

Diferencia sodio-cloro como predictor pronóstico en pacientes adultos con diagnóstico de COVID-19

Sodium-chlorine difference as a prognostic predictor in adult patients diagnosed with COVID-19

Francisco Javier Núñez-Martínez^{1a}, Rafael Luna-Montalbán^{2b}, Karla Orozco-Juárez^{3c}, Alejandro de Jesús Chávez-Lárraga^{1d}, Jorge Isaac Velasco-Santos^{1e}, Blanca Elena Verazaluze-Rodríguez^{4f}

Resumen

Introducción: la hipercloremia se ha asociado a mayor presencia de morbimortalidad principalmente en pacientes críticos, pudiendo esta ser relativa y absoluta, la cual se puede reflejar por medio de la diferencia sodio menos cloro.

Objetivo: el objetivo primario fue determinar si la diferencia sodio menos cloro < 31 mEq/L medida a las 24-48 horas de ingreso es predictor de mortalidad a 28 días en pacientes con COVID-19, y como objetivos secundarios identificar si se asocia a mayor requerimiento de ventilación mecánica invasiva, presencia de lesión renal aguda y mayor estancia hospitalaria.

Material y métodos: estudio de tipo cohorte longitudinal retrospectivo, descriptivo y analítico, se incluyeron todos los pacientes blanco de manera consecutiva mayores de 16 años de cualquier género, ingresados en la UMAE No. 1 del Bajío de marzo del 2020 a marzo 2021, los cuales presentan diagnóstico de COVID-19 con PCR para el ARN de Sars-Cov2 positiva.

Resultados: se incluyeron en total 722 pacientes, la diferencia sodio menos cloro < 31 mEq/L no se asocia a incremento del riesgo de muerte a 28 días ($p = 1.172$, OR: 1.35; IC95%: 0.87-2.08) ni requerimiento de ventilación mecánica ($p = 0.47$, OR: 1.19; IC95%: 0.76-1.86), pero sí a mayor riesgo de presentación de LRA ($p < 0.05$, OR: 2.04; IC95%: 1.33-3.14) y mayor estancia hospitalaria ($p < 0.05$).

Conclusiones: la diferencia sodio menos cloro < 31 mEq/L en las primeras horas del ingreso se asocia a mayor riesgo de presentar lesión renal aguda durante la estancia hospitalaria en pacientes con la COVID-19, así como mayor tiempo de estancia hospitalaria.

Abstract

Background: Hyperchloremia has been associated with a greater presence of morbidity and mortality, mainly described in critically ill patients, this may be relative and absolute, which could be reflected in the sodium-chloride difference.

Objective: The primary objective was to determine whether the sodium-chloride difference <31 mEq/L measured 24-48 hours after admission is a predictor of 28-day mortality in patients with COVID-19, and as secondary objectives to identify whether it is associated with higher requirement for invasive mechanical ventilation, presence of acute kidney injury and longer hospital stay.

Material and methods: Retrospective, descriptive and analytical longitudinal cohort study, was done including all consecutive patients older than 16 years of any gender, admitted to the UMAE from March 1, 2020 to March 2021, which present a diagnosis of COVID-19 with RT-PCR test for SARS-CoV-2 positive.

Results: A total of 722 patients were included, the difference sodium-chloride < 31 mEq/L is not associated with an increased risk of death at 28 days ($p = 1.172$, OR: 1.35; 95%CI, 0.87-2.08) or requirement of mechanical ventilation ($p = 0.47$, OR: 1.19; 95%CI, 0.76-1.86), but is associated with a higher risk of AKI ($p < 0.05$, OR: 2.04; 95%CI, 1.33-3.14) and longer hospital stay ($p < 0.05$).

Conclusions: the sodium-chloride difference < 31 mEq/L in the first hours of admission is associated with a higher risk of presenting acute kidney injury during hospital stay in patients with COVID-19, as well as a longer hospital stay.

¹Instituto Mexicano del Seguro Social, Hospital de Especialidades No.1 del Bajío, Servicio de Medicina Interna. León, Guanajuato, México

²Instituto Mexicano del Seguro Social, Hospital de Especialidades No.1 del Bajío, Servicio de Infectología. León, Guanajuato, México

De la adscripción 3 en adelante continúan al final del artículo ▲

ORCID: [0000-0002-2455-8071^a](https://orcid.org/0000-0002-2455-8071), [0000-0002-2411-7524^b](https://orcid.org/0000-0002-2411-7524), [0000-0003-2978-7460^c](https://orcid.org/0000-0003-2978-7460), [0000-0001-8741-9231^d](https://orcid.org/0000-0001-8741-9231), [0000-0003-1660-4784^e](https://orcid.org/0000-0003-1660-4784), [0000-0001-6417-0170^f](https://orcid.org/0000-0001-6417-0170)

Palabras clave
Cloro
Infecciones por Coronavirus
Mortalidad
Lesión Renal Aguda
SARS-CoV-2

Keywords
Chlorine
Coronavirus Infections
Mortality
Acute Kidney Injury
SARS-CoV-2

Fecha de recibido: 21/02/2022

Fecha de aceptado: 06/05/2022

Comunicación con:

Francisco Javier Núñez Martínez

✉ reparasomedicinainterna@gmail.com

☎ (344) 101 89 28

Cómo citar este artículo: Núñez-Martínez FJ, Luna-Montalbán R, Orozco-Juárez K, Chávez-Lárraga AJ, Velasco-Santos JI, Verazaluze-Rodríguez BE. Diferencia sodio-cloro como predictor pronóstico en pacientes adultos con diagnóstico de COVID-19. Rev Med Inst Mex Seguro Soc. 2022;60(4):440-6.

La COVID-19 fue declarada pandemia por la OMS el 11 de marzo de 2020,¹ y el primer caso en México se presentó el 27 de febrero del 2020.² A 1 año 9 meses de la pandemia se reportan un total de 3,748,448 casos confirmados y 286,496 defunciones,³ convirtiéndose, durante la primera mitad del 2021, en la primera causa de muerte a nivel nacional.⁴

La presentación clínica de la mayoría de los casos es leve, pero un número considerable de pacientes presentan complicaciones graves, tales como: falla respiratoria aguda, necesidad de aporte de oxígeno y ventilación mecánica invasiva, las cuales son causadas por una tormenta de citocinas; asimismo, puede producirse lesión renal aguda,^{5,6} la cual es independiente de las condiciones premórbidas de los pacientes, por efecto directo del virus,⁷ ocasionando complicaciones en, aproximadamente, un tercio de todos los pacientes hospitalizados.⁸

Estos pacientes regularmente son manejados con soluciones intravenosas que podrían ocasionar, junto con el estado hídrico del paciente, alteraciones en la concentración plasmática de cloro y sodio.⁹

Las alteraciones suelen ocurrir cuando el cuerpo está expuesto a líquidos con alto contenido de estos electrolitos, presentando regularmente hipercloremia con disminución de la concentración de bicarbonato, manifestándose concomitantemente como acidosis metabólica hiperclorémica, lo que lleva a mayor liberación de citocinas proinflamatorias, así como disminución de la tensión arterial,^{10,11,12} pudiendo requerir hasta dos días para volver al estado de equilibrio sodio-cloro.¹³

Las alteraciones hidroelectrolíticas son comunes en pacientes con COVID-19, reportándose hipercloremia en un 10%,¹⁴ hiponatremia en un 12.3-28.1% e hipernatremia en un 2.9-5.3% de los pacientes con esta patología.^{15,16,17}

Los trastornos del cloro ocasionan mayor riesgo de morbimortalidad, en el caso de la hipercloremia no solo es dependiente de la concentración de cloro, sino también de la concentración de sodio, pudiendo presentarse acidosis metabólica en condiciones de normocloremia e hiponatremia y, a su vez, estar en balance ácido-base a pesar de la presencia concomitante hipercloremia con hipernatremia.^{12,18}

La diferencia sodio menos cloro e, incluso, el índice cloro/sodio se han planteado, dada su simplicidad como indicador, para valorar el papel de la hipercloremia en el estado ácido-base, así como predictor de mortalidad, lo anterior descrito en pacientes con choque séptico con resultados muy prometedores, principalmente la diferencia sodio menos cloro por debajo de 31 mEq/L.¹²

Por lo anterior, se planteó el objetivo primario de identificar si este índice predice mortalidad a 28 días en pacientes hospitalizados con COVID-19, y como objetivos secundarios: determinar si predice una mayor presencia de lesión renal aguda, si hubo necesidad de ventilación mecánica y días de estancia hospitalaria.

Material y métodos

Estudio de tipo cohorte longitudinal retrospectivo, descriptivo y analítico, el cual se llevó a cabo en la Unidad Médica de Alta Especialidad No. 1 del Bajío, en León, Guanajuato, México. El estudio fue aprobado por el comité de ética institucional del hospital del Instituto Mexicano del Seguro Social con número de registro: R-2021-1001-134.

El estudio incluyó a todos los pacientes, obtenidos de manera consecutiva, que cumplieran con las siguientes características: mayores de 16 años, de cualquier género, ingresados de marzo del 2020 a marzo 2021, con diagnóstico de COVID-19 mediante prueba PCR con transcriptasa inversa (RT-PCR) para el ARN de SARS-CoV-2 positiva, en hisopo nasofaríngeo o de otro tipo.

Recopilación de datos

Los datos registrados se obtuvieron del expediente electrónico (historias clínicas, nota de ingreso, notas de evolución, registros de estudios de laboratorio y nota de egreso). Se recopiló edad, sexo, fecha de ingreso, comorbilidades (diabetes mellitus, enfermedad renal crónica, hipertensión arterial sistémica y enfermedad pulmonar obstructiva crónica) y resultados bioquímicos (sodio, cloro, glucosa); se tomó el primer analítico en las primeras 24-48 horas del ingreso que contara con las tres determinaciones. Los resultados bioquímicos se realizaron en el analizador de bioquímica VITROS 4600, por medio de técnica de cinética (glucosa) y espectrofotometría (sodio y cloro).

Los resultados finales que se consideraron posexposición fueron los siguientes: estatus al día 28 (alta, hospitalización y muerte) para dar respuesta al objetivo primario y complicaciones: presencia de lesión renal aguda durante toda la estancia hospitalaria, necesidad de ventilación mecánica (por tubo orotraqueal) y días de estancia.

Se consideró al paciente sobreviviente en caso de egreso a casa o al llegar al día 28 de estancia hospitalaria, para los días de estancia hospitalaria se consideró el día de ingreso como el día 0. La concentración de sodio sérico se corrigió por hiperglucemia con base en la fórmula de Katz y Hillier [sodio corregido = sodio medido + 0.024 x (glucosa

sérica - 100)].¹⁹ La lesión renal aguda se diagnosticó y clasificó según las definiciones de KDIGO,²⁰ excluyéndose en el subanálisis los pacientes con enfermedad renal crónica en terapia de sustitución renal.

Análisis estadístico

Las variables cuantitativas se expresaron como medianas y rango intercuartílico (percentil 25-75) y las variables cualitativas como porcentajes e intervalo de confianza del 95% (IC95%). En el caso de las variables cualitativas se analizaron con Chi cuadrada de Pearson, también se reportó riesgo relativo (RR) con un intervalo de confianza del 95%. Para la comparación de variables cuantitativas se utilizó prueba de t de Student en caso de distribución normal y U de Mann-Whitney en caso de una distribución diferente a lo normal. Se obtuvieron curvas de supervivencia de Kaplan-Meier para una relación sodio menos cloro < 31 mEq/L y ≥ 31 mEq/L. El análisis estadístico descriptivo se llevó a cabo en el programa estadístico IBM SPSS Statistics v 25.0 y Microsoft Excel 2016. Se tomó como criterio de significancia $p < 0.05$.

Resultados

Características

De los 818 pacientes iniciales se excluyeron 96 por no contar con estudios analíticos completos, quedando un

total de 722 pacientes, 448 hombres (62%) y 274 mujeres (38%), con una media de edad de 56 años. La frecuencia de comorbilidades se presentó como: hipertensión arterial sistémica (49.3%), diabetes mellitus (35%), enfermedad pulmonar obstructiva crónica (7.9%) y enfermedad renal crónica (< 1%), otras características generales a su ingreso fueron: sodio sérico de 137.4 ± 4.9 , glucosa 175.9 ± 116.2 , sodio corregido para la glucosa 139.2 ± 5.29 y cloro sérico 102.9 ± 6 .

La comparación entre el grupo de supervivientes y no supervivientes se realizó a través de un análisis bivariado que no mostró diferencias significativas en las variables: género, enfermedad renal crónica, sodio, relación sodio corregido menos cloro.

Se observó diferencia significativa entre el grupo de supervivientes y el de no supervivientes en las variables edad, diabetes mellitus, hipertensión arterial sistémica, enfermedad pulmonar obstructiva crónica, glucosa, sodio corregido, cloro y relación sodio menos cloro (cuadro I).

En la comparación entre los grupos, para una relación sodio menos cloro < 31 mEq/L, se encontró una tendencia a mayor riesgo de mortalidad a 28 días ($p = 1.172$, RR: 1.29, IC95%: 0.89-1.87) y leve tendencia a requerir ventilación mecánica invasiva durante la hospitalización ($p = 0.47$, RR: 1.16, IC95%: 0.79-1.70), lo anterior no fue estadísticamente significativo.

Se encontró un mayor riesgo de presentar lesión renal aguda (LRA) durante la estancia hospitalaria en aquellos

Cuadro I Características clínicas de los de supervivientes y no supervivientes

Aspecto	Supervivientes (n = 467)	No supervivientes (n = 255)	p
Edad	56.9 ± 14.46	62.8 ± 15.12	< 0.05
Genero H (%)	280 (60%)	168 (65.9%)	0.117
DM (%)	150 (32.1%)	103 (40.4%)	< 0.05
HAS (%)	207 (44.3%)	149 (58.4%)	< 0.05
EPOC (%)	27 (11.8%)	30 (5.8%)	< 0.05
ERC (%)	3 (0.6%)	1(0.4%)	0.66
Glucosa mg/dL (media ± DE)	162.4 ± 111.8	200.7 ± 120	< 0.05
Na mEq/L (media ± DE)	137.2 ± 4.5	137.7 ± 5.6	0.46
Na corregido mEq/L (media ± DE)	138.7 ± 4.6	140.1 ± 6.2	< 0.05
Cl mEq/L (media ± DE)	102.4 ± 5.5	103.9 ± 6.7	< 0.05
Na ⁺ - Cl ⁻ mEq/L (media ± DE)	34.8 ± 3.9	33.7 ± 4.9	< 0.05
Na ⁺ Corregido - Cl ⁻ mEq/L (media ± DE)	36.3 ± 4.9	36.2 ± 6	0.87
Relación sodio menos cloro < 31 mEq/L	41 (16.1%)	58 (12.4%)	1.172
Relación sodio corregido menos cloro < 31 mEq/L	30 (11.8%)	47 (10.1%)	0.479

DM: diabetes mellitus; HAS: hipertensión arterial sistémica; ERC: enfermedad renal crónica; EPOC: enfermedad pulmonar obstructiva crónica

pacientes que presentaban una relación sodio menos cloro < 31 mEq/L ($p < 0.05$, RR: 1.84, IC95%: 1.27-2.65) estadísticamente significativa. También se encontró que los pacientes con una relación sodio menos cloro < 31 mEq/L tuvieron una estancia hospitalaria mayor (3.6 días), con un promedio de 13.07 días, en comparación con los 9.44 días en aquellos que no tenían esta relación, con significancia estadística ($p < 0.05$) (cuadro II).

Una vez corregido el sodio para la glucosa con la fórmula de Katz y Hillier persistió la asociación con mortalidad a 28 días ($p = 0.47$, RR: 1.16; IC95%: 0.75-1.8), no así para mayor requerimiento de ventilación mecánica invasiva ($p = 0.81$, RR: 0.94; IC95%: 0.59-1.50). Aquellos con una relación sodio menos cloro < 31 mEq/L presentaban un riesgo de 1.5 veces de presentar LRA durante la estancia hospitalaria ($p < 0.05$, RR: 1.55; IC95%: 1.015-2.37), en cuanto a los días de estancia hospitalaria se encontró que tenían una tendencia a requerir mayor estancia hospitalaria (1.5 días), pero no estadísticamente significativa (promedio de 11.16 días frente a 9.62 días, $p = 0.128$) (cuadro III).

Se aplicó la curva de supervivencia de Kaplan-Meier para diferencia sodio menos cloro < 31 mEq/L ($p = 0.41$) y sodio corregido menos cloro < 31 mEq/L ($p = 0.51$), sin diferencia significativa con mortalidad a 28 días.

Discusión

En los pacientes hospitalizados por cualquier patología, así como en los pacientes con COVID-19, los trastornos hidroelectrolíticos son frecuentes, entre los que destacan las alteraciones del sodio y el cloro, los cuales tienen repercusiones en cuanto a la morbimortalidad. Los trastornos del sodio ampliamente estudiados en este grupo de pacientes, no así los trastornos del cloro.

En pacientes con la COVID-19 se ha reportado la presencia de trastornos del cloro en el 10% de los no críticamente enfermos.¹⁴ Nosotros encontramos que los trastornos del cloro se presentaron en una mayor proporción (hipocloremia 10.5% e hipercloremia en un 17%).

En el análisis bivariado se observa que en el grupo de no sobrevivientes presentaron mayores niveles de cloro (103.9 ± 6.7) comparado con los sobrevivientes (102.4 ± 5.5).

Se ha encontrado que la hipercloremia al ingreso, así como el empeoramiento a las 72 horas, se asocia con mayor mortalidad hospitalaria por todas las causas.^{21,22,23} La mortalidad de este estudio a 28 días fue del 35%, con una mortalidad global del 36.7%, lo anterior es consistente con lo reportado en la bibliografía que menciona una mortalidad a

Cuadro II Presentación de los eventos (sin corregir el sodio para la glucosa)

Aspectos	Grupo 1 (n = 99)	Grupo 2 (n = 623)	p
Censurados a 28 días	41	214	0.17
Presencia de LRA	48	198	< 0.05
Presencia de VMI	34	190	0.44
Días de estancia promedio	11.91	9.44	< 0.05

Grupo 1: relación sodio menos glucosa < 31 mEq/L; Grupo 2: relación sodio menos glucosa \geq 31 mEq/L; Censurado = muerte

Cuadro III Presentación de los eventos (una vez corregido el sodio para la glucosa)

Aspectos	Grupo 1 (n = 77)	Grupo 2 (n = 645)	p
Censurados a 28 días	30	225	0.47
Presencia de LRA	34	212	< 0.05
Presencia de VMI	23	201	0.81
Días de estancia promedio	11.16	9.62	0.09

Grupo 1: relación sodio menos glucosa < 31 mEq/L; Grupo 2: relación sodio menos glucosa \geq 31 mEq/L; Censurado = muerte

nivel mundial que oscila entre el 20 al 61.5%, llegando hasta el 65.7 al 94% en pacientes críticos que requieren ventilación mecánica invasiva.^{24,25}

Los valores de cloro no solo dependen de sí mismo, sino también de las modificaciones de los valores del sodio. Existe el antecedente donde se evalúan las modificaciones de estos dos electrolitos en una simple operación matemática, la diferencia sodio menos cloro como marcador pronóstico de mortalidad a 30 días en pacientes con choque séptico, donde encontraron que la diferencia sodio menos cloro por debajo de 31 mmol/L condicionada por hipercloremia (pudiendo ser absoluta o relativa) incrementa el riesgo de muerte a 30 días en este tipo de pacientes, aumentando el riesgo de muerte hasta 15 veces ($p = 0.019$, OR: 15.26; IC95%: 1.56-148.49),¹² lo anterior nos remite a la incógnita de si una hipercloremia absoluta o relativa, expresada con la diferencia sodio menos cloro, está estrechamente relacionada con el mal pronóstico de los pacientes.²⁶

Con base en lo anterior se planteó como objetivo primario identificar si ese índice < 31 mEq/L se asociaba a mayor mortalidad a 28 días en pacientes con COVID-19, encontrándose una tendencia a mayor mortalidad sin ser estadísticamente significativa (conservándose este resultado a pesar de la corrección del sodio para la glucosa).

También se ha reportado en la bibliografía que la hipercloremia se asocia a mayor presentación de LRA y síndrome de disfunción orgánica múltiple a los 7 días en pacientes críticamente enfermos.²⁷ Diferente a lo anterior se encuentra otro estudio que encontró que los pacientes con hipocloremia (< 96 mmol/L) tienen un mayor riesgo de lesión renal aguda que aquellos pacientes con hipercloremia (> 111 mmol/L) con un OR de 2.74.²⁸ Con respecto a los objetivos secundarios no se encontró que la relación sodio menos cloro < 31 mEq/L tuviera mayor riesgo de necesidad de ventilación mecánica durante su estancia hospitalaria en los pacientes con COVID-19.

Consistente con la bibliografía se encontró un riesgo casi dos veces mayor de presentar LRA durante la estancia hospitalaria en aquellos pacientes que presentaban hipercloremia absoluta o relativa expresada con una relación sodio menos cloro < 31 mEq/L, conservándose este riesgo, aunque en menor grado, una vez corregido el sodio para la glucosa, con un riesgo de 1.5 veces.

También se encontró que aquellos pacientes con una relación sodio menos cloro < 31 mEq/L tuvieron una estancia hospitalaria mayor (3.6 días), con un promedio de 13.07 días; comparados con los 9.44 días en aquellos que no

tenían esta relación, asociación que no fue estadísticamente significativa una vez corregido el sodio para la glucosa, pero aún con tendencia a mayor estancia hospitalaria (1.5 días).

Dado que las alteraciones de líquidos y electrolitos son comunes en la COVID-19, el estado hídrico y las concentraciones de electrolitos en estos pacientes se pueden utilizar para medir el estado de gravedad, así como la progresión de la enfermedad. En caso de observar esta alteración hidroelectrolítica, así como cualquier otra, se debe iniciar un tratamiento inmediato, ya que se ha observado mayor riesgo de morbimortalidad.

Limitaciones

Este estudio presenta algunas limitaciones, en primer lugar, fue un estudio retrospectivo en el que la mayoría de la información se obtuvo del expediente clínico, durante una etapa de la pandemia crítica, lo que pudiera ocasionar sesgos o falta de información en los expedientes clínicos. A muchos pacientes a su ingreso no se les solicitó niveles de cloro o había falta de reactivo, por lo que se extendió el tiempo de recolección de datos de laboratorio (sodio, cloro y glucosa) a las primeras 24-48 horas, los cuales pudieron haberse modificado con el uso de soluciones intravenosas y la imposibilidad de analizar la cantidad de líquido infundido, así como el posible uso de fármacos nefrotóxicos los cuales pudieran ocasionar un sesgo. En cuanto a la forma de clasificar a la LRA solo se tomó la variación en los niveles de creatinina, no así el índice urinario, por lo que la presentación de ésta podría estar subestimada.

Conclusiones

Encontramos que una hipercloremia absoluta o relativa expresada con la diferencia sodio menos cloro < 31 mEq/L en las primeras horas de ingreso se asocia a mayor riesgo de presentar lesión renal aguda durante la hospitalización en pacientes con la COVID-19; así como mayor estancia hospitalaria, esta última no presentada una vez corregido el sodio para la glucosa.

No se encontró diferencia en cuanto a mortalidad ni a requerimiento de ventilación mecánica invasiva.

Declaración de conflicto de interés: los autores han completado y enviado la forma traducida al español de la declaración de conflictos potenciales de interés del Comité Internacional de Editores de Revistas Médicas, y no fue reportado alguno que tuviera relación con este artículo.

Referencias

- Adhanom-Ghebreyesus T (World Health Organization, Switzerland). WHO Director-General's opening remarks at the media briefing on COVID-19-11 March 2020. Switzerland: WHO; 11 de marzo 2020. Disponible en: <https://www.who.int/dg/speeches/detail/who-director-general-s-opening-remarks-at-the-media-briefing-on-covid-19---11-march-2020>
- Suárez V, Suarez Quezada M, Oros Ruiz S, Ronquillo de Jesús E. Epidemiología de COVID-19 en México: del 27 de febrero al 30 de abril de 2020. *Rev Clin Esp (Barc)*. 9 de julio 2020; 220(8):463-71. DOI: 10.1016/j.rce.2020.05.007
- Secretaría de Salud, Subsecretaría de Prevención y Promoción de la Salud Dirección General de Epidemiología, Dirección de Información Epidemiológica. 34° Informe epidemiológico de la situación de Covid-19. Dirección de información epidemiológica. México: Secretaría de Salud; 25 de octubre de 2021. Disponible en: https://www.gob.mx/cms/uploads/attachment/file/680333/Informe_COVID-19_2021.10.25.pdf
- Instituto Nacional de Estadística y Geografía (INEGI). Comunicado de prensa núm. 24/22: estadística de defunciones registradas de enero a junio de 2021 (preliminar). México: INEGI; 24 de enero 2022. Disponible en: <https://www.inegi.org.mx/contenidos/saladeprensa/boletines/2022/dr/dr2021.pdf>
- Henderson LA, Canna SW, Schulert GS. On the alert for cytokine storm: immunopathology in COVID-19. *Arthritis Rheumatol*. 2020; 72(7): p. 1059–1063. DOI: 10.1002/art.41285
- Fabrizi F, Alfieri CM, Cerutti R, Lunghi G, Messa P. COVID-19 and acute kidney injury: a systematic review and meta-analysis. *Pathogens*. 2020;19(12):1052. DOI: 10.3390/pathogens9121052.
- Moledina DG, Simonov M, Yamamoto Y, Alausa J, Arora T, Biswas A, et al. The association of COVID-19 with acute kidney injury independent of severity of illness: a multicenter cohort study. *Am J Kidney Dis*. 2021;77(4):490-99. DOI: 10.1053/j.ajkd.2020.12.007.
- Silver SA, Beaubien-Souligny W, Shah PS, Harel S, Blum D, Kishibe T, et al. The prevalence of acute kidney injury in patients hospitalized with COVID-19 infection: a systematic review and meta-analysis. *Kidney Med*. 2021;3(1):83-98. DOI: 10.1016/j.xkme.2020.11.008.
- Kellum JA. Fluid resuscitation and hyperchloremic acidosis in experimental sepsis: improved short-term survival and acid-base balance with hextend compared with saline. *Crit Care Med*. 2002;30(2):300-05. DOI: 10.1097/00003246-200202000-00006.
- Yunos NM, Bellomo R, Hegarty C, Story D, Ho L, Bailey M. Association between a chloride-liberal vs chloride-restrictive intravenous fluid administration strategy and kidney injury in critically ill adults. *JAMA*. 2012; 308(15):1566-72. DOI:10.1001/jama.2012.13356.
- Kellum JA, Song M, Almasri E. Hyperchloremic acidosis increases circulating inflammatory molecules in experimental sepsis. *Chest*. 2006;130(4):962-67. DOI: 10.1378/chest.130.4.962.
- Cortés-Román JS, Sánchez-Díaz JS, García-Méndez RC, Martínez-Rodríguez EA, Peniche-Moguel KG, Díaz-Gutiérrez SP, et al. Diferencia sodio-cloro e índice cloro/sodio como predictores de mortalidad en choque séptico. *Med Int Méx*. 2017;33(3):335-43. Disponible en: <https://medicinainterna.org.mx/article/diferencia-sodio-cloro-e-indice-clorosodio-como-predictores-de-mortalidad-en-choque-septico/>
- Nagami GT. Hyperchloremia – why and how. *Nefrologia*. 2016;36(4):347-53. DOI: 10.1016/j.nefro.2016.04.001
- Oussalah A, Gleye S, Urmes IC, Laugel E, Barbé F, Orlowski S, et al. The spectrum of biochemical alterations associated with organ dysfunction and inflammatory status and their association with disease outcomes in severe COVID-19: a longitudinal cohort and time-series design study. *EClinicalMedicine*. 2020;27(2020):100554. DOI: 10.1016/j.eclinm.2020.100554.
- Ruiz-Sánchez JG, Núñez-Gil IJ, Cuesta M, Rubio MA, Maroun-Eid C, Arroyo-Espliguero R, et al. Prognostic Impact of Hyponatremia and Hypernatremia in COVID-19 Pneumonia. A HOPE-COVID-19 (Health Outcome Predictive Evaluation for COVID-19) Registry Analysis. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2020;11:599255. DOI: 10.3389/fendo.2020.599255.
- Berni A, Malandrino D, Corona G, Maggi M, Parenti G, Fibbi B, et al. Serum sodium alterations in SARS CoV-2 (COVID-19) infection: impact on patient outcome. *Eur J Endocrinol*. 2021;185(1):137-44. DOI: 10.1530/EJE-20-1447.
- Atila C, Sailer CO, Bassetti S, Tschudin-Sutter S, Bingisser R, Siegemund M, et al. Prevalence and outcome of dysnatremia in patients with COVID-19 compared to controls. *Eur J Endocrinol*. 2021;184(3):409-18. DOI: 10.1530/EJE-20-1374.
- Funk GC, Doberer D, Heinze G, Madl C, Holzinger U, Schnee-weiss B. Changes of serum chloride and metabolic acid-base state in critical illness. *Anaesthesia*. 2004; 59(11):1111-15. DOI: 10.1111/j.1365-2044.2004.03901.x.
- Hillier TA, Abbott RD, Barrett EJ. Hyponatremia: evaluating the correction factor for hyperglycemia. *The American journal of medicine*. 1999;106(4):399-403. DOI: 10.1016/s0002-9343(99)00055-8.
- Khwaja A. KDIGO clinical practice guidelines for acute kidney injury. *Nephron Clin Pract*. 2012; 120(4):179-84. DOI: 10.1159/000339789.
- Van Regenmortel N, Verbrugge W, Van den Wyngaert T, Jorens PG. Impact of chloride and strong ion difference on ICU and hospital mortality in a mixed intensive care population. *Ann Intensive Care*. 2016;6(1):91. DOI: 10.1186/s13613-016-0193-x.
- Neyra JA, Canepa-Escaro F, Li X, Manllo J, Adams-Huet B, Yee J, et al. Association of hyperchloremia with hospital mortality in critically ill septic patients. *Crit Care Med*. 2015;43(9):1938-44. DOI: 10.1097/CCM.0000000000001161.
- Shad ZS, Qureshi MSS, Qadeer A, Abdullah A, Munawar K, Khan MT, et al. Hyperchloremia in intensive care unit mortality: an underestimated fact. *Cureus*. 2019;11(5):e4770. DOI: 10.7759/cureus.4770.
- Gibson PG, Qin L, Pua SH. COVID-19 acute respiratory distress syndrome (ARDS): clinical features and differences from typical pre-COVID-19 ARDS. *Med J Aust*. 2020;213(2):54-56. DOI: 10.5694/mja2.50674.
- Ramírez P, Gordón M, Martín-Cerezuela M, Villarreal E, Sancho E, Padrós M, et al. Acute respiratory distress syndrome due to COVID-19. Clinical and prognostic features from a medical Critical Care Unit in Valencia, Spain. *Med Intensiva (Engl Ed)*. 2021;45(1):27-34. DOI: 10.1016/j.medint.2020.06.015.
- Nagaoka D, Nassar-Junior AP, Maciel AT, Taniguchi LU, Noritomi DT, Azevedo LC, et al. The use of sodium-chloride difference and chloride-sodium ratio as strong ion difference

- surrogates in the evaluation of metabolic acidosis in critically ill patients. *J Crit Care.* 2010;25(3):525-31. DOI: 10.1016/j.jcrc.2010.02.003.
27. Yeh P, Pan Y, Sanchez-Pinto LN, Luo Y. Hyperchloremia in critically ill patients: association with outcomes and prediction using electronic health record data. *BMC Med Inform Decis Mak.* 2020;20(Suppl 14):302. DOI: 10.1186/s12911-020-01326-4.
28. Thongprayoon C, Cheungpasitporn W, Petnak T, Mao MA, Chewcharat A, Qureshi F, et al. Hospital-acquired serum chloride derangements and associated in-hospital mortality. *Medicines (Basel).* 2020;7(7):38. DOI: 10.3390/medicines7070038.

▲*Continuación de adscripciones de los autores*

³Instituto Mexicano del Seguro Social, Unidad de Medicina Familiar No. 7, Servicio de Medicina Familiar. San Juan del Río, Querétaro, México

⁴Instituto Mexicano del Seguro Social, Hospital de Especialidades No.1 del Bajío, Servicio de Dermatología. León, Guanajuato, México