



BUAP



Benemérita Universidad Autónoma de Puebla

Facultad de Medicina

Hospital General de la Zona Norte “Bicentenario de la Independencia”

Instituto Mexicano del Seguro Social para el Bienestar (IMSS-BIENESTAR)

“Asociación de la escala SOFA con el síndrome del eutiroides enfermo en el paciente crítico en el servicio de medicina interna”

Tesis para obtener el Diploma de Especialidad:

Medicina Interna

Presenta

Alejandro Granados Pino

Asesor Metodológico

Dr. Jorge Hernandez López

Asesor Experto

Dr. Erasmo Guzmán Torres

H. Puebla de Z. Enero 2025



ÍNDICE

1. RESUMEN.....	4
2. MARCO TEÓRICO.....	6
2.1 Antecedentes generales:	6
2.2 Antecedentes específicos:.....	15
3. JUSTIFICACIÓN.....	18
4. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA.....	19
5. PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN	20
6. OBJETIVOS.....	21
6.1 Objetivo general.....	21
6.2 Objetivos específicos.....	21
7. MATERIAL Y MÉTODOS.....	22
7.1 Diseño del estudio	22
7.2 Hipótesis.....	22
7.2.1 Hipótesis nula	22
7.2.2 Hipótesis alterna	22
7.3 Relevancia y expectativas:.....	22
7.4 Definición del universo de trabajo.....	23
7.4.1 Población fuente	23
7.4.2 Población elegible	23
7.5 Definición de unidades de observación	23
7.5.1 Criterios de inclusión.....	23
7.5.2 Criterios de exclusión	23
7.5.3 Criterios de eliminación.....	24
7.6 Definición de variables.....	24
7.7 Técnicas y procedimiento de recolección de datos:	25

7.8 Cronograma de actividades:	26
7.9. Recursos disponibles:.....	26
7.9.1 Recursos materiales	26
7.9.2 Recursos humanos.....	27
7.10 Aspectos éticos o de bioseguridad.....	27
8. RESULTADOS:	29
9. DISCUSIÓN.....	33
10. LIMITACIONES.....	36
11. CONCLUSIONES.....	37
12. BIBLIOGRAFÍA:.....	38
13. ANEXOS	40
13.1 Instrumento de recolección de datos.....	40
13.2 Consentimiento informado	41

1. RESUMEN

Introducción: Durante una etapa crítica de una enfermedad, los procesos fisiológicos se encuentran alterados en cierto grado. El síndrome del eutiroideo enfermo se refiere a las alteraciones en las pruebas de función tiroidea en el paciente críticamente enfermo. En el paciente crítico, se utiliza la escala SOFA (Sequential Organ Failure Assesment) para estimar la mortalidad.

Objetivos: en este estudio se busca determinar si existe una asociación entre el puntaje de la escala SOFA y la presencia de alteraciones en las pruebas de función tiroidea. Como objetivo secundario se analizaron los niveles de T3 libre y T3 total entre los pacientes eutiroideos y los pacientes no eutiroideos.

Metodología: Se trata de un estudio descriptivo, observacional, prospectivo tipo transversal no probabilístico en el que se incluyeron 25 pacientes ingresados en el servicio de medicina interna del Hospital General Zona Norte de Puebla de Mayo de 2023 a Mayo de 2024 con un puntaje en la escala SOFA igual o mayor a 8. A los pacientes incluidos se le tomaron pruebas de función tiroideas, se diagnosticaron como síndrome del eutiroideo enfermo a los pacientes con niveles de T3 total y T3 libre menores al punto de corte del laboratorio de este hospital. Se dividieron los pacientes en dos grupos, el primero con un puntaje de 8-9 en la escala SOFA y el segundo con el puntaje de 10 o más. Se determinó la asociación entre las variables mediante la prueba de chi cuadrada.

Resultados: no se encontró relación entre la puntuación de la escala SOFA con la presencia de alteraciones en el perfil tiroideo. De igual forma no se observó relación entre las causas infecciosas y no infecciosas y la presencia de alteraciones en el perfil tiroideo.

2. MARCO TEÓRICO

2.1 Antecedentes generales:

La glándula tiroides está compuesta por múltiples folículos, los cuales están formados por una sola capa de células, dentro de esta capa se encuentra el coloide. El componente principal del coloide es la tiroglobulina, la cual contiene las hormonas tiroideas.¹

Son necesarios varios pasos para la síntesis y secreción de hormonas tiroideas en la glándula tiroides. El primer paso es el atrapamiento de yodo. El yodo ingerido se transforma en yoduro en el intestino y es absorbido. Posteriormente pasa a la circulación sistémica y entra a la glándula tiroides gracias al simportador de yoduro de sodio. ¹ El segundo paso ocurre una vez que el yoduro entra a la glándula tiroides, en donde se oxida rápidamente a yodo gracias a la peroxidasa tiroidea.

El tercer paso es la yodación y acoplamiento. Cuando el yoduro se oxida a yodo, se une a una molécula de tirosina para formar monoyodotirosina. Posteriormente se agrega otro yodo para formar diyodotirosina. Al unir dos moléculas de diyodotirosina obtenemos tiroxina. Cuando una monoyodotirosina y una diyodotirosina se acoplan obtenemos triyodotironina. La tiroxina y la triyodotironina conforman las dos principales hormonas tiroideas. ^{1,6,7.}

Una vez completada la síntesis de hormonas tiroideas, estas son secretadas a la circulación sistémica. Ya en el torrente sanguíneo, la T4 y T3 se unen diversas proteínas, principalmente

a la proteína fijadora de tiroxina. También pueden transportarse unidas a la albúmina y a la prealbúmina fijadora de tiroxina. Aproximadamente el 99% de T4 se une a las proteínas del plasma y menos del .1% se encuentra en su forma libre. Los tejidos sobre los que ejercen sus efectos biológicos captan únicamente la hormona libre. Debido a su fuerte unión a las proteínas, las hormonas tiroideas tienen una vida media de 7 días para la t4 y 1 día para la T3. ^{1,6}

La regulación de la síntesis y secreción de las hormonas tiroideas se da por retroalimentación negativa. La T4 es la hormona tiroidea que se encuentra en mayor cantidad, tanto unida a proteínas como de forma libre en el plasma. Sin embargo la forma activa es la T3, la cual casi toda proviene de la T4 que es desyodada en los tejidos periféricos. Las acciones de la T3 son más rápidas que las de la T4, debido a que la T3 se une con menos fuerza a las proteínas plasmáticas y posee mayor afinidad por los receptores nucleares. ¹

Para desiodar la T4 y convertirla en T3 es necesaria la participación de unas enzimas llamadas desiodasas. ^{7,9} Las desiodasas son una familia de enzimas que regulan la activación e inactivación de las hormonas tiroideas. Existen tres tipos de desiodasas, la tipo 1, tipo 2 y tipo 3. ⁹ Estas desiodasas se encuentran en diferentes tejidos del organismo. ⁷

La desiodasa tipo 1 se encuentra principalmente en el hígado, los riñones y la glándula tiroidea. La desiodasa tipo 2, se encuentra en el cerebro, músculo y el tejido adiposo. La

actividad de la desiodasa tipo 2 puede modular localmente los niveles de T3 y regular la respuesta tisular a las hormonas tiroideas.⁷

Por último, la desiodasa tipo 3 se encuentra en los tejidos periféricos. Tiene la capacidad de inactivar las hormonas tiroideas al catalizar la conversión de T4 y T3 en formas inactivas como la T3 reversa (rT3) y la diyodotironina (T2). La desiodasa tipo 3 desempeña un papel importante en la regulación fina de los niveles de hormonas tiroideas en tejidos periféricos.⁷

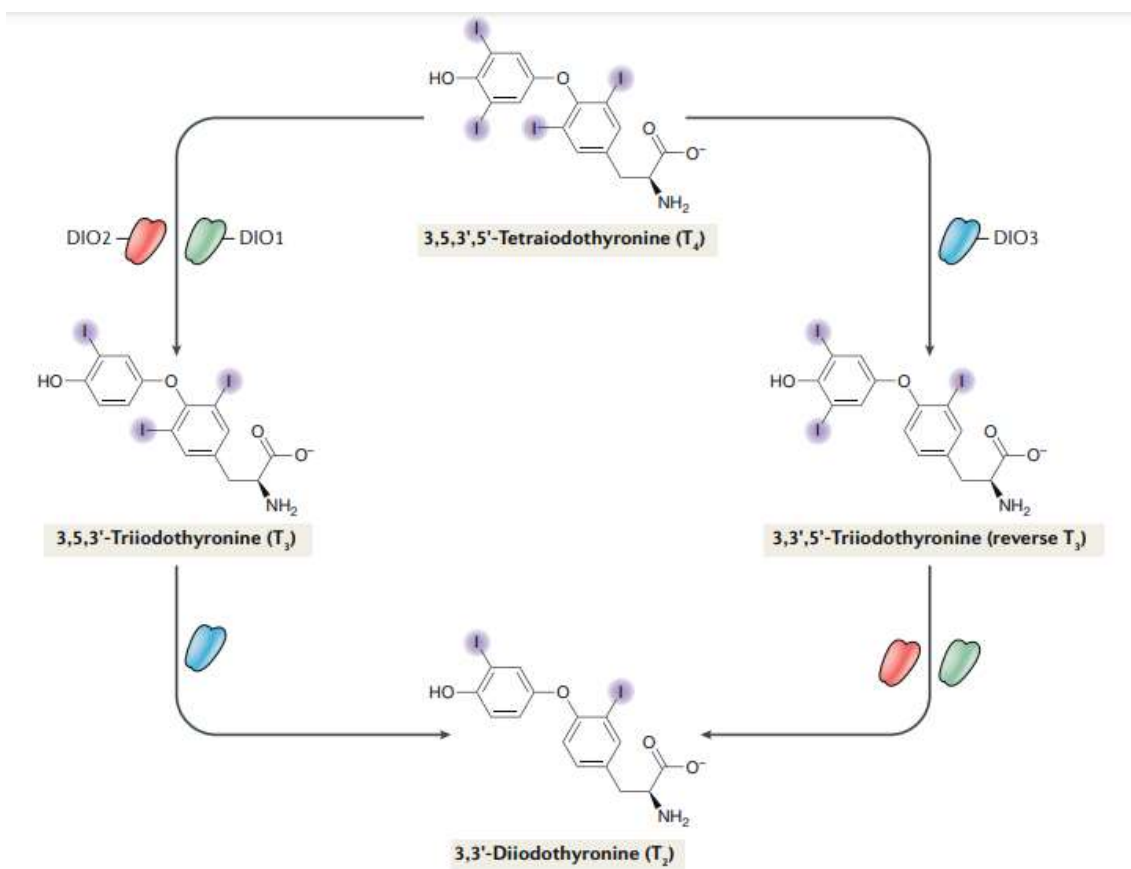


Figura 1: Desiodasas y su relación con las hormonas tiroideas (9)

Una vez unidas a los receptores nucleares, las hormonas tiroideas provocan inhibición o estimulación de factores de transcripción de numerosos genes. Como resultado de estos cambios, las hormonas tiroideas aumentan el consumo de oxígeno y la producción de calor en casi todos los tejidos del cuerpo. ¹

A grandes rasgos los efectos de las hormonas tiroideas son los siguientes:

- 1.- Incremento de la termogénesis y la sudoración.
- 2.- Incremento de la frecuencia y profundidad de la respiración.
- 3.- Incremento del gasto cardiaco.
- 4.- Incremento de la presión diferencial, sin aumentar la presión arterial media.
- 5.- Incremento de la utilización de los sustratos energéticos.¹

Durante una etapa crítica de una enfermedad, los procesos fisiológicos se encuentran alterados en cierto grado. El síndrome del eutiroido enfermo se refiere a las alteraciones en las pruebas de función tiroidea en el paciente críticamente enfermo.³

Los cambios en las pruebas de función tiroidea vistos en esta patología se deben a una respuesta del cuerpo ante una enfermedad sistémica. Se han observado varios mecanismos fisiopatológicos. El primero es debido a una respuesta compensatoria ante el estrés oxidativo secundario a una patología aguda. En estos pacientes se pueden observar alteraciones en las desyodasas, en la hormona estimulante de tiroides, proteínas de unión a hormona tiroidea, encargadas del transporte, el receptor de hormona tiroidea a nivel nuclear y alteración en tirotrópina. ^{3,7}

Estas alteraciones en los parámetros del perfil tiroideo corresponden a cambios durante el transcurso de una enfermedad que provoque un estado crítico, sin embargo este síndrome igual se observa en pacientes con enfermedades crónicas en un contexto ambulatorio. Las enfermedades renales y hepáticas pueden provocar estas alteraciones. ^{3,7}

La presencia de niveles bajos de T3 puede presentarse en las primeras 24 horas desde el inicio de la enfermedad. Aproximadamente la mitad de los pacientes críticos pueden presentar niveles bajos de T3.⁸ Los niveles bajos de T3 se han asociado a mortalidad por todas las causas en pacientes críticos por patologías cardíacas. ⁴

Los pacientes pueden presentar niveles de T4 elevados en enfermedades agudas debido a una inhibición de la desiodasa tipo 1 o por aumento en los niveles de tiroglobulina. La inhibición de la desiodasa tipo 1 provoca disminución en los niveles circulantes de T3, mientras que el aumento de los niveles de la tiroglobulina se observa principalmente en pacientes ancianos o con desórdenes psiquiátricos. Conforme avanza la enfermedad, aumenta la degradación de la T4 y los niveles séricos se normalizan. ⁸

Los pacientes pueden presentar disminución en los niveles de T4 séricos por diferentes mecanismos. el primero por disminución en la unión de la T4 a sus proteínas transportadoras. Al encontrarse en su forma libre, son captadas por los tejidos periféricos y convertidas a T3 por medio de las desyodasas.. El segundo por disminución en los niveles de TSH, lo que lleva a disminución de la producción de hormona tiroidea a nivel glandular. El último, por aumento en el metabolismo de la T4, como se mencionó previamente, con mayor conversión de T4 a

T3 por las desyodasas de los tejidos periféricos. Los niveles séricos de T4, cuando son menores a 4 picogramos por decilitro se han asociado a un aumento de la mortalidad.⁵

Estos cambios rara vez se encuentran de manera aislada. Se asocia también a cambios en otros ejes endocrinológicos, como en eje suprarrenal con incremento en los niveles de ACTH y cortisol séricos. Por lo anterior el síndrome del eutiroides enfermo no se debe abordar como un desorden endocrinológico único, sino como parte de una reacción sistémica del cuerpo ante una patología aguda que implica tanto el sistema inmune como el endocrinológico.³

Los pacientes con síndrome de eutiroides enfermo suelen ser asintomáticos. La sintomatología depende de la enfermedad crítica que presenten. Los síntomas asociados a las alteraciones de la función tiroidea suelen ser alteraciones en el estado de alerta, bradilalia y bradipsiquia.^{3,7} Las principales alteraciones en el perfil tiroideo en el síndrome del eutiroides enfermo son la presencia de T3 en niveles bajos, TSH normal con niveles elevados de T3 reversa.⁸ Los diagnósticos diferenciales de pacientes con alteraciones en las pruebas de función tiroidea son el hipotiroidismo e hipotiroidismo subclínico.³

Existe cierta controversia sobre el tratamiento del síndrome del eutiroides enfermo. Se han obtenido resultados inconclusos sobre el efecto del tratamiento en el desenlace de los pacientes. Al tratarse de una respuesta compensatoria del organismo ante un estado crítico el tratamiento con hormonas tiroideas para normalizar los niveles de las pruebas de función

tiroidea puede no tener beneficio en incluso ser nocivo. Sin embargo, si los cambios en el perfil tiroideo son alteraciones secundarias al estado crítico más que una respuesta compensatoria a este, el tratamiento sería beneficioso para los pacientes. ^{3,4}

La evidencia actual sugiere que los cambios observados en el síndrome del eutiroides enfermo son una combinación de ambos. ³ A pesar de las anomalías presentadas en el perfil tiroideo, la significancia clínica de estas alteraciones no está bien definida.⁷ Sin embargo, estudios epidemiológicos en pacientes con enfermedades cardíacas han demostrado un mayor riesgo de complicaciones en los pacientes con niveles bajos de hormona tiroidea. ^{4,11}

Por otra parte, la escala SOFA es una escala que predice mortalidad con criterios clínicos y bioquímicos. Evalúa los diferentes sistemas y da un puntaje según el grado de alteraciones. El estado neurológico es evaluado con la escala de coma de Glasgow, la falla circulatoria se evalúa con la presión arterial media, así como el uso de vasopresor y las dosis de estos. La falla gastrointestinal con los niveles de bilirrubina total. La falla renal con la concentración sérica de creatinina. La función medular se evalúa con los niveles plaquetarios. Por último, la función pulmonar se evalúa con el índice de Kirby. Dependiendo el grado de alteración en los diversos sistemas se puede dar una puntuación, que se describe a continuación: ²

Respiratorio:

0 puntos: $PaO_2/FiO_2 \geq 400$ sin ventilación mecánica.

1 punto: $PaO_2/FiO_2 < 400$.

2 puntos: $PaO_2/FiO_2 < 300$.

3 puntos: $PaO_2/FiO_2 < 200$.

4 puntos: $PaO_2/FiO_2 < 100$ o necesidad de ventilación mecánica.²

Cardiovascular:

0 puntos: presión arterial sistólica ≥ 70 mmHg.

1 punto: Presión arterial sistólica < 70 mmHg.

2 puntos: Necesidad de dopamina ≤ 5 mcg/kg/min o dobutamina a cualquier dosis.

3 puntos: Necesidad de dopamina > 5 mcg/kg/min o epinefrina $\leq 0,1$ mcg/kg/min o norepinefrina $\leq 0,1$ mcg/kg/min.

4 puntos: Necesidad de dopamina > 15 mcg/kg/min o epinefrina $> 0,1$ mcg/kg/min o norepinefrina $> 0,1$ mcg/kg/min.²

Hepático:

0 puntos: Bilirrubina $< 1,2$ mg/dl.

1 punto: Bilirrubina sérica 1,2-1,9 mg/dl.

2 puntos: Bilirrubina sérica 2,0-5,9 mg/dl.

3 puntos: Bilirrubina sérica 6,0-11,9 mg/dl.

4 puntos: Bilirrubina sérica ≥ 12 mg/dl.²

Coagulación:

0 puntos: Recuento de plaquetas $> 150 \times 10^3/\mu l$.

1 punto: Recuento de plaquetas $< 150 \times 10^3/\mu\text{l}$.

2 puntos: Recuento de plaquetas $< 100 \times 10^3/\mu\text{l}$.

3 puntos: Recuento de plaquetas $< 50 \times 10^3/\mu\text{l}$.

4 puntos: Recuento de plaquetas $< 20 \times 10^3/\mu\text{l}$.²

Renal:

Puntuación 0 puntos: Uresis ≥ 500 ml/día o creatinina sérica $< 1,2$ mg/dl.

Puntuación 1 punto: Uresis < 500 ml/día o creatinina sérica 1,2-1,9 mg/dl.

Puntuación 2 puntos: Uresis

< 200 ml/día o creatinina sérica 2,0-3,4 mg/dl.

Puntuación 3 puntos: Uresis < 200 ml/día o creatinina sérica 3,5-4,9 mg/dl o inicio de la terapia de reemplazo renal.

Puntuación 4 puntos: Uresis < 100 ml/día o creatinina sérica $\geq 5,0$ mg/dl o necesidad de terapia de reemplazo renal.²

Neurológico:

0 puntos: escala de Glasgow de 15 puntos.

1 punto: escala de Glasgow de 13 o 14 puntos.

2 puntos: escala de Glasgow de 10 a 12 puntos.

3 puntos: escala de Glasgow de 6 a 9 puntos.

4 puntos: escala de Glasgow menor a 6 puntos.²

Dependiendo del puntaje en esta escala se puede predecir la mortalidad. Tiene una sensibilidad de 55% y una especificidad de 72%.² La escala SOFA es actualmente la más utilizada en los servicios de urgencias, terapia intensiva y medicina interna para estimación de mortalidad.

2.2 Antecedentes específicos:

Las alteraciones en el perfil tiroideo han sido descritas desde 1982, en donde Kaptein et al describieron la relación entre las alteraciones del perfil tiroideo y la supervivencia en pacientes con enfermedades no tiroideas. Se trató de un estudio unicéntrico en la unidad de terapia intensiva de Los Ángeles. El diseño del estudio fue de tipo prospectivo y observacional. El objetivo de este estudio fue determinar si existe una alteración entre los niveles alterados de hormona tiroidea y la supervivencia en pacientes con patologías no tiroideas. Encontraron que la principal alteración eran niveles de T3 disminuidos. Encontraron también que niveles de T4 total menores a 4 se asociaban de manera significativa con la mortalidad.⁵

En 1996, Opasich y Pacini realizaron un estudio prospectivo, observacional en 199 pacientes con insuficiencia cardíaca. Se realizó seguimiento a los pacientes durante dos años. Se les realizaron pruebas de función tiroidea definiendo síndrome del eutiroideo enfermo en pacientes con niveles de T3 menores al límite inferior normal. Encontraron una prevalencia del síndrome del eutiroideo enfermo del 18%. Durante el seguimiento, las muertes fueron significativamente más frecuentes en el grupo de síndrome del eutiroideo enfermo (48% vs

21%). Este estudio sugiere una relación entre la enfermedad cardíaca y mortalidad en pacientes con alteraciones en perfil tiroideo.¹⁰

En el 2014, Chuang Y Cols estudiaron el impacto de los niveles de T3 y pro-BNP en la supervivencia a largo plazo de pacientes con falla cardíaca aguda. Estudiaron 144 pacientes ingresados en la unidad de terapia intensiva del hospital general de Taoyan. El objetivo principal fue la supervivencia a los 24 meses siguiéndolos desde octubre de 2002 a octubre de 2005. Encontraron que el 30% de los pacientes con falla cardíaca presentan niveles disminuidos de T3. Estos niveles están relacionados con la severidad de la enfermedad cardíaca. En este estudio se concluye que los niveles bajos de T3 son un predictor independiente de mortalidad por todas las causas en pacientes con enfermedades cardíacas.⁴

En 2020 Zou y Wu et al, estudiaron 149 pacientes adultos con COVID-19. Se trató de un estudio retrospectivo de cohortes. Se estudiaron pacientes ingresados en centro de salud pública de Changsha, China, de enero a marzo de 2020. El objetivo primario fue la presencia de un evento grave en pacientes con síndrome del eutiroido enfermo. Definieron evento grave como frecuencia respiratoria ≥ 30 /min; saturación de oxígeno $\leq 93\%$; $PaO_2/FiO_2 \leq 300$ mmHg; progresión de lesiones pulmonares superiores al 50% en 24-48 horas; necesidad de ventilación mecánica; shock o ingreso a la unidad de cuidados intensivos. Encontraron que 41 pacientes (27%) fueron diagnosticados con síndrome del eutiroido enfermo. Demostraron que los pacientes con síndrome del eutiroido enfermo y COVID 19 tenían mayor prevalencia de algún evento grave que los que no presentaban este síndrome. Este estudio sugirió el

síndrome del eutiroido enfermo como un factor de riesgo independiente para la severidad de esta enfermedad.³

En 2022, Akman y Topaloglu, realizaron un estudio observacional, unicéntrico en pacientes renales postrasplantados en Turquía. El objetivo fue describir la presencia del síndrome del eutiroido enfermo en pacientes antes y después del trasplante renal. Observaron a 121 pacientes, de los cuales 39 (32%) presentaron síndrome del eutiroido enfermo. Observaron que el 66.7% de los pacientes con síndrome de eutiroido enfermo alcanzaron niveles normales de T3 total tras la realización del trasplante renal. ¹²

Por otra parte, la escala SOFA fue validada por un estudio dirigido por Vincent Et Al en 1998. Se trata de un estudio multicéntrico y prospectivo que involucró 40 unidades de cuidados intensivos en 16 países. Estudiaron a un total de 1449 pacientes ingresados en una unidad de cuidados intensivos. El objetivo principal fue encontrar la relación entre la disfunción orgánica y la mortalidad. Encontraron que a mayor puntaje en la escala SOFA la mortalidad aumenta. Con un punto de corte de 8 puntos, la mortalidad ya es mayor a 33.3%.²

3. JUSTIFICACIÓN

Debido a la asociación entre las alteraciones en las pruebas de función tiroidea y la mortalidad en grupos específicos como en cardiópatas, es necesario determinar si los pacientes con puntajes altos en la escala SOFA son más propensos a presentar estas alteraciones. Debido a que el servicio de medicina interna cuenta con pacientes con múltiples alteraciones y mayor mortalidad, es importante contar con herramientas para determinar un pronóstico en estos pacientes. En el caso del síndrome del eutiroides enfermo, al tratarse de niveles que pueden ser modificados con tratamiento médico, sería un predictor de mortalidad el cual puede ser modificado. Hay estudios discordantes sobre el tratamiento del síndrome del eutiroides enfermo, con algunos a favor y otros en contra.

La investigación es novedosa porque la mayoría de estudios publicados se enfocan en pacientes con patologías específicas como falla cardíaca o sepsis. En este protocolo abarcamos pacientes con múltiples causas de una puntuación elevada en la escala SOFA, desde pacientes neurocríticos hasta pacientes con falla renal. De igual forma los estudios sobre el síndrome del eutiroides enfermo principalmente incluyen pacientes ingresados en el área de terapia intensiva, por lo que un estudio realizado en pacientes en el servicio de medicina interna del hospital, nos puede dar un panorama más amplio sobre la incidencia de esta entidad.

Con esto podemos estimar mejor una incidencia de este síndrome debido a que la mayoría de los pacientes hospitalizados se encuentran fuera de una unidad de cuidados intensivos.

4. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

El síndrome del eutiroido enfermo se refiere a las alteraciones en la función tiroidea en el paciente críticamente enfermo.³ Tanto los estudios de Zou y Wu en pacientes con COVID 19 y Chang y cols en pacientes con insuficiencia cardiaca aguda demostraron la presencia de alteraciones en las pruebas de función tiroidea tras la aparición de enfermedades cardiacas y pulmonares.^{3,4} La prevalencia de pruebas de función tiroidea en pacientes con COVID 19 fue del 27%, y la aparición de complicaciones fue mayor en el grupo de T3 bajo en comparación a pacientes con niveles de T3 normales.³ Los niveles bajos de T3 en pacientes con falla cardiaca aguda estudiados por Chang y cols fue de 30% y de igual forma la aparición de estos niveles se asoció a mayor mortalidad.

Ambos estudios fueron realizados en grupos muy específicos de pacientes, por lo que es necesario determinar si en una muestra más heterogénea de pacientes estas alteraciones se presentan de igual forma. Sobre la relación de la severidad de la enfermedad con la aparición de alteraciones en pruebas de función tiroidea Opasich y Pacini describieron alteraciones en las pruebas de función tiroideas entre pacientes con insuficiencia cardiaca. Encontraron que los pacientes con clase funcional NYHA III y IV presentaban mayor prevalencia en las alteraciones que los pacientes con NYHA clase I y II, estableciendo una relación entre la gravedad de la enfermedad y la aparición de alteraciones en el perfil tiroideo.¹⁰ No se han encontrado estudios realizados en población mexicana que demuestren una relación entre la severidad de una enfermedad y la aparición de alteraciones en las pruebas de función tiroidea

5. PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN

¿Cuál es la relación entre el puntaje de la escala SOFA y la presencia de síndrome del eutiroideo enfermo en el paciente crítico ingresado en el servicio de medicina interna del Hospital General Zona Norte de Puebla de mayo de 2023 a mayo de 2024?

6. OBJETIVOS

6.1 Objetivo general

Determinar la asociación de la puntuación de la escala SOFA con la presencia del síndrome del eutiroides enfermo.

6.2 Objetivos específicos

Determinar la prevalencia del síndrome del eutiroides enfermo en los pacientes del grupo con SOFA 8-9 y SOFA de 10 puntos o más.

Describir las diferencias entre los niveles de T3 total y T3 libre en los pacientes eutiroides y los pacientes con síndrome del eutiroides enfermo.

7. MATERIAL Y MÉTODOS

7.1 Diseño del estudio

Se trata de un estudio descriptivo, observacional, prospectivo tipo transversal no probabilístico.

7.2 Hipótesis

Existe asociación entre puntajes más altos en la escala SOFA con la presencia de síndrome del eutiroides enfermo.

7.2.1 Hipótesis nula

No existe asociación significativa entre puntajes más altos de la escala SOFA con la presencia del síndrome del eutiroides enfermo.

7.2.2 Hipótesis alterna

Existe asociación significativa entre puntajes más altos en la escala SOFA con la presencia de síndrome del eutiroides enfermo.

7.3 Relevancia y expectativas:

Los resultados son aplicables en pacientes ingresados tanto en piso de medicina interna como en la unidad de cuidados intensivos. Cabe resaltar que las alteraciones del perfil tiroideo pueden constituir una diana terapéutica.

7.4 Definición del universo de trabajo

Pacientes ingresados en el servicio de medicina interna del Hospital General Zona Norte, con una puntuación en la escala de SOFA mayor o igual a 8 puntos, de mayo de 2023 a mayo de 2024.

7.4.1 Población fuente

Pacientes ingresados en el servicio de medicina interna del Hospital General Zona Norte de Puebla.

7.4.2 Población elegible

Pacientes con una puntuación en la escala SOFA mayor o igual a 8 ingresados en el servicio de medicina interna de Mayo de 2023 a Mayo de 2024.

7.5 Definición de unidades de observación

7.5.1 Criterios de inclusión

Pacientes con una puntuación mayor o igual a 8 en su escala SOFA al ingreso al servicio de medicina interna. Mayores a 18 años, con pruebas de función tiroidea.

7.5.2 Criterios de exclusión

Pacientes con patología tiroidea conocida, pacientes con terapia previa con levotiroxina, uso de beta bloqueadores (propranolol) o esteroides (hidrocortisona) previo a su ingreso. Pacientes con tiroidectomía o paratiroidectomía. Expediente incompleto. Paciente en estudio de patología tiroidea.

7.5.3 Criterios de eliminación

Defunción en las primeras 12 horas de estancia a cargo de medicina interna. Pacientes que solicitaron alta voluntaria. Falta de reactivo para la medición de perfil tiroideo.

7.6 Definición de variables

VARIABLE	DEFINICIÓN	TIPO DE VARIABLE	INDICADORES	ESCALA DE MEDICIÓN
Puntuación de SOFA	Puntuación total obtenida a partir de la evaluación de seis sistemas orgánicos.	Variable Independiente	Puntuación total del SOFA	Escala Numérica (0-24)
Sistema Respiratorio	Evaluación de la necesidad de soporte ventilatorio y la relación PaO ₂ /FiO ₂ .	Variable Independiente	PaO ₂ /FiO ₂ Soporte ventilatorio	Escala Numérica (0-4)
Sistema Cardiovascular	Evaluación de la presión arterial media y la necesidad de vasopresores.	Variable Independiente	Presión arterial media Dosis de vasopresores	Escala Numérica (0-4)
Sistema Hepático	Evaluación de los niveles de bilirrubina en sangre.	Variable Independiente	Nivel de bilirrubina sérica	Escala Numérica (0-4)
Sistema Renal	Evaluación de la creatinina sérica y la producción urinaria.	Variable Independiente	Nivel de creatinina sérica Producción urinaria	Escala Numérica (0-4)

Sistema Nervioso	Evaluación del nivel de conciencia y respuesta a estímulos.	Variable Independiente	Escala de coma de Glasgow	Escala Numérica (0-4)
Sistema Hematológico	Evaluación de los niveles de plaquetas en sangre.	Variable Independiente	Nivel de plaquetas	Escala Numérica (0-4)
Nivel de T3 total	Evaluación de los niveles de T3 total en sangre	Variable Independiente	Nivel de T3 total	Escala Numérica
Nivel de T3 libre	Evaluación de los niveles de T3 total en sangre	Variable Independiente	Nivel de T3 libre	Escala Numérica

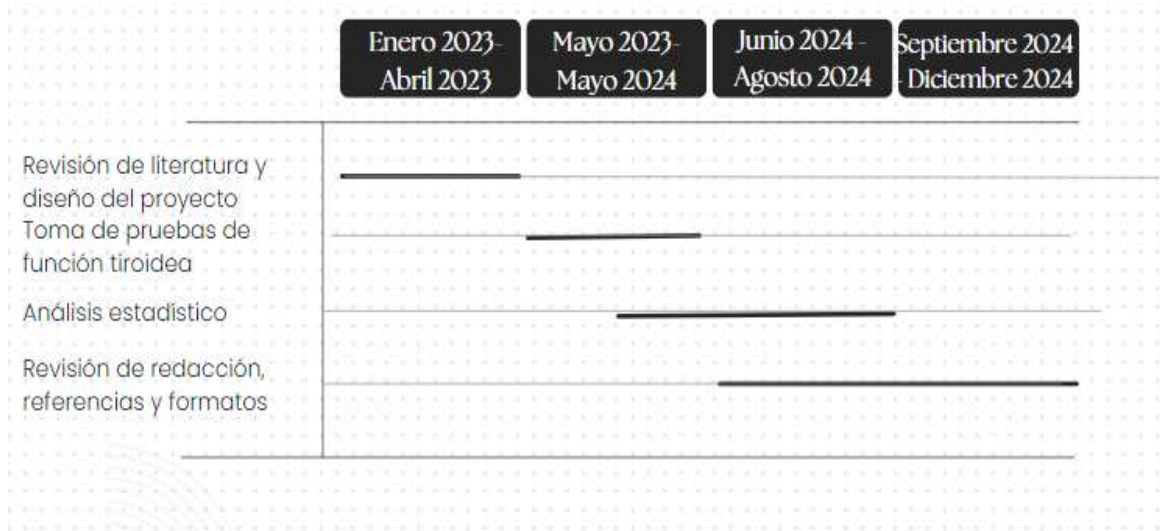
7.7 Técnicas y procedimiento de recolección de datos:

Se tomaron pruebas de perfil tiroideo a los pacientes ingresados en el servicio de medicina interna con una puntuación de 8 o más en la escala SOFA durante el periodo de Mayo de 2023 a Mayo de 2024. Se tomó el punto de corte de 8 en la escala sofa debido a que a partir de este puntaje la mortalidad es mayor a 33.33%, lo que representa aproximadamente un tercio de los pacientes. Los pacientes se clasificaron en dos grupos. En el primero se incluyeron los pacientes con un puntaje de 8 y 9 y en el segundo los pacientes con un puntaje mayor o igual a 10. Se tomaron pruebas de función tiroidea y se diagnosticaron con síndrome de eutiroideo enfermo los pacientes con niveles de T3 libre o T3 total por debajo del punto de corte del laboratorio de esta unidad. Para la T3 libre el punto de corte fueron 2.3 pg/ml. Para la T3 total el punto de corte fue menor a 35 ng/dl. Se comparó la prevalencia

del síndrome del eutiroides enfermo en ambos grupos para determinar si existe una relación entre el puntaje de la escala SOFA con la aparición de alteraciones en el perfil tiroideo.

Para determinar la correlación de la escala SOFA con el síndrome del eutiroides enfermo se realizó una prueba de Chi cuadrada o prueba exacta de Fisher, considerándose como significativo valores de P menores a 0.05. Para la comparación de los niveles de T3 libre y total entre pacientes eutiroides y no eutiroides se utilizó un test de Fisher.

7.8 Cronograma de actividades:



7.9. Recursos disponibles:

7.9.1 Recursos materiales

- Biometría hemática,
- Química sanguínea,
- Gasometría arterial,

- Perfil tiroideo.
- Equipo de computo
- Acceso a internet
- Microsoft office (Microsoft Excel, Microsoft Word)

7.9.2 Recursos humanos

- **Investigador:** elaboración del marco teórico, recolección de datos, realización de la base de datos y análisis estadístico, interpretación de resultados y elaboración del documento final.
- **Asesor metodológico:** apoyo en el diseño del estudio, análisis estadístico e interpretación de resultados.
- **Asesor experto:** ayuda en la búsqueda de bibliografía, diseño del estudio y análisis de los resultados.

7.10 Aspectos éticos o de bioseguridad

La presente investigación se encuentra alineada a la Declaración de Helsinki de 1964 modificada por la Asamblea de Brasil en 2013, que toma como principio básico al Artículo 8, mismo que se basa en el respeto por el individuo, su derecho de autodeterminación y el derecho a tomar decisiones informadas. Asimismo, el diseño metodológico de este estudio es apegado a la Ley General de Salud y las normas éticas de la investigación científica en el campo clínico, el protocolo metodológico

correspondiente es sometido a consideración del Consejo de Investigación Local de Salud del Instituto Mexicano del Seguro Social.

Debido a que se trata de un estudio prospectivo y que implica realización de procedimiento, en este caso toma de perfil tiroideo, se realizó consentimiento informado para la toma de muestra y recolección de datos. De igual forma la presente investigación no involucra la administración de medicamentos de ningún tipo. La información clínica derivada de cada paciente es conservada de forma estrictamente confidencial tal como lo sugiere el artículo 17, capítulo 1, del Título Segundo en torno a los “Aspectos Éticos de la Investigación en Seres Humanos”. No se afecta la salud física y emocional de los participantes, y se garantiza la privacidad en el manejo de sus datos personales y de otros datos sensibles como el estado de salud en conformidad con el artículo 17, capítulo 1 del Título Segundo en torno a los “Aspectos Éticos de la Investigación en Seres Humanos”.

8. RESULTADOS:

Como objetivo primario se determinó la correlación entre el puntaje de la escala SOFA con la presencia del síndrome del eutiroides enfermo. En el grupo de SOFA de 8 a 9 puntos se incluyeron 10 pacientes. En el grupo de 10 o más puntos en la escala SOFA se incluyeron 15 pacientes. De los 25 pacientes 9 presentaron síndrome de eutiroides enfermo. En el grupo de SOFA 8-9 se diagnosticaron 4 pacientes con síndrome del eutiroides enfermo. En el grupo con un SOFA de 10 o más puntos 5 pacientes presentaron síndrome del eutiroides enfermo. Se realizó una prueba de chi cuadrada, sin encontrarse correlación entre ambos grupos. Posteriormente se realizó un test de Fisher encontrando un valor de p de .99, sin encontrar diferencia significativa en ambos grupos de pacientes.

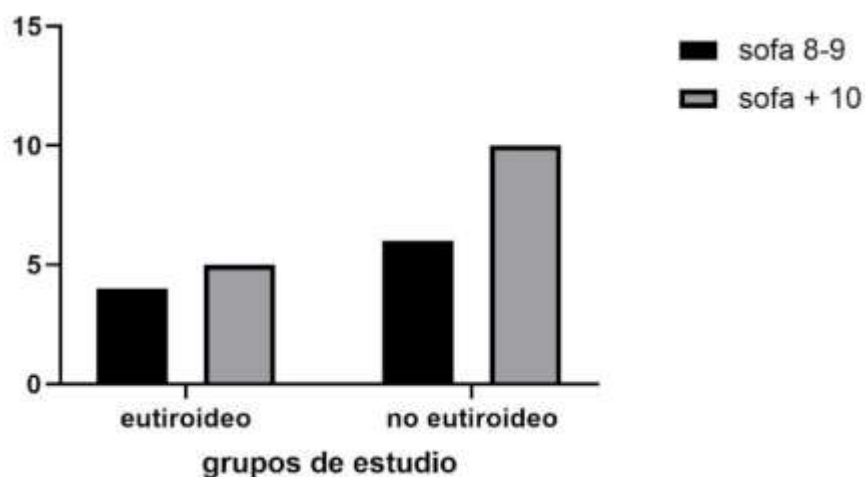
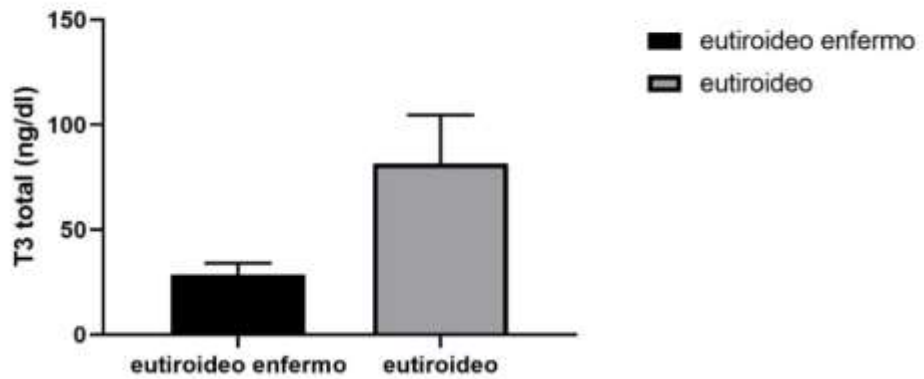


GRÁFICO 1: RELACIÓN CON LA ESCALA SOFA CON LA PRESENCIA DEL SÍNDROME DEL EUTIROIDEO ENFERMO

Posteriormente se determinó la prevalencia del síndrome del eutiroides enfermo en ambos grupos. En el grupo de SOFA 8-9 se diagnosticaron 4 pacientes con síndrome del eutiroides enfermo, siendo estos el 37.50% del total de pacientes. En el grupo con un SOFA de 10 o

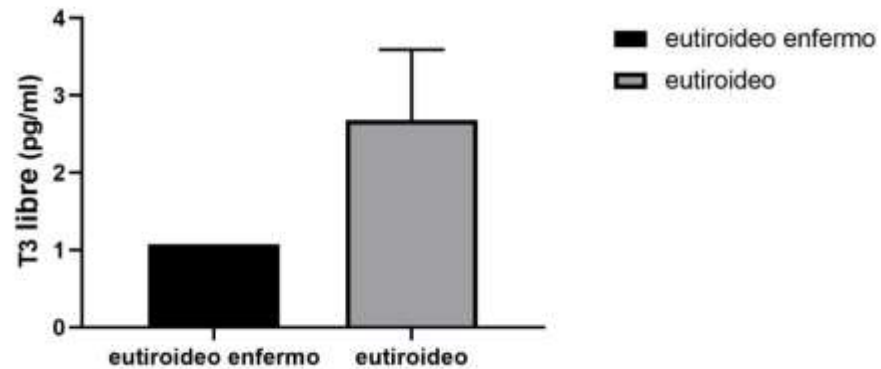
más puntos 5 pacientes presentaron síndrome del eutiroides enfermo siendo el 33.33% del total de los pacientes. Se compararon los niveles de T3 total entre los pacientes eutiroides y no eutiroides del grupo de SOFA de 8-9. La media de niveles de pacientes eutiroides con un SOFA de 8-9 fue de 81.6 ± 23.09 ng/dl, mientras que la media de pacientes con eutiroides enfermo con SOFA de 8-9 fue de 28.6 ± 5.45 ng/dl. Al realizar una comparación mediante una prueba T de Student se encontró diferencia significativa entre ambos grupos ($P= 0.0011$; IC 95% de 28.5 a 77.47)

Comparación de los niveles de t 3 total entre los pacientes eutiroides y no eutiroides del grupo de sofá de 8 a 9 puntos



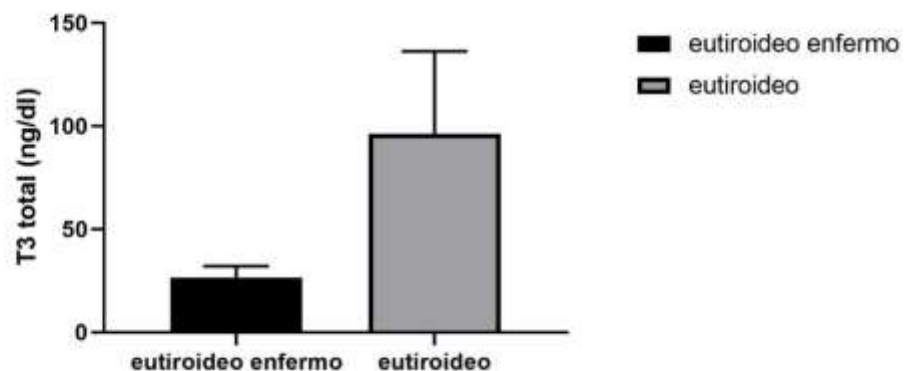
La media en los niveles de T3 libre en pacientes eutiroides con SOFA de 8 a 9 fue de 2.68 ± 0.91 pg/ml, mientras que en los pacientes con síndrome del eutiroides enfermo fue de 1.07 ± 0 pg/ml. Al realizar una comparación mediante una prueba T de student se encontró diferencia significativa entre ambos grupos ($P=0.0042$; IC 95% de 0.67 a 2.548).

Comparación de los niveles de t 3 libre entre los pacientes eutiroides y no eutiroides del grupo de sofá de 8 a 9 puntos



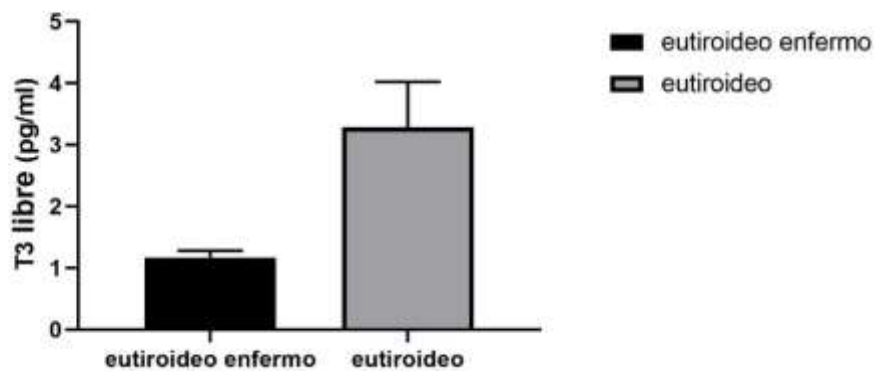
De igual forma se realizó la comparación de los niveles de T3 total y T3 libre entre los pacientes eutiroides y no eutiroides en el grupo de SOFA de 10 o más. La media en los niveles de T3 total en los pacientes eutiroides con un SOFA de 10 o más fue de 96.27 ± 40.06 ng/dl. La media en los pacientes con síndrome del eutiroides enfermo fue de 26.5 ± 5.56 ng/dl. Al realizar una comparación mediante una prueba T de Student se encontró diferencia significativa entre ambos grupos ($P=0.0048$; IC 95% de 25.32 a 114.2).

Comparación de los niveles de t 3 total entre los pacientes eutiroides y no eutiroides del grupo de sofá mayor a 10 puntos



Se analizaron los niveles de T3 libre entre los pacientes eutiroideos con los del síndrome del eutiroideo enfermo del grupo con SOFA de 10 o más. La media de T3 libre entre los pacientes eutiroideos con SOFA de 10 o más fue de 3.28 ± 0.73 pg/ml y la media entre los pacientes con síndrome de eutiroideo enfermo fue de 1.17 ± 0.11 pg/ml. Al realizar una comparación mediante una prueba T de Student se encontró diferencia significativa entre ambos grupos ($P= 0.0001$; IC 95% de 1.294 a 2.935).

Comparación de los niveles de T3 libre entre los pacientes eutiroideos y no eutiroideos del grupo de sofá mayor a 10 puntos



9. DISCUSIÓN

El síndrome del eutiroideo enfermo se refiere a las alteraciones en la función tiroidea en el paciente críticamente enfermo.³ Estas alteraciones en los parámetros del perfil tiroideo corresponden a cambios durante el transcurso de una enfermedad que provoque un estado crítico, sin embargo, este síndrome igual se observa en pacientes con enfermedades crónicas en un contexto ambulatorio. Se buscó encontrar una relación entre la puntuación de la escala SOFA con la aparición de estas alteraciones en el perfil tiroideo. Se utilizó la escala SOFA como parámetro para la división de grupos debido a que a mayor puntaje mayor mortalidad. A partir de 8 puntos, los pacientes tienen una mortalidad aproximada de 33.33% durante su estancia hospitalaria. Sin embargo, evaluar la mortalidad no fue el objetivo de este estudio.

Sobre la relación de la severidad de la enfermedad con la aparición de alteraciones en pruebas de función tiroidea Opasich y Pacini describieron alteraciones en las pruebas de función tiroideas entre pacientes con insuficiencia cardíaca.¹⁰ Encontraron que los pacientes con clase funcional NYHA III y IV presentaban mayor prevalencia en las alteraciones que los pacientes con NYHA clase I y II, estableciendo una relación entre la gravedad de la enfermedad y la aparición de alteraciones en el perfil tiroideo.¹⁰

En este protocolo no se encontró relación entre el puntaje de la escala SOFA con la presencia del síndrome del eutiroideo enfermo. Ambos grupos presentaron un porcentaje similar de pacientes con alteraciones en las pruebas de función tiroidea. Esto se puede

deber a la heterogeneidad de la muestra, debido a que no todos los pacientes presentaban cardiopatía.

Zou y Wu describieron las alteraciones en el perfil tiroideo en paciente con COVID 19.³ En la bibliografía está reportado que hasta la mitad de los pacientes en estado crítico puede presentar alteraciones en las pruebas de función tiroidea.⁸ Zou R y Wu C encontraron que 27.52% de los pacientes incluidos en su estudio presentaron síndrome del eutiroideo enfermo.³ En nuestra población, los pacientes que presentaron síndrome de eutiroideo enfermo fueron 37% en el grupo de puntaje SOFA de 8 y 9 y de 33% en el grupo con puntaje mayor a 10 en la escala SOFA. Cabe resaltar que durante la realización de este estudio ningún paciente con COVID-19 cumplió los criterios de inclusión. La presencia de un mayor porcentaje de pacientes en nuestro protocolo se puede deber a que los pacientes presentaban mayor afectación orgánica.

Es importante resaltar que ninguno de los pacientes estudiados en este protocolo tenía diagnóstico de COVID 19. Inclusive varios se encontraban con etiologías no infecciosas, como síndrome urémico o insuficiencia hepática. Varios de los pacientes estudiados ya contaban con patologías hepáticas o renales previo a su ingreso al servicio de medicina interna, por lo que no es posible saber si la aparición de los niveles bajos de T3 total y T3 libre ocurrieron durante su estancia en nuestra unidad.

Chuang y Cols estudiaron 144 pacientes ingresados en una unidad de cuidados intensivos por falla cardiaca aguda, en donde encontraron que 30% de los pacientes con falla cardiaca presentan niveles disminuidos de T3.⁴ Estos hallazgos son parecidos al de este protocolo. Esto se puede deber a que varios de los pacientes estudiados tenían disfunción circulatoria y requieren uso de vasopresores. Esto implica que pudieron presentar en cierta medida una falla cardiaca, pudiendo ser este un predictor para la aparición de las alteraciones en el perfil tiroideo.

Sobre los niveles de T3 total y T3 libre en paciente eutiroideos y no eutiroideos, si se encontró diferencia significativa entre ambos grupos. Sin embargo Chun-Pin Chuang y Yuh-Shiun Jong al analizar la relación de niveles bajos de T3 total bajos con mortalidad en pacientes con falla cardiaca utilizaron un punto de corte para el diagnóstico niveles menores a 52.3 ng/dl.⁴ En este estudio el punto de corte fue menor a 35 ng/dl. Esto explica la mayor proporción de pacientes estudiados que presentaron síndrome de eutiroideo enfermo durante este estudio. De los 25 pacientes estudiados, tres tenían patologías cardiacas, sin embargo ninguno presentó niveles de T3 total menores a 35 ng/dl.

10. LIMITACIONES

En este estudio existieron limitaciones. La primera fue la disponibilidad de las pruebas de función tiroidea en nuestra unidad, las cuales se realizaron de manera intermitente durante el periodo de recolección de datos. Esto pudo ser causante de un número limitado de pacientes, y al poder aumentar la población estudiada tendríamos una mejor idea de la presencia de estas alteraciones y la relación de la escala SOFA con la aparición de las mismas.

El uso de esteroides en los pacientes fue otra limitante durante nuestro estudio. El esteroide más utilizado fue la hidrocortisona, la cual impide la conversión periférica de T4 a T3, lo que se traduce como disminución de niveles de T3 en los pacientes, lo que implicaría un sobrediagnóstico de eutiroidismo enfermo en nuestra población. Es un medicamento utilizado para el tratamiento de la sepsis de cualquier origen.

11. CONCLUSIONES

Los pacientes con una puntuación en la escala SOFA de 10 o más puntos no son más propensos a presentar alteraciones en las pruebas de función tiroides que los pacientes con un puntaje de 8 a 9 puntos. Las alteraciones en las pruebas de función tiroidea fueron menores que las reportadas en la bibliografía, esto probablemente debido a un tamaño de muestra pequeño.

Los niveles de T3 libre y T3 total de los pacientes con síndrome de eutiroideo enfermo fueron menores a los niveles de los pacientes eutiroideos de manera estadísticamente significativa en ambos grupos, lo cual va acorde a estudios realizados que comparan los niveles de ambos grupos.

Es posible que la relación de niveles menores a 8 puntos en la escala SOFA presenten una incidencia aún menor de alteraciones en las pruebas de función tiroidea, por lo que un protocolo de estudio comparando las alteraciones en el perfil tiroideo con puntajes en la escala SOFA menor a 8 puntos pueda realizarse en un futuro.

12. BIBLIOGRAFÍA:

1. Guyton AC, Hall JE. Textbook of medical physiology. 13th ed. Saunders; 2016.
2. Vincent JL, de Mendonça A, Cantraine F, Moreno R, Takala J, Suter PM, Sprung CL, Colardyn F, Blecher S. Use of the SOFA score to assess the incidence of organ dysfunction/failure in intensive care units: results of a multicenter, prospective study. Working group on "sepsis-related problems" of the European Society of Intensive Care Medicine. *Crit Care Med.* 1998 Nov;26(11):1793-800. DOI: 10.1097/00003246-199811000-00016. PMID: 9824069.
3. Zou R, Wu C, Zhang S, Wang G, Zhang Q, Yu B, Wu Y, Dong H, Wu G, Wu S, Zhong Y. Euthyroid Sick Syndrome in Patients With COVID-19. *Front Endocrinol (Lausanne).* 2020 Oct 7;11:566439. DOI: 10.3389/fendo.2020.566439. PMID: 33117282; PMCID: PMC7575767.
4. Chuang CP, Jong YS, Wu CY, Lo HM. Impact of triiodothyronine and N-terminal pro-B-type natriuretic peptide on the long-term survival of critically ill patients with acute heart failure. *Am J Cardiol.* 2014;113(5):845-850.
5. Kaptein EM, Weiner JM, Robinson WJ, Wheeler WS, Nicoloff JT. Relationship of altered thyroid hormone indices to survival in nonthyroidal illnesses. *Clin Endocrinol (Oxf)* 16: 565-574, 1982.
6. Bianco, A. C., & Kim, B. W. (2006). Deiodinases: implications of the local control of thyroid hormone action. *The Journal of Clinical Investigation*, 116(10), 2571–2579. <https://doi.org/10.1172/jci29812>

7. Dentice, M., Salvatore, D. (2011). Deiodinases: the balance of thyroid hormone: local impact of thyroid hormone inactivation. *The Journal of Endocrinology*, 209(3), 273–282.
<https://doi.org/10.1530/JOE-10-0480>
8. Spencer C, Eigen A. (2016). Specificity of sensitive assays of thyrotropin (TSH) used to screen Euthyroid Sick Syndrome *Comprehensive Physiology* for thyroid disease in hospitalized patients. *Clin Chem* 33: 1391-1396.
9. Luongo C, Dentice M, Salvatore D. Deiodinases and their intricate role in thyroid hormone homeostasis. *Nat Rev Endocrinol*. 2019;15:479–88.
10. Opasich C, Pacini F, Ambrosino N, et al. Sick euthyroid syndrome in patients with moderate-to-severe chronic heart failure. *Eur Heart J*. 1996;17(12):1860-1866.
doi:10.1093/oxfordjournals.eurheartj.a014804.
11. Vale C, Neves JS, von Hafe M, Borges-Canha M, Leite-Moreira A. The Role of Thyroid Hormones in Heart Failure. *Cardiovasc Drugs Ther*. 2019;33(2):179-188.
doi:10.1007/s10557-019-06870-4.
12. Akman T, Topaloglu O, Altunoglu A, Neselioglu S, Erel O. Frequency of Euthyroid Sick Syndrome before and after renal transplantation in patients with end stage renal disease and its association with oxidative stress. *Postgrad Med*. 2022;134(1):52-57.
doi:10.1080/00325481.2021.1994267

13. ANEXOS

13.1 Instrumento de recolección de datos

	NOMBRE	EDAD	SEXO	DX	SOFA	CR	PAM	BT	ECG	PLAQ	PAFI	TSH	T3T	T3L	T4T	T4L	EUTIROIDEO ENFERMO
1																	
2																	
3																	
4																	
5																	

13.2 Consentimiento informado

CONSENTIMIENTO INFORMADO

Puebla, Puebla a _____ de _____ de 2024

Yo, _____, manifiesto que fui informado (a) del propósito, procedimientos y tiempo de participación y en pleno uso de mis facultades, es mi voluntad participar en esta investigación titulada: "Asociación de la escala SOFA con el Síndrome del Eutiroides Enfermo en el Paciente Crítico del Servicio de Medicina Interna#

No omito manifestar que he sido informado(a) clara, precisa y ampliamente, respecto de los procedimientos que implica esta investigación así como de los riesgos a los que estaré expuesto:

- **Toma de pruebas de función tiroidea.**
- **Recolección de datos personales (Nombre, edad, sexo y diagnóstico principal)**

He leído y comprendido la información anterior, y todas mis preguntas han sido respondidas de manera clara y a mi entera satisfacción.

NOMBRE Y FIRMA DEL PACIENTE /
FAMILIAR RESPONSABLE

INVESTIGADOR PRINCIPAL

TESTIGOS

NOMBRE Y FIRMA

NOMBRE Y FIRMA

Nota: Los datos personales contenidos en la presente Carta de Consentimiento Informado, serán protegidos con a lo dispuesto en las Leyes Federal de Transparencia y Acceso a la Información Pública, General de Transparencia y Acceso a la Información Pública y General de Protección de Datos Personales en Posesión de Sujetos Obligados y la normatividad aplicable en la materia.



COMITÉ DE INVESTIGACIÓN DEL HGZNP "BI"
ASUNTO: AUTORIZACION IMPRESIÓN DE TESIS

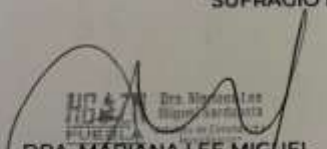
DRA. LIS ROSALES BÁEZ
SECRETARIA DE INVESTIGACIÓN Y ESTUDIOS DE POSGRADO FMBUAP
P R E S E N T E.

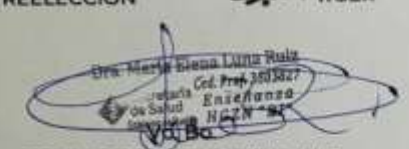
Por Medio del presente, hago de su conocimiento que el C. Alejandro Granados Pino, del cuarto año de la Especialidad de Medicina Interna, realizó su Tesis con título "ASOCIACIÓN DE LA ESCALA SOFA CON EL SÍNDROME DEL EUTIROIDO ENFERMO EN EL PACIENTE CRÍTICO DEL SERVICIO DE MEDICINA INTERNA" realizado en el Hospital General Zona Norte de Puebla, "Bicentenario de la Independencia", bajo la dirección del Dr. Erasmo Guzmán Torres y Dr. Jorge Hernández López, ha sido revisada en su contenido y estructura, por lo que se autoriza para su impresión.

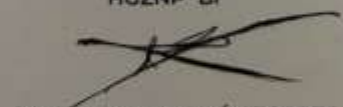
Sin más por el momento y agradeciendo su apoyo, le envío un cordial saludo.

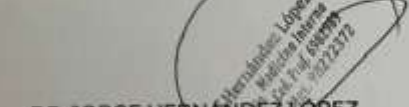
ATENTAMENTE
H. PUEBLA DE ZARAGOZA A 10 ENERO DE 2025
"SUFRAGIO EFECTIVO, NO REELECCIÓN"




DRA. MARIANA LEE MIGUEL
SARDANETA
JEFE DE ENSEÑANZA E
INVESTIGACIÓN
HGZNP "BI"


DRA. MARIA ELENA LUNA RUIZ
PRESIDENTE DEL COMITÉ DE
INVESTIGACIÓN
DEL HGZNP "BI"


DR. ERASMO GUZMÁN TORRES
ASESOR EXPERTO


DR. JORGE HERNÁNDEZ LOPEZ
ASESOR METODOLÓGICO

