



**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO  
FACULTAD DE MEDICINA**

**DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSTGRADO E INVESTIGACIÓN  
HOSPITAL GENERAL "DR. MANUEL GEA GONZÁLEZ"**

**DESCRIPCIÓN DE LA RELACIÓN ENTRE MORTALIDAD INTRAHOSPITALARIA Y  
SOBRECARGA HÍDRICA EN LOS PACIENTES HOSPITALIZADOS POR COVID-19  
EN EL SERVICIO DE MEDICINA INTERNA DEL HOSPITAL GENERAL "DR.  
MANUEL GEA GONZÁLEZ" DEL 23 DE ABRIL DEL 2020 AL 31 DE DICIEMBRE  
DEL 2021**

**TESIS QUE PARA OPTAR POR EL GRADO DE:  
ESPECIALISTA EN MEDICINA INTERNA**

**PRESENTA:  
HÉCTOR RAÚL GONZÁLEZ SÁNCHEZ**

**ASESORA:  
DRA. JOANA BALDERAS JUÁREZ**

**CIUDAD DE MÉXICO, FEBRERO 2023  
HOSPITAL GENERAL "DR. MANUEL GEA GONZÁLEZ"**



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).

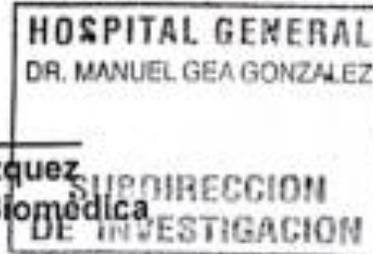
El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.



## AUTORIZACIONES



**Dra. Elvira Castro Martínez**  
Encargada de la Dirección de Enseñanza e Investigación



**Dra. Rosa Patricia Vidal Vázquez**  
Subdirectora de Investigación Biomédica



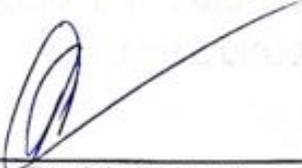
**Dra. Joana Balderas Juárez**  
División de Medicina Interna  
Tutora principal



**Dr. Héctor Raúl González Sánchez**  
Residente de Medicina Interna  
Sustentante



Este trabajo de tesis con número de registro: **14-88-2022** presentado por el **Dr. Héctor Raúl González Sánchez** y se presenta en forma con visto bueno por el tutor principal de la tesis la **Dra. Joana Balderas Juárez** con fecha septiembre 2022.



---

Dra. Rosa Patricia Vidal Vázquez  
Subdirectora de Investigación Biomédica



---

Dra. Joana Balderas Juárez  
Investigadora principal



**DESCRIPCIÓN DE LA RELACIÓN ENTRE MORTALIDAD  
INTRAHOSPITALARIA Y SOBRECARGA HÍDRICA EN LOS PACIENTES  
HOSPITALIZADOS POR COVID-19 EN EL SERVICIO DE MEDICINA INTERNA  
DEL HOSPITAL GENERAL "DR. MANUEL GEA GONZÁLEZ" DEL 23 DE  
ABRIL DEL 2020 AL 31 DE DICIEMBRE DEL 2021**

Este trabajo fue realizado en el Hospital General "Dr. Manuel Gea González" en la División de Medicina Interna bajo la dirección de la Dra. Joana Balderas Juárez, con el apoyo de la Dra. Erika Karina Tenorio Aguirre, así como los adscritos de la división inicial quienes orientaron y aportaron a la conclusión de este trabajo.



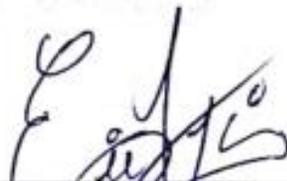
---

**Dra. Joana Balderas Juárez  
Investigadora Principal**



---

**Dr. Héctor-Raúl González Sánchez  
Investigador Asociado Principal**



---

**Dra. Erika Karina Tenorio Aguirre  
Investigadora Asociada**



## ÍNDICE

<b>I. RESUMEN</b>	<b>11</b>
<b>II. INTRODUCCIÓN</b>	<b>13</b>
<b>III. OBJETIVOS</b>	<b>20</b>
<b>IV. MATERIALES Y MÉTODOS</b>	<b>21</b>
<b>V. RESULTADOS</b>	<b>24</b>
<b>VI. DISCUSIÓN</b>	<b>31</b>
<b>VII. CONCLUSIONES</b>	<b>35</b>
<b>VIII. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS</b>	<b>36</b>



# **I. RESUMEN**

## **INTRODUCCIÓN**

Se ha descrito en la literatura la asociación entre sobrecarga hídrica en pacientes hospitalizados y desenlaces adversos como aumento en días de estancia hospitalaria, lesión renal aguda (LRA) y mortalidad. No se ha descrito la asociación entre sobrecarga hídrica y mortalidad intrahospitalaria en pacientes hospitalizados por COVID-19. Este estudio nos ayudará a generar evidencia que sirva como sustento para implementar medidas para optimizar la reanimación hídrica y así evitar desenlaces adversos como la mortalidad.

## **OBJETIVO**

Describir la relación entre mortalidad intrahospitalaria y sobrecarga hídrica en los pacientes hospitalizados por COVID-19 en el servicio de Medicina Interna del Hospital General “Dr. Manuel Gea González” del 23 de abril del 2020 al 31 de diciembre del 2021

## **MATERIAL Y MÉTODOS**

Se realizó un estudio observacional, analítico, retrospectivo, transversal de los expedientes clínicos de pacientes hospitalizados en el servicio de Medicina Interna del Hospital General “Dr. Manuel Gea González” con diagnóstico de COVID-19 que ingresaron del 23 de abril del 2020 al 31 de diciembre del 2021. Se categorizó el balance hídrico global (BHG) en cuartiles de la siguiente manera: menor a -489cc, -490 a 1440cc, 1441 a 3737cc y >3736cc.

## **RESULTADOS**

Se analizaron expedientes de 412 pacientes de los cuales 69.7% desarrollaron LRA, la mortalidad estimada a 28 días fue de 20.4%. La mediana de BHG fue de 1442cc (-489 a 3736) y 59.7% de los pacientes presentaron un BHG >1000cc al egreso. Solo 8.7% de los pacientes fallecieron en el 1er cuartil, mientras que 20.6%, 22.1% y 30.1% fallecieron en los cuartiles 2, 3 y 4 respectivamente ( $p < 0.001$ ).

## **CONCLUSIÓN**

Un balance hídrico global positivo se asocia a un mayor riesgo de mortalidad a 28 días, progresión de la LRA y requerimiento de terapia de sustitución renal. Esta asociación puede servir para implementar medidas de reanimación hídrica más conservadoras en pacientes hospitalizados por COVID-19.

## II. INTRODUCCIÓN

La lesión renal aguda (LRA) se refiere a un deterioro súbito de la función renal que se puede manifestar como un deterioro en la función excretora del riñón mediante la elevación de los niveles séricos de creatinina, y/o por una disminución en la producción de orina. La monitorización de la creatinina sérica (CrS) y el volumen urinario son las herramientas con mayor disponibilidad en los hospitales de segundo nivel de nuestro país, sin embargo, debemos reconocer que el aumento en la creatinina sérica es el reflejo de una disminución en la tasa de filtrado glomerular varios días después del insulto inicial. <sup>1-4</sup>

De acuerdo a los parámetros mencionados, la Kidney Disease Improving Global Outcomes (KDIGO) 2012 clasifica la severidad de la LRA (KDIGO AKI) en 3 estadios:

- KDIGO AKI 1: Incremento de 1.5 a 1.9 veces de la creatinina basal o  $\geq 0.3$  mg/dL o gasto urinario  $< 0.5$  ml/kg/hora por 6 a 12 horas.
- KDIGO AKI 2: Incremento de 2 a 2.9 veces de la creatinina basal o gasto urinario  $< 0.5$  ml/kg/hora por  $\geq 12$  horas.
- KDIGO AKI 3: Incremento de  $> 3$  veces de la creatinina basal, o un aumento en la creatinina que supere 4 mg/dL o inicio de terapia de sustitución renal o un gasto urinario  $< 0.3$  ml/kg/hora por  $\geq 24$  horas o anuria por  $\geq 12$  horas. <sup>5</sup>

El gasto urinario es un marcador clínico con mayor sensibilidad para el diagnóstico de LRA que CrS, sin embargo, la elevación de la misma, se asocia a peores

desenlaces y es un mejor marcador para predecir la evolución de la LRA que la disminución del gasto urinario. <sup>6-7</sup>

Existen múltiples mecanismos fisiopatológicos que pueden explicar un evento de LRA. Principalmente se clasifican en a) alteración de la perfusión renal, b) obstrucción del tracto urinario, c) enfermedades del parénquima renal que no sean necrosis tubular aguda y d) necrosis tubular aguda (NTA) La alteración en la perfusión renal es la causa más común de la lesión renal aguda adquirida en la comunidad (LRAC), mientras que la NTA es la principal causa de lesión renal aguda adquirida en el hospital (LRAH). <sup>8-10</sup>

En diciembre del 2019 un nuevo coronavirus se descubrió tras la detección de un brote de neumonía atípica en Wuhan, China. Se le nombró SARS-CoV-2 (Severe Acute Respiratory Syndrome Corona Virus-2). A la neumonía atípica o enfermedad respiratoria causada por la infección por SARS-CoV-2 se le nombró COVID-19 (Coronavirus Disease 2019) y ha afectado a más de 50 millones de personas y cobrado más de 6.3 millones de vidas a nivel mundial. <sup>11-15</sup>

La LRA es una complicación frecuente entre los pacientes hospitalizados por la COVID-19 moderada a severa. Su presentación se asocia a peores desenlaces tales como mayor mortalidad, mayor tiempo de estancia hospitalaria, mayor prevalencia de enfermedad renal crónica (ERC) y requerimiento de terapia de sustitución renal (TSR). <sup>16-20</sup>

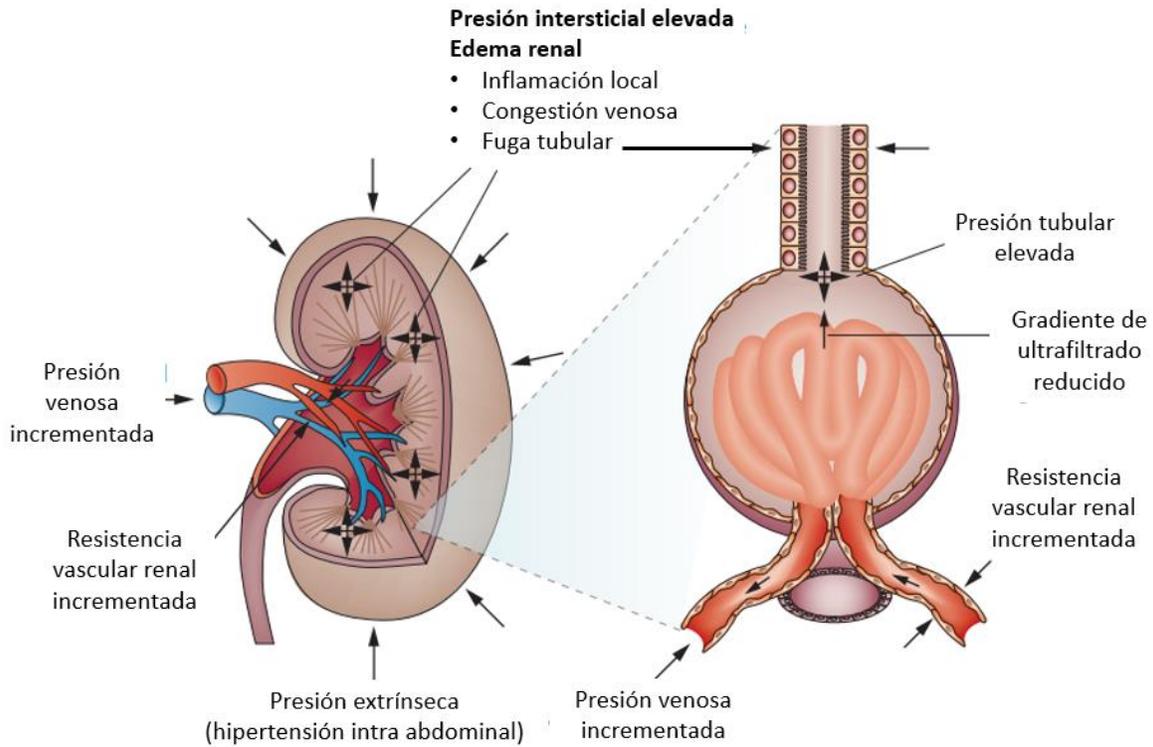
Diversos mecanismos fisiopatológicos participan en el desarrollo de LRA en los pacientes con COVID-19, entre los cuales se han demostrado: alteraciones en la perfusión renal, lesión tubular proximal, glomerulopatías, microangiopatía trombótica y complicaciones asociadas al tratamiento contra SARS-CoV-2. <sup>21</sup>

La estrategia de mayor prevalencia para el manejo de pacientes con LRA involucra la administración de soluciones parenterales, para evitar la progresión de una supuesta hipovolemia no tratada. El sustento fisiológico de la administración de soluciones en LRA es optimizar el volumen intravascular y aumentar el gasto cardíaco y la presión de perfusión con el objetivo de optimizar el flujo sanguíneo renal y la función glomerular. El exceso en la reanimación más allá de la corrección de la supuesta hipovolemia, conduce a eventos adversos incluyendo la progresión de la lesión renal. Los posibles mecanismos de daño asociados a la sobrecarga hídrica son síndrome compartimental intrarrenal y congestión venosa. El objetivo de una reanimación hídrica debe ser administrar el volumen mínimo efectivo para mantener la perfusión sistémica. Si se deben administrar soluciones parenterales, se recomienda administrar en bolos o fracciones medidas con evaluación periódica de respuesta a líquidos. <sup>22-26</sup>

La sobrecarga hídrica contribuye a la persistencia de la LRA. El incremento en la presión venosa renal disminuye el gradiente de presión trans renal, mientras que el aumento en la presión tubular e intersticial puede disminuir o abolir el gradiente de presión de filtración glomerular. El aumento en la resistencia pre glomerular, en respuesta al daño tubular, reduce el flujo sanguíneo renal y la presión hidrostática

del capilar glomerular. Todos estos factores contribuyen a una persistencia de la disminución de la tasa de filtrado glomerular (TFG) que perpetúa o empeora la LRA.

<sup>27</sup> (Figura 1)



**Figura 1.** <sup>27</sup> Fisiopatología del daño renal por sobrecarga hídrica.

Para evaluar la respuesta a fluidoterapia existen técnicas no invasivas como elevación de miembros pélvicos, ultrasonografía y ecocardiografía. Idealmente, se sugiere utilizar técnicas dinámicas como evaluación del volumen sistólico y variación de presión de pulso en vez de las estáticas como presión venosa central o presión de oclusión de la arteria pulmonar. <sup>28</sup>

En pacientes con LRA o en riesgo de LRA, la única indicación de administración de soluciones parenterales es la corrección o la prevención de hipovolemia intravascular. Si se requiere, la fluidoterapia se debe personalizar con base en parámetros fisiológicos, el diagnóstico subyacente, la evolución y la evaluación del riesgo y beneficio de las soluciones parenterales. <sup>28</sup>

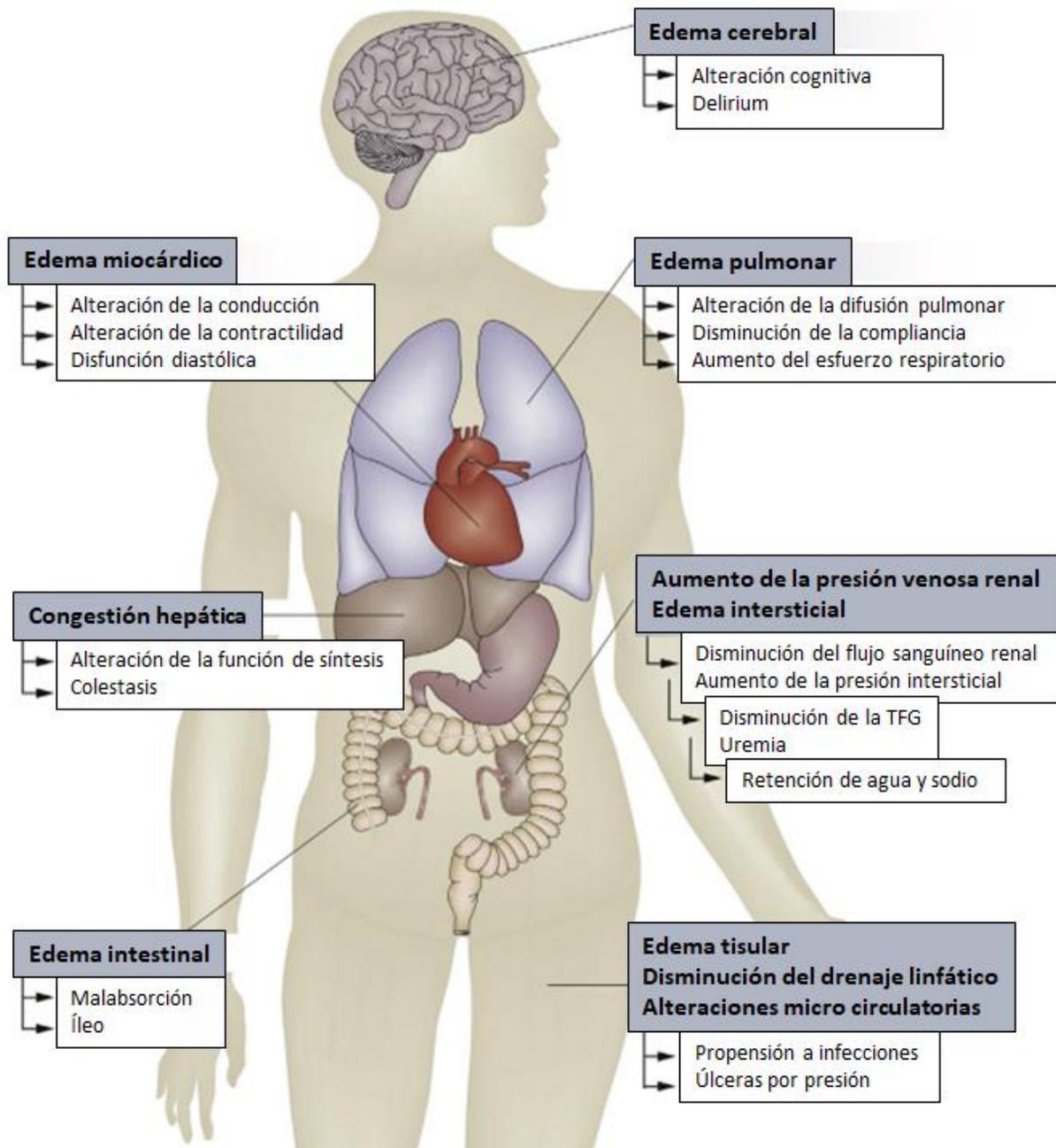
<b>FACTOR</b>	<b>INDICACIÓN</b>	<b>CONTRAINDICACIÓN</b>
<b>VOLEMIA</b>	Hipovolemia intravascular	Oliguria sin hipovolemia
<b>TIPO DE SOLUCIÓN</b>	Cristaloide	Coloide
<b>VOLUMEN</b>	Bolos de bajo volumen	Alto volumen
<b>DURACIÓN</b>	Corrección de hipovolemia	Esperar a resolución de LRA

**Tabla 1.** <sup>23-28</sup>

Acheampong et al en 2015 publicaron un estudio en el que evaluaron de manera prospectiva el balance hídrico de 173 pacientes hospitalizados por sepsis y encontraron que el balance hídrico positivo fue mayor en el grupo de no sobrevivientes ( $29 \pm 22$  ml/kg vs  $13 \pm 19$  ml/kg,  $p=0.001$ ) y al realizar el análisis estadístico demostraron que un balance hídrico positivo se asociaba de manera independiente a un aumento en la morbilidad (HR 1.014 [1.007 – 1.002] por cada ml/kg,  $p < 0.001$ ). <sup>29</sup>

Además de la afectación renal, podemos encontrar evidencia de desenlaces adversos asociados a sobrecarga hídrica en otros aparatos y sistemas (Figura 2). En el tracto gastrointestinal: malabsorción, íleo, colestasis y alteración en la función de síntesis hepática. En el sistema cardiovascular: alteraciones en la conducción,

en la contractilidad, disfunción diastólica. En el sistema nervioso central: alteraciones cognitivas, delirium. En el sistema respiratorio: disminución de la compliancia, disnea.<sup>30-32</sup>



**Figura 2.**<sup>32</sup> Efectos adversos de la sobrecarga hídrica en los diferentes órganos y sistemas.

Previamente se han descrito los efectos adversos de la sobrecarga hídrica en los pacientes hospitalizados con lesión renal aguda, pero no hay evidencia del papel de la sobrecarga hídrica en los pacientes con lesión renal aguda hospitalizados por COVID-19.

### **III. OBJETIVOS**

#### **OBJETIVO GENERAL**

Describir la relación entre mortalidad intrahospitalaria y sobrecarga hídrica en los pacientes hospitalizados por COVID-19 en el servicio de Medicina Interna del Hospital General “Dr. Manuel Gea González” del 23 de abril del 2020 al 31 de diciembre del 2021.

#### **OBJETIVOS ESPECÍFICOS**

- Describir la mortalidad en pacientes hospitalizados por COVID-19 moderado o grave que presentan sobrecarga hídrica con y sin lesión renal aguda.
- Describir las características demográficas de los pacientes hospitalizados por COVID-19 moderado o grave que presentan sobrecarga hídrica.
- Identificar las complicaciones más frecuentes relacionadas a sobrecarga hídrica en pacientes hospitalizados por COVID-19 moderado o grave.

## IV. MATERIALES Y MÉTODOS

Se realizó un estudio observacional de cohorte, analítico, retrospectivo, de los expedientes clínicos de pacientes mayores de 18 años hospitalizados en el servicio de Medicina Interna del Hospital General “Dr. Manuel Gea González” con diagnóstico de COVID-19 que ingresaron del 23 de abril del 2020 al 31 de diciembre del 2021. Solo se incluyeron pacientes con confirmación del diagnóstico mediante reacción de cadena de polimerasa en tiempo real (rtPCR) en muestras obtenidas por hisopado nasofaríngeo o aspirado de secreción bronquial. Se excluyeron pacientes con antecedente de enfermedad renal crónica (ERC) y se eliminaron a los pacientes que no contaban con expediente clínico completo.

Se definió LRA de acuerdo a los criterios de la KDIGO 2012 de la siguiente manera: KDIGO AKI 1, incremento en la creatinina de 1.5 a 1.9 veces de la creatinina basal o  $\geq 0.3$  mg/dL o gasto urinario  $< 0.5$  ml/kg/hora por 6 a 12 horas; KDIGO AKI 2, incremento de 2 a 2.9 veces de la creatinina basal o gasto urinario  $< 0.5$  ml/kg/hora por  $\geq 12$  horas; KDIGO AKI 3, incremento de  $> 3$  veces de la creatinina basal, o un aumento en la creatinina que supere 4 mg/dL o inicio de terapia de sustitución renal o un gasto urinario  $< 0.3$  ml/kg/hora por  $\geq 24$  horas o anuria por  $\geq 12$  horas.

Se calculó el índice de masa corporal (IMC) con base en el peso en kilogramos (kg) dividido entre la altura en metros al cuadrado ( $m^2$ ) y se definió: peso normal,  $< 25$  kg/ $m^2$ ; sobrepeso de 25 a 29.9 kg/ $m^2$ ; obesidad  $\geq 30$  kg/ $m^2$ .

Se definió hipertensión arterial sistémica (HAS) como tensión arterial sistólica >140 mmHg o tensión arterial diastólica >90 mmHg o reporte de HAS diagnosticada previo al ingreso hospitalario.

Se definió diabetes tipo 2 (DT2) como hemoglobina glucosilada  $\geq 6.5\%$  o reporte de DT2 diagnosticada previo al ingreso hospitalario. Los niveles de glucosa plasmática en ayuno no se tomaron en cuenta por sí solos en la definición de DT2 por factores que podrían estar influyendo en el metabolismo de la glucosa como el estado séptico o el tratamiento con corticoesteroides.

Se obtuvieron los datos clínicos y bioquímicos al ingreso hospitalario y se revisó la tendencia de la creatinina sérica y el volumen urinario durante la estancia hospitalaria para detectar LRA intrahospitalaria. El balance hídrico diario se calculó con base en los reportes de ingresos y egresos totales obtenidos del registro de las hojas de enfermería de cada paciente, de cada día durante la estancia hospitalaria (no se calcularon pérdidas insensibles por la extensa variabilidad reportada en la literatura). Se reportó el balance hídrico global (BHG) sumando todos los balances hídricos diarios calculados durante la estancia hospitalaria de cada paciente.

Posteriormente, se categorizó el BHG en cuartiles: -489cc, -490 a 1440cc, 1441 a 3737cc y >3736cc.

El análisis bioquímico se realizó por completo en el laboratorio central del Hospital General “Dr. Manuel Gea González” a partir de las muestras obtenidas al ingreso en el departamento de Urgencias Respiratorias y las subsecuentes obtenidas en el área de hospitalización de Medicina Interna. La creatinina sérica, nitrógeno ureico en sangre (BUN), proteína C reactiva (PCR), deshidrogenasa láctica (DHL) se midieron utilizando *DxC 700 AU Chemistry Analyzer (Beckman Coulter, Fullerton CA)*. La concentración de ferritina en plasma se estimó utilizando *enzyme-linked immunosorbent assay (Beckman Coulter DxC 600i, Fullerton CA)*. Los niveles de Dímero D se estimaron utilizando un *ACL Top 550 CTS (Werfen Company, España)*.

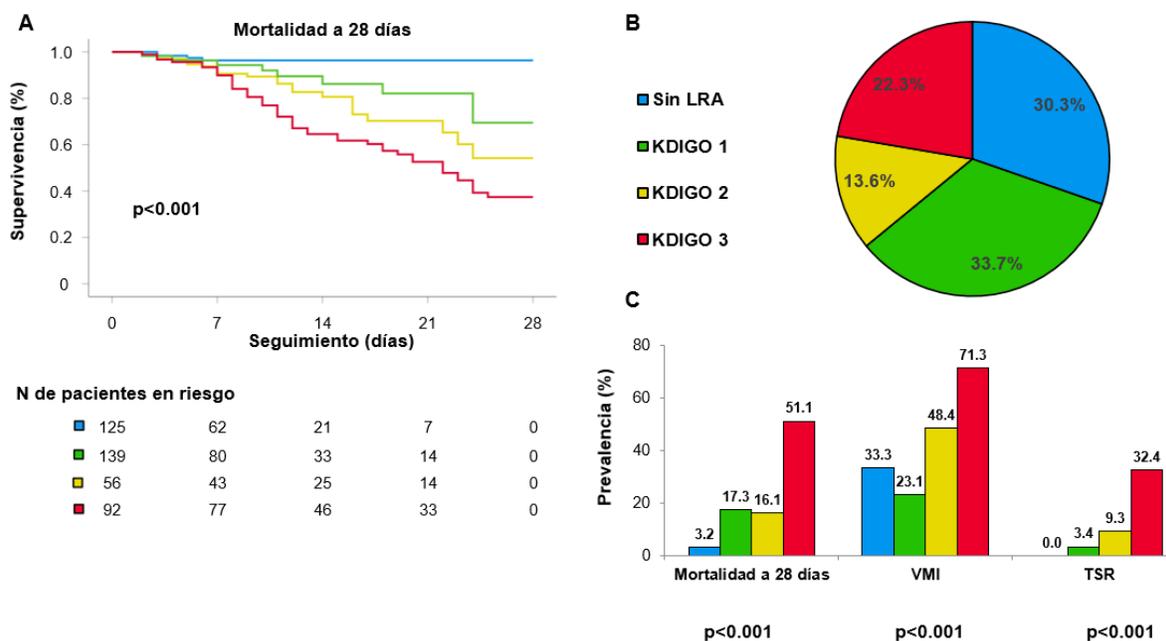
Las variables se describieron mediante porcentajes en los casos de variables categóricas, y mediante promedio  $\pm$  desviación estándar para variables numéricas con distribución paramétrica o mediana (rango intercuartilar) para variables numéricas continuas con distribución no paramétrica. Para evaluar la diferencia estadística entre dos o más variables se realizó un análisis univariado utilizando  $\chi^2$  para variables categóricas, T de Student o ANOVA para variables paramétricas, y U-Mann-Whitney o Kruskal Wallis para variables no paramétricas.

Para identificar la asociación independiente de la sobrecarga hídrica se realizó una regresión de Cox. Las variables que dentro del análisis univariado demostraron significancia estadística ( $p < 0.05$ ) se incluyeron en el análisis multivariado, es decir, la regresión de Cox. Se utilizó la variable días de estancia hospitalaria como variable tiempo, y mortalidad como la variable dependiente. Se utilizó el programa SPSS *v.21.0 statistical package (SPSS Chicago, IL)*.

## V. RESULTADOS

Se revisaron 1057 expedientes de pacientes hospitalizados por COVID-19 en el periodo establecido. De todos ellos, se excluyeron 586 expedientes que no contaban con expediente clínico completo (59 de los cuales no contaban con balance hídrico completo) o con rtPCR que confirmara el diagnóstico de ingreso. Se analizaron los expedientes de 412 pacientes, de los cuales 69.7% (n= 287) pacientes desarrollaron LRA en cualquier estadio, y tuvieron una mediana de estancia hospitalaria de 10 días (6-17). La mediana de la edad de los pacientes fue de  $55.2 \pm 14.8$  años, 64.1% (n= 264) fueron mujeres, tuvieron un IMC de  $38.2 \pm 5.5$  kg/m<sup>2</sup> (29.6% se clasificaron con peso normal, 38.5% con sobrepeso y 31.8% con obesidad). 47.2% de los pacientes tenían DT2 y 31.4% tenían HAS. <20% (n= 78) de los pacientes habían recibido al menos una vacuna contra SARS-CoV-2.

La mortalidad estimada a 28 días fue de 20.4% (n= 84), 43.3% (n= 93) de los pacientes requirieron ventilación mecánica invasiva (VMI). 9.5% (n= 31) requirieron de terapia de sustitución renal (TSR), 8.5% (n= 28) con hemodiálisis y 1.5% (n= 5) con diálisis peritoneal. Como se puede observar en la Figura 3, la tasa de mortalidad, VMI y TSR aumentó conforme la LRA progresó a estadios de mayor gravedad (p<0.001).



**Figura 3. Desenlaces adversos en pacientes con COVID-19 y LRA durante su estancia hospitalaria. A:** Incidencia acumulada de mortalidad a 28 días en pacientes hospitalizados por COVID-19 según estadio de LRA. **B:** Prevalencia de estadios de LRA en pacientes hospitalizados por COVID-19. **C:** Prevalencia de mortalidad a 28 días, VMI y TSR estratificada por severidad de LRA. LRA: lesión renal aguda. VMI: Ventilación mecánica invasiva. TSR: Terapia de sustitución renal.

La mediana del balance hídrico global (BHG) fue de 1441cc (-489 a 3736), y 59.7% de los pacientes presentaron un balance hídrico acumulado de >1000cc al egreso.

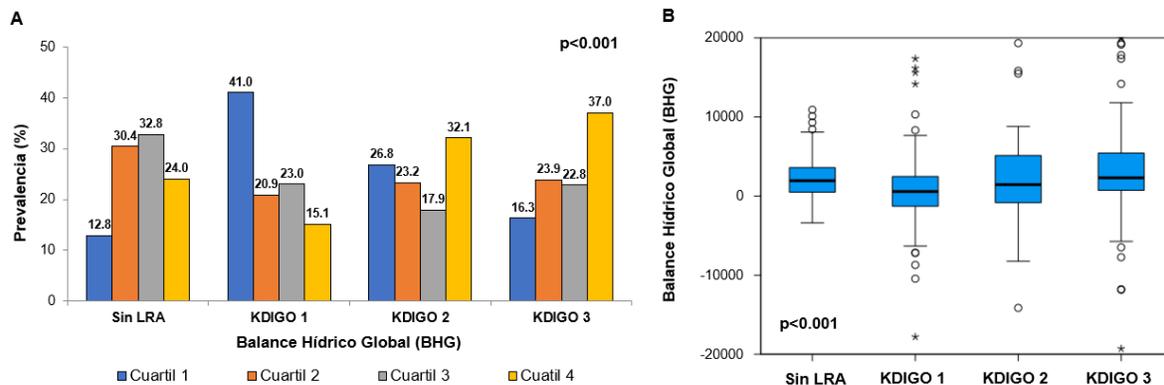
Las características clínicas y bioquímicas de los pacientes clasificados por estadio de LRA de la KDIGO se reportan en la Tabla 2. Comparado con los pacientes sin LRA, aquellos que presentaron LRA en cualquier estadio tenían mayor edad, fueron predominantemente mujeres, tenían menor prevalencia de HAS y un menor IMC, y

conforme la severidad de la LRA incrementaba, los niveles de Dímero D, BUN, DHL, PCR y ferritina eran significativamente mayores ( $p < 0.05$ ).

VARIABLES	Sin LRA (n= 125)	KDIGO 1 (n= 139)	KDIGO 2 (n= 56)	KDIGO 3 (n= 92)	<i>p</i>
Edad (años)	52.7 ± 8.4	55.6 ± 14.6	50.8 ± 8.0	60.76 ± 12.6	<0.001
Sexo mujer (%)	56.0	70.5	64.3	65.2	0.107
Índice de masa corporal (kg/m <sup>2</sup> )	29.6 ± 5.3	27.8 ± 4.9	26.1 ± 4.9	27.9 ± 6.6	0.001
<25 kg/m <sup>2</sup> (%)	19.5	33.9	43.8	30.3	0.024
25 – 29.9 kg/m <sup>2</sup> (%)	41.5	34.7	39.6	39.5	
≥30 kg/m <sup>2</sup> (%)	39.0	31.5	16.7	30.3	
Vacunación (%)	34.4	10.1	30.4	4.3	< 0.001
Dosis de vacunación (n)	1.6 ± 0.7	2.0 ± 0.7	1.7 ± 0.6	2.0 ± 0.0	0.228
Diabetes (%)	45.6	44.1	50.0	53.2	0.592
Hipertensión (%)	23.2	35.4	26.0	41.6	0.026
Estancia hospitalaria (días)	7 (5-11)	9 (6-14)	13 (8-23)	15 (9-24)	< 0.001
Ventilación mecánica invasiva (%)	33.3	23.1	48.4	71.2	< 0.001
Uso de vasopresor (%)	6.4	13.3	43.1	52.5	< 0.001
Dímero D (µg/mL)	0.30 (0.20-0.60)	0.51 (0.30-0.90)	0.66 (0.30-1.67)	0.95 (0.42-2.13)	< 0.001
Nitrógeno ureico en sangre (mg/dL)	15.5 (12.0-21.1)	19.9 (14.9-33.1)	26.4 (20.5-46.8)	30.0 (18.9-56.5)	< 0.001
Deshidrogenasa láctica (IU/L)	319 (245-422)	352 (249-478)	370 (275-475)	412 (279-555)	0.012
Proteína C reactiva (mg/dL)	14.6 (6.5-20.6)	15.1 (6.8-21.7)	15.8 (7.2-22.4)	17.8 (11.8-28.7)	0.028
Ferritina (ng/mL)	472 (271-750)	533 (325-1105)	725 (243-1253)	802 (484-1342)	< 0.001
Hemoglobina (g/dL)	14.6 ± 2.4	14.6 ± 2.9	13.2 ± 2.9	13.1 ± 3.2	< 0.001
Creatinina sérica al ingreso (mg/dL)	0.8 ± 0.3	1.4 ± 1.8	2.0 ± 3.2	2.7 ± 4.1	< 0.001
Creatinina sérica basal (mg/dL)	0.6 ± 0.2	0.9 ± 1.2	1.1 ± 1.4	1.1 ± 1.5	0.445
Balance hídrico global > 1000 cc (%)	66.4	46.8	58.9	70.7	< 0.001
Hemodiálisis (%)	0.0	2.6	7.0	31.0	< 0.001
Diálisis peritoneal (%)	0.0	0.9	4.7	2.9	0.141

**Tabla 2. Características clínicas y bioquímicas de los pacientes hospitalizados por COVID-19 ± LRA.**

Solo los pacientes sin LRA presentaron BHG significativamente mayor que los pacientes con LRA KDIGO AKI 1 ( $p < 0.001$ ). Sin embargo, los pacientes con LRA KDIGO AKI 3 presentaron la mayor prevalencia de un 4º cuartil de BHG (Figura 4).



**Figura 4. Balance hídrico global en pacientes hospitalizados por COVID-19 clasificado por severidad de la LRA. A:** BHG estratificado en cuartiles y en diferentes estadios de LRA. **B:** Gráfico de barras de la distribución numérica y asimétrica del BHG en los estadios de LRA. LRA: lesión renal aguda. BHG: Balance hídrico global.

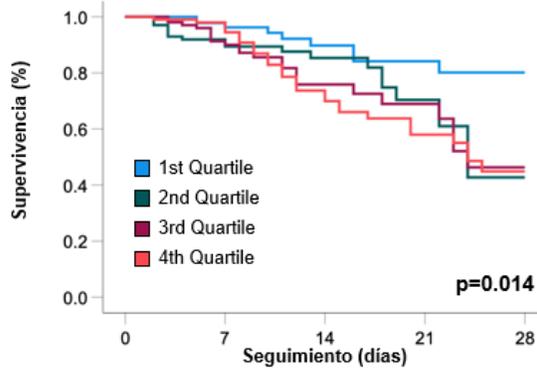
Los pacientes que pertenecían al cuartil de menor BHG (1<sup>er</sup> cuartil) tuvieron los niveles de Dímero D, DHL, PCR y ferritina más bajos ( $p < 0.001$ ) y menor tendencia a requerir de TSR que los otros 3 cuartiles, sin embargo, esta diferencia no fue estadísticamente significativa (4.3% vs 9.0% vs 14.1% vs 11.5% para los cuartiles de BHG 1<sup>o</sup>, 2<sup>o</sup>, 3<sup>o</sup> y 4<sup>o</sup> respectivamente;  $p = 0.148$ ). Los pacientes del 4<sup>o</sup> cuartil presentaron mayor estancia hospitalaria que los otros grupos (9 [6-17] vs 9.5 [6-16] vs 9 [6-14] vs 11 [7-18] días para los cuartiles de BHG 1<sup>o</sup>, 2<sup>o</sup>, 3<sup>o</sup> y 4<sup>o</sup> respectivamente,  $p < 0.001$ ).

La Figura 5 muestra los gráficos de Kaplan-Meier para la mortalidad a 28 días de acuerdo al cuartil de BHG, así como para un BHG categórico  $> 1000$ cc. Solo 8.7%

(n= 9) fallecieron en el 1º cuartil, mientras que 20.6% (n= 21), 22.1% (n= 23), y 30.1% (n=31) fallecieron en los cuartiles 2º, 3º y 4º respectivamente (p<0.001).

## Balance hídrico global (BHG)

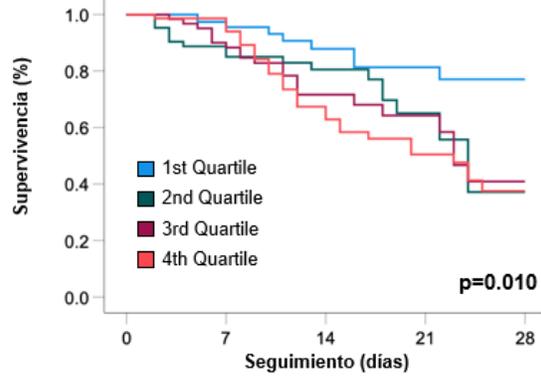
**A Todos los pacientes**



N de pacientes en riesgo

1st Quartile	103	58	33	21	0
2nd Quartile	102	64	32	15	0
3rd Quartile	104	63	24	12	0
4th Quartile	103	77	36	20	0

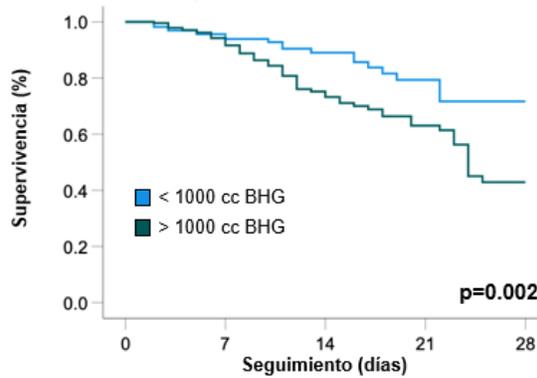
**B Solo pacientes con LRA**



N de pacientes en riesgo

1st Quartile	87	48	27	19	0
2nd Quartile	64	44	29	14	0
3rd Quartile	63	49	20	11	0
4th Quartile	73	59	28	18	0

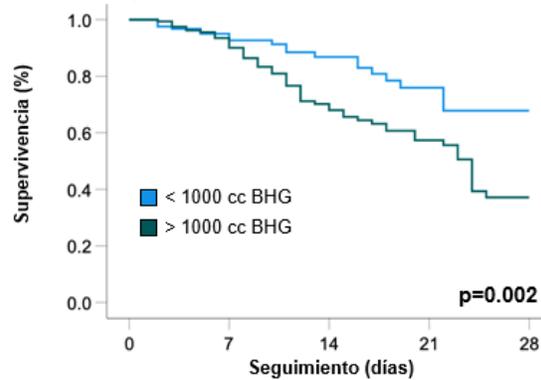
**C Todos los pacientes**



N de pacientes en riesgo

< 1000 cc BHG	166	101	56	31	0
> 1000 cc BHG	246	161	69	38	0

**D Solo pacientes con LRA**



N de pacientes en riesgo

< 1000 cc BHG	124	77	47	28	0
> 1000 cc BHG	163	123	57	34	0

**Figura 5. Supervivencia acumulada de la mortalidad a 28 días en pacientes hospitalizados por COVID-19.** El panel izquierdo incluye los 412 pacientes; el panel derecho incluye solo los 287 pacientes que desarrollaron LRA. **A y B:** Gráficos de Kaplan-Meier para la mortalidad a 28 días según el BHG. **C y D:** Gráficos de Kaplan-Meier para la mortalidad a 28 días de según un BHG >1000 cc.

Se utilizó análisis de regresión de Cox multivariado para predecir la mortalidad a 28 días, progresión de la LRA a KADIGO AKI 3 y TSR (Tabla 3). En el Modelo 1 se ajustó por edad, sexo e IMC; en el Modelo 2 se incluyó el Modelo 1 y se ajustó por DT2, HAS, VMI y uso de vasopresor; y en el Modelo 3 se incluyó el Modelo 2 y se ajustó por marcadores inflamatorios como Dímero D, DHL, PCR y ferritina. Cuando se utiliza como referencia los pacientes que sobrevivieron, un BHG >1000 cc se asoció de manera independiente a un aumento en la mortalidad a 28 días. Cabe resaltar que la inclusión de las comorbilidades al análisis estadístico aumentó la mortalidad por 71.9%, pero la adición de marcadores inflamatorios no modificó las asociaciones previamente descritas. Acorde a estos resultados, un BHG >1000 cc demostró ser un factor de riesgo independiente para desarrollar LRA KDIGO AKI 3 y requerimiento de TSR mayor que para la mortalidad misma. De hecho, la inclusión de las comorbilidades aumentó el riesgo 52.3% para LRA KDIGO AKI 3 y 112.8% para TSR. Y cuando los marcadores inflamatorios se incluyeron en el análisis, el riesgo aumentó 59.3% y 1.6% para LRA KADIGO AKI 3 y TSR, respectivamente.

	Mortalidad a 28 días	KDIGO AKI 3	TSR	
	HR (95%CI)	HR (95%CI)	HR (95%CI)	$p$
BHG >1000 cc	2.098 (1.280-3.439)	1.886 (1.202-2.961)	2.478 (1.103-5.565)	0.028
No ajustado	2.358 (1.358-4.096)	2.043 (1.234-3.382)	2.319 (1.015-5.296)	0.046
Modelo 1	3.077 (1.670-5.669)	2.566 (1.499-4.393)	3.447 (1.265-9.394)	0.016
Modelo 2	3.014 (1.573-5.777)	3.159 (1.708-5.840)	3.607 (1.128-11.539)	0.031
Modelo 3				

**Tabla 3. Modelo de riesgo proporcional de Cox de BHG y el riesgo de mortalidad a 28 días, desarrollo de LRA KDIGO AKI3 y requerimiento de TSR.** El Modelo 1 se ajustó En el Modelo 1 se ajustó por edad, sexo e IMC; en el Modelo 2 se incluyó el Modelo 1 y se ajustó por DT2, HAS, VMI y uso de vasopresor; y en el Modelo 3 se incluyó el Modelo 2 y se ajustó por marcadores inflamatorios como Dímero D, DHL, PCR y ferritina.

## VI. DISCUSIÓN

La LRA es una de las complicaciones más comunes en pacientes con COVID-19, y se ha asociado a un aumento en el riesgo de mortalidad, días de estancia hospitalaria y requerimiento de TSR. Aunque la edad, el sexo y las comorbilidades (principalmente DT2, HAS y enfermedad cardiovascular) se han asociado de manera independiente a desenlaces adversos en pacientes con COVID-19 y LRA, pocos de los factores de riesgo se podrían modificar, especialmente durante la estancia hospitalaria, para mejorar el pronóstico de los pacientes. Además, los estudios previos se han enfocado en estudiar las características clínicas y bioquímicas de los pacientes con diagnóstico de COVID-19, pero no se ha analizado el balance hídrico y la relación que guarda con factores pronósticos y de mortalidad.

El objetivo de este estudio fue evaluar la asociación entre balance hídrico global y mortalidad intrahospitalaria. Y de este estudio observacional, retrospectivo, el balance hídrico global, definido como la suma de los ingresos y egresos del balance hídrico diario de todos los días de estancia hospitalaria de los pacientes, se asoció de manera independiente con 3 veces más riesgo de mortalidad a 28 días, LRA KDIGO AKI 3 y requerimiento de TSR en los pacientes hospitalizados en el servicio de Medicina Interna del Hospital General “Dr. Manuel Gea González”.

Para nuestro conocimiento, este es el primer estudio en demostrar que el lograr balances más neutros al egreso hospitalario podemos disminuir de manera significativa la morbimortalidad de los pacientes.

La sobrecarga hídrica es una complicación frecuente en los pacientes hospitalizados, especialmente en los pacientes críticos con LRA, con una incidencia que va desde el 30 al 70%. La mayoría de los estudios iniciales de los pacientes hospitalizados por COVID-19 provenían de Unidades de Cuidados Intensivos (UCI) destinadas especialmente para atender pacientes durante la emergencia sanitaria global, donde la reanimación hídrica era intensiva y liberal.

En estudios que evaluaron la mortalidad asociada a sobrecarga hídrica en pacientes hospitalizados por otras causas distintas a COVID-19 se ha reportado un aumento significativo de la mortalidad intrahospitalaria (OR= 2.23 [1.66–3.01]; I<sup>2</sup> = 62%).<sup>33</sup> Sin embargo, los resultados de este metaanálisis se deben interpretar con cuidado, ya que la definición de sobrecarga hídrica fue heterogénea.

La mayoría de los estudios que evalúan sobrecarga hídrica utilizan una definición arbitraria a partir del porcentaje de ganancia de peso sobre el basal obtenido al ingreso hospitalario.

En este estudio, una ganancia de peso del 5 al 10% y de >10% por sobre el basal al ingreso hospitalario se asoció de manera independiente con un aumento en la mortalidad (HR = 3.120 [1.411–6.896] y 2.792 [1.254–6.213], respectivamente). No obstante, sabiendo que el peso puede variar durante la estancia hospitalaria (ganancia o pérdida), y reconociendo que los pacientes solo se pesaron al ingreso hospitalario, estos datos no se incluyeron en el análisis estadístico final.

Se reportó ampliamente en la literatura el aumento en la incidencia y duración de la LRA, así como la progresión a estadios de mayor severidad en pacientes con COVID-19. Así mismo, la severidad de la insuficiencia respiratoria, la falla multiorgánica, requerimiento de VMI y admisión a UCI fueron hallazgos consistentes en los pacientes que progresaron a LRA KDIGO AKI 3. Ninguno de los estudios revisados reportó o evaluó la asociación entre BHG y desenlaces adversos.

En el presente estudio, los pacientes con LRA KDIGO AKI 3 presentaron BHG más altos, y menos de un tercio tuvieron un BHG <1000 cc. Ya que la LRA inducida por la infección por SARS-CoV-2 es multifactorial, es posible que los pacientes que desarrollaron LRA intrínseca por necrosis tubular aguda oligúrica, en vez de LRA prerrenal por deshidratación y alteraciones hemodinámicas, pudieron tener mayor riesgo de desarrollar LRA KDIGO AKI 3 y sobrecarga al ser sometidos a la reanimación hídrica al ingreso hospitalario.

Aunque la viremia y el impacto directo del virus en los túbulos renales está descrito, es poca la información disponible para identificar una asociación independiente entre el BHG y el daño directo del SARS-CoV-2 a la función renal.

Nuestro estudio cuenta con fortalezas. Para nuestro conocimiento, este es el primer estudio en describir la asociación independiente y significativa entre el BHG con desenlaces adversos en pacientes hospitalizados con COVID-19. Otra fortaleza es que se incluyeron pacientes con COVID-19 moderado a severo, que por definición

requerían de ingreso hospitalario, lo que nos permitió analizar el curso de la enfermedad en el punto de máxima inflamación. Por otro lado, nuestro estudio cuenta con limitantes importantes. Como un estudio retrospectivo de un solo centro en México, los resultados pueden ser difícilmente generalizados, y se deberán replicar estudios similares para confirmar nuestros hallazgos. Solo se reportó el peso inicial de los pacientes, y los cambios en el mismo durante la estancia hospitalaria no se pudieron utilizar correctamente para definir el porcentaje de ganancia de peso. No se determinó en todos los casos la etiología de la LRA, ni la presencia de lesión renal prerrenal, intrínseca o mixta. Finalmente, no se siguió a los pacientes posterior al egreso hospitalario, por lo que el efecto del BHG no se pudo evaluar posterior al egreso.

## **VII. CONCLUSIONES**

En este estudio retrospectivo de cohorte de pacientes hospitalizados por COVID-19 con y sin lesión renal aguda, el balance hídrico global positivo se asoció a un aumento en la mortalidad a 28 días, a la progresión de la LRA a estadios KDIGO AKI 3, y a aumento en la incidencia de requerimiento de terapia de sustitución renal, independientemente de los marcadores inflamatorios y otras variables clínicas.

La magnitud de la asociación descrita nos ayudó a generar evidencia que servirá como sustento para implementar medidas para optimizar la reanimación hídrica y así evitar desenlaces adversos como la mortalidad, especialmente en pacientes hospitalizados por COVID-19.

## VIII. REFERENCIAS

1. Kellum, J. A., Romagnani, P., Ashuntantang, G., Ronco, C., Zarbock, A., & Anders, H. J. (2021). Acute kidney injury. *Nature reviews Disease primers*, 7(1), 1-17.
2. Pakula, A. M., & Skinner, R. A. (2016). Acute kidney injury in the critically ill patient: a current review of the literature. *Journal of intensive care medicine*, 31(5), 319-324.
3. Levey, A. S., & James, M. T. (2017). In the Clinic: acute kidney injury. *Annals of Internal Medicine*, 167.
4. Connell, A., & Laing, C. (2015). Acute kidney injury. *Clinical Medicine*, 15(6), 581.
5. Khwaja, A. (2012). KDIGO clinical practice guidelines for acute kidney injury. *Nephron Clinical Practice*, 120(4), c179-c184.
6. Kellum, J. A., & Prowle, J. R. (2018). Paradigms of acute kidney injury in the intensive care setting. *Nature Reviews Nephrology*, 14(4), 217-230.
7. Kellum, J. A., Sileanu, F. E., Murugan, R., Lucko, N., Shaw, A. D., & Clermont, G. (2015). Classifying AKI by urine output versus serum creatinine level. *Journal of the American Society of Nephrology*, 26(9), 2231-2238.
8. Levey, A. S., & James, M. T. (2017). Acute kidney injury. *Annals of internal medicine*, 167(9), ITC66-ITC80.
9. Wang, Y., Wang, J., Su, T., Qu, Z., Zhao, M., Yang, L., & Shi, S. (2017). Community-acquired acute kidney injury: a nationwide survey in China. *American Journal of Kidney Diseases*, 69(5), 647-657.

- 10.** Nash, K., Hafeez, A., & Hou, S. (2002). Hospital-acquired renal insufficiency. *American Journal of Kidney Diseases*, 39(5), 930-936.
- 11.** Guan, W. J., Ni, Z. Y., Hu, Y., Liang, W. H., Ou, C. Q., He, J. X., ... & Zhong, N. S. (2020). Clinical characteristics of coronavirus disease 2019 in China. *New England journal of medicine*, 382(18), 1708-1720.
- 12.** Huang, C., Wang, Y., Li, X., Ren, L., Zhao, J., Hu, Y., ... & Cao, B. (2020). Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China. *The lancet*, 395(10223), 497-506.
- 13.** Zhou, F., Yu, T., Du, R., Fan, G., Liu, Y., Liu, Z., ... & Cao, B. (2020). Clinical course and risk factors for mortality of adult inpatients with COVID-19 in Wuhan, China: a retrospective cohort study. *The lancet*, 395(10229), 1054-1062.
- 14.** Berlin, D. A., Gulick, R. M., & Martinez, F. J. (2020). Severe COVID-19 [published online ahead of print May 15, 2020]. *N Engl J Med*, 10.
- 15.** GitHub. 2022. GitHub - CSSEGISandData/COVID-19: Novel Coronavirus (COVID-19) Cases, provided by JHU CSSE. [online] Available at: <<https://github.com/CSSEGISandData/COVID-19>> [Accessed April 2022].
- 16.** Hassanein, M., Radhakrishnan, Y., Sedor, J., Vachharajani, T., Vachharajani, V. T., Augustine, J., ... & Thomas, G. (2020). COVID-19 and the kidney. *Cleve Clin J Med*, 87(10), 619-631.
- 17.** Hirsch, J. S., Ng, J. H., Ross, D. W., Sharma, P., Shah, H. H., Barnett, R. L., ... & Northwell COVID-19 Research Consortium. (2020). Acute kidney injury in patients hospitalized with COVID-19. *Kidney international*, 98(1), 209-218.

- 18.** Fabrizi, F., Alfieri, C. M., Cerutti, R., Lunghi, G., & Messa, P. (2020). COVID-19 and acute kidney injury: a systematic review and meta-analysis. *Pathogens*, 9(12), 1052.
- 19.** Hansrivijit, P., Qian, C., Boonpheng, B., Thongprayoon, C., Vallabhajosyula, S., Cheungpasitporn, W., & Ghahramani, N. (2020). Incidence of acute kidney injury and its association with mortality in patients with COVID-19: a meta-analysis. *Journal of Investigative Medicine*, 68(7), 1261-1270.
- 20.** Batlle, D., Soler, M. J., Sparks, M. A., Hiremath, S., South, A. M., Welling, P. A., & Swaminathan, S. (2020). Acute kidney injury in COVID-19: emerging evidence of a distinct pathophysiology. *Journal of the American Society of Nephrology*, 31(7), 1380-1383.
- 21.** Ng, J. H., Bijol, V., Sparks, M. A., Sise, M. E., Izzedine, H., & Jhaveri, K. D. (2020). Pathophysiology and pathology of acute kidney injury in patients with COVID-19. *Advances in Chronic Kidney Disease*, 27(5), 365-376.
- 22.** Perner, A., Prowle, J., Joannidis, M., Young, P., Hjortrup, P. B., & Pettilä, V. (2017). Fluid management in acute kidney injury. *Intensive care medicine*, 43(6), 807-815.
- 23.** Ostermann, M., Liu, K., & Kashani, K. (2019). Fluid management in acute kidney injury. *Chest*, 156(3), 594-603.
- 24.** Messmer, A. S., Zingg, C., Müller, M., Gerber, J. L., Schefold, J. C., & Pfortmueller, C. A. (2020). Fluid overload and mortality in adult critical care

patients—a systematic review and meta-analysis of observational studies. *Critical care medicine*, 48(12), 1862-1870.

**25.** Finfer, S., Myburgh, J., & Bellomo, R. (2018). Intravenous fluid therapy in critically ill adults. *Nature Reviews Nephrology*, 14(9), 541-557.

**26.** Mårtensson, J., & Bellomo, R. (2017). Does fluid management affect the occurrence of acute kidney injury?. *Current opinion in anaesthesiology*, 30(1), 84-91.

**27.** Prowle, J. R., Kirwan, C. J., & Bellomo, R. (2014). Fluid management for the prevention and attenuation of acute kidney injury. *Nature Reviews Nephrology*, 10(1), 37-47.

**28.** Monnet, X., Marik, P. E., & Teboul, J. L. (2016). Prediction of fluid responsiveness: an update. *Annals of intensive care*, 6(1), 1-11.

**29.** Acheampong, A., & Vincent, J. L. (2015). A positive fluid balance is an independent prognostic factor in patients with sepsis. *Critical care*, 19(1), 1-7.

**30.** O'Connor, M. E., & Prowle, J. R. (2015). Fluid overload. *Critical care clinics*, 31(4), 803-821.

**31.** Gieling, R. G., Ruijter, J. M., Maas, A. A., Weerman, M. A. V. D. B., Dingemans, K. P., Ten Kate, F. J., & Lamers, W. H. (2004). Hepatic response to right ventricular pressure overload. *Gastroenterology*, 127(4), 1210-1221.

**32.** Marik, P. E. (2014). Iatrogenic salt water drowning and the hazards of a high central venous pressure. *Annals of intensive care*, 4(1), 1-9.