

UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO

FACULTAD DE MEDICINA

8-J-G-B'89'9GHI 8-CG'89'DCG; F58C

ASOCIACIÓN DE LESIÓN RENAL AGUDA CON LINFOPENIA EN
PACIENTES CON INFECCIÓN POR SARS-COV-2.

TESIS PARA OBTENER EL GRADO DE:

**ESPECIALISTA EN MEDICINA
(NEFROLOGÍA)**

PRESENTA:
Josué Marcial Meza

Director de Tesis:
Dr. José Horacio Cano Cervantes.

CIUDAD DE MÉXICO

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.

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 mi familia, siempre presentes en todos los retos, triunfos y derrotas.

A mi padre; Alfonso Javier Marcial Luna; mi maestro, que me enseñó que debes dar hasta el último de tus esfuerzos por conseguir lo que anhelas. A siempre ir por más.

A mi madre; Esmeralda Meza Martínez, que me inculcó el valor de una oración, el encomendarme a Dios en todo lo que emprenda.

A mis hermanas; Angelita y Jazmín, por decirme que no me rindiera, por ser confidentes y cómplices en el trayecto de mi vida.

A mis compañeros; facultad de Medicina, Residencia de Medicina Interna y Nefrología, por enseñarme el valor del compañerismo, la amistad, la reciprocidad; por sacarme a flote cuando sentía que ya no podía dar un paso más.

No olvidar a mis maestros, que me llenaron de conocimientos; para tomar las decisiones con tranquilidad y madurez.

Al Gran Arquitecto del Universo; por trazar mi trayecto, siempre rodeado de personas increíbles, correctas y en el momento necesario.

A la vida, por permitirme cumplir este sueño.

A todos ustedes, mi agradecimiento eterno.

Josué Marcial Meza.

ÍNDICE

TÓPICO	PÁGINA
ABREVIATURAS	5
RESUMEN	6
INTRODUCCIÓN	7
ANTECEDENTES	9
HALLAZGOS CLÍNICOS, BIOQUÍMICOS E HISTOLÓGICOS	12
FISIOPATOGENIA	14
JUSTIFICACIÓN	21
PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA	22
HIPOTESIS	23
OBJETIVO GENERAL	23
OBJETIVOS ESPECIFICOS	23
MATERIAL Y MÉTODOS	24
RESULTADOS	25
DISCUSIÓN	35
BIBLIOGRAFÍA	36
ANEXOS	42

ABREVIATURAS

Enfermedad Renal Crónica: ERC.

Enzima Convertidora de Angiotensina 2: ECA2.

Factor de Necrosis Tumoral: TNF.

Interleucina 6: IL-6.

Lesión renal aguda: LRA.

Linfocitocitosis hemofagocítica: LHH.

Organización Mundial de la Salud: OMS.

Patrones Moleculares Asociados a Daño: DAMPs.

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

Síndrome de Tormenta de Citocinas: STC.

Sistema Renina Angiotensina-Aldosterona: SRAA.

Tasa Estimada de Filtrado Glomerular: eTFG.

Terapia de reemplazo renal: TRR.

Unidad de Cuidados Intensivos: UCI.

Ventilación Mecánica Invasiva: VMI.

RESUMEN

La nueva enfermedad infecciosa respiratoria COVID-19 originada en Wuhan, China, en diciembre 2019 causada por una nueva especie zoonótica de coronavirus, nombrada SARS-CoV-2 se ha esparcido mundialmente durante el año 2020. La mayoría de la población fallecida tenía comorbilidades, de ellos el 20% cursaba con enfermedad renal crónica. A pesar de que la afección principal es respiratoria, caracterizado por lesión alveolar difusa, la lesión renal aguda se encuentra presente en gran parte de los infectados. A su vez, esta lesión renal aguda está asociado a peor pronóstico. La presencia de enfermedad renal crónica predispone a mayor riesgo de presentar lesión renal aguda, la cual supone aumento de mortalidad. Diversos marcadores de riesgo se conocen como predictores de desarrollo de lesión renal aguda. (16).

En el presente trabajo de investigación se demuestra la asociación de la linfopenia entre los pacientes infectados por SARS-CoV-2 con el riesgo de desarrollar lesión renal aguda, comorbilidades asociadas y desenlace a 10 días respecto al día de admisión hospitalaria.

INTRODUCCIÓN

La lesión renal aguda (LRA) es una complicación frecuente en pacientes hospitalizados por causa no quirúrgica o médica. La incidencia de LRA fue reportada entre 8% y 18% en pacientes hospitalizados basados en The Grampian Laboratory Outcomes Morbidity and Mortality Study II. En este estudio se demostró que LRA está asociada con incremento en mortalidad dentro del primer año y hasta 10 años posteriores al seguimiento de los pacientes estudiados. Múltiples factores de riesgo para desarrollo de LRA y requerimiento de TRR en Unidades de cuidados intensivos han sido identificados, dentro de los que se pueden señalar infecciones, uso de vasopresores, balón de contrapulsación aórtica, ERC, altas puntuaciones en escalas de paciente críticamente enfermo como lo es Acute Physiologic Assessment and Chronic Health Evaluation II Score (APACHE II). (2)

Un factor de riesgo plenamente vinculado al desarrollo de LRA son los procesos sépticos. A su vez el desarrollo de LRA predispone a la presentación de procesos infecciosos. La LRA asociada a sepsis es una complicación común en pacientes hospitalizados y críticamente enfermos, que incrementa el riesgo para el desarrollo de comorbilidades crónicas y asociada a alta mortalidad. Aunque la sepsis es el factor contribuyente para la presentación de LRA, la LRA de cualquier origen es asociada a mayor riesgo de desarrollar sepsis. (3)

El diagnóstico de LRA actualmente es basado en el incremento de la concentración sérica de Creatinina o la disminución de flujo urinario o una mezcla de ambos criterios. Como en otras formas de LRA, la creatinina sérica puede ser un indicador poco sensible de daño renal y la oliguria pudiera tener una significancia alta, dado que incluso con 3 a 5 horas de oliguria pudiera llevar a LRA franca. (3).

La sepsis es definida como una disfunción orgánica que amenaza la vida que resulta de la respuesta aberrante del hospedero a una infección. Requiere pronto diagnóstico, uso apropiado de antibióticos, soporte hemodinámico, y el control de foco de infección. (4)

The Third International Consensus Definitions for Sepsis and Septic Shock propone el término de Lesión renal aguda a sepsis como aquella que se desarrolla en el contexto de sepsis sin otro factor significativo que explique la LRA.(3).

La incidencia global anual de LRA asociado a sepsis se estima hasta 6 millones de casos. Los rangos de presentación de LRA en pacientes hospitalizados oscilan desde 5% al 35% de los casos.

SARS-CoV-2 es una enfermedad causada por una nueva cepa de coronavirus, nombrada por la Organización mundial de la salud como cuadro de distres respiratorio severo secundario a la infección por coronavirus 2, el cual es un virus RNA que se contagia mediante su propagación por microgotas de persona a persona. Desde la descripción del caso cero en Wuhan, China, el SARS-CoV-2 se esparció rápidamente desde esa ciudad hasta alcanzar la totalidad del país asiático tan rápido como un mes. En Marzo de 2020, la OMS declara al nuevo coronavirus como una pandemia. Para Mayo 2020 se habían confirmado 4,789,205 casos de COVID-19, causando 318,789 muertes en 216 países. (2).

Con base a un meta análisis del 2020, la incidencia de LRA en pacientes hospitalizados por COVID-19 fue de 28.6% en U.S.A y Europa y 5.5% en china. Entre los pacientes admitidos a UCI, un 29% presentaban LRA, esta proporción es hasta del 78% en los que requieren ventilación mecánica invasiva (VMI). (19)

Edad mayor a 65 años, historial de hipertensión y diabetes mellitus tipo 2 han sido vinculados como factores de riesgo para el desarrollo de LRA en pacientes con infección por COVID-19. La enfermedad renal crónica es un factor de riesgo al igual que los previamente mencionados; y este indicador es además el factor más relevante para el desarrollo de LRA con necesidad de TRR en 3,099 pacientes críticamente enfermos con COVID-19. (18).

Las razones más comunes para admisión a unidad de cuidados intensivos en pacientes con enfermedad severa por COVID-19 son falla respiratoria con requerimiento de VMI e hipotensión con requerimiento de vasopresores. (5).

ANTECEDENTES

La lesión renal aguda (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 terapia de reemplazo renal (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 lesión renal aguda fueron predictores independientes de mortalidad. (1)

Las manifestaciones pulmonares son mas frecuentes, pero la LRA es ahora reconocida como una complicacion común y en ocasiones es incluso documentada en sala de urgencias. A pesar de que los reportes iniciales de China sugerian baja incidencia de involucro renal, reportes subsecuentes de E.U.A y Europa indican incidencia mayor en Lesión renal aguda, particularmente en la sala de UCI, con hasta un 45% de pacientes requiriendo terapia de reemplazo renal. La mortalidad en pacientes con LRA asociado a SARS-CoV2 es mayor en comparacion con aquellos sin daño renal. (17)

En una serie de casos en Wuhan, Wang L et al. Encontraron que el 10.8% de los pacientes infectados por SARS-CoV-2 no grave experimentaron un ligero incremento en las concentraciones de creatinina serica y/o nitrogeno de urea dentro de las primeras 48% de estancia hospitalaria, sin embargo estos resultados contrastan con los presentados en aquellos pacientes categorizados como pacientes criticamente enfermos, los cuales presentan LRA desde el 23% hasta el 35%. (6)

En una cohorte de 99 pacientes criticamente enfermos con infeccion por SARS-CoV-2, 42% desarrollaron LRA y dentro de estos, el 74% presento LRA severa requiriendo TRR el 13.4%. (6)

En la mayoría de los estudios, LRA se desarrollo durante la hospitalización, con un promedio de 5-9 dias despues del internamiento. LRA se presento mas frecuentemente en los pacientes con enfermedad mas ssevera, aquellos que requerian VMI, en los que presentaban comorbilidades como hipertension o diabetes. Cheng et al encontro que solo LRA KDIGO o mayor estaba asociado con aumento de mortalidad [HR: 3.53 (1.5–8.27)]. (7)

En una cohorte de New-York con 3,854 pacientes, el 39.9% desarrollaron LRA durante la hospitalización, con estadios I, II y III en 42.7%, 21.8% y 35.5% respectivamente. De los categorizados como lesión renal aguda KDIGO 3, el 16.6% requirió TRR. (20)

En Lombardia, Italia, se realizó una cohorte de 1591 pacientes críticamente enfermos admitidos en UCI la cual definió características basales de los pacientes; 82% pertenecían a género masculino, la mediana de edad de presentación fueron los 63 años, el 68% de los pacientes tenía al menos una comorbilidad, dentro de las cuales destaca la hipertensión como la más común con el 49% de los casos, seguido de enfermedad cardiovascular e hipercolesterolemia con el 21 y 18 % respectivamente. (8)

Zu-Li Zhang et al realizó una revisión sistemática y meta-análisis con la finalidad de identificar los hallazgos de laboratorio más comunes en pacientes con infección por SARS-CoV-2. Un total de 4,663 pacientes fueron incluidos, los resultados paraclínicos más prevalentes fueron Proteína C Reactiva (PCR) (PCR; 73.6%, 95% CI 65.0–81.3%), seguida de disminución de albumina sérica (62.9%, 95% CI 28.3–91.2%), incremento en la Velocidad de sedimentación globular (61.2%, 95% CI 41.3–81.0%), incremento en Interleucina 6 (IL-6)(53.1%, 95% CI 36.0–70.0%), linfopenia (47.9%, 95% CI 41.6–54.9%), incremento en Deshidrogenasa Láctica (46.2%, 95% CI 37.9–54.7%) Derivado de estos resultados se concluyó que los pacientes con niveles de PCR incrementados, linfopenia e incremento en deshidrogenasa láctica requieren manejo inmediato y de ser necesario, la transferencia a UCI. (9).

Durante el período de incubación que oscila entre 1 a 14 días, leucocitos y linfocitos se encuentran dentro del rango de normalidad o ligeramente disminuidos. En la fase de viremia, SARS-CoV-2 afecta principalmente tejidos con expresión alta de Enzima de Convertidora de Angiotensina 2 (ACE2) como pulmón, corazón, tracto gastrointestinal y linfocitos. Durante la fase sintomática y probablemente en asociación a la tormenta de citocinas hay linfopenia muy evidente, se postula que es la expresión de ACE2 el detonante para su lisis, además de la expresión incrementada de IL-6, IL-2, IL-7, factor estimulante de colonia de granulocitos, factor de necrosis tumoral alfa que también promueven la apoptosis linfocitaria. (10)

Guan et al. Demostraron características de laboratorio presentes en los pacientes durante los primeros dos meses de la epidemia en China, encontrando al momento del ingreso que el 83.2% presentaba linfopenia, mientras que el 36.2% presentaba

trombocitopenia y el 33.7% leucopenia. Estas anomalías hemáticas eran más prevalentes entre los pacientes críticamente enfermos. (10) Huang et al recalco la asociación entre linfopenia y la necesidad de UCI (11), mientras que Wu et al demostro la asociación entre linfopenia y el desarrollo de síndrome de distres respiratorio agudo (12)

En Singapur, Fan et al reporto que los pacientes que requerían UCI tenían conteos linfocitarios menores al momento del ingreso hospitalario, categorizándolos también como pacientes críticamente enfermos. La linfopenia fue también más prominente durante la hospitalización en unidades de cuidado intensivo y más acentuada en los pacientes que no sobrevivieron al proceso infeccioso comparado con los supervivientes. (13)

En los supervivientes se detecto un nadir en la cuenta linfocitaria 7 días después del inicio de los síntomas y subsecuente normalización. Por lo tanto la determinación seriada de la cuenta linfocitaria se postulo como un factor predictivo de recuperación. Tan et al propusieron un modelo basado en linfocitos tomando en cuenta dos puntos de corte; pacientes con 20% de linfocitos en los días 10-12 del inicio de los síntomas en contraste con menor al 5% en los días 17-19 para los cuales el pronóstico era peor. (14)

En un estudio prospectivo en Wuhan, China que incluyo 416 pacientes el 19.7% presento daño miocárdico. Comparado con los otros, los pacientes con afección miocárdica tuvieron mayor cuenta de leucocitos totales, mayor linfopenia y trombocitopenia. (15)

HALLAZGOS CLINICOS, BIOQUIMICOS E HISTOLOGICOS EN PACIENTES CON LESIÓN RENAL AGUDA E INFECCION POR SARS-COV-2

Reportes iniciales de características clínicas de los pacientes con LRA en asociación con infección por SARS-CoV-2 han demostrado la presencia de hematuria y/o proteinuria. Battle D, et al demostraron en una cohorte de 701 pacientes la incidencia de proteinuria y hematuria en 44% y 26%, respectivamente en el 80% de los pacientes incluidos. Definiendo proteinuria como un cociente proteinuria-creatinuria >0.5 , tira reactiva 1+ o mayor o $>30\text{mg/dl}$ en examen general de orina. Hematuria definida como 1+ o mayor en tira reactiva o examen general de orina. (21).

La proteinuria detectada en estos pacientes es de bajo peso molecular en lugar de albuminuria, sugiriendo un origen tubular más que un patrón de daño glomerular. (23)

El síndrome de Fanconi; caracterizado por proteinuria, fosfatúria, hiperurocosuria y glucosuria normoglucémica ha sido reportado como precedente de lesión renal aguda. Esta presentación presentada con estadios 1S de las nuevas recomendaciones para la estadificación de LRA, cuando la evidencia de daño estructural existe sin la elevación de Creatinina o disminución de flujos urinarios(22).

La evidencia de un estudio de 47 pacientes en Francia demuestra que la lesión histológica más común es la lesión tubular (66.7%); en contraste la glomerulopatía colapsante y la glomeruloesclerosis focal y segmentaria no fue vista en pacientes críticamente enfermos pero se observó en el 70.6% de los pacientes no admitidos a UCI. Más de dos comorbilidades fueron documentadas en más del 60% de los casos con presencia de glomerulopatía colapsante, donde además se correlacionó con la expresión de genotipos de alto riesgo APOL1. (24)

Análisis post-mortem de biopsias de pacientes con estadio KDIGO 2-3 y COVID-19 revelaron la existencia de lesión tubular aguda caracterizada mayormente por lesiones leves focales; ilustrando no correlacionar con la lesión histológica y el deterioro de la función renal. (27)

Akilesh et al analizaron biopsias de riñón nativo de 17 pacientes infectados con SARS-CoV-2 quienes desarrollaron LRA y proteinuria. Lesión tubular aguda (14.82%),

glomerulopatía colapsante (41%) y daño endotelial o microangiopatía trombótica (6.35%) fueron los hallazgos más comunes. (28).

Pfister et al. Detectaron C3c y C3d en las arterias y capilares glomerulares, C3d en el compartimento tubular, y complejo ataque de membrana en capilares peritubulares, arteriolas renales y membrana basal tubular. Estos hallazgos sugieren la activación de la vía clásica y vía de la lectina en capilares peritubulares y arteriolas, donde la vía alterna del complemento podría tener un rol más importante para ocasionar daño tubular. (32).

La glomerulopatía colapsante asociada a COVID-19 (COVAN), suele ocurrir mayormente en pacientes con síntomas respiratorios no severos y con LRA asociado o en aquellos que presentan proteinuria de origen glomerular. Esta asociada con la expresión de genotipos de alto riesgo pertenecientes a la familia APOL1 (24).

FISIOPATOGENIA

La fisiopatogenia de LRA asociado a SARS-CoV-2 se cree es consecuencia de factores locales y sistemicos; daño endotelial, activacion de cascada de coagulación y activacion del Sistema Renina Angiotensina Aldosterona (SRAA). La infeccion directa viral a celulas renales (tropismo renal) tambien ha sido propuesta como una via fisiopatogenica, sin embargo continua siendo discutida. (25).

Otros factores presentes en pacientes criticamente enfermos como la ventilacion mecanica invasiva, hipoxia, hipotensión, bajo gasto cardiaco y nefrotóxicos pueden tambien contribuir en el desarrollo de LRA y declive funcional renal. (26)

Microtrombosis y macrotrombosis a nivel sistémico han sido reportados en el contexto de infeccion por SARS-CoV-2, se cree que el virus tiene una habilidad caracteristica de causar daño endotelial, causando la activacion de marcadores de coagulacion como lo son fibrinogeno y Dimero D, E-selectina, sP-Selectina, trombomodulina los cuales a su vez son asociados a peor pronóstico. Este daño microvascular, puede a u vez activar activacion endotelial, causando vasodilatacion, incremento de la permeabilidad vascular y crear un estado pro-trombótico. La activación del complejo igualmente se hace presente, evidenciado por aumento del complejo ataque de membrana (C5b-9 y C5a) y por deposito de C5b-9 y C4d en pulmón y riñón. Por consecuencia son liberados patrones moleculares asociados a daño (DAMPs), que pudieran favorecer el daño endotelial. Por otro lado, el virus ha demostrado tener la habilidad para adherirse a plaquetas via ACE2, dando como resultado la activacion plaquetaria e inmunotrombosis. Tambien se han reportado auto anticuerpos protromboticos circulantes que se adhieren a los fosfolipidos y proteinias de union a fosfolipidos. (29).

Se presentan alteraciones en la respuesta inmune innata y adaptativa tras la infeccion por SARS-CoV-2, sobre todo en personas añosas donde asociado a la Inmunosenescencia pudieran causar disfuncion de celulas T y la produccion de anticuerpos, clearance ineficaz viral y la produccion exagerada de citoquinas y quimiocinas, daño endotelial y la activacion de la cascada del complemento. (30).

Factores inflamatorios como el Factor de Necrosis Tumoral (TNF) se unen a sus receptores expresados en el endotelio renal y epitelio tubular causando daño directo tisular. Interferon tipo I ha sido clasicamente asociado a supresion de la replicacion viral,

sin embargo en la infección por SARS-CoV2 se ha demostrado suprimido e incapaz de detener la replicación y de realizar clearance viral. (31).

Por otro lado hay hiperactividad de la cascada del complemento, los niveles de C5b-9 y C5a se encuentran en rango más elevado en pacientes con SARS-CoV-2, particularmente en los pacientes con enfermedad severa. (31).

Es importante hacer notar que la activación complementaria pareciera tener un papel fisiopatológico importante en el desarrollo de daño endotelial mediante la activación del complejo activador-receptor C5a-C5aR en las células endoteliales, que conlleva a la activación no controlada de factor tisular y pérdida de la proteína trombosudina. Este fenómeno molecular induce coagulación, la exocitosis de P-Selectina y la formación de multímeros de Factor de Von Willebrand incrementando la adhesión y agregación plaquetaria. (31).

En las células del epitelio tubular, la interacción C5a-C5aR promueve metilación de los genes involucrados en la senescencia celular, por lo tanto favoreciendo la persistencia de la LRA y progresión hacia enfermedad renal crónica consecuencia de la activación de procesos pro-fibroticos. (31).

Juntos, estos mecanismos explican porque SARS-CoV-2 puede ser considerada una enfermedad trombo-inflamatoria y que el bloqueo de la cascada del complemento podría ser una opción terapéutica de tratamiento para limitar la LRA asociada, evitar la falla orgánica y enfermedad grave. (33).

Algunos estudios indican que la inmunidad adaptativa también sufre disregulación y que pudiera de igual forma contribuir a pobres desenlaces con linfopenia T de CD4+ y CD8+, depleción de células dendríticas, eosinófilos y células natural killer en las formas más graves de la enfermedad. (34).

En cuanto a la inmunidad humoral, se ha descubierto que los pacientes con infección por SARS-CoV2 pueden exhibir diferentes fenotipos de respuesta caracterizados por disminución de células B circulantes o un incremento en los plasmablastos circulantes; fenómeno presente en otras infecciones virales como el Ebola. La producción de anticuerpos IgG es fundamental para el control de la infección viral, sin embargo la linfopenia y la inmunosenescencia presente en los linfocitos T podría causar la

producción aberrante de auto-anticuerpos, por ejemplo auto anticuerpos anti Enzima convertidora de angiotensina II (ECAII). (35).

McMillan et al reportan la presencia de un auto-anticuerpo de la forma IgM contra la forma soluble de ECA2 la cual puede activar de manera independiente la cascada del complemento en células endoteliales además de interactuar con la proteína Spike del SARS-CoV-2 sugiriendo la presencia de una respuesta anti-idiotipo con ECAII. (36).

La presencia de aumento de proteínas pro-inflamatorias ha dado lugar a un fenómeno llamado Síndrome de Tormenta de Citocinas (STC), el cual es visto como una condición causante de falla orgánica múltiple causando proliferación rápida e hiperactividad de todos los componentes del sistema inmune, incluyendo células T, macrófagos, células natural killer además del incremento de producción de diferentes mediadores químicos y citocinas pro-inflamatorias. Esta respuesta inflamatoria se asemeja a una condición conocida como Linfocitosis hemofagocítica. De hecho este proceso hemofagocítico contribuye al estado pro-inflamatorio de la enfermedad severa por COVID-19 provocando elevaciones de reactantes de inflamación, linfopenia y defectos de coagulación. (37).

ENZIMA CONVERTIDORA DE ANGIOTENSINA II Y EL SISTEMA RENINA ANGIOTENSINA-ALDOSTERONA (SRAA).

La ECAII es considerada el receptor clásico por el cual el SARS-CoV2 entra a las células tubulares renales, también actúa también como una enzima para el SRAA, metabolizando angiotensina II agregando un péptido terminal formando angiotensina 1-7 las cuales inducen activación endotelial y plaquetario, vasoconstricción y mayor producción de citocinas pro-inflamatorias y disminuyendo la cantidad de Angiotensina II circulante así como los niveles séricos de renina. Estos cambios inducidos a nivel molecular sugieren la relación existente entre ECA2 y angiotensina II que promueven la LRA presente en COVID-19. (38).

FACTORES HEMODINÁMICOS

Hay una relación bi-direccional 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 (eTFG) y a su vez la oxigenación renal. (39).

NEFROTOXINAS

La administración de nefrotoxinas, en particular de antibióticos como vancomicina, aminoglucosidos, colistina en el contexto de enfermos críticamente enfermos, han sido asociados con incremento del riesgo de presentar LRA en pacientes con SARS-CoV-2. Existen algunas incertidumbres en el escenario de administración de antivirales como el Remdesivir; el cual es un análogo de nucleótidos que inhibe la polimerasa RNA del virus, que es excretado principalmente por vía renal. Se postula que este antiviral puede ejercer sus efectos nefrotóxicos al inducir daño mitocondrial en las células tubulares renales. Esta toxicidad renal es más probable a presentarse cuando se expone al paciente de manera prolongada o a grandes dosis. En el estudio de Beigel J. H. et al se observó un declive en la eTFG en el 14% de los pacientes expuestos a este fármaco. (40).

Un análisis de farmacovigilancia internacional de la OMS reveló una significancia estadística de 20 veces aumento de riesgo de presentar LRA con Remdesivir comparado a Hidroxicloroquina, Tocilizumab y Lopinavir/Ritonavir. También fueron reportados casos de LRA asociados al uso de Lopinavir/Ritonavir. (41)

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

CAMBIOS LINFOCITARIOS EN ENFERMEDAD SEVERA POR SARS-COV-2.

Desde el surgimiento de la pandemia por SARS-CoV-2 se ha determinado la correlación con enfermedad severa y linfopenia, una condición definida por una anormal cuenta linfocitaria de linfocitos. En los pacientes ancianos, donde se presenta la mayor tasa de mortalidad, la linfopenia ocurre de manera más frecuente, especialmente en enfermedad grave. Un incremento del cociente neutrófilo-linfocito, cociente monocito-linfocito, fueron encontrados como correlación directa de severidad de la enfermedad y peor pronóstico. Generalmente esta linfopenia exhibe decremento en la cuenta de

células T. Los pacientes admitidos a UCI muestran drásticos decrementos en la subpoblación CD8+. La subpoblación CD4+ también desarrolla un papel crucial, tal como lo demuestran los pacientes VIH+ en los cuales los CD4+ se encontraban disminuidos y por lo tanto los pacientes tendían a tener mayor severidad de la enfermedad así como ser mayor propensos a ser admitidos a UCI y mayores tasas de mortalidad asociadas. (43).

Se sostiene la hipótesis que una activación tardía de la vía de los genes estimuladores de interferón (cGAS-STING) puede ser central en la fisiopatología de la enfermedad severa por COVID-19. La vía cGAS-STING es un componente del sistema inmune innato que funciona para detectar la presencia de ADN citosólico y, en respuesta, desencadenar la expresión de genes inflamatorios que pueden conducir a la senescencia o a la activación de mecanismos de defensa. (43).

Se postulan los siguientes mecanismos patogénicos para el desarrollo de linfopenia en enfermedad severa por SARS-CoV-2, especialmente depleción de células T:

- El Síndrome de Tormenta de Citocinas (STC) puede ser un factor desencadenante de linfopenia. Los niveles séricos de Factor de Necrosis Tumoral- α e interleucina-6 han sido correlacionados con linfopenia. Necropsias de pacientes con enfermedad severa presentan órganos linfoides con muerte linfocítica masiva, correlacionando con niveles incrementados de IL-6 durante la enfermedad. El tratamiento con Tocilizumab, un antagonista del receptor de IL-6, incrementó el número de linfocitos T circulantes, sugiriendo que este incremento sérico de IL-6 es crucial para el desarrollo de linfopenia. (44).
- La infección por SARS-CoV-2 produce apoptosis de células T. B. Diao et al. Encontraron que las subpoblaciones CD4+ y CD8+ tenían incremento en la expresión en las membranas de la proteína de muerte programada PD-1 y de la inmunoglobulina Mucina dominio 3 (Tim-3), las cuales son proteínas que favorecen la muerte celular programada. Además la expresión de estas proteínas fue ligada a mayor severidad de la enfermedad así como la necesidad de admisión a UCI. (45).
- El virus del COVID-19 infecta las células T. En el estudio de Z. Leng et al se reportó que dos líneas de células T (MT-2 y A3.01) con un nivel bajo de ECA2

mRNA pueden ser infectadas in vitro. Sin embargo aun siendo inoculado, este virus no pudo replicarse dentro de las células. (46).

- El virus del COVID-19 puede interferir con la expansión de las células T. Un reporte sugiere que algunos genes involucrados en la activación de las células T y su función; MAP2K7 y SOS1 están disminuidos en los pacientes con enfermedad severa. Esto probablemente sea resultado del cambio en el microambiente de las citocinas en respuesta a la infección. La expresión de estos genes regresó a la normalidad una vez los pacientes se recuperaron de la infección. (47).
- La infección por SARS-CoV-2 causa toxicidad en médula ósea. La expresión de proteínas CXCL10 (IP-10) y CCL2 (MCP-1) fueron observados en pacientes con infección por COVID-19. Estas proteínas pueden suprimir el desarrollo de precursores hematopoyéticos, lo cual puede favorecer linfopenia. (49)
- SARS-CoV-2 promueve supresión de la actividad del Timo. Muchas alteraciones en el timo, como atrofia, disminución de la celularidad CD4+ y CD8+ en modelos murinos han sido reportados. Aunque la cantidad de células Helper hacia células T esta incrementada en casos severos de COVID-19, la infección directa de órganos linfoides, especialmente el Timo, donde se lleva a cabo la maduración de células T, no puede ser ignorada. En ciertos órganos linfoides, como el bazo, la pérdida de linfocitos, degeneración celular y necrosis es observada. Hay una relación inversa entre el nivel sérico de IL-6; incrementado, y el número de linfocitos circulantes; disminuido. (50).
- Redistribución tisular de los linfocitos. La reducción de los linfocitos T, incluyendo CD4+ y CD8+ ha sido ampliamente reportada. El secuestro de linfocitos en órganos blanco para la infección por COVID-19 como pulmón y tracto gastrointestinal ha sido sugerida como una causa de linfopenia. Ha sido asumido que el rápido incremento en la cuenta linfocitaria una vez superada la infección no es consecuencia del incremento de su producción, sino a la restauración de la circulación desde estos órganos. Varios tipos de leucocitos, como monocitos, linfocitos, eosinófilos y neutrófilos infiltran el parénquima pulmonar en varios grados. La mayor parte de estos infiltrados inflamatorios corresponden a CD4+. (50).

La linfopenia y el aumento de citocinas inflamatorias, como IL-6, han sido asociadas a enfermedad severa. Las células T tienen un papel muy importante en el inicio de la respuesta inmune. Un decremento notorio en la cuenta de estas células suele observarse en casos graves. Los pacientes admitidos a UCI presentan una linfopenia marcada, sobre todo a expensas de la subpoblación CD8+. (48).

JUSTIFICACIÓN

Se han publicado diferentes estudios en relación a características clínicas y de laboratorio en pacientes con infección pulmonar por SARS-CoV-2 asociados a desenlaces respiratorios, necesidad de cuidados intensivos y mortalidad. Sin embargo desde el punto de vista renal, aun no se esclarece los factores de riesgo mas asociados a lesion renal aguda, requerimiento de terapia de reemplazo renal y supervivencia posterior a esta afeccion, sumado a esto y debido a la alta incidencia de infeccion por Coronavirus 2 en nuestro pais y altas tasas de ingreso hospitalario en nuestro Centro Medico Nacional se decide realizar el presente trabajo de investigacion con la finalidad de cuantificar de manera precisa los puntos previamente mencionados.

PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

La infección por COVID-19 supone un aumento del riesgo de desarrollar sepsis y necesidad de internamiento en Unidades de Cuidado Intensivo con mayor incidencia en el desarrollo de lesión renal aguda, requerimiento de terapia de reemplazo renal y dependencia de diálisis durante la pandemia por SARS-CoV-2 lo cual exige a los servicios de Nefrología y terapias extracorpóreas la detección de factores de riesgo, prevención y tratamiento de los pacientes en mayor riesgo de desarrollo de daño renal en agudo. Todas estas acciones realizadas por los equipos de atención renal tendrán repercusión en la supervivencia y calidad de vida subsecuente de los pacientes tratados.

HIPÓTESIS

La presencia de linfopenia correlaciona con la severidad de Lesion Renal Aguda en pacientes con infeccion por SARS-CoV-2.

OBJETIVO GENERAL

Determinar la prevalencia de lesión renal aguda y desenlaces en los pacientes con infección por SARS-CoV-2 que presentan linfopenia.

OBJETIVOS ESPECIFICOS

Conocer la gravedad de lesion renal aguda mas prevalente entre los pacientes con infección por SARS-CoV-2.

Determinar la mortalidad asociada a lesion renal aguda entre los pacientes con infección por SARS-CoV-2.

Identificar las comorbilidades mas prevalentes entre los pacientes con lesion renal aguda e infeccion infección por SARS-CoV-2.

MATERIAL Y MÉTODOS

Estudio retrospectivo, observacional, analítico, transversal comprendido entre 1 de Marzo – 30 de septiembre 2020 que incluye 130 pacientes con lesión renal aguda y linfopenia 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.

El análisis estadístico se realizó de acuerdo con la distribución de los datos; medianas y rangos intercuartilares para variables de distribución anormal y/o media y desviación estándar en aquellas con distribución normal para variables continuas. Las variables cualitativas fueron resumidas como frecuencias absolutas, relativas y porcentajes. Las variables categóricas se analizaron a través de chi cuadrado, mientras que la prueba t de Student o U de Mann Whitney se utilizaron para variables continuas.

Para el análisis de supervivencia, se realizaron curvas de Kaplan – Meier y comparación a través de log-Rank test.

Se utilizó el Graphpad Prism 9.0.2 para análisis estadístico.

El presente estudio respetó 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

Durante el periodo de estudio comprendido del 01 de Marzo al 30 de Septiembre de 2020 se recabó la información de 378 pacientes (100%) de los cuales fueron excluidos 248 pacientes (65.50%) e incluidos al final para el análisis 130 pacientes (35.39%)

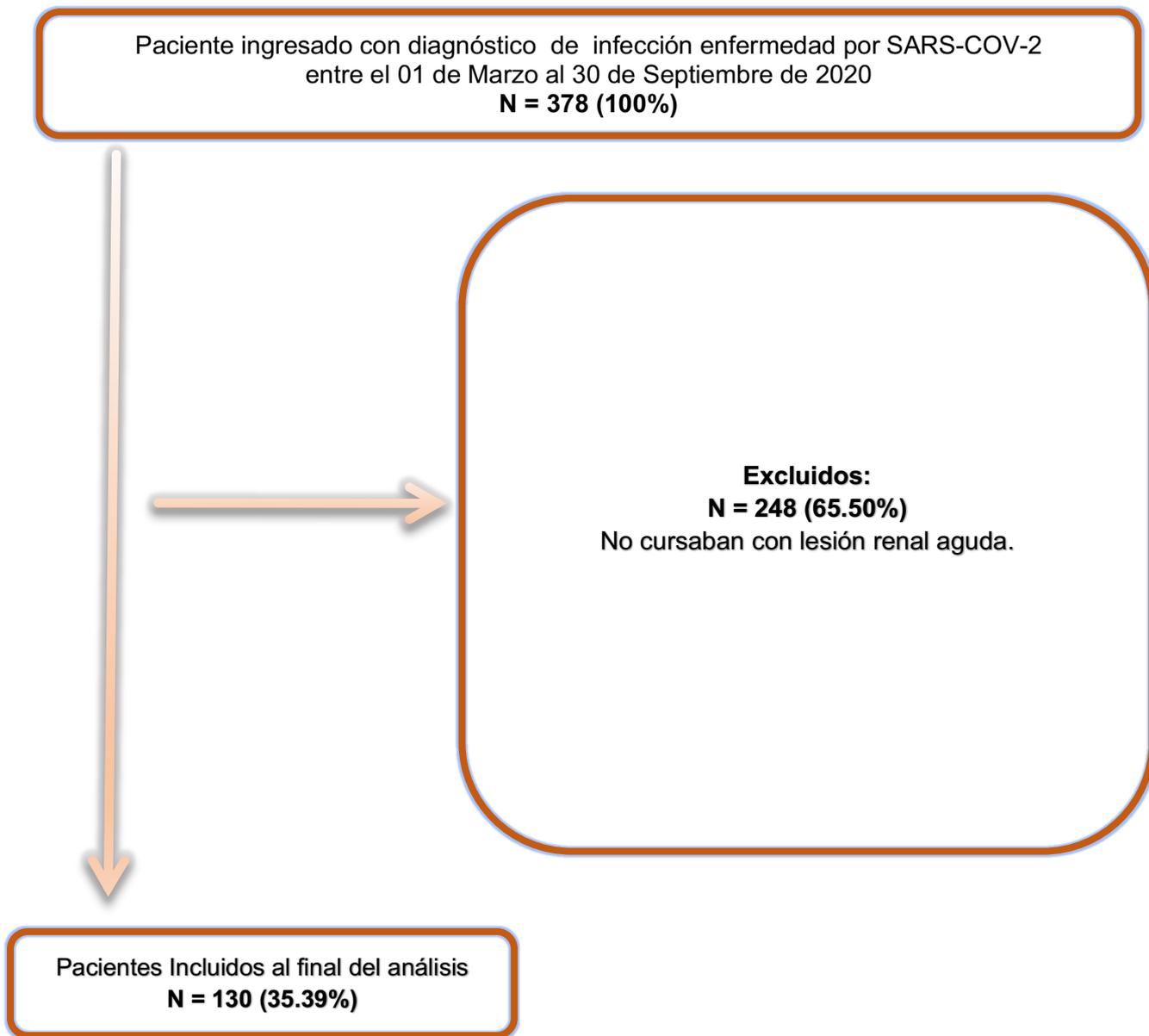


Figura 4 Flujograma del estudio

A continuación, se describen de manera general las características demográficas de los sujetos estudiados.

Variable	LRA -LP n = 16	LRA +LP n = 114	P Valor ^a
Edad (años)^Ω	57.5 (21 – 78)	57 (25 – 88)	0.608
Masculino (%)	10 (62.5)	86 (75.4)	0.360
Co – morbilidades (%)			
Hipertensión Arterial Sistémica	6 (37.5)	48 (42.48)	0.791
Diabetes Mellitus	3 (30)	49 (43.36)	0.516
Enfermedad Renal Crónica	1 (10)	3 (75)	0.534
IMC (kg/m²)^ᐁ	27.3 (25.2 – 33.7)	27.7 (25 – 30.8)	0.671
Proteínas de Fase Aguda^ᐁ			
Fibrinógeno (mg/dL)	497 (396 – 614)	527 (362 – 629)	0.826
Interleucina 6 (ng/mL)	95.5 (11.3 – 175)	49 (21 – 98)	0.691
Ferritina (ng/mL)	734 (373 – 1228)	984 (456 – 1418)	0.412
VSG (mm/hr)	40 (30 – 45)	38 (30 – 45)	0.790
Hemograma^ᐁ			
Hemoglobina (g/dL)	13.6 (11.6 – 17.3)	14.7 (13.5 – 16)	0.541
Plaquetas (miles/mm ³)	218 (150 – 362)	226 (160 – 271)	0.622
Leucocitos (miles/mm ³)	9030 (8120 – 12225)	7515 (5913 – 12073)	0.221
Neutrófilos (miles/mm ³)	6680 (5605 – 9390)	5945 (4025 – 9450)	0.375
Grado de Lesión Renal Aguda (%)^Ω			
KDIGO 1	10 (62.5)	42 (36.8)	REF
KDIGO 2	3 (18.75)	31 (27.2)	0.230
KDIGO 3	3 (18.75)	41 (36)	0.132
Creatinina Sérica Ingreso (mg/dL)	0.9 (0.62 – 1.28)	1 (0.8 – 1.3)	0.340
Creatinina Sérica Egreso (mg/dL)	0.76 (0.61 – 1.02)	1.1 (0.8 – 2.6)	0.015
Nitrógeno de Urea (mg/dL)	17.5 (14.2 – 22.7)	22 (17 – 38)	0.047
Sodio (mEq/L)	139 (135 – 142)	138 (134 – 141)	0.137
Potasio (mEq/L)	4.1 (3.8 – 4.4)	4.3 (3.8 – 4.9)	0.399
Cloro (mEq/L)	105 (102 – 107)	103 (99.9 – 107)	0.422
Fosforo (mg/dL)	4.1 (3.0 – 5.8)	3.4 (2.9 – 4.9)	0.564
Desenlace (%)			
Alta	10 (62.50)	46 (40.35)	0.11
Muerte	6 (8.11)	68 (59.64)	

^Ω Valores expresado en mediana y Rangos min – max.

^ᐁ Valores expresados en mediana y RIC [25 – 75%]

^Ω Comparaciones hechas entre LRA -LP y LRA +LP con referencia de LRA KDIGO 1 vs LRA KDIGO 2 y KDIGO 3

^a Comparaciones hechas entre LRA -LP y LRA +LP para variables categoricas χ^2 y Fisher's exact test; para variables continuas no parametricas U de Mann-Whitney.

Abreviaturas: IMC: Índice de Masa Corporal; VSG: Velocidad de Sedimentación Globular; KDIGO: Kidney Disease Improving Global Outcomes. **LRA-LP;** Lesión renal aguda linfopenia negativa. **LRA +LP;** Lesión renal aguda linfopenia positiva.

Tabla 1. Características demográficas de los sujetos sometidos a protocolo de estudio.

El género masculino fue el que tuvo mas prevalencia de lesión renal aguda (73.84%) de los cuales el 87.69% se asocio a presentar linfopenia.

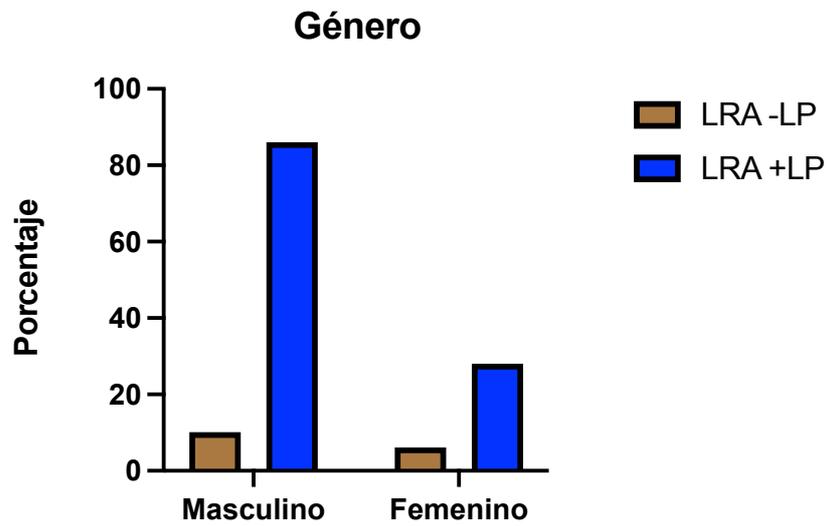


Figura 1. Comparación entre géneros de la prevalencia de lesión renal aguda en asociación a la presencia y/o ausencia de linfopenia. **Abreviaturas.** LRA-LP; Lesión renal aguda linfopenia negativa. LRA +LP; Lesión renal aguda linfopenia positiva.

De los 114 pacientes con lesión renal aguda y linfopenia la mediana de edad fue de 57 años (Rango intercuantilar de 25 a 88 años). Las comorbilidades mas prevalentes fueron diabetes mellitus tipo 2 (43.36%) e hipertensión arterial sistémica (42.48%). De los 16 pacientes cursando con lesión renal aguda sin linfopenia la mediana de edad fue de 57.5 años (rango intercuantilar de 21 a 78 años). Las comorbilidades mas prevalentes fueron hipertensión arterial sistémica (37.5%), diabetes mellitus tipo 2 (30%).

Hipertensión arterial sistémica

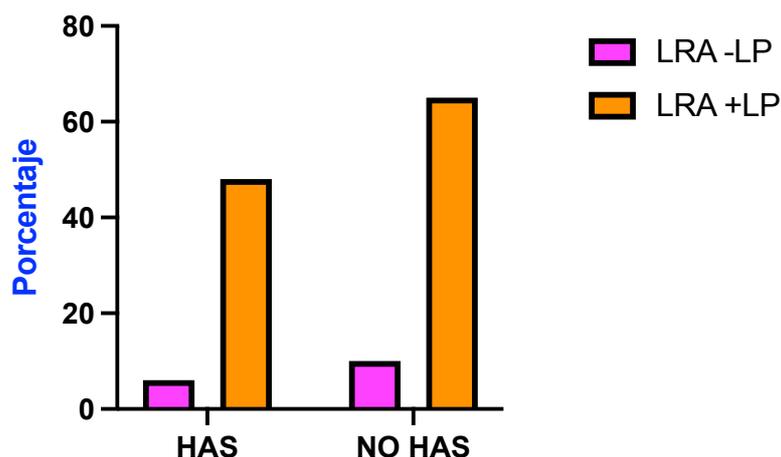


Figura 2. Prevalencia de hipertensión arterial sistémica en los pacientes con lesión renal aguda en asociación a la presencia y/o ausencia de linfopenia. **Abreviaturas.** LRA-LP; Lesión renal aguda linfopenia negativa. **LRA +LP;** Lesión renal aguda linfopenia positiva.

Diabetes Mellitus Tipo 2

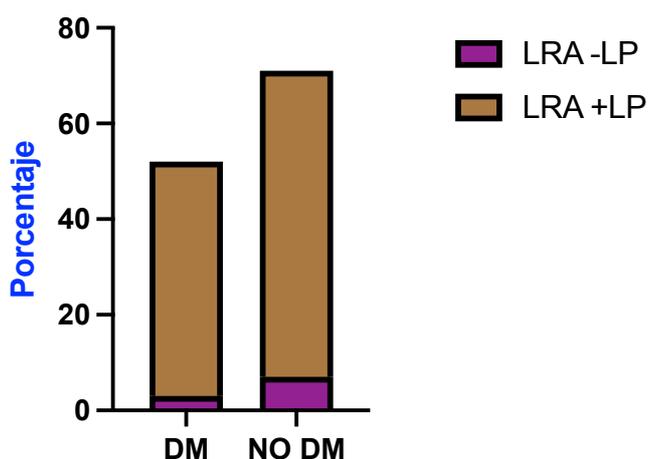


Figura 3. Prevalencia de diabetes mellitus tipo 2 en los pacientes con lesión renal aguda en asociación a la presencia y/o ausencia de linfopenia. **Abreviaturas.** LRA-LP; Lesión renal aguda linfopenia negativa. **LRA +LP;** Lesión renal aguda linfopenia positiva.

El índice de masa corporal entre los pacientes con lesión renal aguda fue de 27.7 kg/m² para los pacientes sin linfopenia fue de 27.3 kg/m². Con una diferencia estadísticamente no significativa (P=0.671).

Diferencia entre Medianas de Índice de Masa Corporal

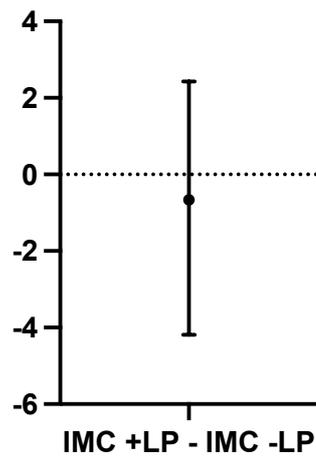


Figura 4. Diferencia entre medianas de Índice de Masa corporal. **Abreviaturas.** IMC-LP; Índice de masa corporal con linfopenia negativa. **IMC+LP;** Índice de masa corporal con linfopenia positiva.

De las proteínas de fase aguda al momento de admisión de hospitalaria tuvieron una tendencia discreta de mayor elevación en fibrinógeno con mediana de 527 mg/dL (rango intercuantilar de 362 – 629 mg/dL), ferritina con mediana de 984 ng/ml (rango intercuantilar de 456 – 1418) y VSG con mediana de 38 (rango intercuantilar de 30 – 45) en el grupo de los pacientes con lesión renal aguda y linfopenia comparados con los pacientes sin linfopenia; sin embargo esta diferencia no fue estadísticamente significativa ($P=0.82$, 0.41 y 0.79) respectivamente.

Nivel de Fibrinógeno Sérico (mg/dL)

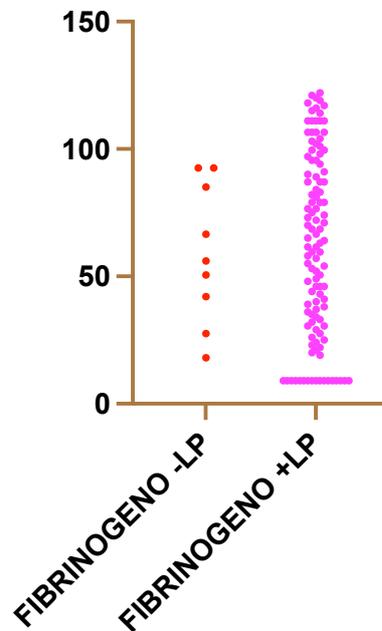


Figura 5. Comparación en niveles de Fibrinógeno sérico. **Abreviaturas.** **Ferritina - LP;** Ferritina con linfopenia negativa. **Ferritina+LP;** Ferritina con linfopenia positiva. **Mg/mL;** Miligramos sobre decilitro.

Niveles de Ferritina (ng/mL)

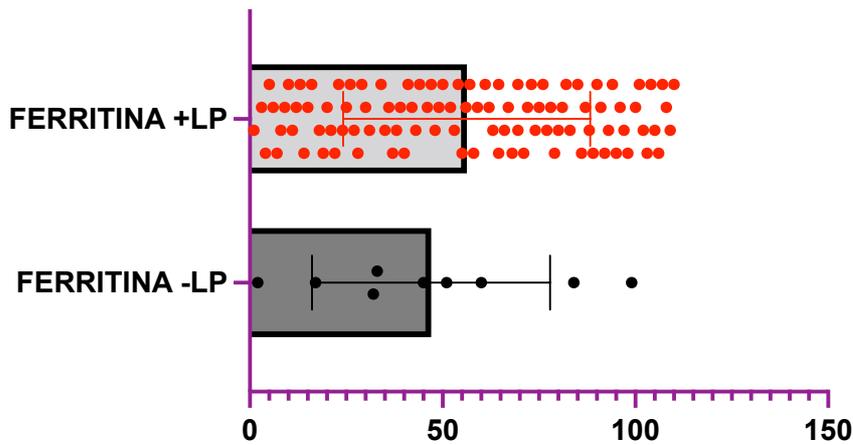


Figura 6. Comparación en niveles de Ferritina en pacientes. **Abreviaturas.** Ferritina -LP; Ferritina con linfopenia negativa. **Ferritina+LP;** Ferritina con linfopenia positiva.

Los grados de lesión renal aguda en los pacientes con linfopenia se distribuyeron de la siguiente manera: KDIGO 1 con el 36.8%, KDIGO 2 con el 27.2% y KDIGO 3 con el 36%. Por otro lado la distribución de la severidad de lesión renal aguda en pacientes sin linfopenia correspondieron mayormente a KDIGO 1 (62.5%) con una similitud en prevalencia entre lesión renal aguda KDIGO 2 y KDIGO 3 con 18.75%.

Gravedad de lesión renal aguda

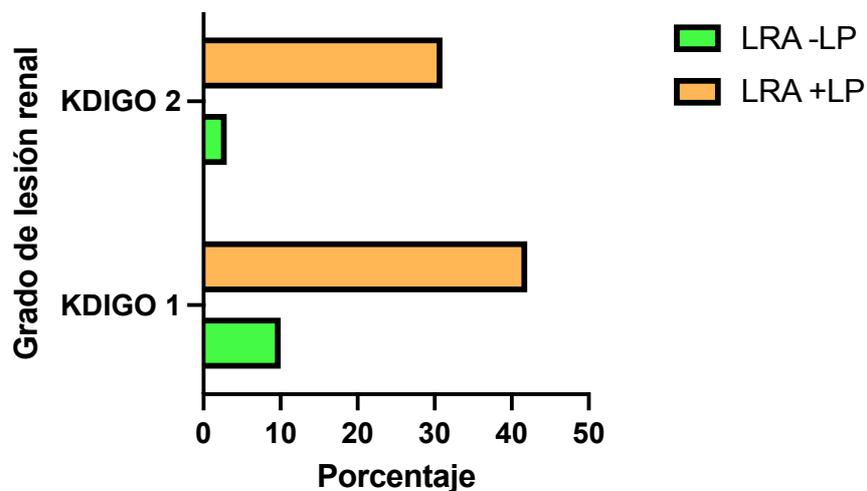


Figura 7. Comparación de gravedad de lesión renal aguda. **Abreviaturas.** KDIGO: Kidney Disease Improving Global Outcomes. LRA-LP; Lesión renal aguda linfopenia negativa. LRA+LP; Lesión renal aguda linfopenia positiva.

Gravedad de lesión renal aguda

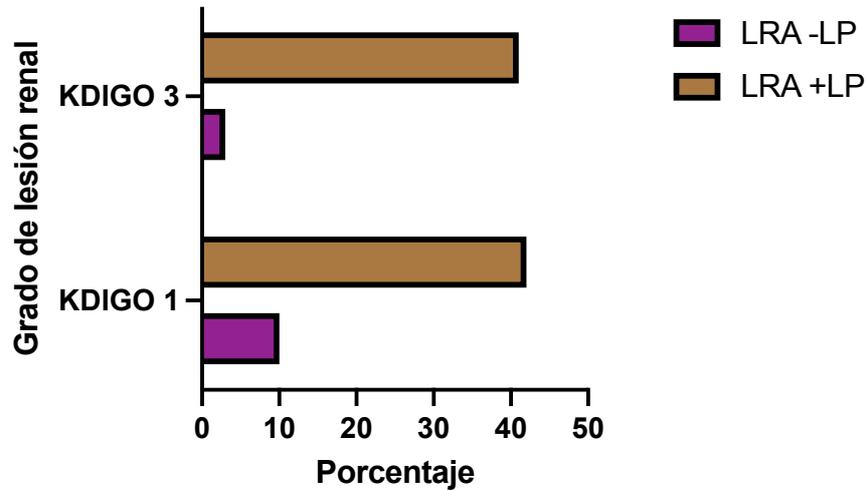


Figura 8. Comparación de gravedad de lesión renal aguda. **Abreviaturas.** KDIGO: Kidney Disease Improving Global Outcomes. LRA-LP; Lesión renal aguda linfopenia negativa. LRA +LP; Lesión renal aguda linfopenia positiva.

Con relación a los electrolitos séricos la tendencia se mantuvo similar en ambos grupos. El sodio sérico en no linfopenicos se reporto con una mediana de 138 meq/L, en el grupo linfopenico con una mediana de 139 meq/L; sin significancia estadística (P=0.13). El Potasio sérico en el grupo linfopénico con mediana de 4.3 meq/L, el potasio sérico en el grupo no linfopénico de 4.1 meq/L con P no significativa de 0.42. Por ultimo el nivel de cloro sérico se reportó con una mediana de 103 meq/L en comparación del grupo linfopénico con una mediana de 105 meq/L. (P=0.422).

Distribución de niveles de Sodio Sérico

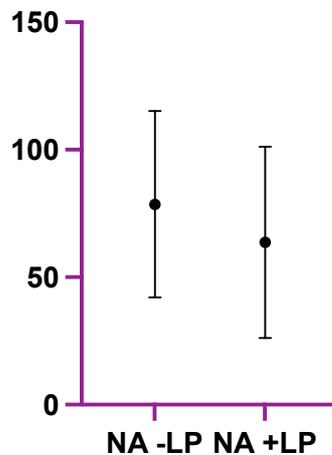


Figura 9. Comparación de la distribución del nivel de sodio sérico entre ambos grupos. **Abreviaturas.** NA – LP; Sodio con linfopenia negativa; NA +LP; Sodio con linfopenia positiva.

Distribución de niveles de Potasio Sérico

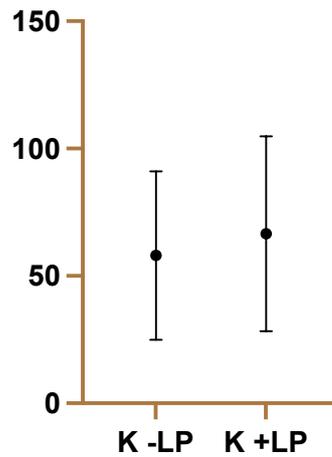
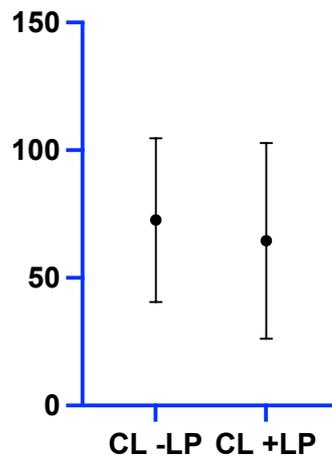


Figura 10. Comparación de la distribución del nivel de potasio sérico entre ambos grupos. **Abreviaturas.** NA – LP; Potasio con linfopenia negativa; NA +LP; Potasio con linfopenia positiva.

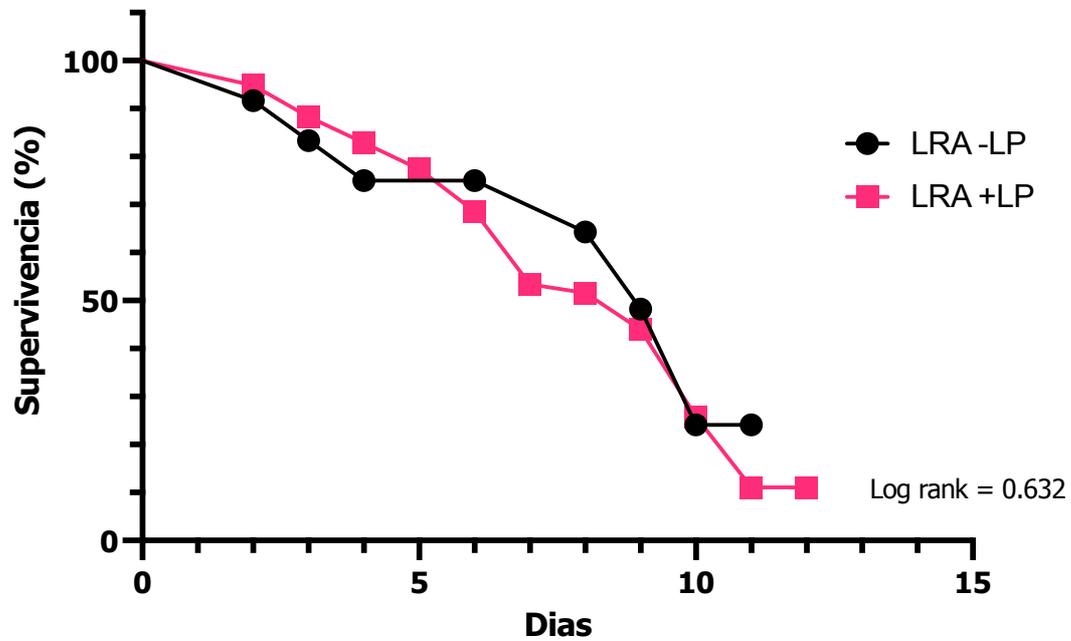
Distribución de niveles de Cloro Sérico



La creatinina al ingreso hospitalario en el grupo de los pacientes linfopénicos se encontró en 1 mg dl mientras que en los pacientes no linfopénicos la mediana fue de 0.9; sin diferencia estadísticamente significativa ($P=0.34$). Sin embargo la creatinina al egreso hospitalario en los pacientes linfopenicos se reportó con mediana de 1.1mgDI, en contraparte los paciente no linfopénicos reportaron una mediana de 0.76mgDI con una significancia estadística de $P=0.15$.

No hubo diferencia significativa en la supervivencia de los pacientes que desarrollaron lesión renal aguda asociado a linfopenia evaluada a 10 días y comparada con la supervivencia de aquellos sujetos que desarrollaron lesión renal aguda sin linfopenia asociada. (P=0.11)

Comparación de Supervivencia a 10 días de ingreso Hospitalario



DISCUSIÓN.

Examinamos la asociación de lesión renal aguda con linfopenia en pacientes con infección por SARS-COV-2 en Centro Médico Nacional ISSSTE “20 de Noviembre”.

Observamos que la presentación de lesión renal aguda severa esta asociada a la profundidad de la linfopenia de los pacientes como se reporto en el estudio de Härter G (43).

Dentro de las características demográficas de los sujetos estudiados se demostro que el género masculino tiende a presentar mayor asociacion de lesion renal aguda con linfopenia acentuada, una similitud encontrada con el reporte de Fisher, M, et al. (51)

Las comorbilidades mas comunes en los pacientes con lesión renal aguda y linfopenia fueron; por orden de frecuencia, diabetes mellitus, hipertensión y enfermedad renal crónica, muy similares a las reportadas en una cohorte de Estados Unidos (51) y una asiatica (52).

No se reporto diferencia en cuanto a la cretinina de ingreso respecto a si lo pacientes presentaban linfopenia o no (no linfopenicos 0-9 mgDI (RIQ0.62 – 1.28mgDI); linfopenicos (1 (RIQ 0.8-1.3mgDI), en homogeneidad con lo reportado en la cohorte de Wilson et al. (53).

El grado de severidad de lesión renal aguda no se asocio a la profundidad de linfopenia, sin embargo fue similar en los dos grupso de pacientes, sin embargo si fue similar a los datos reportados por otra cohorte mexicana. (54).

En el presente trabajo de investigación, no se demostro asociacion entre el desarrollo de lesión renal aguda y la presencia de lesión renal aguda. De igual manera, no se observo una asociación directa entre el desarrollo de lesión renal aguda y linfopenia con el aumento significativo de la mortalidad a 10 dias entre ambos grupos.

BIBLIOGRAFÍA

1. 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(1).
2. Riou J, Althaus C. Pattern of early human-to-human transmission of Wuhan 2019 novel coronavirus (2019-nCoV), December 2019 to January 2020. *Eurosurveillance*. 2020;25(4).
3. Peerapornratana S, Manrique-Caballero C, Gómez H, Kellum J. Acute kidney injury from sepsis: current concepts, epidemiology, pathophysiology, prevention and treatment. *Kidney International*. 2019;96(5):1083-1099.
4. Dugar S, Choudhary C, Duggal A. Sepsis and septic shock: Guideline-based management. *Cleveland Clinic Journal of Medicine*. 2020;87(1):53-64.
5. Battle 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.
6. Battle 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.
7. 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.
8. Grasselli G, Zangrillo A, Zanella A, Antonelli M, Cabrini L, Castelli A et al. Baseline Characteristics and Outcomes of 1591 Patients Infected With SARS-CoV-2 Admitted to ICUs of the Lombardy Region, Italy. *JAMA*. 2020;323(16):1574.
9. Zhang Z, Hou Y, Li D, Li F. Laboratory findings of COVID-19: a systematic review and meta-analysis. *Scandinavian Journal of Clinical and Laboratory Investigation*. 2020;80(6):441-447.

10. Terpos E, Ntanasis-Stathopoulos I, Elalamy I, Kastritis E, Sergentanis T, Politou M et al. Hematological findings and complications of COVID -19. *American Journal of Hematology*. 2020;95(7):834-847.
11. Huang C, Wang Y, Li X, et al. Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China. *Lancet*. 2020;395 (10223):497-506
12. Wu C, Chen X, Cai Y, Xia J, Zhou X, Xu S et al. Risk Factors Associated With Acute Respiratory Distress Syndrome and Death in Patients With Coronavirus Disease 2019 Pneumonia in Wuhan, China. *JAMA Internal Medicine*. 2020;180(7):934.
13. Wang D, Hu B, Hu C, et al. Clinical characteristics of 138 hospitalized patients with 2019 novel coronavirus-infected pneumonia in Wuhan, China. *JAMA*. 2020;323(11):1061-1069
14. Tan L, Wang Q, Zhang D, Ding J, Huang Q, Tang Y et al. Lymphopenia predicts disease severity of COVID-19: a descriptive and predictive study. *Signal Transduction and Targeted Therapy*. 2020;5(1).
15. Guo T, Fan Y, Chen M, Wu X, Zhang L, He T et al. Cardiovascular Implications of Fatal Outcomes of Patients With Coronavirus Disease 2019 (COVID-19). *JAMA Cardiology*. 2020;5(7):811.
16. Gagliardi I, Patella G, Michael A, Serra R, Provenzano M, Andreucci M. COVID-19 and the Kidney: From Epidemiology to Clinical Practice. *Journal of Clinical Medicine*. 2020;9(8):2506.
17. 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.
18. 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. *Journal of the American Society of Nephrology*. 2020;31(6):1157-1165.

19. Fu E, Janse R, de Jong Y, van der Endt V, Milders J, van der Willik E et al. Acute kidney injury and kidney replacement therapy in COVID-19: a systematic review and meta-analysis. *Clinical Kidney Journal*. 2020;13(4):550-563.
20. Strohbahn I, Zhao S, Seethapathy H, Lee M, Rusibamayila N, Allegretti A et al. Acute Kidney Injury Incidence, Recovery, and Long-term Kidney Outcomes Among Hospitalized Patients With COVID-19 and Influenza. *Kidney International Reports*. 2021.
21. Battle 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.
22. Kormann R, Jacquot A, Alla A, Corbel A, Koszutski M, Voirin P et al. Coronavirus disease 2019: acute Fanconi syndrome precedes acute kidney injury. *Clinical Kidney Journal*. 2020.
23. Werion A, Belkhir L, Perrot M, Schmit G, Aydin S, Chen Z et al. SARS-CoV-2 causes a specific dysfunction of the kidney proximal tubule. *Kidney International*. 2020;98(5):1296-1307.
24. Ferlicot S, Jamme M, Gaillard F, Oniszczyk J, Couturier A, May O et al. The spectrum of kidney biopsies in hospitalized patients with COVID-19, acute kidney injury and/or proteinuria. *Nephrology Dialysis Transplantation*. 2021.
25. Miller S, Brealey J. Visualization of putative coronavirus in kidney. *Kidney International*. 2020;98(1):231-232.
26. Legrand M, Bell S, Forni L, Joannidis M, Koyner J, Liu K et al. Pathophysiology of COVID-19-associated acute kidney injury. *Nature Reviews Nephrology*. 2021.
27. Gomez H, Ince C, De Backer D, Pickkers P, Payen D, Hotchkiss J et al. A Unified Theory of Sepsis-Induced Acute Kidney Injury. *Shock*. 2014;41(1):3-11.
28. Akilesh S, Nast C, Yamashita M, Henriksen K, Charu V, Troxell M et al. Multicenter Clinicopathologic Correlation of Kidney Biopsies Performed in COVID-19 Patients Presenting With Acute Kidney Injury or Proteinuria. *American Journal of Kidney Diseases*. 2021;77(1):82-93.e1.

29. Ince C. The Central Role of Renal Microcirculatory Dysfunction in the Pathogenesis of Acute Kidney Injury. *Nephron Clinical Practice*. 2014;127(1-4):124-128.
30. Cunha L, Perazzio S, Azzi J, Cravedi P, Riella L. Remodeling of the Immune Response With Aging: Immunosenescence and Its Potential Impact on COVID-19 Immune Response. *Frontiers in Immunology*. 2020;11.
31. Buszko M, Park J, Verthelyi D, Sen R, Young H, Rosenberg A. The dynamic changes in cytokine responses in COVID-19: a snapshot of the current state of knowledge. *Nature Immunology*. 2020;21(10):1146-1151.
32. Pfister, F., Vonbrunn, E., Ries, T., Jäck, H., Überla, K., Lochnit, G., Sheriff, A., Herrmann, M., Büttner-Herold, M., Amann, K. and Daniel, C., 2021. Complement Activation in Kidneys of Patients With COVID-19. *Frontiers in Immunology*, 11.
33. Guglielmetti, G., Quaglia, M., Sainaghi, P., Castello, L., Vaschetto, R., Pirisi, M., Corte, F., Avanzi, G., Stratta, P. and Cantaluppi, V., 2020. "War to the knife" against thromboinflammation to protect endothelial function of COVID-19 patients. *Critical Care*, 24(1).
34. Rydzynski Moderbacher, C., Ramirez, S., Dan, J., Grifoni, A., Hastie, K., Weiskopf, D., Belanger, S., Abbott, R., Kim, C., Choi, J., Kato, Y., Crotty, E., Kim, C., Rawlings, S., Mateus, J., Tse, L., Frazier, A., Baric, R., Peters, B., Greenbaum, J., Ollmann Saphire, E., Smith, D., Sette, A. and Crotty, S., 2020. Antigen-Specific Adaptive Immunity to SARS-CoV-2 in Acute COVID-19 and Associations with Age and Disease Severity. *Cell*, 183(4), pp.996-1012.e19.
35. Arvin, A., Fink, K., Schmid, M., Cathcart, A., Spreafico, R., Havenar-Daughton, C., Lanzavecchia, A., Corti, D. and Virgin, H., 2020. A perspective on potential antibody-dependent enhancement of SARS-CoV-2. *Nature*, 584(7821), pp.353-363.
36. McMillan, P., Dexheimer, T., Neubig, R. and Uhal, B., 2021. COVID-19—A Theory of Autoimmunity Against ACE-2 Explained. *Frontiers in Immunology*, 12.
37. Xia P, Wen Y, Duan Y, Su H, Cao W, Xiao M et al. Clinicopathological Features and Outcomes of Acute Kidney Injury in Critically Ill COVID-19 with Prolonged Disease

Course: A Retrospective Cohort. *Journal of the American Society of Nephrology*. 2020;31(9):2205-2221.

38. Sanchis-Gomar F, Lavie C, Perez-Quilis C, Henry B, Lippi G. Angiotensin-Converting Enzyme 2 and Antihypertensives (Angiotensin Receptor Blockers and Angiotensin-Converting Enzyme Inhibitors) in Coronavirus Disease 2019. *Mayo Clinic Proceedings*. 2020;95(6):1222-1230.

39. Barthélémy R, Beaucofé V, Bordier R, Collet M, Le Gall A, Hong A et al. Haemodynamic impact of positive end-expiratory pressure in SARS-CoV-2 acute respiratory distress syndrome: oxygenation versus oxygen delivery. *British Journal of Anaesthesia*. 2021;126(2):e70-e72.

40. Beigel J, Tomashek K, Dodd L, Mehta A, Zingman B, Kalil A et al. Remdesivir for the Treatment of Covid-19 — Final Report. *New England Journal of Medicine*. 2020;383(19):1813-1826.

41. Binois Y, Hachad H, Salem J, Charpentier J, Lebrun-Vignes B, Pène F et al. Acute Kidney Injury Associated With Lopinavir/Ritonavir Combined Therapy in Patients With COVID-19. *Kidney International Reports*. 2020;5(10):1787-1790.

42. Geng Y, Ma Q, Du Y, Peng N, Yang T, Zhang S et al. Rhabdomyolysis is Associated with In-Hospital Mortality in Patients With COVID-19. *Shock*. 2021.

43. Härter G, Spinner C, Roeder J, Bickel M, Krznaric I, Grunwald S et al. COVID-19 in people living with human immunodeficiency virus: a case series of 33 patients. *Infection*. 2020;48(5):681-686.

44. Mazzoni A, Salvati L, Maggi L, Capone M, Vanni A, Spinicci M et al. Impaired immune cell cytotoxicity in severe COVID-19 is IL-6 dependent. *Journal of Clinical Investigation*. 2020;130(9):4694-4703.

45. Diao B, Wang C, Tan Y, Chen X, Liu Y, Ning L et al. Reduction and Functional Exhaustion of T Cells in Patients With Coronavirus Disease 2019 (COVID-19). *Frontiers in Immunology*. 2020;11.

46. Leng Z, Zhu R, Hou W, Feng Y, Yang Y, Han Q et al. Transplantation of ACE2-Mesenchymal Stem Cells Improves the Outcome of Patients with COVID-19 Pneumonia. *Aging and disease*. 2020;11(2):216.
47. Ouyang Y, Yin J, Wang W, Shi H, Shi Y, Xu B et al. Downregulated Gene Expression Spectrum and Immune Responses Changed During the Disease Progression in Patients With COVID-19. *Clinical Infectious Diseases*. 2020;71(16):2052-2060.
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. Fisher, M., Neugarten, J., Bellin, E., Yunes, M., Stahl, L., Johns, T., Abramowitz, M., Levy, R., Kumar, N., Mokrzycki, M., Coco, M., Dominguez, M., Prudhvi, K., & Golestaneh, L. (2020). AKI in Hospitalized Patients with and without COVID-19: A Comparison Study. *Journal of the American Society of Nephrology*.
52. Guan, W., Ni, Z., Hu, Y., Liang, W., Ou, C., He, J., Liu, L., Shan, H., Lei, C., Hui, D. S. C., Du, B., Li, L., Zeng, G., Yuen, K. Y., Chen, R., Tang, C., Wang, T., Chen, P., Xiang, J., ... Zhong, N. (2020). Clinical characteristics of coronavirus disease 2019 in China. *New England Journal of Medicine*.
53. Martínez-Rueda, A. J., Álvarez, R. D., Méndez-Pérez, R. A., Fernández-Camargo, D. A., Gaytan-Arocha, J. E., Berman-Parks, N., Flores-Camargo, A., Comunidad-Bonilla, R. A., Mejía-Vilet, J. M., Arvizu-Hernandez, M., Ramirez-Sandoval, J. C., Correa-Rotter, R., & Vega-Vega, O. (2021). Community- And Hospital-Acquired Acute Kidney Injury in COVID-19: Different Phenotypes and Dismal Prognosis.



GOBIERNO DE
MÉXICO



ISSSTE
INSTITUTO DE SEGURIDAD
Y SALUD SOCIAL DEL ESTADO DE
QUERÉTARO

CENTRO MÉDICO NACIONAL "20 DE NOVIEMBRE"

Dirección
Subdirección de Enseñanza e Investigación
Coordinación de Investigación

Oficio No. 96.230.1.5.2/1630/2021

Asunto: **Aceptación de Protocolo**

Ciudad de México a 03 de Noviembre de 2021

Dr. José Horacio Cano Cervantes
Investigador Responsable
Servicio de Nefrología
Presente.

En seguimiento a su solicitud de evaluación del protocolo de investigación titulado "**Asociación de lesión renal aguda con linfopenia en pacientes con infección por SARS-COV-2**" 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 **procedente** su realización, con Número de Folio Interno de esta Coordinación **06-122.2021**.

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 involucren 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

Vo. Bo.

Dr. Félix Octavio Martínez Alcalá
Subdirector de Enseñanza e Investigación

Dr. José Horacio Cano Cervantes
Investigador principal

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

