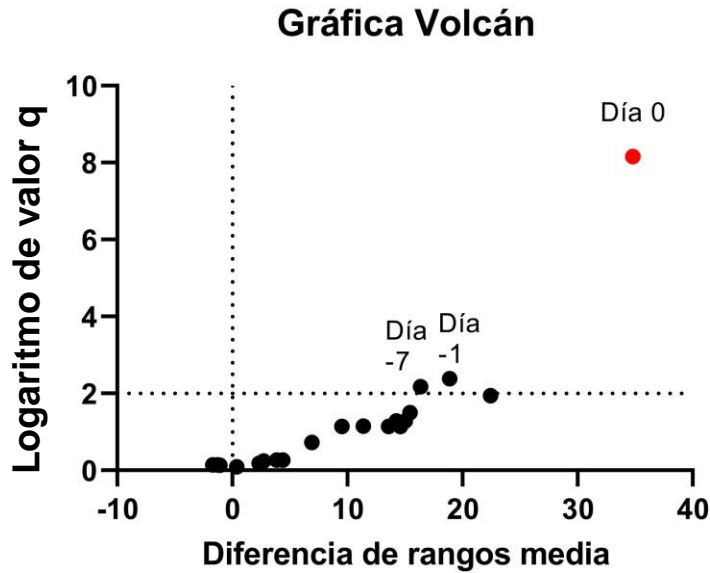


Figura 4. Gráfico de Volcán para múltiples comparaciones del valor de CPK-entre los sujetos con LRA-IH y sin LRA-IH.

La población fue dividida según la trayectoria de la CPK en tres grupos: ascendente (n=38, 3%), estable (n=1180, 76%) y fluctuante (257, n=257, 17%). En la gráfica 5 se observan las concentraciones de creatinina (convertida a logaritmo) según el comportamiento de las concentraciones de CPK durante toda la hospitalización (incluyendo pacientes con o sin LRA-IH). Solamente el día 3 después de la hospitalización el grupo con CPK fluctuante tuvo una creatinina menor estadísticamente significativa comparada con los dos grupos restante ($p < 0.001$). Sin embargo, a lo largo de la hospitalización no se observaron diferencias en las cifras de creatinina sérica entre los pacientes con CPK ascendente versus CPK con otro comportamiento.

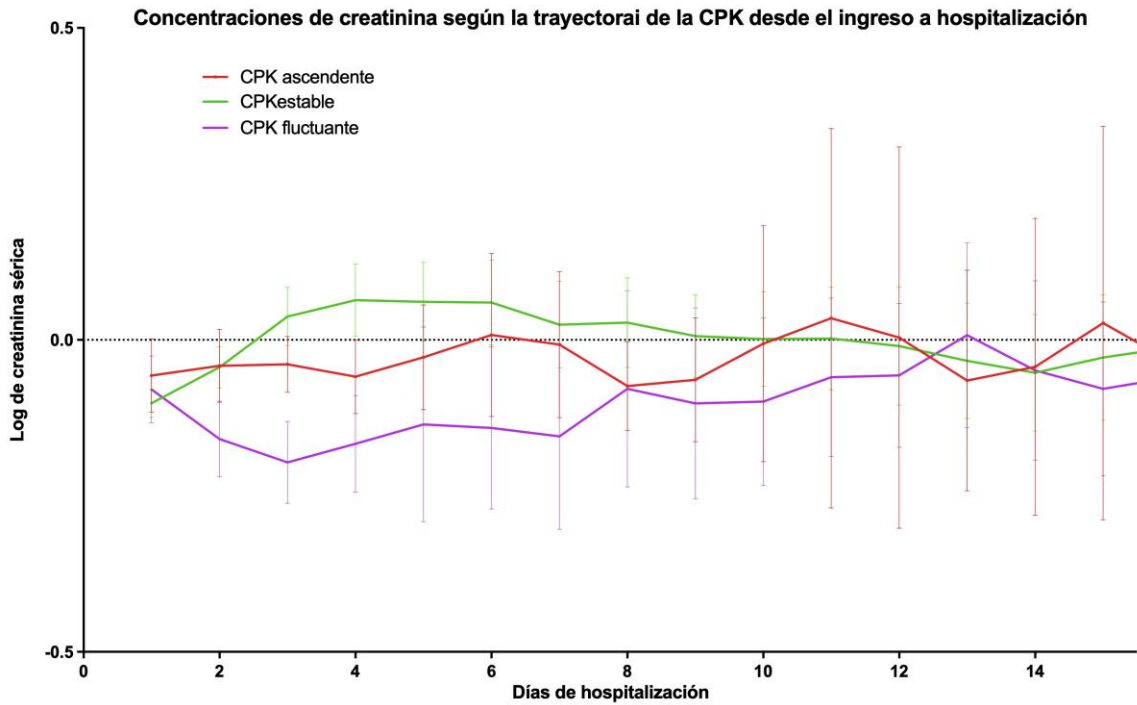


Figura 5. Asociación entre trayectoria de CPK y logaritmo de concentraciones séricas de Creatinina.

Trayectoria de CPK y recuperación de función real

Para evaluar los desenlaces secundarios, los sujetos con LRA fueron divididos en tres grupos según la evolución de la LRA: (1) aquellos con recuperación de la LRA-IH con retorno a la cifra de creatinina basal (creatinina más baja en hospitalización ± 0.2 mg/dL) en los 7 días posteriores a la lesión (n=40/126, 32%), (2) aquellos con recuperación parcial de la LRA-IH pero sin regresar a la cifra de creatinina basal (n=46/126, 36%) y (3) aquellos con progresión de la LRA-IH con incremento de la creatinina sérica o requerimiento de terapia dialítica (n=40/126, 32%).

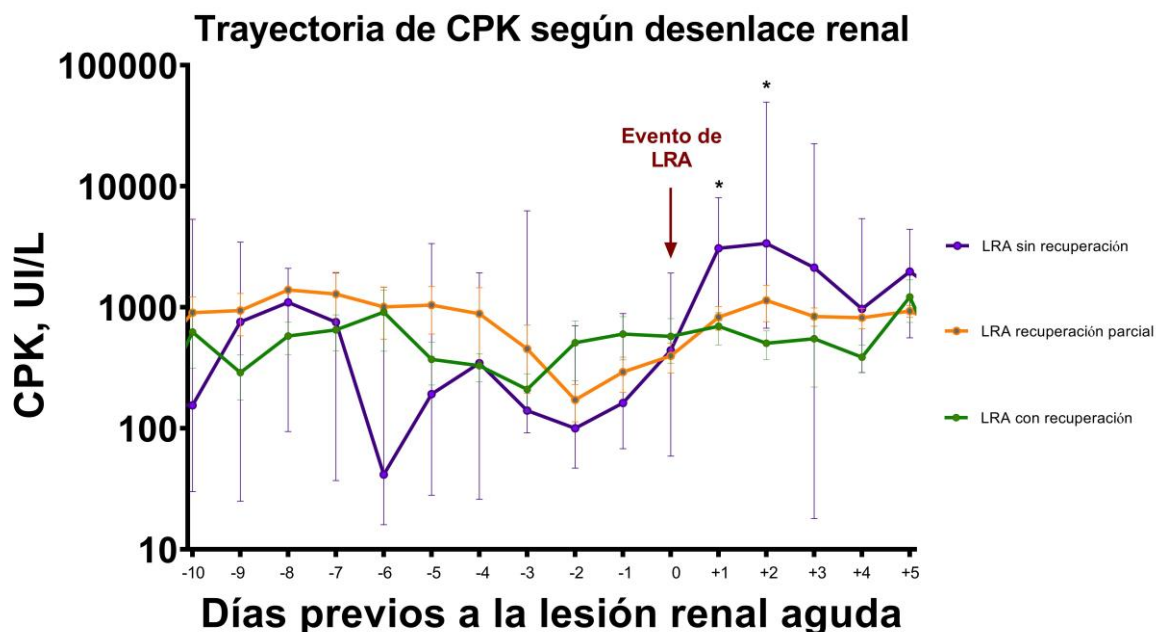


Figura 6. Trayectoria de CPK según desenlace renal. La línea representa las medianas de cada día y grupo con sus IC 95% correspondientes. La flecha indica el día de diagnóstico de LRA-IH (*= $P < 0.001$).

Como se observa en la Figura 6, el grupo con deterioro progresivo de la función renal tuvo ascensos significativos en los días +1 y +2, posteriores al evento de LRA-IH, comparado con aquellos sujetos que recuperaron función renal o tuvieron una recuperación parcial. El grupo con LRA-IH y recuperación de la función renal tuvo concentraciones estadísticamente menores de CPK en el días +2 comparado con el resto de los grupos. Las medianas para los días +1 y +2 para los grupos con recuperación total, parcial o nula de la función renal fueron 697 vs 830 vs 3077 UI/L y 504 vs 1142 vs 3379 UI/L, respectivamente ($P < 0.001$).

El grupo con LRA-IH y deterioro renal progresivo tuvo una mortalidad estadísticamente mayor ($n=36/40$, 90%) comparado con los grupos que mostraron recuperación parcial ($n=18/46$, 32%) y recuperación renal total ($n=11/40$, 28%) ($p < 0.001$).

Trayectoria de CPK y mortalidad

El grupo que presentó una trayectoria de CPK ascendente tuvo un mayor riesgo de muerte comparado con otros tipos de comportamiento de la CPK. La mediana de sobrevivida en el grupo que tuvo una CPK ascendente fue de 28 días, en comparación con 46 días en el grupo con CPK estable y 43 días en el grupo con CPK fluctuante. La prueba de logrank tuvo un valor de p de 0.004 (Figura 7).

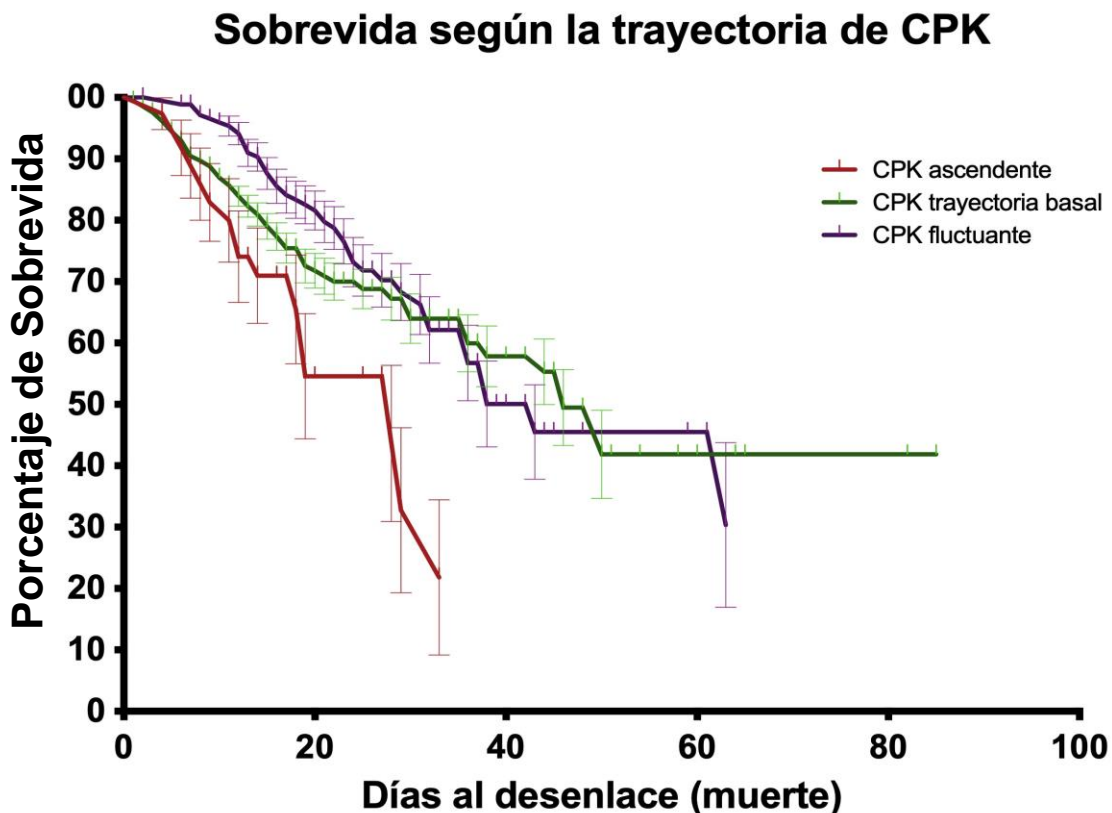


Figura 7. Sobrevivida intrahospitalaria según la trayectoria de la CPK

En el análisis univariado, los sujetos con una CPK durante la hospitalización que presentaron una trayectoria ascendente (coeficiente $\beta \geq 1$), tuvieron riesgo de mortalidad medido por hazard ratio de 1.89 (IC 95% 1.14 a 3.16, $P=0.014$) comparado con otras trayectorias de CPK. Sin embargo, en el análisis multivariado ajustado por edad, sexo, presencia de lesión renal aguda, Obesidad grado ≥ 2 ,

diabetes mellitus, PCR alta y DHL mayor al límite de referencia, se observó un hazard ratio de 1.56 con un IC 95% de 0.92-2.65, P=0.102).

Variable	HR	IC95%	p
Sexo, hombre	1.27	0.94-1.71	0.13
Edad, años	1.04	1.03-1.06	<0.001
DM, sí	1.11	0.83-1.49	0.47
Obesidad grado ≥ 2 , sí	1.82	1.25-2.68	<0.001
LRA -IH, sí	1.81	1.31-2.48	<0.001
DHL ≥ 271 U/L, sí	2.73	1.73-4.30	<0.001
PCR >15 mg/dL, sí	1.62	1.22-2.15	<0.001
Patrón CPK ascendente, sí	1.56	0.92-2.65	0.102

Tabla 2. Análisis multivariado de variables asociadas a mortalidad. Los valores de DHL y PCR son medidos al ingreso hospitalario

Otros desenlaces secundarios

La mediana de estancia hospitalaria fue de 7 días (5-13 días), 27.7% de los sujetos requirió ventilación mecánica invasiva (VMI), así como una mortalidad global de 15%. Al analizar por grupos de acuerdo a comportamiento de CPK, encontramos una mayor estancia hospitalaria, mayor requerimiento de VMI y mortalidad en el grupo con LRA-IH en comparación con aquellos con función renal estable (17.5 vs 7 días, 77.8% vs 23.2% y 52.4% vs 11.7%, respectivamente).

De los 1551 sujetos de la cohorte, 20 (1.3%) presentaron en algún momento de su hospitalización concentraciones de CPK > 5000 UI/L, compatibles con el desarrollo de rabdomiólisis no traumática. Esta proporción fue mayor en aquellos que desarrollaron lesión renal aguda (Tabla 3.)

Característica	Total (n=1551)	LRA-IH n=126 (8.1%)	Sin LRA n=1425 (91.9%)	P
Días de estancia hospitalaria (IQR)	7 (5-13)	17.5 (8.3-27.8)	7 (5-12)	<0.001
Requerimiento de VMI	429 (27.7%)	98 (77.8%)	331 (23.2%)	<0.001
Mortalidad, n(%)	233 (15%)	66 (52.4%)	167 (11.7%)	<0.001
CPK > 5000UI/L	20 (1.3%)	8(6.3%)	12 (0.8%)	<0.001

Tabla 3. Desenlaces secundarios. Días de hospitalización, mortalidad, incidencia de CPK > 5000UI/L y requerimiento de ventilación mecánica invasiva (VMI).

En otros análisis secundarios, los sujetos con mayor mortalidad, mayor requerimiento de ventilación mecánica, mayores concentraciones de DHL y de Troponina I al ingreso tuvieron mayores concentraciones de CPK al momento de la hospitalización (Tabla 4).

Característica	Sí	No	P
Muerte	101 (55-225.5)	83 (46-173)	<0.001
Requerimiento de VMI	101.5 (55-221)	82 (45-168)	<0.001
PCR >15	89 (49-193)	85 (47-179)	0.39
Trop I >15	114 (63-255)	81 (44-163)	<0.001
Dímero D >500	88 (47-193)	87 (52-177)	0.71
DHL >271	102.5 (55-222)	65 (37-113)	<0.001

Tabla 4. Concentraciones de CPK al ingreso a hospitalización (IU/L) según diversos desenlaces secundarios

VIII. DISCUSIÓN

Este estudio evaluó la asociación entre los niveles séricos de CPK con el desarrollo de LRA-IH en pacientes ingresados por COVID-19. Nuestros hallazgos mostraron concentraciones de CPK similares en ambos grupos estudiados antes del deterioro de función renal. Únicamente se observaron mayores concentraciones de CPK hasta después del diagnóstico en el grupo con LRA-IH (día 0). En este sentido, el grupo de LRA-IH presentó concentraciones aún mayores en días subsecuentes. Estos resultados sugieren que la medición de CPK sérica en pacientes hospitalizados con COVID-19 no estuvo asociado al riesgo de desarrollo de LRA-IH y que la elevación de CPK ocurre en mayor medida después del deterioro de la función renal.

También observamos que el grupo con una evolución de la LRA-IH grave, presentó mayores ascensos en las concentraciones de CPK. Esta diferencia únicamente se encontró a los días +1 y +2, perdiendo significancia estadística en días posteriores, sin embargo esta pérdida de significancia podría explicarse por una mayor mortalidad en el grupo sin recuperación de función renal, lo que implicó una reducción del tamaño de muestra a partir del día +3 y por consecuencia intervalos de confianza más amplios.

Además los pacientes con una pendiente ascendente positiva en las concentraciones del biomarcador tuvieron una mayor riesgo de muerte. Sin embargo, los ascensos de las cifras de CPK fueron modificados por la severidad de la lesión renal así como por otros biomarcadores asociados a daño celular, en particular la enzima de “escape” DHL.

Estos resultados indican que existe asociación entre la incidencia de LRA y la gravedad de la misma con el desarrollo de niveles séricos de CPK mayores, sin embargo la nefropatía por pigmentos no parece ser la causa de lesión renal aguda en estos pacientes, ya que la elevación de CPK ocurre posterior a la disminución de función renal.

Una posible explicación de esta asociación es que la CPK se eleva en mayor medida por una disminución en su eliminación renal con subsecuente acumulación sérica. Recordemos que, si bien, la CPK es eliminada mediante metabolismo de hígado y del sistema retículo endotelial, se desconoce su cinética en pacientes con disminución de tasa de filtrado glomerular (27,28).

Desconocemos si esta elevación subsecuente de CPK se asocia con desarrollo posterior de nefropatía por pigmentos, ya que el grupo de pacientes que desarrolló LRA-IH y no recuperó función renal fue el que desarrolló niveles más altos de CPK posteriormente. Esta teoría podría ser apoyada por los resultados encontrados por Rivero et al. (13), donde el 54% de las biopsias renales de paciente fallecido por COVID-19 tuvieron cilindros de pigmentos y, a su vez, éstos se asociaron a una menor probabilidad de recuperación de función renal. Lamentablemente en nuestro estudio no se realizaron estudios histopatológicos renales, por lo que no es posible corroborar esta hipótesis.

Si bien la trayectoria de CPK no es capaz de predecir el desarrollo de LRA, aquellos con una trayectoria ascendente (coeficiente $\beta \geq 1$) tienen mayor probabilidad de muerte. Al realizar el análisis multivariado esta asociación se mantuvo al agregar edad, desarrollo de LRA-IH y obesidad grado ≥ 2 , otros factores asociados con mayor mortalidad. Sin embargo, el patrón de CPK ascendente perdió significancia estadística al ajustar por concentraciones de DHL elevadas.

Este hallazgo sugiere que la medición de DHL al ingreso hospitalario es superior que las mediciones seriadas de CPK con objetivo de predecir mortalidad, además que, clínicamente, resulta más sencillo realizar una única medición de DHL que medir de forma seriada CPK y calcular un coeficiente β .

Sorprendentemente, en nuestro estudio, la presencia del diagnóstico de diabetes mellitus al momento de la hospitalización no se asoció con mayor mortalidad, contrario a lo reportado por otros autores (2,3). Sin embargo, una gran cantidad de pacientes no tenían un seguimiento médico previo y es probable que exista una

proporción alta de sujetos con diabetes mellitus no diagnóstica.

La incidencia de LRA en pacientes hospitalizados es reportada en general de un 6 a 30% (11,12,24) y, específicamente, de LRA-IH es de un 11% (24), similar al 8.1% encontrado por nosotros. Es importante destacar que en nuestro estudio fueron excluidos todos los pacientes con deterioro de la función renal al ingreso (LRA adquirida en la comunidad o ERC no diagnosticada), los cuales corresponden con el 33.9% de los pacientes evaluados para inclusión, similar a lo reportado en estudios previos.

Los pacientes con LRA-IH y sin LRA tuvieron una prevalencia de comorbilidades (Hipertensión arterial, diabetes mellitus y obesidad) e índice de comorbilidad de Charlson similares. Por el contrario, los pacientes con que desarrollaron LRA-IH, tenían una edad mayor y una proporción mayor de hombres, dos factores de riesgo conocidos que se asocian con el desarrollo de LRA en general (29). Así también, este grupo de pacientes tuvieron laboratorios al ingreso sugerentes de mayor inflamación (PCR, DHL, Tnl) y menores índices de oxigenación (PaO₂/FiO₂), variables que ya se han asociado previamente con una mayor gravedad y mortalidad en pacientes con COVID-19 (3,24).

Como ya es sabido, el desarrollo de LRA se asocia con peores desenlaces (4,5). En ese sentido, los pacientes con LRA-IH en nuestro estudio tuvieron mayor estancia hospitalaria, mayor requerimiento de ventilación mecánica invasiva y mayor mortalidad. Ésta última, a su vez, se vio mayormente incrementada dependiendo si hubo recuperación total, parcial o nula de la función renal.

IX. CONCLUSIÓN

Las mediciones seriadas de CPK en pacientes hospitalizados por COVID-19 no es de utilidad para predecir el desarrollo de LRA-IH, ya que éstas se comportan de manera idéntica en comparación con aquellos que se mantendrán con función renal intacta. Únicamente existe diferencias de concentraciones de CPK posterior al diagnóstico de LRA, si bien, pacientes que no recuperarán su función renal tendrán concentraciones mayores de CPK en comparación con aquellos que si mejoren parcial o totalmente, desconocemos si esto es un efecto de disminución de su eliminación o que en realidad si ocurra nefropatía por pigmentos como un segundo insulto renal que perpetúe el daño renal inicial.

La ocurrencia de LRA y otros biomarcadores, como la DHL, modificaron la asociación entre el riesgo de muerte con el comportamiento longitudinal de la CPK con ascensos. La medición de DHL al ingreso tiene un riesgo independiente con desenlaces clínicamente importantes. La medición rutinaria de CPK en pacientes con COVID-19 es probable que no sea de utilidad clínica.

.

X. REFERENCIAS

1. World Health Organization. COVID-19 Weekly Epidemiological Update 22. World Heal Organ [Internet]. 2021;(December):1–3. Available from: https://www.who.int/docs/default-source/coronaviruse/situation-reports/weekly_epidemiological_update_22.pdf
2. Zhou F, Yu T, Du R, Fan G, Liu Y, Liu Z, et al. Clinical course and risk factors for mortality of adult inpatients with COVID-19 in Wuhan, China: a retrospective cohort study. *Lancet* [Internet]. 2020 Mar;395(10229):1054–62. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0140673620305663>
3. Izcovich A, Ragusa MA, Tortosa F, Lavena Marzio MA, Agnoletti C, Bengolea A, et al. Prognostic factors for severity and mortality in patients infected with COVID-19: A systematic review. Lazzeri C, editor. *PLoS One* [Internet]. 2020 Nov 17;15(11):e0241955. Available from: <https://dx.plos.org/10.1371/journal.pone.0241955>
4. Nadim MK, Forni LG, Mehta RL, Connor MJ, Liu KD, Ostermann M, et al. COVID-19-associated acute kidney injury: consensus report of the 25th Acute Disease Quality Initiative (ADQI) Workgroup. *Nat Rev Nephrol* [Internet]. 2020 Oct 15; Available from: <http://www.nature.com/articles/s41581-020-00356-5>
5. Ali H, Daoud A, Mohamed MM, Salim SA, Yessayan L, Baharani J, et al. Survival rate in acute kidney injury superimposed COVID-19 patients: a systematic review and meta-analysis. *Ren Fail* [Internet]. 2020 Jan 1;42(1):393–7. Available from: <https://www.tandfonline.com/doi/full/10.1080/0886022X.2020.1756323>
6. Stahl K, Rastelli E, Schoser B. A systematic review on the definition of rhabdomyolysis. *J Neurol* [Internet]. 2020 Apr 7;267(4):877–82. Available from: <http://link.springer.com/10.1007/s00415-019-09185-4>
7. Sakthirajan R, Dhanapriya J, Varghese A, Saravanakumar K, Dineshkumar T,

- Balasubramaniyan T, et al. Clinical profile and outcome of pigment-induced nephropathy. *Clin Kidney J* [Internet]. 2018 Jun 1;11(3):348–52. Available from: <https://academic.oup.com/ckj/article/11/3/348/4596641>
8. Bagley WH, Yang H, Shah KH. Rhabdomyolysis. *Intern Emerg Med* [Internet]. 2007 Oct 1;2(3):210–8. Available from: <http://link.springer.com/10.1007/s11739-007-0060-8>
 9. Fernandez WG, Hung O, Bruno GR, Galea S, Chiang WK. Factors predictive of acute renal failure and need for hemodialysis among ED patients with rhabdomyolysis. *Am J Emerg Med* [Internet]. 2005 Jan;23(1):1–7. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0735675704002633>
 10. Subramanian A, Sukheeja D, Trikha V, Pandey AK, Albert V, Pandey RM. Evaluation of Serum Creatine Kinase and Urinary Myoglobin as Markers in Detecting Development of Acute Renal Failure in Severely Injured Trauma Patients. *ISRN Emerg Med* [Internet]. 2013 Sep 25;2013:1–8. Available from: <https://www.hindawi.com/journals/isrn/2013/241036/>
 11. Pei G, Zhang Z, Peng J, Liu L, Zhang C, Yu C, et al. Renal Involvement and Early Prognosis in Patients with COVID-19 Pneumonia. *J Am Soc Nephrol* [Internet]. 2020 Jun;31(6):1157–65. Available from: <https://jasn.asnjournals.org/lookup/doi/10.1681/ASN.2020030276>
 12. Mohamed MMB, Lukitsch I, Torres-Ortiz AE, Walker JB, Varghese V, Hernandez-Arroyo CF, et al. Acute Kidney Injury Associated with Coronavirus Disease 2019 in Urban New Orleans. *Kidney360* [Internet]. 2020 Jul 30;1(7):614–22. Available from: <https://kidney360.asnjournals.org/lookup/doi/10.34067/KID.0002652020>
 13. Rivero J, Merino-López M, Olmedo R, Garrido-Roldan R, Moguel B, Rojas G, et al. Association between Postmortem Kidney Biopsy Findings and Acute Kidney Injury from Patients with SARS-CoV-2 (COVID-19). *Clin J Am Soc Nephrol* [Internet]. 2021 May 8;16(5):685–93. Available from: <https://cjasn.asnjournals.org/lookup/doi/10.2215/CJN.16281020>

14. Santoriello D, Khairallah P, Bomback AS, Xu K, Kudose S, Batal I, et al. Postmortem Kidney Pathology Findings in Patients with COVID-19. *J Am Soc Nephrol* [Internet]. 2020 Sep;31(9):2158–67. Available from: <https://jasn.asnjournals.org/lookup/doi/10.1681/ASN.2020050744>
15. Akilesh S, Nast CC, Yamashita M, Henriksen K, Charu V, Troxell ML, et al. Multicenter Clinicopathologic Correlation of Kidney Biopsies Performed in COVID-19 Patients Presenting With Acute Kidney Injury or Proteinuria. *Am J Kidney Dis* [Internet]. 2021 Jan;77(1):82-93.e1. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0272638620310143>
16. Golmai P, Larsen CP, DeVita M V., Wahl SJ, Weins A, Rennke HG, et al. Histopathologic and Ultrastructural Findings in Postmortem Kidney Biopsy Material in 12 Patients with AKI and COVID-19. *J Am Soc Nephrol* [Internet]. 2020 Sep;31(9):1944–7. Available from: <https://jasn.asnjournals.org/lookup/doi/10.1681/ASN.2020050683>
17. Su H, Yang M, Wan C, Yi L-X, Tang F, Zhu H-Y, et al. Renal histopathological analysis of 26 postmortem findings of patients with COVID-19 in China. *Kidney Int* [Internet]. 2020 Jul;98(1):219–27. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0085253820303690>
18. Anwar H, Al Lawati A. Adolescent COVID-19-Associated Fatal Rhabdomyolysis. *J Prim Care Community Health* [Internet]. 2020 Jan 27;11:215013272098564. Available from: <http://journals.sagepub.com/doi/10.1177/2150132720985641>
19. Valente-Acosta B, Moreno-Sanchez F, Fueyo-Rodriguez O, Palomar-Lever A. Rhabdomyolysis as an initial presentation in a patient diagnosed with COVID-19. *BMJ Case Rep* [Internet]. 2020 Jun 24;13(6):e236719. Available from: <https://casereports.bmj.com/lookup/doi/10.1136/bcr-2020-236719>
20. Gefen AM, Palumbo N, Nathan SK, Singer PS, Castellanos-Reyes LJ, Sethna CB. Pediatric COVID-19-associated rhabdomyolysis: a case report. *Pediatr Nephrol* [Internet]. 2020 Aug 23;35(8):1517–20. Available from:

<https://link.springer.com/10.1007/s00467-020-04617-0>

21. Chedid NR, Udit S, Solhjou Z, Patanwala MY, Sheridan AM, Barkoudah E. COVID-19 and Rhabdomyolysis. *J Gen Intern Med* [Internet]. 2020 Oct 15;35(10):3087–90. Available from: <http://link.springer.com/10.1007/s11606-020-06039-y>
22. Jin M, Tong Q. Rhabdomyolysis as Potential Late Complication Associated with COVID-19. *Emerg Infect Dis* [Internet]. 2020 Jul;26(7):1618–20. Available from: http://wwwnc.cdc.gov/eid/article/26/7/20-0445_article.htm
23. Mudatsir M, Fajar JK, Wulandari L, Soegiarto G, Ilmawan M, Purnamasari Y, et al. Predictors of COVID-19 severity: a systematic review and meta-analysis. *F1000Research* [Internet]. 2021 Jan 6;9:1107. Available from: <https://f1000research.com/articles/9-1107/v2>
24. Martínez-Rueda AJ, Álvarez RD, Méndez-Pérez RA, Fernández-Camargo DA, Gaytan-Arocha JE, Berman-Parks N, et al. Community- And Hospital-Acquired Acute Kidney Injury in COVID-19: Different Phenotypes and Dismal Prognosis. *Blood Purif*. 2021;14080.
25. Simpson S, Kay FU, Abbara S, Bhalla S, Chung JH, Chung M, et al. Radiological Society of North America Expert Consensus Document on Reporting Chest CT Findings Related to COVID-19: Endorsed by the Society of Thoracic Radiology, the American College of Radiology, and RSNA. *Radiol Cardiothorac Imaging*. 2020;2(2):e200152.
26. Kellum JA, Lameire N, Aspelin P, Barsoum RS, Burdmann EA, Goldstein SL, et al. Kidney disease: Improving global outcomes (KDIGO) acute kidney injury work group. KDIGO clinical practice guideline for acute kidney injury. *Kidney Int Suppl*. 2012;2(1):1–138.
27. Carlson CJ, Meister W, Emilson B, Sheiner LB, Rapaport E, Bible L, et al. Clearance of serum creatine kinase activity. *Cardiovasc Res*. 1982;16(2):66–70.

28. Lappalainen H, Tiula E, Uotila L, Mänttari M. Elimination kinetics of myoglobin and creatine kinase in rhabdomyolysis: Implications for follow-up. *Crit Care Med* [Internet]. 2002 Oct;30(10):2212–5. Available from: <http://journals.lww.com/00003246-200210000-00006>
29. Grams ME, Sang Y, Ballew SH, Gansevoort RT, Kimm H, Kovesdy CP, et al. A Meta-analysis of the Association of Estimated GFR, Albuminuria, Age, Race, and Sex With Acute Kidney Injury. *Am J Kidney Dis* [Internet]. 2015 Oct;66(4):591–601. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0272638615005302>