



**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE  
MÉXICO  
FACULTAD DE MEDICINA  
DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO  
HOSPITAL JUÁREZ DE MÉXICO**

**ÍNDICE NEUTRÓFILO/LINFOCITO Y  
PLAQUETA/LINFOCITO COMO MARCADOR DE  
MORTALIDAD EN LESIÓN RENAL AGUDA Y  
COVID-19**

**TESIS**

PARA OBTENER EL GRADO DE ESPECIALISTA EN  
MEDICINA  
(NEFROLOGIA)

PRESENTA:  
**ALBERTO RAMÍREZ GIL**

DIRECTOR DE TESIS  
**DR FERNANDO ARTURO REYES MARÍN**



CIUDAD DE MÉXICO, JULIO 2023



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.



Universidad Nacional  
Autónoma de México



**UNAM – Dirección General de Bibliotecas**  
**Tesis Digitales**  
**Restricciones de uso**

**DERECHOS RESERVADOS ©**  
**PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL**

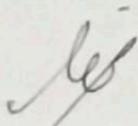
Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

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.

**AUTORIZACIÓN DE LA TESIS**

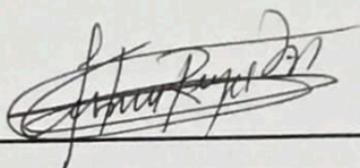
**TITULO DE LA TESIS**  
ÍNDICE NEUTRÓFILO/LINFOCITO Y  
PLAQUETA/LINFOCITO COMO MARCADOR DE  
MORTALIDAD EN LESIÓN RENAL AGUDA Y COVID-  
19

REGISTRO: HJM 093/22-R



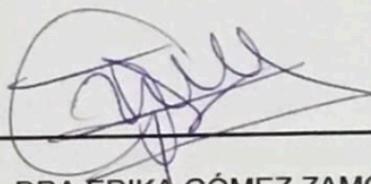
---

Dr. ALBERTO RAMÍREZ GIL  
TESISTA



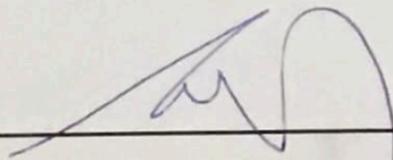
---

DR FERNANDO ARTURO REYES MARÍN  
DIRECTOR DE TESIS Y ASESOR METODOLÓGICO



---

DRA ERIKA GÓMEZ ZAMORA  
SUBDIRECTORA DE ENSEÑANZA  
HOSPITAL JUÁREZ DE MÉXICO



---

DR ERIK EFRAÍN SOSA DURÁN  
JEFE DEL SERVICIO DE POSGRADO  
HOSPITAL JUÁREZ DE MÉXICO



**SALUD**  
SECRETARÍA DE SALUD



Dirección de Investigación y Enseñanza  
**Comité de Investigación**

Ciudad de México, a 23 de noviembre de 2022.

**CI/403/2022**

Asunto: Carta de Aceptación

**DR. ALBERTO RAMÍREZ GIL**

Médico Residente

Presente

En relación al proyecto de tesis titulado **“ÍNDICE NEUTRÓFILO/LINFOCITO Y PLAQUETA/LINFOCITO COMO MARCADOR DE MORTALIDAD EN LESIÓN RENAL AGUDA Y COVID-19”**, con número de registro **HJM 093/22-R**, bajo la dirección del Dr. Fernando Arturo Reyes Marín, fue evaluado por el Subcomité para Protocolos de Tesis de Especialidades Médicas, quienes dictaminan:

**“ACEPTADO”**

A partir de esta fecha queda autorizado y podrá dar inicio al protocolo. La vigencia para la culminación del proyecto es de un año, quedando como fecha límite para la entrega de este, el 22 de noviembre del 2023.

Le informo también que cualquier gasto adicional que sea necesario para el desarrollo de su proyecto deberá ser costado por usted, por lo tanto, será necesario contar con recursos para cubrir los costos adicionales generados por el mismo.

Sin otro particular, reciba un cordial saludo.

**Atentamente**

**Dr. en C. Juan Manuel Bello López**  
Presidente del Comité de Investigación  
Hospital Juárez de México

JMBL/MDM/ABB

Av. Instituto Politécnico Nacional No. 5169, Col. Magdalena de las Salinas C.P. 07760, Alcaldía Gustavo A. Madero CDMX  
Tel: 52-47-75-60 Ext. 7375



## DEDICATORIA Y AGRADECIMIENTOS

*A mi padre (desde el cielo) y a mi madre por haberme formado como la persona que soy actualmente; muchos de mis logros se los debo a ustedes entre los que se incluye este y los que vendran en un futuro.*

*A mi esposa Berenice, por su amor, su apoyo incondicional, su presencia a lo largo de mi preparación académica desde que éramos estudiantes, durante la residencia hasta el posgrado, mi compañera de estudio y de vida, que siempre me motiva constantemente para alcanzar mis metas.*

*A mis asesores y maestros por transmitirme sus conocimientos, encaminarme durante estos años y poder culminar con éxito mi residencia.*

## **INDICE**

<b>ANTECEDENTES .....</b>	<b>.07</b>
<b>PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN.....</b>	<b>.18</b>
<b>PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA.....</b>	<b>.18</b>
<b>JUSTIFICACIÓN .....</b>	<b>.19</b>
<b>OBJETIVOS .....</b>	<b>20</b>
<b>MATERIAL Y MÉTODOS .....</b>	<b>.21</b>
<b>CRITERIOS DE SELECCIÓN .....</b>	<b>.22</b>
<b>DESCRIPCIÓN DE LAS VARIABLES.....</b>	<b>.24</b>
<b>DESCRIPCIÓN DEL ESTUDIO .....</b>	<b>26</b>
<b>ANÁLISIS ESTADÍSTICO.....</b>	<b>26</b>
<b>FACTIBILIDAD .....</b>	<b>.26</b>
<b>ASPECTOS ÉTICOS .....</b>	<b>.26</b>
<b>RESULTADOS .....</b>	<b>.27</b>
<b>DISCUSIÓN .....</b>	<b>.32</b>
<b>CONCLUSIONES.....</b>	<b>.35</b>
<b>BIBLIOGRAFÍA .....</b>	<b>.36</b>
<b>ANEXOS .....</b>	<b>.40</b>
<b>ANEXO 1. CRONOGRAMA DE ACTIVIDADES .....</b>	<b>.40</b>
<b>ANEXO 2. VALIDACIÓN DE TESIS.....</b>	<b>.41</b>

## **1. ANTECEDENTES.**

Los Coronavirus son un género de virus pertenecientes al orden de Nido virales y la familia Coronaviridae, se subdividen en Alfa, Beta, Gamma y Delta coronavirus, contienen un núcleo, una membrana y proteínas en su superficie llamadas “spikes” con la capacidad de unirse a diversos receptores para poder fusionarse con la célula que infecta, tienen huéspedes naturales como los murciélagos e intermediarios como el camello, el cerdo y pangolinos, por lo tanto, pueden infectar a diferentes animales y humanos, con alta transmisibilidad y ocasionar infecciones respiratorias de leves a graves, los Beta coronavirus son el subtipo más importante, debido a que han ocasionado enfermedades emergentes descritas desde hace más de 20 años, desde entonces han originado cuadros epidémicos de infecciones respiratorias severas, el primero de ellos en el 2002 ocasionado por el Síndrome Respiratorio Agudo Severo por Coronavirus (SARS COV) y el segundo en el 2012 debido al Síndrome Respiratorio del Medio Oriente por Coronavirus (MERS COV), por lo tanto, se han posicionado como un grupo de virus con relevancia para la salud pública desde inicios de este siglo [1]. De acuerdo al orden cronológico, el 8 de diciembre de 2019 en la comunidad de Wuhan, China, se reportó el primer caso de una neumonía de origen desconocido, un mes después se reportaron los primeros 27 casos de neumonía en Wuhan, posteriormente el 9 de enero de 2020, China anunció la identificación de un nuevo Beta coronavirus denominándolo Enfermedad Infecciosa por Coronavirus 2019 (COVID-19), el cual, fue nombrado por el comité internacional de taxonomía de virus como Síndrome Respiratorio Agudo Severo por el Coronavirus 2 (SARS COV 2) por compartir cerca del 70% de la información genómica con SARS COV y 50% con MERS COV, la organización mundial de la salud (OMS) lo estableció como el

causante de la enfermedad por COVID-19 y el 11 de marzo de 2020 es declarado pandemia por la OMS, 9 meses después se declaró como emergencia mundial a la salud pública con cerca de 24 millones de casos confirmados y más de 1 millón de muertes registradas [2].

### **1.1 EPIDEMIOLOGIA.**

Tras 2 años desde el inicio de la pandemia, hasta el 18 de febrero de 2022, se han reportado más de 420 millones de casos confirmados y 5,884,120 muertes a nivel mundial [3].

La mayoría de los pacientes que presentan síntomas por COVID-19, cerca del 80% presentará síntomas leves a moderados, y aproximadamente el 20% ocasionará síntomas graves, de los cuales el 6% evolucionará a pacientes críticamente enfermos. La mortalidad se encuentra cercana al 3%, sin embargo, en pacientes críticamente enfermos se eleva hasta el 50%. La prevalencia de lesión renal aguda (LRA) es del 5-56% con una media de presentación de 7-14 días posterior a la admisión, llegando a desarrollar LRA estadio 3 en el 67% de casos y el 4.9-47% llegará a requerir terapia de reemplazo renal [4].

### **1.2 MECANISMOS DE LESIÓN RENAL POR SARS COV 2**

Se han descrito 2 tipos de mecanismos implicados en la lesión renal inducida por el SARS COV 2, el primero es un mecanismo directo de lesión renal, él primero es iniciado a través de las proteínas “spikes” de la superficie del virus, las cuales se unen por afinidad a los receptores de Enzima Convertidora de Angiotensina 2 (ECA 2), estos receptores se encuentran en el riñón y pulmón del humano, posteriormente la proteína “spikes” del virus

es activada y cortada por la Proteína Serina Transmembrana Tipo II (TMPRSS2), que permite la liberación y fusión de péptidos del virus para permitir su entrada a la célula, el virus también tiene su propia proteína de fusión llamada furina que logra reforzar la afinidad a la célula huésped, se ha detectado que hay expresión de receptores ECA 2, TMPRSS2 y furina en macrófagos pulmonares, riñón y células estromales adrenérgicas, haciendo susceptibles de daño directo por COVID-19 a estos órganos. La teoría básica de la invasión del SARS COV 2 hacia las células del túbulo renal y podocitos, primero estaría dada por la infección del SARS COV 2 en el tracto respiratorio y de ahí el traslado del virus a través de vía sanguínea hasta llegar al riñón, con afección directa a las células del túbulo proximal, aunque la expresión de ECA 2 en el borde en cepillo del túbulo proximal es más elevado que en el pulmón, la expresión de receptores TMPRSS2 está disminuida, por lo que, se ha sugerido que la invasión podría ser mediante una glucoproteína transmembrana CD147, aunque, también se han descrito otras proteínas como receptores de superficie en el túbulo renal como son la Glutamil aminopeptidasa, cisteína, catepsina y serina Proteasa Dipeptidil Peptidasa 4 (DPP4), [5].

El segundo mecanismo descrito es el de lesión renal inducida de manera Indirecta, este es debido a una alteración de la respuesta inmune y a la tormenta de citocinas, durante la infección por SARS COV 2, los neutrófilos y los leucocitos se encuentran incrementados en COVID-19 severo, las biopsias renales muestran aumento de linfocitos CD4, CD56 y CD68, esto es indicativo de una activación de linfocitos T y desplazamiento posterior al sitio de infección, el tejido afectado por SARS COV 2 presenta una alteración del sistema inmune y promueve la apoptosis de células T mediante la liberación de tormenta de citocinas, después de 4 días del inicio de la infección, la Interleucina 10 (IL-

10), IL-2, IL-4, Factor de necrosis tumoral alfa (TNF- $\alpha$ ) e interferón gamma (IFN- $\gamma$ ) aumentan con la subsecuente disminución en la cuenta de linfocitos T, y posterior a que la cuenta de linfocitos incrementa, los niveles de citocinas disminuyen. También se han descrito la presencia de autoanticuerpos contra ECA 2 promoviendo el daño tisular y la inflamación, en algunos casos los antígenos virales persistentes, promueven los factores proinflamatorios y Patrones Moleculares Asociados al Daño Celular (DAMPS) exacerbando una respuesta inmune que progresa hasta lograr una respuesta inmune sistémica conocida como tormenta de citocinas, llevando a falla multiorgánica. Otro mecanismo de daño es mediante la inactivación del ECA 2, que lleva a una mayor activación de Angiotensina II (Ang II) con la consiguiente activación del Receptor de Angiotensina I (ATR1R) el cual promueve trombosis, inflamación y fibrosis, lo cual contribuye al efecto proinflamatorio de la tormenta de citocinas [5].

La Teoría de intercomunicación Pulmón-Riñón es otro mecanismo que se ha descrito en el síndrome de distrés respiratorio agudo (SDRA), debido al estado de hipoxemia, esto lleva a la hipoxia tisular que puede ocurrir en la médula renal, con la subsecuente necrosis tubular aguda, además, la hipercapnia puede originar acidosis respiratoria con daño renal secundario, también el incremento de la presión positiva al final de la espiración originada por el ventilador puede disminuir el gasto cardíaco e inducir hipoperfusión renal, ocasionando una caída en el filtrado glomerular [5].

Otros mecanismos de daño descrito son debidos a la activación de la cascada del complemento, disfunción endotelial, aumento de un estado hipercoagulable que puede culminar en trombosis microvascular, todas estas alteraciones tienen un impacto en el desarrollo de lesión renal por COVID-19 [5]. También la hipovolemia como consecuencia

de la fiebre, diarrea y taquipnea de los pacientes con COVID-19, pueden generar hipoperfusión renal y ocasionar lesión renal aguda [4].

### **1.3 PRESENTACIÓN CLÍNICA Y DE LABORATORIO DEL SARS COV 2**

Los síntomas son muy variables pudiendo ocasionar síntomas leves hasta cuadros respiratorios graves con falla multiorgánica, Baletto y Cols. en un estudio realizado en Buenos Aires, incluyeron una muestra de 1005 pacientes con COVID-19, encontraron que la mayoría de los pacientes infectados presentaron una media de edad de 45 años, siendo el 73% del sexo masculino, el 49% de los pacientes presentaron comorbilidades, siendo la más frecuente la hipertensión arterial sistémica (16%) seguida de obesidad (14%), los principales síntomas al momento del ingreso hospitalario fueron fiebre (56%), tos (50%) y odinofagia (24%), con respecto a la gravedad, el 14% presentó enfermedad no complicada, 55% neumonía leve, 20% neumonía moderada y el 9.2% neumonía grave, dentro de los cuales el 8.7% requirieron ingreso a terapia intensiva y el 5.8% ameritó ventilación mecánica [6]. En otro estudio realizado en Madrid por Clavero y Cols. estudiaron a 172 pacientes con neumonía por COVID-19, las comorbilidades que presentaron fueron sobrepeso y obesidad (52%), hipertensión arterial sistémica (48%), dislipidemia (39%) y diabetes (19%), las manifestaciones clínicas fueron fiebre (83%), tos (81%), disnea (59%) y alteraciones gastrointestinales (41%), a los 7 días de iniciado el cuadro se realizó el diagnóstico clínico de neumonía, la neumonía fue unilateral en 73% y bilateral en 26%, estos últimos con peor saturación de oxígeno y niveles más elevados de proteína C reactiva, las complicaciones fueron más frecuentes en pacientes mayores de 75 años, destacando el embolismo pulmonar en el 5.6% y muerte en el 7.9%[7]. Maechler y Cols. en Berlín, analizaron 333 pacientes con edad promedio de 34 años,

determinaron que las alteraciones en el gusto y olfato tenían una especificidad del 85% para predecir infección por COVID19, y establecieron factores de riesgo para detectar infección por SARS COV 2 como el reciente contacto con un caso positivo en la segunda semana posterior al contacto con un Odds ratio (OR) 3.42 (IC 95%; 2.48-4.71), inicio reciente de síntomas en la segunda semana con un OR 3.6 (IC 95%; 1.87-6.98) y la alteración del gusto y olfato un OR 4.08 (IC 95%; 2.36-7.03),[8].

Los marcadores hematológicos y las alteraciones en reactantes de fase aguda inducidas por SARS COV 2 pueden ser reconocidas en 3 fases, la primera fase es conocida como infección temprana donde hay infiltración del virus ocasionando linfopenia, elevación de proteína C reactiva (PCR), deshidrogenasa láctica (DHL), dimero D y tiempo de protrombina prolongado, seguido de una fase pulmonar con mayor linfopenia, persistencia de inflamación de PCR, transaminasemia, posteriormente la tercera fase ocasiona un estado hiperinflamatorio con aumento de reactantes de inflamación como procalcitonina, ferritina y péptido natriurético. En un estudio realizado por Mir y Cols. en una población de 183 pacientes, 120 individuos con COVID-19 no severo (65.5%) y 63 con COVID-19 severo (34.4%), con una edad media de 56 años, reportaron que la mortalidad fue más elevada en pacientes con DHL >280, niveles elevados de Urea, creatinina, creatinfosfoquinasa ( $p < 0.001$ ), esto demostró que diversos marcadores de laboratorio pueden servir para predecir el diagnóstico y pronóstico de los pacientes con COVID-19 [9].

En cuanto a las manifestaciones renales en un estudio realizado por Chan y Cols en 5 hospitales del Monte Sinaí en Estados Unidos, encontraron en 3993 pacientes con COVID-19, encontraron una prevalencia de lesión renal aguda en 46%, 19% ameritó

terapia de reemplazo renal; 24% ingresaron a terapia intensiva, de los cuales el 76% cursó con lesión renal aguda y reportaron una mortalidad del 50%, como principales manifestaciones renales se describió la proteinuria (84%), hematuria (81%) y leucocituria (60%),[10].

Hay manifestaciones secundarias a daño tubular proximal como proteinuria de bajo peso molecular (70-80%), aminoaciduria (46%), uricosuria (46%) fosfaturia (19), debido a pérdida del borde en cepillo, necrosis tubular aguda y disminución de la expresión de megalina [11]. También se han descrito mediante reportes de caso y análisis histopatológico postmortem glomeruloesclerosis focal y segmentaria de tipo colapsante [12].

#### **1.4 MARCADORES HEMATOLÓGICOS EN PACIENTES CON SARS COV 2**

Hay diversos cambios hematológicos originados por la infección de SARS COV 2 como la leucopenia (10%) y la neutrofilia (20%), siendo el más frecuente de ellos la linfopenia (63%) originada por la interacción de los receptores de la ECA 2 que se encuentra en la superficie del linfocito que deriva en una infección directa del virus sobre estas células sanguíneas, también el estado de hipercoagulabilidad puede originar trombosis microvascular y eventos tromboembólicos originados por la elevación de factores procoagulantes como el fibrinógeno y el dímero D, también puede encontrarse una elevación de reactantes de fase aguda producto de la inflamación originada por SARS COV 2 asociados a la tormenta de citocinas, incremento de IL-6 que conlleva a la estimulación de trombopoyetina y a su vez a la producción de megacariocitos originando trombocitosis (1.82%), [13].

Diversos marcadores hematológicos han sido asociados a inflamación y se han utilizado como predictores de lesión renal aguda y mortalidad en pacientes con sepsis, como son el índice neutrófilo/linfocito (INL), neutrófilo segmentado/monocito (NSM) e índice plaqueta/linfocito (IPL), que son predictores de lesión renal y de mortalidad a 30 días cuando se presentan valores elevados; INL >10.2, Hazard ratio (HR) 1.9 (IC 95%, 1.2-3.1), NSM >11.9, HR 1.9 (IC 95%, 1.1-3.1) e IPL > 314, HR 2 (IC 95%, 1.2-3.2), [14].

En un estudio realizado por Hashem y Cols en 448 pacientes con COVID-19 admitidos en terapia intensiva, encontró que la anemia, la leucocitosis, linfopenia, el INL e IPL asociado a la elevación de enzimas hepáticas, INR, Ferritina, PCR y dimero D fueron significativamente predictores de gravedad y de admisión a la unidad de terapia intensiva ( $p < 0.001$ ), la anemia OR 3.6 (IC 95; 1.8-7.0), INL elevado mayor a 8, OR 9.0 (IC 95%; 3.6-22.6), IPL elevado mayor a 192, OR 3.0 (IC 95%; 1.3-7.1) y el dimero D mayor a 0.9mg/L, OR 2.5 (IC 95%; 1.3-4.7), [15].

## **1.5 VALOR DIAGNÓSTICO DEL ÍNDICE NEUTRÓFILO/LINFOCITO Y PLAQUETA/LINFOCITO**

Los neutrófilos interactúan con el endotelio vascular al producir proteínas que generan el reclutamiento de otras células inflamatorias y producen enzimas proteolíticas y radicales libres de oxígeno favoreciendo el daño al endotelio, A sí mismo, las plaquetas también se han asociado con otras células inmunológicas y su relación con el endotelio vascular, perpetuando la disfunción endotelial [16].

La utilidad diagnóstica del INL e IPL está basada en pocos estudios, ya que la mayoría de estos son principalmente basados en pronóstico, pero se ha investigado como uso predictivo de lesión renal aguda desde antes de la pandemia por COVID-19 [17].

La Inquietud por encontrar un marcador de lesión renal aguda es extensamente percibido por la comunidad Nefrológica, en el posoperatorio de cirugías cardíacas el INL elevado explicaría la activación de células endoteliales renales secundario a un daño isquémico, generando una inflamación renal que podría predecir lesión renal aguda, también se ha estudiado un nivel de INL elevado  $> 3.18$  como predictor de riesgo para deterioro de la función renal en enfermedad renal crónica y mayor asociación con la probabilidad de ameritar terapia de reemplazo renal, Incluso la hiperplasia neointimal generada por el daño endotelial por estrés oxidativo puede elevar el INL  $>2.7$  y determinar un riesgo de estenosis de un acceso vascular con una sensibilidad del 98% y especificidad del 75%, Incluso en pacientes bajo hemodiálisis puede predecir resistencia a la eritropoyetina e inflamación en estos pacientes [16]. A sí mismo, un índice mayor a 3.5 junto a la hipoalbuminemia está asociado con incremento de la mortalidad en pacientes con enfermedad renal crónica [16]. Por último, se ha encontrado correlación entre el IPL elevado y la elevación de la Proteína C reactiva en pacientes con COVID-19 [17].

El rol de los distintos índices inflamatorios en el diagnóstico de la infección por COVID-19 fue valorado en un estudio con 88 pacientes con COVID-19 donde se compararon con 44 sujetos sanos, resultando en una significativa elevación del INL, IPL, índice neutrófilo-linfocito/plaqueta (INLP) índice linfocito/monocito (ILM), índice de inflamación sistémica (IIS), índice de respuesta inflamatoria sistémica (IRIS) y el índice PCR/linfocito (IPCR/L), que resultaron incrementados comparados con el grupo control, el análisis

multivariado mostró que el INLP  $>0.011$ , OR 38.7 ( $p=0.014$ ) y el IPCR/L  $>7.6$ , OR 7.6 ( $p=0.02$ ) como factores diagnóstico independientes para infección por COVID-19 [18].

## 1.6 EL ÍNDICE NEUTRÓFILO/LINFOCITO Y PLAQUETA/LINFOCITO COMO MARCADOR PRONOSTICO DE INTERES EN LESIÓN RENAL POR COVID-19

La gran mayoría de estudios sobre el INL e IPL se basa en encontrar una relación accesible y de fácil comprensión que pueda ser utilizado como predictor de morbilidad y mortalidad asociado a COVID-19 al momento del ingreso hospitalario, sin embargo, previo a la pandemia, los estudios donde se analizó el INL e IPL como predictor de riesgo para lesión renal aguda y mortalidad intrahospitalaria son escasos y diversos, además de los marcadores hematológicos y reactantes de fase aguda que se han estudiado no se ha podido encontrar un marcador pronostico que se considere como estándar de oro para predecir mortalidad en infección por COVID-19 y no hay estudios en población mexicana que estimen el INL e IPL como predictores de mortalidad en pacientes con lesión renal aguda e infección por SARS COV 2.

En un estudio realizado por Gameiro y Cols en Portugal que incluyó una muestra de 399 pacientes con lesión renal aguda por sepsis, encontró una elevación del INL como un marcador de riesgo de mortalidad independientemente en la gravedad de la lesión renal aguda con un OR 1.01 (IC 95%; 1.00-1.02)  $p=0.0027$ , concluyendo que puede ser un marcador pronostico al determinar el riesgo de mortalidad [19]. También Regolo y Cols en Italia realizaron un estudio donde analizó una cohorte de 411 pacientes con COVID-19 admitidos en el área de terapia intensiva, mostró que el incremento del INL fue un predictor de riesgo de mortalidad independiente de características demográficas y

comorbilidades con un HR 3.9  $p < 0.0001$ , identificando pacientes con alto riesgo de mortalidad al momento de la admisión de terapia intensiva [20].

El valor pronóstico del INL e IPL se ha estudiado en pacientes con COVID-19 para determinar que pacientes cursaran con formas severas de la enfermedad estimando un valor de corte en pacientes menores de 40 años de INL  $> 3.1$  (AUC 0.80, OR 1.30, IC 95%; 1.13-1.50) e IPL  $> 192$  (AUC 0.87, OR 1.05; IC 95%; 1,01-1,09), [21]. Se han descrito en otros estudios un INL  $> 3.33$  asociado a riesgo de mortalidad, con una sensibilidad del 100% y especificidad del 84% (AUC 0.96), estableciendo el punto de corte  $> 2.30$  como el potencial corte para identificar pacientes con formas severas de COVID-19 con una sensibilidad del 100% y especificidad del 56% (AUC 0.72), [22]. En otro estudio realizado por Paek y Cols donde analizó 704 pacientes con lesión renal aguda y COVID-19 encontró que la edad avanzada presentó un HR 4.6 (IC 95%; 1.25-17;  $p < 0.02$ ), el INL elevado un HR 1.16 (IC 95%; 1.07-1.26;  $p < 0.001$ ), la lesión renal aguda grave un HR 12.1 (IC 95%; 4.2-35;  $p < 0.001$ ) fueron factores de riesgo independientes para predecir mortalidad, con una menor sobrevivida del 10% a 60 días en pacientes con lesión renal aguda estadio 3 ( $p < 0.001$ ), [23]. En una revisión sistemática y Metaanálisis realizado por Sarkar y Cols. analizó 90 estudios con 12,986 pacientes con COVID-19, demostró que el INL elevado al momento de la admisión hospitalaria en pacientes críticamente enfermos comparado con pacientes no críticamente enfermos presentaron un mayor riesgo de mortalidad con un OR 3.82 (IC 95%; 2.79-4.8;  $I^2 = 100\%$ ), con un AUC 0.87 para mortalidad (IC 95%,  $I^2 = 94\%$ ), por lo tanto, el INL al momento de la admisión hospitalaria se asoció con un peor pronóstico [24].

## **PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN**

1. ¿Cuál es la relación entre los índices neutrófilo/linfocito, plaqueta/linfocito y el desenlace de mortalidad en pacientes con lesión renal aguda e infección por SARS COV 2?

## **HIPÓTESIS CENTRAL**

Existe una relación positiva entre el índice neutrófilo/linfocito, plaqueta/linfocito y la mortalidad en pacientes con lesión renal aguda e infección por SARS COV 2

## **PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA**

Sabemos que la Infección por SARS COV 2 es un problema de salud global que tiene un impacto en la mortalidad de los últimos 2 años desde que inicio la pandemia, teniendo repercusiones en diferentes aparatos y sistemas del individuo infectado, siendo el riñón uno de los diversos órganos afectados. En México y en este hospital no hay estudios sobre índices asociados a la inflamación que presentan los pacientes con COVID-19 y su asociación con la mortalidad, predicción de lesión renal o requerimiento de terapia de reemplazo renal, el detectarlos al momento de la admisión hospitalaria nos ayudaría a profundizar en su fisiopatología, idear un predictor pronóstico para plan de manejo de manera temprana en terapias de sustitución renal, esto nos permitiría implementar medidas de prevención que eviten complicaciones asociadas a la COVID-19 como el uso de reemplazo renal y la muerte del paciente. Por lo tanto, se planea realizar la revisión del índice neutrófilo/linfocito y plaqueta/linfocito en los pacientes con lesión renal aguda y la COVID-19

## **JUSTIFICACIÓN**

Este estudio debe realizarse porque en el Hospital Juárez de México y en el servicio de Nefrología se cuenta con un registro de pacientes atendidos durante la contingencia sanitaria por la COVID-19, se contó con área hospitalaria que albergó una serie de pacientes con infección por SARS COV 2 con múltiples complicaciones entre las cuales se encuentran la lesión renal aguda, sepsis, falla multiorgánica y la muerte, habría que categorizar aquellos pacientes con mayor riesgo de complicaciones y muerte, esto deriva en un protocolo de estudio que podría tratar de retrasar o evitar las consecuencias antes descritas si se detecta de manera temprana el pronóstico del paciente de una manera sencilla, accesible y factible como lo es el INL e IPL, para que así se pueda tomar una decisión más temprana en la necesidad de ver que pacientes pueden evolucionar hacia la terapia de reemplazo renal causada por la lesión renal aguda y consecuentemente tratar de evitar la muerte del paciente al decidir de manera oportuna el inicio de la terapia de reemplazo renal, serviría para poder ahorrar gastos de insumos hospitalarios como menor número de equipos para hemodiálisis si tenemos conocimiento de que pacientes pueden tener mal pronóstico al tener índices elevados, mientras que el paciente con índices normales probablemente no evolucione de manera tórpida y no requiera sustitución renal, también se podría evitar gastos de insumos mayores como otro tipo de marcadores de inflamación más costosos como dimero D, procalcitonina, PCR, ferritina, en cambio, el cálculo del INL e IPL solo se requiere una biometría hemática para estratificar el pronóstico desde la llegada del paciente a la admisión hospitalaria, sin retrasar la estratificación pronóstica por la espera que se genera al solicitar el resto de marcadores inflamatorios que puede ser 2-3 días hábiles, esto beneficiaría el pronóstico del paciente desde su ingreso hospitalario, disminuyendo el riesgo de secuelas en los

pacientes al tomar una decisión más temprana, además puede servir para ser utilizado en otros hospitales donde el insumo de marcadores inflamatorios es más escaso y solo se cuenten con estudios de gabinete básicos como biometría hemática, este estudio también aportaría información y podría ser la base para próximos estudios prospectivos o Metanálisis, el SARS COV 2 es una enfermedad nueva con apenas 2 años desde su inicio, aún no se debería considerar que hay suficiente información para su estudio, además se han estudiado diversos marcadores hematológicos y reactantes de fase aguda pero ninguno ha demostrado una superioridad para ser considerado Gold estándar para predecir mortalidad, y en población Mexicana, así como, en el hospital Juárez de México, no hay estudios que muestren esta relación del INL e IPL enfocada en lesión renal y muerte.

## **OBJETIVOS**

### **OBJETIVO GENERAL**

Determinar la relación entre el índice neutrófilo/linfocito, plaqueta/linfocito elevado y la mortalidad en pacientes hospitalizados con Infección por SARS COV 2 con lesión renal aguda.

### **OBJETIVOS ESPECÍFICOS**

Establecer la prevalencia de lesión renal aguda en pacientes con infección por SARS COV 2 estratificado por estadios de Lesión renal aguda por Acute kidney injury (AKI)

Estimar los índices neutrófilo/linfocito y plaqueta/linfocito en pacientes con SARS COV 2 estratificado por grados de lesión renal aguda y su relación con mortalidad

Determinar la prevalencia de mortalidad en pacientes con lesión renal aguda e infección por SAR COV 2

Conocer las comorbilidades más frecuentes entre pacientes con lesión renal aguda e infección por SARS COV 2

## **MATERIAL Y MÉTODOS**

### **DISEÑO DEL ESTUDIO.**

Según el control del Investigador: Observacional

Según la fuente de Información: Retrospectivo

Según la Medición en el tiempo: Transversal

Según el Propósito: Descriptivo

UNIVERSO DE TRABAJO. Hospital Juárez de México

POBLACIÓN BLANCO. Pacientes hospitalizados en el área de Reversión hospitalaria de COVID-19 en el Hospital Juárez de México de junio 2020 a Diciembre 2021

### **TAMAÑO DE LA MUESTRA.**

Utilizando la fórmula para una proporción con una mortalidad esperada basado en estudios previos en pacientes con índice neutrófilo/linfocito y plaqueta/linfocito elevado con lesión renal aguda e infección por SARS COV 2 de un 35%, con un error alfa de 5% y una precisión de 0.5 se determinó lo siguiente:

$$1.- Z_{\alpha}=0.05(1.96)$$

$$2.- Z_{\alpha}^2=3.84$$

$$3.- I^2=0.0025$$

$$N= Z_{\alpha}^2 [P (1-P)] / I^2$$

$$N=3.84 [0.35 (0.65)]/ 0.0025$$

$$N= 203 \text{ sujetos}$$

La muestra debe incluir 203 sujetos de estudio si se quiere detectar una prevalencia del 35% de mortalidad en pacientes con infección por SARS COV 2 con INL e IPL elevado

## **CRITERIOS DE SELECCIÓN**

### CRITERIOS DE INCLUSIÓN:

1. Pacientes con diagnóstico confirmado de infección por SARS COV 2 mediante detección de RT-PCR nasofaríngea.
2. Pacientes mayores de 18 años.
3. Pacientes hospitalizados con diagnóstico de COVID-19 en el Hospital Juárez de México durante al menos 8 días, tanto sobrevivientes o NO sobrevivientes.
4. Que cuenten con un estudio de biometría hemática para evaluar el índice neutrófilo/linfocito y plaqueta/linfocito dentro de las 24 horas de su ingreso hospitalario, cursando con INL e IPL elevado  $>3.5$  y  $>192$ , respectivamente.
5. Que cuenten con Lesión renal aguda definida por la guía KDIGO 2012 por Acute kidney injury (AKI).
6. Pacientes con Tasa de Filtrado Glomerular  $>60$ ml/min determinado por CKD-EPI
7. Pacientes que cuenten con Creatinina Basal al momento de su ingreso hospitalario determinada 2 a 7 días previos a la admisión hospitalaria o la cifra más baja presentada durante la hospitalización.

### CRITERIOS DE EXCLUSIÓN:

1. Pacientes con tratamiento sustitutivo de la función renal previo al ingreso hospitalario
2. Pacientes con antecedente de trasplante renal

3. Pacientes con múltiples admisiones hospitalarias
4. Pacientes con antecedente diagnóstico de Enfermedad Hematológica, desnutrición y cáncer

CRITERIOS DE ELIMINACIÓN:

1. Pacientes que no cuenten con los exámenes bioquímicos completos que permitan evaluar el índice neutrófilo/linfocito y plaqueta/linfocito
2. Pacientes que fueron egresados o murieron dentro de los 2 primeros días del ingreso hospitalario

## DESCRIPCIÓN DE LAS VARIABLES

VARIABLE	TIPO	DEFINICIÓN CONCEPTUAL	DEFINICIÓN OPERACIONAL	ESCALA DE MEDICIÓN	FUENTE DE INFORMACIÓN
<b>SEXO</b>	Cualitativa dicotómica	Sexo asignado al nacer en documentos legales.	Sexo asignado al nacer en documentos legales	Hombre/mujer	Identificación oficial registrada en expediente.
<b>EDAD</b>	Cuantitativa discreta	Años cumplidos desde el nacimiento.	Años cumplidos desde el nacimiento al momento de la captura de datos.	Años	Documento oficial registrado en expediente.
<b>OBESIDAD</b>	Cualitativa Ordinal	Acumulación anormal o excesiva de grasa	IMC >30	Kg/m <sup>2</sup>	Historia clínica, nota de ingreso y notas de evolución médica registradas en expediente.
<b>DIABETES MELLITUS TIPO 2</b>	Cualitativa dicotómica	Niveles de Glucosa Sérica elevados	Glucosa >126mg/dl en 2 determinaciones o HbA1C >6.5% o una determinación aislada de Glucosa >200mg/dl	SI/NO	Historia clínica, nota de ingreso y notas de evolución médica registradas en expediente.
<b>HIPERTENSIÓN ARTERIAL SISTEMICA</b>	Cualitativa dicotómica	Afección en la que la presión de la sangre hacia las paredes de la arteria es demasiado alta	Presión arterial >140/90mmHg en 2 determinaciones	SI/NO	Historia clínica, nota de ingreso y notas de evolución médica registradas en expediente .
<b>HEMOGLOBINA</b>	Cuantitativa continua	Proteína de los glóbulos rojos que lleva oxígeno de los pulmones al resto del cuerpo	Medición al momento de la admisión hospitalaria	g/dl	Historia clínica, nota de ingreso y notas de evolución médica registradas en expediente ..
<b>PLAQUETAS</b>	Cuantitativa Continua	Células sanguíneas que participan en la coagulación de la sangre	Medición al momento de la admisión hospitalaria	Miles/mm <sup>3</sup>	Historia clínica, nota de ingreso y notas de evolución médica registradas en expediente ..
<b>LEUCOCITOS</b>	Cuantitativa continua	Célula sanguínea que participa junto con el sistema inmune en la defensa de infecciones	Medición al momento de la admisión hospitalaria	Miles/mm <sup>3</sup>	Historia clínica, nota de ingreso, notas de evolución médica y reporte ultrasonográfico
<b>NEUTRÓFILO</b>	Cuantitativa continua	Subtipo de leucocito que participa en la inmunidad celular	Medición al momento de la admisión hospitalaria	Miles/mm <sup>3</sup>	Historia clínica, nota de ingreso y notas de evolución médica registradas en expediente ..
<b>LINFOCITO</b>	Cuantitativa continua	Subtipo de leucocito que participa en la inmunidad humoral	Medición al momento de la admisión hospitalaria	Miles/mm <sup>3</sup>	Historia clínica, nota de ingreso y notas de evolución médica registradas en expediente
<b>LESIÓN RENAL AGUDA AKI I</b>	Cualitativa dicotómica	Incremento de la Creatinina sérica >0.3mg/dl o >1.5-2 veces del valor basal	Calculada durante la hospitalización	SI/NO	Historia clínica, nota de ingreso y notas de evolución médica registradas en expediente ..
<b>LESIÓN RENAL AGUDA AKI II</b>	Cualitativa dicotómica	Incremento de la Creatinina sérica > 2-3 veces del valor basal	Calculada durante la hospitalización	SI/NO	Historia clínica, nota de ingreso y notas de evolución médica registradas en expediente

<b>LESIÓN RENAL AGUDA AKI III</b>	Cualitativa dicotómica	Incremento de la Creatinina sérica > 3 veces del valor basal o >4mg/dl.	Calculada durante la hospitalización	SI/NO	Historia clínica, nota de ingreso y notas de evolución médica registradas en expediente
<b>CREATININA SÉRICA AL INGRESO</b>	Cuantitativa continua	Compuesto orgánico generado a partir de la degradación de la creatina	Cifra al momento de la admisión hospitalaria	mg/dl	Historia clínica, nota de ingreso y notas de evolución médica registradas en expediente
<b>NITROGENO UREICO EN SANGRE</b>	Cuantitativa continua	Producto de desecho generado a partir de la degradación de proteínas	Cifra al momento de la admisión hospitalaria	Mg/dl	Historia clínica, nota de ingreso y notas de evolución médica registradas en expediente .
<b>CREATININA BASAL</b>	Cuantitativa continua	Compuesto orgánico generado a partir de la degradación de la creatina	Cifra de Creatinina Sérica medida al momento del ingreso hospitalario, determinada 2 a 7 días previos a la admisión hospitalaria o la cifra mas baja presentada durante la hospitalización.	Mg/dl	Historia clínica, nota de ingreso y notas de evolución médica registradas en expediente .
<b>INDICE NEUTRÓFILO/LINFOCITO</b>	Cuantitativa continua	Relación en cuenta absoluta entre la cantidad de neutrófilos y linfocitos	Calculada al momento de la admisión hospitalaria	Relación	Historia clínica, nota de ingreso y notas de evolución médica registradas en expediente
<b>INDICE PLAQUETA/LINFOCITO</b>	Cuantitativa continua	Relación en cuenta absoluta entre la cantidad de plaquetas y linfocitos	Calculada al momento de la admisión hospitalaria	Relación	Historia clínica, nota de ingreso y notas de evolución médica registradas en expediente
<b>TERAPIA DE REEMPLAZO RENAL</b>	Cualitativa dicotómica	Paciente con lesión renal aguda severa que requirió terapia sustitutiva de la función renal mediante Hemodiálisis	Inicio de Hemodiálisis durante la hospitalización	SI/NO	Historia clínica, nota de ingreso y notas de evolución médica registradas en expediente
<b>MORTALIDAD HOSPITALARIA</b>	Cualitativa dicotómica	Frecuencia del numero de defunciones en la población de estudio	Defunción debida a complicaciones por la COVID-19	SI/NO	Historia clínica, nota de ingreso y notas de evolución médica registradas en expediente

## **PROCEDIMIENTO**

Se realizó una revisión de expedientes de pacientes hospitalizados en el área de COVID-19, se seleccionaron a los pacientes que hayan cursado con lesión renal aguda, se estratificaron a los pacientes de acuerdo con la severidad de la lesión renal aguda, comorbilidades, marcadores hematológicos como leucocitos, plaquetas, neutrófilos, INL e IPL elevado  $>3,3$  y  $>192$ , respectivamente, y si presentaron defunción durante el curso de su hospitalización analizado por curvas de supervivencia de Kaplan Meier.

## **ANÁLISIS ESTADÍSTICO**

Las variables cuantitativas se expresaron como promedio y desviación estándar, las variables cualitativas se expresaron como porcentajes. Para la relación entre el INL, IPL y la mortalidad en COVID-19 se utilizó el análisis de regresión logística e intervalos de Confianza al 95%. Se analizó la mortalidad mediante análisis de curvas de supervivencia de Kaplan Meier. se utilizó Análisis de t-Student para variables cuantitativas y U-Man Whitney para cualitativas ordinales como estadios de KDIGO, y para dicotómicos test de Fisher, Valores de  $p < 0.05$  se considerarán estadísticamente significativos. Se utilizó el paquete estadístico SPSS versión 25.0 j

## **ASPECTOS ÉTICOS**

Se trató de un estudio observacional transversal descriptivo, en el que no se realizó ninguna intervención experimental. Se consideró de riesgo menor al mínimo según el Reglamento de la Ley General de Salud (RLGS) en materia de investigación con humanos. Se garantizó la confidencialidad de la información obtenida y en todo momento se respetó la privacidad de los pacientes.

## RESULTADOS

Se analizaron los datos de pacientes de acuerdo a los criterios de inclusión a partir del primero de junio de 2020 al primero de diciembre del 2021, se recolectó un total de 203 pacientes que cumplieron con los criterios descritos (150 hombres [74%] y 53 mujeres [26%]) con una edad promedio de  $55.6 \pm 13.7$  años, 121 (59.6%) de los pacientes presentaron lesión renal aguda AKI I, 26 (12.8%) AKI II y 56 (27.6%) AKI III, 54 pacientes (26.6%) ameritaron inicio de terapia de reemplazo renal con hemodiálisis, 58 (28.6%) requirieron ventilación mecánica invasiva y 118 pacientes (58.1%) fallecieron durante la hospitalización, se encontró un promedio de hospitalización de  $11.8 \pm 8.7$  días. Las características de los pacientes y sus mediciones de laboratorio se muestran en la tabla 1.

TABLA 1 CARACTERISTICAS BASALES DE LOS PACIENTES CON LESION RENAL AGUDA E INFECCION POR SARS COV 2

Características (N:203)	
Edad (años)	$55.6 \pm 13.7$
Genero (M %)	150 (74%)
Tiempo de hospitalización (días)	$11.8 \pm 8.7$
Índice de masa corporal (kg/m <sup>2</sup> )	$27.7 \pm 3.6$
Sobrepeso (Si %)	84 (41.4)
Obesidad grado I (Si %)	58 (28.6)
Obesidad grado II (Si %)	2 (1)
Diabetes mellitus tipo 2 (Si %)	106 (52.2)
Enfermedad Pulmonar Obstructiva crónica (Si %)	4 (2)
Hipertensión arterial sistémica (Si %)	167 (82.3)
Lesión renal aguda	
AKI I (Si %)	121 (59.6)
AKI II (Si %)	26 (12.8)
AKI III (Si %)	56 (27.6)

Terapia de reemplazo renal con Hemodiálisis (Si %)	54 (26.6)
Ventilación mecánica invasiva (Si %)	58 (28.6)
Muerte durante hospitalización (Si %)	118 (58.1)
Leucocitos ( $10^3/\mu\text{l}$ )	11.1 (4.5-10)
Hemoglobina (g/dl)	14 (12-16)
Plaquetas ( $10^3/\mu\text{l}$ )	297 (150-450)
Neutrófilos ( $10^3/\mu\text{l}$ )	9.7 (2.5-6)
Linfocitos ( $10^3/\mu\text{l}$ )	1.06 (1.5-3)
Índice neutrófilo/linfocito	13.5 $\pm$ 13
Índice plaqueta/linfocito	411 $\pm$ 371
Creatinina sérica (mg/dl)	3.2 (0.8-1.1)
Nitrógeno ureico en sangre (mg/dl)	69 (5-10)
Albumina (g/dl)	3.6 (3.5-5)
Ferritina (ng/ml)	1277 (100-300)
Sodio (mEq/L)	136 (135-145)
Potasio (mEq/L)	4.5 (3.5-5.5)
Cloro (mEq/L)	102 (100-110)
Calcio (mg/dl)	8.1 (8-10.5)
Deshidrogenasa láctica (UI/L)	422 (105-333)

%; porcentaje; mg/dl: miligramo/decilitro; M: masculino; g/dl: gramos/decilitro; mEq/L: miliequivalente/litro; kg/m<sup>2</sup>: kilogramo/metro cuadrado; UI/L: Unidades internacionales/litro

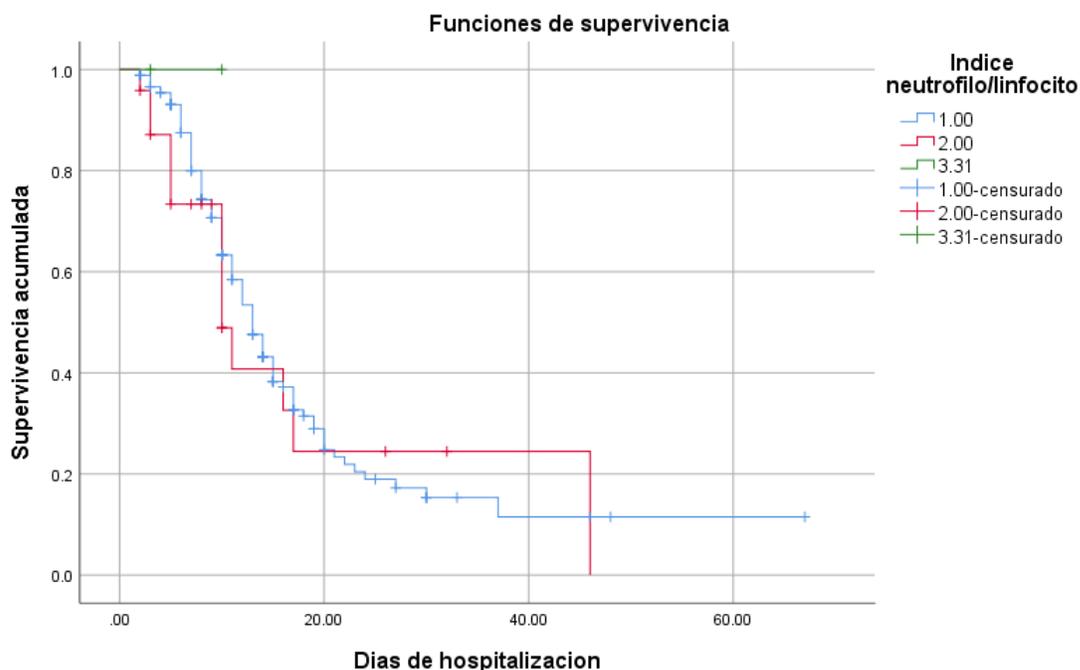
La media de leucocitos fue  $11.1 \times 10^3/\mu\text{l}$ , Hemoglobina de 14 g/dl (12-16), plaquetas de  $297 \times 10^3/\mu\text{l}$  (150-450), neutrófilos  $9.7 \times 10^3/\mu\text{l}$  (2.5-6), linfocitos  $1.06 \times 10^3/\mu\text{l}$  (1.5-3), el índice neutrófilo/linfocito (INL) promedio fue  $13.5 \pm 13$  y plaqueta/linfocito (IPL) de  $411 \pm 371$ . La creatinina promedio al ingreso fue de 3.2 mg/dl (0.8-1.1), con un BUN de 69 mg/dl (5-10), entre los reactantes de inflamación la ferritina fue de 1277 ng/ml (100-300), la albúmina de 3.6 g/dl (3.5-5) y la DHL de 422 UI/L (105-333).

Las comorbilidades asociadas en los pacientes con lesión renal aguda fueron principalmente la hipertensión arterial sistémica en 167 pacientes (82.3%), seguida de la diabetes mellitus tipo 2 en 106 pacientes (52.2%), sobrepeso en 84 pacientes

(41.4%), obesidad grado I en 58 pacientes (28.6%) y Enfermedad Pulmonar obstructiva crónica (EPOC) con 4 pacientes (2%).

En el análisis de los pacientes que fallecieron el INL se encontró elevado en 177 pacientes (87.2%) y el IPL en 149 pacientes (73.4%), con valores promedio de 14.6 y 425, respectivamente.

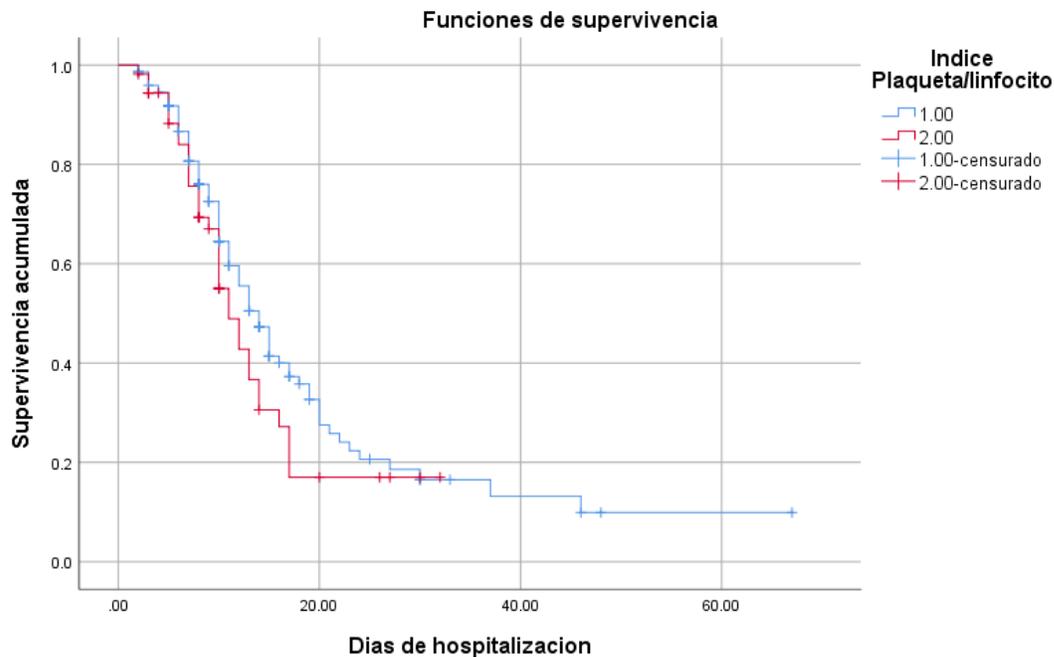
GRÁFICA 1. ANÁLISIS DE SUPERVIVENCIA DE LOS PACIENTES CON INL ELEVADO DURANTE LA HOSPITALIZACIÓN



1.0: pacientes con INL elevado; 2.0: pacientes con INL normal; INL: índice neutrófilo/linfocito

En la gráfica 1 y 2 se muestra el análisis de supervivencia por Kaplan Meier donde se encontró que, durante el seguimiento de la hospitalización, no se demostró una diferencia significativa en los pacientes que presentaron una elevación del INL con respecto a los que presentaron un INL normal y no representaron mayor mortalidad ( $p=0.6$ ), igualmente en los pacientes que presentaron un IPL elevado no fue significativa la supervivencia ( $p=0.19$ ) con respecto a los que presentaron un IPL normal.

## GRÁFICA 2. ANÁLISIS DE SUPERVIVENCIA DE LOS PACIENTES CON IPL ELEVADO DURANTE LA HOSPITALIZACIÓN

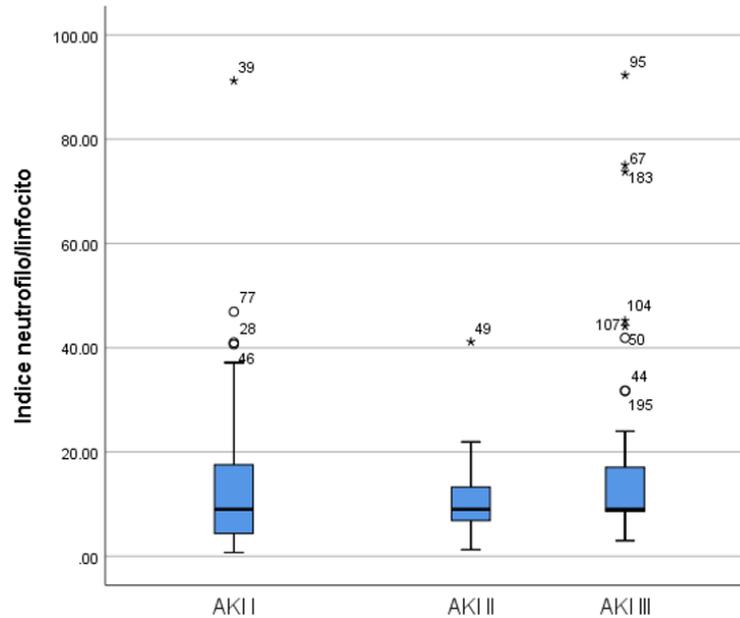


1.0: pacientes con INL elevado; 2.0: pacientes con INL normal; INL: índice plaqueta/linfocito

Se realizó un análisis dicotomizado de los índices para establecer el mejor valor de corte de los índices y su relación con mortalidad, estableciéndose el neutrófilo/linfocito >1.0 con una especificidad del 99% y sensibilidad del 100% para mortalidad, AUC 0.52 (0.44-0.60) y en el caso del índice plaqueta/linfocito >69.7 con una especificidad del 100% y sensibilidad del 94%, AUC 0.49 (0.41-0.57) para predecir mortalidad.

En la gráfica 3 Se estratificó a los pacientes con lesión renal aguda por subgrupos de acuerdo con el grado de lesión renal, los pacientes con AKI I presentaron un INL de  $12.8 \pm 11.9$ , con un IPL de  $417 \pm 403$ , AKI II un INL de  $11.02 \pm 7.9$ , con un IPL de  $369 \pm 259$  y AKI III un INL de  $16.35 \pm 16$  con un IPL de  $431 \pm 361$ .

GRÁFICA 3. INDICE NEUTROFILO/LINFOCITO DE ACUERDO CON GRADOS DE LESION RENAL AGUDA



AKI I: Acute kidney injury 1; AKI II: Acute kidney injury 2; AKI III: Acute kidney injury 3; INL: índice plaqueta/linfocito

También el grado de linfopenia fue de  $660 \pm 2 \times 10^3/\mu\text{l}$  en pacientes con AKI I,  $976 \pm 517 \times 10^3/\mu\text{l}$  en AKI II y  $960 \pm 529 \times 10^3/\mu\text{l}$  en AKI III, siendo más baja en pacientes con AKI I. en los pacientes que ameritaron terapia de reemplazo renal con hemodiálisis se encontró una elevación del INL del  $13.5 \pm 13$  en 58 pacientes (28.5%) sin encontrar relación con el riesgo de intubación (IC 95%; -4.1- 4.2:  $p=0.9$ ), igual en el caso del IPL la media fue de  $417 \pm 326$  (IC 95%; - 105 -122:  $p=0.8$ ).

Se realizó un análisis multivariado de regresión logística donde no se encontró diferencias como factores con mayor riesgo de mortalidad a la obesidad OR 0.78 (IC 95%; 0.36-1.6 :  $p=0.54$ ), Diabetes mellitus tipo 2 OR 0.8 (95%; 0.47-1.6 :  $p=0.7$ ), hipertensión arterial sistémica OR 0.74 (95%; 0.05-3.4 :  $p=0.43$ ), INL >3.3 OR 0.92 (95%; 0.34-2.5 :  $p=0.8$ ), IPL >192 OR 0.76 (95%; 0.37-1.7 :  $p=0.4$ ), Terapia de

reemplazo renal con hemodiálisis OR 1.2 (95%; 0.34-4.3 : p=0.7) y lesión renal aguda OR 1.2 (95%; 0.48-3.2 : p=0.6).

## **DISCUSION**

En nuestro estudio el objetivo fue determinar la relación entre el índice neutrófilo/linfocito, plaqueta/linfocito elevado y la mortalidad en pacientes hospitalizados con Infección por SARS COV 2 con lesión renal aguda mediante un análisis de supervivencia con graficas de Kaplan Meier, para lo cual se les dio un seguimiento durante su hospitalización a los pacientes con lesión renal aguda en el área de hospitalización de pacientes con infección por SARS COV 2, realizándose a su ingreso mediciones bioquímicas de la función renal como creatinina y nitrógeno ureico en sangre, así como determinación de biometría hemática para determinar la relación de neutrófilo/linfocito y plaqueta/linfocito a su ingreso, Por lo tanto, durante el seguimiento de los pacientes con SARS COV 2 y lesión renal aguda con INL e IPL no se demostró una diferencia significativa en los pacientes que presentaron una elevación del INL >3.3 con respecto a los que presentaron un INL normal <3.3 y no representaron mayor mortalidad (p= 0.6), igualmente en los pacientes que presentaron un IPL elevado >192 no fue significativa la supervivencia con respecto a un IPL normal <192 (p=0.19). La prevalencia de lesión renal aguda (LRA) en pacientes con SARS COV 2 es del 5-56% con una media de presentación de 7-14 días posterior a la admisión, llegando a desarrollar LRA estadio 3 en el 67% de casos y el 4.9-47% llegará a requerir terapia de reemplazo renal [4]. En nuestro estudio encontramos en la estratificación por grados de lesión renal una prevalencia de AKI I de 121 pacientes (59.6%), 26 (12.8%) AKI II y 56 (27.6%) AKI III, esta última por debajo de la prevalencia encontrada en estudios previos [4], mientras la prevalencia de pacientes que requirieron terapia de reemplazo renal fue cercana a la descrita en estudios previos con 54 pacientes (26.6%) que ameritaron

hemodiálisis, además la mortalidad en pacientes con SARS COV 2 se eleva en pacientes con lesión renal aguda encontrando en nuestro estudio una mortalidad del 58.1%, mayor a la descrita en estudios de pacientes críticamente enfermos cercana al 50%[4].

En un estudio realizado por Hashem y Cols en 448 pacientes con COVID-19 admitidos en terapia intensiva, la linfopenia, el INL e IPL fueron significativamente predictores de gravedad y de admisión a la unidad de terapia intensiva ( $p < 0.001$ ), el INL elevado mayor a 8, OR 9.0 (IC 95%; 3.6-22.6), IPL elevado mayor a 192, OR 3.0 (IC 95%; 1.3-7.1) [15], en nuestro estudio se encontró mayor grado de linfopenia en los pacientes con lesión renal aguda, siendo más marcada en pacientes con AKI I de  $660 \times 10^3/\mu\text{l}$ , y el INL así como el IPL fueron más elevados en pacientes con AKI III con una media de  $16.35 \pm 16$  y  $431 \pm 361$ , respectivamente. El valor pronóstico del INL e IPL se ha estudiado en pacientes con COVID-19 para determinar que pacientes cursaran con formas severas de la enfermedad tomando como referencias el valor de un INL  $> 3.1$  (AUC 0.80, OR 1.30, IC 95%; 1.13-1.50) e IPL  $> 192$  (AUC 0.87, OR 1.05; IC 95%; 1,01-1,09), [21], de acuerdo a estudios previos, en nuestro estudio se tomaron como valor de corte para valorar un INL elevado el valor  $> 3.3$  y para el IPL un valor de  $> 192$ , por los valores reportados en estudios previos con SARS COV 2 y lesión renal donde se han determinado una sensibilidad del 100% y especificidad del 84% (AUC 0.96) [21], en nuestro estudio se determinaron valores de corte estableciéndose el índice neutrófilo/linfocito  $> 1.0$  con una especificidad del 99% y sensibilidad del 100% para mortalidad, AUC 0.52 (0.44-0.60) y en el caso del índice plaqueta/linfocito  $> 69.7$  con una especificidad del 100% y sensibilidad del 94%, AUC 0.49 (0.41-0.57) para predecir mortalidad. Además, en el análisis de regresión logística no se encontró diferencias

significativas en la elevación del INL >3.3 OR 0.92 (95%; 0.34-2.5: p=0.8), así como en IPL >192 OR 0.76 (95%; 0.37-1.7: p=0.4).

Existen distintos mecanismos implicados en la lesión renal inducida por el SARS COV como son daño directo de lesión renal, a través de las proteínas “spikes” de la superficie del virus, las cuales se unen por afinidad a los receptores de Enzima Convertidora de Angiotensina 2 (ECA 2) permite la liberación y fusión de péptidos del virus para permitir su entrada a la célula, también se ha descrito una vía indirecta de lesión renal mediante una alteración de la respuesta inmune y a la tormenta de citocinas, durante la infección por SARS COV 2, También se han descrito la presencia de autoanticuerpos contra ECA 2 promoviendo el daño tisular y la inflamación [5], el síndrome de distrés respiratorio agudo (SDRA), debido al estado de hipoxemia, esto lleva a la hipoxia tisular que puede ocurrir en la médula renal, con la subsecuente necrosis tubular aguda. Hay diversos cambios hematológicos originados por la infección de SARS COV 2 como la leucopenia (10%) y la neutrofilia (20%), siendo el más frecuente de ellos la linfopenia (63%) originada por la interacción de los receptores de la ECA 2 que se encuentra en la superficie del linfocito que deriva en una infección directa del virus sobre estas células sanguíneas [11]. también puede encontrarse una elevación de reactantes de fase aguda producto de la inflamación originada por SARS COV 2 asociados a la tormenta de citocinas, incremento de IL-6 que conlleva a la estimulación de trombopoyetina y a su vez a la producción de megacariocitos originando trombocitosis (1.82%) [13], esto ocasiona una mayor disociación entre el grado de neutrofilia y trombocitosis asociado a un mayor grado de linfopenia, lo cual se traduce en un INL e IPL más elevado.

Nuestro estudio tiene limitaciones en relación con el número de pacientes, la naturaleza de la recolección retrospectiva de los datos, es un estudio observacional, transversal y

un número reducido de pacientes que podría contribuir a incrementar el número de sesgos, sin embargo, este tipo de estudio no se había realizado en este hospital y no hay estudios en población Mexicana enfocado a estos índices en lesión renal aguda con infección por SARS COV 2, lo cual nos permitió comprender mejor la fisiopatología de la infección por SARS COV 2 y su relación con la lesión renal aguda donde la elevación de reactantes de fase aguda y la respuesta inflamatoria sistémica que ocurre en estos pacientes lleva a una mayor leucocitosis a expensas de neutrofilia y trombocitosis acompañado de linfopenia nos lleva a un mayor INL e IPL, este estudio también nos brinda una base para mejorar la estructura metodológica llevando a cabo estudios de mayor nivel como pudiera ser un estudio de casos y controles en el contexto de lesión renal aguda con infección por SARS COV 2, y la base para la comprensión de las infecciones por Coronavirus que en los últimos 20 años han ocasionado 2 epidemias (SARS COV en el 2002 y MERS en el 2012) y la pandemia por SARS COV 2, también nos sirve de base para estudios posteriores en pacientes con lesión renal aguda y sepsis de otros virus o bacterias enfocado en población mexicana.

## **CONCLUSION**

No se encontró una relación entre el índice neutrófilo/linfocito y plaqueta/linfocito elevado y la mortalidad en pacientes hospitalizados con Infección por SARS COV 2 con lesión renal aguda durante el seguimiento de su hospitalización.

Se estableció la prevalencia de lesión renal aguda en pacientes con infección por SARS COV 2 estratificado por estadios de lesión renal aguda con AKI I 121 pacientes (59.6%), AKI II 26 pacientes (12.8%) y AKI III 56 pacientes (27.6%).

Se estimaron los índices neutrófilo/linfocito y plaqueta/linfocito en pacientes con SARS COV 2 estratificado por grados de lesión renal aguda, los pacientes con AKI I presentaron un INL de  $12.8 \pm 11.9$ , con un IPL de  $417 \pm 403$ , AKI II un INL de  $11.02 \pm 7.9$ , con un IPL de  $369 \pm 259$  y AKI III un INL de  $16.35 \pm 16$  con un IPL de  $431 \pm 361$  y no se encontró relación con la mortalidad.

Se determinó la prevalencia de mortalidad en pacientes con lesión renal aguda e infección por SAR COV 2 en 58.1%

Las comorbilidades más frecuentes entre pacientes con lesión renal aguda e infección por SARS COV 2 fueron la hipertensión arterial sistémica (82.3%) y la diabetes mellitus tipo 2 (52.2%).

## **BIBLIOGRAFÍA**

- 1.- Cui J, Li F, Shi ZL, Origin and evolution of pathogenic coronaviruses. Nature reviews. 2019; 17: 181-192.
- 2.-Hu B, Guo H, Zhou P y cols. Characteristics of SARS COV 2 and COVID-19. Nature reviews. 2020. 10. 1-14.
- 3.-He W, Liu X, Hu B y cols. Mechanisms of SARS COV 2 infection induced kidney injury: a literatura review. Frontiers in celular and infection microbiology. 2022; 12: 1-2.
- 4.- Glowacka M, Lipka S, Mlynnarska E y cols. Acute kidney injury in COVID-19. Int J. Mol. Sci. 2021; 22: 8081-8092
- 5.-He W, Liu X, Hu B y cols. Mechanisms of SARS COV 2 infection induced kidney injury: a literatura review. Frontiers in celular and infection microbiology. 2022; 12: 1-2.

- 6.- Baletto AA, Acosta SG, Piasterlin F, y cols. Características clínicas de la enfermedad por SARS COV 2(COVID-19) en pacientes de mediana edad. MEDICINA. 2020; 81:401-407
- 7.- Clavero MG, Gil AH, Álvarez MP, y cols. Clinical characteristics of SARS COV 2 pneumonia diagnosed in primary care practice in Madrid. BMC Fam Pract. 2021; 22: 1-12.
- 8.- Maechler F, Gertler M, Hermes J y cols. Epidemiological and Clinical characteristics of SARS COV 2 Infections at a testing site in Berlín, Germany a cross-sectional study. Clinical microbiology and infection. 2020; 26: 1685-1692.
- 9.- Mir SM, Tahamtan A, Nikoo AR y cols. Evaluation of biochemical characteristics of 183 COVID-19 Patients: A retrospective study. Gene reports. 2022; 26: 1-5.
- 10.- Chan L, Chaudhary K, Saha A y cols. AKI in hospitalized patients with COVID-19. JASN. 2020; 31: 1-32.
- 11.- Werion A, Belkhir L, Perrot M, SARS COV 2 causes a specific dysfunction of the kidney proximal tubule. Kidney international. 2020; 98: 1296-1307.
- 12.- Su H, Yang M, Wan Ch y cols, Renal histopathological análisis of 26 postmortem findings of patients with COVID-19 in china. Kidney international. 2020; 98: 219-227.
- 13.- Urbano M, Costa E, Geraldés C. Hematological changes in SARS-COV 2 positive patients. Hematology, transfusion and cell therapy. 2022; 44(2): 218-224.
- 14.- De Hond T, Ocak G, Groeneweg L y cols. Hematological ratios are associated with acute kidney injury and mortality in patients that present with suspected infection at the emergency department. J Clin Med. 2022; 11, 1017-1029.

- 15.- Hashem MK, Khedr EM, Daef E, y cols. Prognostic biomarkers in COVID-19 infection: value of anemia, neutrophil to lymphocyte ratio, platelet to lymphocyte ratio, and D-dimer. *The egyptian journal of bronchology*. 2021; 15: 1-9.
- 16.- Valga F, Monzón T, Henriquez F. y cols. Índices neutrófilo-linfocito y plaqueta-linfocito como marcadores biológicos de interés en la enfermedad renal. *Nefrología*. 2019; 39: 243-249.
- 17.- Letari NA, Retoningrum D et al. Correlation Between platelet to lymphocyte ratio with C-Reactive protein in COVID-19 Patients. *Indonesian Journal of Clinical Pathology and medical laboratory*. 2021; 28: 17-21
- 18.- Eissa M, Shaarawy S, Abdellateif M, the role of different inflammatory índices in the diagnosis of COVID-19. *International journal of general medicine*. 2021; 14: 78437852
- 19.- Gameiro J, Fonseca JA, Jorge S y cols. Neutrophil, lymphocyte and platelet ratio as predictor of mortality in septic-acute kidney injury patients. *Nefrología*. 2020; 40; 461-468
- 20.- Regolo M, Vaccaro M, Sorce A y cols. Neutrophil to Lymphocyte ratio Is promising predictor of mortality and admission to intensive care unit of COVID-19 Patients. *J Clin Med*. 2022; 11: 2235-2248.
- 21.- Ma Y, Zhu D, Shi N, y cols. Diagnostic value of neutrophil-lymphocyte ratio and platelet-lymphocyte ratio in patients with severe COVID-19-7PLADs. *China CDC Weekly*. 2020; 7: 1-6.
- 22.- Wang X, Li X, Shang Y, y cols. Ratios of neutrophil to lymphocyte and platelet to lymphocyte predict all cause mortality in inpatients with coronavirus disease 2019: a

retrospective cohort study in a single medical centre. *Epidemiology and infection*. 2020; 148: 1-8

23.- Paek JH, Kim Y, Park WY y cols. Severe acute kidney injury in COVID-19 patients is associated with in hospital mortality. *Plos one*. 2020; 15: 1-12.

24.- Sarkar S, Khanna P, Singh AK. The impact neutrophil lymphocyte count ratio in COVID-19: A Systematic Review and Metanalysis. *Journal of intensive care medicine*. 2021; 37: 857-869.

## ANEXOS

### ANEXO 1. CRONOGRAMA DE ACTIVIDADES

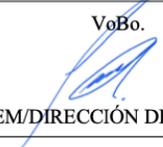
	Agosto	Septiembre	Octubre	Noviembre	Diciembre	Enero	Febrero	Marzo	Abril	Mayo	Junio
Captura de pacientes	X	X	X								
Recolección datos				X	X	X	X	X			
análisis									X		
Redacción de tesis										X	X



**Lista de Cotejo de Validación de Tesis de Especialidades Médicas**

<b>Fecha</b>	04	julio	2023
	día	mes	año

INFORMACIÓN GENERAL (Para ser llenada por el área de Posgrado)					
<b>No. de Registro del área de protocolos</b>	Si	<input checked="" type="checkbox"/>	No	Número de Registro	HJM 093/22-R
<b>Título del Proyecto</b> ÍNDICE NEUTRÓFILO/ LINFOCITO Y PLAQUETA/LINFOCITO COMO MARCADOR DE MORTALIDAD EN LESIÓN RENAL AGUDA Y COVID-19					
<b>Nombre Residente</b>	Alberto Ramírez Gil				
<b>Director de tesis</b>	Dr. Fernando Arturo Reyes Marín				
<b>Director de tesis metodológico</b>	Dr. Fernando Arturo Reyes Marín				
<b>Ciclo escolar que pertenece</b>	2022-2023	<b>Especialidad</b>	NEFROLOGÍA		
INFORMACIÓN SOBRE PROTOCOLO/TESIS (Para ser validado por la División de Investigación/SURPROTEM)					
<b>VERIFICACIÓN DE ORIGINALIDAD</b>	<b>HERRAMIENTA</b>	<b>PLAGIUS</b>	<b>PORCENTAJE</b>	16%	
<b>COINCIDE TÍTULO DE PROYECTO CON TESIS</b>	SI	<input checked="" type="checkbox"/>	NO		
<b>COINCIDEN OBJETIVOS PLANTEADOS CON LOS REALIZADOS</b>	SI		NO	<input checked="" type="checkbox"/>	
<b>RESPONDE PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN</b>	SI		NO	<input checked="" type="checkbox"/>	
<b>RESULTADOS DE ACUERDO CON ANÁLISIS PLANTEADO</b>	SI		NO	<input checked="" type="checkbox"/>	
<b>CONCLUSIONES RESPONDEN PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN</b>	SI		NO	<input checked="" type="checkbox"/>	
<b>PRETENDE PUBLICAR SUS RESULTADOS</b>	SI		NO	<input checked="" type="checkbox"/>	
VALIDACIÓN (Para ser llenada por el área de Posgrado)					
<b>Si</b>	<input checked="" type="checkbox"/>	<b>Comentarios:</b>			
<b>No</b>		Su tesis queda validada para continuar su trámite de titulación en Enseñanza.			

VoBo.  
  
SURPROTEM/DIRECCIÓN DE INVESTIGACIÓN