

TECNOLÓGICO DE MONTERREY



**Escuela de Medicina y Ciencias de la Salud
Programas Multicéntricos de Especialidades Médicas**

**Incidencia de hiponatremia y su asociación con mortalidad en pacientes con infección
por Tuberculosis**

**Tesis que para obtener el grado de:
Especialidad en Medicina Interna**

presenta:

Tania Vargas Aguirre

Director de tesis:

Dr. Luis Alonso Morales Garza

Codirector de tesis:

Dr. Rogelio de Jesús Maya Quintá

Monterrey, Nuevo León, México

Octubre, 2017

Protocolo: "IHAMTB042017" Titulado: "Incidencia de hiponatremia y su asociación con mortalidad en pacientes con infección por Tuberculosis: Estudio observacional en pacientes atendidos en un hospital de segundo nivel" Versión 1.0, fechado 15 de mayo del 2017, Monterrey, N.L., México



Escuela de Medicina y Ciencias de la Salud

Programa Multicéntrico de
Especialidades Médicas

Los Integrantes del Comité aprueban la tesis de Tania Vargas Aguirre, que
presenta para cubrir el requisito parcial de obtención del grado de:
ESPECIALISTA EN MEDICINA INTERNA

Comité de Tesis

Dr. Luis Alonso Morales Garza
Sinodal

Dra. Graciela López Bernal
Sinodal

Dr. Julio David Molina Gamboa
Sinodal

Dra. Tania Zertuche Maldonado
Directora del programa de Medicina Interna

1.0 Datos de identificación	5
1.1 Autores y Grados.....	5
1.1.1 Investigador Principal.....	5
1.1.2 Sub Investigadora.....	5
1.1.3 Co-Investigadores.....	5
1.1.4 Colaboradores.....	5
1.1.5 Departamentos Participantes.....	5
1.1.6 Instituciones Participantes.....	6
1.1.7 Área de Investigación	6
1.1.8 Línea de Investigación	6
2.0 Lista de Abreviaturas.....	7
3.0 Síntesis	8
4.0 Planteamiento del problema.....	9
5.0 Antecedentes y justificación.....	11
5.1 Antecedentes.....	11
5.2 Justificación	15
6.0 Pregunta de investigación, objetivos e hipótesis.....	16
6.1 Pregunta de investigación	16
6.2 Objetivo principal.....	16
6.3 Objetivos secundarios	16
6.4 Hipótesis.....	16
6.4.1 Hipótesis nula.....	16
6.4.2 Hipótesis alterna	16
7.0 Diseño del estudio	17
7.1 Clasificación del estudio	17
7.2 Fundamentos para el diseño del estudio	17
7.3 Fundamentos para la población de pacientes	17
8.0 Materiales y métodos.....	18
8.1 Pacientes	18
8.2 Criterios de inclusión.....	18
8.3 Criterios de exclusión	18
9.0 Metodología	19
9.1 Metodología de la investigación	19
9.2 Variables.....	20
9.4 Técnicas de análisis estadístico.....	22
9.4.1 Métodos y modelos de análisis de los datos según tipo de variables.....	22
9.4.2 Programas a utilizar para análisis de datos	22
10.0 Aspectos Éticos	23
10.1 Cumplimiento con las leyes y regulaciones	23
10.2 Comité de ética	23
10.3 Confidencialidad	23
11.0 Riesgos previsibles y probables	24

Protocolo: "IHAMTB042017" Titulado: "Incidencia de hiponatremia y su asociación con mortalidad en pacientes con infección por Tuberculosis: Estudio observacional en pacientes atendidos en un hospital de segundo nivel" Versión 1.0, fechado 15 de mayo del 2017, Monterrey, N.L., México

12.0 Protección frente al riesgo físico y/o emocional	24
13.0 Organización.....	25
14.0 Financiamiento	26
15.0 Resultados	27
16.0 Discusión	32
17.0 Cronograma.....	35
18.0 Bibliografía	36
19.0 Anexos	38
19.1 Curriculum Vitae de Autora Principal.....	38

1.0 Datos de identificación

Protocolo:

Titulado: “Incidencia de hiponatremia y su asociación con mortalidad en pacientes con infección por Tuberculosis: Estudio observacional en pacientes atendidos en un hospital de segundo nivel”

1.1 Autores y Grados

1.1.1 Investigador Principal

Dr. Luis A. Morales Garza
Director Académico del Programa de Medicina Interna
Especialista en Medicina Interna y Gastroenterología

1.1.2 Sub Investigadora

Dra. Tania Vargas Aguirre
Residente de 4º año de Medicina Interna

1.1.3 Co-Investigadores

Dr. Rogelio de Jesús Maya Quintá
Profesor Clínico
Especialista en Medicina Interna y Nefrología

Dra. Mónica de la Fuente
Médico adscrito del Departamento de Epidemiología y Enfermedades
Infecciosas del Hospital Metropolitano “Dr. Bernardo Sepúlveda”

1.1.4 Colaboradores

Dr. Salvador B. Valdovinos Chávez
Médico adscrito del Departamento de Medicina Interna
Hospital Metropolitano “Dr. Bernardo Sepúlveda”

Dr. José Gildardo Paredes Vázquez
Especialista en Medicina Interna

Dr. Eduardo Pérez Alba
Especialista en Medicina Interna

1.1.5 Departamentos Participantes

Departamento de Medicina Interna del Programa Multicéntrico de Residencias
Médicas

Departamento de Epidemiología y Enfermedades Infecciosas del Hospital
Metropolitano “Dr. Bernardo Sepúlveda”

1.1.6 Instituciones Participantes

Hospital Metropolitano “Dr. Bernardo Sepúlveda”

1.1.7 Área de Investigación

Archivo y laboratorio del Hospital Metropolitano “Dr. Bernardo Sepúlveda”

1.1.8 Línea de Investigación

Biomarcadores

2.0 Lista de Abreviaturas

- DM: Diabetes Mellitus
- VIH: Virus de inmunodeficiencia humana
- SIADH: Secreción inadecuada de hormona antidiurética
- MAGGIC: Meta-Analysis Global Group in Chronic heart failure
- Tuberculosis: TB
- PCR: Reacción en cadena de la polimerasa
- CKD-EPI: The Chronic Kidney Disease-Epidemiology Collaboration

3.0 Síntesis

Título	Incidencia de hiponatremia y su asociación con mortalidad en pacientes con infección por Tuberculosis: Estudio observacional en pacientes atendidos en un hospital de segundo nivel
Tipo de estudio	Observacional descriptivo retrospectivo
Clasificación del estudio Según el Reglamento de la Ley General de Salud en Materia de Investigación para la Salud, Artículo N° 17	Investigación sin riesgo
Objetivo Principal	Analizar la relación entre hiponatremia y mortalidad en pacientes con diagnóstico de tuberculosis pulmonar
Objetivos secundarios	Determinar la incidencia de tuberculosis tanto pulmonar como extra pulmonar en los pacientes que acuden al Hospital Metropolitano “Dr. Bernardo Sepúlveda” Identificar en cuántos casos se realizó abordaje correcto de hiponatremia.
Hipótesis Nula	La presencia de hiponatremia en pacientes con infección por tuberculosis no se asocia a mayor mortalidad
Hipótesis alterna	La presencia de hiponatremia en pacientes con infección por tuberculosis se asocia a mayor mortalidad
Pregunta de Investigación	¿Aumenta la mortalidad el hecho de tener hiponatremia en pacientes con infección por tuberculosis?
Grupo a investigar	Pacientes que se diagnostican con infección por tuberculosis en el Hospital Metropolitano “ Dr. Bernardo Sepúlveda”
“N”	El universo de pacientes con diagnóstico de infección por tuberculosis que acuden al Hospital Metropolitano “Dr. Dr. Bernardo Sepúlveda” de enero 2015 a diciembre 2016
Duración aproximada del estudio	18 semanas

4.0 Planteamiento del problema

En el 2014, en México se reportaron 26,000 nuevos casos de tuberculosis según datos de la Organización Mundial de la Salud¹. De acuerdo a fuentes internacionales en el 2011 se presentaron 8.7 millones de nuevos casos de tuberculosis activa en el mundo, así como 1.4 millones de muertes relacionadas y 310,000 casos de tuberculosis multidrogorresistente². En las últimas tres décadas, la incidencia ha disminuido en el continente americano y, durante varios años, también en la mayoría de los países, excepto en México y en Centroamérica²⁴.

La presentación más común de esta enfermedad es pulmonar, con síntomas como tos productiva, hiporexia, pérdida de peso, fiebre, diaforesis nocturna y hemoptisis. En un 10-42% se presenta de forma extra pulmonar, pudiendo afectar cualquier órgano con manifestaciones muy variadas. La infección por tuberculosis es una de las pocas infecciones que pueden inducir hiponatremia, esto por distintos mecanismos: invasión local a glándulas suprarrenales, invasión local a hipotálamo o glándula pituitaria, meningitis tuberculosa y secreción inapropiada de hormona antidiurética (SIADH) por infección pulmonar. La definición de hiponatremia es la disminución de la concentración del sodio sérico por debajo de 136 meq/L; se considera hiponatremia severa cuando la concentración es menor de 115 meq/L²².

En reportes previos como el de Chung y Hubbard en 1969 se menciona que casi el 11% de los pacientes analizados con tuberculosis activa tenían hiponatremia²³; mientras que en un reporte más reciente de Jafari et al reportan la presencia de hiponatremia en 51% de 200 pacientes con diagnóstico de tuberculosis secundaria³.

En los últimos años se le ha dado una gran importancia al estudio de la asociación entre hiponatremia y mortalidad por cualquier causa^{5, 18, 21}. Es por esto que recientemente se han publicado numerosos estudios, incluyendo un meta-análisis relevante por Corona et al en el 2013⁵, enfocados al aumento en la mortalidad que se ha visto en relación a la presencia de hiponatremia en distintas patologías.

El estudio de esta asociación cobra relevancia en un hospital de referencia en el noreste de México con un alto flujo de pacientes con sospecha de tuberculosis; de acuerdo a reportes de la Secretaría de Salud en el 2010, Nuevo León reportó la proporción más alta de baciloscopías positivas en el país con un 9.6%²⁵.

Es importante mencionar que, en varios estudios, incluyendo otro meta-análisis por Corona et al⁶, se ha estudiado directamente el efecto de mejorar los niveles de sodio durante el internamiento y la mortalidad encontrando resultados significativos con disminución de la mortalidad por todas las causas. Si comprobamos que en el Hospital Metropolitano “Dr. Bernardo Sepúlveda” la incidencia de hiponatremia en pacientes con tuberculosis es igual o mayor a la reportada en la literatura y a su vez se cumple la hipótesis de este estudio, es decir que estos pacientes tengan una mayor mortalidad, tendríamos evidencia para corregir de forma más enérgica esta alteración electrolítica y ofrecer un mejor pronóstico a los pacientes.

Hasta el momento no hay reportes de la incidencia de hiponatremia en pacientes con tuberculosis en México y no hay reportes enfocados específicamente a la mortalidad asociada a hiponatremia en pacientes con tuberculosis en la literatura de lengua inglesa.

5.0 Antecedentes y justificación

5.1 Antecedentes

La hiponatremia es la alteración hidroelectrolítica más común en la práctica clínica; se ha visto su asociación con aumento en mortalidad, morbilidad y días de estancia intrahospitalaria en diferentes patologías³. Se define hiponatremia como un nivel de sodio sérico menor a 135 meq/l; la hiponatremia leve (130-135 meq/L) se presenta en alrededor de 15-30% de los pacientes hospitalizados, mientras que la moderada a severa (<130 meq/L) llega a presentarse hasta en 7%⁴. La concentración sérica de sodio está determinada por el agua extracelular, por lo tanto se puede regular con la ingesta o excreta de agua; los principales reguladores del agua son la sed, la secreción pituitaria y los efectos renales de la vasopresina. La causa más común de hiponatremia hipoosmolar o dilucional es el SIADH.

Los síntomas asociados a esta alteración hidroelectrolítica van desde leves como: náusea, confusión, cefalea, hasta severos como: vómito, distrés respiratorio, somnolencia profunda, crisis convulsivas, estado de coma y muerte. Anteriormente se creía que la hiponatremia crónica leve no representaba un daño potencial, ya que los mecanismos de adaptación deberían establecer un nuevo equilibrio osmótico en el plasma. Sin embargo, en nuevos estudios se ha reportado que incluso la hiponatremia leve a moderada se relaciona con mayor mortalidad⁵; en un estudio de cohorte en el cual se incluyeron todos los adultos hospitalizados en un centro médico entre el año 2000-2007 con una muestra de 53,236 pacientes, se encontró un aumento del 2.3% de riesgo de muerte por cada 1 meq/L que disminuía el sodio sérico⁶.

La asociación de infección por tuberculosis e hiponatremia se menciona en la literatura desde 1950 en un artículo por Sims²⁶, en el cual se observaron las características bioquímicas de 10 pacientes con hiponatremia y tuberculosis pulmonar. Desde entonces se trataba de encontrar el mecanismo fisiopatológico de esta alteración hidroelectrolítica. La totalidad de los pacientes estudiados se encontraban sin síntomas asociados a los niveles de sodio bajos; a diferencia de los estudios más recientes estos autores se

enfocaron en ver la respuesta de excreción y mantenimiento de niveles de sodio controlando la ingesta y administración intravenosa.

El estudio más reciente y relevante que aborda este tema es una serie de 200 pacientes en la cual se incluyeron pacientes con diagnóstico de tuberculosis pulmonar no miliar por baciloscopía o cultivo y se evaluaron de forma prospectiva las características demográficas y laboratoriales. El objetivo principal era evaluar la prevalencia de hiponatremia en pacientes iraníes con tuberculosis pulmonar. La concentración media de sodio sérico fue 134 ± 4 meq/L; con un 48% de los pacientes con sodio dentro de rangos normales y un 51% con hiponatremia².

Esto contrasta con reportes de prevalencia de hiponatremia tanto en la población general como en pacientes hospitalizados. En la cohorte de NHANES²⁷, la cual se realiza con información recolectada de una muestra representativa de la población no institucionalizada de Estados Unidos, se encontró que la prevalencia de hiponatremia fue 1.72% en una población de 31,116; definiendo hiponatremia de acuerdo a los rangos de los laboratorios participantes: de 1999-2002 fue <133 meq/L, del 2003-2004 <136 meq/L. Mientras que de una cohorte que incluyó a todos los pacientes adultos egresados que contaban con una medición de sodio sérico a su ingreso en el St. Elizabeth's Medical Center de Boston durante 7 años, logrando recolectar un total de 50,000 pacientes hospitalizados, se concluyó que el 38% presentó hiponatremia, tomando como referencia un valor de sodio menor a 138 mEq/L⁷.

Esta última cohorte mencionada que fue realizada por Wald et al⁷ destaca de la literatura en este tema por clasificar la hiponatremia en tres grupos: adquirida en la comunidad, agravada en el hospital y adquirida en el hospital. Definieron hiponatremia adquirida en la comunidad cuando el paciente al momento del ingreso tenía un sodio sérico <138 mEq/L; el término hiponatremia agravada en el hospital se usó para pacientes con hiponatremia adquirida en la comunidad y disminución de al menos 2 mEq/L en las primeras 48 horas. La tercera clasificación fue hiponatremia adquirida en el hospital que se definió como desarrollo de niveles de sodio menores a 138 mEq/L durante la hospitalización en el contexto de un paciente con sodio dentro de los rangos normales a

su ingreso. El primer grupo representó un 37.9% de las hospitalizaciones, y consistía de pacientes mayores y con mayores comorbilidades. En un 5.7% de las hospitalizaciones se presentó hiponatremia agravada en el hospital. El grupo de hiponatremia adquirida en el hospital contribuyó con un 38.2%.

La asociación de hiponatremia y mortalidad se ha visto en patologías muy diversas como neumonía, insuficiencia cardiaca, infarto agudo al miocardio, cirrosis, cáncer, en pacientes geriátricos y en pacientes en terapia intensiva; hasta el momento no se sabe si la hiponatremia actúa como un factor de riesgo independiente de muerte o si es por su asociación con la enfermedad de base. Por ejemplo, en el meta-análisis MAGGIC enfocado en pacientes con insuficiencia cardiaca se encontró que la hiponatremia era un predictor importante de mortalidad, de forma independiente a otros factores como fracción de eyección²⁸.

Hasta el momento el meta-análisis más reciente que trata el tema de hiponatremia y mortalidad fue realizado por Corona et al e incluyó todos los estudios en inglés que comparaban la tasa de mortalidad en sujetos humanos con o sin hiponatremia hasta octubre del 2012, logrando un total de 850,222 pacientes de los cuales 17.4% se clasificaron como hiponatrémicos; dicho porcentaje coincide con la incidencia de hiponatremia mencionada previamente en pacientes hospitalizados. En este estudio se concluyó que el riesgo de mortalidad es independiente de factores como edad, sexo o presencia de comorbilidades como diabetes mellitus. Además, se encontró que la hiponatremia se asocia con mayor mortalidad al analizar a los pacientes separados de acuerdo a su patología de base. Los autores mencionan como su principal hallazgo que en todos los grupos analizados el riesgo relativo de mortalidad en pacientes con hiponatremia vs pacientes sin hiponatremia fue de entre 2.47 a 3.34, lo cual nos indica que esta alteración efectivamente tiene un gran peso para predecir el pronóstico de los pacientes⁴.

Los autores de los principales meta-análisis concuerdan en que aún no se ha podido resolver la pregunta de si la hiponatremia contribuye de forma directa a mal

pronóstico o si simplemente es un marcador de severidad de las enfermedades o comorbilidades de base.

Al observar este aumento en la mortalidad asociado a hiponatremia surge la siguiente pregunta: ¿La corrección de hiponatremia se asocia a una disminución de la mortalidad? Y este precisamente ha sido tema de investigación en los años recientes. El autor Corona, ya mencionado previamente en este documento por su estudio enfocado a la relación de mortalidad e hiponatremia, publicó un meta-análisis⁶ ahora para evidenciar si al mejorar la hiponatremia se reduce también el riesgo de mortalidad. Para el análisis se incluyeron todos los estudios en humanos de la lengua inglesa publicados en Medline, Embase y Cochrane hasta el 2014, juntando un total de 13,816 pacientes en 15 estudios. En los artículos evaluados se obtuvo mejoría en los niveles de sodio en cualquier grado en un 53.2%; al considerar todos los estudios se encontró una reducción en la mortalidad global de forma significativa ($p=0.002$) en relación a la mejoría de los niveles de sodio. Al realizar análisis de sensibilidad tomando en cuenta únicamente estudios en los que el sodio aumentó a >130 meq/L el resultado fue aún más relevante ($p<0.001$). Estos resultados se confirmaron con un modelo de regresión múltiple incluso después de ajustar por edad, género y seguimiento. Este efecto de disminución de la mortalidad se vio incluso en estudios que siguieron a los pacientes a 12 y 36 meses.

Con esta información podemos evidenciar la importancia de detectar la prevalencia de esta alteración hidroelectrolítica en nuestro medio, especialmente en un grupo de pacientes que la literatura nos dice que tienen mayor riesgo de hiponatremia.

5.2 Justificación

Como hemos mencionado previamente, la infección por tuberculosis aún es un problema de salud importante en países subdesarrollados como el nuestro, especialmente en el norte del país. El Hospital Metropolitano “Dr. Bernardo Sepúlveda”, ubicado en San Nicolás de los Garza, Nuevo León es un hospital de segundo nivel con 230 camas censables y 150 camas no censables; siendo un centro de referencia para el noreste del país existe un alto flujo de pacientes. De acuerdo a información del Departamento de Epidemiología y Enfermedades Infecciosas, esta institución reporta un aproximado de 5-8 pacientes al mes con sospecha de infección tuberculosis.

Es por esto que surge la necesidad y motivación de realizar un estudio observacional con el cual podamos definir la magnitud del problema. Éste sería un estudio sin precedentes en nuestro país ya que en la revisión de la bibliografía no encontramos reportes de la incidencia de hiponatremia en pacientes con tuberculosis en México ni tampoco reportes enfocados específicamente a la mortalidad asociada a hiponatremia en pacientes con tuberculosis en la literatura de lengua inglesa.

La relevancia de conocer estos datos está en que en el reciente meta-análisis de Corona et al⁵ se demostró que al mejorar los valores de sodio sérico se presentó una disminución de la tasa de mortalidad observada; por lo tanto, si demostramos que la mortalidad efectivamente está aumentada en los pacientes hiponatremicos esto sería una justificación para corregir el sodio sérico de forma más enérgica.

6.0 Pregunta de investigación, objetivos e hipótesis

6.1 Pregunta de investigación

¿Aumenta la mortalidad el hecho de tener hiponatremia en pacientes con infección por tuberculosis?

6.2 Objetivo principal

Determinar la asociación de mortalidad con hiponatremia en pacientes con infección por tuberculosis.

6.3 Objetivos secundarios

Identificar la presencia de hiponatremia en pacientes con diagnóstico confirmado de tuberculosis pulmonar y extra pulmonar.

Identificar en cuántos casos se realizó abordaje correcto de hiponatremia.

6.4 Hipótesis

6.4.1 Hipótesis nula

La presencia de hiponatremia en pacientes con infección por tuberculosis no se asocia a mayor mortalidad

6.4.2 Hipótesis alterna

La presencia de hiponatremia en pacientes con infección por tuberculosis se asocia a mayor mortalidad

7.0 Diseño del estudio

7.1 Clasificación del estudio

Este es un estudio retrospectivo, observacional, longitudinal y descriptivo con el cual se busca estudiar la incidencia de hiponatremia en pacientes con diagnóstico de infección por tuberculosis y principalmente su asociación con mortalidad en un hospital de referencia de segundo nivel en Nuevo León.

7.2 Fundamentos para el diseño del estudio

Es un estudio original, por ser el primero de su tipo realizado en pacientes con tuberculosis basado en estudios previos que han analizado la asociación de hiponatremia e hipoalbuminemia con mortalidad en los pacientes hospitalizados de forma general y en patologías específicas como cáncer e insuficiencia cardiaca. Estos estudios mencionados en la bibliografía usan un diseño similar descriptivo y retrospectivo, y utilizan los métodos de prueba t de Student y prueba chi-cuadrada para comparar las variables categóricas, así como el método de Kaplan-Meier para estimar las curvas de supervivencia.

7.3 Fundamentos para la población de pacientes

Nuestro universo serán todos los pacientes a los que se les realiza diagnóstico de infección por tuberculosis en el Hospital Metropolitano “Dr. Bernardo Sepúlveda” de enero 2015 a diciembre 2016 ya que se trata de un estudio retrospectivo y observacional.

8.0 Materiales y métodos

8.1 Pacientes

El universo es la totalidad de pacientes con diagnóstico confirmado de tuberculosis tanto pulmonar como extra pulmonar en el periodo de enero 2015 a diciembre del 2016, ya que por ser un estudio retrospectivo esto le da mayor peso al resultado. Se toma como diagnóstico confirmado al tener cualquiera de los siguientes estudios diagnósticos disponibles: baciloscopías seriadas, cultivo para tuberculosis o PCR para tuberculosis. Con apoyo del departamento de Epidemiología del hospital se obtienen los datos de los pacientes para análisis de mortalidad en los pacientes hasta diciembre del 2016.

8.2 Criterios de inclusión

Pacientes mayores de 18 años de edad, que cuentan con estudios confirmatorios de infección por tuberculosis (baciloscopías, cultivos o PCR) en el periodo de enero 2015 a diciembre 2016 realizados en el Hospital Metropolitano “Dr. Bernardo Sepúlveda”, así como valores de sodio y glucosa sérica a su ingreso.

8.3 Criterios de exclusión

Pacientes que no tengan diagnóstico confirmado de tuberculosis, menores de 18 años, que no cuenten con niveles de sodio y glucosa al ingreso, pacientes con recaída ya en tratamiento con tratamiento antituberculoso.

9.0 Metodología

9.1 Metodología de la investigación

Se trata de un estudio observacional retrospectivo basado en los registros de pacientes del Hospital Metropolitano “Dr. Bernardo Sepúlveda” en San Nicolás de los Garza en el estado de Nuevo León.

Se incluyeron pacientes con diagnóstico confirmado de tuberculosis tanto pulmonar como extra pulmonar en el periodo de enero 2015 a diciembre del 2016. Se tomó como diagnóstico confirmado al tener cualquiera de los siguientes estudios diagnósticos disponibles: baciloscopías seriadas, cultivo para tuberculosis o PCR para tuberculosis. Se incluyeron pacientes mayores de 18 años de edad, sin importar comorbilidades asociadas, pero se especificará la coexistencia de éstas. Se determinó la presencia de hiponatremia con apoyo de estudios de laboratorio en el sistema del hospital, este nivel sérico de sodio siempre acompañado de glucosa en caso de ser necesaria corrección de sodio. Se identificaron los casos en los cuales se realizó abordaje de la hiponatremia con electrolitos urinarios y osmolaridad sérica.

Se utilizó el equipo de cómputo, sistema de expediente electrónico y de resultados de laboratorio del Hospital Metropolitano “Dr. Bernardo Sepúlveda”. Además, se utilizó la base de datos de Secretaría de Salud con previa autorización del Departamento de Epidemiología y Enfermedades Infecciosas. Para almacenamiento y manejo de información se usó Word y Excel de Microsoft Office.

Se recolectaron los datos clínicos, como edad y género, así como bioquímicos de los pacientes, incluyendo los valores de sodio y glucosa sérica, así como las principales comorbilidades asociadas. La información se registró en una hoja de cálculo en Excel 2015 y se utilizó el programa de cómputo IBM SPSS para análisis estadístico de las variables nominales, ordinales y numéricas. Los datos se analizaron por medio de estadística descriptiva. Se utilizaron los métodos de prueba t de Student y prueba chi-cuadrado para comparar las variables categóricas, así como el método de Kaplan-Meier para estimar las curvas de sobrevida.

9.2 Variables

VARIABLE	DEFINICIÓN CONCEPTUAL	DEFINICIÓN OPERACIONAL	TIPO DE VARIABLE	ESCALA DE MEDICIÓN	VALOR DE VARIABLE
Diagnóstico de infección por TB	Infección por <i>Mycobacterium Tuberculosis</i>	Cualquiera de las siguientes pruebas positivas: baciloscopia, cultivo, PCR	Dicotómica	Sí o no	Nominal
Diagnóstico de DM	Trastorno metabólico que se caracteriza por hiperglucemia	Diagnóstico conocido por el paciente de DM, para lo cual se encuentran bajo tratamiento	Dicotómica	Sí o no	Nominal
Diagnóstico de VIH	Infección por virus causante de la entidad clínica del SIDA, consiste en afectación del sistema inmune	Diagnóstico conocido previamente por el paciente o prueba realizada durante internamiento	Dicotómica	Sí o no	Nominal
Nivel de sodio sérico	El nivel de sodio sérico representa un equilibrio entre este ion positivo y el agua que se ingiere y excreta	Se considera nivel de sodio sérico normal 136-145 mEq/L	Numérica	mEq/L	Intervalo
Nivel de glucosa sérica	La cantidad de glucosa que se encuentra en la sangre al	El nivel de glucosa sérica varía a lo largo del día con el consumo de	Numérica	mEq/L	Intervalo

	momento de la toma	alimentos, se considera normal <100 mEq/L			
Sodio corregido con glucosa	Nivel de sodio posterior a corrección con glucosa en casos de elevaciones de ésta	El sodio sérico disminuye 1.6 mEq/L por cada 100 mg/dL de aumento en la glucosa	Numérica	mEq/L	Intervalo
Presencia de hiponatremia	Nivel de sodio por debajo del límite considerado como normal	Sodio menor de 136 mEq/L	Dicotómica	Sí o no	Nominal
Sobrevida	Tiempo de vida posterior al diagnóstico de una enfermedad	Semanas de vida medidas a partir del momento de diagnóstico de TB	Numérica	Semanas	Intervalo
Mortalidad intra-hospitalaria	Defunción durante el tiempo de internamiento del paciente	Evidencia de defunción durante la estancia intrahospitalaria	Dicotómica	Sí o no	Nominal

9.4 Técnicas de análisis estadístico

9.4.1 Métodos y modelos de análisis de los datos según tipo de variables

Se recolectaron los datos clínicos, como edad y género, así como bioquímicos de los pacientes, incluyendo los valores de sodio y glucosa sérica, así como las principales comorbilidades asociadas. La información se registró en una hoja de cálculo en Excel 2015 y se utilizó el programa de cómputo IBM SPSS para el análisis estadístico de las variables nominales, ordinales y numéricas. Los datos se analizaron por medio de estadística descriptiva. Se utilizaron los métodos de prueba t de Student y prueba chi-cuadrado para comparar las variables categóricas, así como el método de Kaplan-Meier para estimar las curvas de supervivencia. Se analizó la influencia de las comorbilidades por análisis de varianza (ANOVA).

9.4.2 Programas a utilizar para análisis de datos

Se utilizó Excel 2015 de Microsoft para llenado de base de datos y el programa SPSS de IBM para análisis de los datos.

10.0 Aspectos Éticos

10.1 Cumplimiento con las leyes y regulaciones

Este estudio se realizó en total conformidad con la guía de la ICH E6 de las Buenas Prácticas Clínicas y con los principios de la Declaración de Helsinki o con las leyes y regulaciones de México.

10.2 Comité de ética

El investigador principal se comprometió a presentar este protocolo y la información de apoyo pertinente al Comité de Ética en Investigación, quien revisó y aprobó la realización del estudio.

10.3 Confidencialidad

La autora principal mantuvo estándares de confidencialidad asignando un código a cada paciente incluido en el estudio mediante un número de identificación único del paciente. Esto significa que los nombres de los pacientes no se incluyen en los conjuntos de datos que se transmiten.

La información médica del paciente, obtenida en este estudio es confidencial a menos que lo permita o lo requiera la ley. La información médica puede entregarse al médico personal del paciente u otro personal médico adecuado responsable del bienestar del paciente con fines de tratamiento. Los datos generados en este estudio deben estar disponibles para sus inspecciones previa solicitud por parte de representantes de las autoridades sanitarias nacionales y locales, y el IRB/EC, según corresponda.

11.0 Riesgos previsibles y probables

Por el diseño del estudio, según el Reglamento de la Ley General de Salud en Materia de Investigación para la Salud Artículo N°17 ésta se considera una investigación sin riesgo, ya que se trata de un estudio observacional y retrospectivo que no involucra intervención o modificación en el manejo o abordaje de los pacientes analizados.

12.0 Protección frente al riesgo físico y/o emocional

Se dio protección a los pacientes de riesgo físico y/o emocional al contar con una base de datos confidencial a la cual sólo los investigadores de este protocolo tuvieron acceso.

13.0 Organización

Los recursos materiales que se utilizaron para este estudio fueron el sistema de cómputo del Hospital Metropolitano “Dr. Bernardo Sepúlveda”, el sistema de expediente electrónico, así como el sistema de laboratorios. Además, se utilizaron computadoras de uso personal para la recolección de los datos y el análisis de estos.

No se requirió capacitación o adiestramiento del personal, ya que la autora principal del estudio fue la encargada de recolectar información y conoce ambos sistemas.

14.0 Financiamiento

No se requirió financiamiento para la realización de este estudio.

15.0 Resultados

Durante el período de tiempo establecido para recolección de pacientes, enero 2015 a diciembre 2016, hubo un total de 314 pacientes con sospecha de infección por tuberculosis de los cuáles únicamente se incluyeron los pacientes con diagnóstico confirmado por primera vez. El total de pacientes con estas características fue 120 (Figura 1), pero se excluyeron 43 por no contar con estudios de laboratorio (Sodio y glucosa) al momento de su ingreso o consulta inicial, finalmente con 77 pacientes elegibles para inclusión.

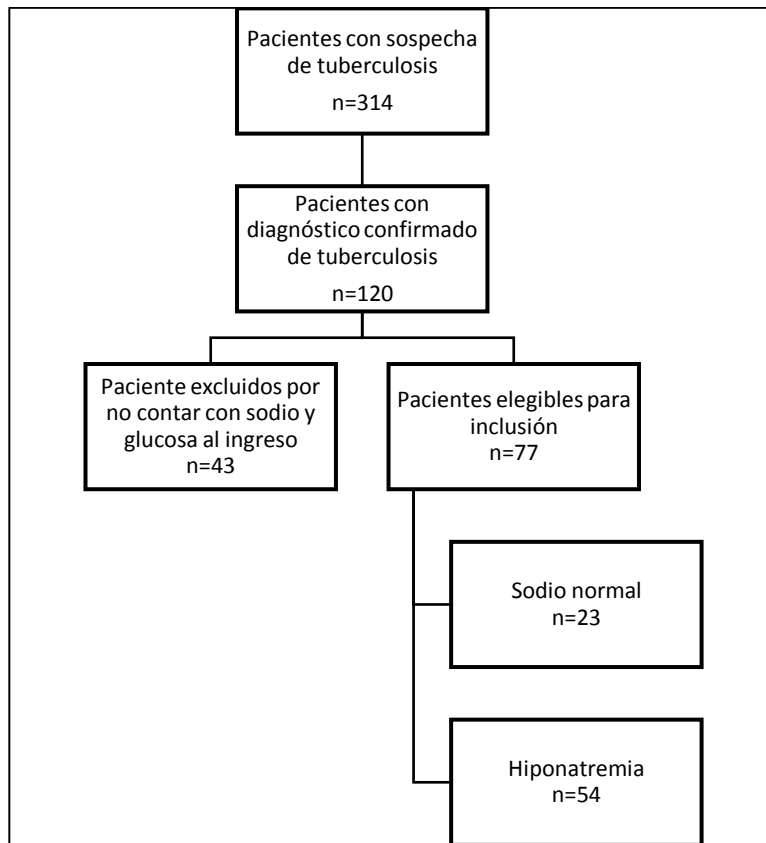


Figura 1. Distribución de la población estudiada.

La edad media de los pacientes fue 41.46 años \pm 16.22 (Tabla 1), 51 pacientes (66.2%) fueron hombres y 66 pacientes (85.7%) tuvieron infección de localización pulmonar. El 92.2% de los pacientes estuvieron hospitalizados >24 horas ya sea en

urgencias o en piso, el resto fue diagnosticado y abordado de forma ambulatoria. La media del sodio sérico fue 131.08 ± 6.1 ; del total de pacientes incluidos, 54 (70.1%) tuvieron cifras de glucosa <135 meq/l. Se realizó corrección de sodio con glucosa en 44 (57.1%) pacientes por tener cifras >100 mg/dl. Posteriormente fueron divididos de acuerdo a sus cifras de sodio por debajo del límite normal (135 mg/dl) de acuerdo a las guías clínicas de hiponatremia de la Sociedad Europea de Endocrinología⁴: hiponatremia leve con cifras de 130-135 meq/l, moderada de 125-129 meq/l, y profunda con cifras menores de 125 meq/l. El primer grupo de hiponatremia con 30 pacientes (38.9%), el segundo 14 (18.1%), y el tercero 10 (12.9%) respectivamente (Figura 2). Sólo 5 de los pacientes incluidos contaban con electrolitos urinarios en el sistema y 4 de ellos tuvieron sodio urinario >20 .

CARACTERÍSTICA O EVENTO	TOTAL N=77	SIN HIPONATREMIA N=23	CON HIPONATREMIA N=54	P
EDAD, MEDIA (SD) AÑOS	41.46 (16.22)	41.25 (16.32)	41.44 (16.08)	
SEXO				
FEMENINO, %	26 (33.7%)	8 (34.7%)	18 (33.3%)	0.90
MASCULINO, %	51 (66.2%)	15 (65.2%)	36 (66.6%)	
TIPO DE TUBERCULOSIS				0.63
PULMONAR	66 (85.7%)	20 (86.9%)	46 (85.18%)	
PLEURAL	6 (7.7%)	2 (8.6%)	4 (7.4%)	
MENINGEA	3 (3.8%)	-	3 (5.5%)	
DISEMINADA	2 (2.5%)	1 (4.3%)	1 (1.8%)	
SODIO SÉRICO, MEDIA (SD)	131.08 (6.1)			
COMORBILIDADES				
DIABETES MELLITUS	26 (33.7%)	9 (39.1%)	17 (31.4%)	0.51
CIRROSIS	4 (5.1%)	-	4 (7.4%)	0.18
INSUFICIENCIA CARDIACA	1 (1.2%)	-	1 (1.8%)	0.50
VIH	14 (18.1%)	1 (4.3%)	13 (42.5%)	0.04
ÍNDICE DE COMORBILIDADES CHARLSON, MEDIA (SD)	2.09 (2.38)	2.06 (2.38)	2.07 (2.39)	
MEDICAMENTOS				
DIURÉTICOS	3 (3.8%)	1 (4.3%)	2 (3.7%)	0.89
TAR	5 (6.4%)	-	5 (9.2%)	0.13
PACIENTES HOSPITALIZADOS	71 (92.2%)	22 (95.6%)	49 (90.7%)	
SOBREVIDA, MEDIA	6.5 (7.15)			

Protocolo: "IHAMTB042017" Titulado: "Incidencia de hiponatremia y su asociación con mortalidad en pacientes con infección por Tuberculosis: Estudio observacional en pacientes atendidos en un hospital de segundo nivel" Versión 1.0, fechado 15 de mayo del 2017, Monterrey, N.L., México

(SD) MESES				
MORTALIDAD, %	28 (36.3%)	7 (30.4%)	21 (38.8%)	0.48

Tabla 1. Características de la población estudiada.

Se registraron las comorbilidades asociadas de los pacientes de acuerdo a lo mencionado en su expediente clínico: 26 pacientes (33.7%) tenían diagnóstico de diabetes mellitus, 4 pacientes (5.1%) de cirrosis hepática, 1 (1.2%) de insuficiencia cardíaca congestiva y 14 (18.1%) de infección por VIH. Además, se tomó en cuenta si los pacientes se encontraban bajo tratamiento con terapia antiretroviral o diuréticos, así como si recibieron diuréticos durante su estancia en urgencias; 3 pacientes (3.8%) en tratamiento con diuréticos y 5 (6.4%) con antiretrovirales. Se calculó el Índice de Comorbilidades de Charlson²⁹ por su valor como indicador de comorbilidades y su amplio uso como variable de ajuste en modelos multivariados, obteniendo una media de 2.09 ± 2.38 . De los pacientes que contaban con creatinina sérica, la media fue de $0.75 \text{ mg/dl} \pm 0.75$; sólo 3 pacientes tuvieron filtrado glomerular por $\text{CKD-EPI}^{34} < 60$. Sólo a 5 pacientes (6.4%) se les solicitó sodio urinario como abordaje de la etiología de hiponatremia. De estas variables mencionadas, la única que demostró diferencia significativa entre los grupos con y sin hiponatremia fue la infección por VIH con una $p=0.04$.

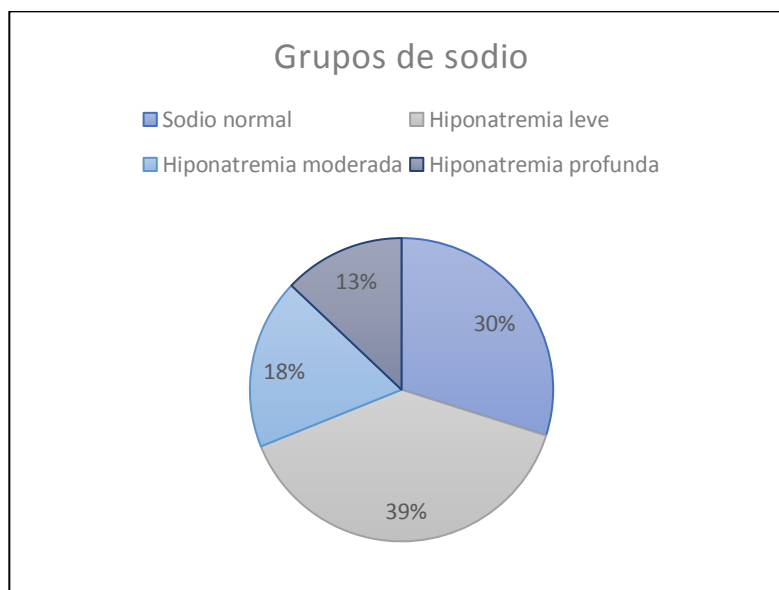


Figura 2. Grupos de hiponatremia y porcentaje correspondiente.

La media de seguimiento de los pacientes fue 6.5 ± 7.1 meses. En cuanto a mortalidad, la tasa general fue de 36.3% (28 de 77 pacientes). Se observó una mayor tasa de mortalidad en los grupos con menores cifras de sodio (Figura 3); la mortalidad más alta se observó en los pacientes con hiponatremia profunda (60%). En el análisis de mortalidad, comparando a los pacientes con hiponatremia contra pacientes con sodio normal (Figura 4) no se encontró una diferencia significativa ($p=0.43$). Se realizó el análisis de mortalidad comparando a los pacientes con hiponatremia profunda contra el resto de los pacientes (Figura 5) sin encontrar diferencia significativa ($p=0.055$). Además, el 60% (17 de 28 pacientes) de las muertes se presentaron durante el primer mes transcurrido del momento del diagnóstico. De los pacientes con los que contamos con datos específicos de su causa de muerte, la más frecuente fue insuficiencia respiratoria aguda (15 de 28 pacientes) seguida por choque séptico (6 de 28 pacientes). En relación a las variables analizadas, se observó una diferencia significativa para mortalidad en el índice de Comorbilidades de Charlson ($p=0.03$) y en los valores de creatinina sérica ($p=0.003$).

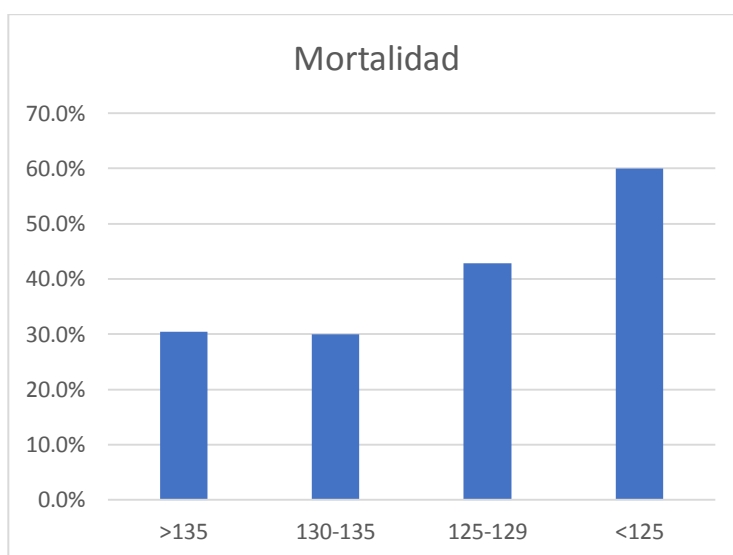


Figura 3. Mortalidad por grupos de acuerdo a nivel de sodio.

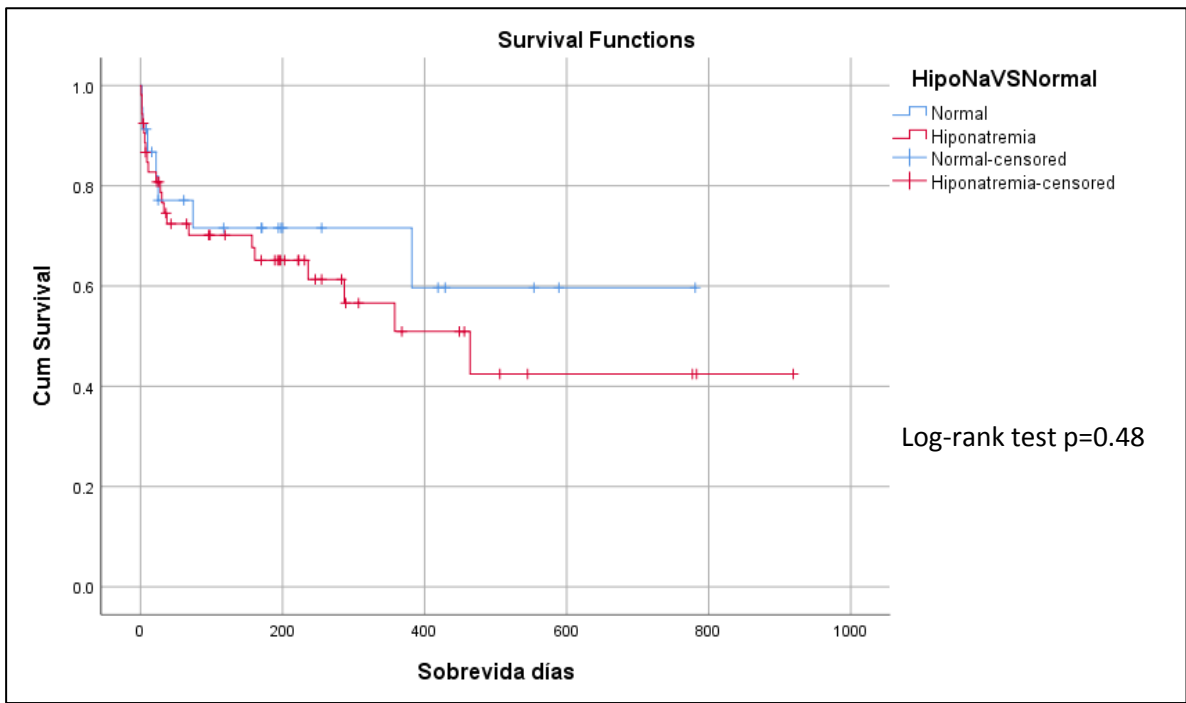


Figura 4. Sobrevida en relación a la presencia o no de hiponatremia.

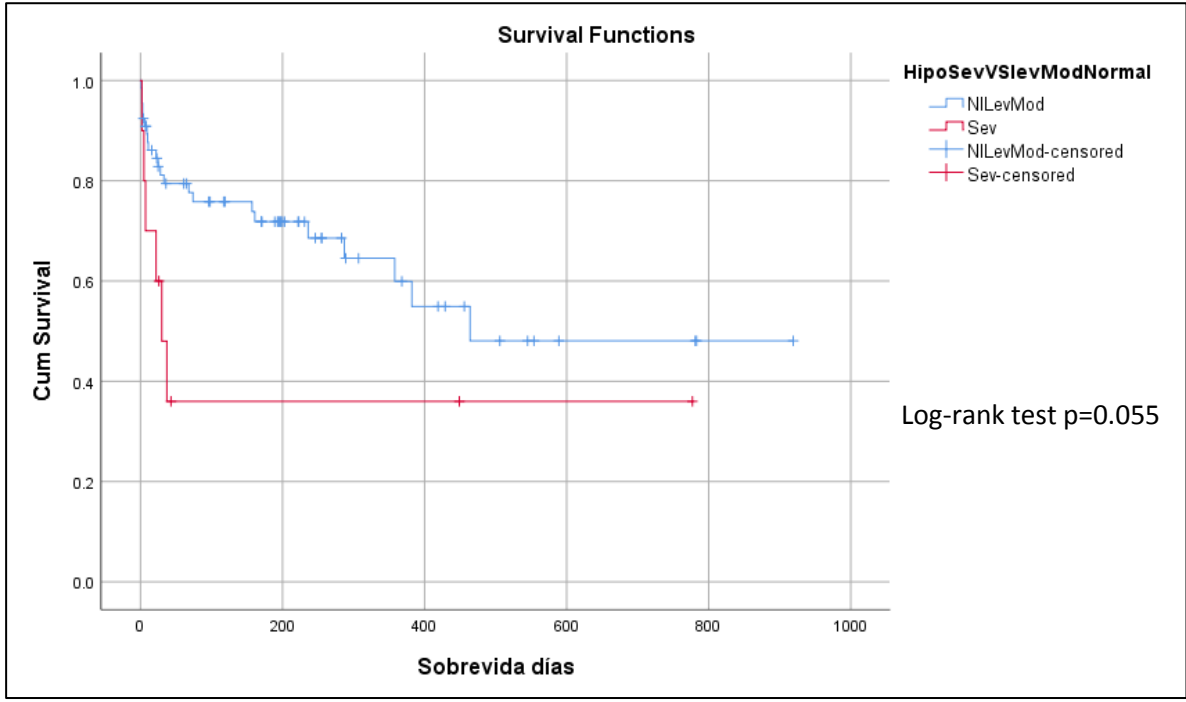


Figura 5. Sobrevida en pacientes con hiponatremia severa contra el resto.

16.0 Discusión

Múltiples autores se han enfocado en buscar la asociación de valores de sodio bajos y mortalidad en la población general y en patologías específicas, hasta el momento encontrando una relación relevante entre la presencia de dicha alteración electrolítica con mayor mortalidad, así como un mejor pronóstico en pacientes en quienes se logra corregir durante su internamiento. Hasta el momento no existe literatura acerca de esta asociación en pacientes con infección por tuberculosis; además desconocemos la incidencia de hiponatremia en este grupo de pacientes en nuestro país.

Se ha reportado que entre 4-7% de los pacientes ambulatorios tienen sodio por debajo de los niveles normales, mientras que en los pacientes hospitalizados va del 15-30%⁷. La incidencia encontrada en este estudio en pacientes con tuberculosis fue del 70%, siendo más alta que la observada en la literatura; Jafari et al³ mencionan una incidencia del 50% en el mismo grupo de pacientes en Irán, mientras que en el meta-análisis de Corona et al⁵, aunque no se estudió la incidencia de hiponatremia específicamente en tuberculosis, se reportó una incidencia de 12% en pacientes con infecciones pulmonares sin especificar la etiología. Sería valioso realizar un estudio para ver la incidencia de hiponatremia en este mismo hospital en pacientes con todas las patologías para confirmar si la incidencia es mayor a la reportada en general o sólo en los pacientes con este padecimiento.

En cuanto a nuestro objetivo principal que es la mortalidad, la tasa general fue de 36.3% (28 de 77 pacientes), la cual es más alta que la reportada en estudios previos tanto en grupos limitados a infección por tuberculosis como en los realizados en pacientes hospitalizados con todo tipo de patologías. En nuestro estudio se observó también que la mortalidad más alta es en los pacientes con hiponatremia profunda (60%). En el análisis estadístico no se observó una asociación entre la presencia de hiponatremia con mortalidad en comparación con los pacientes con sodio normal, ni al compararlos por grupos de severidad. A pesar de no observarse una diferencia significativa en la mortalidad con o sin hiponatremia, debemos recalcar que los hallazgos son relevantes ya

que, la tasa general de muertes fue más alta de lo esperado. En un estudio realizado en Taiwán en el cual se incluyeron 2,016 pacientes con diagnóstico de tuberculosis se encontró una mortalidad de 12.3%³². Mientras que en la revisión de Hoorn et al³³ se mencionan 15 estudios que reportaron un rango en la tasa de mortalidad que va de 3.4 a 29% en pacientes hospitalizados con hiponatremia; además en esta revisión se observó que los que tienen tasas más altas de mortalidad usaron puntos de corte para definir hiponatremia más bajos (<120 meq/l).

En el análisis por subgrupos de las comorbilidades registradas (diabetes mellitus, cirrosis, insuficiencia renal e infección por VIH), solamente en el grupo de pacientes con infección por VIH se observó una asociación significativa para incidencia de hiponatremia. Esto coincide con estudios previos en los que se ha visto que hasta el 35-56% de los pacientes con infección por VIH en la era pre antirretrovirales presentaban hiponatremia, la cual se ha asociado a mayor mortalidad y estancia intrahospitalaria³⁰. Las causas de esta asociación son principalmente por secreción inapropiada de hormona antidiurética, depleción de volumen, insuficiencia adrenal, así como sobreinfección por *Pneumocystis jirovecci*³¹. En la literatura se ha encontrado mayor hiponatremia en pacientes con otras comorbilidades como cirrosis hepática e insuficiencia cardíaca, aunque en nuestro estudio no se vio diferencia significativa.

Dentro de las limitaciones del estudio, debemos tomar en cuenta que la gran mayoría de los pacientes (92%) eran pacientes hospitalizados al momento del diagnóstico a diferencia de las grandes cohortes; esto implica que son pacientes más graves y puede ser la razón por la que tanto la mortalidad como la incidencia de hiponatremia fue más alta en nuestro estudio. Por otro lado, una gran parte de los pacientes con diagnóstico confirmado de tuberculosis se tuvieron que excluir por no contar con los laboratorios necesarios al momento de su diagnóstico, principalmente por la falta de respaldo de información en bases de datos del hospital. El seguimiento de los pacientes no fue el esperado, ya que la media fue de 6.5 ± 7.1 meses siendo muy variable y en muchos casos muy corta para darnos suficiente información, esto principalmente por no contar con datos de contacto para verificar su estado y por la falta de información en las bases de

datos oficiales. Finalmente, sólo el 6.4% de los pacientes contaban con laboratorios orientados al abordaje de la hiponatremia por lo que no fue posible profundizar en dicho tema.

A pesar de que la hipótesis del estudio no se cumplió, es un estudio valioso ya que nos da una idea de la incidencia de hiponatremia en los pacientes con diagnóstico de tuberculosis en nuestro medio, la cual es más alta de lo esperado. Con los hallazgos ya mencionados, este estudio puede servir como base para nuevos protocolos en los que al incluir un mayor número de pacientes y realizarlo de forma prospectiva pudiera dar información más concreta y consistente con la literatura. Además, la importancia que se le ha dado al papel de la hiponatremia en la mortalidad en general es razón para motivar nuevos estudios en la población general del Hospital Metropolitano “Bernardo Sepúlveda” así como en subgrupos de pacientes con distintos diagnósticos.

17.0 Cronograma

	2016	Abril y Mayo 2017	Mayo a Julio 2017	Julio a Agosto 2017	Septiembre y Octubre 2017
Elaboración de documentos y bibliografía					
Sometimiento y aprobación					
Recolección de datos					
Análisis de datos					
Presentación de resultados					

18.0 Bibliografía

1. Tuberculosis Programme, World Health Organization, Geneva, Switzerland. *JAMA The Journal of the American Medical Association*. 02/1995; 273(3):220-6
2. Zumla A, Raviglione M, Hafner R, von Reyn F. Current concepts: Tuberculosis. *N Engl J Med*. 2013;368:745-55.
3. Jafari NJ, Izadi M, Sarrafzadeh F et al. Hyponatremia Due to Pulmonary Tuberculosis: Review of 200 Cases. *Nephro-Urol Mon*. 2013;5(1):687-691.
4. Spasovski G, Vanholder R et al. Clinical practice guideline on diagnosis and treatment of hiponatremia. *European Journal of Endocrinology*. 2014; 170: G1-G47.
5. Corona G, Giuliani C et al. Moderate Hyponatremia is associated with increased risk of mortality: Evidence from a meta-analysis. *PLoS ONE*. 2013;8(12):e80451.
6. Corona G, Giuliani C et al. Hyponatremia improvement is associated with a reduced risk of mortality: Evidence from a meta-analysis. *PLoS ONE*. 2015;10(4):1-12.
7. Wald R, Jaber BL, Price LL. Impact of hospital-associated hiponatremia on selected outcomes. *Arch Intern Med*. 2010; 170:294-302.
8. Lee P, Ho KK. Hyponatremia in Pulmonary TB: Evidence of Ectopic Antidiuretic Hormone Production. *Chest*. 2010; 137(1):207-208.
9. Zarzeka M, Kubicki P, Kozielski J. Hyponatremia- evaluation of prevalence in patients hospitalized in the Pulmonary Department and prognostic significance in lung cancer patients. *Pneumol. Alergol. Pol*. 2014;81:18-24.
10. Raviglione MC, Snider DE, Jr, Kochi A. Global Epidemiology of Tuberculosis: Morbidity and Mortality of a Worldwide Epidemic. *JAMA*. 1995;273(3):220-226.
11. Arya V. Endocrine Dysfunctions in Tuberculosis. *Int. J. Diab. Dev. Countries*. 1999; 19: 71-77.
12. Kinjo T, Higuchi D, Oshiro Y, Nakamatsu Y, Fujita K, Nakamoto A, et al. Addison's disease due to tuberculosis that required differentiation from SIADH. *J Infect Chemother*. 2009;15(4):239-42.
13. Sharma SK, Mohan A, Banga A et al. Predictors of development and outcome in patients with acute respiratory distress syndrome due to tuberculosis. *Int J Tuberc Lung Dis*. 2006; 10(4):429-35.
14. Hussain SF, Irfan M, Abbasi M et al. Clinical characteristics of 110 military tuberculosis patients from a low HIV prevalence country. *Int J Tuberc Lung Dis*. 2004;8(4):493-9
15. Erasmus RT, Matsha TE. The frequency, aetiology and outcome of severe hiponatremia in adult hospitalised patients. *Cent Afr J Med*. 1998;44(6): 154-8.
16. Sharma SK, Mohan A, Pande JN et al. Clinical profile, laboratory characteristics and outcome in military tuberculosis. *QJM*. 1995;88(1):29-37.
17. Post Fa, Soule SG, Willcox PA et al. The spectrum of endocrine dysfunction in active pulmonary tuberculosis. *Clin Endocrinol*. 1994;40(3):367-71.

18. Holland-Bill L, Christiansen CD, Heide-Jorgensen U et al. Hyponatremia and mortality risk: a Danish cohort study of 279508 acutely hospitalized patients. *Eur Endocrinol*. 2015;173(1):71-81.
19. Correia L, Ferreira R, Correia I et al. Severe hiponatremia in older patients at admission in an internal medicine department. *Arch Gerontol Geriatr*. 2014 Nov-Dec;59(3):642-7
20. Lynen L, Phan S, Prem Prey S et al. Does Hyponatremia have a Value in the Diagnosis of Extrapulmonary Tuberculosis in HIV-1 Infected Patients in Cambodia? *Open Infect Dis*. 2007 (1): 1-3.
21. Gill G, Huda B, Boyd A, Skagen K, Wile D, et al. (2006) Characteristics and mortality of severe hyponatremia – a hospital-based study. *Clin Endocrinol (Oxf)* 65: 246–249.
22. Adrogué HJ, Madias NE. Hyponatremia. *N Engl J Med*. 2000;342(21):1581-9.
23. Chung DK, Hubbard WW. Hyponatremia in untreated active pulmonary tuberculosis. *Am Rev Respir Dis*. 1969;99(4):595-7.
24. La tuberculosis en la Región de las Américas: Informa regional 2012. Epidemiología, control y financiamiento. Organización Panamericana de la Salud. 2013
25. Situación de la tuberculosis en la frontera México-Estados Unidos. *Comisión de Salud Fronteriza México-Estados Unidos*. 2010.
26. Sims EAH, Welt LG et al. Asymptomatic hiponatremia in pulmonary tuberculosis. *J Clin Invest*. 1950;29(11):1545-1557.
27. Mohan S, Gu S et al. Prevalence of Hyponatremia and Association with Mortality: Results from NHANES. *Am J Med*. 2013;126(12): 1127-1137.
28. Rusinaru D, Tribouilloy C et al. Relationship of serum sodium concentration to mortality in a wide spectrum of heart failure patients with preserved and with reduced ejection fraction: an individual patient data meta-analysis: Meta-Analysis Global Group in Chronic heart failure. *Eur J Heart Fail*. 2012;14:1139-1146.
29. Charlson ME, Pompei P, Ales KL, MacKenzie CR. A new method of classifying prognostic comorbidity in longitudinal studies: development and validation. *J Chronic Dis* 1987;40:373-83.
30. Braconnier P, Delforge M et al. Hyponatremia is a marker of disease severity in HIV-infected patients: a retrospective cohort study. *BMC Infect Dis*. 2017;17:98.
31. Madariaga H, Kumar A, Khanna A. A rare mechanism of hiponatremia in HIV disease. *Am J Case Rep*. 2015;16:707-10.
32. Lin CH, Lin CJ et al. Tuberculosis mortality: patient characteristics and causes. *BMC Infect Dis*. 2014;14:5.
33. Hoorn EJ, Zietse R. Hyponatremia and mortality: moving beyond associations. *Am J Kidney Dis*. 2013;62(1):139-149.
34. Levey AS, Stevens LA et al. A new equation to estimate glomerular filtration rate. *Ann Intern Med*. 2009;150(9):604-12.

19.0 Anexos

19.1 Curriculum Vitae de Autora Principal

TANIA VARGAS AGUIRRE

Av. Portal del Huajuco 313
Monterrey, México 64989
8180107070
taniava88@gmail.com

Educación

Residente de Medicina Interna/2014-2018

Escuela de Medicina Tecnológico de Monterrey
Hospital San José Tec Salud
Hospital Zambrano-Hellion Tec Salud
Hospital Metropolitano Bernardo Sepúlveda.

Médico Cirujano/2007-2012

Escuela de Medicina Tecnológico de Monterrey

Rotaciones Internacionales:

- Ottawa Hospital en Ottawa, Canadá. Enero- Febrero 2017. Departamento de Reumatología
- Hospital Germans Trias I Pujol en Badalona, España. Universidad Autónoma de Barcelona. Enero-Febrero 2012. Departamento de Reumatología
- Hospital Germans Trias I Pujol en Badalona, España. Universidad Autónoma de Barcelona. Marzo 2012. Departamento de Gastroenterología
- Massachusetts General Hospital en Boston. Harvard Medical School. Octubre- Noviembre 2012. Neurología Pediátrica

Experiencia en Investigación

Servicio Social en Investigación/2012-2013

Centro de Investigación Clínica de la Escuela de Medicina del Tecnológico de Monterrey
En el departamento de Hematología- Oncología en el protocolo: “Determinación de biomarcadores en pacientes con Linfoma no Hodgkin para predecir respuesta, toxicidad del tratamiento y sobrevida”

Villela L, Bolanos J, Fajardo O, Hernandez JA, Scott SP, Castillon S, Garcia-Varela R, Bernal J, Balthazar S, Hernandez R, Vargas-Aguirre T, Lopez-Sanchez C. Serum diagnostic for chemoresistance before treatment with anthracycline based regimen plus rituximab as first line in patients with DLBCL using a proteomic approach. *Hematol Oncol* 2013;31(1):204-305. (Abstract)

Idiomas

Español: nativo
Inglés: avanzado
Francés: intermedio
Alemán: principiante

Protocolo: “IHAMTB042017” Titulado: “Incidencia de hiponatremia y su asociación con mortalidad en pacientes con infección por Tuberculosis: Estudio observacional en pacientes atendidos en un hospital de segundo nivel” Versión 1.0, fechado 15 de mayo del 2017, Monterrey, N.L., México