

11224
1



**UNIVERSIDAD NACIONAL
AUTONOMA DE MEXICO**

FACULTAD DE MEDICINA
DIVISION DE ESTUDIOS DE POSTGRADO
INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL
HOSPITAL DE ESPECIALIDADES
CENTRO MEDICO NACIONAL
SIGLO XXI

COMPARACION DE LA CONCENTRACION SERICA
DE T4 TOTAL VERSUS T4 LIBRE EN EL PACIENTE
EN ESTADO CRITICO.

T E S I S

QUE PARA OBTENER EL TITULO DE LA
ESPECIALIDAD DE

MEDICINA DEL ENFERMO EN ESTADO
CRITICO Y TERAPIA INTENSIVA
P R E S E N T A

DR. OCTAVIO IVAN ABRAJAN HERNANDEZ

ASESORES

DR. MARCO ANTONIO LEON GUTIERREZ
DR. ROGELIO MIRANDA RUIZ



MEXICO, D. F.

SEPTIEMBRE 2003

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

1



Universidad Nacional
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

Biblioteca Central



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

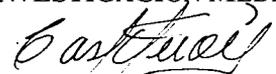
El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición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

**TESIS
CON
FALLA DE
ORIGEN**

HOJA DE RECOLECCIÓN DE FIRMAS.

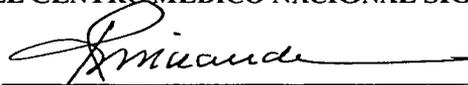


DR. ANTONIO CASTELLANOS OLIVARES.
JEFE DE DIVISIÓN DE EDUCACIÓN
E INVESTIGACIÓN MÉDICA.



DR. JORGE CASTAÑÓN GONZALEZ
TITULAR DEL CURSO DE
MEDICINA DEL ENFERMO EN
ESTADO CRÍTICO.

DR. MARCO ANTONIO LEÓN GUTIÉRREZ.
MEDICO ADSCRITO A LA UNIDAD
DE CUIDADOS INTENSIVOS
DE EL HOSPITAL DE ESPECIALIDADES
DEL CENTRO MÉDICO NACIONAL SIGLO XXI.



DR. ROGELIO MIRANDA RUÍZ.
MEDICO ADSCRITO Y ENCARGADO DEL
DEPARTAMENTO DE APOYO METABÓLICO
Y NUTRICIO DE LA UNIDAD DE CUIDADOS
INTENSIVOS DEL HOSPITAL DE ESPECIALIDADES
DEL CENTRO MÉDICO NACIONAL SIGLO XXI.

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

I N D I C E.

	Página.
<i>I. Introducción.</i>	1
<i>II. Fisiología Tiroidea y Pruebas de Función Tiroidea.</i>	2-3
<i>III. Alteración en la Concentración de Hormonas Tiroideas en Pacientes Graves y en Estado Crítico.</i>	3-4
<i>IV. Definición del Síndrome de Respuesta Inflamatoria Sistémica Sepsis, Sepsis Grave, Choque Séptico y Falla Orgánica.</i>	5
<i>V. Protocolo de Investigación.</i>	
1. Planteamiento del Problema.	6
2. Objetivo.	7
3. Material y Metodo.	7-9
<i>VI. Análisis de Resultados.</i>	10-11
1. Tabla numero I. Valor de hormonas tiroideas en el paciente con SIRS, Sepsis y Sepsis grave.	12
2. Tabla numero II. Alteración en las hormonas tiroideas en los pacientes en estado crítico.	13
3. Grafico numero I: Concentración Sérica de T4 total.	14
<i>VII. Discusión.</i>	15-16
<i>VIII. Conclusiones.</i>	17
<i>IX. Bibliografía.</i>	18-19
<i>X. Anexos.</i>	

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

3

COMPARACIÓN DE LA CONCENTRACIÓN SÉRICA DE T4 TOTAL VERSUS T4 LIBRE EN EL PACIENTE EN ESTADO CRÍTICO.

Introducción.

Durante el ayuno prolongado y la enfermedad, la concentración sérica de hormonas tiroideas se reduce a niveles que son similares a los que se presentan en el hipotiroidismo. Esta respuesta ha sido interpretada durante varias décadas, como una respuesta de adaptación en donde la concentración hormonal total disminuye mientras el metabolismo permanece "normal". Sin embargo, en los enfermos graves y en estado crítico las alteraciones en la concentración de hormonas tiroideas se ha asociado a un aumento dramático de la mortalidad.

No se conoce con certeza si estos cambios hormonales son de adaptación o mala adaptación en los pacientes graves y en estado crítico (1-4).

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

Fisiología Tiroidea y Pruebas de Función Tiroidea.

La producción diaria de tiroxina (T4) es de aproximadamente de 100 microgramos en forma exclusiva por la tiroides. La cantidad de hormona es regulada directamente por la hormona estimulante de la tiroides (TSH) a nivel de la hipófisis. La triyodotironina (T3) es producida de la deiodinación extratiroidéa de T4 en cerca del 80% y el resto (20%), por secreción directa de la tiroides, la cantidad total es de 35 microgramos al día. La síntesis y liberación de TSH se encuentra influenciada por la adenohipófisis, la cual a su vez es regulada por la hormona liberadora de tirotrópina (TRH) a nivel del hipotálamo y por retroalimentación negativa de T4 y T3 hacia el hipotálamo y la adenohipófisis.

La mayor parte de T4 y T3 se encuentra unida a proteínas séricas. La porción libre circulante de T4 corresponde al 0.02% de la concentración total de T4, y la porción libre de T3 corresponde a el 0.03% de la concentración sérica de T3 total, éstas son la forma activa de la hormona. La T4 y T3 se unen a la proteína transportadora de tiroglobulina específica (TBG) en el 70% y en menor cantidad a albúmina y prealbúmina (2,3,4,5,6).

La gran mayoría de los laboratorios en el área clínica miden únicamente la concentración libre de T4 por método de inmunoensayo. El resultado de este método correlaciona solo cuando los niveles de proteínas séricas se encuentra en niveles normales, por lo que alteraciones en la concentración de las proteínas séricas en pacientes con enfermedad aguda no tiroidea puede ser uno de los mecanismos que puedan alterar la

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

medición en las hormonas, junto con otros que se describen mas adelante (7,8).

Alteraciones en la Concentración de Hormonas Tiroideas en Pacientes Graves y en Estado Crítico

Los hallazgos actuales sugieren que los pacientes que se encuentran en la Unidad de Cuidados Intensivos (UCI) presentan por el ayuno y el estado hipermetabólico, una disminución de la conversión extratiroidea de T4 a T3. Estas alteraciones en la función tiroidea son referidas como "síndrome del enfermo no tiroideo" o "enfermedad aguda de origen no tiroideo" (9).

Normalmente es difícil discriminar a este tipo de pacientes graves si la alteración tiroidea se debe ha este síndrome o a una enfermedad tiroidea especifica. Además, no existe un parámetro clínico ideal o determinación bioquímica que pueda ser empleada para diferenciar estos dos grupos de pacientes con hipertiroidismo o hipotiroidismo de este síndrome, sin olvidar que la evaluación de la función tiroidea durante un proceso agudo crítico se encuentra matizada por la edad, el proceso infeccioso subyacente y múltiples medicamentos, dentro de los que destacan la dopamina , diuréticos de asa, glucocorticoides, antiarrítmicos como amiodarona, anticomiciales, material de contraste yodado y desnutrición originada por el estado catabólico agudo (10,11).

El estado crítico agudo se caracterizan por una respuesta trifásica del eje neuroendocrino. En estado agudo, la actividad de la adenohipófisis se incrementa, mientras

que en los tejidos periféricos se presenta una disminución de la actividad de las hormonas anabólicas (12,13).

El eje tiroideo se encuentra afectado durante el estado crítico agudo, y la prolongación y magnitud de dicha alteración depende en parte de la duración y de la severidad de la condición. Estas alteraciones son resultado en parte por la activación neuroendocrina mediada por citocinas, principalmente por el factor de necrosis tumoral (TNF-alfa), donde se presenta una disminución rápida de los niveles de T3 en forma proporcional a la severidad dentro de las primeras 24 h (12). Este fenómeno es una combinación de la alteración del metabolismo y la degradación periférica de receptores de T3, una disminución en las proteínas transportadoras de hormonas e inhibidores en la conversión hormonal, por lo que la sensibilidad en la medición de los niveles de T4 libre y TSH puede verse disminuida, mientras que los niveles de T4 total bajos se han relacionado como un factor pronóstico en la morbimortalidad de estos pacientes graves y en estado crítico, y por lo tanto de disfunción tiroidea (14).

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

Tabla I. Definiciones del Síndrome de Respuesta Inflamatoria Sistémica.

Criterio.	Características.
SIRS	Fiebre >38 grados C Hipotermia <36 grados C Leucocitosis >14,000. Leucopenia <4,000 Bandemia >10% Taquipnea >20 por minuto. Taquicardia >90 por minuto.
Sepsis.	Los datos previamente citados mas la documentación de un proceso infeccioso.
Sepsis Grave.	Sepsis mas disfunción de 1 órgano.
Choque Séptico.	Sepsis grave mas hipotensión (TAS<90 mmHg) que requiere de aminas vasopresoras.
FOM	Disfunción de 2 o mas órganos.

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

Planteamiento del Problema:

En los pacientes con enfermedad aguda grave, especialmente los que se encuentran en Unidades de Cuidados Intensivos, es posible encontrar una reducción en la concentración total de T4. Aún cuando este tipo de pacientes presentan una disminución en los niveles de T4 total, la concentración de T4 libre es usualmente normal cuando es medida en forma directa por diálisis de equilibrio o ultrafiltración. En contraste, los valores de T4 libre son usualmente bajos cuando son medidos por método análogo de inmunoensayo, el cual puede verse alterado por la concentración alta o baja de proteínas séricas. Por lo que las alteraciones en la concentración de T4 total se ha asociado a un incremento en la mortalidad en pacientes en estado crítico hasta un 84%, si los niveles se encuentran por debajo de 3 microgramos por decilitro, de el 50% con valores entre 3 a 5.0 microgramos por decilitro y menos del 15% cuando se encuentran por arriba de 5 microgramos por decilitro.

Siendo la Unidad de Cuidados Intensivos y Medicina Crítica del C.M.N. S XXI una unidad de referencia de tercer nivel, se considero conveniente establecer:

¿Cuál será la incidencia de disfunción tiroidea en los pacientes manifestada por alteraciones en la concentración total de T4 total y T4 libre en un grupo de pacientes hospitalizados en la UCI de el HE del CMN S XXI, analizados de Julio a Septiembre del año 2003 ?

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

Objetivo.

- 1 Determinar la concentración sérica de T4 total y T4 libre en pacientes graves y en estado crítico.
- 2 Determinar la incidencia de disfunción tiroidea en los pacientes graves y en estado crítico.
- 3 Describir el tipo de patología asociada a la disfunción tiroidea.

Material y Método.

➤ Diseño:

Prospectivo, transversal, observacional y descriptivo.

➤ Universo de trabajo:

Todos los pacientes admitidos a la Unidad de Cuidados Intensivos del Hospital de Especialidades de el Centro Médico Nacional S XXI (Julio a Septiembre del 2003).

➤ Variables.

- Variable Independiente:*** Valores T4 total y T4 libre (normal T4 total de 4.5 a 12.5 microgramos/decilitro y T4 libre 0.8 a 2.8 nanogramos/decilitro).

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

➤ **Variable dependiente:** Incidencia de disfunción tiroidea.

La disfunción tiroidea se define como la alteración en los valores normales de T4 total y T4 libre en los pacientes con criterios de inclusión citados previamente.

La incidencia se define como número de casos de una enfermedad en un determinado periodo de tiempo.

La incidencia de disfunción tiroidea se determinara como:

Número de casos con disfunción tiroidea / número total de casos estudiados.

➤ **Selección de la muestra:**

Tamaño: pacientes con criterio diagnóstico de SIRS , Sepsis y Sepsis grave (tabla 1).

➤ **Criterios de inclusión:**

Pacientes mayores de 16 años de edad.

Con criterios de SIRS, Sepsis y Sepsis grave.

➤ **Criterios de exclusión:**

Pacientes con choque séptico.

Pacientes con antecedente de hipotiroidismo.

Pacientes con antecedente de hipertiroidismo.

Pacientes con ingestión de medicamentos que alteren la medición de hormonas tiroideas.

➤ **Criterios de eliminación:**

Ninguno.

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

➤ **Procedimiento:**

A todos los pacientes admitidos a la Unidad de Cuidados Intensivos de el Hospital de Especialidades del Centro Médico Nacional Siglo XXI, con criterio establecidos para síndrome de respuesta inflamatoria sistémica, sepsis y sepsis grave se le tomara una muestra sanguínea de 5 cc de vena periférica en tubo seco por el residente a cargo del estudio, después de la centrifugación se utilizará el suero para realiza la determinación de T4 total, T4 libre y TSH por el personal del servicio de laboratorio de hormonas del Hospital de Cardiología del Centro Médico Nacional Siglo XXI.

➤ **Análisis estadístico.**

Los valores de T4T y T4L se presentan en valores numéricos.

La incidencia se presentara en porcentaje

➤ **Consideraciones éticas.**

Ninguna.

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

A N Á L I S I S D E R E S U L T A D O S .

Se incluyeron en el estudio 11 pacientes, 6 mujeres (54.5%) y 5 hombres (45.5%), ingresados a la UCI durante los meses de Julio a Septiembre del 2003. Todos con criterios establecidos para síndrome de respuesta inflamatoria sistémica, sepsis y sepsis grave, de acuerdo a lineamientos internacionalmente aceptados (ver tabla numero 1). A todos los pacientes se les realizó estudios para determinación de hormonas tiroideas, incluyendo T4 total, T4 libre y TSH, mediante técnica de radioinmunoanálisis (RIA), fueron procesadas en el servicio de medicina nuclear de el Hospital de Cardiología del Centro Médico Nacional Siglo XXI.

Posterior a la extracción de la muestra sanguínea (5 cc de sangre), se procesó mediante técnica de centrifugación para obtención de el plasma, y finalmente el estudio por RIA.

De los 11 pacientes incluidos, 5 presentaron alteración en la medición de T4 total versus T4 libre (45.5%). De estos, tres pacientes (27.2%) mostraron niveles de T4 total menor de 4.5 microgramos/dl. Dos de ellos (66.6%) con valores menores a 3 microgramos/dl (2.7 y 2 microgramos/dl respectivamente), los cuales presentaron mala evolución clínica durante su estancia en la UCI, falleciendo a las 36-48 horas posterior a la toma de la muestra. Estos pacientes, no evidenciaron alteración en la medición de T4 libre y TSH (Tabla numero I y II).

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

Los dos pacientes que sobrevivieron presentaron también alteración en la medición hormonal (18.1%), mostrando niveles de T4 total mayor a 12.5 microgramos/dl (12.9 y 13 microgramos/dl respectivamente), con valores de T4 libre entre rango de 0.8 a 2.8 ng/dl y TSH menor de 0.4 microUI/ml (Tabla numero I y II).

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

Tabla numero I. Valor de hormonas tiroideas en el paciente con SIRS, Sepsis y Sepsis grave.

PACIENTE.	T4 TOTAL	T4 LIBRE	TSH
1	7	2.1	2.7
2	10.4	1.8	6.7
3	4	2	2.1
4	12.9	2.7	0.3
5	2.7	2	1.4
6	8.4	1.8	6.6
7	8	2.1	9
8	13	4.1	0.1
9	8	2.2	0.8
10	10.6	1.9	0.5
11	2	2.3	2.8

- Valor normal T4 total 4.5 a 12.5 microgramos/dl.
- Valor normal de T4 libre 0.8 a 2.8 ng/dl.
- Valor normal de TSH 0.4 a 5 microUI/ml.

TECNOLOGIA
FALLA DE ORIGEN

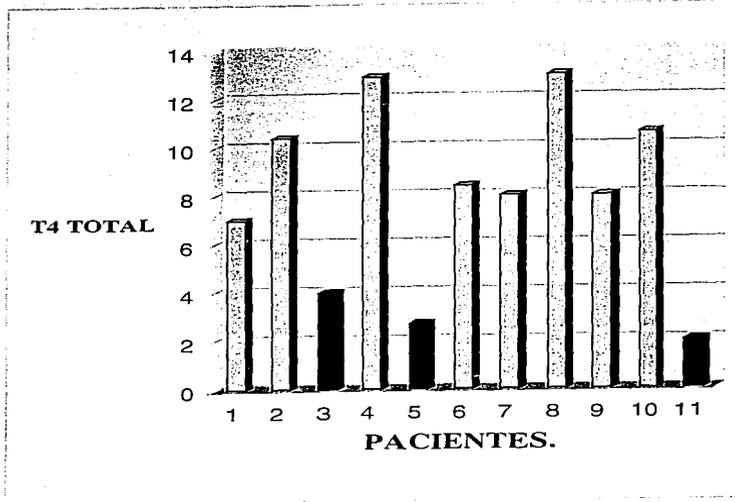
Tabla numero II. Alteración en las hormonas tiroideas en los pacientes en estado crítico.

PACIENTE.	Alteración en los niveles de T4 total y T4 libre.		MORTALIDAD
	SI	NO	
1		✓	
2		✓	
3	✓		✓
4	✓		
5	✓		✓
6		✓	
7		✓	
8	✓		
9		✓	
10		✓	
11	✓		✓

- ✓ Pacientes con valores de T4 total anormalmente bajos y mal pronostico.
- ✓ Pacientes con valores de T4 total altos y TSH bajos.

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

**CONCENTRACIÓN SÉRICA DE T₄ TOTAL
EN PACIENTES EN ESTADO CRÍTICO**



* Pacientes con valor de T₄ total anormalmente bajo con mal pronóstico.

TESTS CON
FALLA DE ORIGEN

D I S C U S I Ó N.

El eje tiroideo se encuentra afectado durante el estado crítico agudo y la magnitud de dicha alteración depende en parte de la duración y de la severidad de la condición.

En nuestra serie de casos con 11 pacientes totales, tres mostraron niveles anormalmente bajos en la medición de T4 total. Dos de los tres pacientes (66.6%) con valores de T4 total menor a 3 microgramos/dl, fallecieron dentro de las primeras 36 a 48 horas posterior a la toma de la muestra. Como se ha descrito en la literatura, los pacientes en estado crítico con hipotiroxinemia relacionada a enfermedad de origen no tiroideo, definido por valores anormalmente bajos de T4 total (< 3.0 microgramos/dl), con niveles normales de hormona estimulante de la tiroides (TSH) puede encontrarse hasta en el 22% de los casos en pacientes en UCI, con una la mortalidad asociada hasta el 80% de los casos, y del 50% en pacientes con valores de T4 total de 3.0 a 5 microgramos/dl (14). La sospecha clínica de dicha alteración puede ser sugerida mediante la hemodinámia, con un patrón hipodinámico en un paciente grave o en estado crítico, definido por extracción de oxígeno alta ($> 30\%$), cortos circuitos normales o elevados ($> 15\%$), índice cardiaco bajo (menor de 2.8 l/min/m²) y resistencias vasculares sistémicas altas ($> 2,600$ dynas/cm³). Esto se relaciona a la severidad y evolución del estado agudo, secundario a una disminución en la producción, un incremento en la eliminación, disminución en la unión a proteínas séricas o por alteración en la recaptura a nivel hepático de T4 total.

TECIS CON
FALLA DE ORIGEN

Dentro de los resultados obtenidos, 2 de los pacientes estudiados (18.1%) mostraron niveles anormalmente bajos de TSH, con niveles anormalmente altos de T4 total, sin alteración en la T4 libre. Se ha descrito, que los niveles de TSH son típicamente normales en los pacientes con enfermedad aguda de origen no tiroideo. Sin embargo, ocasionalmente los niveles de TSH pueden encontrarse elevados o disminuidos, sin que signifique en la mayoría de los casos hipotiroidismo e hipertiroidismo. En estos casos de hipertiroidismo, definida por un exceso de hormona T4 total o T4 libre circulante, ha sido relacionada a enfermedad crítica aguda o al empleo de ciertos medicamentos (ej. estrogenos, clofibrato, amiodarona, propanolol). En este caso uno de los cambios diversos y complejos en la función tiroidea descritos en la enfermedad aguda grave. No se conoce el tiempo durante la evolución en el paciente grave o en estado crítico de la elevación de T4 total e incluso TSH en estas condiciones, sin embargo aparentemente estas anomalías son transitorias y no necesariamente indican hipertiroidismo (15).

No existe una explicación única para la hipertiroidismo en el paciente en estado crítico. Dentro de las causas sugeridas se pueden citar a las relacionadas a la propia técnica empleada para la medición de las hormonas tiroideas, a las alteraciones secundarias a la unión a proteínas, así como, a la posible alteración en la liberación de T4 a nivel hepático (14).

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

C O N C L U S I O N E S.

Comprender la actividad y la función de las hormonas tiroideas en el paciente en estado crítico es compleja y aún no clara cuando se asocia con el síndrome de respuesta inflamatoria sistémica (SIRS), Sepsis, Sepsis grave, Choque Séptico y Falla orgánica múltiple.

Normalmente es un reto discriminar a este tipo de pacientes, ya que no existe un parámetro clínico ideal o determinación bioquímica que pueda ser empleada en este grupo de pacientes con alteración en las pruebas de función tiroidea, ya que dichas hormonas pueden encontrarse alteradas durante un proceso agudo por múltiples factores.

Consideramos que la evaluación bioquímica en el paciente en estado crítico, con o sin antecedente de enfermedad tiroidea debe de formar parte de los estudios en pacientes con sospecha clínica de disfunción tiroidea (estado hipodinámico), y aunque no existe una relación causa efecto demostrada para la mortalidad debe ser parte de la evaluación pronóstica e ingreso en los pacientes admitidos a la UCI la medición de T4 total.

Es importante señalar, que hasta la fecha, aunque son escasos los estudios en este tipo de pacientes, la sustitución mediante hormonas tiroideas en los pacientes con valores anormalmente bajos no han demostrado que el reemplazo hormonal con T4 e incluso T3 disminuyan la mortalidad por lo que continua siendo un punto de controversia.

TRCS CON
FALLA DE ORIGEN

B I B L I O G R A F I A .

1. American College of Physicians: Screening for thyroid disease. *Ann Intern Med* 1998; 129: 129-141.
2. Langton J, Brent G. Nonthyroidal illness syndrome: evaluation of thyroid function in sick patients. *Endocrinol and Metabol Clin* 2002;31:321-329.
3. Weinmann M. Stress-Induced Hormonal Alterations. *Crit Care Clin* 2001; 17: 1-10.
4. Burman K, Wartofsky L. Thyroid function in the Intensive Care Unit Setting. *Crit Care Clin* 2001; 17: 43-58.
5. Ringel M. Management of Hypothyroidism and Hyperthyroidism in the Intensive Care Unit. *Crit Care Clin* 2001; 17: 59-74.
6. Van den Berghe G. Neuroendocrine pathobiology of chronic critical illness. *Crit Care Clin* 2002; 18:509-528.
7. Ross D. Serum Thyroid-Stimulating Hormon Measurement for Assessment of Thyroid Function and Disease. *Endocrinol and Metabol Clin of North Am* 2001;30: 247-264
8. Stockligt J. Free Thyroid Hormone Measurement. *Endocrinol and Metabol Clin of North Am* 2001;30:265-290.

TESTS CON
FALLA DE ORIGEN

9. Afandi B, Vera R, Schussler G, et al. Concordant decreases of thyroxine binding protein concentrations during sepsis. *Metabolism* 2000;49:753.
10. Rothwell P, Lawler P. Prediction of outcome in intensive care patients using endocrine parameters. *Crit Care Med* 1995; 23:78-83.
11. Surks M, Sievert R. Drugs and Thyroid Function. *N Engl J Med* 1995; 333: 1688.
12. Van den Berge G, Zegher F, Vlasselaers D, et al. Free and Total Thyroid Hormones and Protein Binding Characteristics During Acute Phase Response. *Crit Care Med* 1996; 24: 590-95.
13. Van den Berge G, Zegher F. Anterior pituitary function during critical illness and dopamine treatment. *Crit Care Med* 1996; 24: 1580-90
14. Salg M, Morley J, Elson M, Crowson T, Nuttall F, Shafer R. Hypothyroxinemia in critically ill patients as a predictor of high mortality. *JAMA* 1981;245: 43-5.
15. Stockigt J. Hyperthyroxinemia Secondary to Drugs and Acute Illness. *The Endocrinologist* 1993; 3:67-73.

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

