

UNIVERSIDAD AUTÓNOMA DE CHIHUAHUA
FACULTAD DE MEDICINA Y CIENCIA BIOMÉDICAS
SECRETARÍA DE INVESTIGACIÓN Y POSGRADO
HOSPITAL CENTRAL DEL ESTADO DE CHIHUAHUA



UNIVERSIDAD AUTÓNOMA DE
CHIHUAHUA

**“Correlación de las hormonas tiroideas con la escala NEWS2
para el pronóstico de mortalidad en pacientes críticos
ingresados a la unidad de cuidados intermedios del Hospital
Central del Estado”**

POR:

Dr. Armando Enríquez Puga

TESIS PRESENTADA COMO REQUISITO PARA OBTENER EL GRADO DE:

ESPECIALIDAD EN MEDICINA INTERNA

CHIHUAHUA, CHIH., MÉXICO

07 DE ENERO 2024



Universidad Autónoma de Chihuahua
Facultad de Medicina y Ciencias Biomédicas
Secretaría de Investigación y Posgrado.

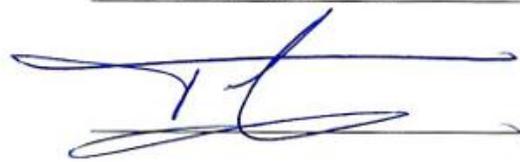


La tesis "Correlación de las hormonas tiroideas con la escala NEWS2 para el pronóstico de mortalidad en pacientes críticos ingresados a la unidad de cuidados intermedios del Hospital Central del Estado" que presenta **Armando Enríquez Puga**, como requisito parcial para obtener el grado de: Especialidad en **Medicina Interna**, ha sido revisada y aprobada por la Facultad de Medicina y Ciencias Biomédicas

DR. SAID ALEJANDRO DE LA CRUZ REY
Secretario de Investigación y Posgrado
Facultad de Medicina y Ciencias Biomédicas
Universidad Autónoma de Chihuahua



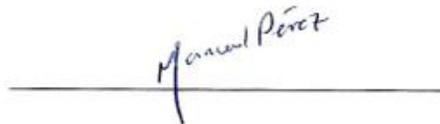
DRA BARBARA SELENE RUIZ APONTE
Encargada de Enseñanza
Hospital Central del Estado de Chihuahua



DR CESAR ENRIQUE TINOCO RONQUILLO
Profesor Titular de la Especialidad
Hospital Central del Estado de Chihuahua



DRA CLAUDIA RAMÍREZ TORRES
Directora de Tesis
Hospital Central del Estado de Chihuahua



DR MANUEL DAVID PEREZ RUIZ
Asesor
Hospital Central del Estado de Chihuahua



Se certifica, bajo protesta de decir verdad, que las firmas consignadas al pie del presente documento son de carácter original y auténtico, correspondiendo de manera inequívoca a los responsables de las labores de dirección, seguimiento, asesoría y evaluación, en estricta conformidad con lo dispuesto en la normativa vigente de esta institución universitaria.

Resumen: El síndrome de enfermedad no tiroidea es una condición común en pacientes hospitalizados, caracterizada por alteraciones en el perfil tiroideo, especialmente niveles bajos de T3. Se asocia con enfermedades graves y situaciones de estrés fisiológico, afectando la respuesta inmunológica y modificando la expresión de genes implicados en la homeostasis hormonal. En pacientes con enfermedades agudas como la pancreatitis o la cardiopatía isquémica, el NTIS se relaciona con peores desenlaces clínicos, incluyendo una mayor mortalidad. Es importante conocer la relación que existe entre las escalas de mortalidad y el perfil tiroideo en estos pacientes, se utilizara NEWS2, la cual fue creada para realizarse de manera rápida y sencilla ya que no requiere parámetros complicados, se tomaran en cuenta solo los pacientes con riesgo media y alto, una vez analizando los datos se podrá obtener la relación antes comentada, se registraran estos y otros datos de relevancia para su análisis computarizado.

El presente estudio es de tipo observacional-analítico, diseño transversal, con direccionalidad tipo retrógrada y con temporalidad retrospectiva.

Palabras clave: Síndrome de enfermedad no tiroidea, perfil tiroideo, escala news, paciente crítico.

Abstract: Nonthyroid disease syndrome is a common condition in hospitalized patients, characterized by alterations in the thyroid profile, especially low T3 levels. It is associated with serious diseases and situations of physiological stress, affecting the immune response and modifying the expression of genes involved in hormonal homeostasis. In patients with acute diseases such as pancreatitis or ischemic heart disease, NTIS is associated with worse clinical outcomes, including increased mortality. It is important to know the relationship that exists between the mortality scales and the thyroid profile in these patients. NEWS2 will be used, which was created to be performed quickly and easily since it does not require complicated parameters. Only patients with medium and high risk, once the data is analyzed, the aforementioned relationship can be obtained, these and other relevant data will be recorded for computerized analysis.

The present study is observational-analytical, cross-sectional design, with retrograde directionality and retrospective temporality.

Keywords: Non-thyroid disease syndrome, thyroid profile, escalation news, critical patient.



Chihuahua, Chih. A 16 de Diciembre del 2024
Oficio HC/EM830/2024
Asunto: **LIBERACION DE TESIS**

DR. SAID ALEJANDRO DE LA CRUZ REY
SECRETARIO DE INVESTIGACION Y POSGRADO
FACULTAD DE MEDICINA Y CIENCIAS BIOMEDICAS
UNIVERSIDAD AUTONOMA DE CHIHUAHUA
P R E S E N T E.-

La que suscribe, Jefa de Enseñanza Médica del Hospital Central del Estado.

HACE CONSTAR

Que el **DR. ARMANDO ENRIQUEZ PUGA**, residente de la especialidad de **MEDICINA INTERNA** de **CUARTO AÑO**, entregó en forma su tesis:

“Correlación de las hormonas tiroideas con la escala NEWS2 para el pronóstico de mortalidad en pacientes críticos ingresados a la unidad de cuidados intermedios del Hospital Central del Estado”

Así mismo manifiesto que no tiene adeudo alguno en éste Hospital, y después de valorar su caso en el comité de investigación del Hospital se autoriza liberación de su tesis para continuar con sus trámites.

Se expide la presente a petición del interesado para los fines que le convengan, en la ciudad de Chihuahua, Chih. a los 16 días del mes de diciembre del 2024.

ATENTAMENTE



DRA. BARBARA SELENE RUIZ APONTE
JEFATURA DE ENSEÑANZA MÉDICA
HOSPITAL CENTRAL DEL ESTADO DE CHIHUAHUA
“Dr. Jesús Enrique Grajeda Herrera”
Tel. 614.429.33.00 Ext. 16526 y 16527



SECRETARÍA
DE SALUD

ICHISAL
INSTITUTO CHIHUAHUENSE
DE SALUD

“2024, Año del Bicentenario de fundación del estado de Chihuahua”

Calle Tercera No. 604, Col. Centro, Chihuahua, Chih
Teléfono (614) 429-3300

www.chihuahua.gob.mx/secretariadesalud

Agradecimientos:

A dios por permitirme ayudar a mis pacientes y aprender de ellos.

A mi madre por estar siempre para mí, en las noches de estudio, en los días más difíciles donde parecía no haber salida.

A mis pacientes por permitirme estar en los peores momentos de su vida, para verlos partir o para ver su sonrisa al volver a casa.



INDICE:

	Página
Marco teórico	1
Marco conceptual	11
Identificación y planteamiento del problema	20
Justificación	20
Hipótesis	20
Objetivos	20
Material y Métodos	
1. Tipo de estudio	22
2. Diseño de estudio	22
3. Población de estudio	22
4. Grupo de estudio y criterios de selección	23
➤ Criterios de Inclusión	
➤ Criterios de Exclusión	
➤ Criterios de Eliminación	
5. Tamaño de la Muestra	23
6. Cálculo del tamaño de la muestra	23
7. Variables	24
❖ Operacionalización de variables	
8. Análisis estadístico	25
9. Recursos	26
❖ Humanos, Físicos y Financieros	
10. Consideraciones Éticas	27
11. Metodología Operacional	28
12. Cronograma de Actividades	29
13. Resultados	30
14. Discusión	36
15. Conclusiones	37
16. Referencias bibliográficas	38
Anexos	42



Marco teórico:

Las Hormonas tiroideas son necesarias para el correcto funcionamiento multiorgánico y su funcionalidad conlleva secreción por retroalimentación negativa en donde se ven involucradas hormonas estimulantes específicas. El hipotálamo anatómicamente se encuentra en la base del cerebro, sostiene una conexión estrecha con la glándula hipófisis, la cual yace en la silla turca, por medio del infundíbulo, es a través de este sistema secretan hormonas estimuladoras e inhibidoras, las primeras se refieren en el contexto de este eje a la TRH (hormona liberadora de tirotrópina) secretada por el núcleo paraventricular del hipotálamo que posteriormente al viajar por el sistema porta hipofisiario estimula al receptor acoplado a proteína G generando una reacción liberadora de fosfolipasa C que finalmente ocasiona la movilización de calcio intracelular este a su vez activa la proteína quinasa C lo que finalmente activa la TSH (hormona estimulante de tiroides) una hormona formada por 2 cadenas alfa y una cadena beta, con un peso molecular de 28,000 Da, por tanto con una similitud bastante considerable con las hormonas de la adenohipófisis (LH, FSH, HCG,) ya que todas contienen la misma subunidad alfa¹⁴, la cual es secretada por las células tirótrofas de la hipófisis y a nivel del núcleo supraquiasmático se encuentra el marcapasos de secreción predominantemente nocturna de esta hormona.²¹ Posterior a su secreción la TSH se dirige unirse a su receptor (TSH-R) el cual esta acoplado a proteína G y se encuentra a nivel de la cara basolateral de las células foliculares tiroideas, esta unión condiciona activación de la adenilato-ciclasa y esto aumenta los niveles intracelulares de AMPc lo que activa la proteína quinasa A (PKA), la cual fosforila proteínas a un ritmo dependiente del requerimiento de hormona tiroidea en la economía metabólica.¹³

Posteriormente ocurren 5 principales sucesos a nivel de la célula folicular tiroidea, de primera instancia la **síntesis de tiroglobulina** producida por los tirocitos a nivel del retículo endoplásmico rugoso posteriormente es el aparato de Golgi el encargado de empaquetar en vesículas y lo transporta al lumen folicular por exocitosis donde permanece almacenada.¹³

Dentro del mecanismo de la producción de hormonas tiroideas se encuentra la **captación de yoduro**, necesaria para inicio del proceso, se activa por medio de la fosforilación de PKA, esta acción ocasiona mayor actividad de simportadores Na⁺/I⁻ (sodio-yoduro) previamente impulsados por la bomba Na/K/ATPasa, esto lleva al yoduro hacia los tirocitos, pasando este último por la pared basolateral de dicha célula donde por medio del transportador de penndrina llega a nivel coloide. Luego de esto se continua el proceso con la yodación de tiroglobulina, la cual es activada también por la PKA que activa la **peroxidasa tiroidea (TPO)** la cual tiene 3 principales acciones: oxidación, organización y reacción de acoplamiento. Es importante estudiar por separado cada una de estas acciones, en la **oxidación** TPO utiliza peróxido de hidrógeno para oxidar el I⁻ a yodo (I₂), la NADPH-oxidasa genera el peróxido de hidrógeno para la TPO. En la **organización** la TPO une los restos de



tirosina de la hormona TG (tiroglobulina) con I₂ y crea diyodotirosina (DIT) y monoyodotirosina (MIT), los cuales contienen dos restos de tirosina y uno respectivamente. La **reacción de acoplamiento** se refiere a la unión de estas anteriores, para formar triyodotironina (T₃) constituida por DIT+MIT y tetrayodotironina (T₄) constituida por dos moléculas de DIT.¹³

En el **almacenamiento** las hormonas tiroideas se unen a TG y permanecen en el lumen de la célula folicular. Para **liberarse** se requiere de un proceso, en primera instancia los tirocitos captan la TG previamente yodada por medio de endocitosis, luego el lisosoma es fusionado al endosoma (el cual contiene la TG yodada) convirtiéndose en un endolisosoma, cuyas enzimas proteolíticas dividen esta TG en DIT, MIT, T₄ y T₃ en diferentes cantidades, mayormente T₄ (80%) y T₃ en menor cantidad (20%), los cuales pasan a los capilares fenestrados por el transportador MCT8. Por último, las desyodasas son encargadas de eliminar moléculas de I₂ de la DIT y MIT, este I₂ se puede redistribuir a nivel intracelular y estar disponible como reserva para la creación de nuevas hormonas tiroideas.¹³

Estas hormonas tiroideas viajan en el torrente sanguíneo unidas a proteínas transportadoras, las cuales son: globulina fijadora de tiroxina o TBG, transtiretina y albúmina, siendo la primera la cual transporta la gran mayoría de estas hormonas (66%). Al alcanzar el órgano al que se dirigen pueden separarse de la hormona que las transporta ingresando a las células propias del objetivo mediante difusión o ser transportadas por portadores, posterior a la desyodación local y dependiendo de la demanda o requerimiento orgánico individual se unirán a sus receptores tiroideos, que tienen afinidad mayor por T₃ (menor para T₄), es por ello que a pesar de tener la capacidad de unirse directamente al receptor, la T₄ se conoce como una hormona inactiva. Para poder tener un adecuado aprovechamiento hormonal, las desyodasas periféricas convierten T₄ a T₃ activa y a RT₃ (reversa o inactiva), Estas desyodasas se encuentran en diferentes concentraciones y tipos dependiendo del tejido del cual se trate y existen 3 tipos, dependiendo de su predominio se mencionan las más importantes: tipo 1 y 2 predominio a nivel hepático, muscular, renal, tiroidea, tipo 3 a nivel de SNC y placenta. En estos tejidos realizan funciones específicas, tipo 1 y 2 convierten T₄ a T₃ activa y tipo 3 convierte T₄ a RT₃.¹³

Es importante decir que, acerca del funcionamiento de T₃, actualmente se dispone de mediciones invasivas para conocer los niveles intracelulares, aunque no son aplicables para la clínica, basta con los niveles séricos son suficientes como medida indirecta para predecir los niveles intracelulares. En estado patológico existen cambios considerables en el contenido de T₃ tisular que pueden ser estimados también indirectamente por los niveles de TSH, cuyos niveles son el mejor reflejo de la cantidad adecuada o inadecuada de la concentración de T₄ y sobre todo T₃ activa.¹⁷

Dentro de las causas documentadas de desregulación del eje Hipotálamo-Hipófisis-Tiroides se encuentra el ayuno, el cual disminuye los niveles séricos de leptina, a nivel del núcleo arqueado se expresan receptores de leptina, las neuronas de este núcleo tienen conexiones directas con las



neuronas del núcleo paraventricular secretor de TRH y ejercen un efecto negativo en dicha secreción. Por ello, durante la privación alimentaria, existe una pérdida de secreción pulsátil de TRH, unido a este efecto, también existe una baja conversión de T4 a T3 activa a nivel periférico. Los niveles disminuidos de leptina también tienen implicaciones a nivel de la hormona estimulante de melanocitos alfa o α -MSH en las neuronas de la proopiomelanocortina (POMC) y aumentan las concentraciones de la proteína relacionada con el aglutín o AGRP, lo cual en conjunto ocasionan inhibición de secreción de TRH y así generan un hipotiroidismo central por ayuno.²¹

En la práctica clínica existen escalas de mortalidad que continúan en uso, algunas de ellas han demostrado mayor especificidad que otras. La escala APACHE II (Acute Physiology and Chronic Health Evaluation, por sus siglas en inglés), SAPS (Simplified Acute Physiology Score, por sus siglas en inglés) y MPM (Mortality Probability Models) son sistemas pronósticos y en cuestión de escalas de disfunción multiorgánica, se cuenta con SOFA (Sequential Organ Failure Assessment) y MODS (Multiple Organ Dysfunction) por mencionar algunas.³⁹

La Escala News 2, Puntuación Nacional de Alerta Temprana (por sus siglas en inglés), fue creada por el Grupo Nacional de Implementación y Desarrollo de Puntuación de Alerta Temprana, por sus siglas en inglés NEWSDIG18, para ayudar al gremio médico para calcular el pronóstico de pacientes con enfermedades agudas, tanto en el ámbito extrahospitalario como en el intrahospitalario, siendo en este último demostrada su mayor utilidad. Posee una gran ventaja ya que no requiere de parámetros complicados para ser calculada, por tanto, puede ser usada por cualquier personal de salud incluyendo paramédicos (as), enfermeros (as), entre otros, aunque al ser inespecífica por esta misma razón, no se recomienda del todo en ambiente extrahospitalario. La utilidad máxima para generalizar los conceptos de gravedad se utilizó en el contexto de sepsis, como herramienta de comunicación entre la atención primaria y la derivación a hospital, permitiendo tomar mejores y más certeras decisiones en cuestión al manejo del paciente, incluso para valorar los cambios por turno o por valoración médica subsecuente, ya que podrían obtener puntajes más elevados que traduzcan un deterioro clínico relevante. Se ha estipulado que NEWS2 no pretende funcionar como herramienta única de valoración, sino como complemento con otros parámetros clínicos dependientes de la patología aguda de la que se trate y, como con cualquier escala o herramienta que contenga parámetros a calcular, debe ser un apoyo diagnóstico y no la base de las decisiones importantes.

La valoración clínica no tiene sustitución en ningún contexto, esto se ha mencionado en múltiples revisiones ya que, por ejemplo, un evento agudo cardiaco podría obtener un puntaje NEWS2 bajo, y no por ello significaría que el paciente no deba ser vigilado en una unidad de cuidados intensivos o que, por cualquier causa, el paciente reciba un puntaje elevado y aun así no requiera un manejo en esta área.¹⁶ Sobre su uso en patologías específicas, se ha utilizado ampliamente en neumonía



adquirida en la comunidad grave, esta anterior definida por los siguientes criterios: necesidad de ventilación mecánica invasiva y requerimiento de vasopresor en los primeros 3 días de su ingreso.¹⁵

Históricamente conforme fue utilizada esta escala, se determinó que un paciente con un puntaje menor a 5 puntos era estable, mientras que una puntuación mayor a 5 pero menor a 7 puntos, requería de un manejo urgente y por personal entrenado en áreas críticas, un puntaje mayor a 7 debería generar una gran alerta y un traslado de emergencia por alta gravedad. La primer escala NEWS fue mostrada al público en el 2012, como un intento de estandarización entre los diferentes profesionales de la salud, una vez analizado y utilizado, los comentarios de los usuarios llevaron a la mejora y creación de NEWS2 en 2017, agregando la saturación de oxígeno como parámetro que mejoraría su eficacia predictiva. Dentro de la información relevante se conoce que las escalas de colores que incluía NEWS eran problemáticas para el personal daltónico a rojo-verde, el formato se modificó en NEWS2 en el orden de la valoración ABCDE (vía aérea, respiración, circulación, discapacidad y exposición), finalmente se agregó el parámetro de confusión reciente o de nueva aparición, esto debidamente valorado por la escala AVPU (alerta, verbal, dolor y falta de respuesta). Otra actualización importante fue la insuficiencia respiratoria hipercapnia, esto anterior para evitar que el uso de la escala NEWS impulse a otorgar un exceso de uso de oxígeno suplementario y sea dañino para el paciente.¹⁸ En el contexto de hipercapnia, se determinó que la saturación de oxígeno de 88-92% es más seguro, el hecho de presentar la insuficiencia hipercápica involucra mayor riesgo de mortalidad y la primera causa es la enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC) moderada-grave. En estos pacientes se recomiendan niveles de saturaciones de oxígeno meta que no sean demasiado altos, ya que son particularmente peligrosos. Se demostró así que en pacientes con EPOC exclusivamente la meta mínima de saturación es de 88% y si los resultados de niveles de CO₂ eran normales o bajos se pudieran tener metas mayores incluso de 94-98%.¹⁹

El último cambio y más importante fue en asociación con sepsis, donde el punto cohorte para determinar un ingreso a UCI se determinó en ≥ 5 puntos, incluso se creó una campaña llamada “NEWS2 5 o más: piense en sepsis”, eso otorgó una reducción del 20% de la mortalidad, gracias a la detección temprana de necesidad de manejo en un área de cuidados de paciente crítico.¹⁸

De tal manera que los parámetros a evaluar en la última versión de esta escala son los siguientes:³⁷

Physiological parameter	Score						
	3	2	1	0	1	2	3
Respiration rate (per minute)	≤8		9–11	12–20		21–24	≥25
SpO ₂ Scale 1 (%)	≤91	92–93	94–95	≥96			
SpO ₂ Scale 2 (%)	≤83	84–85	86–87	88–92 ≥93 on air	93–94 on oxygen	95–96 on oxygen	≥97 on oxygen
Air or oxygen?		Oxygen		Air			
Systolic blood pressure (mmHg)	≤90	91–100	101–110	111–219			≥220
Pulse (per minute)	≤40		41–50	51–90	91–110	111–130	≥131
Consciousness				Alert			CVPU
Temperature (°C)	≤35.0		35.1–36.0	36.1–38.0	38.1–39.0	≥39.1	

NEW score	Clinical risk	Response
Aggregate score 0–4	Low	Ward-based response
Red score Score of 3 in any individual parameter	Low–medium	Urgent ward-based response*
Aggregate score 5–6	Medium	Key threshold for urgent response*
Aggregate score 7 or more	High	Urgent or emergency response**

El síndrome de enfermedad no tiroidea (NTIS por sus siglas en inglés), antes llamado síndrome del eutiroideo enfermo o “síndrome de T3 baja”, constituye cambios en los valores de perfil tiroideo en hasta el 75% de los pacientes hospitalizados por cualquier causa, sobre todo en pacientes con enfermedades graves, privación de alimentación y el aporte calórico, así como cirugía mayor.¹ Desde 1970 se conoce que, tanto durante el curso de una enfermedad como de la inanición, los niveles de hormonas tiroideas disminuían, siendo la T3 la primera hormona en sufrir este efecto y si la enfermedad continuaba o empeoraba los niveles de T4 se verían afectados.⁴

El patrón tiroideo más común en estos pacientes son niveles de T3 total y T3 libre bajas con valores de T4 y TSH normales (TIPO 1). Las enfermedades más relacionadas con este síndrome son múltiples, pero se tiene mayor predisposición en algunas patologías, como lo son: neumonía, sepsis, inanición, fracturas de alto impacto, infarto agudo al miocardio, neoplasias malignas, quemaduras,



insuficiencia cardíaca, y el últimamente estudiado, Covid-19. Vale la pena mencionar que en pacientes con neumonía viral por Covid-19 se ha relacionado niveles bajos de T3 como marcador de mal pronóstico.⁷ En cuestión a su valor predictor independiente, se conoce su utilidad sobre todo en pacientes con infarto agudo al miocardio, insuficiencia cardíaca o accidente cerebrovascular agudo.³

En condiciones habituales, el eje Hipotálamo-adenohipófisis-tiroideo, tiene un clásico mecanismo por retroalimentación negativa, durante el cual se requiere de niveles bajos de hormona T3 y T4 para que la TRH (hormona liberadora de tirotrópina) estimule a la TSH (tirotrópina), y así se genere la señal necesaria para iniciar el aprovechamiento del yodo obtenido en la dieta, para iniciar con la creación y liberación al torrente sanguíneo de T4 en mayor medida y T3 en menor medida, siendo la fuente más importante de esta última la desyodación periférica.² Se conoce también que cada órgano determina la necesidad local de hormona tiroidea a necesitar y a desyodar, por tanto, las concentraciones plasmáticas de estas hormonas no necesariamente traducen una baja a nivel multiorgánico, todo es dependiente de los transportadores disponibles, receptores y desyodasas locales.⁴ Dentro del transporte y metabolismo de hormonas tiroideas destaca la importancia del transportador monocarboxilato 8 y 10 (MCT) así como los polipéptidos transportadores de aniones orgánicos 1C1 (OATP1C1), estos anteriores hacen posible el efecto hormonal a nivel celular, su importancia mayor es en el desarrollo cerebral, tanto MCT8 como MCT10 disminuyen durante la enfermedad aguda. A nivel hepático, uno de los órganos mayormente afectados en este síndrome, se inhibe la absorción de T4, esto a causa del aumento de ácidos grasos no esterificados así como disminución de albúmina sérica, ocasionando finalmente un hipotiroidismo tisular selectivo, el cual se observa solo ocasionalmente en la sepsis letal, también se ha visto que disminuyen los niveles de MCT8 y 10 de manera variable, no así en el músculo esquelético el cual al igual que el hígado se ve afectado en la inflamación aguda, en este caso con MCT8 marcadamente disminuida, sobre todo durante el estrés quirúrgico, la disponibilidad de T3 disminuye sobre todo durante la sepsis grave, niveles bajos de desyodasa 2 explican este fenómeno.⁴

Una de las características principales de este síndrome es la falta de respuesta de TSH ante los niveles bajos de T3, la causa está bien descrita, durante la enfermedad aguda existe un aumento de desyodasa 2 en los tanicitos (células endoteliales que forman epitelio en la superficie del tercer ventrículo) así como una disminución de desyodasa 3 neuronal, dando una disponibilidad de T3 al eje tiroideo en sus primeros eslabones y así manteniendo la homeostasis hormonal a pesar de que los tejidos periféricos orgánicos no lo tengan, todo ello mediado por las citocinas proinflamatorias que forman parte de la enfermedad aguda.⁴ Existen hormonas implicadas en la supresión del eje tiroideo, tal como lo son los glucocorticoides, secretados durante el periodo de estrés fisiológico, son capaces de disminuir niveles de TSH, T4 y T3, contribuyendo a su vez la baja ingesta alimentaria que conlleva la inflamación aguda ya que induce falta de apetito e inanición resultante, dando como



consecuencia final disminución de los niveles de leptina sérica, esto a su vez condiciona una baja expresión de TRH en el núcleo paraventricular hipotalámico por cambios por el receptor de leptina en las vías neuropeptídicas, afectando directamente a la secreción de TSH por la adenohipófisis.⁴

Se conoce que la alteración más común son los niveles totales de T3 disminuido, esto sucede en aproximadamente 40-100% de los casos y en un 10% con TSH disminuida, cabe mencionar que este síndrome solo es valorable en pacientes eutiroideos o sin enfermedad tiroidea previa. En el momento en que el paciente empeora su condición vital, la mortalidad aumenta en asociación a reducción de T4 total, incluso se estima que al disminuir sus valores <4 mcg/dL la posibilidad de muerte es del 50% y del 80% al disminuir <2 mcg/dL, por tanto, queda claro que los niveles hormonales juegan un papel importante en el desenlace del enfermo crítico.⁷ En el periodo de enfermedad aguda existe un aumento transitorio de TSH y de T4 plasmática, mecanismo explicado por la respuesta inflamatoria a la enfermedad crítica, entre los elementos involucrados se encuentran: IL1, IL6, TNF alfa, los cuales inhiben las hormonas TRH, TSH, tiroglobulina y por último a las globulinas transportadoras, incluso se ha implicado una reducción de la desyodasa 1, con la inhibición de la 5'-monodesyodación, disminuyen los niveles de T3. Múltiples mecanismos principales como los anteriores han sido propuestos, es importante comentar también la teoría de la inactivación periférica de hormonas tiroideas, esto anterior con el fin de disminuir el metabolismo y así el consumo de energía en estados de enfermedad grave, para optimizar esta energía en la activación de la respuesta inmunológica, un estado clínico grave prolongado ocasiona supresión central adicional y esta no es adaptativa, sino consecuencia de daño prolongado.² Otros factores que pueden provocar el descenso de los niveles de T3 son el uso de corticosteroides exógenos, propranolol y amiodarona.⁷

Dentro de los aspectos añadidos a esta fisiopatología se encuentra el nivel bajo de albumina en sangre, esto traduce una disminución en su transporte por tanto los productos del metabolismo que se unirían a ella elegirán en su lugar a la globulina transportadora de hormonas tiroideas, compitiendo con T4 para su transporte. Fármacos que impiden la unión de T4 a la globulina transportadora son la aspirina y la heparina, todo esto anterior se verá reflejado en el perfil tiroideo con niveles totales de T3 y T4 bajos y niveles libres conservados.⁷

Como ya se mencionó la anomalía más frecuente son niveles disminuidos de T3. Otra forma de diagnóstico son los niveles de rT3 (T3 reversa), los cuales están elevados en este síndrome, excepto en paciente con enfermedad renal, estos niveles aumentan por el déficit de desyodasa 1 (desyodación de T4 a T3).⁷ En este contexto existen datos claros encontrados en biopsias hepáticas y musculo esquelético de pacientes críticamente enfermos que no sobrevivieron donde se encontraron niveles de desyodasa 3, la cual es responsable de la conversión de T4 a rT3.² El análisis de RT3 es controvertido ya que carece de relevancia clínica, sin embargo, es utilizada por algunos médicos para modificación de terapéutica de sustitución hormonal tiroidea. La RT3 tiene semivida

corta, se elimina por desyodación a 3,3-T2 por desyodasa 1 de manera predominante a nivel hepático y renal, así como en menor proporción por desyodasa 2 en otros tejidos. Su concentración sérica es de 17 ng/ml vs la T3 60-180 ng/dl (total) y 130-450 pg/dl (libre), esto en condiciones normales, en patologías agudas o inanición puede llegar a exceder los niveles de T3. RT3 posee una baja afinidad por los receptores nucleares, por tanto, es una hormona considerada inactiva metabólicamente. Su utilidad más recientemente aplicada a la clínica es en la utilidad de predicción de mortalidad por cualquier enfermedad, siendo un marcador sensible del enfermo no tiroideo, llegando a obtener una importancia epidemiológica muy relevante.²⁰

Se conocen varios subtipos de patrones en el perfil tiroideo (Tabla 1).

PATRONES DE PERFIL TIROIDEO					
	DIAGNÓSTICOS DE CONFUSIÓN		HIPERTIROIDISMO SUBCLÍNICO	HIPOTIROIDISMO CENTRAL	HIPOTIROIDISMO CENTRAL
	EUTIROIDEO	TIPO 1	TIPO 2	TIPO 3	TIPO 4
TSH	≡	≡	↓	≡	↓
FT4	≡	≡	≡	↓	↓
FT3	≡	↓	↓	↓	↓

Tabla 1. Patrones de perfil tiroideo en el paciente críticamente enfermo.

Parte de los mecanismos de este síndrome fueron mayormente aclarados durante la pandemia COVID-19. La mayoría de los tejidos endocrino-metabólicos expresan la enzima convertidora de angiotensina 2 (ACE2), que funciona como el principal receptor de este virus para transportarse a nivel intracelular, por tanto, el sistema endocrino en general es susceptible al daño y desregulación por esta enfermedad. Además del Síndrome del enfermo no tiroideo, en estos pacientes es común ver algunos otros trastornos tiroideos como la tiroiditis subaguda y la tirotoxicosis, incluso tan solo con la inmunización para SARS-CoV-2 se han documentado enfermedades tiroideas, también es así en el periodo post enfermedad. Dados estos datos es claro que en cualquier etapa del virus puede ocurrir una afectación tiroidea y la evidencia es contundente en su relación con su estado inflamatorio, específicamente en el periodo de “tormenta de citocinas”. La glándula tiroides es solo un ejemplo de la afectación de esta reacción inflamatoria, también existe evidencia de daño a páncreas, glándulas suprarrenales, testículos, ovarios, paratiroides, así como aparatos y sistemas relacionados directa e indirectamente al sistema endocrino como lo son el sistema nervioso y el cardiovascular. Cabe mencionar que pacientes que presentaron trastornos endocrinos crónicos como lo son la diabetes mellitus y la obesidad, fueron más propensos a padecer enfermedad grave y fallecer. En el contexto de los receptores implicados, la mayoría de los órganos endócrinos expresa ACE2, la cual es una proteína carboxipeptidasa cuya principal función es escindir la angiotensina 1

en angiotensina 2, esta proteína tiene una interacción directa con la proteína spike del virus, sabiendo que tanto el hipotálamo, hipófisis y glándula tiroides expresan tal proteína es claro que se verán afectados, se sabe que esta expresión es incluso más abundante en la glándula tiroides que a nivel pulmonar.⁶ Otro mecanismo implicado en la susceptibilidad de la tiroides ante este virus es mediado por integrinas, las cuales son proteínas de la membrana plasmática, la ACE2 se une a la integrina para traducir señales, T4 regula la expresión genética que forma las integrinas, por tanto, podría la propia tiroides influir en la unión del virus así misma. Las hormonas tiroideas también están en relación con el sistema inmunológico, encargadas de modular la respuesta tanto mediada por células, actividad de NK, así como mediada por células humorales, lo que ocasiona un círculo vicioso de respuesta de citocinas contra el virus y a su vez con el NTIS por la inhibición periférica de conversión y depresión del eje tiroideo a nivel central. Es así como se toman dos tipos de mecanismo de afectación: Lesión directa (infección viral en células diana) y lesión indirecta (mediada por citocinas proinflamatorias).⁶ Añadido a todo esto, ahora sabemos que uno de los pilares del manejo de neumonía severa por COVID-19 son los glucocorticoides, que como ya se mencionó antes contribuye también a la disfunción tiroidea. Se observó también que en estos pacientes con NTIS existía un aumento mayor de reactantes de fase aguda, así como linfopenia mayor. Al contrario de otras patologías, los niveles de rT3 parecen proteger a estos pacientes, incluso se llegó a experimentos con murinos con administración endovenosa de esta hormona como neuroprotector en isquemia por oclusión, lo cual disminuyó el daño oxidativo y el tamaño del infarto.⁵ En un nivel más profundo se ha estudiado el papel de la T3 en la expresión del gen de la bomba Na/K y en la homeostasis electrolítica que esto conlleva, donde se asoció a mayor retención hídrica el hecho de obtener valores bajos de FT3 en el perfil tiroideo llegando a una condición anasarcásica, los bajos niveles también se asociaron a hipernatremia sérica y se determinó por medio de pruebas genéticas que la expresión de ARNm del gen ATP1A1 se encontraba regulada negativamente en pacientes con COVID-19 y niveles bajos de FT3 y fue el gen que mayormente se afectó en este estudio, también se demostró que si se daba tratamiento con T3 estos niveles aumentaban, mejorando las condiciones clínicas y la homeostasis hidroelectrolítica.¹¹

Así como las anteriores se ha estudiado este síndrome en otras enfermedades, como lo es la pancreatitis aguda, tomando en cuenta la misma causa fisiopatológica inflamatoria, se realizó un estudio con 283 pacientes que cumplieron criterios Atlanta para pancreatitis aguda, de todos ellos el 17% fue eutiroideo a su ingreso, 64.7% cumplió con criterios diagnósticos de NTIS, el resto se dividieron en hipotiroidismo e hipertiroidismo subclínico. Los pacientes con NTIS tuvieron estancia más prolongada en UCI en comparación a los eutiroideos, esta misma comparación se analizó en la necesidad de drenaje percutáneo de necrosis infectada, así como la necesidad de necrosectomía abierta, resultando de nuevo mayor en los pacientes con NTIS, con estos resultados se determinó que FT3 era el valor que mejor predecía la muerte en estos pacientes.⁹



Así mismo se estudió la asociación del NTIS en el paciente con cardiopatía isquémica y su mortalidad, se determinó que este síndrome se presenta en un 23.3% del total de pacientes con IAM, finalmente se concluyó que tanto el NTIS como el hipotiroidismo manifiesto se asociaban a mayor mortalidad sobre todo en MACE (eventos cardiovasculares mayores) definido como la combinación de eventos de muerte cardíaca, IAM relacionado con lesión diana y revascularización de lesión diana (RLD) por causa isquémica. Esto refleja las consecuencias de niveles bajos de hormona tiroidea en relación a la fisiopatología específica a nivel de los cardiomiocitos, en específico T3, la cual ingresa a ellos por transportadores y realiza su acción nuclear genómica una vez unido a su receptor, sus efectos principales son potenciar la contractibilidad por medio de la miosina y la ATPasa 2 de calcio, también tiene importancia en fomentar la hipertrofia fisiológica y evitar la remodelación patológica, todo ello dañado durante el NTIS.¹⁰

Posterior a la fase aguda de la enfermedad, se debe monitorizar a los pacientes a su alta hospitalaria para determinar si los niveles de T4 y T3 permanecen por debajo de rangos aceptables, ya que la normalización de los niveles puede variar y suelen tardar semanas. Si al solicitar el perfil tiroideo se visualiza una TSH elevada, se puede interpretar como "fase de recuperación del eje", lo que confunde con un hipotiroidismo manifiesto dependiendo de los niveles en los cuales se encuentre. El tratamiento con levotiroxina se ha estudiado en pacientes que reciben cirugía cardíaca y presentan este síndrome, se ha demostrado disminución de las complicaciones, especialmente por causa isquémica.⁷ En el contexto de la fase de recuperación se tiene información acerca de la relación que existe entre los aumentos de TSH y valores de T4 plasmática con la mejoría clínica, los tejidos periféricos activan mecanismos para restaurar niveles de T3, dentro de los sucesos se incluye un aumento de niveles de desyodasa 2, lo anterior también obtenido mediante análisis de biopsias de musculo esquelético. Se ha estudiado el tratamiento con hormona tiroidea en otras patologías como lo son los pacientes con quemaduras graves en los cuales no se observó diferencia en la mortalidad. En algunos casos el tratamiento no normaliza los niveles plasmáticos de hormona tiroidea, lo que podría incluso afectar la fase de recuperación ya que cualquier intento de aumento de TSH por la adenohipófisis se vería inhibido por concentración de T4 otorgada vía farmacoterapéutica. Actualmente la terapéutica se centra mayormente en la infusión continua de TRH con GH (hormona del crecimiento) las cuales no solo podrían mantener el eje, sino proveer de un metabolismo anabólico y reducir el catabolismo, lo cual traería grandes beneficios para los pacientes críticos, aún son necesarios más estudios para poder recomendarlo.²

Desde hace años se analiza la pregunta sobre si deberíamos tratar o no tratar este síndrome, debido a su frecuencia y sus potenciales beneficios o implicaciones incluso en aumentar la mortalidad.

Marco conceptual:

El **síndrome del enfermo no tiroideo**, se define como los cambios que suceden en los niveles de T3 libre y T3 total bajos con valores de TSH conservados en un paciente que presente una enfermedad aguda, los rangos del laboratorio utilizado para fines de esta investigación son: TSH 0.35-5.5 UI/ml, T4L 0.89-1.76 ng/dl, T3L 2.3-4.2 pg/ml, T4T 4.5-10.9 ug/dl, T3T 0.6-1.81 ng/ml. Por tanto, niveles menores de 2.3 en la fracción libre de T3 y niveles menores de 0.6 de su fracción total, con TSH en niveles normales, serán definitorios del enfermo no tiroideo, esto sin que exista un antecedente de afección tiroidea previa, por ello es necesario solicitar de manera seriada los niveles de hormonas para valorar los cambios de estas durante la evolución de la enfermedad y así lograr conocer su relación con el desenlace final, sea fatal o no fatal. Al ser este síndrome propio del enfermo agudo se presentará en patologías graves, por tanto, es necesario dejar en claro que enfermo deberá estudiarse, la **enfermedad crítica** se define como un estado de mala salud con disfunción de órganos vitales y/o muerte inminente. Los **cuidados críticos** son aquellos que se brindan como prestación médica a pacientes críticamente enfermos, apoyando la función de sus órganos vitales. En cuanto a las **unidades de cuidados intensivos** son aquellas que brindan el nivel más alto de atención disponible en un hospital, y las **unidades reductoras o de cuidados intermedios** son unidades que brindan un nivel más alto de atención que las salas generales, pero más bajo que una unidad de cuidados intensivos, es por ello que cualquier paciente que ingrese a este tipo de unidades será acreedor a un análisis hormonal tiroideo.²² Es precisamente en estas unidades que el síndrome es mayormente prevalente debido a que permanecen por largos periodos de tiempo hospitalizados en estas áreas, es decir, tienen una recuperación prolongada, en ellos incluso debido a la supresión prolongada de TSH por la inflamación crónica, pueden verse niveles de hipotiroidismo manifiesto en los perfiles tiroideos e incluso se ha analizado la relación de interleucinas con los niveles de T3L, sobre todo de IL6, aunque en años previos se pensaba que esta enfermedad tenía repercusiones en el desenlace de la enfermedad y por ende en la mortalidad de los pacientes, hoy se conoce su influencia y se han realizado estudios acerca de la misma, aunque como ya se vio, no se ha llegado a un consenso en cuanto a decidir su tratamiento.²⁴

En estos pacientes que cumplen la definición de paciente crítico o grave, se deberán obtener diversas clasificaciones, esto para poder predecir su mortalidad, para ello se utilizan escalas, las cuales son herramientas validadas para clasificar a un paciente en base a puntuación, para fines de esta investigación se utilizará la escala NEWS2 la cual utiliza parámetros simples y accesibles para cualquier nivel de atención y no requiere de la espera de laboratoriales extensos para su realización, por tanto, puede realizarse de manera inmediata y por cualquier eslabón en la cadena del personal de salud que atiende a un paciente crítico o no. A cada uno de los pacientes que se ingresen al área de Cuidados Intermedios se le clasificara en base a su puntaje NEWS2 como pacientes de riesgo intermedio o alto y se valorarán el resto de los criterios de inclusión, de lo contrario se excluirán del



estudio. También es necesario conocer en base a este puntaje y a niveles de hormonas tiroideas, que pacientes podrían fallecer en relación a sus cifras obtenidas, para esto también debemos definir la **mortalidad**, entendida como el número de muertes en una población dentro de un intervalo de tiempo específico, con el objetivo de demostrar el poder predictivo de los niveles de hormonas tiroideas con la escala NEWS2, también deberemos conocer algunos términos estadísticos como lo es el **valor predictivo** que a su vez se divide en positivo y negativo, el valor predictivo positivo responde a una sencilla pregunta: en caso de obtener positivo en alguna prueba, ¿cuál es la probabilidad de que realmente el paciente cuente con la enfermedad? Y en el caso del valor predictivo negativo al obtener una prueba negativa, responderá a la pregunta: ¿Cuál es la probabilidad de que mi paciente no tenga la enfermedad? ²³ para obtener ambos, deberemos terminar el conjunto total de registro de manera adecuada, en este caso se realizará en hoja de Excel obteniendo algunos parámetros de relevancia epidemiológica como lo son, la edad, sexo, días de estancia hospitalaria, entre otros.

Uno de los puntos críticos y que definitivamente influye en el desenlace y pronóstico del paciente es la necesidad de ventilación mecánica invasiva, la cual incluye el proceso de intubación endotraqueal con todos los riesgos que conlleva, desde la secuencia de intubación rápida hasta la ventilación mecánica per se, es decir los daños que se puedan ocasionar posterior a permanecer bajo requerimiento de ventilador mecánico, pudiéndose presentar complicaciones tales como neumotórax, barotrauma, volutrauma, lesiones laringotraqueales, sangrado por aspiraciones continuas en la vía respiratoria, infecciones intrahospitalarias como lo es la neumonía asociada a los cuidados de la salud y/o a la ventilación mecánica, por mencionar solo algunos, por todo ello es de esperarse que cada día de intubación conlleve un porcentaje mayor de mortalidad, en este contexto es importante comentar que algunos de los factores de riesgo para la no desvinculación de la ventilación mecánica así como la mortalidad elevada son: edad >70 años, antecedentes de EVC así como el hecho de que el motivo de ingreso haya sido paro cardiorrespiratorio y finalmente que los días de estancia hospitalaria sean prolongados, por tanto se incluirá en el análisis de información aquellos pacientes que llegaron a recibir ventilación mecánica debido a su estado clínico y como afectó en su pronóstico.²⁵

Como ya se ilustró antes, existen diversos tipos de patrón tiroideos, cada uno de ellos se clasificó en un estudio retrospectivo realizado en China en los años 2013 a 2022, esto en pacientes con sepsis, los resultados fueron concluyentes para la mortalidad, duración de estancia en hospital, así como falla en la ventilación no invasiva y en el retiro de esta en pacientes que requirieron manejo avanzado de vía aérea. En este estudio se determinó una relación independiente del perfil tiroideo con la mayor mortalidad a 30 días en estos pacientes, se determinó que los pacientes que presentaron niveles de FT3 (fracción libre de T3) combinado con niveles bajos de TSH, sin tomar en cuenta valores de T4, tenían la mayor mortalidad que los pacientes eutiroideos. La combinación de niveles bajos de FT3 y

FT4 también conlleva a un aumento de la mortalidad, esto independientemente del valor de TSH, también es importante mencionar que no se encontró en este estudio diferencia entre pacientes con solo FT3 disminuida y pacientes eutiroideos. Es por ello, que, de manera genuina, una reducción de FT3, FT4 y TSH aumenta aún más la probabilidad de muerte.¹ De hecho, en humanos se ha demostrado que, en el contexto de una isquemia cerebral, la FT3 se relaciona directamente con la mortalidad a los 30 días, de igual forma los niveles elevados al inicio de la enfermedad traducen menor posibilidad de morir en un periodo de un año, esto anterior realizado en un estudio cuya muestra fue de 255 pacientes con accidente cerebrovascular isquémico agudo.⁸

También existen investigaciones en las cuales este síndrome no se asoció como factor independiente predictivo de mortalidad en unidades de cuidados intensivos, en referencia a esto existe un estudio realizado del 2008 al 2014 en pacientes hospitalizados en el área de UCI, se analizó de manera retrospectiva a 1790 pacientes, de este total 665 presentaron NTIS, se encontró una relación directa con este síndrome y la necesidad de ventilación mecánica así como una duración mayor de estancia hospitalaria, finalmente se determinó que el NTIS si se relacionaba con mayor probabilidad de presentar lesión renal aguda, estado séptico grave e incluso insuficiencia hepática aguda, más no fue concluyente para relacionarlo con mayor mortalidad.¹²

Existen diversos metaanálisis con resultados interesantes a comentar, uno de ellos realizado por Vidart J. et al y colaboradores, publicado en febrero de 2022, se analizaron 6,869 pacientes en un total de 25 estudios, cuyo objetivo fue demostrar la prevalencia y el valor pronóstico de NTIS, resultando una tasa de prevalencia del 58% y a su vez en el análisis univariado se determinó que los niveles de T3 fue menor en los pacientes fallecidos.²⁶ Como se comentó anteriormente, este síndrome ha sido estudiado ampliamente en pocos trastornos en específico, tal es el caso de la insuficiencia cardíaca, en la revisión sistemática y meta-análisis realizado por Xiaoyi Qi, et al. Y colaboradores, publicado en agosto del 2023, cuyo objetivo principal fue demostrar la relación de NTIS con el pronóstico de la insuficiencia cardíaca, se incluyeron 18 estudios y finalmente se concluyó que existe asociación con un mayor riesgo de mortalidad por MACE y otras causas, aunque en este metaanálisis no se logró asociar a la mortalidad hospitalaria como tal.²⁷

En cuestión a la enfermedad renal crónica se realizó una revisión sistemática y metaanálisis por Huaiyu Xiong, et al, y sus colaboradores, publicado en el año 2019, el análisis de datos fue calculando los riesgos relativos y los intervalos de confianza de cada uno de los estudios transversales y cohorte que se analizaron, en total se incluyeron 17 estudios con 4,593 pacientes en total, el objetivo final fue encontrar el valor pronóstico del NTIS en esta patología, los resultados finales concluyeron que en 11 de los estudios determinaron la asociación en la mortalidad de pacientes con ERC y T3 baja, y el impacto en el pronóstico sombrío fue mayor a corto plazo que a largo plazo.²⁸

Un interés particular se centra en la depresión contráctil miocárdica en el choque séptico, asociado a NTIS, se conoce que los efectos dañinos en el choque séptico incluyen una disminución de la relajación ventricular, lo que se conoce como disfunción diastólica, y también una falla en la fracción de eyección, lo que se denomina como disfunción sistólica, la mayoría de estos pacientes tienen disminución de T3, lo que se ha definido como hipotiroidismo miocárdico y puede incluirse junto a la sepsis o de manera independiente a la misma, es decir puede presentarse en diversos síndromes y enfermedades que causen NTIS. En este artículo publicado en el año 2020 por Lado Abeal J. et al, se considera el tratamiento sustitutivo con hormona tiroidea en estos pacientes para mejorar la disfunción bifásica, ya que, en teoría, podría regular de manera favorable el metabolismo energético miocárdico.²⁹ En el año 2021 fue publicado el trabajo de Yiping Wang, et al, y colaboradores donde se analizó de igual manera los niveles de T4 como pronóstico en 929 pacientes con sepsis, resultando niveles de T4 bajos como factor que tradujo resultado desfavorable ($p < 0.01$).³⁴ Otro trabajo publicado en 2019 por María Zorro, et al, y colaboradores, presentó las hormonas tiroideas como factores pronósticos en sepsis, se realizó en el Hospital Universitario de Polonia entre los años 2015-2017, se analizó su supervivencia a 30 días, los resultados dirigieron la asociación de mayor mortalidad a pacientes que tuvieron valores disminuidos de T4 libre, así como de T3 libre ($p = 0.033$ y 0.021 respectivamente).³³

Pero en cuestión a tratar o no este síndrome, existe poca evidencia, pero a la vez nos permite dudar el beneficio debido a los resultados obtenidos, otro estudio realizado por Mourouzis I, et al. Y colaboradores, propone evaluar el potencial del tratamiento con hormona tiroidea en pacientes con neumonía severa por COVID-19, este mismo publicado en el año 2022, en este mismo el tema principal es la hipoxia tisular, la cual desencadena una serie de reacciones múltiples que culminan por ocasionar el daño multiorgánico y por ende la muerte, la hipoxia tisular se considera un factor común en el infarto agudo al miocardio, la sepsis y la neumonía por covid-19. La hormona tiroidea está directamente implicada en la remodelación tisular, sobre todo estudiada a nivel miocárdico, donde el tratamiento con T3 puede mejorar la función cardíaca postisquémica, con esta evidencia se propuso tratar de igual forma a la neumonía grave. Se analizó el mecanismo, donde los datos nos indican que posterior al ataque por citocinas al tejido alveolar, el tejido activa la reprogramación celular tipo fetal, iniciando el remodelado correspondiente, culminando en tejido no útil para el funcionamiento orgánico, es decir una remodelación patológica. Los problemas en este sentido es que el manejo sustitutivo hormonal podría provocar también deterioro y rarefacción microvascular cardíaca, además de un daño mitocondrial. Es importante mencionar también que al ser la hormona tiroidea activa en el metabolismo, estaría aumentando la tasa metabólica y así la demanda de oxígeno a nivel miocárdico, y un miocardio con necrosis no podría sustentar tal demanda, sin embargo en este estudio se incluye un modelo aislado de corazón de rata, se demostró finalmente una reducción del tamaño del infarto así como mejora mitocondrial, se han realizado de igual forma



experimentos a nivel renal y hepático obteniendo los mismos resultados, reducción de la lesión isquémica, todos ellos se han estudiado con dosis elevadas de T3, no con T4.³⁰

En el contexto de Sars-cov-2 existen más estudios publicados, Pappa E. et al, y colaboradores también profundizaron en el manejo con hormona tiroidea y publicaron en el 2022 un estudio tipo cohorte, donde se analizaron 170 pacientes tratados en la unidad de COVID-19 de un hospital en Atenas, Grecia, donde determinaron que el grupo control serian 170 pacientes ingresados el año anterior, pero sin COVID-19, de la misma edad y sexo. Se determinó que no existían diferencias entre ambos grupos en el porcentaje de pacientes que tomaban levotiroxina, aunque los pacientes que ingirieron tal medicamento del grupo con COVID-19 tuvieron una tasa de letalidad más baja, comparando en el mismo grupo a pacientes que no la tomaban (IC 95%: 0.05-1.17).³¹ Esto nos hace preguntarnos cual, de los dos tratamientos, T4 o T3 sería más efectivo en estos pacientes.

En fechas recientes se han publicado más trabajos acerca de este fenómeno, tal es el caso del publicado por Cai Zhi Sun, et al, y colaboradores, en el mes de mayo del 2023, tipo cohorte retrospectivo que analizó la importancia pronostica de la hormona T3 en el choque séptico, analizando un total de 186 pacientes desde diciembre 2014 a septiembre 2022, dividiendo sus pacientes en dos grupos, sobrevivientes y no sobrevivientes con un total de 123 y 63 pacientes respectivamente, resultando en una diferencia muy significativa en pacientes con niveles bajos de T3 vs pacientes con niveles normales, asociando ampliamente a un aumento en la mortalidad cuando los pacientes presentaban niveles bajos ($p=0.000$).³²

En un metaanálisis realizado por Salvatore Sciacchitano y colaboradores, incluyendo diferentes patologías en el enfermo crítico, lo cual reflejo una variabilidad considerable debido también a las edades de los pacientes, se demostró en pacientes posnatales prematuros que el manejo profiláctico con LT3 prevenía alteraciones neurológicas, redujo los requerimientos de oxígeno e incluso restauo los parámetros endocrinológicos y disminuyo la mortalidad. En pacientes que recibieron cirugía cardiaca mejoró las resistencias vasculares periféricas, previno la aparición de fibrilación auricular, disminuyo el uso de inotrópicos y así también la mortalidad. También se logró remisión en pacientes con síndrome nefrótico con el uso de LT4 lo que traduce un efecto positivo en la homeostasis electrolítica, así como la hemodinámica. Se concluyó finalmente que, a pesar de la evidencia, los resultados aún no son suficientes para recomendar el tratamiento de los pacientes críticos, las nuevas interrogantes después de los análisis realizados y el objetivo de encontrar las causas de los fracasos se centran en la dosis utilizada, en el mayor beneficio del uso de LT4 vs LT3 e incluso su combinación, pero el más importante es que quizá los criterios de selección de los pacientes tratados no han sido los adecuados, al momento no existen criterios claros para poder elegir a los pacientes que deben ser tratados.³



Como ya se mencionó anteriormente, existen diversas escalas tanto de pronóstico de mortalidad como de determinación de falla multiorgánica. Se han realizado múltiples estudios para valorar cual de todas las escalas pronósticas es mejor que otra. La más estudiada de estas es la escala APACHE II, en el año 2020 fue publicado un estudio realizado por Alberto Ramírez González y colaboradores en la Universidad de Ciencias Médicas de La Habana, Cuba, dicho estudio prospectivo y longitudinal realizado en un periodo de 2017 a 2018 en pacientes de unidad de cuidados intensivos incluyó 551 casos y se utilizó la escala APACHE II ya es la más utilizada internacionalmente, estos investigadores a su vez compararon su estudio con otros realizados en diversos países para determinar qué tan sensible y específica era esta escala ya que las opiniones eran bastante homogéneas, resultando altamente útil sobre todo en enfermedades clínicas sobre las quirúrgicas aunque en general se observaron discretas desviaciones de la mortalidad real a pesar de haber obtenido un puntaje elevado en el score, por tanto, a pesar de ser la más usada no es capaz de predecir con exactitud la mortalidad en todos los pacientes.³⁸

En el año 2020 se realizó un estudio retrospectivo por Leonardo A. Seoane y colaboradores, sobre la misma escala utilizada como pronóstico en los pacientes en periodo postoperatorio de cirugía cardíaca, se obtuvo una muestra de 559 pacientes, con una media de puntaje APACHE II de 9.9, el valor de corte de la calificación para predecir la mortalidad fue de 12 con un área bajo la curva de 0.92. Con esto concluyendo que, pacientes con más de 12 puntos, tenían un mayor riesgo de mortalidad, relacionando a esta escala de modo independiente con mayor tasa de mortalidad con una $p < 0.0001$, resultando un excelente predictor de mortalidad en este tipo de pacientes.³⁹

Esta escala ha adquirido gran importancia para las patologías quirúrgicas antes y después de la cirugía. En el año 2022 fue publicado un estudio multicéntrico por Caridad de Dios Soler Morejón y colaboradores, donde analizaron 200 pacientes en el postoperatorio de cirugía abdominal mayor urgente, se determinó finalmente que la escala APACHE II fue mejor predictor en este contexto, quirúrgico, lo que lo hacen recomendable para este fin.⁴⁰

Yiao Tian y colaboradores publicaron un artículo en el año 2022 donde se valoró la precisión de APACHE II en diferentes días de evolución de la enfermedad en una Unidad de Cuidados Intensivos, se calculó el puntaje en los días 1,2,3,5 14 y 28, determinando que el día 3 era el mejor momento para valorar dicha escala y que cuando la puntuación es mayor de 17 puntos la especificidad para los pacientes no supervivientes era de 90.1%, determinándola como marcador idóneo en el paciente crítico.⁴¹

Con estas perspectivas científicas, es de esperarse que esta escala sea un gran instrumento para la práctica clínica diaria en estas unidades de pacientes críticos. Más recientemente se realizó un estudio de cohorte correlacionando la duración de estancia hospitalaria de la escala APACHE II, en el periodo de julio 2021 a julio 2022 con una muestra de 552 pacientes, se incluyeron en rango de



edad de 18 a 40 años, que ingresaran por cualquier diagnóstico clínico o quirúrgico pero excluyendo las causas cardíacas, se calculó el score en las primeras 24 horas de ingreso del paciente, se concluyó que esta escala también era un indicador de alerta temprana de mortalidad y ayuda al médico a evaluar el protocolo de tratamiento.⁴²

Desde tiempos anteriores se ha visto la necesidad de contar con un sistema global para clasificar a los pacientes por el riesgo de mortalidad, tal necesidad se ha abordado con importante interés en la sepsis como diagnóstico de ingreso a UCI (Unidad de Cuidados Intensivos). En el año 2021 Maria João Palavras y colaboradores realizaron un estudio de validez sobre 2 escalas ya comentadas APACHE II Y SAPS II, esto en contexto de mortalidad precoz y a los 3 meses en pacientes que presentaron sepsis, este estudio observacional y retrospectivo, se realizó en un hospital de Portugal de enero 2018 a diciembre de 2019, se incluyeron 533 pacientes de los cuales 462 fueron excluidos por no ser la sepsis su diagnóstico principal, se encontró una correlación positiva estadísticamente significativa entre los valores de SAPS II y APACHE II ($r=0,76$; $p<0,01$) y aunque existe una gran similitud en su capacidad predictiva, en este estudio SAPS II fue más preciso.⁴³

En este punto toma importancia la escala SAPS II, ya que se plantea la pregunta: ¿cuál escala es la más idónea para predecir la mortalidad de un paciente críticamente enfermo? En el año 2023 Son Ngoc Do y colaboradores realizaron un estudio multicéntrico observacional para determinar la predicción en la mortalidad de pacientes sépticos de la escala SOFA en un Hospital de Vietnam en el año 2019, se realizó seguimiento de los mismos al alta hospitalaria, muerte en UCI o hasta 90 días posterior al ingreso, fueron elegibles 252 pacientes, se determinó que la escala era mejor que APACHE II para predecir la mortalidad, e incluso se determinó a esta última como no predictora independiente y a SOFA si se logró atribuir esta característica.⁴⁴

La necesidad de actualización sobre las escalas de mortalidad obligo a realizar más investigaciones, en el 2023 Rui Moreno y colaboradores actualizaron los datos sobre la escala SOFA, determinando un concepto ya bien sabido referido en que esta escala describe objetivamente la disfunción orgánica a diferencia de APACHE II Y SAPS II que valoran el riesgo de mortalidad, hablaron sobre la necesidad de simplificar las escalas, es decir, que permanezcan en su forma más sencilla de hacer en lugar de pasar a actualizaciones (de SOFA I a SOFA II), esto debido a que se ha permanecido con la misma escala durante 45 años, por lo cual ha dejado de ser relevante por algunos aspectos que han cambiado en la medicina durante ese tiempo, por tanto concluyen que quizá sea más útil agregar parámetros a las escalas para así aumentar su poder de especificidad.⁴⁵

Diversos estudios ya han comparado todas las escalas anteriores, en el año 2021 fue publicado una comparación en sensibilidad, especificidad y precisión de APACHE II, SOFA Y SAPS II por Amir Furqan y colaboradores, este estudio multicéntrico observacional se realizó en la UCI de CMH Lahore, Medical & Dental College, Chaudhry Pervaiz Ellahi Institute of Cardiology (CPEIC), Multan,



y Peoples University of Medical & Health Sciences, Nawabshah, de mayo 2018 a septiembre 2021, se analizaron 1368 pacientes, de los cuales 647 vivieron y el resto fallecieron, se determinó que el sistema APACHE II tiene la mayor sensibilidad, especificidad y precisión para predecir mortalidad, siendo SAPS II el menos sensible y preciso.⁴⁶

Lamentablemente las escalas anteriormente mencionadas tienen la necesidad de evaluar parámetros que no son posibles en cualquier lugar donde se encuentra el paciente crítico, es decir, únicamente pueden realizarse en un medio hospitalario donde se cuenta con exámenes especializados para poder incluirse, por tanto se requería de una escala más sencilla y que pudiera tener un valor predictivo aceptable para poder utilizarse en cualquier medio y fuera de fácil comunicación entre los profesionales de la salud. Durante la pandemia de Covid-19 se realizó un estudio comparativo sobre la escala NEWS2 y el sistema qSOFA, este trabajo publicado en el 2022 por Mutlu Onur Güçsav y colaboradores, donde de manera retrospectiva se analizaron 403 pacientes del 1 marzo 2020 al 30 de noviembre del mismo año, siendo NEWS2 a las 48 horas la puntuación más exitosa para predecir la mortalidad, siendo así superior a qSOFA.⁴⁷ También ha sido ampliamente estudiada en pacientes con sepsis, siendo en la actualidad la escala más recomendada para tal fin. Así lo demuestra el trabajo de Víctor Moreno Torres y colaboradores publicado en el 2022 y realizado en Madrid, España, donde se analizaron un total de 203 pacientes ingresados en UCI por sepsis, demostrando que la escala NEWS2 es superior a las demás.⁴⁸

Todo lo anterior antes comentado nos lleva a la escala NEWS2 como la mejor escala predictora de mortalidad en la actualidad, sobre todo en pacientes con sepsis, es una escala sencilla de calcular, que no requiere parámetros complicados añadidos y que puede ser realizada por cualquier personal de salud que este en la cadena de supervivencia del paciente, es decir desde su atención primaria hasta la más avanzada en una unidad de cuidados intensivos o intermedios, actualmente no existe ningún trabajo que compare la escala NEWS2 con los valores de perfil tiroideo para valorar el pronóstico de mortalidad y sobre todo para determinar si existe una relación con las hormonas tiroideas y el desenlace de nuestros pacientes, los resultados pueden ser interesantes para responder muchas preguntas que aún se tienen respecto a esto.

No existe ningún trabajo reciente que compare alguna escala de mortalidad y el perfil tiroideo con el pronóstico de mortalidad, en la búsqueda de información más allá de 5 años previos se encontró un trabajo que compara el perfil tiroideo con la escala APACHE II en pacientes con infarto agudo al miocardio, realizado en el año 2015 por Juan Evia Cabral el cual no encontró relación lineal entre la escala y los niveles de hormonas tiroideas en las primeras 48 horas de evolución de los pacientes, todos los pacientes estudiados presentaron NTIS y finalmente se concluyó que el perfil tiroideo no podía recomendarse para predecir la mortalidad en estos pacientes, en dicho estudio el tamaño de muestra fue de 8 pacientes únicamente.⁴⁹

En 2021 se publicó un trabajo de Nathan A. Samuel y colaboradores, analizaron la posibilidad de relación entre el perfil tiroideo y el pronóstico de mortalidad en pacientes con falla cardiaca crónica, realizándose de manera retrospectiva de marzo 2000 al 2018 con un total de 6782 paciente y se determinó que, aunque la disfunción tiroidea se asocia a peor supervivencia, no es un predictor independiente de mortalidad.⁵⁰

Finalmente es importante considerar que se ha analizado. al igual que el presente trabajo, la incidencia del NTIS en unidades de cuidados intensivos, tal es el ejemplo del análisis metodológico de Jianying Guo, et al, y colaboradores, publicado en 2021 donde se analizaron 305 pacientes, centrándose en los niveles de T3 libre y la mortalidad a 28 días, observando niveles más bajos de T3 libre ($p<0.001$) y T4 libre ($p=0.001$) con un aumento en la tasa de mortalidad a los 28 días ($p<0.001$) y a su vez también aportó información acerca de los factores asociados a la mortalidad los cuales fueron: puntuación APACHE II, SOFA, niveles de creatinina, la duración de la ventilación mecánica invasiva, niveles de albúmina, entre otros.³⁵ Por todo ello es importante determinar en primera instancia, si estas cifras varían entre patologías, ya que el presente trabajo analiza cualquier patología que sea causante del ingreso a terapia intermedia, también es importante comprobar los factores de riesgo que contribuyen al fallecimiento de estos pacientes, así como la importancia de considerar el tratamiento del NTIS. Los resultados serán prometedores y se espera complementar los trabajos mencionados anteriormente, así como aportar nueva información ya que no existe asociación con escala NEWS2 al momento. Tampoco se tiene algún estudio realizado con patologías múltiples, más bien se han realizado en enfermedades específicas, lo cual resulta interesante. Los resultados obtenidos podrán informarnos acerca de que enfermedades son las que poseen mayor mortalidad, que tipo de perfil tiroideo es el de peor pronóstico, a que rango de edad afecta más, que patologías o factores concomitantes de cada caso pudo contribuir a su muerte, entre otros.



Figura 1. Factores que contribuyen a la mortalidad en un paciente en estado crítico.

Identificación del problema:

Existe información no concreta acerca del valor predictivo del perfil tiroideo en la mortalidad del paciente gravemente enfermo, actualmente no existe un estudio que evalúe múltiples patologías en el paciente adulto en cuidado crítico así como buscar la asociación a escalas pronósticas de mortalidad como lo es NEWS2, tampoco se ha llegado a un consenso para recomendar el tratamiento con hormona tiroidea en el Síndrome de enfermedad no tiroidea, esta investigación podría demostrar la utilidad del valor predictivo de mortalidad de las hormonas tiroideas así como abrir la ventana de posibilidad para considerar tratar algunos trastornos para evitar su desenlace.

Planteamiento del problema:

El alto porcentaje de mortalidad en el paciente crítico nos obliga a crear herramientas para determinar el riesgo de muerte en el paciente desde su ingreso, valiéndonos de las ya existentes como son las escalas predictivas de mortalidad. Actualmente ninguna escala incluye al perfil tiroideo como parte del pronóstico, en asociación con la escala NEWS2 se podría comparar si coinciden los pronósticos de alto riesgo de muerte con los niveles de hormona tiroidea, pudiendo así considerar a dichos parámetros para ser añadidos a alguna escala ya existente o crear una nueva.

Pregunta de investigación:

¿Cuál es la relación con la mortalidad de los pacientes críticos que presentan un puntaje NEWS2 mayor o igual a 5 puntos y el perfil tiroideo?

Justificación:

Actualmente se conoce el síndrome de enfermedad no tiroidea como uno de los padecimientos más comunes en los pacientes críticos, más se le ha atribuido valor pronóstico solo en algunas enfermedades críticas, así como descartado su utilidad en otras. Está claro que en dichos parámetros hormonales la fracción libre de la triyodotironina es de especial importancia, ya que la mayoría de los pacientes que muestran descenso tienden a empeorar su condición clínica, mas no se reconoce al momento la utilidad del tratamiento hormonal sustitutivo en este contexto ya los estudios aún no han sido concluyentes. La escala News2 utiliza parámetros simples para determinar el riesgo de mortalidad y la necesidad de vigilancia estrecha en los pacientes, aunque aún no existe una escala en la que se incluyan valores de hormonas tiroideas. Encontrar la asociación con puntajes elevados de News2 y niveles bajos de hormonas tiroideas, así como encontrar cual patrón o tipo de perfil tiroideo es el más predominante en nuestra población sería de gran utilidad en la evaluación primaria



de los pacientes críticos para el médico, ya que existen escalas en actual desuso (APACHE II, qSOFA y SOFA) que requieren de parámetros laboratoriales múltiples, pudiendo en este sentido simplificar el cálculo pronóstico de mortalidad en cada caso y ser cada vez más específicos buscando complementos a las escalas de mortalidad, en este caso hormonas tiroideas. La actual tasa de muerte tan elevada en la unidad de cuidados intermedios podría reducirse si se clasifica al paciente adecuadamente y se toman las medidas necesarias antes del deterioro multiorgánico que conlleva la disminución de FT3 en el contexto del síndrome del enfermo no tiroideo e incluso proponer el tratamiento sustitutivo con hormona tiroidea en diferentes enfermedades en las cuales aún no se ha propuesto.

Hipótesis:

Hipótesis alternativa: el perfil tiroideo muestra una relación directa con el desenlace del paciente crítico y puede ser utilizado como predictor de mortalidad.

Hipótesis nula: el perfil tiroideo no tiene relación con el desenlace del paciente crítico y no puede ser utilizado para predecir la mortalidad ni ser considerado para añadirse a escalas ya existentes.

Objetivos:

General: Analizar el perfil tiroideo en el paciente críticamente enfermo para evaluar cuál de los parámetros se asocia mayormente al desenlace de su enfermedad y relacionar con el puntaje NEWS2 con el fin de demostrar su utilidad en el pronóstico del paciente ingresado con enfermedad grave esto mediante la realización de perfiles tiroideos.

Específicos:

1. Diagnosticar el perfil tiroideo de cada paciente para encontrar el patrón específico que predice de manera específica la mortalidad en el paciente críticamente enfermo.
2. Discernir el elemento del perfil tiroideo que se asocia más a un desenlace de la enfermedad del paciente crítico para utilizarlo como medida predictiva
3. Encontrar la correlación del perfil tiroideo con el puntaje de la escala NEWS2 en la mortalidad para determinar su utilidad en la práctica clínica.



Material y método:

En este protocolo observacional, analítico, transversal, retrospectivo, se inscribirán en el análisis pacientes ingresados al servicio de medicina interna, al área de cuidados intermedios con un puntaje calculado de la escala NEWS2 mayor o igual a 5 puntos, es decir de riesgo medio a alto, el análisis de cada paciente se realizará independientemente del diagnóstico, posteriormente se analizarán tanto el perfil tiroideo basal el día de su ingreso como los solicitados durante su estancia de manera semanal, esto anterior hasta su alta hospitalaria o hasta su muerte. Esto con el fin de analizar los datos y llegar a una conclusión que permita confirmar que el perfil tiroideo tiene una relación directa con la predicción de la mortalidad.

Se registrarán los datos de edad, sexo, diagnóstico y fecha de ingreso, fecha de alta o fallecimiento, días de estancia hospitalaria, así como el perfil tiroideo y el patrón diagnóstico, su puntaje en escala NEWS2, así como el desenlace, se llevará a cabo en hoja de cálculo Excel para un mejor control y seguimiento.

Se realizará finalmente el análisis estadístico que permitirá dilucidar, cual tipo de patrón de perfil tiroideo fue más prevalente, cual variable de dichos perfiles fue mayormente asociada al desenlace de mortalidad, así como la utilidad del perfil tiroideo para predecir la mortalidad aunado a la escala NEWS2, se realizarán cálculos específicos para encontrar la asociación entre ambos y así llegar a una conclusión de utilidad en predicción.

Tipo de estudio: observacional analítico

Diseño de estudio: transversal

Direccionalidad: retrógrada

Temporalidad: retrospectivo

Población de estudio: pacientes adultos (mayores de 18 años) que ingresaron por cualquier enfermedad al servicio de medicina interna específicamente al área de cuidados intermedios con un puntaje news2 mayor o igual a 5 puntos, se excluirán pacientes que no cumplan con dicho puntaje, así como pacientes con enfermedad tiroidea previamente diagnosticada.



Grupo de estudio

Criterios de selección:

Criterios de inclusión:

1. Pacientes mayores de 18 años
2. Paciente con puntaje news2 mayor o igual a 5 puntos
3. Paciente ingresado al área de cuidados intermedios del hospital
4. Paciente ingresado a cargo del servicio de medicina interna o en manejo conjunto con otra especialidad.

Criterios de Exclusión:

1. Paciente ingresado a cargo de otro servicio
2. Paciente con enfermedad que no requirió admisión a cuidados críticos
3. Paciente con enfermedad tiroidea previa
4. Paciente en tratamiento hormonal sustitutivo por cualquier causa antes de su hospitalización

Criterios de Eliminación:

1. Paciente menor a 18 años.
2. Paciente con puntaje News 2 menor a 5 puntos
3. Paciente que falleció antes de la toma de muestra de sangre

Tamaño de la muestra: se realizará un método de recolección de muestra no probabilístico del total de pacientes adultos que ingresaron en un periodo de 6 meses (enero 2024-junio 2024) a cargo de medicina interna o en manejo conjunto con otra especialidad y que lleven su terapéutica en el área de cuidados intermedios por cualquier diagnóstico, a su vez se excluirán los pacientes que tenían una enfermedad tiroidea previa ya diagnosticada y tratada o no.

Cálculo del tamaño mínimo de la muestra: para el tamaño de la muestra se calculó por medio de programa Epi info. Se tomó la proporción de fallecimientos en pacientes con alteraciones de patrón tiroideo tomando frecuencia de 20.5%. Se tomaron intervalos de confianza de 95%. Se obtuvo un tamaño de muestra de 126 pacientes.

Nivel de confianza: 95%



Operacionalización de variables de estudio

Variable dependiente

Variable	Definición	Tipo de variable	Escala de medición	Indicador
Mortalidad	La mortalidad se refiere al número y causa de defunciones producidas en un lugar y un intervalo de tiempo (OMS)	Cuantitativa	Dicotómica	1. Vivo 2. Muerto

Variable independiente

Variable	Definición	Tipo de variable	Escala de medición	Indicador
Perfil tiroideo	Consiste en un grupo de pruebas que pueden solicitarse conjuntamente para la evaluación de la función de la glándula tiroidea y como ayuda en el diagnóstico de las enfermedades tiroideas	Cuantitativa	Continua	Numérico TSH: 0.35-5.5 UI/ML FT4: 0.89-1.76 NG/DL FT3: 2.3-4.2 PG/ML T4T: 4.5-10.9 UG/DL T3T: 0.6-1.81 NG/ML

Terceras variables

Variable	Definición operacional	Tipo	Escala de medición	Indicador
Edad	Lapso de tiempo que transcurre desde el nacimiento hasta el momento de referencia. Cada uno de los periodos evolutivos en que, por tener ciertas características comunes, se divide la vida humana: infancia, juventud, edad adulta y vejez.	Cuantitativa	Numérica	18-100 años

Sexo	Hace referencia a las características biológicas y fisiológicas que definen a hombres y mujeres (OMS)	Cualitativa	Dicotómica	1. Hombre 2. Mujer
Enfermedad	Alteración o desviación del estado fisiológico en una o varias partes del cuerpo, por causas en general conocidas, manifestada por síntomas y signos característicos y cuya evolución es más o menos previsible (OMS)	Cualitativa	Indeterminado	
Escala News 2	Es una escala para medir parámetros fisiológicos que clasifican el riesgo del paciente para desenlaces adversos en el medio intrahospitalario. Favorece la comunicación entre el personal de enfermería y los médicos para priorizar a los pacientes adecuadamente.	Cuantitativa	Continua	Numérico
Días de estancia hospitalaria	Indica el tiempo en el que un paciente utilizó un servicio hospitalario ya sea en urgencias, cama de hospital, cuidados intermedios o terapia intensiva.	Cuantitativa	Continua	Numérico

ANÁLISIS ESTADÍSTICO:

Para el análisis estadístico se usará el programa Jamovi. Se realizará la descripción de las variables siendo porcentajes y frecuencias para variables categóricas y nominales, así como tendencia central y dispersión para variables continuas. Se compararán los diferentes patrones por medio de T de Student para variables continuas y Chi cuadrada para nominales.

Recursos:

Humanos:

- 1 médico residente
- Personal de laboratorio que realiza el perfil tiroideo

Físicos:

- Perfil tiroideo
- Tubo con gel separador de tapa amarilla
- Jeringas de 5 ml con aguja para punción
- Torundas alcoholadas
- Ligadura para toma de muestra
- Guantes estériles
- Laptop
- Software hospitalario para revisión de resultados

Financieros:

Material	Precio por unidad	# de piezas	Total
Perfil tiroideo	\$243.11 mxn	208	50,566.88
Tubo con gel separador	\$3.19 mxn	208	663.52
Jeringas de 5 ml con aguja	\$1.74 mxn	208	361.92
Torundas con alcohol	\$0.74\$	208	153.92
Ligadura toma de muestra	\$25.00 mxn	1	\$25.00 mxn
Guantes estériles	\$2.12mxn	208	440.96
Laptop (propia)	\$0 mxn	1	\$0 mxn
Software hospitalario	\$0 mxn	N/A	\$0 mxn
Total, final			52,212.2

Los perfiles tiroideos realizados para fines de este trabajo fueron procesados por laboratorio de ICHISAL solo a pacientes con derechohabiencia.



Consideraciones éticas

El presente es un estudio de tipo observacional, no se requiere consentimiento informado para la participación individual de los pacientes, la participación es anónima.

Las autoridades que deberán extender permiso para la realización de este trabajo son los profesores de cátedra del curso, dirección médica del hospital central del estado, la jefatura de educación e investigación de salud del hospital central del estado y la subdirección de investigación del hospital central universitario. Esta última instancia someterá el proyecto al comité de bioética y bioseguridad en investigación.

La investigación se apega a las recomendaciones de la declaración de Helsinki:

El deber del médico es promover y velar por la salud, bienestar y derechos de los pacientes, incluidos los que participan en investigación médica. Los conocimientos y la conciencia del médico han de subordinarse al cumplimiento de ese deber.

El propósito principal de la investigación médica en seres humanos es comprender las causas, evolución y efectos de las enfermedades y mejorar las intervenciones preventivas, diagnósticas y terapéuticas (métodos, procedimientos y tratamientos). Incluso, las mejores intervenciones probadas deben ser evaluadas continuamente a través de la investigación para que sean seguras, eficaces, efectivas, accesibles y de calidad.

La investigación médica está sujeta a normas éticas que sirven para promover y asegurar el respeto a todos los seres humanos y para proteger su salud y sus derechos individuales.

Aunque el objetivo principal de la investigación médica es generar nuevos conocimientos, este objetivo nunca debe tener primacía sobre los derechos y los intereses de la persona que participa en la investigación.

En la investigación médica, es deber del médico proteger la vida, la salud, la dignidad, la integridad, el derecho a la autodeterminación, la intimidad y la confidencialidad de la información personal de las personas que participan en investigación. La responsabilidad de la protección de las personas que toman parte en la investigación debe recaer siempre en un médico u otro profesional de la salud y nunca en los participantes en la investigación, aunque hayan otorgado su consentimiento.

Los médicos deben considerar las normas y estándares éticos, legales y jurídicos para la investigación en seres humanos en sus propios países, al igual que las normas y estándares internacionales vigentes. No se debe permitir que un requisito ético, legal o jurídico nacional o internacional disminuya o elimine cualquiera medida de protección para las personas que participan en la investigación establecida en esta declaración.



La investigación médica debe realizarse de manera que reduzca al mínimo el posible daño al medio ambiente.

La investigación médica en seres humanos debe ser llevada a cabo sólo por personas con la educación, formación y calificaciones científicas y éticas apropiadas. La investigación en pacientes o voluntarios sanos necesita la supervisión de un médico u otro profesional de la salud competente y calificado apropiadamente.

Los grupos que están subrepresentados en la investigación médica deben tener un acceso apropiado a la participación en la investigación.

El médico que combina la investigación médica con la atención médica debe involucrar a sus pacientes en la investigación sólo en la medida en que esto acredite un justificado valor potencial preventivo, diagnóstico o terapéutico y si el médico tiene buenas razones para creer que la participación en el estudio no afectará de manera adversa la salud de los pacientes que toman parte en la investigación.

Se debe asegurar compensación y tratamiento apropiados para las personas que son dañadas durante su participación en la investigación.³⁶

Metodología operacional

La investigación presente se realizó como un estudio observacional, de diseño transversal, direccionalidad retrograda y temporalidad retrospectiva se incluirá una población mínima de 126 pacientes para su análisis, la población que se analizará será aquella que tenga en su historial perfil tiroideo basal y solicitado semanalmente durante su hospitalización, sus resultados serán capturados en hoja de cálculo Excel para facilitar su almacenaje y generar formulas estadísticas de utilidad clínica, dichos pacientes en su totalidad deberán ser mayores de edad y padecer una enfermedad que los llevó a requerir tratamiento, vigilancia y seguimiento en una unidad de cuidados intermedios del hospital central del estado de chihuahua, en un periodo de 6 meses (enero a junio de 2024), excluyendo pacientes con puntaje news 2 con riesgo bajo (≤ 4), se incluirán pacientes con derechohabiencia Insabi, Ichisal o sin derechohabiencia.

La realización del análisis y los tipos de patrones de perfil tiroideo que presenten tiene como objetivo determinar el impacto de los cambios en las variables en la mortalidad de los pacientes críticamente enfermos, los resultados también arrojarán el tipo de patrón tiroideo, así como la variable más asociada al desenlace del paciente, en este caso en la muerte o supervivencia de este. Con estos datos se podrá definir si estos valores son potencialmente utilizables como predictores de mortalidad en comparación con escala news 2 y con que sensibilidad y especificidad cuentan, dándonos una herramienta clínica con alcance estadístico significativo.

Cronograma de actividades

Meses del año	Meses del año											
	ENE 2023	FEB 2024	MAR 2024	ABR 2024	MAY 2024	JUN 2024	JUL 2024	SEPT 2024	OCT 2024	NOV 2024	DIC 2024	
Inicio de Anteproyecto	X											
1ª Revisión						X						
Corrección final									X			
Entrega al comité de investigación local									X			
Inicio real del Estudio				X								
Recolección de Datos	X	X	X	X	X							
Captura de datos	X	X	X	X	X							
Análisis de datos										X	X	
Resultados preliminares									X			
Conclusiones y recomendaciones										X		
Informe final										X		
Presentación en eventos académicos												

Resultados:

En el análisis gráfico utilizando el programa Jamovi, se presentan los siguientes resultados más importantes.

Tabla 1. Frecuencias observadas en el tipo de patrón que presentó el total de la muestra y su desenlace.

Frecuencias

Frecuencias de PATRON TIPO

PATRON TIPO	DESENLACE	Frecuencias	% del Total	% Acumulado
0	ALTA	26	20.6 %	20.6 %
	DEFUNCIÓN	7	5.6 %	26.2 %
1	ALTA	23	18.3 %	44.4 %
	DEFUNCIÓN	18	14.3 %	58.7 %
2	ALTA	3	2.4 %	61.1 %
	DEFUNCIÓN	3	2.4 %	63.5 %
3	ALTA	12	9.5 %	73.0 %
	DEFUNCIÓN	33	26.2 %	99.2 %
4	ALTA	1	0.8 %	100.0 %
	DEFUNCIÓN	0	0.0 %	100.0 %

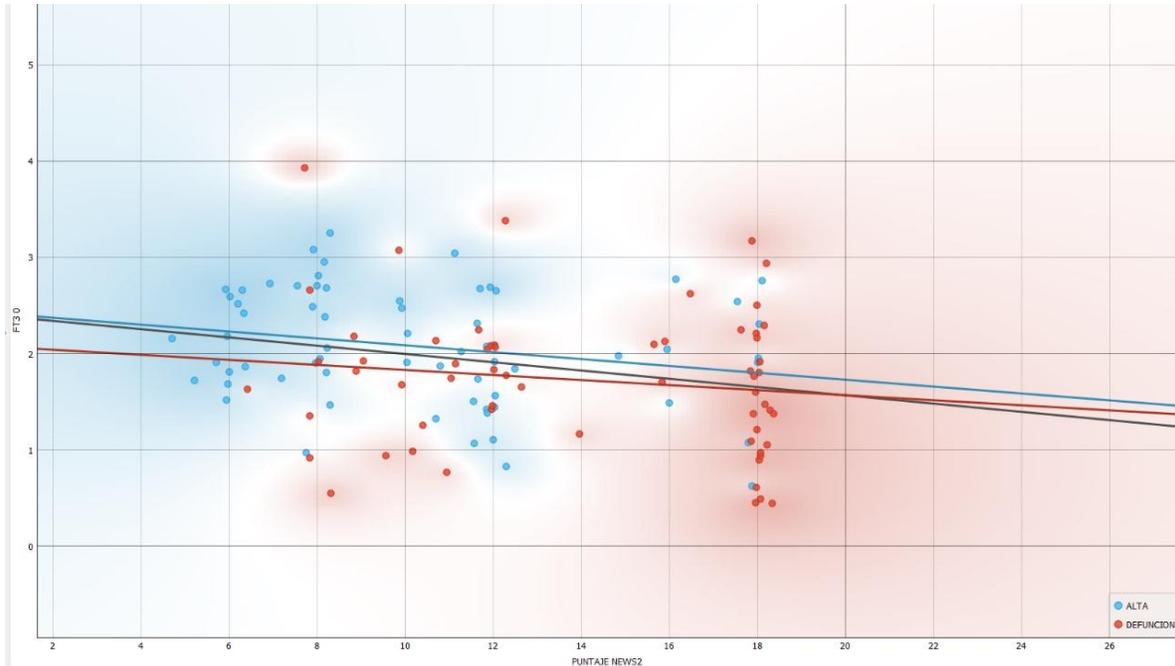
***Nota:** el patrón 0 indica paciente con resultados en perfil tiroideo compatible con eutiroidismo.

Se observa claramente que el patrón predominante en frecuencia fue el tipo 3 con 45 casos en total, del total de estos pacientes el 26.2% falleció y solo el 9.5% sobrevivió, resultando ser el patrón más frecuente en el total de pacientes y también el patrón que más se pudo asociar al desenlace de defunción.

Entorno a este resultado se analiza mediante una gráfica de dispersión asociado a variables continuas los tipos de patrones del perfil tiroideo.

Esto anterior nos obliga a relacionar este patrón más frecuente con la puntuación de NEWS2.

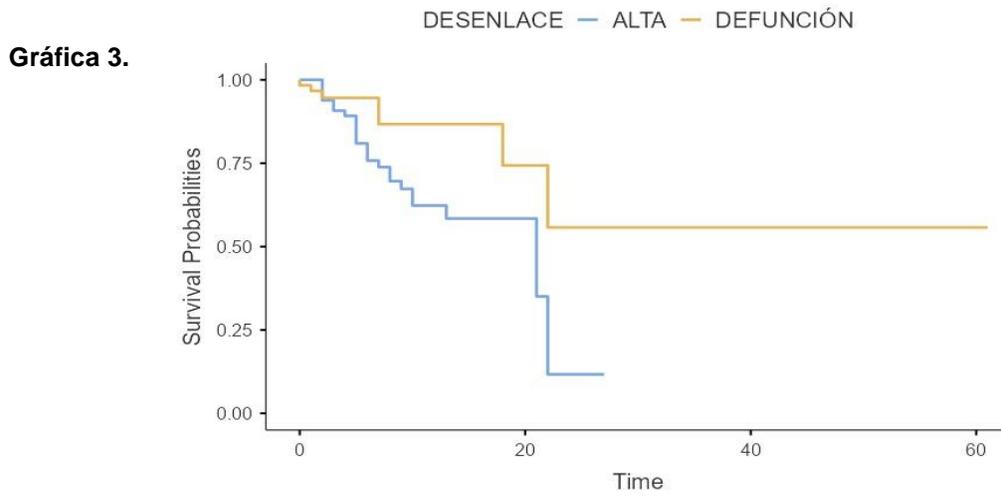
Gráfica 1. Dispersión en asociación de variables continuas de los diferentes patrones tiroideos observados en el estudio.



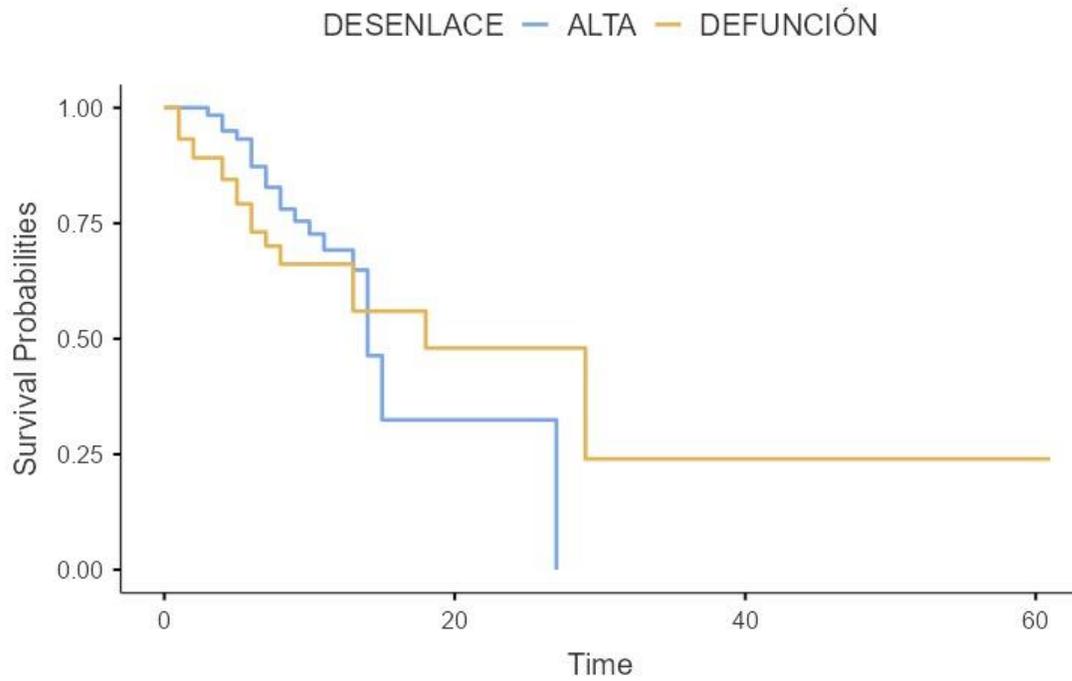
*En el eje de las “X” se observan las puntuaciones en la escala NEWS2 de todos nuestros pacientes y en el eje de las “Y” los niveles de T3 libre obtenidos en el perfil tiroideo, encontrando relación directa entre los resultados disminuidos de este elemento del perfil y el mayor puntaje NEWS2 con desenlace de muerte (color rojo) y la relación de los pacientes que obtuvieron un nivel mas elevado de T3 libre y un puntaje NEWS2 moderado a grave, siendo estos los pacientes que sobrevivieron mayormente (color azul).

En las siguientes gráficas se analiza el desenlace (alta o defunción) por patrón tiroideo. En ellas se analizan la relación de probabilidad de sobrevivir en relación con el tiempo.

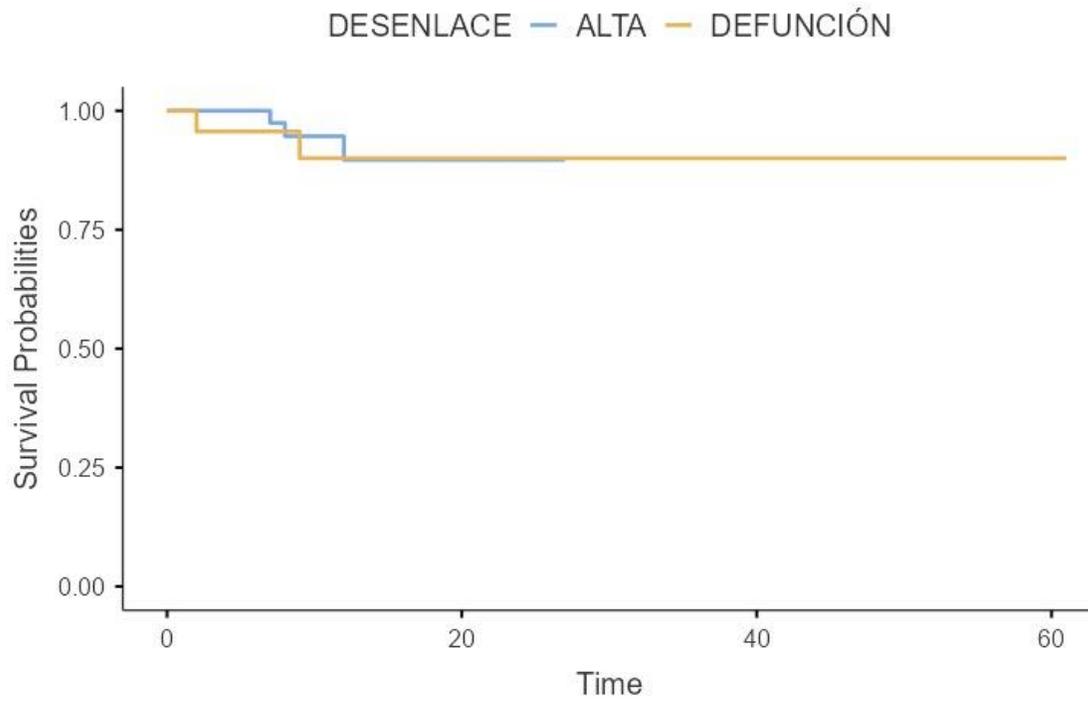
Gráfica 2. Resultados lineales de desenlace en pacientes eutiroideos.



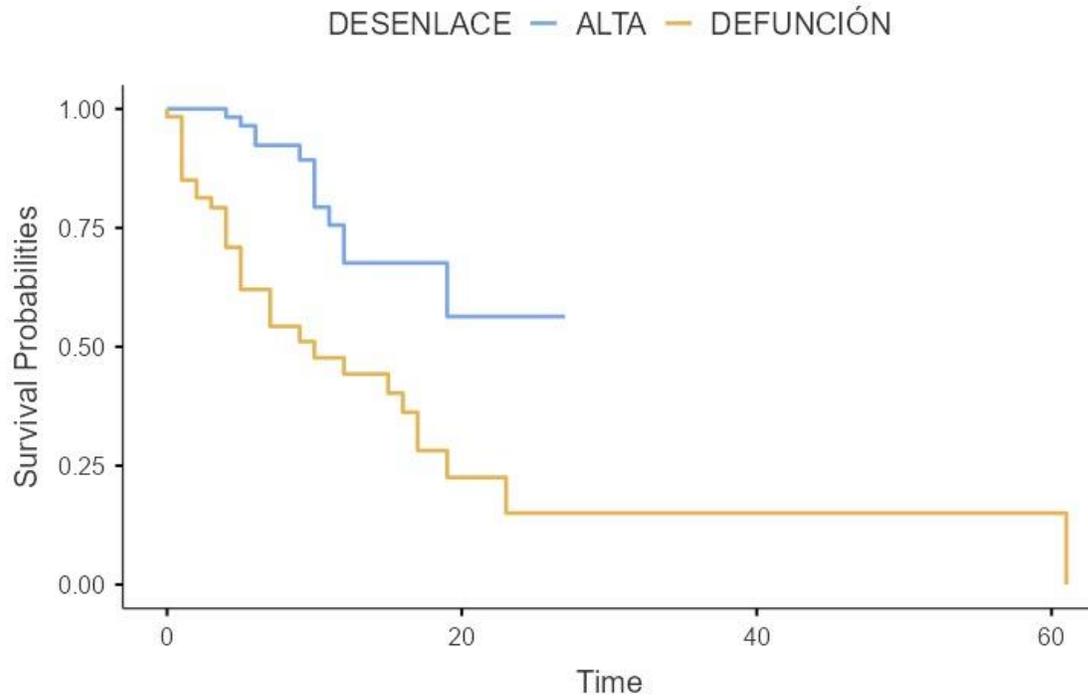
Resultados lineales de desenlace en pacientes con patrón tipo 1.



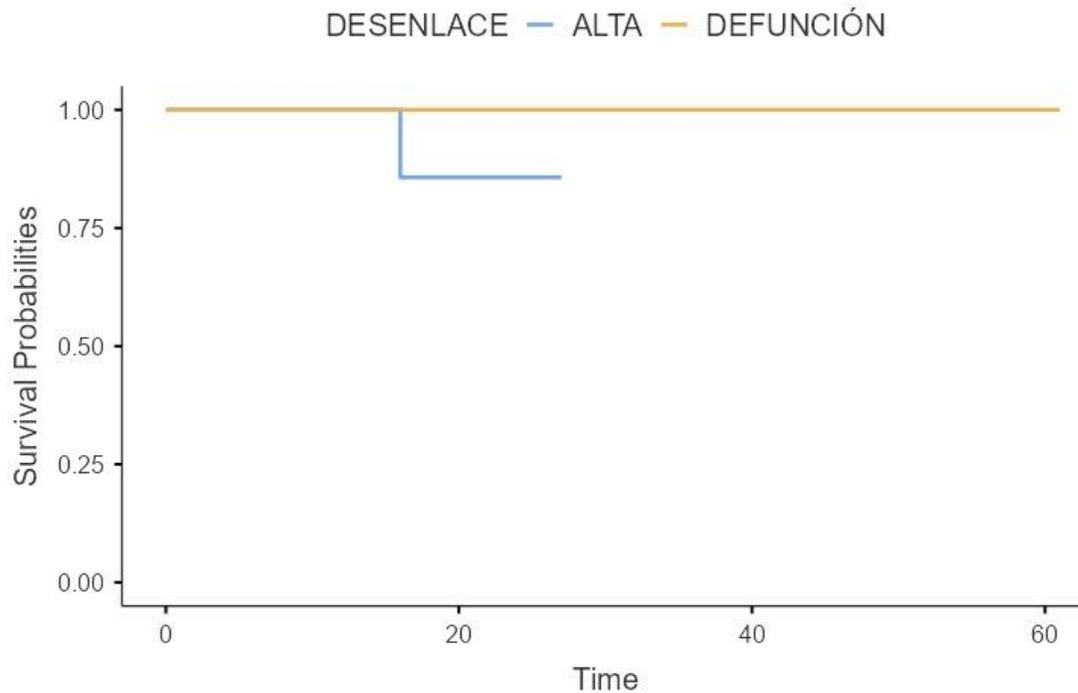
Gráfica 4. Resultados lineales de desenlace en pacientes con patrón tipo 2.



Gráfica 5. Resultados lineales de desenlace en pacientes con patrón tipo 3.



Gráfica 6. Resultados lineales de desenlace en pacientes con patrón tipo 4.



*En las gráficas anteriores se logra observar que tanto el paciente eutiroides así como el que presentó un patrón tipo 1 se asoció a mejor probabilidad de supervivencia y a su alta a corto-mediano plazo, mientras que aquellos pacientes con un patrón 3 tuvieron mayormente un desenlace fatal a lo largo de su estancia hospitalaria, el patrón tipo 4 el cual fue el menos frecuente dio un desenlace favorable para nuestros pacientes, siendo el patrón tipo 2 el cual tuvo una asociación no significativa para el desenlace clínico.

Una vez analizada la curva de supervivencia de cada uno de los patrones de perfil tiroideo con relación a los días de estancia hospitalaria, así como su desenlace se obtuvo el valor de p de cada uno, obteniendo un valor estadísticamente significativo solo en el tipo 3 ($p < 0.001$), eutiroides ($p = 0.015$) y tipo 4 ($p = 0.232$). El resto de los patrones obtuvieron valores estadísticamente no significativos siendo tipo 1 ($p = 0.938$), tipo 2 ($p = 0.576$). Con ello demostrando que el patrón que más se asocia al desenlace en el paciente crítico y asociado a escala news2 es el patrón tipo 3.

Tabla 2. Información complementaria sobre edad, puntaje NEWS2, así como niveles de los diferentes parámetros del perfil tiroideo en los pacientes.

Descripción	Media	SD	min-máx.
Edad	49.3 (46.1-52.4)	18	15-85
DEIH	8.5 (7.12-9.88)	7.8	0-61
NEWS	12.1 (11.4-12.9)	4.29	5-18
TSH inicial	2.29 (1.78-2.81)	2.93	0.02-28.2
FT4 inicial	1.09 (0.93-1.26)	0.91	0.14-8.3
FT3 inicial	1.91 (1.79-2.03)	0.68	0.45-3.9
T4T inicial	6.03 (5.5-6.57)	3.03	0.62-13.4
T3T inicial	0.66 (0.60-0.71)	0.32	0.17-1.78

Tabla 3. Frecuencia de sexo y riesgo, así como necesidad de ventilación mecánica de los pacientes.

Descripción	frecuencias	%
Sexo		
Masculino	82	65.1
Femenino	44	34.9
riesgo		
Alto	110	87.3
Medio	16	12.7
Necesidad de VMI		
Si	83	65.9
No	43	34.1

Tabla 4. Desviaciones estándar y valor de P de pacientes que fueron dados de alta y que fallecieron durante su hospitalización.

Descripción	Alta \bar{X} (SD)	Defunción \bar{X} (SD)	P
TSH	2.57 (3.7)	1.99 (1.63)	0.61
FT4	1.07 (3.32)	1.12 (1.27)	0.001
FT3	2.07 (0.59)	1.72 (0.73)	0.004
T4T	7.09 (2.66)	4.92 (3.0)	0.001
T3T	0.73 (0.29)	0.58 (0.32)	0.001

Tabla 5. Tipos de patrones presentados por semana de hospitalización.

Semanas:	Eutiroides	Patrón 1	Patrón 2	Patrón 3	Patrón 4
Semana 0	26.2	32.5	4.8	35.7	0.8
Semana 1	28.60	38.8	0	26.5	6.1
Semana 2	43.8	31.3	0	18.8	6.3
Semana 3	37.5	25	0	37.5	0
Semana 4	25	25	0	50	0
Semana 5	0	50	0	50	0

Tabla 6. Patrones asociados a desenlace y frecuencia.

Patrón	Desenlace	frecuencias	%
Eutiroides	Alta	26	20.6%
	Defunción	7	5.6%
1	Alta	23	18.3%
	Defunción	18	14.3%
2	Alta	3	2.4%
	Defunción	3	2.4%
3	Alta	12	9.5%
	Defunción	33	26.2%
4	Alta	1	0.8%
	Defunción	0	0.0%

Discusión:

La presente investigación aporta información novedosa en comparación a la existente al momento de su realización, ya que en todos los casos, las investigaciones no fueron concluyentes para demostrar que el perfil tiroideo pudiera aportar información acerca del pronóstico de los pacientes críticos, existen trabajos actualmente enfocados en el paciente crítico en enfermedades específicas los cuales no fueron estadísticamente significativos para apoyar la valoración de un perfil tiroideo como parte del abordaje inicial en el paciente críticamente enfermo. También existen como ya se mencionó trabajos comparativos con la escala APACHE II los cuales arrojaron datos que no apoyan dicha práctica.

En esta investigación se incluyeron pacientes con múltiples diagnósticos que ingresaran al área de cuidados intermedios, por tanto, la información amplía de sobremanera los ya existentes y permite analizar nuevas enfermedades para así comparar su desenlace y su puntaje NEWS2.

La escala NEWS2, es una gran herramienta para el personal de salud con conocimiento básico, fácil de utilizar y que genera una comunicación global desde el personal de primer contacto hasta el especialista médico, su análisis junto al perfil tiroideo nos permitió demostrar que los pacientes con puntajes más elevados y un patrón tipo 3 tienen el peor pronóstico a su ingreso y con el paso de las semanas de estancia hospitalaria, aquellos con un eje hormonal recuperado pudieron ser dados de alta, lo que deja duda si deberíamos tratar este síndrome tal y como se hiciera en los pacientes con infarto agudo al miocardio lo cual mejoró su pronóstico. En esta cuestión aun no existen trabajos que estudien el tratamiento de hormona tiroidea endovenosa como tratamiento de este síndrome, no se conoce su beneficio o repercusión clínica.

En el análisis estadístico se logra demostrar como el valor de T3 libre es el mejor parámetro para poder establecer un pronóstico en el paciente crítico, esto genera la posibilidad de incluir este valor en futuras escalas de pronóstico en estos pacientes o decidir incluirla como un parámetro aceptable que pueda arrojar resultados en el porcentaje de mortalidad o desenlace fatal. También podemos deducir que los pacientes con déficit hormonal tiroideo inician con sucesos fisiopatológicos que culminan en la muerte, siendo interesante pensar en la posibilidad de otorgar esta hormona como tratamiento en un futuro cercano, con los riesgos de empeorar dicho pronóstico en caso de no ser benéficos tal como concluye en el presente trabajo.

En análisis crítico nos permite finalmente determinar que, el perfil tiroideo si es una herramienta a considerar en el abordaje inicial del paciente crítico, aporta información importante en cuestión a la situación hormonal y por tanto de funcionamiento metabólico general del organismo, en general los trabajos existentes abordan a la sepsis de cualquier foco identificado como una de las principales patologías causantes del desequilibrio del eje hormonal tiroideo, esta patología es la más estudiada hasta el momento, en comparación al presente estudio donde también se incluyeron pacientes con este diagnóstico, en especial clasificados con choque séptico, los cuales obtuvieron principalmente un patrón tipo 3 y un desenlace fatídico, apoyando los hallazgos ya existentes que concluyen que la sepsis es una de las principales patologías implicadas en el desarrollo del síndrome del eutiroideo enfermo y que los pacientes que padecen de la misma tienen un riesgo mayor de morir.

La asociación de una fracción libre de T3 con un puntaje NEWS2 elevado conlleva a un mayor riesgo de desenlace fatídico y por ende pueden relacionarse entre sí, los pacientes analizados que tienen un mejor pronóstico son aquellos en los cuales el perfil tiroideo se mantuvo con niveles normales o que al inicio tuvieron anomalías, pero, posterior al tratamiento de la enfermedad de base, recuperaron el eje hormonal y fueron egresados con niveles estables.



Los pacientes que obtuvieron patrones tipo 1 y 2 no se relacionaron directamente a un desenlace específico, siendo patrones no confiables para poder determinar el riesgo de que un paciente crítico pueda fallecer a lo largo del tiempo posterior a su ingreso, el patrón tipo 4 fue el menos frecuente de todos los casos presentados, a pesar de su valor de p significativo, no puede relacionarse directamente con el desenlace debido a que la muestra específica de estos pacientes es muy baja, lo cual deja en duda si aumentar la muestra podría aumentar la probabilidad de que este patrón se presente y así poder analizar su relación con el desenlace con una muestra mayor.

Dentro de las limitantes del análisis, nos encontramos con la variabilidad del mantenimiento de los reactivos y maquinaria del laboratorio de nuestro hospital, así como la capacitación del personal para realizar adecuadamente una recolección horaria, transporte y posterior procesamiento de la muestra. También existiendo sesgo en cuestión al momento de la toma de la muestra.

Vale la pena mencionar que algunas de las muestras tomadas y analizadas tuvieron que realizarse en laboratorio diferente al del hospital, ya que no se contaba en el momento con personal y/o maquinaria laboratorial para su realización, por tanto, se subrogaron hacia hospitales cercanos para su realización, lo cual pudo también influir en los resultados.

Conclusiones:

Los valores de perfil tiroideo se relacionan directamente con el desenlace del paciente críticamente enfermo, esto en relación también a los valores en el puntaje de la escala NEWS2. Se demuestra así una asociación directa entre ambos factores y que se pueden implementar en la valoración inicial al ingreso del paciente crítico, pudiendo funcionar como herramientas concomitantes a las ya existentes, abriendo la posibilidad de realizar nuevas escalas de valoración y/o incluir los valores de T3 libre como parámetro de alguna de las ya existentes.

Los pacientes que tuvieron un desenlace fatal fueron aquellos con los niveles más bajos de T3 libre y este es el parámetro con el mejor valor predictivo negativo de todos los que incluye un perfil tiroideo.

El puntaje NEWS2 como herramienta pronóstica es de gran utilidad ya que se realiza rápidamente y de forma sencilla, se demuestra su utilidad concreta en el pronóstico del paciente crítico en asociación directa sobre todo con los niveles de T3 libre.

La asociación tanto de la escala como de los valores de perfil tiroideo son dos elementos sinérgicos en la valoración del pronóstico del paciente crítico y pueden utilizarse en cualquier diagnóstico de ingreso.

Queda demostrado que el perfil tiroideo muestra una relación directa con el desenlace del paciente crítico y puede ser utilizado como predictor de mortalidad sobre todo en asociación con escalas de mortalidad tal como lo es NEWS2.

Se considera sumamente interesante si vale la pena el riesgo de tratar el síndrome del eutiroides enfermo con dosis de T3 vía endovenosa y si esto mejorará el pronóstico en cualquier escenario clínico, pudiendo favorecer al desenlace fatal que estos pacientes suelen tener como ya se ha demostrado en el contexto del paciente con infarto agudo al miocardio.

Referencias bibliográficas:

1. Ning N, Li J, Sun W, Ma C, Li J, Sheng H, et al. Different subtypes of nonthyroidal illness syndrome on the prognosis of septic patients: a two-centered retrospective cohort study. *Front Endocrinol.* 8 de septiembre de 2023; 14:1227530.
2. Langouche L, Jacobs A, Van Den Berghe G. Nonthyroidal Illness Syndrome Across the Ages. *Journal of the Endocrine Society.* 1 de diciembre de 2019; 3(12):2313-25.
3. Sciacchitano S, Capalbo C, Napoli C, Anibaldi P, Salvati V, De Vitis C, et al. Nonthyroidal Illness Syndrome: To Treat or Not to Treat? Have We Answered the Question? A Review of Metanalyses. *Front Endocrinol.* 10 de mayo de 2022; 13:850328.
4. E. Fliers¹ and A. Boelen² An, et al. An update on non-thyroidal illness syndrome. *J Endocrinol Invest.* 2021; 44(8): 1597–1607.
5. Rossetti CL, Cazarin J, Hecht F, Beltrão FEDL, Ferreira ACF, Fortunato RS, et al. COVID-19 and thyroid function: What do we know so far? *Front Endocrinol.* 19 de diciembre de 2022; 13:1041676.
6. Scappaticcio L, Pitoia F, Esposito K, Piccardo A, Trimboli P. Impact of COVID-19 on the thyroid gland: an update. *Rev Endocr Metab Disord.* diciembre de 2021; 22(4):803-15.
7. Ganesan K, Anastasopoulou C, Wadud K. Euthyroid Sick Syndrome. [Updated 2022 Dec 8]. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2023 Jan-. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK482219/>
8. Taroza S, Rastenytė D, Podlipskytė A, Kazlauskas H, Mickuvienė N. Nonthyroidal Illness Syndrome in Ischaemic Stroke Patients is Associated with Increased Mortality. *Exp Clin Endocrinol Diabetes.* diciembre de 2020; 128(12):811-8.
9. Qu C, Duan Z, Xiao X, Wei M, Gao K, Yu X, et al. Nonthyroidal illness syndrome in acute pancreatitis patients: an 8-year cohort study. *BMC Gastroenterol.* diciembre de 2022; 22(1):40.
10. Chang CY, Chien YJ, Lin PC, Chen CS, Wu MY. Nonthyroidal Illness Syndrome and Hypothyroidism in Ischemic Heart Disease Population: A Systematic Review and Meta-Analysis. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism.* 1 de agosto de 2020; 105(8):2830-45.
11. Sciacchitano S, Capalbo C, Napoli C, Negro A, De Biase L, Marcolongo A, et al. Nonthyroidal illness syndrome (NTIS) in severe COVID-19 patients: role of T3 on the Na/K pump gene expression and on hydroelectrolytic equilibrium. *J Transl Med.* diciembre de 2021; 19(1):491.
12. Krug N, Bercker S, Busch T, Friese S, Jahn N, Voelker MT. Non-thyroidal Illness Syndrome (NTIS) is no independent predictor for mortality in ICU patients. *BMC Anesthesiol.* 31 de marzo de 2023; 23(1):103.

13. Shahid MA, Ashraf MA, Sharma S. Physiology, Thyroid Hormone. [Updated 2023 Jun 5]. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2024 Jan-. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK500006/>
14. Pirahanchi Y, Toro F, Jialal I. Physiology, Thyroid Stimulating Hormone. [Updated 2023 May 1]. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2024 Jan-. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK499850/>
15. Tajarernduang P, Sanwirat P, Inchai J, Phinyo P, Limsukon A. The National Early Warning Score 2(NEWS2) to Predict Early Progression to Severe Community-Acquired Pneumonia. *TropicalMed*. 17 de enero de 2023; 8(2):68.
16. Tavaré A, Pullyblank A, Redfern E, Collen A, Barker RO, Gibson A. NEWS2 in out-of-hospital settings, the ambulance and the emergency department.
17. Salas-Lucia F, Bianco AC. T3 levels and thyroid hormone signaling. *Front Endocrinol*. 27 de octubre de 2022; 13:1044691.
18. Williams B. The National Early Warning Score: from concept to NHS implementation.
19. Juniper M. NEWS2, patient safety and hypercapnic respiratory failure.
20. Halsall DJ, Oddy S. Clinical and laboratory aspects of 3,3',5'-triiodothyronine (reverse T3). *Ann Clin Biochem*. enero de 2021; 58(1):29-37.
21. Feldt-Rasmussen U, Efraimidis G, Klose M. The hypothalamus-pituitary-thyroid (HPT)-axis and its role in physiology and pathophysiology of other hypothalamus-pituitary functions. *Molecular and Cellular Endocrinology*. abril de 2021; 525:111173.
22. Towards definitions of critical illness and critical care using concept analysis. <http://dx.doi.org/10.1101/2022.01.09.22268917>. Updated: January 9, 2022. Accessed: July 5, 2022.
23. Monaghan TF, Rahman SN, Agudelo CW, Wein AJ, Lazar JM, Everaert K, et al. Foundational statistical principles in medical research: Sensitivity, specificity, positive predictive value, and negative predictive value. *Medicina (Kaunas)* [Internet]. 2021; 57(5):503.
24. Lado-Abeal J, Diaz C, Berdine G, Iwuji K, Araujo-Vilar D, Lampon-Fernandez N, et al. High prevalence of non-thyroidal illness syndrome in patients at long-term care facilities. *Endocrine*. noviembre de 2020; 70(2):348-55.
25. Hannun M, Villalba D, Díaz Ballve L, Matesa A, Pedace P, Tocalini P, et al. Predictores de desvinculación y mortalidad en ventilación mecánica prolongada-Sobrevivir al sobrevivir. *Rev Fac Cien Med Univ Nac Cordoba* [Internet]. 2022; 79(2):162–7.
26. Vidart J, Jaskulski P, Kunzler AL, Marschner RA, Ferreira De Azeredo Da Silva A, Wajner SM. Non-thyroidal illness syndrome predicts outcome in adult critically ill patients: a systematic review and meta-analysis. *Endocrine Connections*. 1 de febrero de 2022; 11(2): e210504.

27. Qi X, Qiu L, Wang S, Chen X, Huang Q, Zhao Y, et al. Non-thyroidal illness syndrome and the prognosis of heart failure: a systematic review and meta-analysis. *Endocrine Connections*. 5 de julio de 2023; 12(8): e230048.
28. Xiong H, Yan P, Huang Q, Shuai T, Liu J, Zhu L, et al. A prognostic role for non-thyroidal illness syndrome in chronic renal failure: a systematic review and meta-analysis. *International Journal of Surgery*. octubre de 2019; 70:44-52.
29. Lado-Abeal J. Non-thyroidal illness syndrome, the hidden player in the septic shock induced myocardial contractile depression. *Medical Hypotheses*. septiembre de 2020; 142:109775.
30. Mourouzis I, Apostolaki V, Trikas A, Kokkinos L, Alexandrou N, Avdikou M, et al. The Potential of Thyroid Hormone Therapy in Severe COVID-19: Rationale and Preliminary Evidence. *IJERPH*. 30 de junio de 2022; 19(13):8063.
31. Pappa E, Gournas P, Galatas G, Romiou A, Kiki I, Panagiotou L, et al. Thyroid hormone treatment and SARS-CoV-2 infection. *Endocrine*. febrero de 2022; 75(2):328-9.
32. Sun C, Bao L, Guo L, Wei J, Song Y, Shen H, et al. Prognostic significance of thyroid hormone T3 in patients with septic shock: a retrospective cohort study. *PeerJ*. 16 de mayo de 2023; 11: e15335.
33. Foks M, Dudek A, Polok K, Nowak-Kózka I, Fronczek J, Szczeklik W. Thyroid hormones as potential prognostic factors in sepsis. *ait*. 2019; 51(3):205-9.
34. Wang Y, Sun F, Hong G, Lu Z. Thyroid hormone levels as a predictor marker predict the prognosis of patients with sepsis. *The American Journal of Emergency Medicine*. julio de 2021; 45:42-7.
35. Guo J, Hong Y, Wang Z, Li Y. Analysis of the Incidence of Euthyroid Sick Syndrome in Comprehensive Intensive Care Units and Related Risk Factors. *Front Endocrinol*. 9 de junio de 2021; 12:656641.
36. World Medical Association Declaration of Helsinki: Ethical Principles for Medical Research Involving Human Subjects. *JAMA*. 27 de noviembre de 2013; 310(20):2191.
37. Royal College of Physicians. National Early Warning Score (NEWS) 2: Standardising the assessment of acute-illness severity in the NHS. Updated report of a working party. London: RCP, 2017.
38. González ADR. APACHE II como predictor de mortalidad en una unidad de cuidados intensivos.
39. Seoane LA, Espinoza J, Burgos L, Furmento J, Polero L, Camporrotondo M, et al. Valor pronóstico del sistema de calificación APACHE II en el postoperatorio de cirugía cardíaca. *ACM*. 20 de octubre de 2020; 90(4):4136.
40. Morejón S. Superioridad del APACHE II para el pronóstico de mortalidad después de cirugía abdominal urgente: estudio multicéntrico. *Revista Cubana de Medicina Militar*, Vol. 51, No.
41. Tian Y, Yao Y, Zhou J, Diao X, Chen H, Cai K, et al. Dynamic APACHE II Score to Predict the Outcome of Intensive Care Unit Patients. *Front Med*. 26 de enero de 2022; 8:744907.



42. Mumtaz H, Ejaz MK, Tayyab M, Vohra LI, Sapkota S, Hasan M, et al. APACHE scoring as an indicator of mortality rate in ICU patients: a cohort study. *Annals of Medicine & Surgery*. marzo de 2023; 85(3):416-21.
43. Palavras MJ, Faria C, Cabral M, Santos F, Gonçalves J, et al. Validez de APACHE II y SAPS II como predictores de mortalidad precoz y a los 3 meses en pacientes con sepsis. *Revista oficial da Sociedade Galega de Medicina Interna*. Julio-agosto-septiembre 2021. Vol 82-3.
44. Do SN, Dao CX, Nguyen TA, Nguyen MH, Pham DT, Nguyen NT, et al. Sequential Organ Failure Assessment (SOFA) score for predicting mortality in patients with sepsis in Vietnamese intensive care units: A multicentre, cross-sectional study [Internet]. *Intensive Care and Critical Care Medicine*; 2022 may [citado 23 de marzo de 2024].
45. Moreno R, Rhodes A, Piquilloud L, Hernandez G, Takala J, Gershengorn HB, et al. The Sequential Organ Failure Assessment (SOFA) Score: has the time come for an update? *Crit Care*. 13 de enero de 2023; 27(1):15.
46. Furqan A, Naseer M, Tabassum R. Comparison of Sensitivity, Specificity and Accuracy of APACHE II, SAPS II and SOFA Scoring Systems as Predictors. *PJMHS*. 10 de diciembre de 2021; 15(12):3364-6.
47. Guccsav MO. Comparison of National Early Warning System-2 and quick Sepsis-related Organ Failure Assessment scores in predicting severe coronavirus disease 2019: a validation study. *Eurasian J Pulmonol* [Internet]. 2022 [citado 23 de marzo de 2024]
48. Moreno-Torres V, Royuela A, Múñez E, Ortega A, Gutiérrez Á, Mills P, et al. Mejor capacidad pronóstica de NEWS2, SOFA y SAPS-II en pacientes con sepsis. *Med Clin (Barc)* [Internet]. 2022; 159(5):224–9.
49. Evia Cabral J. (2015) Correlación de las hormonas tiroideas con el APACHE II para el pronóstico de mortalidad en el infarto agudo al miocardio. [tesis inédita] Benemérita Universidad Autónoma de Puebla.
50. Samuel NA, Cuthbert JJ, Brown OI, Kazmi S, Cleland JGF, Rigby AS, et al. Relation Between Thyroid Function and Mortality in Patients With Chronic Heart Failure. *The American Journal of Cardiology*. enero de 2021; 139:57-63.



ANEXOS

Anexo 1: Carta de liberación por Comité de ética en investigación del Hospital central del Estado.

COMITÉ DE ETICA EN INVESTIGACION HOSPITAL CENTRAL DEL ESTADO

Chihuahua, Chih. A 08 de Noviembre de 2024

DR. ARMANDO ENRIQUEZ PUGA
P R E S E N T E

Por este conducto me permito informar a Usted que de acuerdo a la revisión del protocolo "CORRELACION DE LAS HORMONAS TIROIDEAS CON LA ESCALA NEWS2 PARA EL PRONOSTICO DE MORTALIDAD EN PACIENTES CRITICOS INGRESADOS A LA UNIDAD DE CUIDADOS INTERMEDIOS DEL HOSPITAL CENTRAL DEL ESTADO ", con número de registro 043C-10/24.

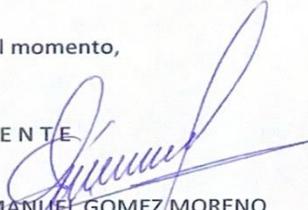
Este Comité de Ética en Investigación que me honro en presidir ha decidido aprobarlo debido a que el día de hoy se realizaron las correcciones que se observaron el día 07 de noviembre del presente año,

Le recuerdo el compromiso de informarle por escrito a este Comité, cuando menos cada 6 meses o antes la evolución y seguimiento de su protocolo

Una vez finalizado el estudio de este protocolo debe de comunicarlo por medio de oficio a este Comité.

Sin más por el momento,

A T E N T A M E N T E


DR. VICTOR MANUEL GOMEZ MORENO
PRESIDENTE DEL COMITÉ DE ETICA EN INVESTIGACION
DEL HOSPITAL CENTRAL DEL ESTADO



SECRETARÍA
DE SALUD

ICHISAL
INSTITUTO CHIHUAHUENSE
DE SALUD

"2023, Centenario de la muerte del General Francisco Villa"
"2023, Cien años de Rotarismo en Chihuahua"

Calle Rosales No. 3302, Col. Obrera, Chihuahua, Chih.
Teléfono (614) 429-3300

Anexo 2: Carta de liberación por Comité de investigación del Hospital central del Estado.



Oficio No. CI/0018/2024
Asunto: Dictamen de revisión de protocolo
Chihuahua, Chih. A 28 de noviembre 2024

Dr. Armando Enríquez Puga

Por medio de la presente me permito informarle que el protocolo: **Correlación de las hormonas tiroideas con la escala NEWS2 para el pronóstico de mortalidad en pacientes críticos ingresados a la unidad de cuidados intermedios del Hospital Central del Estado**, con numero de registro CI/0018/2024, ha sido revisado y aprobado por el comité de investigación del hospital central del estado.

Se le recuerda que para concluir su trámite deberá presentar los resultados y conclusiones de su investigación en el informe final, a este comité.

Se anexa hoja de evaluación.

Atentamente

Dr. Raul Eduardo Ramírez Gutierrez
Coordinador del Comité de investigación



Anexo 3: Carta de consentimiento informado para fines de esta investigación.

CARTA DE CONSENTIMIENTO INFORMADO

Yo, _____ en pleno uso de mis facultades, he leído y comprendido la información que me ha explicado el

Dr. ARMANDO ENRÍQUEZ PUGA y mis preguntas han sido respondidas de manera satisfactoria. He sido informado y doy autorización para que los datos obtenidos en el presente estudio puedan ser estudiados, publicados y posteriormente difundidos con fines científicos, entiendo que no conlleva riesgo alguno ya que solo se solicitará una prueba de laboratorio en la muestra de sangre que se me extraiga durante la solicitud de los primeros laboratorios durante mi hospitalización. Estoy de acuerdo en participar en este estudio de investigación o dado el caso (familiar directo) estoy de acuerdo en autorizar dicho estudio en mi familiar.

_____ Fecha: _____

Firma del paciente o representante

Testigo 1 _____ Testigo 2 _____

Esta parte debe ser completada por el investigador (o su representante):

He explicado al Sr (a) _____ la naturaleza y los propósitos de la investigación; le he explicado acerca de los beneficios que implica su participación. He contestado a las preguntas y toda la información ha quedado clara. Acepto que he leído y conozco la normatividad correspondiente para realizar investigación con seres humanos y me apegó a ella.

Firma del investigador: _____ Fecha: _____



Anexo 4: Carta de consentimiento informado otorgada a cada uno de los pacientes a su ingreso hospitalario.

CONSENTIMIENTO INFORMADO DE HOSPITAL CENTRAL DEL ESTADO

HOSPITAL CENTRAL Autorización de servicios		CALLE ROSALES # 3302 OBRERA CHIHUAHUA
Nombre del paciente Número de expediente		Número de cuenta
Al paciente o sus familiares		
<p>Usted (es) como paciente (s) tiene (n) el derecho de ser informado (s) acerca de su (s) condición (es) y del procedimiento (s) médico (s) quirúrgico (s) o de diagnóstico recomendado (s) a emplearse para que usted (es) pueda (n) tomar la decisión de aceptar o no el procedimiento teniendo conocimiento de los riesgos que implica (n). No se le (s) proporciona esta información con el fin de asustarle(s) o alarmarle (s), simplemente tiene por objeto informarle (s) lo mejor posible para que pueda (n) dar o negar su consentimiento bajo pleno conocimiento.</p> <p>El tipo de procedimiento y/o medicamentos que se deciden usar son cuidadosamente seleccionados en base a las características individuales de cada paciente. La seguridad de tales procedimientos y/o medicamentos es alta, sin embargo, existen reportes internacionales de reacciones secundarias o respuestas imprevisibles y exageradas que dependen de otras enfermedades intercurrentes así como de idiosincrasia.</p> <p>ES SU DERECHO PREGUNTAR Y QUE SE LE (S) EXPLIQUE (N) CLARAMENTE TALES PROCEDIMIENTOS Y/O MEDICAMENTOS, ASI COMO LOS POSIBLES EFECTOS ADVERSOS.</p> <ol style="list-style-type: none">1- Yo (nosotros) le (s) solicito(o)(amos) al Dr(a) MEDICO EXTERNO HCE médico responsable, de mí (nuestro) paciente, a sus socios, asistentes técnicos y otros colaboradores en el área de la salud que sean necesarios, que proporcionen el tratamiento médico y/o quirúrgico requerido para mí (su) atención.2- Yo (nosotros) entiendo (entendemos) que el médico puede encontrar otros problemas o alteraciones distintas al motivo principal de esta solicitud de atención y autorización de servicios y que pueden requerir procedimientos adicionales o bien, distintos a los programados. Yo (nosotros) le (s) autorizo (autorizamos) al médico, a sus asociados, asistentes técnicos y otros colaboradores en el área de la salud a llevar a cabo los demás procedimientos y/o tratamientos que según su juicio profesional sean apropiados, inclusive a administrar medicamentos anestésicos cuidadosamente seleccionados en cada caso y sangre o sus productos derivados si así lo consideran necesario, y entiendo (entendemos) que la respuesta a los medicamentos y/o tratamientos pueden variar dependiendo de cada organismo sin que esto pueda ser predecible.3- Yo (nosotros) le autorizo (autorizamos) al médico, a tomar fotografías o videotape para el expediente clínico. Además, autorizo (autorizamos) el empleo de dichas fotografías o videotape sin identificación por nombre, para la investigación y el estudio de la medicina.4- Yo (nosotros) autorizo (autorizamos) la presencia de observadores durante los procedimientos, según aprobación del médico responsable para fines de estudio.5- Yo (nosotros) entiendo (entendemos) que no se me (nos) ha ofrecido garantía alguna respecto a resultados o curaciones.6- Yo (nosotros) entiendo (entendemos) que mi problema (el problema de nuestro familiar) implica riesgos y peligros en mí (su) condición actual sin tratamiento y así mismo, el que existen riesgos y peligros relacionados con la ejecución del (los) procedimiento (s) médico (s), quirúrgico (s) y/o de diagnóstico programado (s).7- Yo (nosotros) entiendo (entendemos) que los servicios prestados por el médico, asociados y asistentes técnicos implican honorarios, y me (nos) comprometo (comprometemos) a liquidarlos en su totalidad al así requerirse en la fecha del alta del paciente.8- Yo (nosotros) autorizo (autorizamos) que este documento sea archivado como papel, electrónicamente o en sistemas de cómputo, y lo reconozco (reconocemos) como original y auténtico, siendo mi (nuestra) firma la que aparece al calce.		
_____ Firma del paciente	_____ Razón por la que no puede firmar	
_____ HOSPITAL CENTRAL DEL ESTADO Responsable del paciente	_____ Firma del responsable del paciente	_____ OTRO Parentesco
_____ Testigo	_____ Firma del testigo	_____ Parentesco

ESTE DOCUMENTO DA CUMPLIMIENTO AL REGLAMENTO DE LA LEY GENERAL DE SALUD EN MATERIAL DE PRESTACION DE SERVICIOS DE ATENCION MEDICA EN SU CAPITULO IV ART 80



HOSPITAL CENTRAL

CALLE ROSALES # 3302 OBRERA CHIHUAHUA
ICS-8708256-C8

CARTA DE CONSENTIMIENTO BAJO INFORMACIÓN

CHIHUAHUA,

Nombre del paciente _____

Número de expediente _____

Edad _____

Identificado con _____

Nombre del familiar responsable _____

Identificado con _____

Representante legal _____

Identificado con _____

Por medio de la presente me permito solicitar mi ingreso a esta Institución médica y de servicios hospitalarios en los términos de los artículos 228, 229 del Código Penal Federal, liberando a la Institución y a sus integrantes de la responsabilidad en caso fortuito o fuerza mayor en los términos de los artículos 1915 y 1918, del Código Civil Federal, de aplicación en toda la República. Así mismo me someto expresamente a aceptar la intervención de la Comisión Nacional de Arbitraje Médico para dirimir cualquier posible diferendo con la relación a la atención recibida o servicio por conducto de esta Institución o sus médicos y personal integrado.

Autorizo expresamente al Dr.(a) _____ para que en busca de mi bienestar y salud, realice el(los) siguiente(s) procedimientos _____

Toda vez que se hace de mi conocimiento los riesgos específicos del acto médico autorizado los cuales son _____

Así mismo autorizo al personal de salud de la Institución para la atención de contingencias y urgencias que derivadas del acto autorizado se pudiesen presentar

Nombre y firma del paciente, familiar o representante legal

Nombre y firma del médico tratante

Nombre y firma del testigo

Nota: Se suscribe el presente documento con fundamento en la Ley General de Salud en sus artículos 61, Fracción I y II, 67 y 68, Fracción I y II. En el Reglamento de la Ley General de Salud en materia de prestación de servicios de atención médica en sus artículos 80, 81, 82 y 83. Así mismo en las Normas Oficiales Mexicanas NOM-007-SSA2-1993, NOM-005-SSA2-1993, NOM-168-SSA1-1998 Y LA NOM-170-SSA1-1998