



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO

SECCIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO E INVESTIGACIÓN

HiperCKemia como predictor de Lesión Renal Aguda en pacientes con diagnóstico de COVID-19 en el Centro Médico Nacional "20 de Noviembre"

TESIS PARA OBTENER EL TÍTULO DE :

ESPECIALISTA EN MEDICINA (NEFROLOGÍA)

PRESENTA:

Estefani Paola Camacho Murillo

Director de Tesis:

Dr. José Horacio Cano Cervantes.

Ciudad de México a Febrero del 2022



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.

CARTA DE SESIÓN DE DERECHOS

Este trabajo fue realizado en el Centro Médico Nacional “20 de Noviembre” ISSSTE y en la Sección de Estudios de Posgrado e Investigación de la Universidad Nacional Autónoma de México bajo la dirección del Doctor José Horacio Cano Cervantes.

AGRADECIMIENTOS:

A la vida que me permitio estar en este momento, me enseño a superar tropiezos y altibajos en mi camino para realizar este sueño que ya es una realidad.

A mi familia por ser mi fortaleza y estar siempre conmigo siempre a la distancia.

“Nunca es tarde para empezar”

Mi agradecimiento eterno.

ÍNDICE

TÓPICO	PÁGINA
ABREVIATURAS	5
RESUMEN	6
INTRODUCCIÓN	7
ANTECEDENTES	9
FISIOPATOGENIA	12
JUSTIFICACIÓN	25
PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA	26
HIPOTESIS	27
OBJETIVO GENERAL	27
OBJETIVOS ESPECIFICOS	27
MATERIAL Y MÉTODOS	28
RESULTADOS	30
DISCUSIÓN	33
BIBLIOGRAFÍA	35
ANEXOS	43

ABREVIATURAS

Lesión renal aguda: LRA.

Enfermedad Renal Crónica: ERC.

Enzima Convertidora de Angiotensina 2: ECA2.

Serina proteasa transmembrana tipo 2: TMPRSS2.

Coronavirus disease 2019: COVID-19.

Severe Acute Respiratory Syndrome coronavirus 2: SARS-CoV-2.

Sistema Renina Angiotensina-Aldosterona: SRAA.

Tasa Estimada de Filtrado Glomerular: eTFG.

Necrosis Tubular Aguda: NTA.

Nefritis tubulo intestinal: NTI.

Glomerulonefritis: GMN.

Terapia de reemplazo renal: TRR.

Unidad de Cuidados Intensivos: UCI.

Ventilacion Mecanica Invasiva: VMI.

Creatinina sérica: Crs.

Creatinin kinasa sérica: CK.

Rabdomiólisis: RM.

RESUMEN

La tasa de LRA asociada con pacientes hospitalizados con Covid-19 y los resultados asociados no se conocen bien. En este estudio se describe la presentación, los factores de riesgo y los resultados de la LRA en pacientes hospitalizados con Covid-19 mas elevación de CPK (>500 UI/l). Se Revisaron los registros de salud de pacientes hospitalizados con Covid-19 que desarrollaron LRA entre el 01 de Marzo al 30 de Septiembre de 2020 en el el Centro Médico Nacional “20 de Noviembre”. Se excluyeron pacientes que no desarrollaron LRA. La LRA se definió según los criterios KDIGO del 2012. De la cohorte de 378 pacientes ingresados con Covid-19, desarrollaron LRA mas hiperCKemia 78 pacientes durante su estancia hospitalaria en un lapso de 10 días, de los cuales solo 17 cursaron con CPK > 500 UI/L. Las etapas de LRA fueron la etapa 1 en el 11.8 % la etapa 2 en el 35.3 % y la etapa 3 en el 52.9 %. La LRA se observó principalmente en pacientes con Covid-19 con insuficiencia respiratoria, el 88.2 % de los pacientes con ventilación mecánica desarrollaron LRA. De los pacientes que requirieron ventilación y desarrollaron LRA. Los factores de riesgo para LRA incluyeron edad avanzada, género masculino (82%), diabetes mellitus (47.1%), hipertensión arterial sistémica (35.3%) y necesidad de ventilación mecánica (88.2%). Entre los pacientes con LRA, fallecieron (88.2%). La infección por COVID-19 es principalmente una enfermedad respiratoria, pero a menudo se ven afectados otros órganos, incluidos los riñones. Es por ello la elevada incidencia y desarrollo temprano en asociación temporal con insuficiencia respiratoria y se asocia con un mal pronóstico.

INTRODUCCIÓN

El informe más grande publicado de pacientes infectados por COVID-19 es de los Centros Chinos para el Control y la Prevención de Enfermedades, se reporto una población de 72,314 casos positivos, el 81% eran leves con una tasa de letalidad general del 2,3%, un subgrupo del 5% curso con insuficiencia respiratoria severa, shock séptico y disfunción multiorgánica, resultando en la muerte en el 50% de estos casos. La incidencia de LRA en pacientes con CoVID-19 es variable en numerosos estudios internacionales, pero la alta incidencia de LRA y sus peores resultados asociados en el entorno de cuidados intensivos son un hallazgo consistente. El espectro clínico de LRA, se demostró en estadios KDIGO 2 y 3. La enfermedad afecta múltiples sistemas de órganos, siendo la lesión renal aguda una complicación importante en pacientes gravemente enfermos. En informes de autopsias de 26 pacientes que fallecieron con COVID-19, que incluía nueve pacientes con LRA, reveló evidencia histopatológica de NTA en todos los casos. (66). Que puede evolucionar a un estadio KDIGO 3 con indicación para inicio de TRR, por las complicaciones concomitantes durante su hospitalización especialmente en UCI con pacientes graves.

Según los datos estadísticos del Hospital universitario Centro Médico Ochsner de Nueva Orleans durante un período de 1 mes se siguieron a 611 pacientes con diagnóstico de SARS-CoV-2 más LRA. Presentandose en un 70% NTA, 7% NTA por uso de nefrotóxicos, 3% de causa glomerular (Glomeruloesclerosis Focal y Segmentaria tipo colpasante (COVAN)), 9% LRA pre renal, por hipovolemia, 1% por NTI y 4% de causa miscelanea, entre la que se reporto hiperCKemia (CK > 5000) y desarrollo de RM en un 7%, sin otra explicación para desarrollo de LRA (2).

En relación a la experiencia en centros hospitalarios de diferentes países donde tuvo lugar el brote de COVID-19, como en la ciudad de Nueva York el desarrollo de LRA con en pacientes infectados con COVID – 19 fue baja de 0.29 a 0.5.%. En China con un 30% de incidencia con indicaciones para ingreso a UCI y de 15 a 45% para inicio de TRR . En Italia una incidencia de 40%, con 50% de ingreso a UCI e inicio de TRR de 20 a 30%. Estados Unidos reporto en un estudio retrospectivo de 13 centros hospitalarios, en Northwell, Nueva York, 5449 pacientes con diagnóstico de SARS-CoV-2 , donde un 37% desarrollo LRA , que amerito ingreso a UCI en 76% de los casos e inicio de TRR en 14% . Dentro de los

primeros 10 días de hospitalización (3). La incidencia probablemente tuvo variaciones en relación al tiempo de diagnóstico inicial y la gravedad de los pacientes estudiados.

Esto es consistente con los informes de China, Italia, y los datos preliminares publicados por los Centros para el Control y la Prevención de Enfermedades de EE. UU (15) en los que la incidencia de ingreso en la UCI entre los pacientes ingresados con COVID-19 osciló entre el 7% y el 26%. Esta alta incidencia de enfermedades críticas entre los pacientes hospitalizados tiene implicaciones agudas para los sistemas hospitalarios específicamente la necesidad potencial de aumentar la capacidad de emergencia de la UCI en preparación para un gran número de pacientes que requieren IMV y otras formas de soporte de órganos.

Se tuvo como resultado primario el desarrollo de LRA en un 40% . Los resultados secundarios incluyeron la frecuencia y la duración de la VMI, la frecuencia del uso de vasopresores y la TRR, y el tiempo hasta el deterioro clínico hospitalario después de su ingreso. (6, 15).

ANTECEDENTES

El inicio de la pandemia de la enfermedad por COVID-19, causada por el SARS-CoV-2, ha dado lugar a una respuesta rápida de la comunidad científica mundial para comprender mejor su fisiopatología. (14)

Esta enfermedad resultó en una gran cantidad de hospitalizaciones y admisiones en la unidad de cuidados intensivos (UCI). (44)

La LRA fue reconocida como una complicación del SARS-CoV en el año 2003. Basado en estudios en ese año, la LRA se desarrollaba en el 6.7% de los pacientes con una media de presentación de 20 días después de la infección viral, llegando a requerir TRR en el 30% de los casos. La mortalidad alcanzaba hasta el 70% de los casos cuando se presentaba LRA. La edad, el síndrome de distrés respiratorio agudo y LRA fueron predictores independientes de mortalidad. (42)

Los primeros informes de China e Italia encontraron que la tasa de LRA oscilaba ampliamente entre el 0,5 % y el 29 % en pacientes hospitalizados . En EE. UU de 19% para desarrollo de LRA. (43) con mayor frecuencia en ancianos, hombres con IMC elevado (43). Los pacientes con comorbilidades como ERC, hipertensión arterial sistémica, arteriopatía coronaria, insuficiencia cardíaca, diabetes mellitus y arteriopatía periférica tenían más probabilidades de desarrollar LRA . (44).

Actualmente a pesar de los conocimientos adquiridos de los brotes de SARS-CoV2 no se conoce del todo su forma de afectación a otros órganos a parte del síndrome respiratorio exclusivo del SARS-CoV-2. Por ejemplo, COVID-19 tiene un amplio espectro de presentación, que va desde portadores asintomáticos (15,16) a graves de los cuales entre el 5 y 25% ingresan a UCI. (17,18)

Los pacientes críticamente enfermos padecen insuficiencia respiratoria aguda, más LRA (19, 20,21,22) (19). La LRA se desarrolla en el 37-57% de los casos (37,38) en los primeros 5 a 9 días de su hospitalización, con un pico a las 24 horas, en pacientes críticos que se exacerba por complicaciones desde su ingreso a UCI. (56).

El momento del desarrollo inicial de LRA con respecto a la admisión hospitalaria se muestra en la Figura 1 . (43)

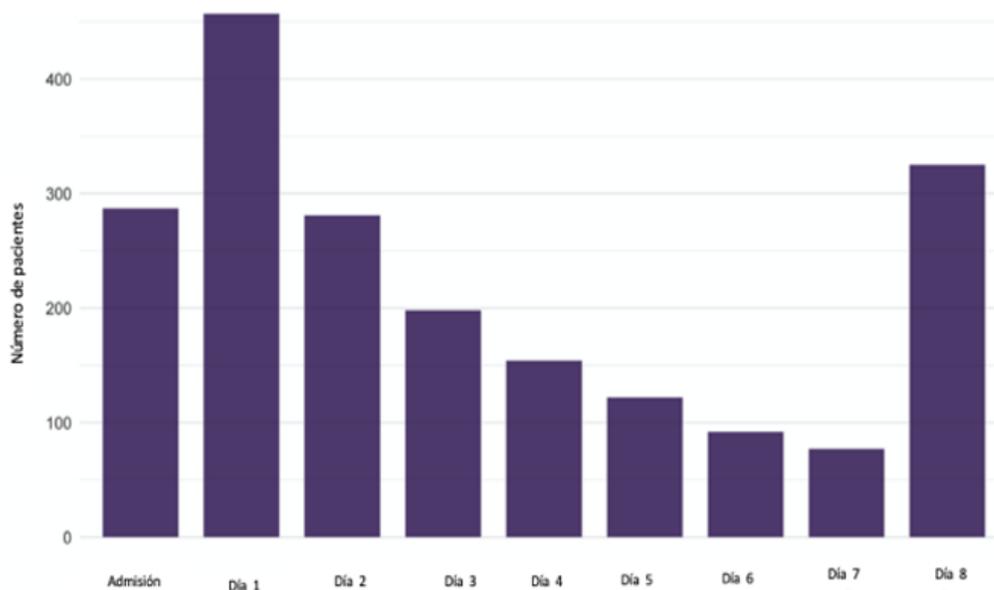


Figura 1. Diagnóstico inicial de lesión renal aguda durante la estancia hospitalaria

A. Sedhain MD y colaboradores estudiaron características basales de predictores para desarrollo de LRA en COVID-19. Mediante un análisis univariado, donde el aumento de la edad, el sexo masculino, la diabetes mellitus, la hipertensión, los antecedentes de enfermedad cardiovascular, el aumento del IMC, la ventilación mecánica, los medicamentos vasopresores y los antecedentes de tratamiento con medicamentos inhibidores de la aldosterona y la angiotensina renal fueron predictores de LRA. (44). La relación entre la evolución de la insuficiencia respiratoria y el desarrollo de LRA fue mayor entre los pacientes que requirieron VMI de 1068 /1190 (89,7 %) desarrollaron LRA en comparación con 925 / 4259 (21,7 %) en pacientes no ventilados. La mayoría de los casos de LRA grave (KDIGO 3) (518 / 619 [83,6 %]) y la mayoría de los pacientes que requirieron TRR (276 / 285 (96,8 %) ocurrieron en pacientes con ventilación mecánica. Se requirió TRR en 9 de 4259 pacientes no ventilados (0,2 %) en comparación con 276 de 1190 pacientes con ventiladores (23,2 %). (44)

Hubo un agrupamiento sustancial de eventos de LRA en el momento de la intubación y el inicio de la ventilación mecánica. De los pacientes que requirieron ventilación y

desarrollaron LRA, el 52,2% tuvo un inicio de LRA dentro de las 24 horas posteriores a la intubación. La mediana de tiempo desde la ventilación mecánica hasta el inicio de la terapia dialítica fue de 0,3 (IQR: 41,1, 92,3) horas.

De 1993 pacientes que desarrollaron SDRA durante la hospitalización, un total de 780 (39%) estaban hospitalizados, 519 pacientes (26%) fueron dados de alta y 694 (35%) fallecieron. De los que fallecieron, el 34 % tenía estadio KDIGO 1, el 64 % KDIGO 2 y el 91 % KDIGO 3 . De los 285 pacientes que requirieron TRR, 157 fallecieron y 9 fueron dados de alta hospitalaria. Otros 119 seguían en tratamiento en el hospital, 108 todavía en TRR (90,8%). Para los pacientes que desarrollaron LRA y sobrevivieron al alta hospitalaria, la mediana de la creatinina sérica máxima fue de 2,34 (IC: 1,42, 4,25) mg/dl con una mediana al alta hospitalaria de 1,70 (IC: 0,96, 3,58). (42) . La ERC fue un predictor independiente de LRA en estadio KDIGO 3. (42, 48)

La importante relación entre LRA y la insuficiencia respiratoria está indicada por los siguientes hallazgos. En primer lugar, la LRA grave se produjo con mayor frecuencia en una proximidad temporal cercana al momento de la intubación y la ventilación mecánica. En segundo lugar, la tasa de LRA fue del 89,7 % entre los pacientes con ventiladores en comparación con el 21,7 % entre otros pacientes. En tercer lugar, se produjo LRA grave (estadios 2 y 3) en el 65,5 % de los pacientes con ventiladores en comparación con el 6,7 % de los pacientes sin ventilación. Finalmente, casi todos los pacientes que requirieron TRR estaban con soporte ventilatorio (276 de 285 96,8%). En conjunto, estos datos sugieren fuertemente que la LRA es una condición que ocurre entre los pacientes con COVID-19 que también tienen insuficiencia respiratoria. (45)

El desarrollo de LRA en UCI es de un 45%. La mortalidad en pacientes con LRA asociado a SARS-CoV2 es mayor en comparación con aquellos sin daño renal. (46) Cheng et al encontró que cursar con LRA agregada estaba asociado con aumento de mortalidad [HR: 3.53 (1.5–8.27)]. (47)

La LRA se asocia con una mayor duración de la estancia hospitalaria y mortalidad y esto está respaldado por 2 metanálisis que demuestran que la LRA es un predictor clínico desfavorable asociado con una alta mortalidad (34, 35). El desarrollo de LRA parece ser una consecuencia de la gravedad de la enfermedad, y su aparición condiciona un peor

pronóstico. Los estudios actuales demuestran que hasta la mitad de los pacientes con LRA no recuperaron los niveles de creatinina basales y pueden tener ERC persistente. Dada la falta de seguimiento a largo plazo de los pacientes hospitalizados hasta la fecha, se desconoce la tasa de recuperación de la LRA. (43)

FISIOPATOGÉNIA:

PATRONES Y MECANISMOS ASOCIADOS DE LESIÓN RENAL AGUDA.

Efecto citopático viral	Las proteínas críticas para mediar la infección celular por SARS-CoV-2, ACE2, TMPRSS2 y CTSL, se expresan altamente en el riñón. La expresión se localiza principalmente en el borde en cepillo apical de las células tubulares proximales y los podocitos. La proteína viral y el ARN se han demostrado a nivel celular en el tejido renal, lo que respalda el papel potencial de la infección viral directa en la patogenia de la LRA. Los estudios han demostrado la presencia de ARNm en tejidos renales post mortem y su presencia puede correlacionarse con los resultados clínicos. Sin embargo, la especificidad de estos informes ha sido cuestionada y la presencia real de replicación del virus en el epitelio renal sigue siendo controvertida, ya que las pruebas de ácido nucleico y la inmunohistoquímica no detectaron el virus en los tejidos renales.
Compromiso hemodinámico	La LRA es más común en pacientes que requieren ventilación mecánica y apoyo con vasopresores. La reanimación con volumen inadecuado y la hipoperfusión tisular pueden provocar LRA. El compromiso hemodinámico por embolia pulmonar, disfunción ventricular derecha y lesión miocárdica pueden contribuir.
El eje ARDS-AKI	La LRA es la lesión de órganos extrapulmonares más común en el SDRA a través de mecanismos que incluyen hipoxemia, reducción del gasto cardíaco e inflamación sistémica. Además, la lesión pulmonar inducida por LRA puede propagar aún más la gravedad de la enfermedad
Lesión Glomerular	El posible efecto viral directo y/o la lesión de los podocitos inducida por citocinas, junto con una predisposición genética, pueden provocar una glomerulopatía colapsante
Rabdomiolisis	Se ha demostrado rabdomiolisis con evidencia histológica de depósito de pigmento en los túbulos renales.

Tabla 1. Patrones y mecanismos asociados de lesión renal aguda en pacientes con COVID-19.

EFFECTO CITOPÁTICO:

En las primeras etapas de la infección, el SARS-CoV-2 se dirige a las células epiteliales, bronquiales y los neumocitos, a través de la proteína spike estructural viral (S) que se une al receptor de la enzima convertidora de angiotensina 2. (ACE2) La serina proteasa

transmembrana tipo 2 (TMPRSS2), presente en la célula huésped, promueve la captación viral al escindir ACE2 y activar la proteína S del SARS-CoV-2, que media la entrada del coronavirus en las células huésped. ACE2 y TMPRSS2 son expresada en las células diana del huésped, particularmente en las células epiteliales alveolares tipo II. (55)

De modo que se coexpresa con ACE2 en los podocitos. El análisis comparativo mostró que la coexpresión de los genes del receptor ACE2 y TMPRSS en las células renales no fue menor que en el pulmón, el esófago, el intestino delgado y el colon lo que sugiere que el riñón también podría ser un órgano diana importante. para el SARS-CoV-2. El estudio identifico a los podocitos y las células del túbulo recto proximal como células hospedadoras de riñón. (36)

Xiu-wu Pan et al, Para deducir el mecanismo subyacente de LRA durante el brote de COVID-19, realizó un análisis de secuenciación de ARN de una sola célula (scRNA-seq) para identificar las células huésped infectadas. El análisis de colocación de los genes de ECA2 y TMPRSS mostró una coexpresión relativamente alta en podocitos y células de túbulo recto proximales. Se descubrió que el gen TMPRSS2, como uno de los mediadores más importantes de la entrada del SARS-CoV-2 en las células huésped. (36)

En el ensayo clínico en ratones de Minghao Ye. se ha demostrado la presencia de la ACE y ACE2 ambos localizados fuertemente en el borde en cepillo apical del túbulo proximal. ACE en el borde apical, mientras que ACE2 también esta presente, débilmente, en el citoplasma. Tanto ACE como ACE2 estaban presentes en el glomérulo, pero a diferencia de los túbulo proximales, no había localización de ACE y ACE2 en los glomérulos. Ya se tenia como antecedente la presencia de ambos a nivel renal. (52)

SARS-CoV-2 induce al desarrollo de LRA en pacientes con COVID-19. Los virus infectan directamente los túbulo renales humanos para inducir daño tubular agudo. Los virus no solo tienen citotoxicidad directa, sino que también inician el depósito de macrófagos CD68+ junto con el complemento C5b-9 para mediar en la patogénesis tubular. (52)

Bo Diao, desarrolló un análisis retrospectivo de la eTFG de 85 pacientes con COVID-19 confirmado por laboratorio. Los tejidos renales de seis pacientes con exámenes post-

mortem fueron analizados por la tinción de hematoxilina y eosina (H&E) y la expresión in situ del antígeno de la proteína nucleocápside viral (NP), marcadores de células inmunes (CD8, CD68 y CD56) y el complemento C5b-9 fueron detectados por inmunohistoquímica. (53)

Se encontraron diversos grados de NTA, desprendimiento del borde en cepillo luminal y degeneración de vacuolas en diferentes áreas de las seis muestras renales. En dos pacientes se observó infiltración severa de linfocitos en el tubulointersticio, en tres casos infiltración moderada, y el caso restante ausencia de infiltración de linfocitos. Además, también se observaron sincitios asociados a infección viral en tres casos. Al mismo tiempo, se observaron vasos capilares dilatados en los glomérulos de estos 6 casos. Sin embargo, la lesión glomerular grave estuvo ausente en todos estos seis casos, aunque se observaron glomeruloesclerosis hipertensiva benigna y autólisis en tres pacientes hipertensos. En conjunto, estos resultados demostraron que la infección por SARS-CoV-2 induce principalmente NTA grave e infiltración de linfocitos. (60)

Se utilizó microscopía electrónica de transmisión para detectar viriones y partículas similares a virus en dos riñones de dos autopsias. Los resultados mostraron que las células en los tejidos renales infectados estaban marcadamente edematizadas con la expansión de las mitocondrias y los lisosomas. El retículo endoplásmico rugoso y el retículo endoplásmico liso también están muy dilatados.

Se observan partículas similares a virus con diámetros de 80 a 160 nm en los lisosomas rotos en citoplasma, claramente identificable debido a la alta densidad de electrones y el recubrimiento completo. Además, en ambos casos se ven partículas similares a virus, lo que demuestra que el SARS-CoV-2 infecta directamente los riñones. (51)

Dada la prevalencia de la expresión de ACE2 en el endotelio vascular, se plantea la hipótesis de que el endotelio está infectado por SARS-CoV-2. (31)

Victor G. Puelles, MD. demostró que el ARN de la enzima convertidora de ACE2, la TMPRSS2 y la catepsina L (CTSL), el ARN de los genes facilitan la Infección y la lesión renal asociada al SARS-CoV-2. (53)

Estudios previos han identificado un mayor riesgo de lesión renal aguda en pacientes con COVID-19. Dentro de esta cohorte, el estado renal clínico se definió en 39 (62 %) pacientes durante el curso de la progresión de la enfermedad. Se detectó ARN del SARS-CoV-2 en los riñones de 23 (72%) de 32 pacientes con LRA. Por el contrario, los pacientes sin LRA mostraron una menor frecuencia de tropismo renal por SARS-CoV-2, y solo se encontró ARN viral en tres (43%) de siete pacientes (54).

Todos estos hallazgos indican que el tropismo renal del SARS-CoV-2 está asociado con la gravedad de la enfermedad y el desarrollo de LRA. Esto sugiere que el SARS-CoV-2 puede apuntar al riñón, lo que señala la importancia de las pruebas urinarias tempranas y la eventual prevención terapéutica de la infección renal. (54)

Se observa un estado hiperinflamatorio en pacientes con COVID-19 grave, a pesar de la aparente ausencia de inflamación tisular fuera de los pulmones. En un estudio de 41 pacientes hospitalizados, los niveles plasmáticos elevados de citocinas proinflamatorias (IL-2, IL-6, IL-7, IL-10, G-CSF, IP-10, MCP-1, MIP-1 α y TNF- α) se asociaron con resultados clínicos adversos, como SDRA, shock, insuficiencia orgánica y muerte. (41)

Aunque se sabe que múltiples patógenos virales inducen este estado hiperinflamatorio, no está claro cómo la infección por SARS-CoV-2 promueve la llamada "tormenta de citocinas". (33,34)

Los podocitos son particularmente vulnerables a los ataques virales y bacterianos, y la lesión de los podocitos induce fácilmente una proteinuria intensa. Basándose en sus hallazgos, se llegó a la conclusión de que los efectos citopáticos del SARS-CoV-2 sobre los podocitos y las células del túbulo recto proximal pueden causar LRA en pacientes con COVID-19. Sin embargo, este fue un análisis de células renales normales, de modo que el mecanismo propuesto de la fisiopatología de la LRA durante el COVID-19 aún necesita ser validado en tejidos de autopsias de pacientes con COVID-19 y experimentos funcionales en animales y células. (36)

Los informes de antecedentes muestran que la LRA es una complicación común de la enfermedad grave por coronavirus 2019 (COVID-19) en pacientes hospitalizados. Los estudios también han observado proteinuria y hematuria microscópica en estos pacientes. Aunque una serie reciente de autopsias de pacientes que murieron con COVID-19 grave

en China encontró necrosis tubular aguda en el riñón, algunos informes de pacientes también han descrito desarrollo de RM. (40)

Purva Sharma et al . evaluaron muestras de riñón biopsiadas de diez pacientes que tenían COVID-19 y características clínicas de LRA, incluida proteinuria con o sin hematuria. El análisis incluyó a diez pacientes que se sometieron a biopsia renal (edad media: 65 años); cinco pacientes eran negros, tres hispanos y dos blancos. Todos los pacientes tenían proteinuria. Ocho pacientes tenían LRA grave que requirió TRR. Todas las muestras de biopsia mostraron grados variables de NTA y un paciente tenía cilindros de mioglobina generalizados asociados. (40)

Un grupo de los que desarrollan COVID-19 tienen clínica y de laboratorio de trombosis, confirmada en múltiples informes de autopsias, con características que se superponen con las microangiopatías trombóticas (MAT). (23,24,25)

Estos informes han aumentado la probabilidad de que la activación del complemento sea un factor clave para la patogénesis de COVID-19. (23, 26)

En una serie de casos de un solo centro de Italia, se observaron niveles aumentados de C5a y sC5b-9 plasmáticos en pacientes con COVID-19 moderado y grave. (27)

Con depósito del complemento en múltiples órganos en pacientes con COVID-19. Por ejemplo, la lesión de los capilares septales en los pulmones de quienes murieron por insuficiencia respiratoria se acompaña de depósitos extensos de C5b-9, C4d y MASP-2 en la microvasculatura. (25)

Los informes han propuesto que la relativa falta de reguladores del complemento en las células tubulares proximales del riñón las hace más susceptibles a la lesión mediada por el complemento. (29,30)

En la autopsia, se evidenció depósito de C5b-9 por inmunohistoquímica a nivel del borde en cepillo apical de las células epiteliales tubulares del riñón, con un depósito mínimo en los glomérulos y capilares. (28)

De hecho, Magro et al. Han observado el depósito endotelial de C5b-9 en pacientes con COVID-19. (25)

Que induce lesiones, y activa el complemento estableciendo un circuito de retroalimentación que perpetúa la inflamación. (32)

En casos graves de COVID-19, se produce una activación fulminante de la coagulación y el consumo de factores de coagulación. (14,15) Un informe de Wuhan, China, indicó que el 71 % de 183 personas que murieron por COVID-19 cumplían los criterios de coagulación intravascular difusa. (14) Los tejidos pulmonares inflamados y las células endoteliales pulmonares pueden provocar la formación de microtrombos y contribuir a la alta incidencia de complicaciones trombóticas, como trombosis venosa profunda, embolia pulmonar y complicaciones arteriales trombóticas (p. ej., isquemia de las extremidades, accidente cerebrovascular isquémico, infarto de miocardio) en pacientes críticamente enfermos. El desarrollo de sepsis viral, definida como una disfunción orgánica potencialmente mortal causada por una respuesta desregulada del huésped a la infección, puede contribuir a la falla multiorgánica. (55)

COMPROMISO HEMODINÁMICO:

Hay una relación bidireccional entre el sistema cardiovascular y circulación renal que contribuye a la LRA, encontrándose disfunción cardíaca con la consecuente disminución de la perfusión renal, probablemente asociado a bajo gasto cardíaco y aumento de congestión venosa en el lecho renal. Como en otras formas de distres respiratorio agudo, el uso de altas presiones positivas al final de la espiración incrementa la presión intratorácica, aumento de presiones de cavidades derechas cardíacas y disminución de la poscarga. Esta disfunción cardíaca derecha y el aumento de presión venosa provoca aumento de las presiones de los compartimentos intersticial y tubular en un riñón que se ha vuelto congestivo lo cual da como resultado disminución de la tasa estimada de filtrado glomerular y a su vez la oxigenación renal. (39)

En un estudio observacional de retrospectivo de Lili Chan y colaboradores, se realizó la revisión de datos de registros de salud electrónicos de pacientes mayores o igual a 18 años

con COVID-19 confirmado por laboratorio, describieron la frecuencia de LRA y requerimiento de diálisis, recuperación de LRA y mortalidad durante su hospitalización. Los resultados de 3993 pacientes hospitalizados con COVID-19, indicaron que la LRA ocurrió en 1835 (46%) pacientes; 347 (19%) de los pacientes con LRA requirieron diálisis. Las proporciones con KDIGO 1, 2 o 3 de LRA fueron 39 %, 19 % y 42 %, respectivamente. Un total de 976 (24%) pacientes ingresaron en cuidados intensivos y 745 (76%) experimentaron LRA. De los 435 pacientes con LRA y estudios de orina, el 84% tenía proteinuria, el 81% tenía hematuria y el 60% tenía leucocituria. Los predictores independientes de LRA grave fueron la ERC, los hombres y el potasio sérico elevado al ingreso. La mortalidad hospitalaria fue del 50 % entre los pacientes con LRA frente al 8 % entre los que no tenían LRA (OR, 9,2; IC del 95 %, 7,5 a 11,3). De los supervivientes con LRA que fueron dados de alta, el 35 % no se había recuperado a la función renal inicial en el momento del alta. Otros 28 de 77 (36%) pacientes que no habían recuperado la función renal al alta lo hicieron en el seguimiento pos hospitalario. Concluyeron que la LRA es común entre los pacientes hospitalizados con COVID-19 y se asocia con una alta mortalidad. De todos los pacientes con LRA , solo el 30% sobrevivió con recuperación de la función renal al momento del alta. (56)

La gravedad de la neumonía se asoció comúnmente con una menor probabilidad de recuperación renal y una menor remisión de la proteinuria o la hematuria (22). La incidencia más alta de LRA (19-90 %) ocurre en el entorno de cuidados intensivos, y la mayoría de los pacientes que requieren TRR también reciben ventilación mecánica. (56)

La LRA es más común en pacientes que requieren ventilación mecánica y soporte vasopresor (43). La reanimación con volumen inadecuado y la hipoperfusión tisular pueden provocar LRA. (57)

RELACIÓN ENTRE DESARROLLO DE SDRA Y LESIÓN RENAL AGUDA :

Los estudios en adultos en pacientes con ARDS han encontrado que el 35% de los pacientes terminan desarrollando LRA. (60)

La LRA es la lesión de órganos extrapulmonares más común en el SDRA a través de mecanismos que incluyen hipoxemia, reducción del gasto cardíaco e inflamación sistémica (58, 59). Además, la lesión pulmonar inducida por LRA puede propagar aún más la gravedad de la enfermedad. (60). La LRA afecta a casi el 50% de los pacientes (62) con infección por COVID – 19.

Sin embargo, entre estos tres factores, la ventilación mecánica parece ser el evento más significativo. La ventilación mecánica conduce a una cascada de eventos en múltiples órganos, incluido el riñón, que finalmente conduce a una LRA que aumenta la mortalidad. Una revisión sistemática y un metanálisis de van Der Akker y su equipo demostraron que la ventilación mecánica en pacientes con SDRA aumenta el riesgo de desarrollar LRA casi 3 veces. (58)

Los estudios también han demostrado que los pacientes con SDRA que desarrollan LRA muestran una mayor mortalidad por todas las causas. (58)

Como se vio en el ensayo ARDSNet, los pacientes con LRA y SDRA tuvieron casi el doble de mortalidad que los observados con SDRA solo 58% entre los sujetos con LRA en comparación con el 28 % sin LRA ($P < 0,001$). (59)

En un estudio de Darmon et al, la mortalidad en pacientes con SDRA y LRA fue del 42,3 %, mientras que en pacientes sin LRA fue del 20 %. (61)

El estudio multinacional AKI-EPI mostró que los pacientes con LRA KDIGO 1 no tenían un mayor riesgo de mortalidad en comparación con los pacientes sin LRA y el riesgo de muerte aumentó significativamente con la LRA en KDIGO 2 y 3. Debido a que el 98 % de los pacientes con LRA KDIGO 1 tuvo una recuperación renal completa, no tuvieron una mortalidad más alta en comparación con los pacientes sin LRA. (62)

LESIÓN GLOMERULAR :

El posible efecto viral directo y/o la lesión de los podocitos inducida por citocinas, junto con una predisposición genética, pueden provocar una glomerulopatía colapsante. ()

El estudio de Mohamed M, fue uno de los primeros informes de CoV-AKI en los EE. UU. y el primero en una población predominantemente negra. (65)

En un estudio de sedimento urinario había hematuria isomórfica significativa en el 19%. Se observó un grado moderado de proteinuria en el 54% de la cohorte. Sin embargo, la proteinuria en rango nefrótico de novo fue rara y solo estuvo presente en siete pacientes (4%), que incluyeron tres casos de glomerulopatía colapsante. Informes recientes sugieren un vínculo patogénico entre COVID-19 y su desarrollo en pacientes negros con polimorfismo APOL1. Por lo tanto, es plausible que parte de la evidencia de proteinuria observada en esa cohorte pueda haber surgido de una lesión glomerular. (65)

Más recientemente, un informe de autopsia de 26 pacientes que fallecieron con COVID-19, que incluía nueve pacientes con LRA, reveló evidencia histopatológica de NTA en todos los casos. (66)

Además de identificar una nucleoproteína del SARS-CoV-2 mediante inmunofluorescencia y visualizar partículas virales mediante microscopía electrónica en podocitos y células epiteliales tubulares (66). Sabiendo que el SARS-CoV-2 ingresa a la célula a través de ACE2 (50-55) y que ACE2 se expresa abundantemente en el epitelio tubular y, en menor grado, en los podocitos (50), se podría sospechar que la interrupción de la integridad tubular o la membrana basal glomerular podría provocar la entrada viral directa a los túbulos o quizás a los podocitos, y puede contribuir al fenotipo de LRA observado. (Cov-AKI). Sin embargo, no se ha probado que las partículas visualizadas por microscopía electrónica en el informe fueran de origen viral. (66)

No obstante, dado el elevado volumen de pacientes hospitalizados por COVID-19 no descarta la posibilidad de que, en algunos casos, la coexistencia de LRA y COVID-19 fuera

coincidente, y que la LRA fuera resultado de una relación no relacionada entre los casos de LRA de novo.

Los pacientes infectados por SARS-CoV-2 desarrollaron diversas enfermedades glomerulares y tubulares. El trastorno glomerular más frecuente demostrado (68) fue la podocitopatía, de 17 pacientes infectados por SARS-CoV2, cinco pacientes desarrollaron glomerulopatía colapsante y un paciente con enfermedad de cambios mínimos ; todos ocurrieron en pacientes de raza negra (incluidos cuatro con genotipo de alto riesgo APOL1 documentado) y se presentaron con síndrome nefrótico o proteinuria en rango nefrótico y LRA con NTA asociado. (69)

Christopher P. Larsen describió el primer informe de biopsia renal que describe los hallazgos de la biopsia renal en tejido renal post mortem de 6 pacientes que murieron de COVID-19 mostró lesión tubular aguda sin anomalías glomerulares. Presencia de S3 El antígeno NP del SARS-CoV-2 se describió en los túbulos renales mediante análisis inmunohistoquímico en este informe cuando el tejido renal se hizo reaccionar con un anticuerpo monoclonal de conejo dirigido contra la nucleoproteína SARS-CoV-2 que demostró la presencia de glomerulopatía colapsante. La lesión tubular aguda suele estar presente en la biopsia en asociación con la glomerulopatía colapsante y, por lo tanto, no necesariamente está provocada por una infección viral directa del riñón o una tormenta de citoquinas. Los hallazgos de la biopsia plantean la pregunta de si los pacientes afroamericanos que contraen COVID-19 tienen o no un mayor riesgo de desarrollar enfermedad renal relacionada con APOL1. (67)

Yonatan Peleg de una serie de biopsias reveló la diversidad de patología renal en pacientes infectados por SARS-CoV-2. Los hallazgos resaltan el potencial de la infección viral para influir en las respuestas inmunitarias innatas o adaptativas que, a su vez, desencadenan nuevas enfermedades glomerulares (como podocitopatías y nefritis anti-GBM) o exacerban enfermedades autoinmunes o aloinmunes preexistentes (como nefritis lúpica, glomerulopatía membranosa). NTA y rechazo del aloinjerto. La NTA es común y probablemente multifactorial. (68)

Podemos concluir según los hallazgos de Huijuan Wu que presentó a seis pacientes negros con COVID-19 y dos alelos de riesgo APOL1 que presentaron un rápido empeoramiento de

la función renal y proteinuria, con biopsias renales que mostraron glomerulopatía colapsante sin evidencia de infección viral del parénquima renal. Debido a que la glomerulopatía colapsante a menudo puede resultar en daño renal irreversible y ERC. Se necesitan más estudios tanto de la biopsia como de la autopsia para investigar completamente los cambios morfológicos renales en pacientes con COVID-19 en todo el mundo y descubrir mecanismos potenciales con implicaciones para el tratamiento. (70)

RABDOMIOLISIS:

Los resultados de la rabdomiólisis varían ampliamente según el contexto clínico. El riesgo de TRR o mortalidad hospitalaria en pacientes con rabdomiólisis puede estimarse utilizando variables demográficas, clínicas y de laboratorio comúnmente disponibles al ingreso. (41)

La rabdomiólisis varía en gravedad desde hiperckemia asintomática (elevaciones en los niveles de creatinin fosfoquinasa (CPK) mayor a 180 UI/L) hasta el desarrollo de lesión renal aguda (CK mayor a 5000 UI/L), que requiere TRR. (12)

Hay varias hipótesis posibles que explican la patogenia de la rabdomiólisis inducida por el virus.

- En primer lugar, la invasión viral directa puede provocar rabdomiólisis (35)
- En segundo lugar, una respuesta inmune importante a los virus que resulta en un estado hiperinflamatorio por liberación de citocinas y daña los tejidos musculares.
- En tercer lugar, las toxinas virales circulantes pueden destruir directamente las membranas de las células musculares. (35)

La rabdomiólisis finge también como un potencial nefrotóxico no farmacológico en SARS-CoV-2 mediante la precipitación de mioglobina y la liberación de radicales libres. (42)

Sin embargo, aún no se ha estudiado el mecanismo de la rabdomiólisis inducida por COVID-19. Se propuso que la respuesta inmune excesiva y la tormenta de citocinas que a menudo se observan en pacientes con COVID-19 contribuyen al menos en parte a la rabdomiólisis. Se evidencia igual su variada patogénesis para producir:

1. Daño tubular agudo por isquemia o toxicidad (nefrotoxicidad)
2. LRA inducida por sepsis
3. Infección viral directa / GMN colapsante
4. Micro/macro trombosis
5. Rabdomiolisis
6. Contracción de volumen extracelular
7. Síndrome cardiorenal/Congestión venosa

En otro estudio de cohorte retrospectivo de un solo centro de 1014 pacientes hospitalizados con COVID-19 confirmado en el Hospital Huoshenshan en Wuhan, China, la incidencia global de hiperCKemia y desarrollo de RM fue del 2,2%. En comparación con los pacientes sin RM, aquellos con RM tendían a tener un mayor riesgo de deterioro de la función renal. Los pacientes con RM también constituyeron un mayor porcentaje de pacientes ingresados en UCI (90,9% vs 5,3%, $P < 0,001$) y un mayor porcentaje de pacientes que ameritaron apoyo de ventilación mecánica (86,4% vs 2,7% $P < 0,001$). Además, los pacientes con RM cursaron con LRA. Los pacientes con RM también tenían un mayor riesgo de muerte intrahospitalaria ($P < 0,001$). El análisis del modelo de regresión de riesgos proporcionales de Cox confirmó que los indicadores de RM, incluidos los niveles máximos de creatinina quinasa > 1000 UI / L (HR $1/4$ 6,46, IC del 95%: 3,02-13,86) y las concentraciones máximas de mioglobina sérica > 1000 ng / ml (HR $1/4$ 4 9,85; IC del 95%: 5,04-19,28), fueron factores de riesgo independientes de muerte intrahospitalaria. (39)

En el análisis retrospectivo realizado por Hua Sun de los 26 pacientes con diagnóstico de COVID-19, en 3 casos se encontraron cilindros pigmentados con niveles elevados de CK, que se asociaron con rabdomiolisis (71). Potencialmente, la rabdomiólisis relacionada con el fármaco o la hiperventilación contribuyó, a su desarrollo, aunque también es posible un efecto viral directo en el músculo. (40)

La rabdomiólisis puede ser una presentación inicial de COVID-19 o puede ocurrir en cualquier momento durante el curso de la enfermedad, se documentó, el primer caso de un anciano en Wuhan, China, que desarrolló rabdomiólisis y luego fue diagnosticado con COVID-19. (72)

Su análisis de sangre fue notable por la marcada elevación de CK a 13 581 unidades por litro (U/L). La lactato deshidrogenasa (LDH) fue de 364 U/L (rango normal: 120-250 U/L). Su creatinina era de 1,16 mg/dl, que no aumentó desde su basal. Su análisis de orina mostró presencia de sangre en tira reactiva de orina con glóbulos rojos ausentes en sedimento urinario, curso con LRA el día 7 desde su hospitalización con elevación de creatinina a 1,38 mg/dl.(72)

De modo que La RM podría ser un factor de riesgo en los pacientes con COVID-19. La detección temprana y la intervención eficaz de la RM pueden ayudar a reducir su mortalidad (39).

JUSTIFICACIÓN

La enfermedad por COVID-19 ha llegado a ser un problema de Salud Pública y emergencia sanitaria que ha puesto a prueba a muchos sistemas de salud alrededor del mundo.

El daño viral directo, la inflamación descontrolada, activación de la coagulación y cascadas del complemento están involucradas en la patogénesis. Pacientes con COVID-19 han mostrado daño renal agudo, proteinuria leve, hematuria o inclusive elevaciones silentes de la creatinina posiblemente como consecuencia del tropismo del virus y la falla multiorgánica; este daño puede incrementar hasta 5 veces mas la mortalidad a diferencia de quienes no la desarrollan. Avances en la prevención y manejo requieren de más investigación clínica y básica. Intervenciones tempranas podrían marcar la diferencia entre vida y muerte, conocer los factores predisponentes para el desarrollo de lesión renal aguda permitirá anticiparnos a la corrección de aquellos potencialmente modificables con las primeras intervenciones de soporte y/o terapéuticas dirigidas y así disminuir la las complicaciones del virus.

PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

Los resultados de la rabdomiólisis inducida por la infección por COVID-19 varía ampliamente según el contexto clínico, que va desde una hiperckemia asintomática hasta el desarrollo de lesión renal aguda por CK > 5000 UI/L que requiere posteriormente inicio de TRR en su mayoría por falta de detección temprana por falta de sospecha clínica.

El riesgo de RM puede estimarse utilizando variables clínicas y de laboratorio comúnmente disponibles al ingreso, en nuestro Centro médico, con la posibilidad de realizar monitoreo desde ingreso a UCI con el objetivo de disminuir el riesgo de desarrollo de LRA, ya que la concomitancia de ambos durante la hospitalización en UCI es de 3 al 20%, siendo un factor de riesgo muerte intrahospitalaria.

Aunque no se demostrado el mecanismo de la RM inducida por COVID-19 en su totalidad, se conoce que puede ocurrir en cualquier momento durante el curso de la enfermedad por SARS-CoV-2, como se demostro por estudios pos mortem en pacientes infectados en UCI la presencia de toxinas virales circulantes que pueden destruir directamente las membranas de las células musculares y la liberación de mioglobina contribuir a la lesión tubular, y desarrollo de LRA y sin falta de tratamieto inicial evolucionar a NTA y posterior requerimirnto de TRR a corto plazo. Como se demostro la incidencia de LRA dentro de las primeras 24 horas posteriores a la intubación es hasta 50% por SDRA con un pico a los 5 a 9 días, que en un 30 – 40%, que evoluciona hacia el mayor deterioro hemodinámico con mayor requerimirnto de vasopresores, persistencia de apoyo de VM falla mutiorgánica y apoyo de terapias extracorporeas y en este caso de TRR por deterioro de función renal.

En conclusión en base a este estudio se quiere conocer si la hiperCKemia es un factor de riesgo para desarrollo de lesión renal aguda en pacientes hospitalizados ya que puede evolucionar a desarrollo de Rabdomiólisis que cconllea a mayor mortalidad y peores desenlaces.

HIPÓTESIS

Los pacientes con infección por SARS-CoV-2 con Lesión Renal Aguda presentan hiperCKemia (CPK > 500 U/L) a diferencia de los que no la presentan.

OBJETIVO GENERAL

Conocer si la hiperCKemia es un factor predisponente para el desarrollo de lesión renal aguda en los pacientes hospitalizados con diagnóstico de COVID-19 en el "Centro Médico Nacional "20 de Noviembre"

OBJETIVOS ESPECIFICOS

- Conocer la prevalencia de LRA en pacientes hospitalizados con diagnóstico de COVID-19 y desarrollo de hiperCKemia.
- Conocer el desenlace (muerte o egreso) de los pacientes hospitalizados con diagnóstico de COVID-19 que elevaron CPK.
- Determinar asociaciones de las características bioquímicas basales de importancia (CPK, proteínas de fase aguda, biomarcadores de función renal) con el desarrollo de Lesión Renal Aguda.
- Determinar la asociación de la severidad de HiperCKemia con el grado de Lesión Renal Aguda.

MATERIAL Y MÉTODOS

Estudio retrospectivo, observacional, analítico, transversal comprendido entre 1 de Marzo – 30 de septiembre 2020 que incluye 128 pacientes con lesión renal aguda e hiperCKemia hospitalizados en piso de Medicina Interna de CMN 20 de Noviembre ISSSTE. De expedientes electrónicos se obtuvieron características demográficas, paraclínicas y desenlaces de los pacientes a 10 días. Se tomaron como criterio de lesión renal aguda los definidos por las guías KDIGO 2012 durante su estancia hospitalaria independiente del desarrollo de esta, es decir, ya sea a su ingreso o durante su internamiento; siempre y cuando haya tenido 48 horas de diferencia entre un estudio y otro y no más allá de 7 días.

Para el análisis estadístico se inicio con la prueba de Shpiro Wilk con el fin de determinar el tipo de distribución de las variables cuntitativas, ya sea normal o no normal. Aquellas variables con distribución normal se presentan como media (desviación estándar) y se compararon mediante la prueba t de Student, las variables con distribución no normal se presentan como mediana (rango intercuartilar) comparándolas entre grupos mediante la prueba de U de Mann Whitney.

Las variables cualitativas se presentan como frecuencia (procentaje) comparándolas entre grupos mediante la prueba de χ^2 o exacta de Fisher según corresponda.

Aquellas variables con diferencia significativa en el análisis bivariado se incluyeron como variables independientes en un modelo de regresión logística binaria utilizando como variable dependiente el desenlace (mortalidad).

Se utilizo el Graphpad Prism 9.0.2 para análisis estadístico.

El presente estudio respeto en su diseño y realización, las normas institucionales, nacionales e internacionales que rigen la investigación en seres humanos. Incluyendo la Norma que establece las disposiciones para la investigación en salud en el Instituto, la Ley General de Salud y la Declaración de Helsinki.

Se mantuvo en todo momento la confidencialidad de los sujetos de estudio, al no identificar el nombre o manejo de datos personales que comprometieran la integridad de los sujetos que se incluían. Además, el presente trabajo fue sometido a la consideración del comité local de investigación y ética de la investigación en salud con aprobación de este.

RESULTADOS

Paciente ingresado con diagnóstico de infección enfermedad por SARS-COV-2
entre el 01 de Marzo al 30 de Septiembre de 2020
N = 378 (100%)

Pacientes Incluidos al final del análisis
N=78 (47.58%)
Cursaban con lesión renal aguda

N = 17 (21.79%)
Cursaban con lesión renal aguda mas
hiperCKemia CPK > 500 UI/L

Excluidos:
N = 248
(65.50%)
No cursaban
con lesión
renal aguda.

N = 61 (78.1%)
Cursaban con lesión renal aguda sin hiperCKemia
CPK < 500 UI/L

Figura 2. Flujograma de estudio

Se incluyeron un total de 78 pacientes con 17 (21.79%) de ellos presentando CPK>500 UI/L.

Las características generales se presentan en la Tabla 2 .

Tabla 2 . Características generales				
		LRA + CPK >=500UI/L		p valor
		No (n=61)	Si (n=17)	
Edad (años)		60 (14)	61 (15)	0.85
Género, n(%)	Masculino	45 (73.8)	14 (82.4)	0.54
	Femenino	16 (26.2)	3 (17.6)	
Comorbilidades				
Diabetes Mellitus Tipo 2, n(%)		23 (37.7)	8 (47.1)	0.48
Hipertensión Arterial Sistémica, n(%)		27 (44.3)	6 (35.3)	0.5
Enfermedad Renal Crónica, n(%)		8 (13.1)	1 (5.9)	0.67
Índice de Masa Corporal (Kg/m2)		27.68 (23.53-29.39)	27.73 (26.56-28.95)	0.44
Ventilación Mecánica Invasiva, n(%)		25 (41.0)*	15 (88.2)*	0.001
Proteínas de la fase aguda				
Fibrinogeno (mg/dL)		545.5 (163.5)	570.1 (138.9)	0.59
Interleucina 6 (ng/mL)		67.0 (49.0-113.0)	131.0 (58.0-237.0)	0.3
Ferritina (ng/mL)		1089 (447-1500)	1270 (792-2285)	0.17
Velocidad de Sedimentación Globular (mm/h)		35 (30-46)	45 (25-48)	0.4
Hemograma				
Hemoglobina (g/dL)		14.5 (12.8-15.2)	14.7 (13.5-15.0)	0.72
Plaquetas (10³/mL)		230 (92)	190 (70)	0.1
Leucocitos (/mL)		9655 (7045-13850)	7910 (6020-11730)	0.16
Neutrófilos (/mL)		6720 (4930-10610)	6270 (4510-9860)	0.64
Grado de lesión renal aguda				
Grado de LRA, n(%)	KDIGO 1	23 (37.7)*	2 (11.8)*	0.03
	KDIGO 2	19 (31.1)*	6 (35.3)*	
	KDIGO 3	19 (31.1)*	9 (52.9)*	
Creatinina basal (mg/dL)		0.88 (0.70-1.00)	0.90 (0.80-1.10)	0.27
Creatinina al egreso (mg/dL)		0.89 (0.70-1.40)*	2.43 (0.90-4.82)*	0.007
Nitrógeno Ureico en Sangre (mg/dL)		20.00 (16.00-28.00)	22.00 (15.00-36.00)	0.68
Sodio (mEq/L)		138 (134-140)	139 (136-142)	0.33
Potasio (mEq/L)		4.30 (3.80-4.80)	4.20 (3.76-4.44)	0.59
Cloro (mEq/L)		102 (5)	105 (6)	0.08
Fosforo (mg/dL)		3.40 (2.70-5.00)	3.05 (2.90-3.75)	0.54
Mortalidad, n(%)		30 (49.2)*	15 (88.2)*	0.004
*: diferencia significativa entre grupos (p<0.05)				

El modelo de regresión logística binaria se presentan en la Tabla 3 .

Tabla 3 . Regresión logística binaria						
	B	Error estándar	p	OR	IC 9%	
					Inferior	Superior
Ventilación Mecánica Invasiva	2.920	0.710	0.000	18.536	4.609	74.546
CPK >=500UI/L	1.014	1.021	0.321	2.755	0.372	20.395
Grado de LRA, n(%)			0.447			
Grado de LRA, n(%) (1)	0.988	0.780	0.205	2.687	0.582	12.404
Grado de LRA, n(%) (2)	0.528	0.797	0.508	1.695	0.355	8.084
Constante	-1.617	0.540	0.003	0.199		
Prueba de Hosmer Lemeshow p>0.05, IC 95%: Intervalo de confianza al 95%, PR: Odds ratio						

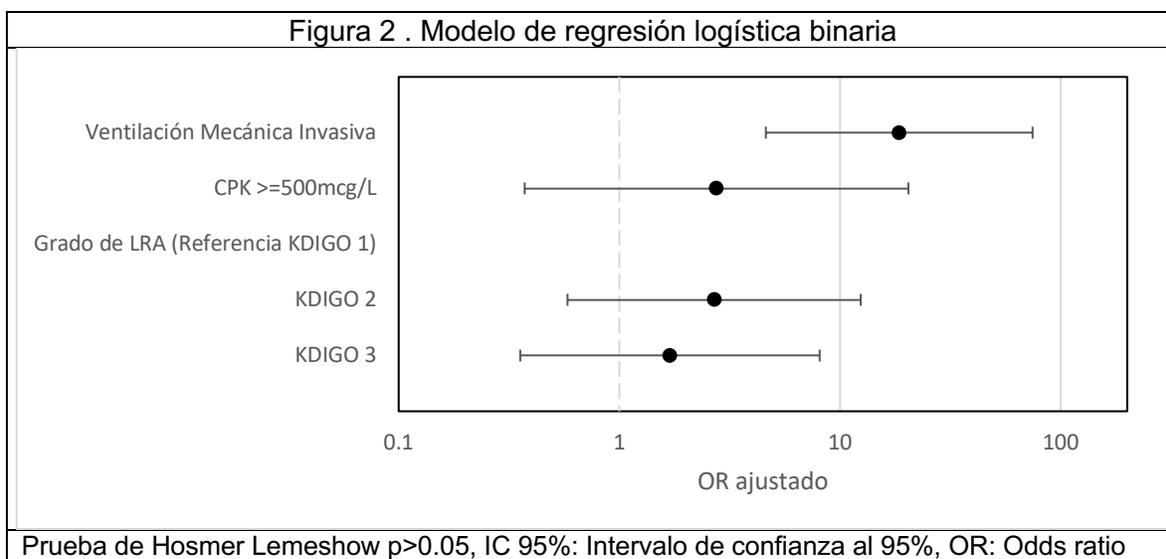


Figura 2. Relación de ventilación mecánica invasiva para mortalidad en la muestra de pacientes.

DISCUSIÓN

Se examinó la asociación de hiperCKemia (CPK > 500 UI/L) como predictor de Lesión Renal Aguda en pacientes con infección por SARS-COV-2 en Centro Médico Nacional ISSSTE “20 de Noviembre”.

El género masculino fue el que tuvo mas prevalencia de LRA + CPK \geq 500UI/L en 84.2%

De los 17 pacientes que desarrollaron lesión renal aguda e hiperCKemia la mediana de edad fue de 61 años (Rango intercuantilar de 25 a 88 años). Las comorbilidades mas prevalentes fueron diabetes mellitus tipo 2 (47.1%) e hipertensión arterial sistémica (35.9%). El índice de masa fue de 27.73 kg/m² (26.56-28.95). Con una diferencia estadísticamente no significativa.

Los grados de lesión renal aguda en los pacientes con hiperCKemia se distribuyeron en relación a su severidad siendo mayor para estadio KDIGO 3 (52.9%) con $p = 0.03$ y en pacientes sin hiperCKemia fue similar para KDIGO 1 y KDIGO 2. (11%)

La creatinina al egreso hospitalario en el grupo de los pacientes con elevación de CPK fue 2.43 (RIQ 0.90-4.82), el doble de su cretinina basal de ingreso mientras que en los pacientes sin elevación de CPK la mediana fue 0.89 (RIQ 0.70-1.40) sin diferencia estadísticamente significativa ($P= 0.007$).

En conclusión se observó que los pacientes con lesión renal aguda más elevación de CPK $>$ 500UI/L mostraron mayor requerimiento de ventilación mecánica invasiva (88.2%), desarrollo de LRA KDIGO 3 (52.9%) y mayor mortalidad (88.2%), asi como mayores niveles de creatinina al egreso (2.43 (RIQ 0.90-4.82).

El grado de severidad de lesión renal aguda no se asocio a la elevación de CPK , sin embargo fue similar en los dos grupos de pacientes.

La presencia de ventilación mecánica invasiva se mantuvo como factor de riesgo independiente para mortalidad en la muestra de pacientes. Los niveles de CPK y de lesión

renal aguda perdieron significancia al ajustar por variables con diferencia significativa previa.

En el presente trabajo de investigación, no se demostró asociación entre el desarrollo de lesión renal aguda y la presencia de hiperckemia.

BIBLIOGRAFÍA

1. (Hasan K. Siddiqi, MD, MSCR, and Mandeep R. Mehra, MD, MSc. COVID-19 illness in native and immunosuppressed states: A clinical–therapeutic staging proposal. 2020; 39 (5): 405-407.
2. Muner M.B. Mohamed. Acute Kidney Injury Associated with Coronavirus Disease 2019 in Urban New Orleans. *Kidney360*. 2020; 7 (1): 614 – 622.
3. Jamie S. Hirsch, et al. Acute kidney injury in patients hospitalized with COVID-19. *Kidney International*. 2020; 98, 209–218.
4. W. Guan. Clinical Characteristics of Coronavirus Disease 2019. *Jurnal Penelitian Perawat Profesional*, 2019; 3 (2): 1708-1717.
5. Xiaobo Yang. Clinical course and outcomes of critically ill patients with SARS-CoV-2 pneumonia in Wuhan, China: a single-centered, retrospective, observational study. *The Lancet Respiratory Medicine*. 2020; 5 (8): 475-481.
6. Yichun Cheng. Kidney disease is associated with in-hospital death of patients with COVID-19. *Kidney International*. 2020; 5 (97): 829-838.
7. KWOK HONG CHU. Acute renal impairment in coronavirus-associated severe acute respiratory syndrome. *Kidney International*. 2020: 67 (2005): 698–705.
8. Yang X, Yu Y, Xu J, Shu H, Xia J, Liu H, et al. Clinical course and outcomes of critically ill patients with SARS-CoV-2 pneumonia in Wuhan, China: a single-centered, retrospective, observational study. *Lancet Respir Med*. 2020.

9. Chaolin Huang. Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan China. *Lancet* 2020; 395: 497–506.
10. Chen N, Zhou M, Dong X, Qu J, Gong F, Han Y, et al. Epidemiological and clinical characteristics of 99 cases of 2019 novel coronavirus pneumonia in Wuhan, China: a descriptive study. *Lancet*. 2020 Feb; 395(10223):507–13.
11. Ruan Q, Yang K, Wang W, Jiang L, Song J. Clinical predictors of mortality due to COV- ID-19 based on an analysis of data of 150 patients from Wuhan, China. *Intensive Care Med*. 2020.
12. Toshio Hirano. COVID-19: A New Virus, but a Familiar Receptor and Cytokine Release Syndrome. *Immunity*. 2020. 52 (5): 731-733.
13. Vabret N, et al. Immunology of COVID-19: Current State of the Science. *Immunity*. 2020;52(6):910–941.
14. Angus DC, et al. The REMAP-CAP (Randomized Embedded Multifactorial Adaptive Platform for Community-acquired Pneumonia) Study. Rationale and Design. *Ann Am Thorac Soc*. 2020;17(7):879–891.
15. 16. Coronaviridae Study Group of the International Committee on Taxonomy of Viruses. The species Severe acute respiratory syndrome related coronavirus: classifying 2019-nCoV and naming it SARS-CoV-2. *Nat Microbiol*. 2020;5(4):536–544.
16. 17. Henrickson SE. Learning from our immunological history: What can SARS-CoV teach us about SARS-CoV-2. *Sci Immunol*. 2020;5(46):86-88.
17. Guan WJ, et al. Clinical characteristics of coronavirus disease 2019 in China. *N Engl J Med*. 2020;382(18):1708–1720.

18. Wang D, et al. Clinical characteristics of 138 hospitalized patients with 2019 novel coronavirus-infected pneumonia in Wuhan, China. *JAMA*. 2020;323(11): 1061–1069.
19. Phua J, et al. Intensive care management of coronavirus disease 2019 (COVID-19): challenges and recommendations. *Lancet Respir Med*. 2020;8(5):506–517.
20. Xu X, et al. Effective treatment of severe COVID-19 patients with tocilizumab. *Proc Natl Acad Sci USA*. 2020;117(20):10970–10975.
21. Mehta P, et al. COVID-19: consider cytokine storm syndromes and immunosuppression. *Lancet*. 2020;395(10229):1033–1034.
22. Pedersen SF, Ho YC. SARS-CoV-2: a storm is raging. *J Clin Invest*. 2020;130(5):2202–2205.
23. Zhang Y, et al. Coagulopathy and antiphospholipid antibodies in patients with Covid-19. *N Engl J Med*. 2020;382(17):38.
24. 25. Magro C, et al. Complement associated microvascular injury and thrombosis in the pathogenesis of severe COVID-19 infection: A report of five cases. *Transl Res*. 2020;220:1–13.
25. 26. Di Mascio D, et al. Outcome of Coronavirus spectrum infections (SARS, MERS, COVID 1 -19) during pregnancy: a systematic review and meta-analysis. *Am J Obstet Gynecol MFM*. 2020;2(2):100107.

26. Risitano AM, et al. Complement as a target in COVID-19. *Nat Rev Immunol*. 2020;20(6):343–344.
27. Cugno M, et al. Complement activation in patients with COVID-19: A novel therapeutic target. *J Allergy Clin Immunol*. 2020;146(1):215–217.
28. Diao B, et al. Human kidney is a target for novel severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 (SARS-CoV-2) infection. *medRxiv*. 2020.
29. Tang S, Sheerin NS, Zhou W, Brown Z, Sacks SH. Apical proteins stimulate complement synthesis by cultured human proximal tubular epithelial cells. *J Am Soc Nephrol*. 1999;10(1):69–76.
30. Ichida S, Yuzawa Y, Okada H, Yoshioka K, Matsuo S. Localization of the complement regulatory proteins in the normal human kidney. *Kidney Int*. 1994;46(1):89–96.
31. Bryce C, et al. Pathophysiology of SARS-CoV-2: targeting of endothelial cells renders a complex disease with thrombotic microangiopathy and aberrant immune response. The Mount Sinai COVID-19 autopsy experience. *medRxiv*. 2020.
32. 33. Gavriilaki E, Brodsky RA. Severe COVID-19 infection and thrombotic microangiopathy: success does not come easily. *Br J Haematol*. 2020;189(6):227–230.
33. 34. Huang C, et al. Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China. *Lancet*. 2020;395(10223):497–506.
34. 35. Pinto AK, et al. Deficient IFN signaling by myeloid cells leads to MAVS-dependent virus-induced sepsis. *PLoS Pathog*. 2014;10(4):e1004086.

35. . MarioF Fadila. Rhabdomyolysis secondary to influenza a infection: A case report and review of the literature. *North American Journal of Medical Sciences*. 2015; 3 (7): 122)
36. Angiotensin-converting enzyme 2 (ACE2) as a SARS-CoV-2 receptor: molecular mechanisms and potential therapeutic target. *Intensive Care Medicine*. 2020; 4 (46): 586-590.
37. Muner M.B. Mohamed. Acute Kidney Injury Associated with Coronavirus Disease 2019 in Urban New Orleans. *Kidney360*. 2020; 7 (1): 614-622.
38. Hamid Rabb. Kidney diseases in the time of COVID-19: major challenges to patient care. *Journal of Clinical Investigation*. 2020; 6 (130): 2749-2751.
39. Yan Geng. Rhabdomyolysis is Associated with In-Hospital Mortality in Patients With COVID-19. 2020.
40. Purva Sharma. COVID-19–Associated Kidney Injury: A Case Series of Kidney Biopsy Findings. *Journal of the American Society of Nephrology*. 2020; 9 (30): 1948-1958.
41. Toshio Hirano. COVID-19: A New Virus, but a Familiar Receptor and Cytokine Release Syndrome. *Immunity*. 2020. 52 (5): 731-733.
42. 42. Kant, S., Menez, S., Hanouneh, M., Fine, D., Crews, D., Brennan, D., Sperati, C. and Jaar, B., 2020. The COVID-19 nephrology compendium: AKI, CKD, ESKD and transplantation. *BMC. Nephrology*, 21.

43. Chan L, Chaudhary K, Saha A, Chauhan K, Vaid A, Baweja M, et al. Acute Kidney Injury in Hospitalized Patients with COVID-19. *JASN* 2020, 4-6 (S526).
44. A. Sedhain MD, 2021 pos-050 acute kidney injury among hospitalized patients with covid-19: a single center study from Nepal, 3 (23)
45. Huang C, Wang Y, Li X, et al. Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China. *Lancet*. 2020;395: 497–506.
46. Cummings M, Baldwin M, Abrams D, Jacobson S, Meyer B, Balough E et al. Epidemiology, clinical course, and outcomes of critically ill adults with COVID-19 in New York City: a prospective cohort study. *The Lancet*. 2020;395(10239):1763-1770.
47. Cheng Y, Luo R, Wang K, Zhang M, Wang Z, Dong L et al. Kidney disease is associated with in-hospital death of patients with COVID-19. *Kidney International*. 2020;97(5):829-838.
48. Janice Oh H, Ken-En Gan S, Bertolotti A, Tan Y. Understanding the T cell immune response in SARS coronavirus infection. *Emerging Microbes & Infections*. 2012;1(1):1-6.
49. Jafarzadeh A, Nemati M, Jafarzadeh S. The important role played by chemokines influence the clinical outcome of *Helicobacter pylori* infection. *Life Sciences*. 2019;231:116688.
50. Ferrando-Martínez S, Franco J, Hernandez A, Ordoñez A, Gutierrez E, Abad A et al. Thymopoiesis in elderly human is associated with systemic inflammatory status. *AGE*. 2009;31(2):87-97.
51. Rashed Noor, 2021. A comparative review of pathogenesis and host innate immunity evasion strategies among the severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 (SARS-CoV-2), *Archives of Microbiology*, 5, 203 (1943-1951)
52. Minghao Ye, 2006, Glomerular Localization and Expression of Angiotensin-Converting Enzyme 2 and Angiotensin-Converting Enzyme: Implications for

- Albuminuria in Diabetes, *Journal of the American Society of Nephrology*, 11, 17 (3067-3075)
53. Victor G. Puelles, 2020, Multiorgan and Renal Tropism of SARS-CoV-2, *New England Journal of Medicine*, 6 (383): 590-592.
 54. Xiu-wu Pan, 2020, Identification of a potential mechanism of acute kidney injury during the COVID-19 outbreak: a study based on single-cell transcriptome analysis, *Intensive Care Medicine*, 6, (46): 1114-1116
 55. W. Joost Wiersinga, 2020, Pathophysiology, Transmission, Diagnosis, and Treatment of Coronavirus Disease 2019 (COVID-19), *JAMA*, 8 (324): 782
 56. Lili Chan, AKI in Hospitalized Patients with COVID-19, *JSAN*, 2020, 31.
 57. Christina Creel-Bulos, 2020, Acute Cor Pulmonale in Critically Ill Patients with Covid-19, *New England Journal of Medicine*, 21 (382): e 70
 58. Vandan D. Upadhyaya, 2020, Management of Acute Kidney Injury in the Setting of Acute Respiratory Distress Syndrome: Review Focusing on Ventilation and Fluid Management Strategies, 1 (12): 1-5
 59. Liu KD, Glidden DV, Eisner MD, Parsons PE, Ware LB, Wheeler A, Korpak A, et al. Predictive and patho- genetic value of plasma biomarkers for acute kidney in- jury in patients with acute lung injury. *Crit Care Med*. 2007;35(12):2755-2761.
 60. Villacres SM, Medar SS, Aydin SI. Acute kidney injury in children with acute respiratory failure. *Clin Pediatr (Phila)*. 2018;57(11):1340-1348.
 61. Darmon M, Clec'h C, Adrie C, Argaud L, Allaouchiche B, Azoulay E, Bouadma L, et al. Acute respiratory distress syndrome and risk of AKI among critically ill patients. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2014;9(8):1347-1353.
 62. Anupol Panitchote, 2019, Factors associated with acute kidney injury in acute respiratory distress syndrome, *Annals of Intensive Care*, 1 (9): 74
 63. Hoste EA, Bagshaw SM, Bellomo R, et al. Epidemiology of acute kidney injury in critically ill patients: the multinational AKI-EPI study. *Intensive, Care Med*. 2015;41(8):1411–23.

64. Batlle D, Soler M, Sparks M, Hiremath S, South A, Welling P et al. Acute Kidney Injury in COVID-19: Emerging Evidence of a Distinct Pathophysiology. *Journal of the American Society of Nephrology*. 2020;31(7):1380-1383.
65. Mohamed MM, Lukitsch I, Torres-Ortiz AE, Walker JB, Varghese V, Hernandez-Arroyo CF, et al. 2020, Acute Kidney Injury Associated with Coronavirus Disease 2019 in Urban New Orleans. *Kidney360*. 7 (1): 614-622
66. Hua Su, 2020, Renal histopathological analysis of 26 postmortem findings of patients with COVID-19 in China, *Kidney International*, 1, 98 (219-227)
67. Christopher P. Larsen, 2020, Collapsing Glomerulopathy in a Patient With COVID-19, *Kidney International Reports*, 6 (5): 935-939
68. Yonatan Peleg, 2020, Acute Kidney Injury Due to Collapsing Glomerulopathy Following COVID-19 Infection, *Kidney International Reports*, 6 (5): 940-945
69. Samih H. Nasr, 2021, Kidney Biopsy Findings in Patients With COVID-19, Kidney Injury, and Proteinuria, *American Journal of Kidney Diseases*, 3 (77): 465-468
70. Huijuan Wu, 2020, AKI and Collapsing Glomerulopathy Associated with COVID-19 and APOL1 High-Risk Genotype, 8 (31): 1688-1695
71. Hua Su, 2020, Renal histopathological analysis of 26 postmortem findings of patients with COVID-19 in China, *Kidney International*, 1 (98): 218-229.
72. Kulachanya Suwanwongse, 2020, Rhabdomyolysis as a Presentation of 2019 Novel Coronavirus Disease, *Cureus*, 12(4): e7561.

ANEXOS



Dr. José Horacio Cano Cervantes
Investigador Responsable
Servicio de Nefrología del Trasplante

Presente.

En seguimiento a su solicitud de evaluación del protocolo de investigación titulado "**HiperCKemia como predictor de Lesión Renal Aguda en pacientes con diagnóstico de COVID-19 en el "Centro Médico Nacional 20 de Noviembre"**," del cual usted funge como investigador responsable - principal, le informamos que después de ser evaluado por los Comités de Investigación, de Ética en Investigación y Bioseguridad del "**Centro Médico Nacional "20 de Noviembre"**", los cuales están debidamente registrados ante la Comisión Federal para la Protección Contra Riesgos Sanitarios (COFEPRIS); **aprobaron** y dictaminaron **precedente** su realización, con Número de Folio Interno de esta Coordinación **11-189.2021**.

No omito mencionar, que de acuerdo a la instrucción de la **Dirección Normativa de Salud** por medio del oficio **No. DNS/085/2020**, en el cual a la letra menciona que "*todo protocolo que involucran tema COVID19, una vez aprobado por los comités locales sin excepción deberá contar con la ratificación de los Comités Nacionales*", por lo anterior, su protocolo ha sido enviado a ratificación por los Comités Institucionales que depende de la Dirección Normativa de Salud.

A partir de este momento **será responsabilidad del Investigador Principal**, realizar a satisfacción los objetivos del proyecto aprobado, así como *dar cumplimiento y apego a las Buenas Prácticas Clínicas contempladas en la Ley General de Salud en Materia de Investigación, la Norma Oficial Mexicana NOM-012-SSA3-2012 y para dar respuesta a los órganos fiscalizadores del ISSSTE, sobre la supervisión en materia de investigación, para mantener los estándares de seguridad, justicia, autonomía y respeto a nuestros pacientes que participan en investigación en salud; deberá cumplir ante esta Coordinación y a los comités de Ética en Investigación y en su caso al de Bioética con los informes semestrales de la evolución del proyecto y de ser procedente del manejo de presupuesto, y si así lo amerita su investigación deberá enviar copia de la carta de consentimiento bajo información de todos los pacientes que participen. Este consentimiento deberá incluir el número de expediente, dirección, dirección electrónica y teléfono de cada uno de los pacientes reclutados en el entendido de que esta información es confidencial y será susceptible de ser auditada por el comité de ética en investigación y autoridades regulatorias competentes en caso de ser solicitado.*

Es responsabilidad del investigador principal notificar sobre cualquier efecto adverso ocurrido en los pacientes en investigación tanto a la Comisión de Ética a través de esta Coordinación, al Comité de Farmacovigilancia como a la Secretaría de Salud (COFEPRIS) y en los formatos correspondientes y tiempos obligatorios al tipo de evento a reportar.

Con el fin de dar cumplimiento a la reglamentación en investigación vigente en México y a la que estará obligado (a) es necesario acceda al Reglamento de la Ley General de Salud en materia de investigación, al "Consejo de Salubridad General, a la comisión para la Certificación de Establecimientos de Atención Médica, Estándares para la Certificación de Hospitales en Investigación" así como a la Comisión Nacional de Bioética.

Las autoridades de este **Centro Médico Nacional "20 De Noviembre"** están comprometidas con impulsar la investigación en salud bajo los más estrictos estándares científicos y éticos contemplados en la legislación Mexicana y en los tratados internacionales que se han suscrito por lo que le felicita por su interés en materia.

Deseándole que esta investigación cumpla los propósitos que se han planteado, sin otro particular, quedamos de usted.

Atentamente

Dr. Paul Mondragón Terán
Coordinador de Investigación

Dr. Félix Octavio Martínez Alcalá
Subdirector de Enseñanza e Investigación

Dr. José Horacio Cano Cervantes
Investigador principal

29/12/21

c.c.p. Minuta de la Coordinación de Investigación

Av. Félix Cuevas No. 540, Col. Del Valle. C.P. 03229, Alcaldía Benito Juárez Ciudad de México CDMX
Teléfono 52005003 Extensión 14613 www.issste.gob.mx

