

Asociación entre los niveles séricos de sodio y desenlaces clínicos en pacientes hospitalizados
con infección por el Virus de la Inmunodeficiencia Humana (VIH) en el Hospital

Universitario de Santander (HUS)

Juan Ramón Antonio Isaza Angarita

Trabajo para optar el Título de Especialista en Medicina Interna

Director:

Claudia Lucía Figueroa Pineda

MSc Epidemiología

Codirector:

Claudia Sanabria Peña

MSc en VIH – Programa ESTHER

Universidad Industrial de Santander

Facultad de Salud

Escuela de Medicina

Especialización en Medicina Interna

Bucaramanga

2022

Contenido

	Pág.
Introducción	8
1. Objetivos	11
1.1 Objetivo General	11
1.2 Objetivos Específicos.....	11
2. Marco Teórico.....	12
2.1 Hiponatremia en VIH/SIDA	12
2.2 Fisiopatología de la hiponatremia	12
2.3 Causas de hiponatremia en paciente con VIH/SIDA.....	13
2.3.1 Hiponatremia por infecciones oportunistas	14
2.3.2 Insuficiencia suprarrenal.....	14
2.3.3 Insuficiencia tiroidea.....	15
2.3.4 Hiponatremia por diarrea y emesis.....	16
3. Materiales y Métodos.....	17
3.1 Diseño del estudio	17
3.2 Población.....	17
3.2.1 Criterios de inclusión	17
3.2.2 Criterios de exclusión	17
3.2.3 Definición de caso.....	18
3.2.4 Definición de controles.....	18

3.3 Cálculo de la muestra.....	18
3.4 Hipótesis alterna.....	19
3.5 Hipótesis nula.....	19
3.6 Recolección de la muestra	20
3.7 Análisis de los datos.....	20
3.8 Selección de la muestra.....	21
4. Variables	22
5. Consideraciones éticas y tratamiento de datos personales.....	31
6. Evaluación crítica del diseño	32
6.1 Sesgo de información.....	32
6.2 Sesgo de confusión	32
6.3 Conflictos de interés	32
7. Resultados esperados	33
8. Presupuesto	34
9. Cronograma de actividades.....	35
10. Resultados	36
11. Discusión.....	43
12. Conclusiones	53
Referencias Bibliográficas	54

Lista de Figuras

	Pág.
Figura 1. Flujograma de selección de pacientes	21
Figura 2. Cronograma de actividades.	35
Figura 3. Análisis de supervivencia en casos y controles	42

Lista de Tablas

	Pág.
Tabla 1. Tamaño de la muestra para estudios de casos y controles no pareados.....	19
Tabla 2. Variables objeto de análisis	22
Tabla 3. Presupuesto utilizado en la elaboración del proyecto	34
Tabla 4. Fechas y estado actual.....	35
Tabla 5. Variables sociodemográficas	36
Tabla 6. Prevalencia de hiponatremia e hipokalemia.	37
Tabla 7. Presentación clínica.	38
Tabla 8. Paraclínicos.....	40
Tabla 9. Paraclínicos.....	41
Tabla 10. Niveles de sodio respecto a casos y controles.	42

Resumen

Título: Asociación entre los niveles séricos de sodio y desenlaces clínicos en pacientes hospitalizados con infección por el Virus de la Inmunodeficiencia Humana (VIH) en el Hospital Universitario de Santander (HUS)^{1*}

Autor: Juan Ramón Antonio Isaza Angarita^{2**}

Palabras clave: hiponatremia, Síndrome de Inmunodeficiencia Adquirida, VIH, mortalidad.

Descripción

Introducción: la hiponatremia es el trastorno hidroelectrolítico más común en pacientes con virus de la inmunodeficiencia humana o síndrome de inmunodeficiencia adquirida. Estudios han sugerido desenlaces clínicos asociados, sin embargo, no existen datos sobre este fenómeno en nuestro medio. **Objetivo:** determinar la asociación entre hiponatremia y mortalidad en esta población. **Materiales y métodos:** estudio observacional, analítico retrospectivo, de casos y controles, realizado en un hospital universitario en Colombia. Se incluyeron pacientes del servicio de Medicina Interna, con diagnóstico reciente o de novo de infección por VIH, hospitalizados por enfermedades definitivas de sida, del 2013 al 2017. Se excluyeron los pacientes con comorbilidades descompensadas (insuficiencia cardíaca, cirrosis hepática, enfermedad tiroidea), muerte u hospitalización no relacionada al sida. Se definió una muestra de 120 de acuerdo con el estudio de Lijun Xu. Casos: pacientes fallecidos a causa de enfermedad definitiva de sida, controles: pacientes vivos al alta hospitalaria. Se realizó un análisis de correlación entre hiponatremia y mortalidad. **Resultados:** del total de 120 pacientes el 60% fueron hombres, con una media de edad de 40 años. La mayoría debutó con síndrome constitucional, y el oportunismo más frecuente fue la candidiasis orofaríngea. La proporción de hiponatremia fue del 75% en el grupo de casos y del 30% en el grupo control: OR de 7 (IC 95% (2,9 – 16,5) ($p < 0,05$)). **Conclusión:** se encontró una asociación entre mortalidad e hiponatremia en pacientes hospitalizados con enfermedades definitivas de sida.

^{1*} Proyecto de Grado

^{2**} Facultad de Salud Escuela de Medicina Especialización en Medicina Interna Director: Claudia Lucía Figueroa MSc Epidemiología Codirector: Claudia Sanabria Peña MSc en VIH – Programa ESTHER

Abstract

Title: Association between serum sodium levels and clinical outcomes in hospitalized patients with Human Immunodeficiency Virus (HIV) infection at the University Hospital of Santander (HUS) ^{3*}

Author: Juan Ramón Antonio Isaza Angarita ^{4**}

Keywords: hyponatremia, Acquired Immunodeficiency Syndrome, HIV, mortality.

Description

Introduction: hyponatremia is the most common hydroelectrolytic disorder in patients with human immunodeficiency virus or acquired immunodeficiency syndrome. Studies have suggested associated clinical outcomes, however, there are no data on this phenomenon in our environment. **Objective:** to determine the association between hyponatremia and mortality in this population. **Materials and methods:** observational, analytical, retrospective, case-and-control study, conducted in a university hospital in Colombia. We included patients from the Internal Medicine service, with a recent or de novo diagnosis of HIV infection, hospitalized for AIDS-defining diseases, from 2013 to 2017. Patients with decompensated comorbidities (heart failure, cirrhosis and thyroid disease), death or non-AIDS related hospitalization were excluded. A sample of 120 was defined according to Lijun Xu's study. Cases: patients who died due to AIDS-defining disease, controls: living patients discharged from hospital. A correlation analysis between hyponatremia and mortality was performed. **Results:** of the total of 120 patients, 60% were men, with a mean age of 40 years. Most debuted with constitutional syndrome, and the most frequent opportunism was oropharyngeal candidiasis. The proportion of hyponatremia was 75% in the case group and 30% in the control group: OR of 7 (95% CI (2.9 – 16.5) (p <0.05). **Conclusion:** an association between mortality and hyponatremia was found in hospitalized patients with AIDS-defining diseases.

^{3*} Project of grade

^{4**} Facultad de Salud Escuela de Medicina Especialización en Medicina Interna Director: Claudia Lucía Figueroa MSc Epidemiología Codirector: Claudia Sanabria Peña MSc en VIH – Programa ESTHER

Introducción

La hiponatremia es uno de los trastornos electrolíticos más frecuentes en pacientes con infección por Virus de la Inmunodeficiencia Humana (VIH) hospitalizados, su prevalencia aproximada es del 38% (Xu, Ye, Huang, Yang, & Zhu, 2014). Este valor varía en relación a la edad, comorbilidades asociadas (falla cardíaca, falla hepática, falla renal) y fármacos utilizados (Liamis, Milionis, & Elisaf, 2011).

La retención de agua o pérdida de solutos efectivos son los pilares de la fisiopatología de este trastorno, y la mayoría de las etiologías confluyen en una Secreción Inadecuada de la Hormona Antidiurética (SIADH), que actúa incrementando la reabsorción de agua a nivel de los conductos colectores renales, promoviendo la vasoconstricción, reduciendo la resistencia arterial cerebral e incrementando la presión microvascular (Shu, y otros, 2018).

En los pacientes con infección por VIH, la hiponatremia se relaciona a la existencia de infecciones oportunistas y afectaciones orgánicas directas que hacen parte de la patogenia de esta infección (insuficiencia suprarrenal, hipopituitarismo, trastornos renales y tiroideos) (Xu, Ye, Huang, Yang, & Zhu, 2014). Todos estos mecanismos se explican esencialmente por el SIADH (Królicka, Kruckowzka, Krajewska, & Kusztal, 5320-5336).

Las infecciones oportunistas en sistema nervioso central inducen una liberación excesiva de Hormona Antidiurética (ADH), ya sea, por medio del síndrome de SIADH o por el cerebro perdedor de sal. En las infecciones del tracto respiratorio, también se ha demostrado un aumento de la ADH, pero su mecanismo subyacente es incierto, se ha teorizado que se debe a una disminución del retorno venoso pulmonar que activa los receptores de volumen y

consecuentemente aumentan la secreción de ADH. También se ha demostrado que la hipoxemia e hipercapnia, pueden estimular la liberación no osmótica de esta hormona (Shu, y otros, 2018).

Por otro lado, el compromiso orgánico por el virus, compromete las glándulas, suponiendo deficiencias en cortisol, aldosterona y andrógenos, que contribuyen a la aparición de hiponatremia mediante la pérdida de sodio e hipovolemia. También afecta las glándulas tiroideas, ocasionado anomalías sutiles que pueden llevar a disfunción y a su vez a hiponatremia (Shu, y otros, 2018).

Finalmente, la pérdida de solutos secundarios a diarrea y vómito, presentes frecuentemente en esta población, por las infecciones oportunistas, contribuye al agotamiento del volumen circulante efectivo y termina estimulando la secreción de ADH (Shu, y otros, 2018).

Los resultados de estudios analíticos retrospectivos que midieron la supervivencia a largo plazo de pacientes con infección por VIH e hiponatremia han informado una asociación con resultados desfavorables como la mortalidad. Un estudio de cohorte realizado por Lijun Xu y cols., (Xu, Ye, Huang, Yang, & Zhu, 2014), incluyeron pacientes con infección por VIH que estaban, por primera vez, tomando terapia antirretroviral y mostró que una concentración baja de sodio en suero se correlaciona fuertemente con la progresión al Síndrome de Inmunodeficiencia Humana (SIDA). Braconnier y cols., (Braconnier, Delforge, Garjay, Wissing, & De With, 2017), realizaron un estudio similar con una muestra más grande que tenía un diagnóstico de VIH por primera vez, y concluyeron que la hiponatremia es un marcador de gravedad en pacientes VIH positivos.

En Latinoamérica, los datos sobre este tema, aún son limitados. En Chile, un estudio de casos y controles, que incluyó a 452 pacientes hospitalizados, concluyó que los niveles bajos de sodio al momento del ingreso al servicio de urgencias se asocian con una mayor mortalidad intrahospitalaria (Vega, y otros, 2011). En 2012, se publicaron los resultados de una cohorte

retrospectiva de pacientes de un centro terciario en Fortaleza Brasil; su objetivo fue determinar las implicaciones pronósticas de la hiponatremia en pacientes con encefalitis por toxoplasma. Se incluyeron 92 pacientes y se determinó que efectivamente la hiponatremia al ingreso se asoció con este mismo desenlace (Liborio, 2012). En Colombia, un estudio de prevalencia realizado en Neiva, Tolima, mostró que la hiponatremia es la principal alteración hidroelectrolítica en pacientes con infección por VIH, pero no fue posible establecer ningún tipo de asociación (Osorio, y otros, 2018).

Por no contar con suficientes datos en nuestro medio se propone como objetivo realizar un estudio que permita determinar la asociación entre hiponatremia y mortalidad en los pacientes con VIH/SIDA hospitalizados.

1. Objetivos

1.1 Objetivo General

Determinar la asociación entre hiponatremia al ingreso hospitalario y desenlaces clínicos de importancia en pacientes hospitalizados con infección por VIH en el Hospital Universitario de Santander (HUS)

1.2 Objetivos Específicos

- Describir la prevalencia de hiponatremia en la muestra de pacientes hospitalizados VIH positivos incluidos en el estudio.
- Caracterizar el perfil clínico de los pacientes hospitalizados VIH positivos.
- Describir paraclínicos de importancia en pacientes VIH hospitalizados.
- Establecer la asociación entre hiponatremia y mortalidad intrahospitalaria.
- Establecer la asociación entre hiponatremia y estancia hospitalaria.

2. Marco Teórico

2.1 Hiponatremia en VIH/SIDA

La hiponatremia en los pacientes con VIH/SIDA es el trastorno hidroelectrolítico más frecuentemente observado (Shu, y otros, 2018). En 1993 se realizaron los primeros reportes que asociaban las principales entidades marcadoras de SIDA con la deficiencia de sodio sérico. Desde entonces se han realizado diversos estudios que sugieren una asociación entre hiponatremia severa y aumento de la morbilidad y mortalidad en este grupo de pacientes (Shu, y otros, 2018).

La hiponatremia se define como los niveles séricos de sodio inferiores a 135 mEq/L y por lo general sus principales síntomas son polidipsia, calambres musculares, cefalea, deterioro del estado de conciencia, incluso llegando al estado de coma y en algunas ocasiones estados epilépticos. Sin embargo, la mayoría de los pacientes son asintomáticos y la probabilidad de aparición de síntomas es directamente proporcional a la tasa de disminución del sodio a nivel sérico. Los síntomas neurológicos se presentan con mayor frecuencia ante niveles muy bajos (generalmente <115 mEq / L), ya que se presenta un cambio de fluido osmótico con aparición de edema cerebral (Shu, y otros, 2018).

2.2 Fisiopatología de la hiponatremia

La verdadera hiponatremia ocurre cuando los mecanismos de dilución de la orina son afectados. Estos mecanismos son básicamente:

- Disminución de la tasa de filtración glomerular.
- Aumento de la reabsorción de sodio y agua en el túbulo proximal.
- Defectos en el transporte de cloruro de sodio.
- Estimulación continua de secreción de la hormona Vasopresina por mecanismos no osmóticos.

Las causas de hiponatremia a nivel fisiopatológico se producen por uno de los siguientes mecanismos: disminución de la concentración sérica de sodio por aumento en la retención de agua, que se caracteriza por un exceso relativo o absoluto de ADH, que se debe principalmente al SIADH. El otro mecanismo consiste en la pérdida de solutos efectivos, principalmente de origen gastrointestinal. Este último mecanismo trae consigo el agotamiento del volumen circulante efectivo y termina estimulando la secreción de ADH, por lo que ambos mecanismos de hiponatremia se relacionan entre sí (Liamis, Milionis, & Elisaf, 2011).

2.3 Causas de hiponatremia en paciente con VIH/SIDA.

Se han realizado estudios, principalmente observacionales, que han mostrado como la hiponatremia sucede en el contexto clínico de múltiples entidades como: infecciones oportunistas a nivel pulmonar (Zilberberg, y otros, 2008) y del sistema a nervioso central (Palmer, 2003), pérdidas gastrointestinales de sodio (Uno, y otros, 2007), insuficiencia suprarrenal e hipopituitarismo (Berggren & Batuman, 2005), trastornos renales e insuficiencia tiroidea (Tapper, Rotterdam, Lerner, & al., 1984). En lo que respecta infecciones pulmonares y enfermedades del sistema nervioso central, la hiponatremia puede deberse a un SIADH (Zilberberg, y otros, 2008).

2.3.1 Hiponatremia por infecciones oportunistas

Muchas infecciones oportunistas pueden causar disminución en los niveles séricos de sodio (candidiasis oral, meningitis criptocócica, neumonía por *Pneumocystis jirovecii*, tuberculosis pulmonar y toxoplasmosis cerebral). Sin embargo, las infecciones del tracto respiratorio y del sistema nervioso central aumentan de forma más marcada la liberación de ADH, que conduce a la presencia de SIADH y síndrome de cerebro perdedor de sal.

En los pacientes con hiponatremia, el diagnóstico de SIADH se basa en el aumento de la concentración de sodio en la orina, osmolaridad baja en suero y un volumen intravascular normal o ligeramente elevado, en ausencia de problemas renales, suprarrenales o de tiroides (Shu, y otros, 2018).

2.3.2 Insuficiencia suprarrenal.

En general las glándulas endocrinas son afectadas por el VIH, principalmente la glándula suprarrenal (Tapper, Rotterdam, Lerner, & al., 1984). Un estudio realizado en especímenes de autopsia de pacientes con infección por VIH, estableció la presencia de necrosis, fibrosis, hemorragia y neoplasias, con presencia de infiltrados inflamatorios en el 99.2% de los casos, de predominio mononuclear y afectación medular (Rodrigues, Reis, Teixeira, & et al., 2002). Las principales alteraciones que se producen secundarias al daño de la glándula suprarrenal incluyen deficiencia de cortisol, aldosterona y andrógenos, siendo las dos primeras las principales causantes de hiponatremia (Królicka, Kruckowzka, Krajewska, & Kusztal, 5320-5336).

La deficiencia de cortisol condiciona la falta de contra regulación a nivel de la hipófisis para la secreción de vasopresina, lo que conlleva al aumento de esta hormona (Tang, Kaptein, Feinstein, & Massry, 1993). De forma asociada también se presenta resistencia al cortisol endógeno, que contribuye a este mecanismo fisiopatológico. Existen tres mecanismos principales de resistencia: regulación a la baja del receptor inducido por ligando (agonista), expresión de la isoforma beta del receptor de glucocorticoides que no une ligando y por tanto no activa la transcripción génica. Por último, se ha demostrado que el factor de transcripción NF-kappa B, es capaz de inhibir la activación del receptor (Schaaf & Cidlowski, 2002). De esta forma se han dilucidado los mecanismos de alteración en el metabolismo del sodio, que podrían estar asociados directamente al aumento en la mortalidad en este tipo de pacientes.

2.3.3 Insuficiencia tiroidea.

Aproximadamente el 35% de los individuos infectados por el VIH presentan anomalías en las pruebas de función tiroidea y del 1 al 2% experimentan una enfermedad tiroidea manifiesta (Tang, Kaptein, Feinstein, & Massry, 1993).

La alteración de la glándula tiroides se debe tanto efectos directos del VIH como a efectos sistémicos y específicos de algunas infecciones oportunistas. Se han reportado en la literatura afectación por *Coccidioides* (Jinno, Chang, & Jacobs, 2012) *Pneumocystis jirovecii* (Zavascki, Maia, & Goldani, 2007) tuberculosis y *Cryptococcus* (Kiertiburanakul, Sungkanuparph, Malathum, & et al., 2003).

2.3.4 Hiponatremia por diarrea y emesis.

La diarrea que se presenta en este grupo de pacientes se debe principalmente la infección por gérmenes oportunistas y es principalmente del tipo secretora, en la cual el intestino tiene un deterioro marcado en la absorción de electrolitos (Schiller, 1999). La enteropatía es una condición que se presenta desde la fase aguda de la infección y persiste durante los estadios avanzados. Se caracteriza por una persistente inflamación gastrointestinal, mal absorción de vitamina B12, de ácidos biliares e incremento de la permeabilidad intestinal (Sharpstone, Neild, Crane, & et al., 1999).

3. Materiales y Métodos

3.1 Diseño del estudio

Se realizó un estudio observacional, analítico, retrospectivo, de casos y controles.

3.2 Población

Constituida por aquellos pacientes con diagnóstico previo o *de novo* de infección por VIH, hospitalizados en el HUS entre los años 2013 y 2017.

3.2.1 Criterios de inclusión

Pacientes con prueba confirmatoria positiva para infección por VIH, como antecedente o diagnóstico *de novo*, cuyos motivos de consulta y hospitalización estén relacionados con entidades marcadores de SIDA.

3.2.2 Criterios de exclusión

Pacientes con motivo de consulta y hospitalización por patologías no asociadas a VIH, diagnóstico de cirrosis hepática, insuficiencia cardíaca congestiva y/o enfermedad tiroidea

descompensadas, pacientes con muerte no asociada a VIH/SIDA, hiperproteinemia ≥ 9 g/dL, o hipercolesterolemia ≥ 700 mg/dL, pacientes no hospitalizados (valorados en consulta externa o que permanecieron en observación de urgencias por menos de 12 horas), pacientes que fueron remitidos a otras instituciones o que solicitaron egreso voluntario.

3.2.3 Definición de caso.

Pacientes que fallecieron durante la hospitalización a causa de una enfermedad definitiva de SIDA.

3.2.4 Definición de controles.

Pacientes vivos al egreso hospitalario.

3.3 Cálculo de la muestra.

Para el cálculo de la muestra se tomó como referencia el estudio realizado por Lijun Xu y cols., en el que se determinó la correlación entre los niveles de sodio con la progresión y el pronóstico de pacientes con VIH/SIDA. Este estudio concluyó que los niveles de sodio se correlacionan con la severidad de la enfermedad, obteniendo un *Hazard Ratio* (HR) en el modelo multivariado de 3.5 (IC 95% 1.9–6.5 – $p < 0.001$) para la hiponatremia moderada/severa. (Ver Tabla 1).

Tabla 1.*Tamaño de la muestra para estudios de casos y controles no pareados*

Nivel de confianza para dos lados	95
Poder estadístico	80
Razón de controles por caso	2
Proporción hipotética de controles con exposición	50
Proporción hipotética de casos con exposición	77.78
Odds ratios menos extremas a ser detectadas	3.50

	Kelsey	Fleiss	Fleiss con CC
Casos	37	35	41
Controles	74	70	81
Muestra	111	105	122

Nota. Tomado de: Xu L, Ye H, Huang F, Yang Z, Zhu B, (2014) Moderate/Severe Hyponatremia Increases the Risk of Death among Hospitalized Chinese Human Immunodeficiency Virus/Acquired Immunodeficiency Syndrome Patients. *PLoS ONE*. 9(10):e111077

3.4 Hipótesis alterna

Los bajos niveles de sodio sérico al ingreso de la hospitalización, se asocian con aumento de la mortalidad intrahospitalaria en pacientes hospitalizados con VIH/SIDA

3.5 Hipótesis nula

Los bajos niveles de sodio sérico al ingreso de la hospitalización, no se asocian con aumento de la mortalidad intrahospitalaria en pacientes hospitalizados con VIH/SIDA.

3.6 Recolección de la muestra

Los datos se recolectaron directamente de las historias clínicas digitalizadas en el sistema Dinámica gerencial del Hospital Universitario de Santander, mediante una base de datos suministrada por el Departamento de Informática que filtró los pacientes hospitalizados entre el 2013 y el 2018 con diagnósticos registrados de B24X: Enfermedad por Virus de la Inmunodeficiencia Humana (VIH) sin ninguna otra especificación, B589: Toxoplasmosis no especificada, B582: Meningoencefalitis debida a toxoplasma. Una vez obtenida la autorización del comité de ética institucional. El evaluador realizó una primera revisión general de los criterios de inclusión y exclusión, dejando un grupo de historias elegibles a las que se realizó una segunda revisión sistemática para definir inclusión en el estudio.

3.7 Análisis de los datos

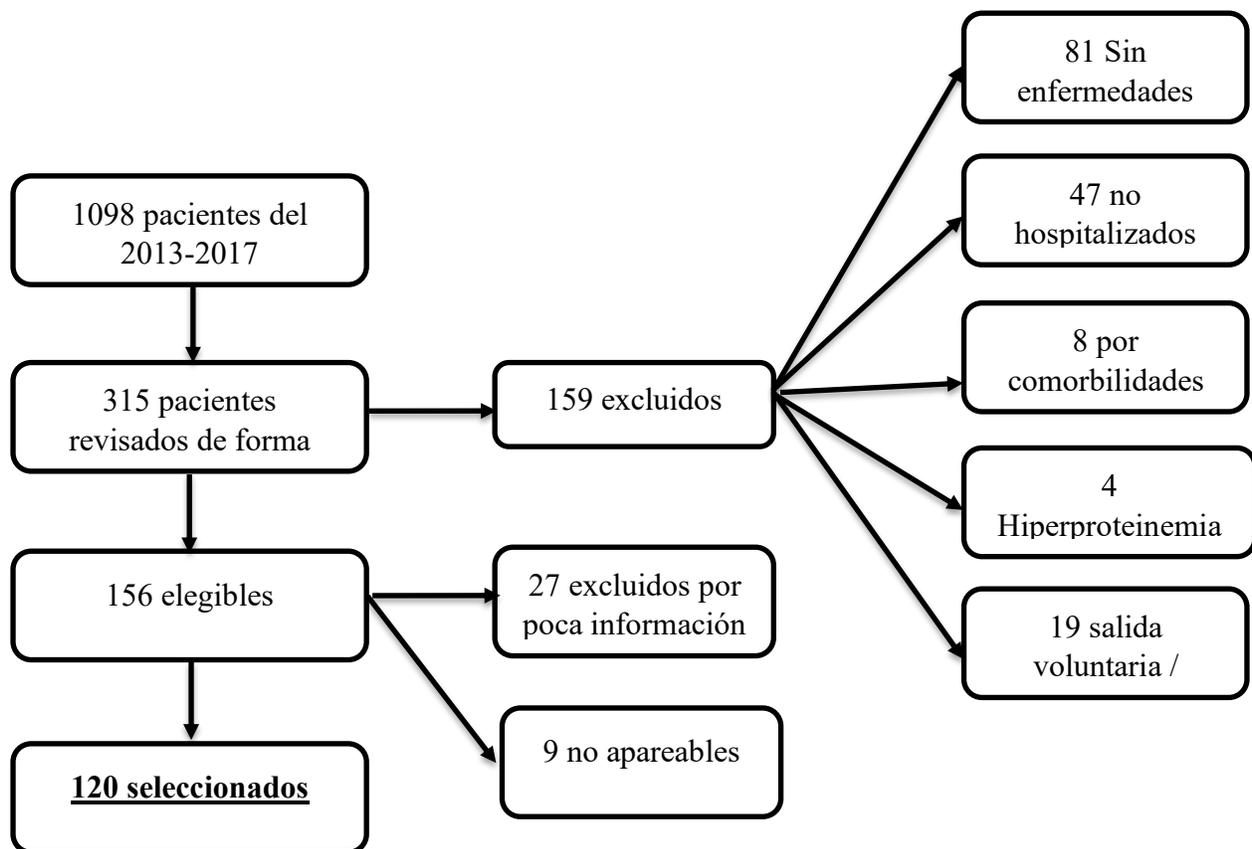
Inicialmente los datos fueron codificados en Excel ocultando la identidad de los pacientes y posteriormente se exportó la información a STATA 14.0 con el fin de realizar un análisis de las variables evaluadas. Las variables cualitativas fueron expresadas en términos de frecuencias y porcentajes, mientras que las variables cuantitativas a través de media y desviación estándar o mediana y rango intercuartílico. Para establecer la asociación entre los desenlaces clínicos y la hiponatremia se realizó un análisis univariado y bivariado, con su respectivo intervalo de confianza del 95%. Se consideró un nivel de significancia $\alpha=0.05$, para determinar la asociación con

mortalidad intrahospitalaria. Respecto a la estancia hospitalaria, en cada uno de los grupos se realizó una curva de Kaplan-Meier y se aplicó el test de Mann Whitney

3.8 Selección de la muestra

Figura 1.

Flujograma de selección de pacientes



4. Variables

Las variables objeto de análisis se seleccionaron con relación a su relevancia clínica, estadística y epidemiológica. (Ver Tabla 2).

Tabla 2.

Variables objeto de análisis

Función de la Variable	Nombre de la Variable	Definición operacional	Tipo de Variable
Variables independientes sociodemográficas	Edad	En años cumplidos	Cuantitativa discreta
	Sexo	Hombre/Mujer	Cualitativa dicotómica Mujer (0) Hombre (1)
	Escolaridad	Ultimo nivel aprobado	Cualitativa ordinal Ninguna (0), primaria (1) secundaria (2) Tecnología (3) Profesional (4).
	Tiempo del diagnostico	Momento en que se confirma el diagnostico	Cualitativa dicotómica Antecedente (1) de Novo (0)
	Lugar de residencia	Sitio en el que vive en el momento del diagnostico	Cualitativa dicotómica Urbano (1) Rural (0)
	Ocupación	Actividad o desempeño laboral que ejerce	Cualitativa nominal Hogar (0), empleado (1), Independiente (2), desempleado (3), Pensionado (4)
	Estado Civil	Tipo de vínculo con la pareja sentimental	Cualitativa nominal Soltero (0), casado (1), unión libre (2), separado (3), viudo (4)
Uso o Adherencia a terapia TAR	Adherencia al tratamiento.	Cualitativa nominal Nunca (0) Adecuada (1) Inadecuada (2) Desconocida (3)	

Función de la Variable	Nombre de la Variable	Definición operacional	Tipo de Variable	
Variables independientes: presentación clínica predominante	Estancia Hospitalaria	Días de hospitalización	Cuantitativa discreta	
	Fiebre	Temperatura corporal medida de 38 °C o más, caliente al tacto o antecedente de fiebre (Centers for Disease Control and Prevention, 2017).	Cualitativa nominal	no
	Síntomas y signos respiratorios	Tos, disnea, producción de esputo, sibilancias (AIDS, s.f.).	Cualitativa nominal	no
	Síntomas y signos neurológicos	Alteración del estado de conciencia, cefalea, déficit focal, convulsiones, cambios en la personalidad, alteración de la memoria. (Krel, 2018)	Cualitativa nominal	no
	Síndrome constitucional	Pérdida involuntaria de peso del 5% en 3 meses, astenia, anorexia (Suárez-Ortega, y otros, 2013).	Cualitativa nominal	no
	Síntomas y signos gastrointestinales	Emesis, diarrea, dolor abdominal, hepatomegalia, esplenomegalia, ascitis, hematemesis, melanemesis y disfagia (Serlin & Dieterich, 2008).	Cualitativa nominal	no
Síntomas y signos urinarios	Disuria, piuria, hematuria, frecuencia urinaria, dolor suprapúbico (Hooton & Gupta, s.f.).	Cualitativa nominal	No (0) si (1)	

Función de la Variable	Nombre de la Variable	Definición operacional	Tipo de Variable
	Signos cutáneos	Lesiones papulares y nodulares (molusco contagioso, forúnculo, carbunco, angiomatosis bacilar, verruca vulgaris, prurigo nodularis, sarcoma de Kaposi), lesiones en placa (celulitis, intertrigo, leucoplasia oral vellosa, dermatitis seborreica, psoriasis), lesiones vesiculares (impétigo bulloso, foliculitis, herpes simple, herpes zoster), exantema generalizado (Altman, Vanness, & Westergaard, 2015).	Cualitativa nominal No (0) si (1)
Variables independientes: perfil de laboratorio (Hospital Universitario de Santander, s.f.).	Niveles séricos de sodio (mmol/L)	Normal: 135 -145 Hiponatremia leve: 135 -125 Hiponatremia moderada: 125 - 115 Hiponatremia severa: < 115	Cualitativa ordinal Normal (0) Hiponatremia leve (1) Hiponatremia moderada (2) Hiponatremia severa (3)
	Recuento de Linfocitos CD 4 (cells/ μ L)	Conteo de CD4	Cuantitativa discreta
	Carga viral	RNA Ig/mL	Cuantitativa discreta
	Recuento de Leucocitos (cells \times 103/ μ L)	Conteo de leucocitos Rango de normalidad: 5 -10	Cuantitativa discreta
	Niveles de hemoglobina (g/dL)	Normal: > 13 A. Leve: >10 <13 A. Moderada: <10 >7 A. Severa: < 7	Cualitativa ordinal Normal (0), A. Leve (1), A. Moderada (2) A. Severa (3)

Función de la Variable	Nombre de la Variable	Definición operacional	Tipo de Variable
	Recuento de plaquetas ($\times 10^3/\mu\text{L}$)	Conteo de plaquetas Rango de normalidad: 150-450	Cuantitativa discreta
	Niveles de Bilirrubina Total (mg/dl)	Rango de normalidad: 0,1 a 1,2	Cualitativa dicotómica Normal (0) elevada (1)
	Niveles de Bilirrubina directa (mg/dl)	Rango de normalidad: 0 a 0,3	Cualitativa dicotómica Normal (0) elevada (1)
	Niveles séricos de Potasio (mmol/L)	Normal: 3.5 - 5.5 H. Leve: 3.0 - 3.5 H. Moderada: 2.5 - 3.0 H. Severa: < 2.5	Cualitativa ordinal Normal: (0) H. Leve: (1) H. Moderada: (2) H. Severa: (3)
	Aspartato Aminotransferas a (U/L)	Normal: < 35 Elevado: > 35	Cualitativa dicotómica Normal: (0) Elevado: (1)
	Alanina Aminotransferas a (U/L)	Normal < 65 Elevado > 65	Cualitativa dicotómica Normal: (0) Elevado: (1)
	Fosfatasa Alcalina (U/L)	Normal: < 136 Elevado: > 136	Cualitativa dicotómica Normal: (0) Elevado: (1)
	Creatinina (mg/dL)	Valor absoluto de creatinina Rango de normalidad: 0,51-0,95	Cuantitativa continua
	Albúmina (g/L)	Valor absoluto de albúmina Rango de normalidad: 3,97 - 4,94	Cuantitativa continua
	Isosporiasis intestinal crónica	Detección de ooquistes en las heces por tinción ácido resistente o técnicas de fluorescencia específicas, PCR para ADN de cystoisospora	Cualitativa Dicotómica No (0) Si (1)

Función de la Variable	Nombre de la Variable	Definición operacional	Tipo de Variable
		(Centers for Disease Control, 2014)	
	Histoplasmosis diseminada o extrapulmonar	Demostración microscópica o aislamiento de histoplasma de sitios extrapulmonares. Histopatología, cultivos, detección de antígenos, pruebas de anticuerpos específicos de histoplasma (Centers for Disease Control, 2014).	Cualitativa Dicotómica No (0) Si (1)
	Síndrome de emaciación atribuido a SIDA	Pérdida involuntaria de más de 10% del peso corporal (masa muscular) y por lo menos 30 días de diarrea o debilidad y fiebre, en ausencia de una causa definida diferente a la infección por VIH (Centers for Disease Control, 2014).	Cualitativa Dicotómica No (0) Si (1)
	Complejo Mycobacterium avium o Mycobacterium kansasii diseminado o extrapulmonar	Aislamiento del organismo en cultivo de sangre, ganglios linfáticos, médula ósea (Centers for Disease Control, 2014).	Cualitativa Dicotómica No (0) Si (1)
	Mycobacterium tuberculosis	Frotis de BAAR y cultivo de micobacterias, detección molecular, tejido de biopsia	Cualitativa Dicotómica No (0) Si (1)

Función de la Variable	Nombre de la Variable	Definición operacional	Tipo de Variable
	Linfoma cerebral	(Centers for Disease Control, 2014). RMN contrastada: lesiones periventriculares, frontales, parietales, temporales y occipitales; masa iso-intensa – hiperintensa, solitaria no hemorrágica en sustancia blanca profunda adyacente a superficie ventricular, bordes circunscritos, edema tumoral. LCR: células linfoides malignas, Biopsia (Centers for Disease Control, 2014).	Cualitativa No (0) Si (1) Sospecha clínica (2)
Variables independientes: infecciones oportunistas	Neumonía por <i>Pneumocystis carinii</i>	Demostración histológica o en citología del organismo en el tejido del <i>Pneumocystis carinii</i> en el tejido (lavado broncoalveolar, muestras de esputo, PCR etc) y/o Manifestaciones clínicas, fiebre tos seca y disnea de origen agudo, con o sin una radiografía con infiltrados intersticiales difusos bilaterales. Además con respuesta a la prueba terapéutica	Cualitativa Dicotómica No (0) Si (1)

Función de la Variable	Nombre de la Variable	Definición operacional	Tipo de Variable
		con TMP sulfa y esteroides (Centers for Disease Control, 2014).	
	Toxoplasmosis Cerebral	Ac IgG positivos para toxoplasma. identificación de una o más lesiones en tac o RNM y detección del organismo en una muestra clínica. En estudios de imágenes las lesiones frecuentes son: anillo con doble realce principalmente en ganglios basales. el diagnostico empírico por mejoría clínica y radiográfica (Centers for Disease Control, 2014).	Cualitativa Dicotómica No (0) Si (1)
	Criptococosis Menígea	Identificación del criptococo en líquido cefalorraquídeo en cultivo y/o antígeno (Centers for Disease Control, 2014).	Cualitativa Dicotómica No (0) Si (1)
	Sarcoma de Kaposi	Confirmación histología de Sarcoma de Kaposi (Centers for Disease Control, 2014)	Cualitativa Dicotómica No (0) Si (1)
	Hepatitis B	ADN viral PCR, pruebas serológicas (Esteban, s.f.)	Cualitativa Dicotómica No (0) Si (1)
	Hepatitis C	ARN viral, pruebas serológicas (Chopra & Arora, s.f.)	Cualitativa Dicotómica No (0) Si (1)

Función de la Variable	Nombre de la Variable	Definición operacional	Tipo de Variable
	Candidiasis esofágica	Endoscopia: lesiones blanquecinas en placa, presencia de levaduras e hifas que invaden células de la mucosa, cultivo positivo para cándida (Centers for Disease Control, 2014).	Cualitativa Dicotómica No (0) Si (1)
	Leucoencefalopatía multifocal progresiva	Neuroimagen sugestiva: focos de desmielinización unilateral o bilateral discretos que no se ajustan a territorios cerebrovascular, sin efecto de masa ni realce de contraste. Lesiones en sustancia blanca subcortical de lóbulos parietooccipital o frontal, cuerpo calloso, tronco encefálico, cerebelo. LCR: PCR JVC. Biopsia de cerebro: oligodendrocitos infectados por JVC, gliosis reactiva con astrocitos agrandados, macrófagos con mielina y restos celulares (Centers for Disease Control, 2014)	Cualitativa Dicotómica No (0) Si (1)
	Citomegalovirus	PCR ADN viral, serología, biopsia (Centers for Disease Control, 2014)	Cualitativa Dicotómica No (0) Si (1)

Función de la Variable	Nombre de la Variable	Definición operacional	Tipo de Variable
	Infección bacteriana	Aislamiento bacteriano en cultivos realizados en fluidos corporales y presencia de síntomas (Centers for Disease Control, 2014)	Cualitativa Dicotómica No (0) Si (1)
	Aspergilosis pulmonar	Cultivo positivo de <i>Aspergillus</i> spp, biopsia percutánea o quirúrgica. Cavitaria crónica (cavidad grande o dos o más cavidades, síntomas por al menos 3 meses, serología IgG positiva, con o sin cultivo) (Centers for Disease Control , 2018).	Cualitativa Dicotómica No (0) Si (1)
	Meningoencefalitis por VIH	RMN: múltiples señales hiperintensas en imágenes ponderadas en T2 localizadas en sustancia blanca subcortical. Biopsia compatible (Centers for Disease Control, 2014).	Cualitativa Dicotómica No (0) Si (1)

5. Consideraciones éticas y tratamiento de datos personales.

El proyecto cumple con las normas establecidas en la resolución 008430 de 1993 del Ministerio de Salud de Colombia, bajo la categoría sin riesgo según la clasificación presentada en el Artículo 11, capítulo 1, Título II de esta resolución. No se solicitaron los datos de identificación del paciente (Nombre, apellidos o número de identificación). Se solicitó una base de datos con los diagnósticos codificados por el CIE 10, manteniendo de forma anónima a cada sujeto incluido en el estudio. Luego de la toma de datos, se registró la información en un instrumento digital (cuestionario), con doble base de datos. En la base de datos se codificaron cada uno de los participantes del 001 al 120, garantizando absoluta confidencialidad, privacidad y anonimato, según la ley 1581 del 2012, Decreto 1377 de 2013 e igualmente se protegieron los datos personales, dando el cumplimiento a la resolución de Rectoría de la UIS 1227 del 2013. La base de datos permaneció bajo custodia del investigador principal y los resultados preliminares publicados no incluyeron datos personales. Lo anterior se realizó acatando el compromiso de confidencialidad que se firmó dentro de la solicitud para el aval por parte del comité de ética. Los resultados fueron presentados periódicamente al Hospital Universitario de Santander y a la Universidad Industrial de Santander para análisis interno y determinación de refuerzos o implementación de medidas de intervención que controlen los factores de riesgo modificables en la atención oportuna de estos usuarios.

6. Evaluación crítica del diseño

6.1 Sesgo de información

Teniendo en cuenta que los datos se tomaron de forma retrospectiva, la posibilidad de ausencia de información se intentó controlar con la revisión exhaustiva de los datos registrados en el sistema.

6.2 Sesgo de confusión

Se pretendió su control mediante el cumplimiento de criterios de inclusión y exclusión, para así evitar potenciales variables confusas que pudieran afectar la estimación de asociación

6.3 Conflictos de interés

Se declara por parte del autor y los tutores del trabajo, que no existe ningún conflicto de interés en la elaboración del protocolo de investigación y ejecución del proyecto.

7. Resultados esperados

Definir si existe relación entre la hiponatremia, la mortalidad y la estancia hospitalaria.

Explorar otras variables que pudieran estar asociadas a estos dos desenlaces de importancia.

Caracterizar la demografía en la población estudiada.

8. Presupuesto

Tabla 3.

Presupuesto utilizado en la elaboración del proyecto

Ítem	Costo	Financiación
Talento humano	15.000.000	Universidad Industrial de Santander, Hospital Universitario de Santander e Investigador principal
Materiales	2.000.000	
Equipos	1.000.000	
Servicios	1.000.000	
Divulgación	600.000	
Total	19.600.000	

9. Cronograma de actividades

Figura 2.

Cronograma de actividades.

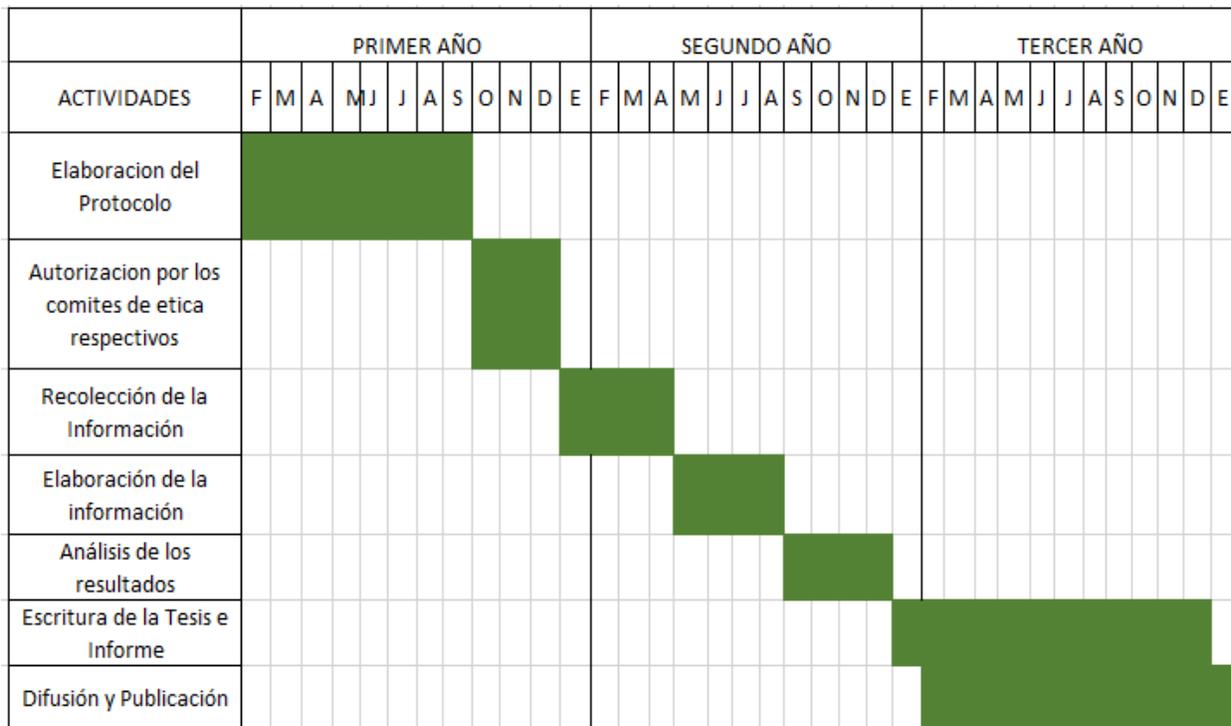


Tabla 4.

Fechas y estado actual.

Actividad	Fecha propuesta	Estado
Elaboración del protocolo de investigación	01/09/2019	Terminada
Autorización por los comité de ética respectivos	31/12/2019	Terminada
Recolección de información	30/04/2020	Terminada
Elaboración de la información	31/08/2020	Terminada
Análisis de resultados	31/12/2020	Terminada
Escritura de la tesis e informe	20/10/2021	Terminada
Difusión y publicación	25/01/2022	Adelantada

10. Resultados

Se recolectó una muestra de 120 pacientes, 48 (40%) mujeres y 72 (60%) hombres, con una edad promedio de $40 \pm 11,7$ años. La muestra se pareó según edad y sexo ($p = 1,0$). Respecto a otros datos sociodemográficos: el 45% tenían sólo primaria como grado de escolaridad, más del 90% eran residentes de zona urbana y casi el 50% estaban solteros, no hubo diferencias significativas con ninguna de estas variables entre ambos grupos. El 64% de los pacientes hospitalizados, ya tenían un diagnóstico previo de infección por VIH, con mayor proporción en el grupo de casos: 77,5% *versus* 57,5% en el grupo control ($p = 0,031$). (Ver Tabla 5).

Tabla 5.

Variables sociodemográficas

Variable	Total		Casos		Controles		P	
	FA	%	FA	%	FA	%		
Sexo*	Mujer	48	40,00	16	40,00	32	40,00	1,000
	Hombre	72	60,00	24	60,00	48	60,00	
	Ninguna	19	20,00	7	24,14	12	18,18	
Escolaridad	Primaria	43	45,26	12	41,38	31	46,97	0,946
	Secundaria	22	23,16	7	24,14	15	22,73	
	Tecnología	4	4,21	1	3,45	3	4,55	
	Profesional	2	2,11	1	3,45	1	1,52	
	Primaria Incompleta	5	5,26	1	3,45	4	6,06	
Lugar de residencia	Rural	10	8,47	3	7,50	7	8,97	0,785
	Urbano	108	91,53	37	92,50	71	91,03	
	Hogar	8	7,84	2	6,06	2	8,70	
Ocupación	Empleado	21	20,59	5	15,15	16	23,19	0,336
	Independiente	44	43,14	13	39,39	31	44,93	
	Desempleado	28	27,45	12	36,36	16	23,19	
	Pensionado	1	0,98	1	3,03	0	0	

Variable	Total		Casos		Controles		P	
	FA	%	FA	%	FA	%		
Estado civil	Soltero	46	48,42	15	53,57	31	46,27	0,438
	Casado	12	12,63	2	7,14	10	14,93	
	Unión Libre	25	26,32	9	32,14	16	23,88	
	Separado	7	7,37	2	7,14	5	7,46	
	Viudo	5	5,26	0	0	5	7,46	

Nota. FA: Frecuencia Absoluta, %: Porcentaje.

La prevalencia de hiponatremia en el total de la muestra fue del 45% (54/120); no se presentaron pacientes con niveles por encima del valor normal. En el grupo de casos, el 75% (30/40) presentaron niveles de sodio sérico < 135 mmol/L, mientras que en el grupo control solo un 30% (24/80) presentaron esta misma característica ($p = 0,001$). La hiponatremia leve fue la más frecuente en ambos grupos y solo en el grupo de casos se presentó hiponatremia en niveles de severidad 2,5% (1/40) (Ver Tabla 6).

Tabla 6.

Prevalencia de hiponatremia e hipokalemia.

Variable	Total		Casos		Controles		P	
	FA	%	FA	%	FA	%		
Sodio (mmol/L)	Normal	66	55,00	10	15,15	56	70,00	<0,001
	Hiponatremia Leve	46	38,33	26	65,00	20	25,00	
	Hiponatremia Moderada	7	5,83	3	7,50	4	5,00	
	Hiponatremia Severa	1	0,83	1	2,50	0	0	
Potasio (mmol/L)	Normal 3,5 - 5,5	87	73,11	24	60,00	63	79,75	0,029
	Hipokalemia leve 3,0 - 3,5	23	19,33	11	27,50	12	15,19	
	Hipokalemia moderada 2,5 - 3,0	7	5,88	5	12,50	2	2,53	

Variable	Total		Casos		Controles		P
	FA	%	FA	%	FA	%	
Hipokalemia severa <2,5	2	1,68	0	0,00	2	2,53	

Nota. FA: Frecuencia Absoluta, %: Porcentaje. Sodio (mmol/L): Normal: Normal: 135 -145, Hiponatremia leve: 135 -125, Hiponatremia moderada: 125 – 115, Hiponatremia severa: < 115

El grupo de pacientes estudiados se presentó con diversos síntomas que fueron agrupados según los sistemas afectados. Los síntomas generales o sistémicos fue la forma de presentación clínica más frecuente, con un 83% (100/120) para los síntomas constitucionales y la fiebre. El 58% (70/120) y el 38% (46/120) presentaron síntomas gastrointestinales y neurológicos respectivamente, mientras que los síntomas cutáneos y urinarios fueron los de menor presentación con un 5% (7/120) y un 12% (15/120) respectivamente. La mitad de la muestra presentaron síntomas respiratorios. Al realizar el análisis bivariado, no se encontraron diferencias entre ambos grupos, excepto para el síndrome constitucional 92,50% (37/40) para el grupo de casos *versus* 78,75% (63/80) para el grupo control ($p = 0,05$). (Ver Tabla 7).

Tabla 7.

Presentación clínica.

Variable		Total		Casos		Controles		P
		FA	%	FA	%	FA	%	
Uso o adherencia al tratamiento	Nunca	57	48,72	12	30,77	45	57,69	0,012
	Adecuada	20	17,09	11	28,21	9	11,54	
	Inadecuada	40	34,19	16	41,03	24	30,77	
Síndrome constitucional	No	20	16,67	3	7,50	17	21,25	0,057
	Si	100	83,33	37	92,50	63	78,75	
Fiebre	No	20	16,67	5	12,50	15	18,75	0,386
	Si	100	83,33	35	87,50	65	81,25	
Signos cutáneos	No	113	94,17	37	92,50	76	95,00	0,582

Variable		Total		Casos		Controles		P
		FA	%	FA	%	FA	%	
Síntomas y signos gastrointestinales	Si	7	5,83	3	7,50	4	5,00	0,793
	No	50	41,67	16	40,00	34	42,50	
Síntomas y signos neurológicos	Si	70	58,33	24	60,00	46	57,50	0,184
	No	74	61,67	28	70,00	46	57,50	
Síntomas y signos respiratorios	Si	46	38,33	12	30,00	34	42,50	0,156
	No	59	49,17	16	40,00	43	53,75	
Síntomas y signos urinarios	Si	61	50,83	24	60,00	37	46,25	0,877
	No	105	87,50	34	85,00	71	88,75	

Nota. FA: Frecuencia Absoluta, %: Porcentaje.

Se analizaron múltiples variables bioquímicas, incluyendo la función renal, perfil hepático, niveles de hemoglobina, leucocitos y otras variables metabólicas. La media de los niveles de creatinina y del recuento de leucocitos estuvieron dentro de límites normales y sin diferencias entre ambos grupos. Del total de la muestra, 102 pacientes tenían reporte de niveles de bilirrubina total, con un 9,8% (10/102) que presentaron niveles elevados, todos a expensas de la bilirrubina directa. De estos, siete pacientes se encontraban en el grupo de casos y tres pacientes en el grupo control ($p = 0,024$). Los niveles de enzimas hepáticas mostraron un comportamiento similar, observándose una elevación de ALT en el 27,03% y del 32,73% para AST. La mayor proporción de elevación en ambas enzimas se presentó en el grupo de casos, con una diferencia significativa: ALT ($p = 0,017$) y AST ($p = 0,017$). De los 120 pacientes, 87 tenían datos reportados sobre niveles de fosfatasa alcalina, de los cuales 51,72% (45/87) estaban elevados, con mayor proporción en el grupo de casos ($p = 0,133$). El 87,5% (15/120) presentó algún grado de anemia, con mayor porcentaje en el grupo de casos 95% *versus* el grupo control 83,75% ($p: 0,026$). La media de los niveles de albumina fue de 2,35 mg/dl \pm 0,76 mg/dl para el grupo de casos y 2,9 mg/dl \pm 0,7 mg/dl para el grupo control ($p < 0,05$). Respecto al estado inmunológico medido por el recuento de

linfocitos Cd4+, la media para ambos grupos estuvo < 200 células (p = 0,6), por ausencia de datos no fue posible analizar el estado virológico. (Ver Tabla 8 y 9).

Tabla 8.*Paraclínicos.*

Variable		Total		Casos		Controles		P
		FA	%	FA	%	FA	%	
Bilirrubina Total (mg/dL)	Normal 0,2-0,9	92	90,20	31	81,58	61	95,31	0,024
	Elevada > 0,9	10	9,80	7	18,42	7	4,69	
Bilirrubina directa (mg/dL)	Normal 0-0,3	92	90,20	31	81,58	61	95,31	0,024
	Elevado >0,3	10	9,80	7	18,42	3	4,69	
	Normal >13	15	12,50	2	5,00	13	16,25	
Hemoglobina (g/dL)	Anemia Moderada 10 y >7	35	29,17	7	17,50	28	35,00	0,026
	Anemia Severa <7	20	16,67	9	22,50	11	13,75	
	Normal < 65	50	41,67	22	55,00	28	35,00	
ALAT (U/L)	Normal < 65	81	72,97	26	66,67	55	76,39	0,017
	Elevado >65	30	27,03	13	33,33	17	23,61	
ASAT (U/L)	Normal <35	74	67,27	20	52,63	54	75,00	0,017
	Elevado >35	36	32,73	18	47,37	18	25,00	
Fosfatasa alcalina (U/L)	Normal <136	42	48,28	13	38,24	29	54,72	0,133
	Elevada >136	45	51,72	21	61,76	24	45	

Nota. FA: Frecuencia Absoluta, %: Porcentaje.

Tabla 9.*Paraclínicos*

Variable		Media	DE	IC 95%	P	
Linfocitos CD4	Caso	24	90,5	208,65	2,39 - 178,60	0,60
	Control	54	112,63	152,43	71,02 - 154,23	
Leucocitos	Caso	40	5992,43	4097,51	4681,98 - 7302,87	0,15
	Control	80	7249,93	4653,97	6214,23 - 8285,62	
Albumina	Caso	39	2,35	0,76	2,11 - 2,60	< 0,05
	Control	64	2,9	0,7	2,7 - 3,0	
Creatinina	Caso	40	0,84	0,56	0,6 - 1,1	0,80
	Control	79	0,88	0,98	0,66- 1,02	

Nota. FA: Frecuencia Absoluta, %: Porcentaje.

Se exploró la supervivencia por el método de Kaplan – Meier para evaluar la estancia hospitalaria en ambos grupos. En el grupo control se encontró una media de 18,9 días de hospitalización para los pacientes sin hiponatremia, mientras que los pacientes con hiponatremia tuvieron una media de 34,2 días de hospitalización (Varianza: 9, P: 0,1) (Ver Figura 3). En los casos, la media de hospitalización para los pacientes sin hiponatremia fue de 13,1 días y en el grupo de pacientes con hiponatremia fue de 22,7 días de hospitalización (Varianza: 10 p: 0,8). Por último, se calculó el OR para mortalidad intrahospitalaria entre casos y control con un resultado de 7, p: <0,05 IC 95%: 2,9 – 16,5) (Ver Tabla 10).

Figura 3.

Análisis de supervivencia en casos y controles

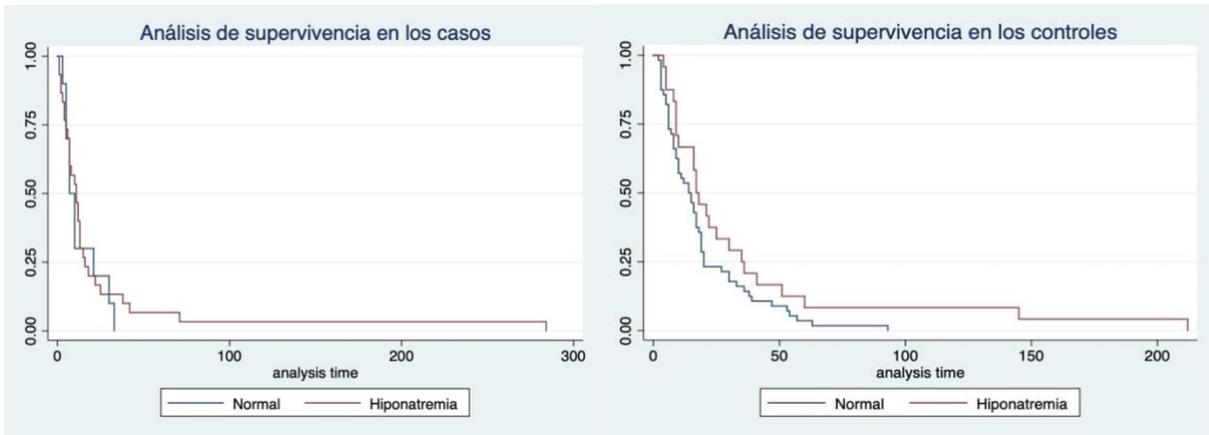


Tabla 10.

Niveles de sodio respecto a casos y controles.

Variable	Categorías	Total		Casos		Controles		P	OR	IC 95%
		FA	%	FA	%	FA	%			
Sodio	135-145	66	55,08	10	25	56	70	< 0,05	7	(2,9 – 16,5)
	<135	5	44,92	30	75	24	30			

11. Discusión

La hiponatremia se ha relacionado a lo largo de los años con desenlaces clínicos desfavorables en pacientes hospitalizados, tales como la mortalidad y la estancia hospitalaria. En los pacientes con diagnóstico de VIH, esta se constituye en uno de los trastornos hidroelectrolíticos más frecuentes, debido a su relación con la presencia de infecciones oportunistas y la afectación orgánica propia del virus (Królicka, Kruckowzka, Krajewska, & Kusztal, 5320-5336).

En este estudio se encontró que la mayoría de los pacientes hospitalizados correspondían a hombres, con una edad promedio $40 \pm 11,7$ años, característica que se corresponde con el estudio de Tang y cols., (Tang, Kaptein, Feinstein, & Massry, 1993): que mostró una población predominantemente masculina ($> 95\%$) y con un promedio de edad de 34 años. Por su parte, Lijun Xu y cols., (Xu, Ye, Huang, Yang, & Zhu, 2014), en su cohorte retrospectiva reportaron un 72,6% de hombres y una edad promedio de $39,1 \pm 12,0$ años. Otros dos estudios de importancia reportaron edades similares: $36,8 \pm 10,7$ (Braconnier, Delforge, Garjay, Wissing, & De With, 2017) y 32 ± 44 y 21 (Dao, Peters, Kiarie, Zulu, Muiruri, Ong'ech, & 2011). Lo anterior nos permite afirmar que nuestra muestra es similar a la descrita en estudios reportados.

Respecto a la prevalencia de hiponatremia, los datos encontrados son similares a los reportados en la literatura. Para este caso encontramos que el 45% de los pacientes estudiados tenían algún grado de hiponatremia, siendo la hiponatremia leve la que se presentó de forma mas frecuente. En el trabajo de Xu y cols., (Xu, Ye, Huang, Yang, & Zhu, 2014) el 53,2% de los

pacientes presentaron hiponatremia y la hiponatremia leve también fue la más frecuente. Una prevalencia más baja se encontró en la cohorte de Braconnier y cols., (Braconnier, Delforge, Garjay, Wissing, & De With, 2017) con apenas un 14,9% de pacientes que presentaron este atributo con un promedio de 132,0 mmol/l (13,0-134,0) en niveles de sodio sérico, concordando con que la mayoría presenta niveles leves de hiponatremia. Uno de los primeros estudios realizado en Los Angeles County-University of Southern California Medical Center en 1993 (Tang, Kaptein, Feinstein, & Massry, 1993), se analizó de forma prospectiva a 210 pacientes durante 259 hospitalizaciones y se documentó que el 38% de la población presentó algún grado de hiponatremia, durante 99 hospitalizaciones, sin embargo el promedio sodio sérico en esta oportunidad fue de 128 ± 1 mmol/l lo que muestra un grado mayor de hiponatremia en pacientes manejados en el periodo previo a la terapia antiretroviral combinada.

Un punto importante que quisimos explorar y caracterizar, fue la forma de presentación o perfil clínico de los pacientes incluidos en el estudio. Definimos siete categorías de signos y síntomas que se han observado de forma frecuente en nuestro medio, sin obtener diferencias entre los grupos. Dos de estas categorías, fiebre y síntomas constitucionales, fueron reportadas como las manifestaciones clínicas más frecuentes en una cohorte prospectiva publicada en 2014, que incluyó pacientes con VIH de Shenyang, China (Wen, Zhou, Wang, Wang, & et al. 2014). En nuestro trabajo, los pacientes se presentaron de forma similar, con síntomas constitucionales y fiebre en un 83,3%.

Fue llamativo ver como las manifestaciones cutáneas al parecer no fueron referidas al ingreso, a pesar de la ya conocida y descrita gama de manifestaciones dermatológicas en los pacientes con SIDA. Esto podría ser explicado por la mayor atención que generan otras

manifestaciones clínicas en el paciente que se hospitaliza y a su vez, por ausencia de su búsqueda activa en el momento de la valoración.

Este enfoque no fue explorado en los estudios revisados; en la cohorte de Braconnier y cols., (Braconnier, Delforge, Garjay, Wissing, & De With, 2017) las causas de hospitalización se agruparon según las categorías descritas en una revisión sistémica realizada por Ford y cols., (Ford, Shubber, Meintjes, Grinsztejn, Eholie, Mills, 2015), que tuvo como objetivo establecer la distribución de las principales entidades médicas que generaban la internación hospitalaria. Los resultados de esta revisión mostraron que si bien, las causas infecciosas y asociadas a SIDA siguen siendo las más frecuentes, otro grupo de entidades como las respiratorias, renales y cardiovasculares han tomado mayor protagonismo. Sin embargo, caracterizarlo de esta forma no fue la intención de nuestro trabajo y con la información recolectada según nuestro enfoque, podríamos decir que la mayoría de los pacientes consultan una vez presentan síntomas sistémicos incapacitantes y que la afectación del sistema gastrointestinal, respiratorio y nervioso central, estuvieron presentes en más de un tercio de los pacientes al momento de la hospitalización.

Consideramos fundamental para entender la asociación entre hiponatremia y mortalidad, incluir paraclínicos que han mostrado en los estudios de cohorte ser un factor de riesgo independiente de mortalidad en los pacientes que viven con VIH. Los niveles de hemoglobina han sido uno de estos parámetros que desde 1998 (Mocroft, Vella, Benfield, Chiesi, Miller, & et al. 1998) se han reportado como independientes, hallazgo que fue ratificado en la era de la terapia combinada, en el análisis multivariado de Xu y cols (Xu, Ye, Huang, Yang, & Zhu, 2014) (HR: 2,2 IC: 1,3 – 3,6 P: <0,003), más exactamente para la categoría de anemia moderada. El análisis univariado de nuestro trabajo, mostró una diferencia entre el grupo de casos y control respecto al porcentaje de anemia (95% *versus* 83,5% P: 0,026), con una mayor proporción de pacientes en la

categoría de anemia moderada en el grupo de casos, seguidos por la anemia severa. Sin embargo, en el modelo multivariado de Braconnier y cols., (Braconnier, Delforge, Garjay, Wissing, & De With, 2017) se perdió esta asociación, aclarando que los pacientes de este estudio tenían una enfermedad menos avanzada respecto a nuestra población y a la del estudio de Xu y cols. Por tanto consideramos que los niveles bajos de hemoglobina, más exactamente la anemia moderada, puede ser un factor de confusión importante, que se debe tener en cuenta al momento de realizar análisis posteriores respecto a nuestro desenlace de interés.

El recuento de linfocitos CD4 es otra posible variable confusora que se tuvo en cuenta. En el modelo univariado del estudio de Xu y cols., (Xu, Ye, Huang, Yang, & Zhu, 2014) , los recuentos de la categoría de 200 a 50 células y menores de 50 células, mostraron un HR de 2,9 (IC 95%: 1,2 – 7.1, p: 0,019) y 3,5 (IC 95%: 1.5 – 8.3, p: 0,003) respectivamente en relación a mortalidad. También se demostró una relación directa entre bajos niveles de sodio y recuento de CD4, observándose niveles de sodio sérico más altos en pacientes con mayores recuentos de CD4 (F= 7,004, P,0.001). Braconnier y cols., (Braconnier, Delforge, Garjay, Wissing, & De With, 2017), por su parte reportaron en el análisis multivariado, que un recuento de linfocitos CD4 menor a 350/ μ l se asoció de forma independiente a mortalidad con un HR de 6,58 (1,89-23,06, p:0,003). La inclusión de esta variable en nuestro estudio no mostró diferencia entre ambos grupos (casos: 90,5 cel/uL *versus* controles 112,65 cel/uL p:0,6). Sin embargo, es importante aclarar que este dato sólo se obtuvo para aproximadamente la mitad de los pacientes incluidos, sin tener claridad sobre el momento de su toma. Por tanto, consideramos que en nuestro estudio no es posible realizar una interpretación adecuada de esta variable, pero se debería tener en cuenta al momento de considerar análisis mas elaborados de la asociación entre hiponatremia y mortalidad, dados los reportes en cohortes grandes de pacientes.

Por otro lado, Ying y cols., (Wen, Zhou, Wang, Wang, & et al. 2014), exploraron muchas de estas variables paraclínicas de forma prospectiva en 141 paciente asiáticos, entre 2010 y 2012, en un trabajo que tenía como objetivo evaluar factores de riesgo de mortalidad en pacientes VIH hospitalizados. El análisis univariado también se apoyó la presencia de un bajo recuento de linfocitos CD4, anemia, hipoalbuminemia e hiponatremia leve como parámetros asociados a mortalidad, mostrando esta última relevancia en el análisis multivariado: sodio < 135 mmol/L, OR: 3.027 (IC 95%: 1.2 – 7.4) p: 0,015. Se debe destacar en este estudio el hecho de ser prospectivo a pesar de un tamaño de muestra menor en comparación con los estudios previamente descritos.

Adicionalmente, es importante destacar la relevancia que ha tomado la hipoalbuminemia como factor asociado a mortalidad en pacientes VIH. Si bien es cierto que en el estudio de Ying y cols., (Wen, Zhou, Wang, Wang, & et al. 2014) se perdió esta relación en el modelo multivariado, en el trabajo de Xu y cols., se mostró un HR de 2,3 ((IC 95%: 1,5 – 3,5) p: < 0.001), al igual que Dao y cols., (Dao, Peters, Kiarie, Zulu, Muiruri, Ong'ech, & 2011) que reportaron un HR ajustado de 1,8 (IC 95% 0,9 – 3,6), en una cohorte prospectiva, con un número mayor de pacientes solo mujeres, realizado en África.

Al final de los años ochentas, se inició el estudio ALIVE, en paciente usuarios de drogas endovenosas y con alto riesgo de sero conversión a VIH. Un análisis posterior (Mehta, Astemborski, Sterling, Thomas, Vlahov, 2006) reportó una asociación marcada en el análisis ajustado, entre la hipoalbuminemia y el riesgo de muerte por causas asociadas a SIDA (HR de 2,2 IC 95%: 1,3 – 3,8) y por todas las causas (HR: 2,4 IC 95% 1,6 – 3,5). De esta forma se demostró una importante evidencia, tanto en la época previa a la terapia combinada como posterior a esta, sobre la independencia de esta variable y su relación con mortalidad tanto en pacientes. En nuestro estudio, el análisis univariado mostró una diferencia entre los grupos de casos (2,35 g/L) y el grupo

control (2,9 g/L) p: <0.05, que concuerda con los reportes mencionados y además tiene la particularidad de ser un trabajo referido a mortalidad hospitalaria.

Antes de finalizar el análisis de los diferentes paraclínicos que se han reportado como relevantes en relación a mortalidad en pacientes con SIDA e hiponatremia, se debe mencionar que en el estudio de Braconnier y cols., (Braconnier, Delforge, Garjay, Wissing, & De With, 2017), se observó una diferencia en el análisis bivariado, respecto a una mayor carga viral 100000 copias/ml (IC 95%: 55000–313500) en pacientes con hiponatremia *versus* pacientes con normonatremia 58750 copias/ml (IC 95%: 11800 – 100000) p: <0,0001. En nuestro trabajo, los datos respecto a carga viral fueron insuficientes y difíciles de interpretar, ya que no se tenía una fecha clara de estos y no se encontraron suficientes datos. Es importante mejorar este aspecto en el registro de la historia clínica, ya que se pierde información relevante en relación con el curso de la enfermedad. Exploramos otras variables de interés, que han mostrado correspondencia con mortalidad en algunos estudios. Una de ellas fueron los niveles de potasio sérico, que se categorizaron según la severidad, con una diferencia entre ambos grupos. El 40% de los casos presentaron algún grado de hiperkalemia, mientras que en el grupo control este atributo se presentó en el 20%, P: 0,029. De esta forma podríamos teorizar que los niveles bajos de potasio podrían estar relacionados con nuestro desenlace de interés. Sin embargo, esto se debe analizar mejor en otro tipo de diseño que permita hacer un análisis ajustado por las variables de peso ya descritas.

En la literatura revisada, Dao y cols., (Dao, Peters, Kiarie, Zulu, Muiruri, Ong'ech, & 2011) incluyeron dentro del análisis no ajustado esta variable, que mostró un HR de 1,2 (IC 95% 0,4 – 3,5). Las cohortes de Xu y Braconnier (Xu, Ye, Huang, Yang, & Zhu, 2014), (Braconnier, Delforge, Garjay, Wissing, & De With, 2017), no tuvieron en cuenta este aspecto, por tanto no lo

consideramos en el momento una variable relevante, pero sí interesante para un estudio exploratorio a futuro.

Por último y teniendo en cuenta el estudio FRAM (Scherzer, Heymsfield, Rimland, Powderly, Tien, & et al. 2017) que documentó un aumento en la mortalidad por todas las causas a 5 años, en pacientes con infección por VIH y elevación de AST, se consideró incluir las enzimas hepáticas en este diseño. También se incluyeron los niveles de bilirrubinas que mostraron elevación a expensas de la directa. Esto nos podría indicar una posible relación con mortalidad hospitalaria, que se debería incluir al buscar definir la independencia en la asociación entre hiponatremia y mortalidad.

Ya entrando en los desenlaces de importancia, en el estudio de Tang y cols., (Tang, Kaptein, Feinstein, & Massry, 1993), se encontró un promedio de días de hospitalización para los pacientes con hiponatremia de 17 ± 1 *versus* 9 ± 1 días para los pacientes con niveles normales de sodio sérico, sin embargo, no se presentaron medidas de asociación o correlación. En este caso se realizó un análisis de sobrevida por el método de Kaplan – Meier buscando relación entre hiponatremia y estancia hospitalaria medida en días. En ambos grupos, la media de días de estancia hospitalaria fue mayor para los pacientes que presentaban hiponatremia, sin embargo, al aplicar el test de Mann – Whitney no se encontraron diferencias significativas; P: 0,8 para casos y P = 0,1 para controles. De esta forma podríamos decir que no se encontró relación entre la variable hiponatremia con los días de estancia hospitalaria.

En los estudios de Xu y Braconnier (Xu, Ye, Huang, Yang, & Zhu, 2014), (Braconnier, Delforge, Garjay, Wissing, & De With, 2017) no se presentaron datos en relación con el impacto de la hiponatremia y la estancia hospitalaria. Sin embargo, en la cohorte de Braconnier y cols., que incluyó pacientes ambulatorios, se reportó un aumento en la tasa de hospitalizaciones para los

pacientes con hiponatremia 782 (725 – 845)/ 1000 pacientes - año *versus* 370 (252 – 388) / 1000 pacientes – año, P: < 0.0001. De esta forma podríamos decir que, aunque los días de hospitalización no se ven impactados por la hiponatremia, la evidencia disponible si muestra una mayor frecuencia de demanda de servicios médicos.

En lo que respecta a la mortalidad hospitalaria en pacientes con SIDA e hiponatremia, desde la era previa al uso de la terapia antiretroviral combinada, se ha reportado un mayor porcentaje de mortalidad para los pacientes con hiponatremia (30%) en comparación con los pacientes sin hiponatremia (25%) (Tang, Kaptein, Feinstein, & Massry, 1993). La cohorte de Christine N. Dao, (Dao, Peters, Kiarie, Zulu, Muiruri, Ong'ech, & 2011) mostró que una hiponatremia de base al inicio de la terapia antiretroviral aumenta cuatro veces mas el riesgo de morir durante el primer año de tratamiento: (HR = 4.5, 95% CI 2.2–9.4). Xu y cols., (Xu, Ye, Huang, Yang, & Zhu, 2014) en su cohorte demostraron que los pacientes con hiponatremia y una enfermedad avanzada (OMS estadios III y IV) tenían una tasa de sobrevida menor a tres años, en comparación con paciente que tenían niveles de sodio sérico normales. Este estudio demostró también en el modelo multivariado, que la severidad de la hiponatremia (ajustada por edad, recuento de CD4, clasificación OMS, hemoglobina y albumina) es el principal factor que predice mortalidad con un HR de 3,5 (95% CI: 1,9–6,5) para pacientes con hiponatremia moderada/severa (p=0.001) *versus* 1,5 (95% CI: 0,9–2,4) en pacientes con hiponatremia leve (P =0,161). Este estudio termina concluyendo que la hiponatremia se asocia con pobres resultados e incrementa el riesgo de muerte en este grupo de pacientes, considerando al sodio sérico como un indicador sobrevida dada su asociación inversa con el estadio clínico de la OMS y relación directa con el recuento de linfocitos CD4. Sin embargo, la cohorte de Braconnier y cols., (Braconnier, Delforge, Garjay, Wissing, & De With, 2017) con un número de muestra mayor y un seguimiento más

prolongado, reabrió el debate sobre si la hiponatremia es un factor de riesgo independiente de muerte o simplemente un factor asociado a la severidad de la enfermedad en pacientes con VIH. En este estudio, el análisis multivariado, incluso en pacientes con recuentos de linfocitos CD4 < 200/μl y ajustado por la presencia de SIDA como única covariable, canceló por completo el efecto de la hiponatremia sobre la mortalidad, sugiriendo que este atributo puede ser más un marcador de enfermedad grave y no un factor de riesgo independiente. Esta afirmación también se apoya en la observación realizada sobre una correlación negativa entre la carga viral y los niveles de sodio. En nuestro estudio se calculó un OR de 7 para mortalidad intrahospitalaria en pacientes con hiponatremia (IC 95% 2,9 – 16,5) $p < 0,05$, mostrando por tanto un comportamiento similar a la reportada en los demás estudios citados. Sin embargo, otros factores mostraron una diferencia entre ambos grupos, como lo fueron la hiperkalemia, la anemia, la hipoalbuminemia y el perfil hepático, variables que deben ser tenidas en cuenta en el planteamiento de futuros estudios que busquen discriminar mejor esta posible asociación.

Dentro de las principales limitaciones de este estudio se encuentra el sesgo de información, dado que al ser retrospectivo, la información puede ser inexacta, sobre todo en lo que se refiere a los antecedentes médicos del paciente y al momento de la toma de paraclínicos de relevancia como lo son la carga viral y los linfocitos T CD4. Así mismo, otra limitante es la posible diferencia existente entre las demás variables distintas a la hiponatremia, ya que el objetivo del estudio de casos y controles es asociar una variable específica con un desenlace en particular, por lo cual el cálculo de la muestra se realiza en función de dicha relación. En este sentido esta mencionada diferencia podría cambiar e incluso desaparecer, por lo que debe ser corroborado en estudios más grandes. De esta forma también, se puede limitar la realización de un análisis multivariado y ajustado puesto que los resultados podrían estar sobre estimados o subestimados.

Finalmente es importante resaltar que este estudio es necesario, ya que, como mostraron los trabajos previamente descritos, el comportamiento de la hiponatremia puede tener diferencias en relación a múltiples variables, incluida la etnia, y, en América Latina a la fecha, no existen investigaciones similares.

12. Conclusiones

A partir de lo anterior es posible concluir que el grupo de pacientes estudiados es similar a las principales cohortes reportadas a nivel mundial respecto al promedio de edad y a la distribución según el sexo, siendo predominantemente masculino. Además de esto, se evidencia que al momento del ingreso hospitalario la gran mayoría de pacientes presentaron una afectación sistémica reflejada en la alta prevalencia de fiebre y los síntomas constitucionales; pudiéndose interpretar esto como hospitalizaciones en estadios avanzados y probablemente en periodos de mayor disfuncionalidad.

Al analizar los grupos de casos y controles por separado no se encontró una diferencia con la estancia hospitalaria en relación a la hiponatremia, por lo cual se podría decir que el sodio no impacta este desenlace.

Finalmente, se calculó un OR que asocia la hiponatremia, principalmente leve, con la mortalidad hospitalaria. Sin embargo, se debe realizar a futuro un estudio que favorezca un análisis ajustado por múltiples variables para así determinar si en nuestro medio el sodio es un marcador de severidad de la enfermedad o un verdadero factor de riesgo independiente para la mortalidad.

Referencias Bibliográficas

- AIDS. (s.f.). 18. *Hiv and the respiratory system*. Obtenido de <https://www.aids.gov.hk/pdf/g190htm/18.htm>
- Altman, K., Vanness, E., & Westergaard, R. (2015). Cutaneous Manifestations of Human Immunodeficiency Virus: a Clinical Update. *Curr Infect Dis Rep*. 17(3), 464.
- Berggren, R., & Batuman, V. (2005). HIV-associated renal disorders: recent insights into pathogenesis and treatment. *Curr HIV/AIDS Rep* 2, 109–115.
- Braconnier, P., Delforge, M., Garjay, M., Wissing, K., & De With, S. (2017). Hyponatremia is a marker of disease severity in HIV-infected patients: a retrospective cohort study. *BMC Infectious Diseases*. 98, 1-10.
- Centers for Disease Control . (2018). *Case Definition of Chronic Pulmonary Aspergillosis in Resource-Constrained Settings*.
- Centers for Disease Control and Prevention. (2017). *Definitions of Symptoms for Reportable Illnesses*. Obtenido de <https://www.cdc.gov/quarantine/air/reporting-deaths-illness/definitions-symptoms-reportable-illnesses.html>
- Centers for Disease Control. (2014). Revision of the CDC surveillance case definition for HIV. *Mortal. Morbid. Wkly. Rept*. 63.
- Chopra, S., & Arora, S. (s.f.). Screening and diagnosis of chronic hepatitis C virus infection. Uptodate.
- Dao, C., Peters, P., Kiarie, J., Zulu, I., Muiruri, P., Ong'ech, J., & et al. (2011). Hyponatremia, hypochloremia, and hypoalbuminemia predict an increased risk of mortality during the first

- year of antiretroviral therapy among HIVinfected Zambian and Kenyan women. *AIDS Res Hum Retroviruses*. 27(11), 1149–55.
- Esteban, R. (s.f.). Hepatitis B virus: Screening and diagnosis. Uptodate.
- Ford N, Shubber Z, Meintjes G, Grinsztejn B, Eholie S, Mills EJ, et al. (2015) Causes of hospital admission among people living with HIV worldwide: a systematic review and meta-analysis. *Lancet HIV*.; 2(10):e438–44.
- Hooton, T., & Gupta, K. (s.f.). *Acute complicated urinary tract infection (including pyelonephritis) in adults*. Uptodate.
- Hospital Universitario de Santander. (s.f.). *Valores de referencia laboratorio clínico*.
- Jinno, S., Chang, S., & Jacobs, M. (2012). Coccidioides thyroiditis in an HIV-infected patient. *J Clin Microbiol*. 50, 2535–2537.
- Kiertiburanakul, S., Sungkanuparph, S., Malathum, K., & et al. (2003). Concomitant tuberculous and cryptococcal thyroid abscess in a human immunodeficiency virus-infected patient. *Scand J Infect Dis*. 35, 68–70.
- Krel, R. (2018). *Central Nervous System Complications in HIV*. Obtenido de <https://emedicine.medscape.com/article/1167008-overview>
- Królicka, A., Kruckowzka, A., Krajewska, M., & Kuształ, M. (2020). Hyponatremia in infectious diseases: a literature review. *Int. J. Environ. Res. Public Health* 17(15).
- Liamis, G., Milionis, H., & Elisaf, M. (2011). Hyponatremia in patients with infectious diseases. *J Infect*. 63, 327–335.
- Liborio, A. (2012). Hyponatremia, acute kidney injury, and mortality in HIV-related toxoplasmic encephalitis. *Braz J InfectDis*. 16(6), 558-563.

- Mehta, S., Astemborski, J., Sterling, T., Thomas, D., Vlahov, D. (2006). Serum Albumin as a Prognostic Indicator for HIV Disease Progression. *AIDS Research and Human Retroviruses*. 22,14-21.
- Mocroft, A., Vella, S., Benfield, T., Chiesi, A., Miller, V., & et al. (1998). Changing patterns of mortality across Europe in patients infected with HIV-1. *The lancet*. 356, 1725-30.
- Osorio, J., Pinzon, A., Vargas, H., Barreto, J., Muñoz, D., Santana, D., & et al. (2018). *Perfil hormonal, metabólico y hematológico en adultos con el Virus de Inmunodeficiencia Humana*. 50(4), 296-306.
- Palmer, B. (2003). Hyponatremia in patients with central nervous system disease: SIADH versus CSW. *Trends Endocrinol Metab* 14, 182–187.
- Rodrigues, D., Reis, M., Teixeira, V., & et al. (2002). Pathologic findings in the adrenal glands of autopsied patients with acquired immunodeficiency syndrome. *Pathol Res Pract*. 198, 25–30.
- Schaaf, M., & Cidlowski, J. (2002). Molecular mechanisms of glucocorticoid action and resistance. *J Steroid Biochem Mol Biol*. 83, 37–48.
- Scherzer, R., Heymsfield, S., Rimland, D., Powderly, W., Tien, P., & et al. (2017). Association of serum albumin and AST with 5-year all-cause mortality in HIV/HCV Coinfection and HIV Monoinfection. *AIDS*. 31,71-79
- Schiller, L. (1999). Secretory diarrhea. *Curr Gastroenterol Rep*. 1, 389–397.
- Serlin, M., & Dieterich, D. (2008). Gastrointestinal Disorders in HIV. *Global HIV/AIDS Medicine*, 251–260.
- Sharpstone, D., Neild, P., Crane, R., & et al. (1999). Small intestinal transit, absorption and permeability in patients with AIDS with and without diarrhoea. *Gut*. 45, 70–76.

- Shu, Z., Upur, H., Tian, Z., Chen, J., Ma, J., Abudureyimu, A., & et al. (2018). HIV/AIDS-related hyponatremia: an old but still serious problem. *Ren Fail.* 40(1), 68-74.
- Suárez-Ortega, S., Puente-Fenández, A., Santana-Baez, S., Godoy-Díaz, D., Serrano-Fuentes, M., & Sanz-Peláez, O. (2013). Constitutional syndrome: clinical entity or a mixed bag. *Rev Med Inst Mex Seguro Soc.* 51(5), 532-5.
- Tang, W., Kaptein, E., Feinstein, E., & Massry, S. (1993). Hyponatremia in hospitalized patients with the acquired immunodeficiency syndrome (AIDS) and the AIDS-related complex. *Am J Med.* 94(2), 169-74.
- Tapper, M., Rotterdam, H., Lerner, C., & al., e. (1984). Adrenal necrosis in the acquired immunodeficiency syndrome. *Ann Intern Med.* 100, 239–241.
- Uno, K., Konishi, M., Yoshimoto, E., Kasahara, K., Mori, K., & et al. (2007). Fatal cytomegalovirus-associated adrenal insufficiency in an AIDS patient receiving corticosteroid therapy. *Intern Med* 46, 617–620.
- Vega, J., Manríquez, F., Madrid, E., Goecke, H., Carrasco, A., Gonzalo, M., & et al. (2011). La hiponatremia al momento de ingreso como factor de riesgo de mortalidad hospitalaria. *Rev Med Chile.* 139(8), 985-991.
- Wen, Y., Zhou, Y., Wang, W., Wang, Y., Lu, X., Sun, C., & et al. (2014). Baseline Factors Associated with Mortality within Six Months after Admission among Hospitalized HIV-1 Patients in Shenyang, China. *Intern Med.* 53, 2455-2461.
- Xu, L., Ye, H., Huang, F., Yang, Z., & Zhu, B. (2014). Moderate/Severe Hyponatremia Increases the Risk of Death among Hospitalized Chinese Human Immunodeficiency Virus/Acquired Immunodeficiency Syndrome Patients. *PLoS ONE.* 9(10), e111077.

Zavascki, A., Maia, A., & Goldani, L. (2007). Pneumocystis jiroveci thyroiditis: report of 15 cases in the literature. *Mycoses*. 50, 443–446.

Zilberberg, M., Exuzides, A., Spalding, J., Foreman, A., Jones, A., & et al. (2008). Hyponatremia and hospital outcomes among patients with pneumonia: a retrospective cohort study. *BMC Pulm Med* 8, 16.