



GOBIERNO DE LA
CIUDAD DE MÉXICO

SECRETARÍA
DE SALUD



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MEXICO
FACULTAD DE MEDICINA
DIVISION DE ESTUDIOS DE POSGRADO

SECRETARIA DE SALUD DE LA CIUDAD DE MEXICO
DIRECCIÓN DE FORMACIÓN, ACTUALIZACIÓN MEDICA E INVESTIGACIÓN

CURSO UNIVERSITARIO DE ESPECIALIZACION EN:
MEDICINA INTERNA

**CORRELACIÓN DE MONOCITOS E ÍNDICE MONOCITO/LINCOFITO CON
LOS NIVELES DE CREATININA EN SUJETOS HOSPITALIZADOS POR
COVID 19 EN EL HOSPITAL BELISARIO DOMINGUEZ DURANTE EL AÑO
2020**

TRABAJO DE INVESTIGACION
CLINICO

PRESENTADO POR:

MIGUEL ANGEL RODRÍGUEZ MÁRQUEZ

PARA OBTENER EL GRADO DE:

ESPECIALISTA EN MEDICINA INTERNA

DIRECTOR DE TESIS:

GABRIELA OLGUÍN CONTRERAS

Cd. Mx. 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.



FORMATO DE REGISTRO DE PROTOCOLOS DE MÉDICOS RESIDENTES DE LA SECRETARÍA DE SALUD CON RIESGO MÍNIMO Y MENOR QUE EL MÍNIMO

Instructivo:

Este formato se fundamenta en la normatividad vigente en materia de investigación para la salud. Para ingresar la información posicione el cursor en la celda o espacio inferior izquierdo de cada apartado, se solicita el mismo tipo de letra, con espaciado sencillo y usar mayúsculas y minúsculas.

| I. Ficha de identificación | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
|--|------------------------------|-------------------------------------|------------------|---|----------------|--------------------------|------------------|--------------|---------------------|-----|---|--------|---|-------|---|--------|---|-----|---|---|
| Título del proyecto de investigación Correlación de monocitos e índice monocito/linfocito con los niveles de creatinina en sujetos hospitalizados por COVID19 en el Hospital Belisario Domínguez durante el año 2020 | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| INVESTIGADORES PARTICIPANTES | | | | INSTITUCIÓN/ESPECIALIDAD | | | | FIRMA | | | | | | | | | | | | |
| Nombre del Investigador principal (<i>médico residente</i>) Miguel Ángel Rodríguez Márquez | | | | Hospital de Especialidades Dr. Belisario Domínguez/ Medicina interna | | | | | | | | | | | | | | | | |
| Nombre del investigador asociado, en caso de existir | | | | NA | | | | | | | | | | | | | | | | |
| Nombre del profesor titular de la Especialidad Gabriela Olguín Contreras | | | | Hospital de Especialidades Dr. Belisario Domínguez/ Medicina interna | | | | | | | | | | | | | | | | |
| Domicilio y teléfono del investigador principal Iztaccíhuatl 42, colonia San Javier, Tlalnepantla de Baz, Estado de México, cp: 54030 | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| Correo electrónico del investigador principal centauro_my90@hotmail.com | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| Unidad(es) operativa(s) dónde se realizará el estudio Hospital de Especialidades Dr. Belisario Domínguez | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| II. Servicio dónde se realizará el estudio | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| <input checked="" type="checkbox"/> | Medicina | <input type="checkbox"/> | Odontología | <input type="checkbox"/> | Nutrición | <input type="checkbox"/> | Administración | | | | | | | | | | | | | |
| <input type="checkbox"/> | Enfermería | <input type="checkbox"/> | Psicología | <input type="checkbox"/> | Trabajo Social | Otra(especifique) | | | | | | | | | | | | | | |
| III. Área de especialidad donde se realizará el estudio | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| <input type="checkbox"/> | Anestesiología | <input checked="" type="checkbox"/> | Medicina Interna | Medicina de Urgencias | | | Dermatopatología | | | | | | | | | | | | | |
| <input type="checkbox"/> | Cirugía General | Medicina Familiar | | Cirugía Pediátrica | | | Medicina Crítica | | | | | | | | | | | | | |
| <input type="checkbox"/> | Ginecología y Obstetricia | Ortopedia | | Cirugía Plástica y Reconstructiva | | | Medicina Legal | | | | | | | | | | | | | |
| <input type="checkbox"/> | Pediatría | Dermatología | | Otra(especifique) | | | | | | | | | | | | | | | | |
| IV. Periodo de estudio | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| DEL | 0 | 1 | 0 | 4 | 2 | 0 | AL | 3 | 1 | 1 | 2 | 2 | 0 | | | | | | | |
| | Día | | Mes | | Año | | | Día | | Mes | | Año | | | | | | | | |
| V. Datos de validación | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| Jefe de Enseñanza e Investigación | | | | Nombre | | | | Firma | | | | | | | | | | | | |
| María del Rosario Arrazola Flores | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| Juan Carlos de la Cerda Ángeles | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| Gabriela Olguín Contreras | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| ESPACIO PARA SER LLENADO POR EL PRESIDENTE DEL COMITÉ DE ENSEÑANZA, CAPACITACIÓN, INVESTIGACIÓN Y ÉTICA | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| Aprobación y registro | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| Fecha de recepción | | | 2 | 8 | 0 | 4 | 2 | 3 | Fecha de aprobación | | | 1 | 9 | 0 | 5 | 2 | 3 | | | |
| | | | Día | | Mes | | Año | | | | | Día | | Mes | | Año | | | | |
| Presentes en sesión de trabajo, los miembros del Comité de Enseñanza, Capacitación, Investigación y Ética perteneciente al Hospital <u>de especialidades Dr. Belisario Domínguez</u> de la Secretaría de Salud de la CDMX, aprueban por consenso la evaluación del protocolo que se indica. | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| Nombre del presidente M. en C. Luis Enrique Martínez Barrera | | | | | | | | Firma | | | | | | | | | | | | |
| Comité de Enseñanza, Capacitación, Investigación y Ética del Hospital <u>de especialidades Dr. Belisario Domínguez</u> | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| Dictamen | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| Aprobado <input checked="" type="checkbox"/> | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| Condicionado (Hacer correcciones y volver a presentar) <input type="checkbox"/> | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| No aprobado <input type="checkbox"/> | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| Fecha de registro | | | 1 | 9 | 0 | 5 | 2 | 3 | Código de registro | | | 5 | 1 | 0 | 1 | 0 | 0 | 7 | 2 | 3 |
| | | | Día | | Mes | | Año | | | | | Unidad | | Clave | | Número | | Año | | |



GOBIERNO DE LA
CIUDAD DE MÉXICO



Dra. Gabriela Olguín Contreras

Directora de Tesis

Hospital de Especialidades Dr. Belisario Domínguez, Secretaría de Salud de la
Ciudad de México



GOBIERNO DE LA
CIUDAD DE MÉXICO



**CORRELACIÓN DE MONOCITOS E ÍNDICE MONOCITO/LINCOFITO CON
LOS NIVELES DE CREATININA EN SUJETOS HOSPITALIZADOS POR
COVID 19 EN EL HOSPITAL BELISARIO DOMINGUEZ DURANTE EL AÑO
2020**

Autor: Miguel Ángel Rodríguez Márquez

Vo. Bo.

Dra. Gabriela Olguín Contreras

Profesora Titular del Curso de Especialización en Medicina Interna

Vo. Bo.

Dra. Lilia Elena Monroy Ramírez de Arellano

Directora de Formación, Actualización Médica e Investigación

Secretaría de Salud de la Ciudad de México



SECRETARÍA DE SALUD DE LA
CIUDAD DE MÉXICO
DIRECCIÓN DE FORMACIÓN,
ACTUALIZACIÓN MÉDICA E
INVESTIGACIÓN



GOBIERNO DE LA
CIUDAD DE MÉXICO

SECRETARÍA
DE SALUD



GOBIERNO DE LA
CIUDAD DE MÉXICO

SECRETARÍA
DE SALUD



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MEXICO
FACULTAD DE MEDICINA
DIVISION DE ESTUDIOS DE POSGRADO

SECRETARIA DE SALUD DE LA CIUDAD DE MEXICO
DIRECCIÓN DE FORMACIÓN, ACTUALIZACIÓN MEDICA E INVESTIGACIÓN

CURSO UNIVERSITARIO DE ESPECIALIZACION EN:
MEDICINA INTERNA

**CORRELACIÓN DE MONOCITOS E ÍNDICE MONOCITO/LINCOFITO CON
LOS NIVELES DE CREATININA EN SUJETOS HOSPITALIZADOS POR
COVID 19 EN EL HOSPITAL BELISARIO DOMINGUEZ DURANTE EL AÑO
2020**

TRABAJO DE INVESTIGACION
CLINICO

PRESENTADO POR:

MIGUEL ANGEL RODRÍGUEZ MÁRQUEZ

PARA OBTENER EL GRADO DE:

ESPECIALISTA EN MEDICINA INTERNA

DIRECTOR DE TESIS:

GABRIELA OLGUÍN CONTRERAS

2023



DEDICATORIAS

A mis padres: María Cristina Márquez Cruz y Roberto Rodríguez Ruíz que ahora se encuentra en el cielo.

A mi esposa e hija: Milagros Grisel Lorenzo Galván y Regina Montserrat Rodríguez Lorenzo, por apoyarme en estos 4 años de viaje, los cuales han sido una etapa compleja en el paso más importante de mi vida profesional y por darme la mejor razón para superarme día con día.

A mis amigos de la especialidad y a mis maestros: Por brindarme su conocimiento, y ser un pilar fundamental en este viaje de ser médico internista.

Sabiendo que jamás existirá una forma de agradecerles en esta vida de lucha y superación constante, deseo expresarles que mis ideales, esfuerzos y logros, han sido también suyos y constituye el legado más grande que pudiera recibir.



| ÍNDICE | pagina |
|---|--------|
| I. Resumen _____ | 1 |
| II. Introducción _____ | 2 |
| III. Marco teórico y antecedentes _____ | 2 |
| 2.1 Marco teórico _____ | 2 |
| 2.2 Antecedentes _____ | 6 |
| IV. Planteamiento del problema _____ | 7 |
| 4.1 Pregunta de investigación _____ | 7 |
| V. Justificación _____ | 7 |
| VI. Hipótesis _____ | 8 |
| VII. Objetivo general _____ | 8 |
| VIII. Objetivos específicos _____ | 8 |
| IX. Metodología _____ | 9 |
| 9.1 Tipo y diseño de investigación _____ | 9 |
| 9.2 Definición de población _____ | 9 |
| 9.3 Unidades de estudio _____ | 9 |
| 9.4 Definición de la muestra _____ | 9 |
| 9.5 Tipo de muestreo _____ | 10 |
| 9.6 Variables a medir _____ | 11 |
| 9.7 Mediciones e instrumentos de recolección de datos _____ | 14 |
| 9.8 Análisis estadístico _____ | 16 |
| X. Consideraciones éticas _____ | 17 |
| XI. Resultados y análisis _____ | 18 |
| XII. Limitaciones del estudio _____ | 31 |
| XIII. Perspectivas _____ | 32 |
| XIV. Bibliografía _____ | 32 |
| XV. Índice de tablas y figuras _____ | 38 |
| XVI. Anexos _____ | 39 |



I. RESUMEN

Introducción: La infección por SARS COV2 representa un factor precipitante de lesión renal, estimándose hasta en un 30% de los pacientes hospitalizados. Es conocido el papel de los monocitos como un marcador de severidad durante estados inflamatorios sistémicos, así como su participación en la mediación de lesión renal. Mientras que el índice monocito/linfocito se ha propuesto como un posible predictor de mortalidad y desenlaces clínicos desfavorables.

Objetivo: Correlacionar los niveles de monocitos e índice Monocito/linfocito con los niveles de creatinina de pacientes hospitalizados con el diagnóstico de COVID 19.

Hipótesis: Los niveles de monocitos e índice Monocito/linfocito se correlacionan de manera positiva con los niveles de creatinina de sujetos hospitalizados por el diagnóstico de COVID 19

Metodología: Se realizó un estudio clínico, aleatorizado y retrospectivo en 312 pacientes hospitalizados por COVID 19 durante el año 2020, determinándose los niveles de linfocitos, monocitos e índice monocito/linfocito, así como niveles de creatinina al ingreso, egreso y creatinina máxima durante la hospitalización. Prosiguiendo a la comparación de las variables de biometría hemática mediante test U de Mann Withney entre sujetos con lesión renal aguda y sin lesión renal aguda. Se prosiguió a correlacionar estas mismas variables con las diferentes mediciones de creatinina mediante correlación de Spearman y finalmente se realizó una curva de ROC para conocer la sensibilidad y especificidad del índice Monocito/linfocito para predecir lesión renal aguda.

Resultados: Se encontró una media de edad de 63.57 años, y una distribución por género de 58% hombres y 42% mujeres, siendo la diabetes mellitus la principal comorbilidad encontrada en un 63.14% de la población. Se encontró una incidencia de lesión renal aguda del 27%. Los sujetos con lesión renal aguda mostraron niveles inferiores de linfocitos (870 cel/dl vs 1070 cel/dl $p= 0.004$) y niveles aumentados del índice monocito/linfocito (0.53 vs 0.38 $p= 0.004$), los monocitos totales no mostraron diferencia significativa (425 cel/dl vs 430 cel/dl $p= 0.993$). Los niveles de linfocitos muestran una correlación negativa con las cifras de creatinina, mientras que el índice monocito/linfocito muestra una correlación positiva. La curva de ROC mostro un área bajo la curva de 0.61 (IC 95% 0.53, 0.69) cuando el corte del índice monocito/linfocito es 0.8.

Conclusiones: El índice monocito/linfocito representa una herramienta útil de predicción de lesión renal aguda en sujetos hospitalizados por COVID 19, con una sensibilidad y especificidad de 87% y 82% respectivamente cuando el valor del índice es igual o mayor a 0.8.



II. INTRODUCCION

La infección por SARS COV2 ocasiona una respuesta sistémica que por sí misma representa un factor precipitante de lesión orgánica, estimándose que cerca del 30% de los pacientes hospitalizados por COVID-19 desarrollarán lesión renal aguda en algún punto de su internamiento. Es conocido el papel de los monocitos como un marcador de severidad durante estados inflamatorios sistémicos, así como su participación junto con ciertas moléculas de adhesión en la mediación de lesión tisular con deterioro renal posterior. Siendo este último evento documentado por elevación de marcadores funcionales como la creatinina sérica. Por lo que es de interés documentar posibles marcadores que nos ayuden a identificar a sujetos en riesgo de aumento de creatinina, siendo una opción el comportamiento del recuento de monocitos y el índice Monocito/linfocito, ya que representan una potencial herramienta para identificar pacientes en alto riesgo de presentar deterioro de la función renal.

III. MARCO TEORICO Y ANTECEDENTES

INFECCIÓN POR VIRUS SARS COV2:

El 30 de enero del 2020 la organización mundial de la salud declaro al COVID 19 como una emergencia de salud, a partir de la aparición de un nuevo cuadro neumónico atípico a partir del primer caso reportado en el 2019 en la provincia de Hubei en Wuhan China. Sin embargo, a pesar de esto, la transmisión de este nuevo virus fuera de la provincia de China ocasiono que el 11 de marzo del 2020 la organización mundial de la salud declarara al COVID-19 como pandemia. ¹

El nombre de COVID-19 lo obtiene al ser un nuevo virus aislado en el año 2019 y al ser un virus RNA, de la familia coronaviridae, debido a su capsula lipo proteica con forma esférica rodeada de espículas, la cual le dan un aspecto de corona, el cual puede infectar al humano al ingresar a la vía respiratoria o mucosas, fijándose mediante las espículas a su receptor el cual se ha observado ser la proteína de membrana ECA-2 (enzima convertidora de angiotensina 2) presente en células del epitelio y alveolares tipo II. Una vez interiorizado el RNA es liberado para su transcripción y replicación. ²

Han existido 3 brotes mayores por coronavirus, el cual es un virus zoonótico que causa enfermedades respiratorias, incluyendo el SARS CoV, MERS-CoV y la reciente pandemia por SARS-COV2. Se sabe que los murciélagos son el principal reservorio



de los coronavirus, sin embargo, en las últimas décadas los virus han sido capaces de mutar con el objetivo de lograr infectar a humanos. En los humanos el cuadro

clínico puede ser asintomático o estar acompañado de fiebre, tos, dificultad respiratoria y sintomatología gastrointestinal.³

La enfermedad de COVID19 se divide en 4 diferentes grados de severidad, que son:

- Enfermedad leve: son los pacientes que se presentan con definición operacional sin presencia de neumonía viral ni hipoxia
- Enfermedad moderada: Pacientes que se presentan con sintomatología de neumonía (fiebre, tos, disnea, taquipnea), pero con un SO_2 mayor a 90%. También se puede hacer uso de tomografía para ayudar al diagnóstico.
- Enfermedad grave: Signos clínicos de neumonía acompañado ya sea de frecuencia respiratoria mayor a 30, disnea grave o una SO_2 menor a 90%.
- Enfermedad crítica: Normalmente a la semana de una lesión clínica conocida con empeoramiento de sintomatología previamente presentada, con origen de los infiltrados pulmonares que no se explican de origen cardiaco o sobrecarga de líquidos (SIRA), y que hacen necesaria el manejo avanzado de la vía aérea.

El SIRA a su vez se divide en 3 grados diferentes dependiendo de los parámetros ventilatorios que presenta el paciente:

- SIRA leve: paciente que se presenta con una relación PaO_2/FiO_2 entre 200 y 300 mmHg
- SIRA moderado: se presenta una relación PaO_2/FiO_2 entre 100 y 200 mmHg
- SIRA grave: se presenta con una relación PaO_2/FiO_2 menor de 100 mmHg⁴

De acuerdo a Haidong Wang y colaboradores, en marzo 2022 reportaron la mortalidad de 74 países y territorios, A pesar de que reportes mencionaban que, entre enero 2021 a diciembre 2021, existía un total de muertes de 5.94 millones, ellos estimaron una mortalidad de 18.2 millones de personas muertas por esta causa (IC 95%, 17.1-19.6), excediendo una mortalidad de 300 muertes por cada 100 mil habitantes. Describiéndose en México una mortalidad estimada de 798 mil sujetos (IC 95%, 798 000- 867 000).⁵



MONOCITOS E INDICE MONOCITO/LINFOCITO EN COVID 19

Los monocitos son un indispensable subtipo de leucocito de la respuesta inmune innata, el cual tiene un rol importante en la defensa contra patógenos.

Los cuales han demostrado capacidad fagocítica, así mismo se han demostrado 2 subtipos de monocitos de acuerdo a sus inmuno marcadores: Clásicos, CD14++ CD16 -, no clásicos CD14 dim y CD16+ e intermedios CD14 + CD16+. Estos monocitos a su vez pueden dar origen a distintos subconjuntos de células dendríticas que a su vez controlan respuestas de células T y células B, lo cual ha permitido su entendimiento en distintas enfermedades como lo son fibrosis hepática, aterosclerosis, Alzheimer, enfermedades autoinmunes y neoplasias. ⁶

Se han encontrado niveles elevados de las quimiocinas CCL2 y CCL7 en lavados bronquio alveolares de sujetos con infección por COVID 19, siendo estas quimiocinas las principales reclutadoras de monocitos, por lo cual los monocitos se han asociado a un estado de hiper inflamación en sujetos con SARS COV-2 ⁷

Experimentos in vitro han demostrado que tanto los macrófagos y las células dendríticas responden a el virus SARS COV2, siendo esta primera capaz de expresar citocinas y quimiocinas pro inflamatorias. ⁸

Alberto Uterero Rico y colaboradores, encontraron en 131muestras de sujetos con COVID 19, que en la fase aguda de COVID 19 existe una actividad desregulada de monocitos circulantes, con alteraciones más profundas en sujetos que presentaron un curso de enfermedad severa, sugiriendo que un análisis de sangre periférica para valorar los monocitos podría predecir información sobre los resultados de sujetos con COVID-19. ⁹

El índice Monocito/linfocito el cual es determinado mediante la cuenta absoluta de monocitos dividido en la cuenta absoluta de linfocitos, ha demostrado tener utilidad en parámetros inflamatorios y se ha asociado con varias enfermedades como son neumonía adquirida en la comunidad, espondilitis anquilosante y angiopatía coronaria, siendo este índice un reflejo de enfermedad o una alteración inmunitaria.

^{10,11}

Denise Marie J Nanas y colaboradores publicaron en 2022, un estudio retrospectivo en 226 adultos filipinos con infección por COVID-19, en el cual encontraron que el índice Monocito/ linfocito presento una sensibilidad de 64.60% y una especificidad de 63.77% para predecir mortalidad con un nivel de corte mayor de 444 cel./dl. ¹²



PATOLOGIA RENAL EN COVID 19

La infección por COVID-19 es capaz de producir múltiples cuadros clínicos que van desde un cuadro leve, hasta un cuadro crítico, el cual se ha reportado hasta en un 15.7% de pacientes hospitalizados por este diagnóstico.¹³

La lesión renal aguda en pacientes con diagnóstico de COVID-19 se ha reportado en un 29% de sujetos con enfermedad crítica, la cual alcanza hasta un 69.7% en los sujetos mayores de 60 años de edad.¹⁴

Existen múltiples teorías sobre la fisiopatología de la lesión renal aguda en sujetos con COVID-19. Se sabe que la membrana apical de los túbulos proximales, así como en los podocitos en menor cantidad, expresan el receptor de la enzima convertidora de angiotensina II, misma que es bien conocida en la fisiopatología de la infección por COVID 19, por lo cual se cree que el virus SARS COV2 es capaz de entrar por los fluidos tubulares y unirse a estos receptores en los túbulos proximales, con una posterior necrosis tubular aguda, colapso glomerular y alteraciones mitocondriales.¹⁵

La presencia de deterioro de la función renal en sujetos con COVID-19 es considerada un factor de mal pronóstico para los resultados finales. De acuerdo a Yichun Cheng y colaboradores, en 2020, encontraron que los pacientes con niveles elevados de creatinina, presentaron una mayor cantidad de leucocitos y una menor cantidad de linfocitos y plaquetas, presentándose la lesión renal aguda en un 5.1% de la población de estudio, y una mortalidad de 33.7% en pacientes que tenían un aumento en sus niveles basales de creatinina, aumento de nitrógeno ureico, proteinuria, hematuria y lesión renal aguda.¹⁶

PAPEL DE LOS MONOCITOS EN LA PATOLOGIA RENAL

Los monocitos además de ser clasificados de acuerdo a su expresión de CD 14 Y CD 16, una vez convertidos en macrófagos se clasifican en M1 y M2 haciendo alusión a las células t cooperadoras TH1 y TH2. Los macrófagos M1 hacen referencia a un perfil pro inflamatorio, inducido por Interferón (IFN)- γ y lipopolisacáridos, mientras que el fenotipo M2, asociado a reparación, puede ser inducido in vitro por interleucina-4 y 13. Estos macrófagos M2 se pueden subcategorizar en M2a con propiedades anti inflamatorias, M2b con propiedades inmuno reguladoras y M2c con propiedades inmunosupresoras.¹⁷ por lo cual estos macrófagos pueden llevar a cabo procesos de lesión o reparación.

La infiltración de macrófagos es bien reconocida en muestras histopatológicas en el contexto de enfermedad renal crónica y lesión renal aguda.¹⁸ es sabido que los



macrófagos activados, son capaces de producir citocinas pro inflamatorias, especies reactivas de oxígeno, y óxido nítrico, por lo cual pueden inducir daño renal severo si es que no existe una resolución del proceso inflamatorio. Por lo cual, se ha determinado una correlación de los niveles de infiltración de macrófagos con la severidad de la lesión renal aguda.¹⁹

El fenotipo de macrófagos M1, puede acelerar la lesión renal aguda por varios mecanismos: al aumentar la respuesta inmune favoreciendo mayor síntesis de citocinas y quimiocinas pro inflamatorias, al inducir apoptosis mediada por factor de necrosis tumoral alfa o por la sobre producción de citocinas pro fibróticas y factores de crecimiento.²⁰

ANTECEDENTES DIRECTOS:

El papel de los monocitos no solamente ha sido estudiado en contexto de enfermedad renal crónica, sino también en lesión renal aguda mediada por procesos inflamatorios agudos.

Judith Mira Pohl y colaboradores en 2018, estudiaron el papel de los monocitos en un modelo murino de síndrome urémico hemolítico, induciendo esta entidad mediante la combinación de lipopolisacáridos y toxina siga, donde encontraron un deterioro de la función renal, y niveles elevados de CCR-2, sugiriendo infiltración de linfocitos fenotipo Gr1^{High}, así como expresión de CD11b en los monocitos aislados en el tejido renal, sugestivo de activación posterior a la entrada al tejido. Logrando mejorar la sobrevida y niveles de urea en ratones carecientes de CCR2-2. Finalmente se concluyó que los monocitos contribuyen a la lesión renal aguda durante el proceso de síndrome urémico hemolítico inducido por toxina shiga.²¹

Así mismo Sindhu Vangeti y colaboradores en 2021 estudiaron a 23 pacientes con fiebre hemorrágica y síndrome renal ocasionada por virus Puumala, en su estudio identificaron que los monocitos fenotipo intermedio presentan un reclutamiento renal durante la enfermedad, lo cual puede influir en la severidad de la enfermedad renal mediada por este virus.²²

En el año 2021, Ramsés Dávila Collado y colaboradores, estudiaron a 37 pacientes con enfermedad renal crónica previa e infección por COVID 19, el cual fue comparado con 70 sujetos con infección por COVID 19 sin antecedente de enfermedad renal crónica, en donde se identificó que los sujetos con antecedente de enfermedad renal crónica presentan una mayor mortalidad (62.1 % vs 28.5% p= 0.001), mientras que, el Índice Monocito/linfocito se asoció así mismo con una mayor mortalidad.²³



IV. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

La lesión renal aguda sigue siendo una complicación frecuente en pacientes que cursan con cuadros graves por COVID-19, al aumentar la mortalidad en los mismos. Misma que se ha reportado hasta en un 20% de pacientes con esta infección.

Los monocitos representan una posible herramienta de predicción de deterioro renal en infección por COVID 19, ya que se han reportado peores resultados en sujetos con aumento de niveles de monocitos tanto en infección por COVID 19, como en otras enfermedades que cursan con inflamación sistémica.

Los monocitos han jugado un importante factor dentro de la patología renal crónica, y se ha corroborado su asociación del índice monocito/linfocito con una mayor mortalidad en sujetos con COVID-19 y asociación de los niveles de monocitos con deterioro renal agudo como lo es en el síndrome urémico hemolítico ocasionado por toxina Shiga o en el deterioro renal ocasionado por el síndrome renal del virus Puumala.

Hasta este momento no existe un biomarcador de predicción de deterioro renal en pacientes con infección por COVID 19. Por lo cual, es de interés conocer biomarcadores que ayuden a predecir el deterioro renal de pacientes con infección por COVID 19.

4.1 PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN

¿Los valores de Monocitos y el índice Monocito/linfocito se correlacionan con el aumento de creatinina en sujetos hospitalizados por neumonía por COVID-19?

V. JUSTIFICACIÓN

De acuerdo al informe técnico semanal de COVID-19 en México por parte de la secretaria de salud, hasta el día 23 de febrero del 2023, se han reportado 758 140 521 casos confirmados y 6 857 879 defunciones por esta enfermedad.

Siendo 2 226 767 casos nuevos reportados en la última semana de febrero y primera semana de marzo 2023, estimándose una letalidad global de 0.9%. Si es cierto que la pandemia por COVID-19 ha venido en decremento En el último año, el continente americano sigue siendo la región con el mayor número de casos de acuerdo a la organización mundial de la salud, con un 82.4% de todos los casos.

Estimándose en México 19 622 520 casos activos para el día 7 de marzo del 2023, con una tasa de incidencia de 17.8 por 100 mil habitantes (del 21 de febrero al 6 de



marzo). Por lo cual sigue siendo una enfermedad de interés debido a su importante riesgo de secuelas, siendo la lesión renal una de ellas. Por lo cual es de interés la búsqueda de marcadores de bajo costo y fácil acceso, capaces de predecir deterioro

renal en sujetos con infección por COVID-19, siendo los monocitos e índice monocito/linfocito una herramienta útil al ser un dato obtenido a partir de la biometría hemática. El cual sigue siendo el estudio paraclínico de más fácil acceso, a lo largo del país.

Por lo cual, estos dos marcadores, al ser de fácil acceso, pueden representar una herramienta útil para predecir resultados adversos renales en pacientes con infección por COVID-19, de esta manera, los clínicos pueden tomar medidas para contribuir con el deterioro renal, como sería: evitar fármacos nefrotóxicos, optimizar soluciones parenterales y vigilar de manera estrecha los niveles de azoados. Con el objetivo de impactar de manera positiva en la economía de los servicios de salud al disminuir esta causa de morbi-mortalidad.

Finalmente, esta investigación podría abrir un nuevo campo de investigación de estos marcadores en otras infecciones virales.

VI. HIPÓTESIS

Hipótesis Nula (H0)

Las cifras de monocitos e índice Monocito/linfocito no se correlacionan de manera positiva con las cifras de creatinina de sujetos hospitalizados por COVID19

Hipótesis Alternativa (HA)

Las cifras de monocitos e índice Monocito/linfocito se correlacionan de manera positiva con las cifras de creatinina de sujetos hospitalizados por COVID19

VII. OBJETIVO GENERAL

- Determinar la correlación de los niveles de monocitos e índice Monocito/linfocito con la creatinina de pacientes hospitalizados con el diagnóstico de COVID 19.

VIII. OBJETIVOS ESPECÍFICOS

- Describir las características poblacionales de los sujetos de estudio
- Determinar la correlación de los niveles de monocitos e índice Monocito/linfocito con la tasa de filtración glomerular de pacientes hospitalizados con el diagnóstico de COVID 19



- Comparar las cifras de monocitos e índice Monocito/linfocito entre sujetos que presentaron lesión renal aguda y aquellos que no la presentaron
- Determinar la sensibilidad y especificidad de los monocitos y el índice Monocito/linfocito para predecir deterioro de la función renal.

IX. METODOLOGÍA

9.1 TIPO Y DISEÑO DE INVESTIGACION:

- OBJETO DEL ESTUDIO: Diseño transversal
- FUENTE DE OBTENCION DE LOS DATOS: Fuentes secundarias
- TIEMPO EN EL QUE SE ESTUDIA EL PROBLEMA: Estudio Retrospectivo
- CONTROL DE VARIABLES: Estudio Observacional
- FIN O PROPOSITO: Estudio Descriptivo
- ENFOQUE DE LA INVESTIGACION: Mixto.

Estudio Observacional, retrospectivo, descriptivo

9.2 DEFINICION DE POBLACION:

Pacientes de cualquier edad y cualquier género hospitalizados por el diagnóstico de infección por COVID 19 en el servicio de Medicina interna del Hospital de especialidades Belisario Domínguez durante el año 2020

9.3 UNIDADES DE ESTUDIO

- Biometría hemática de ingreso y química sanguínea durante hospitalización de pacientes con diagnóstico de COVID19 durante el año 2020

9.4 DEFINICION DE LA MUESTRA

Para el cálculo de la muestra se utilizó la siguiente fórmula:

$$\text{Tamaño de muestra} = \frac{N * Z^2 * p * q}{e^2 (N-1) + Z^2 * p * q}$$

N = tamaño de la población, e = margen de error (porcentaje expresado con decimales), z = puntuación z, p= variabilidad positiva, q=variabilidad negativa



La población total para el cálculo de la población de estudio se tomó a partir del censo de jefatura de medicina interna del hospital de especialidades Belisario Domínguez del año 2020, del periodo comprendido en los censos del mes de abril a diciembre. Se considerará como población de estudio el número de sujetos con diagnóstico de COVID 19.

La determinación de N se realizó de la siguiente manera:

Población de sujetos con diagnóstico confirmado de COVID-19 = 1199 sujetos.

Para determinar el número de sujetos de estudio se prosiguió al desglose, de la fórmula previamente señalada de la siguiente manera:

$$n = \frac{1199 \times (1.96)^2 (0.5) (0.5)}{(0.05)^2 (1199-1) + (1.96)^2 (0.5) (0.5)} = \frac{1199 \times (3.8416) (0.5) (0.5)}{(0.0025) (1199-1) + (3.8416) (0.5) (0.5)} = \frac{1151.51}{3.9554} = 291.1$$

Al realizar la ecuación de la fórmula de tamaño de la muestra, se consideró un intervalo de confianza de 95%, y margen de error del 5%, $Z=1.96$, se encontró un tamaño de muestra de 291.1 pacientes, el cual se redondeó a 291 sujetos de estudio.

9.5 TIPO DE MUESTREO:

Se realizó una muestra no probabilística, por conveniencia a partir del censo del año 2020 del servicio de medicina interna. Eligiendo a los sujetos de manera intencionada en relación a los criterios de selección.

Criterios de selección

Criterios de inclusión

- Expedientes de sujetos hospitalizados en el Hospital de especialidades Belisario Domínguez durante el año 2020 con diagnóstico de infección por COVID 19
- Expedientes de sujetos mayores de 18 años y de cualquier género durante el tiempo del estudio
- Expedientes de sujetos que cuenten con biometría hemática y química sanguínea de ingreso, así como seguimiento durante su hospitalización con química sanguínea.



Criterios de exclusión

- Expedientes de sujetos con enfermedad renal crónica preexistente
- Expedientes de sujetos con diagnóstico de sepsis a su ingreso de acuerdo a puntaje sofa igual o mayor a 2 puntos

Criterios de eliminación

- Expedientes de sujetos con aislamiento de algún otro microorganismo durante su hospitalización por diagnóstico de COVID 19 durante el 2020

9.6 VARIABLES A MEDIR

Variables independientes:

Género, edad, Hipertensión arterial, diabetes mellitus Tipo II, Monocitos, Índice Monocitos/linfocito

| Variable | Definición conceptual | Definición operacional | Tipo de variable | Escala de medición | Unidad de medición |
|---------------------------|---|---|-------------------------|--------------------|---------------------------------------|
| Edad | Edad cumplida al momento de ingreso en el protocolo. | Se obtendrá de acuerdo a expediente electrónico | Cuantitativa | Discreta | Años cumplidos al momento del estudio |
| Género | Hace referencia a las características biológicas y fisiológicas que definen a hombres y mujeres. | Se obtendrá a través de expediente electrónico | Cualitativa, dicotómica | Nominal | 1= masculino 0= femenino |
| Hipertensión arterial | Síndrome de etiología múltiple, caracterizado por una elevación persistente de las cifras de presión arterial = o > de 140/90 mmhg en 2 o más tomas con 1 mes de diferencia. | Se obtendrá mediante la revisión de antecedentes en el expediente electrónico | Cualitativa, dicotómica | Nominal | 1= hipertenso 0= no hipertenso |
| Diabetes Mellitus tipo II | Enfermedad metabólica caracterizada por altos niveles de glucosa en sangre, debido a una resistencia a insulina combinada con una deficiente secreción de insulina por el páncreas. | Se obtendrá mediante la revisión de antecedentes en el expediente electrónico | Cualitativa, dicotómica | Nominal | 1 = diabético 0= no diabético |



| | | | | | |
|-----------------------------|---|--|--------------|----------|--|
| Monocitos | Subtipo de célula leucocitaria, agranulocítica, el cual es producido en la médula ósea y viaja por la sangre a través del cuerpo, donde es convertido en macrófago o célula dendrítica. | Se obtendrá mediante la visualización de la biometría hemática de los pacientes al ingreso de su hospitalización en el periodo de estudio planeado | Cuantitativa | Continua | Cifra de monocitos al ingreso. |
| Índice Monocitos/linfocitos | Valor numérico que expresa la relación estadística referente a un mismo fenómeno, entre el nivel de monocitos y el nivel de linfocitos. | Se obtendrá mediante la división del nivel de monocitos, entre el número total de linfocitos en sangre. | Cuantitativa | Continua | Valor numérico obtenido de la relación de monocitos/linfocitos |

Variables dependientes:

Creatinina al ingreso, creatinina al egreso, diferencia de creatinina, tasa de filtración glomerular, diferencia de tasa de filtración glomerular, lesión renal aguda durante hospitalización.

| Variable | Definición conceptual | Definición operacional | Tipo de variable | Escala de medición | Unidad de medición |
|-----------------------|---|--|------------------|--------------------|-------------------------|
| Creatinina al ingreso | Producto final del metabolismo de la creatina que se encuentra en el tejido muscular y en la sangre de los vertebrados y que se excreta por la orina. Tomado al ingreso | Se obtendrá de acuerdo a la revisión de la química sanguínea de ingreso de los pacientes | Cuantitativa | Continua | Valor numérico en mg/dl |
| Creatinina al egreso | Producto final del metabolismo de la creatina que se encuentra en el tejido muscular y en la sangre de los vertebrados y que se excreta por la orina. Tomado al egreso | Se obtendrá de acuerdo a la revisión de la química sanguínea de egreso de los pacientes | Cuantitativa | Continua | Valor numérico en mg/dl |



| | | | | | |
|---|--|--|--------------|----------|--|
| Diferencia de creatinina | Valor numérico que expresa la diferencia referente los niveles de creatinina más altos observados durante la hospitalización/ la creatinina de ingreso. | Se obtendrá de acuerdo a la revisión de la química sanguínea de ingreso y durante la hospitalización, se considerará diferencia a la cifra mas alta observada durante la hospitalización, menos la cifra de ingreso. | Cuantitativa | Continua | Valor numérico en mg/dl |
| Tasa de filtración glomerular al ingreso | Es una medida de función renal, la cual describe el volumen de fluido filtrado por unidad de tiempo, desde los capilares glomerulares renales, hacia el interior de la capsula de Bowman. Determinada al momento de ingreso del paciente | Se obtendrá de acuerdo a la revisión de la química sanguínea de ingreso de los pacientes, calculando la tasa de acuerdo a la formula CKD EPI | Cuantitativa | Continua | Valor numérico expresado en mg/min/1.72 m ² |
| Tasa de filtración glomerular al egreso | Es una medida de función renal, la cual describe el volumen de fluido filtrado por unidad de tiempo, desde los capilares glomerulares renales, hacia el interior de la capsula de Bowman. Determinada al momento de egreso del paciente | Se obtendrá de acuerdo a la revisión de la química sanguínea de egreso de los pacientes, calculando la tasa de acuerdo a la formula CKD EPI | Cuantitativa | Continua | Valor numérico expresado en mg/min/1.72 m ² |
| Diferencia de Tasa de filtración glomerular | Valor numérico que expresa la diferencia referente a la tasa de filtración glomerular más alta observada durante la hospitalización/ la tasa de filtración glomerular de ingreso. | Se obtendrá mediante la tasa de filtración calculada por CKD EPI, menos la Tasa de filtración calculada de acuerdo al valor de creatinina más elevado observado durante la hospitalización | Cuantitativa | Continua | Valor numérico expresado en mg/min/1.72 m ² |



| | | | | | |
|--|--|---|------------------------|---------|--|
| Lesión renal aguda durante hospitalización | síndrome clínico definido (según KDIGO 2012) como aumento de la concentración de creatinina sérica de $\geq 0,3$ mg/dl ($26,5 \mu\text{mol/l}$) durante 48 h o aumento de $\geq 1,5$ veces en los últimos 7 días, o diuresis $< 0,5$ ml/kg/h durante 6 h | Se obtendrá mediante la revisión de expediente de cada uno de los pacientes, así como historial de laboratorios y notas clínicas. | Cualitativa dicotómica | Nominal | 0= sin lesión renal aguda 1= con lesión renal aguda |
|--|--|---|------------------------|---------|--|

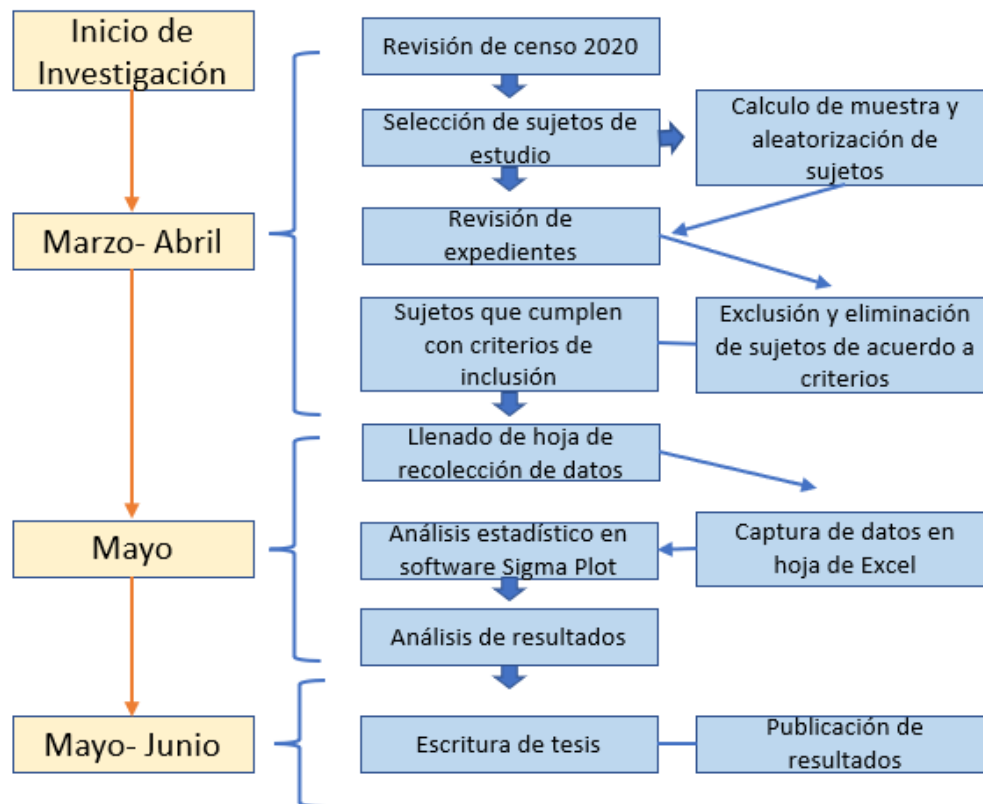
9.7 MEDICIONES E INSTRUMENTOS DE RECOLECCION DE DATOS

Se obtendrán los datos mediante la revisión de expedientes clínicos de pacientes hospitalizados en el servicio de medicina interna del hospital de especialidades Belisario Domínguez durante el año 2020. Los datos obtenidos serán codificados mediante código numérico para mantener la confidencialidad de los sujetos estudiados, y las variables de estudio serán capturadas en una base de datos de Excel para su posterior análisis estadístico mediante el software Sigma Plot V.14.

| # | ACTIVIDAD | Mes Calendario Programado año 2022 | | | | |
|---|--|------------------------------------|-------------|-------------|-------------|---------|
| | | ENE-FEB | MAR- ABR | MAY- JUN | JUL- OCT | NOV-DIC |
| 1 | REALIZACIÓN DE PROTOCOLO Y APROBACIÓN DEL MISMO | | | | | |
| 2 | REVISION DE EXPEDIENTES DE PACIENTES CON COVID 19 DEL AÑO 2020 | | | | | |
| 3 | LLENADO DE BASE DE DATOS Y ANALISIS DE RESULTADOS | | | | | |
| 4 | ESCRITURA DE TESIS | | | | | |
| 5 | PUBLICACION DE RESULTADOS | | | | | |



Diagrama de metodología





9.8 ANALISIS ESTADISTICO

Posterior a completar la n deseada los datos se vaciarán a una base de datos en Excel para su posterior análisis mediante el software sigma Plot V.14

| Objetivo | Variables | Análisis estadístico |
|---|--|--|
| Correlacionar los niveles de monocitos e índice Monocito/linfocito con los niveles de creatinina de pacientes hospitalizados con el diagnóstico de COVID 19 | . Monocitos . Índice M/L . Creatinina de ingreso . Creatinina de egreso . Diferencia de creatinina | Se realizará la correlación de las variables mediante estadístico de correlación de Pearson se considerará significancia estadística cuando el valor de p sea igual o menor a 0.05% |
| Describir las características poblacionales de los sujetos de estudio | -Edad -Genero -Comorbilidades | Se describirán las mismas mediante medidas de tendencia central y dispersión, así como valores porcentuales para las variables cualitativas, presentándose los datos en tablas complejas y graficas de pasteles. |
| Correlacionar los niveles de monocitos e índice M/L con la tasa de filtración glomerular de pacientes hospitalizados con el diagnóstico de COVID 19 | -Monocitos -Índice M/L -Tasa de filtración glomerular | Se realizará la correlación de las variables mediante estadístico de correlación de Pearson se considerará significancia estadística cuando el valor de p sea igual o menor a 0.05% |
| Comparar las cifras de monocitos e índice M/L entre sujetos que presentaron lesión renal aguda y aquellos que no la presentaron | -Sujetos con LRA -Sujetos sin LRA -Monocitos | Se compararán las medias de los grupos mediante estadístico de T de Student, se considerará significancia estadística cuando el valor de p sea igual o menor a 0.05% |
| Conocer la sensibilidad y especificidad de los monocitos y el Índice M/L para predecir deterioro de la función renal | -Monocitos -Linfocitos -Sujetos con LRA -Sujetos sin LRA | Se realizarán curvas de ROC para conocer el área bajo la curva, así como la sensibilidad y especificidad de las variables de estudio. |



X. CONSIDERACIONES ÉTICAS

El estudio presentado en este protocolo representa una investigación viable y factible para su realización, ya que será llevado a cabo con los expedientes de sujetos hospitalizados por COVID 19, dentro de las instalaciones del Hospital de especialidades Belisario Domínguez durante el año 2020.

Este proyecto de investigación será llevado a cabo de acuerdo con lo emitido por la declaración de Helsinki 2014, haciendo hincapié en una investigación clínica responsable, sin afectar el bienestar de los involucrados en el estudio, se valorarán

detalladamente los riesgos y beneficio previsible para los sujetos de estudio. La investigación podrá ser suspendida si se comprueba que los riesgos superan a los posibles beneficios.

Los datos de los pacientes serán codificados mediante claves numéricas con la finalidad de salvaguardar la confidencialidad de los sujetos de estudio, así mismo los resultados obtenidos serán preservados con exactitud al momento de su publicación, esto de acuerdo con la Ley Federal de protección de datos personales en posesión de los particulares DOF 05-07-2010 especificados en los artículos de los capítulos II y III de la ley citada.

El protocolo de investigación propuesto será presentado ante el Comité de Ética de investigación del Hospital de especialidades Dr. Belisario Domínguez para su revisión y dictamen.

Nuestro estudio al ser observacional y retrospectivo, es considerado como de riesgo mínimo de acuerdo con la ley general de salud en materia de investigación para la salud, en su artículo 17, ya que no se intervendrá en el tratamiento de los pacientes.



XI. RESULTADOS Y ANÁLISIS

Posterior a la aprobación del proyecto de investigación por el comité de ética, se inició con la revisión de expedientes de sujetos hospitalizados por COVID19 durante el año 2020, y se recabaron los datos de 312 pacientes para su posterior análisis.

Dentro del análisis descriptivo se encontró una media de edad de la población estudiada de 63.57 ± 11.93 años con una mediana de 62 años para el género femenino y 61 años para el género masculino. Tabla 1

TABLA 1. EDAD DE POBLACIÓN ESTUDIADA.

| Variable | Hombres n=181 | Mujeres n=131 | Total, n=312 |
|--------------------|----------------------|----------------------|-------------------------------------|
| Edad (años) | 61 (54,69) | 62 (55,72) | 63.57 \pm 11.93 |

La tabla muestra el valor de la mediana, percentil 25 y 75 para la edad por género y media y desviación estándar para la edad de la población total.

De la población estudiada se encontró una distribución de acuerdo a género de 58% hombres y 42% mujeres. Figura 1.

FIGURA 1. DISTRIBUCIÓN DE POBLACIÓN DE ACUERDO A GÉNERO.

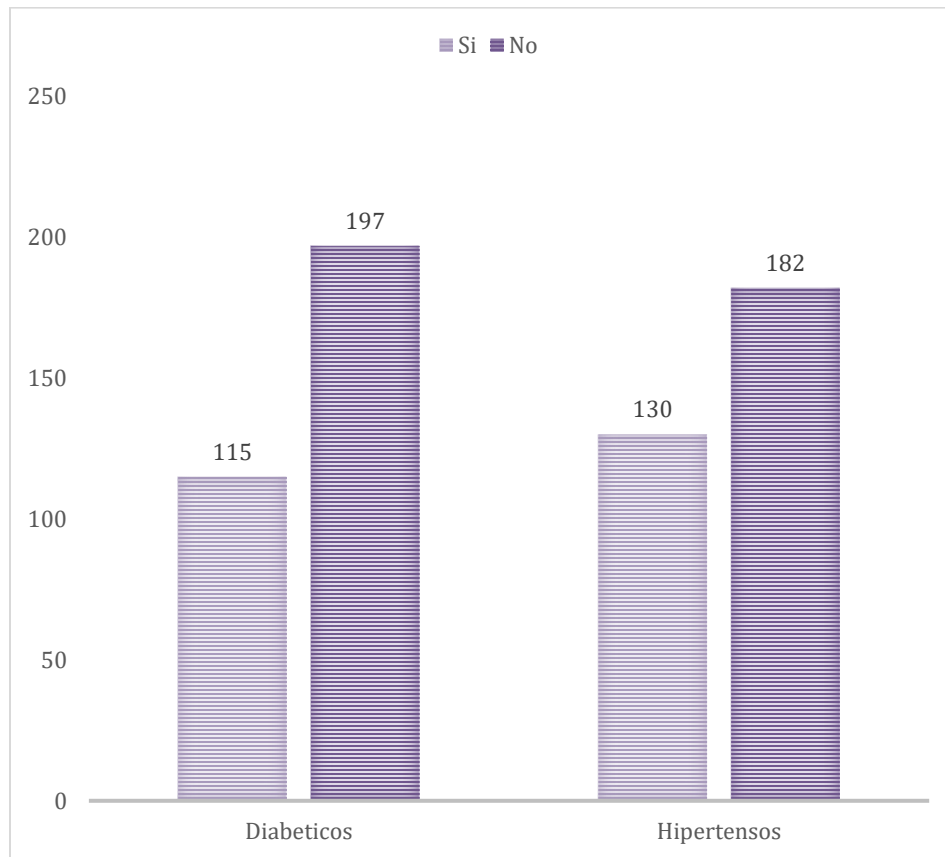


La figura muestra la distribución porcentual de la población estudiada de acuerdo a género. N= 312 sujetos de estudio



Con respecto a las comorbilidades encontradas en la población de estudio, se encontró a 197 pacientes diabéticos y 182 pacientes hipertensos correspondiendo a un 63.14 % y 58.3% respectivamente. Figura 2

FIGURA 2. DISTRIBUCIÓN DE COMORBILIDADES DE POBLACIÓN ESTUDIADA.



La figura muestra la distribución en valor absoluto de las comorbilidades encontradas en la población de estudio.

Se obtuvieron las variables a estudiar de la biometría hemática de ingreso de cada uno de los pacientes, encontrando una media de linfocitos de 1130.44 ± 614.92 células/decilitro, monocitos de 472.14 ± 256.29 células/decilitro y un índice neutrófilo linfocito de 0.49 ± 0.34 . Tabla 2



TABLA 2. DESCRIPCIÓN POBLACIONAL DE VARIABLES DE BIOMETRÍA HEMÁTICA ESTUDIADAS.

| Variable | Media | Desviación estándar |
|----------------------------------|--------------|----------------------------|
| <i>Linfocitos</i> | 1130.44 | ± 614.92 |
| <i>Monocitos</i> | 472.14 | ± 256.29 |
| <i>Índice Monocito/linfocito</i> | 0.49 | ± 0.34 |

La tabla muestra la media y desviación estándar de las variables de células sanguíneas estudiadas.

Se prosiguió a la descripción de las curvas de creatinina sérica durante la hospitalización de los pacientes con diagnóstico de COVID19, determinando la creatinina de ingreso, creatinina de egreso, creatinina máxima evidenciada durante su estancia, y las diferencias entre creatinina máxima – creatinina de ingreso y creatinina de egreso. creatinina de ingreso. Encontrando una media de creatinina de ingreso de 1.36 ± 3.96 mg/dl, y una creatinina máxima de 1.33 ± 1.52 mg/dl. tabla 3.

TABLA 3. DESCRIPCIÓN POBLACIONAL DE CREATININA MEDIDA DURANTE HOSPITALIZACIÓN.

| Variables | Media | Desviación estándar |
|------------------------------|--------------|----------------------------|
| <i>Creatinina de ingreso</i> | 1.36 | 3.96 |
| <i>Creatinina de egreso</i> | 1.12 | 1.35 |
| <i>Creatinina Máxima</i> | 1.33 | 1.52 |
| <i>Cr egreso – ingreso</i> | -0.24 | 3.927 |
| <i>Cr máxima – ingreso</i> | -0.03 | 3.925 |

La tabla muestra las medidas de tendencia central (media y desviación estándar) de las diferentes medidas de creatinina realizadas durante la hospitalización del paciente. *Cr egreso-ingreso*: diferencia entre creatinina medida al egreso con la creatinina medida al ingreso. *Cr máximo-ingreso*: diferencia entre creatinina máxima medida durante hospitalización con la creatinina al ingreso.

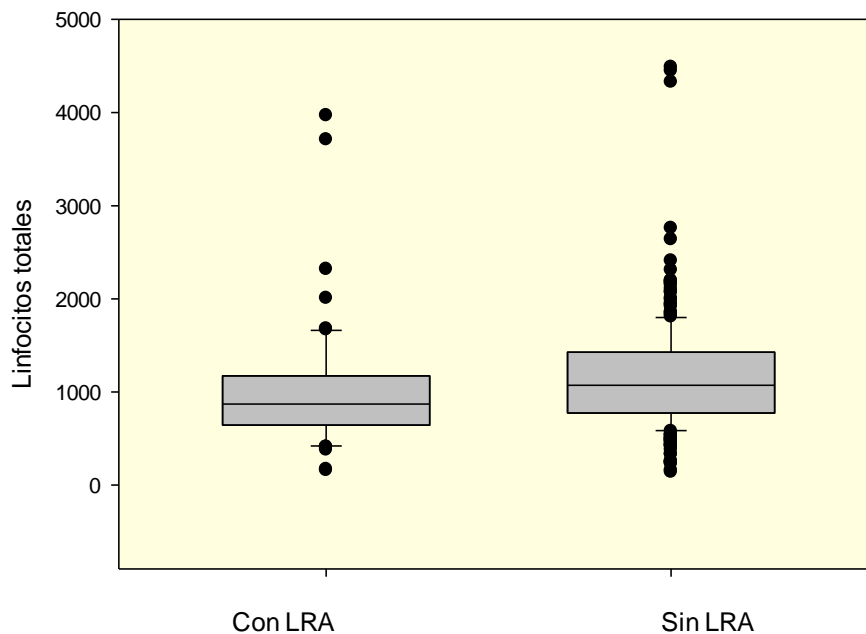


Se prosiguió a realizar el análisis inferencial mediante el uso del software Sigma Plot v.14, realizando comparaciones de las variables de biometría hemática de estudio de acuerdo a la presencia o ausencia de lesión renal aguda de los pacientes hospitalizados, definiéndose lesión renal aguda como aumento de 0.3 mg/dl de creatinina sérica en últimas 48 horas o aumento de 1.5 veces más el valor de creatinina basal en los últimos 7 días.

Se encontró una diferencia en el valor de linfocitos totales de sujetos con lesión renal aguda comparado con los sujetos que no presentaron lesión renal aguda (1070 cel/dl vs 870 cel/dl), mostrándose un nivel menor en aquellos sujetos que presentaron compromiso renal. Figura 3.

FIGURA 3. COMPARACIÓN DE LINFOCITOS TOTALES DE ACUERDO A LESIÓN RENAL AGUDA.

Comparación de Linfocitos totales de acuerdo a Lesión renal aguda



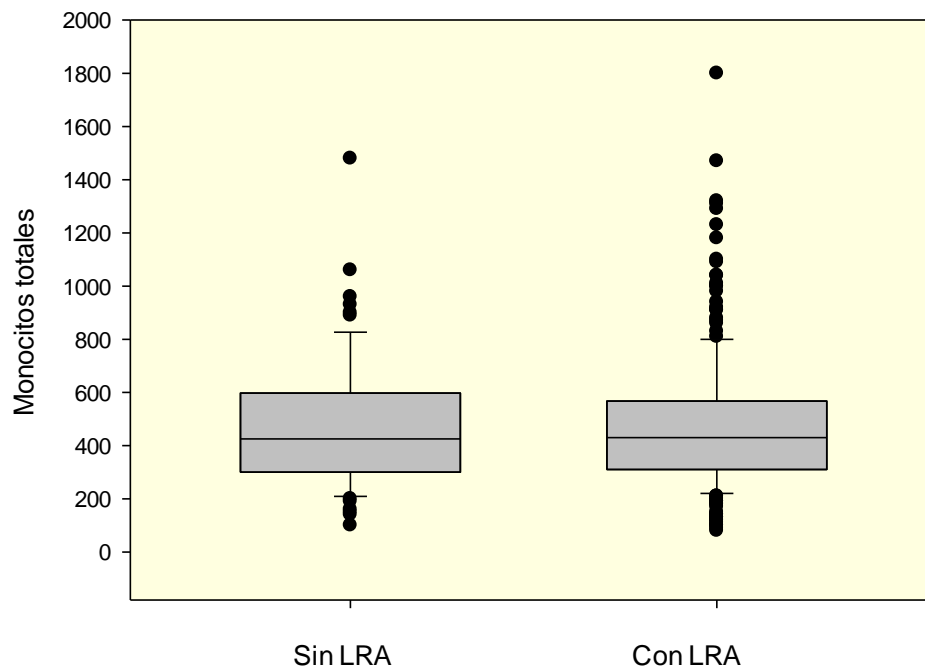
| Grupo | Media, p25 y p75 | P |
|----------------|---------------------|-------|
| Sin LRA n= 244 | 1070 (772.5,1425) | 0.004 |
| Con LRA n= 68 | 870 (642.5, 1172.5) | |

En la figura 3 se representa mediante graficas de cajas, la diferencia existente entre las medias de los niveles de linfocitos totales de pacientes con lesión renal aguda y sin lesión renal aguda. La tabla muestra los valores de la media con su medida de dispersión (percentil 25 y 75), así como el valor de p de la comparación de variables. Se considero significancia estadística cuando $p \leq 0.05$. análisis empleado: U de Mann Whitney



Estos resultados no se reprodujeron al comparar el valor de monocitos en ambos grupos de acuerdo a la presencia o ausencia de lesión renal aguda. Presentando una media de monocitos de 425 cel/dl en sujetos con lesión renal aguda y 430 cel/dl en sujetos sin lesión renal aguda ($p=0.99$), Figura 4

FIGURA 4. COMPARACIÓN DE MONOCITOS TOTALES DE ACUERDO A LESIÓN RENAL AGUDA.



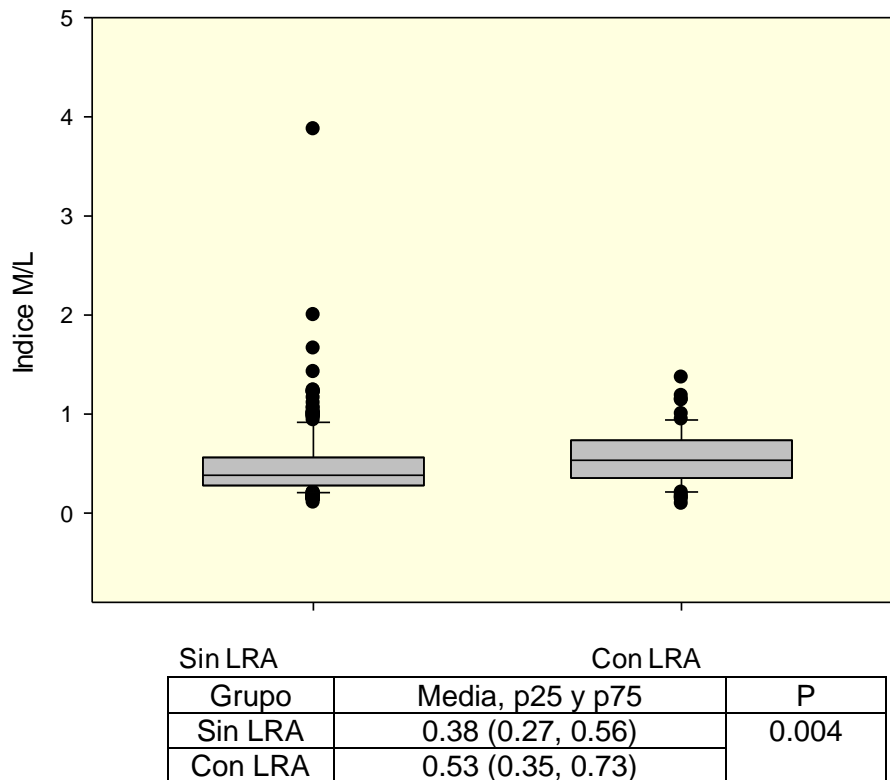
| Grupo | Media, p25 y p75 | P |
|---------|------------------|-------|
| Sin LRA | 430 (310, 567) | 0.993 |
| Con LRA | 425 (300, 597) | |

En la figura 4 se representa mediante graficas de cajas, la diferencia existente entre las medias de los niveles de monocitos totales de pacientes con lesión renal aguda y sin lesión renal aguda. La tabla muestra los valores de la media con su medida de dispersión (percentil 25 y 75), así como el valor de p de la comparación de variables. Se considero significancia estadística cuando $p \leq 0.05$. análisis empleado: U de Mann Whitney



Al analizar la diferencia del índice monocito/linfocito de los sujetos con lesión renal aguda y sin lesión renal aguda, se encontró, que los sujetos con lesión renal aguda presentan un índice mayor comparado con sujetos que no presentaron compromiso renal. 0.53 vs 0.38 respectivamente ($p= 0.004$). Figura 5.

FIGURA 5. COMPARACIÓN DE ÍNDICE MONOCITO/ LINFOCITO DE ACUERDO A LESIÓN RENAL AGUDA.



En la figura 5 se representa mediante graficas de cajas, la diferencia existente entre las medias del índice Monocito linfocito de pacientes con lesión renal aguda y sin lesión renal aguda. La tabla muestra los valores de la media con su medida de dispersión (percentil 25 y 75), así como el valor de p de la comparación de variables. Se considero significancia estadística cuando $p \leq 0.05$. análisis empleado: U de Mann Whitney



Una vez finalizadas las comparaciones de las variables de la biometría hemática entre sujetos con y sin lesión renal aguda, se prosiguió a realizar una correlación entre los valores de linfocitos, monocitos e índice monocito/linfocito con las diferentes medidas de creatinina de los sujetos de estudio.

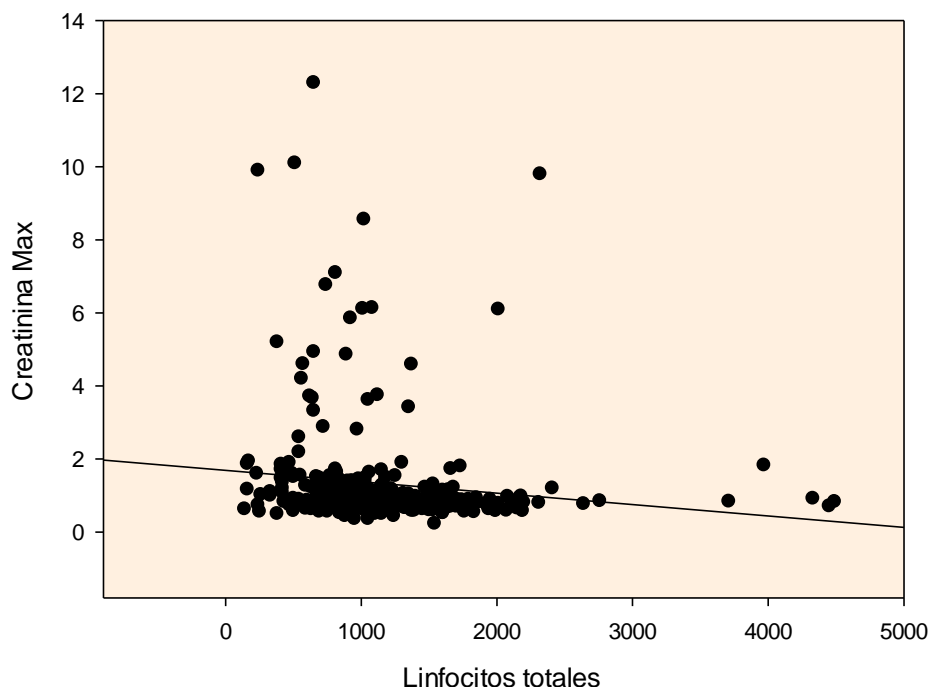
Al correlacionar los linfocitos totales con la creatinina, se encontró que existe una correlación negativa de la cifra de linfocitos al ingreso con la creatinina de ingreso, egreso y creatinina máxima ($r = -0.27, -0.26, -0.28$ respectivamente), es decir a menor nivel de linfocitos, mayor nivel de creatinina en estas 3 mediciones, la diferencia de creatinina al egreso- creatinina al ingreso y creatinina máxima- creatinina al ingreso, no mostraron significancia estadística. Figura 6.

Al correlacionar los niveles de Monocitos totales con las diferentes medidas de creatinina durante la hospitalización de los sujetos, se pudo observar una tendencia positiva de mayores niveles de creatinina al ingreso con mayores niveles de monocitos sin embargo no se logró la significancia estadística ($p=0.06$) el resto de las variables de mediciones de creatinina, no mostraron correlación alguna con las cifras de monocitos totales. Figura 7

Con respecto al índice Monocito/linfocito, se encontró una correlación positiva entre la cifra del mismo con los valores de creatinina al ingreso, al egreso, y la creatinina máxima ($r = 0.34, 0.31, 0.34$ respectivamente), es decir a mayor índice monocito/linfocito, mayor nivel de creatinina. Figura 8.



FIGURA 6. CORRELACION DE LINFOCITOS TOTALES CON CREATININA MÁXIMA DURANTE HOSPITALIZACION



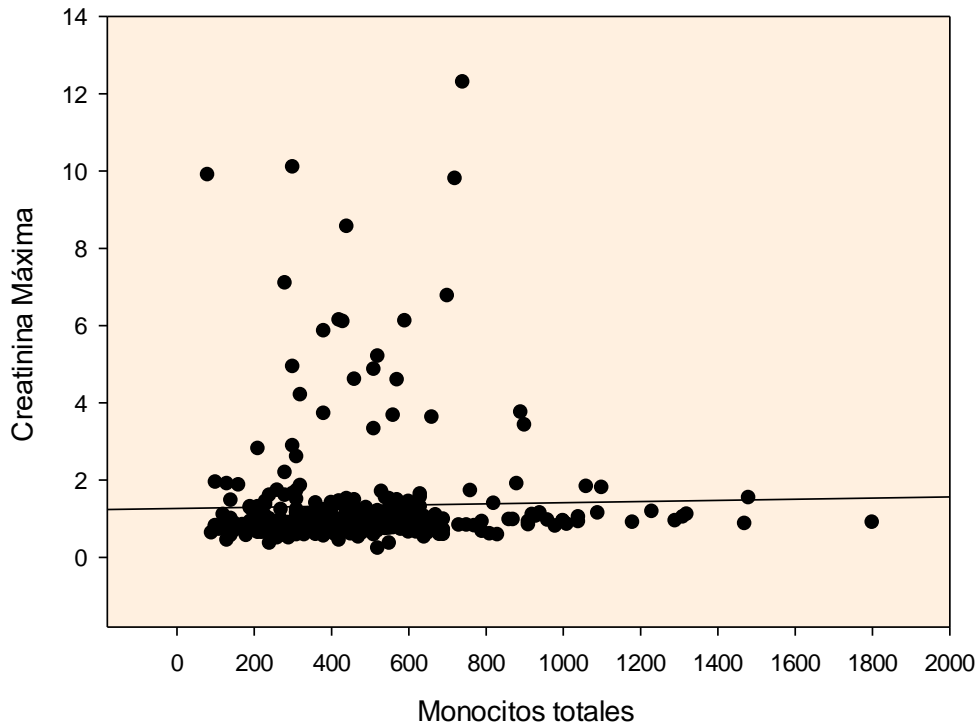
| Variable | Cr ingreso | Cr egreso | Cr máxima | Cr Egge - ingr | Cr Max - ing |
|------------|------------|-----------|-----------|-------------------|-----------------|
| Linfocitos | -0.27 | -0.262 | -0.286 | 0.03 | -0.10 |
| R | <0.005 | <0.005 | <0.005 | 0.49 | 0.07 |
| p | | | | | |

La figura 6 muestra la gráfica más representativa (creatinina máxima con linfocitos totales) de las correlaciones realizadas entre el valor absoluto de linfocitos con las diferentes medidas de creatinina durante la hospitalización.

La tabla muestra los valores de correlación (r) y valor de p de cada una de las correlaciones realizadas, los recuadros en color rojo muestran las correlaciones que mostraron significancia estadística. Se considero significancia estadística cuando $p \leq 0.05$. análisis empleado: correlación de Spearman.



FIGURA 7. CORRELACION DE MONOCITOS TOTALES CON CREATININA MÁXIMA DURANTE HOSPITALIZACION



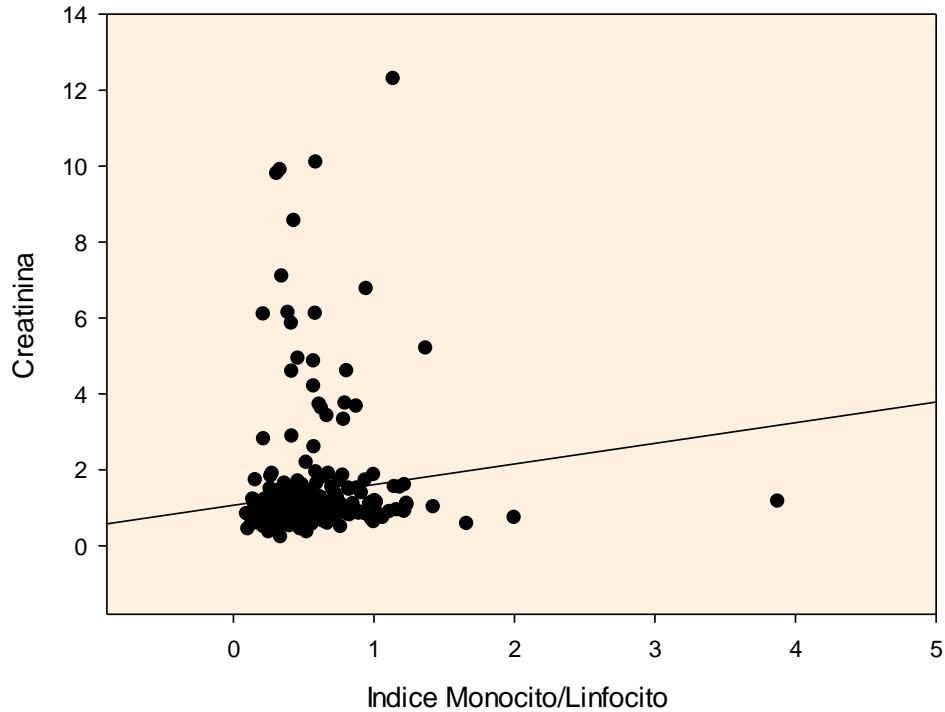
| Variable | Cr ingreso | Cr egreso | Cr máxima | Cr Egre - ingr | Cr Max - ing |
|-----------|------------|-----------|-----------|-------------------|-----------------|
| Monocitos | | | | | |
| r | 0.106 | 0.07 | 0.1 | 0.01 | 0.002 |
| p | 0.06 | 0.16 | 0.09 | 0.83 | 0.96 |

La figura 7 muestra la gráfica más representativa (creatinina máxima con monocitos totales) de las correlaciones realizadas entre el valor absoluto de monocitos con las diferentes medidas de creatinina durante la hospitalización.

La tabla muestra los valores de correlación (r) y valor de p de cada una de las correlaciones realizadas, los recuadros en color rojo muestran las correlaciones que mostraron significancia estadística. Se considero significancia estadística cuando $p \leq 0.05$. análisis empleado: correlación de Spearman.



FIGURA 8. CORRELACION DE INDICE MONOCITO/LINFOCITO CON CREATININA MÁXIMA DURANTE HOSPITALIZACION



| Variable | Cr ingreso | Cr egreso | Cr máxima | Cr Egre - ingr | Cr Max - ing |
|----------|------------|-----------|-----------|-------------------|-----------------|
| Ind M/L | | | | | |
| r | 0.34 | 0.31 | 0.34 | -0.02 | 0.08 |
| p | <0.005 | <0.005 | <0.005 | 0.61 | 0.12 |

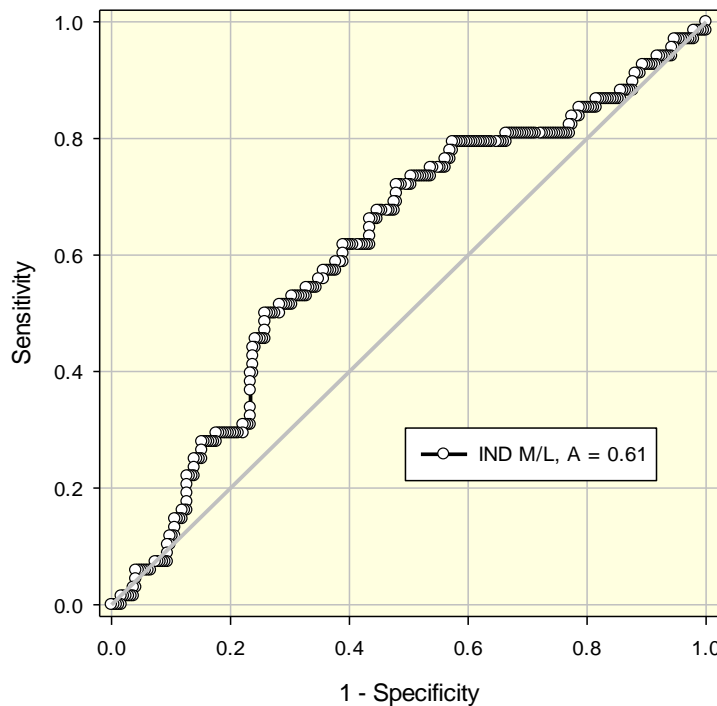
La figura 8 muestra la gráfica más representativa (creatinina máxima con índice monocito/linfocito) de las correlaciones realizadas entre el índice monocito/linfocito con las diferentes medidas de creatinina durante la hospitalización.

La tabla muestra los valores de correlación (r) y valor de p de cada una de las correlaciones realizadas, los recuadros en color rojo muestran las correlaciones que mostraron significancia estadística. Se considero significancia estadística cuando $p \leq 0.05$. análisis empleado: correlación de Spearman.



Finalmente, una vez corroborada la diferencia que existía del índice Monocito/linfocito en sujetos que presentaron lesión renal aguda comparado con sujetos que no presentaron alteración en la función renal, y una correlación positiva con las cifras de creatinina, se prosiguió a la realización de curvas de Roc, con el objetivo de conocer la sensibilidad y especificidad del índice monocito/linfocito para predecir lesión renal aguda durante la hospitalización e sujetos hospitalizados por COVID- 19. Encontrando una sensibilidad y especificidad del 87 y 82% para predecir lesión renal aguda, cuando el valor del índice monocito/linfocito es igual o mayor a 0.80. Figura 9

FIGURA 9. CURVA DE ROC SENSIBILIDAD/ ESPECIFICIDAD DEL INDICE MONOCITO LINFOCITO PARA PREDECIR LESION RENAL AGUDA EN SUJETOS HOSPITALIZADOS POR COVID 19



| ROC AUC | IC 95% | Sensibilidad | Especificidad |
|---------|-------------|--------------|---------------|
| 0.61 | 0.53 – 0.69 | 87% | 82% |

En la figura 9 se muestra la curva de sensibilidad/ especificidad del índice monocito/linfocito para predecir lesión renal aguda (aumento de ≥ 0.3 mg/dl creatinina basal) durante la hospitalización de sujetos por COVID 19. La tabla muestra el valor del área bajo la curva, así como su intervalo de confianza y la sensibilidad y especificidad mostrada, cuando el índice monocitos/linfocito es igual o mayor a 0.8



CONCLUSIONES

En nuestro estudio se pudo evidenciar que el índice Monocito/linfocito, se encuentra aumentado en sujetos con lesión renal aguda y muestra una correlación positiva con las cifras de creatinina al ingreso, egreso y creatinina máxima durante la hospitalización, es decir, a mayor índice monocito/linfocito se evidencian mayores cifras de creatinina. El índice monocito/linfocito representa una herramienta útil de predicción de lesión renal aguda en sujetos hospitalizados por COVID 19, con una sensibilidad y especificidad de 87% y 82% respectivamente cuando el valor del índice es igual o mayor a 0.8.

DISCUSIÓN

La lesión renal aguda en los pacientes con infección por COVID-19 representa un importante factor de riesgo para aumento de mortalidad en unidades hospitalarias, se estima que la lesión renal aguda se presenta en un 25-76% de los pacientes hospitalizados con diagnóstico de COVID-19,²⁴ lo cual concuerda con nuestros resultados en donde se evidencio que el 27% de nuestra población estudiada, mostro lesión renal aguda.

Esta incidencia de lesión renal aguda es importante ya que representa un aumento en el gasto de los servicios de salud, aumento en estancia intrahospitalaria y un aumento de riesgo de mortalidad. De acuerdo a Glenn y colaboradores en 2005 estimaron que los sujetos hospitalizados por cualquier causa que cursan con enfermedad renal aguda presentan un Odds ratio de 6.5 veces el riesgo de muerte cuando existe un aumento de creatinina de 0.5 mg/dl, así como un aumento de 3.5 días de estancia intrahospitalaria, representando un aumento en el costo de 7500 dólares.²⁵

No siendo un tema ajeno a la mortalidad en sujetos con infección por COVID-19 que presentan lesión renal aguda, ya que se ha reportado que de acuerdo al estadio de la lesión renal aguda la mortalidad aumento en los servicios de medicina critica, estimándose un Odds ratio de 3.72 para sujetos con estadio 1, 4.19 para sujetos con estadio 2, y 7.76 para sujetos con lesión renal aguda estadio 3.²⁶

Por lo cual es de interés la búsqueda de nuevos biomarcadores o herramientas de predicción que permitan identificar a estos sujetos con riesgo de lesión renal aguda.

Modelos murinos de lesión renal aguda han clarificado algunos mecanismos biológicos dentro de la Genesis de la lesión renal aguda inducida por hipoxia, estrés



oxidativo, disfunción mitocondrial, e inflamación, lo cual culminan en una lesión endotelial con posterior activación, lo cual es capaz de iniciar un reclutamiento local mediante señales quimiotácticas, amplificando de esta manera la inflamación después de una lesión renal aguda, siendo los principales protagonistas las células T.²⁷

Las células inmunes presentan cierta plasticidad lo que deriva en diversos eventos dentro de la génesis de la lesión renal aguda, desde procesos de reparación hasta procesos de fibrosis. Es sabido que ciertos fenotipos de macrófagos juegan distintos roles en el desarrollo de la enfermedad renal aguda, siendo principalmente los macrófagos M1 los responsables de la fase de la lesión y los macrófagos M2 los responsables del efecto anti inflamatorio en la fase de recuperación.^{28,29}

Se sabe que, a pesar de existir niveles celulares circulantes disminuidos, ciertos fenotipos celulares pueden estar aumentados. Pablo Romero y colaboradores en 2019 estudiaron cierto fenotipo de células T en pacientes con espondilitis anquilosante (células T $\gamma\delta$ $\alpha 4$ $\beta 7$) evidenciando que a pesar de que las células T $\gamma\delta$ eran inferiores en sujetos con espondilitis anquilosante, el fenotipo $\alpha 4$ $\beta 7$ estaba aumentado en estos sujetos.³⁰

Esto puede explicar que la cifra de monocitos medida en nuestra población no mostrara correlación con las variables de creatinina, ya que al ingreso de los pacientes no se evidenciaba afección renal, por lo cual los pacientes pudieron haber presentado un fenotipo de macrófagos M2 sin una elevación significativa de las células en el periodo pre inflamatorio.

El índice monocito/linfocito representa una herramienta simple de estudio y ha sido empleada como factor de riesgo para distintos resultados en la infección por COVID-19, el cual ha mostrado una utilidad como predictor de mortalidad con una sensibilidad de 63.77% respectivamente.¹²

A pesar de ser un índice fácilmente medible, no existen reportes sobre su uso como predictor de lesión renal aguda en pacientes con COVID.-19, sin embargo los resultados de Ramsés Dávila y colaboradores ya habían demostrado que niveles elevados de índice monocito linfocito en sujetos con enfermedad renal crónica previa e infección por covid-19 presentaban un aumento de mortalidad, sin embargo no se menciona si existió un deterioro en su función renal.²³

A pesar de que no existen estudios que reporten la utilidad del índice monocito/linfocito como predictor de lesión renal aguda en sujetos con COVID-19, este índice ha sido utilizado dentro en otro tipo de pacientes y se ha propuesto como



una posible herramienta de predicción de deterioro renal en los servicios de cuidados intensivos. De acuerdo a Fen jiang y colaboradores, en un estudio con 1500 pacientes ingresados a una unidad de cuidados intensivos el 41% presentó lesión renal aguda y el índice Monocito/linfocito mostró una correlación positiva con la incidencia de lesión renal aguda, con un riesgo relativo de 3.904, 95% IC 1.623-9.391, y mostrando un área bajo la curva de 0.89 con un nivel de corte de 0.69.³¹

Este mismo grupo de estudio en 2022 publican los resultados de 180 pacientes con diagnóstico de evento vascular cerebral hemorrágico que desarrollaron lesión renal aguda, determinando el índice monocito/linfocito para su posterior análisis. Encontrando que el índice monocito/linfocito al ingreso se asocia a un riesgo aumentado de lesión renal aguda, mostrando un riesgo relativo de 8.27 (95% IC 4.26,6.17 $p < 0.001$), mostrando un área bajo la curva de 0.73 con un valor de corte de índice monocito/linfocito de 0.5556.³²

A pesar que en nuestro estudio el área bajo la curva fue discretamente menor, también se encontró una correlación positiva con las cifras de creatinina y una diferencia del índice entre sujetos con lesión renal aguda y aquellos que no la mostraron, mostrando una adecuada sensibilidad para predecir lesión renal aguda en sujetos con COVID-19.

Por lo cual, podemos decir que el índice monocito/linfocito parece ser una herramienta útil de predicción de lesión renal aguda no solo en enfermedad por COVID-19, donde muestra una adecuada sensibilidad y especificidad con un punto de corte de 0.80, sino también en otras enfermedades. Dando pauta a futuras investigaciones en otro tipo de poblaciones.

XII. LIMITACIONES DEL ESTUDIO

El estudio realizado marca un nuevo campo de investigación dentro de la búsqueda de nuevos biomarcadores simples que nos ayuden a identificar a sujetos de riesgo en infección por SARS CO2, a pesar de encontrar resultados satisfactorios tenemos que recalcar que los sujetos de estudio fueron aquellos que presentaron hospitalización durante el año 2020, por lo cual, la mayoría de los mismos no contaban con vacunación para el agente etiológico estudiado, por lo cual se desconoce si en ese grupo de pacientes, los resultados se comportarían de la misma manera.



XIII. PERSPECTIVAS

El índice monocito/linfocito y en general el estudio de los monocitos en la enfermedad renal crónica y aguda, resultan de interés, evidenciándose en este estudio que existe una correlación positiva entre el índice monocito/linfocito con el aumento de creatinina durante la hospitalización de pacientes con COVID-19, así mismo los resultados de Judith Mira Pohl y colaboradores en 2018 del comportamiento de los monocitos en un modelo murino de síndrome urémico hemolítico²¹ y de Sindhu Vangeti y colaboradores en 2021 de la relación del síndrome renal inducido por virus Pumala de acuerdo al fenotipo de monocitos²², sugiere que estas células podrían jugar un rol en otras enfermedades. Por lo cual es de interés replicar el estudio en población con otro tipo de neumonías virales como podría ser la neumonía ocasionada por el virus de influenza, así como caracterizar en sangre periférica mediante citometría de flujo los fenotipos específicos de linfocitos y monitos implicados en el riesgo de deterioro de la función renal en sujetos con COVID-19 o en otras neumonías virales.

XIV. BIBLIOGRAFIA

1. Sharma, A., Ahmad Farouk, I., & Lal, S. K. (2021). COVID-19: A Review on the Novel Coronavirus Disease Evolution, Transmission, Detection, Control and Prevention. *Viruses*, 13(2), 202. <https://doi.org/10.3390/v13020202>
2. Escudero, Xavier, Guarner, Jeannette, Galindo-Fraga, Arturo, Escudero-Salamanca, Mara, Alcocer-Gamba, Marco A, & Del-Río, Carlos. (2020). La pandemia de Coronavirus SARS-CoV-2 (COVID-19): Situación actual e implicaciones para México. *Archivos de Cardiología de México*, 90(91). https://www.archivoscardiologia.com/frame_esp.php?id=173
3. Chen, N., Zhou, M., Dong, X., Qu, J., Gong, F., Han, Y., Qiu, Y., Wang, J., Liu, Y., Wei, Y., Xia, J., Yu, T., Zhang, X., & Zhang, L. (2020). Epidemiological and clinical characteristics of 99 cases of 2019 novel coronavirus pneumonia in Wuhan, China: a descriptive study. *The Lancet*, 395(10223), 507–513. [https://doi.org/10.1016/s0140-6736\(20\)30211-7](https://doi.org/10.1016/s0140-6736(20)30211-7)
4. Martha Martínez., Karina Juárez. Et al, COVID-19: Revision de la evidencia científica sobre sus manifestaciones clínicas, diagnósticas, ytratamiento y su prevención. *Rev Med UAS*. 2022 jul-sep, 12:3. <https://DOI: 10.28960/revmeduas.2007-8013.v12.n3.009>



5. Wang, H., Paulson, K. R., Pease, S. A., Watson, S., Comfort, H., Zheng, P., Aravkin, A. Y., Bisignano, C., Barber, R. M., Alam, T., Fuller, J. E., May, E. A., Jones, D. P., Frisch, M. E., Abbafati, C., Adolph, C., Allorant, A., Amlag, J. O., Bang-Jensen, B., & Bertolacci, G. J. (2022). Estimating excess mortality due to the COVID-19 pandemic: a systematic analysis of COVID-19-related mortality, 2020–21. *The Lancet*, 399(10334), 1513–1536. [https://doi.org/10.1016/s0140-6736\(21\)02796-3](https://doi.org/10.1016/s0140-6736(21)02796-3)
6. Karlmark, K., Tacke, F., & Dunay, I. (2012). Monocytes in health and disease — Minireview. *European Journal of Microbiology and Immunology*, 2(2), 97–102. <https://doi.org/10.1556/eujmi.2.2012.2.1>
7. Zhou, Z., Ren, L., Zhang, ., Zhong, J., Xiao, Y., Jia, Z., Guo, L., Yang, J., Wang, C., Jiang, S., Yang, D., Zhang, G., Li, H., Chen, F., Xu, Y., Chen, M., Gao, Z., Yang, J., Dong, J., & Liu, B. (2020). Heightened Innate Immune Responses in the Respiratory Tract of COVID-19 Patients. *Cell Host & Microbe*, 27(6), 883–890.e2. <https://doi.org/10.1016/j.chom.2020.04.017>
8. Yang, D., Chu, H., Hou, Y., Chai, Y., Shuai, H., Lee, A. C.-Y., Zhang, X., Wang, Y., Hu, B., Huang, X., Yuen, T. T.-T., Cai, J.-P., Zhou, J., Yuan, S., Zhang, A. J., Chan, J. F.-W., & Yuen, K.-Y. (2020). Attenuated Interferon and Proinflammatory Response in SARS-CoV-2–Infected Human Dendritic Cells Is Associated With Viral Antagonism of STAT1 Phosphorylation. *The Journal of Infectious Diseases*, 222(5), 734–745. <https://doi.org/10.1093/infdis/jiaa356>
9. Utrero-Rico, A., González-Cuadrado, C., Chivite-Lacaba, M., Cabrera-Marante, O., Laguna-Goya, R., Almendro-Vazquez, P., Díaz-Pedroche, C., Ruiz-Ruigómez, M., Lalueza, A., Folgueira, M. D., Vázquez, E., Quintas, A., Berges-Buxeda, M. J., Martín-Rodríguez, M., Dopazo, A., Serrano-Hernández, A., Aguado, J. M., & Paz-Artal, E. (2021). Alterations in Circulating Monocytes Predict COVID-19 Severity and Include Chromatin Modifications Still Detectable Six Months after Recovery. *Biomedicines*, 9(9), 1253. <https://doi.org/10.3390/biomedicines9091253>
10. Huang, Y., Liu, A., Liang, L., Jiang, J., Luo, H., Deng, W., Lin, G., Wu, M., Li, T., & Jiang, Y. (2018). Diagnostic value of blood parameters for community-acquired pneumonia. *International Immunopharmacology*, 64, 10–15. <https://doi.org/10.1016/j.intimp.2018.08.022>



11. Huang, Y., Deng, W., Zheng, S., Feng, F., Huang, Z., Huang, Q., Guo, X., Huang, Z., Huang, X., Pan, X., & Li, T. (2018). Relationship between monocytes to lymphocytes ratio and axial spondyloarthritis. *International Immunopharmacology*, *57*, 43–46. <https://doi.org/10.1016/j.intimp.2018.02.008>
12. Nanas, D. M. J., Nolasco, M. A., & Samin, D. C. R. (2022). 316. The Value of Monocyte-Lymphocyte Ratio, Neutrophil-Lymphocyte Ratio and Platelet-Lymphocyte Ratio in Predicting COVID-19 Mortality: A Single-Center Retrospective Study. *Open Forum Infectious Diseases*, *9*(Supplement_2). <https://doi.org/10.1093/ofid/ofac492.394>
13. Baud, D., Qi, X., Nielsen-Saines, K., Musso, D., Pomar, L., & Favre, G. (2020). Real estimates of mortality following COVID-19 infection. *The Lancet Infectious Diseases*, *20*(7), 773. [https://doi.org/10.1016/s1473-3099\(20\)30195-x](https://doi.org/10.1016/s1473-3099(20)30195-x)
14. Cheng, Y., Luo, R., Wang, K., Zhang, M., Wang, Z., Dong, L., Li, J., Yao, Y., Ge, S., & Xu, G. (2020). *Kidney impairment is associated with in-hospital death of COVID-19 patients*. <https://doi.org/10.1101/2020.02.18.20023242>
15. Ahmadian, E., Hosseiniyan Khatibi, S. M., Razi Soofiyani, S., Abediazar, S., Shoja, M. M., Ardalan, M., & Zununi Vahed, S. (2020). Covid-19 and kidney injury: Pathophysiology and molecular mechanisms. *Reviews in Medical Virology*, *31*(3). <https://doi.org/10.1002/rmv.2176>
16. Cheng, Y., Luo, R., Wang, K., Zhang, M., Wang, Z., Dong, L., Li, J., Yao, Y., Ge, S., & Xu, G. (2020). Kidney disease is associated with in-hospital death of patients with COVID-19. *Kidney International*, *97*(5), 829–838. <https://doi.org/10.1016/j.kint.2020.03.005>
17. Murray, Peter J., Allen, Judith E., Biswas, Subhra K., Fisher, Edward A., Gilroy, Derek W., Goerdt, S., Gordon, S., Hamilton, John A., Ivashkiv, Lionel B., Lawrence, T., Locati, M., Mantovani, A., Martinez, Fernando O., Mege, J.-L., Mosser, David M., Natoli, G., Saeij, Jeroen P., Schultze, Joachim L., Shirey, K., & Sica, A. (2014). Macrophage Activation and



- Polarization: Nomenclature and Experimental Guidelines. *Immunity*, 41(1), 14–20. <https://doi.org/10.1016/j.immuni.2014.06.008>
18. Wilson, H. M., Walbaum, D., & Rees, A. J. (2004). Macrophages and the kidney. *Current Opinion in Nephrology and Hypertension*, 13(3), 285–290. <https://doi.org/10.1097/00041552-200405000-00004>
19. Cao, Q., Wang, Y., & Harris, D. C. H. (2013). Pathogenic and protective role of macrophages in kidney disease. *American Journal of Physiology-Renal Physiology*, 305(1), F3–F11. <https://doi.org/10.1152/ajprenal.00122.2013>
20. Anders, H.-J., & Ryu, M. (2011). Renal microenvironments and macrophage phenotypes determine progression or resolution of renal inflammation and fibrosis. *Kidney International*, 80(9), 915–925. <https://doi.org/10.1038/ki.2011.217>
21. Pohl, J., Volke, J. K., Thiebes, S., Brenzel, A., Fuchs, K., Beziere, N., Ehrlichmann, W., Pichler, B. J., Squire, A., Gueler, F., & Engel, D. R. (2018). CCR2-dependent Gr1^{high} monocytes promote kidney injury in shiga toxin-induced hemolytic uremic syndrome in mice. *European Journal of Immunology*, 48(6), 990–1000. <https://doi.org/10.1002/eji.201747138>
22. Vangeti, S., Strandin, T., Liu, S., Tauriainen, J., Räisänen-Sokolowski, A., Cabrera, L. E., Hassinen, A., Mäkelä, S., Mustonen, J., Vaheri, A., Vapalahti, O., Klingström, J., & Smed-Sörensen, A. (2021). Correction: Monocyte subset redistribution from blood to kidneys in patients with Puumala virus caused hemorrhagic fever with renal syndrome. *PLOS Pathogens*, 17(8), e1009876. <https://doi.org/10.1371/journal.ppat.1009876>
23. Dávila-Collado, R., Jarquín-Durán, O., Solís-Vallejo, A., Nguyen, M. A., & Espinoza, J. L. (2021). Elevated Monocyte to Lymphocyte Ratio and Increased Mortality among Patients with Chronic Kidney Disease Hospitalized for COVID-19. *Journal of Personalized Medicine*, 11(3), 224. <https://doi.org/10.3390/jpm110302247>
24. Lumlertgul, N., Pirondini, L., Cooney, E., Kok, W., Gregson, J., Camporota, L., Lane, K., Leach, R., & Ostermann, M. (2021). Acute kidney injury prevalence,



- progression and long-term outcomes in critically ill patients with COVID-19: a cohort study. *Annals of Intensive Care*, 11(1). <https://doi.org/10.1186/s13613-021-00914-5>
25. Chertow, G. M., Burdick, E., Honour, M., Bonventre, J. V., & Bates, D. W. (2005). *Acute Kidney Injury, Mortality, Length of Stay, and Costs in Hospitalized Patients*. 16(11), 3365–3370. <https://doi.org/10.1681/asn.2004090740>
26. Schaubroeck, H., Vandenberghe, W., Boer, W., Boonen, E., Dewulf, B., Camille, Dubois, J., Dumoulin, A., Fizez, T., Gunst, J., Hermans, G., Piet Lormans, Philippe Meersseman, Dieter Mesotten, Björn Stessel, Vanhoof, M., Greet De Vlieger, & Hoste, E. (2022). *Acute kidney injury in critical COVID-19: a multicenter cohort analysis in seven large hospitals in Belgium*. 26(1). <https://doi.org/10.1186/s13054-022-04086-x>
27. Zuk, A., & Bonventre, J. V. (2016). Acute Kidney Injury. *Annual Review of Medicine*, 67(1), 293–307. <https://doi.org/10.1146/annurev-med-050214-013407>
28. Huen, S. C., & Cantley, L. G. (2017). Macrophages in Renal Injury and Repair. *Annual Review of Physiology*, 79(1), 449–469. <https://doi.org/10.1146/annurev-physiol-022516-034219>
29. Tang, P., Nikolic-Paterson, D. J., & Lan, H. Y. (2019). *Macrophages: versatile players in renal inflammation and fibrosis*. 15(3), 144–158. <https://doi.org/10.1038/s41581-019-0110-2>
30. José Pablo Romero-López, Gómez-Martínez, D., María Lilia Domínguez-López, Jiménez-Zamudio L, Casasola-Vargas, J., Rubén Burgos-Vargas, & García-Latorre, E. (2019). *Differential expression of TLR2 and TLR4 in α 4 β 7-positive leukocytes of patients with axial spondyloarthritis*. <https://doi.org/10.1093/rheumatology/kez364>
31. Jiang, F., Lei, J., Xiang, J., Chen, Y., Feng, J.-S., Xu, W., Ou, J., Yang, B., & Zhang, L. (2022). *Monocyte-to-lymphocyte ratio: a potential novel predictor for*



acute kidney injury in the intensive care unit. 44(1), 1004–1011.
<https://doi.org/10.1080/0886022x.2022.2079521>

32. Jiang, F., Liu, J., Yu, X., Li, R., Zhou, R., Ren, J., Liu, X.-Y., Zhao, S., & Yang, B. (2022). *The Monocyte-to-Lymphocyte Ratio Predicts Acute Kidney Injury After Acute Hemorrhagic Stroke.* 13.
<https://doi.org/10.3389/fneur.2022.904249>



XV. TABLAS Y FIGURAS

| | |
|--|-------|
| Tabla 1. edad de población estudiada | p. 18 |
| Tabla 2. descripción poblacional de variables de biometría hemática estudiadas | p. 20 |
| Tabla 3. descripción poblacional de creatinina medida durante hospitalización | p. 20 |
| Figura 1. distribución de población de acuerdo a género | p. 18 |
| Figura 2. distribución de comorbilidades de población estudiada | p. 19 |
| Figura 3. comparación de linfocitos totales de acuerdo a lesión renal aguda | p. 21 |
| Figura 4. comparación de monocitos totales de acuerdo a lesión renal aguda | p. 22 |
| Figura 5. comparación de índice monocito/ linfocito de acuerdo a lesión renal aguda | p. 23 |
| Figura 6. correlación de linfocitos totales con creatinina máxima durante hospitalización | p. 25 |
| Figura 7. correlación de monocitos totales con creatinina máxima durante hospitalización | p. 26 |
| Figura 8. correlación de índice monocito/linfocito con creatinina máxima durante hospitalización | p.27 |
| Figura 9. curva de roc sensibilidad/ especificidad del índice monocito linfocito para predecir lesión renal aguda en sujetos hospitalizados por COVID 19 | p. 28 |



XVI. ANEXOS

HOSPITAL DE ESPECIALIDADES BELISARIO DOMINGUEZ PROTOCOLO DE INVESTIGACION

CORRELACIÓN DE MONOCITOS E ÍNDICE MONOCITO/LINFOCITO CON LOS NIVELES DE CREATININA EN SUJETOS HOSPITALIZADOS POR COVID 19 EN EL HOSPITAL BELISARIO DOMÍNGUEZ DURANTE EL AÑO 2020.

Ficha de identificación

| | | | | | |
|--------|--|------|--|---------------|--|
| Nombre | | | | Fecha | |
| ID | | | | Teléfono | |
| Género | | Edad | | F. Nacimiento | |

Variables independientes

| Comorbilidades | Si | No |
|----------------|----|----|
| DM II | | |
| HAS | | |
| Otras | | |

| |
|-----------------------------|
| Monocitos valor: |
| Linfocitos Valor: |
| Índice Monocito/ linfocito: |
| Anotaciones: |

Variables dependientes

| Variables bioquímicas | | | | | |
|------------------------------|--|-----------------------------|--|----------------------------------|--|
| Creatinina de ingreso | | Creatinina de egreso | | Diferencia de creatinina | |
| Tasa de filtración a ingreso | | Tasa de filtración a egreso | | Diferencia de tasa de filtración | |

| | Si | No |
|--|----|----|
| Lesión renal aguda durante hospitalización | | |

Anotaciones:
