



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO

FACULTAD DE MEDICINA
DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSTGRADO
SECRETARÍA DE SALUD

INSTITUTO NACIONAL DE LA NUTRICIÓN
SALVADOR ZUBIRÁN.

LA UTILIDAD DE LAS PRUEBAS DE FUNCIONAMIENTO TIROIDEO AL INGRESO A LA UNIDAD DE TERAPIA INTENSIVA DEL INSTITUTO NACIONAL DE LA NUTRICIÓN "SALVADOR ZUBIRÁN" EN EL PACIENTE CRÍTICO

TESIS DE POSTGRADO

QUE PARA OBTENER EL TÍTULO DE ESPECIALISTA EN
MEDICINA DEL ENFERMO EN ESTADO CRÍTICO.

P R E S E N T A :

NIELZER ARMANDO RODRÍGUEZ ALMENDROS

ASESOR DE TESIS
DR. GUILLERMO DOMÍNGUEZ CHERIT



MÉXICO D.F.

2008



Universidad Nacional
Autónoma de México



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.

DR. LUIS F. USCANGA DOMÍNGUEZ
SUBDIRECTOR DE ENSEÑANZA
INSTITUTO NACIONAL DE LA NUTRICIÓN “SALVADOR ZUBIRÁN”

DR. GUILLERMO DOMÍNGUEZ CHERIT
PROFESOR TITULAR DEL CURSO DE MEDICINA DEL ENFERMO EN ESTADO
CRÍTICO, UNAM
INSTITUTO NACIONAL DE LA NUTRICIÓN “SALVADOR ZUBIRÁN”

DR. EDUARDO RIVERO SIGARROA
PROFESOR ADJUNTO DEL CURSO DE MEDICINA DEL ENFERMO EN ESTADO
CRÍTICO, UNAM
INSTITUTO NACIONAL DE LA NUTRICIÓN “SALVADOR ZUBIRÁN”

DR. GUILLERMO DOMÍNGUEZ CHERIT
PROFESOR TITULAR DEL CURSO DE MEDICINA DEL ENFERMO EN ESTADO
CRÍTICO, UNAM
ASESOR DE TESIS
INSTITUTO NACIONAL DE LA NUTRICIÓN “SALVADOR ZUBIRÁN”

1.2. DEDICATORIA.

A mis padres y hermana...

A mis maestros que a lo largo de la vida han labrado en mi lo que hoy soy

Y a ti Adriana que me enseñas lo bello de la vida.

1.3. AGRADECIMIENTO.

A todos mis amigos que me han apoyado, y que han hecho de los malos momentos los menos de mi vida.

1.4. TABLA DE CONTENIDOS

1. CUERPO PRELIMINAR.

- 1.1. Portada.
- 1.2. Dedicatoria.
- 1.3. Agradecimientos.
- 1.4. Tabla de contenidos.
- 1.5. Índice de tablas y figuras.

2. Texto.

- 2.1. Introducción.
- 2.2. Planteamiento del problema.
- 2.3. Justificación.
- 2.4. Objetivo.
 - 2.4.1. Objetivo general.
 - 2.4.2. Objetivos específicos.
- 2.5. Hipótesis.
 - 2.5.1. Hipótesis nula.
 - 2.5.2. Hipótesis alternativa.
- 2.6. Metodología.
 - 2.6.1. Definición operacional de las variables.
 - 2.6.2. Tipo de estudio y diseño general.
 - 2.6.2.1. Diseño general.
 - 2.6.2.2. Universo.
 - 2.6.2.3. Temporalidad.
 - 2.6.2.4. Población.
 - 2.6.2.5. Recolección de datos.
 - 2.6.2.6. Pruebas de funcionamiento tiroideo.
 - 2.6.2.7. Análisis estadístico.
- 2.7. Resultados.
- 2.8. Conclusiones.

3. Bibliografía.

2.1. INTRODUCCIÓN.

La enfermedad produce múltiples cambios en las personas, tanto en el aspecto psicosocial, como fisiológico. Aunque se han hecho avances importantes en cuanto a la descripción de los cambios fisiológicos, es imposible e insensato considerar que se tiene un certero conocimiento de la fisiopatología de cada estado morbo. Aun con el entendimiento de los diferentes padecimientos y los cambios producidos en ellos, no se puede dicotomizar a la población en sanos y enfermos. Ya que dentro de este último grupo existen pacientes ambulatorios, hospitalizados en áreas generales y aquellos hospitalizados en áreas de cuidados críticos.

La fisiología del eje hipotálamo-hipófisis-tiroides, y porque no incluir a los tejidos periféricos en este flujo de información-acción, es una continua fuente de información. Sus implicaciones en cuanto al crecimiento, la diferenciación, el metabolismo, el funcionamiento cardiovascular y respiratorio, etc., hacen que se vuelva un campo de interés en el sujeto enfermo.

Los años de investigación han mostrado la capacidad que tienen varios sistemas hormonales para establecer una red de "comunicación" entre si a través del flujo de mensajeros químicos. Un ejemplo de esto es la interacción de los ejes hipotálamo-hipófisis-suprarrenales y el hipotálamo-hipófisis-tiroides, ambos fuertemente implicados en procesos fisiológicos comunes. Entonces por qué pensar que el paciente que se encuentra enfermo de algún proceso diferente a una enfermedad tiroidea no puede tener alteraciones en el funcionamiento del eje hipotálamo-hipófisis-tiroides? Y más aún, por qué no estas alteraciones pudieran tener algún impacto en el desenlace del sujeto enfermo?

El paciente que está en estado crítico, o sea aquel que sufre un estrés agudo que condiciona al cuerpo a manifestar la máxima respuesta fisiológica posible como mecanismo de defensa, sufre una alteración de la regulación de todos los ejes hormonales hipotálamo-hipófisis. Aparentemente esto se ve implicado en el desenlace del paciente (1).

Ahora, como desde hace más de 50 años han surgido las mismas preguntas. Son estos cambios un proceso de adaptación y protección ante el estrés agudo? O más bien son un proceso de mala adaptación y por lo tanto nocivos? Muchos han intentado aclarar esto, sin embargo, hasta ahora no se cuenta con la suficiente evidencia para confirmarlo.

Para entender el eje hipotálamo-hipófisis-tiroides con claridad debemos de conocer a los elementos que en él actúan. Estos son la hormona liberadora de tirotropina (TRH), la hormona estimulante de la tiroides (TSH), la tiroxina o tetrayodotironina (T4), la triyodotironina (T3), la triyodotironina reversa (rT3), la tiroglobulina (Tg), la globulina fijadora de tiroxina (TBG), la transtiretina, la albúmina, las enzimas de yodinasas (D1, D2, D3), y los receptores intracelulares de las hormonas tiroideas (TRalfa y TRbeta).

Este eje se encuentra autorregulado por una serie de asas cerradas de retroalimentación positiva y negativa. Así, los estímulos positivos son los ejercidos sobre la hipófisis y la glándula tiroides, mediante la TRH y la TSH, respectivamente. Por el contrario las fracciones libres de T3 y T4 inhiben al hipotálamo y a la hipófisis.

No hay que olvidar la capacidad que tienen estos 2 últimos tejidos de autorregularse por medio de la producción de hormonas tiroideas intracelularmente.

En cuanto a las alteraciones en el eje tiroideo los expertos han podido diferenciar dos fases en el comportamiento de los pacientes, y se han denominado cambios “agudos” y cambios “prolongados”.

En cuanto a los cambios “agudos” después de que un paciente ha sufrido un “situación de estrés”, y que no ha fallecido durante él, como en los accidentes automovilísticos (2), hay una disminución en las concentraciones séricas de T3 y de manera inversa un aumento en las de rT3. Este cambio se comienza a observar a partir de las primeras 2 horas (3-5). La concentración de T3 en las primeras 24 horas se correlaciona con la gravedad de la enfermedad (6). Algunos otros cambios son el aumento transitorio en los niveles de TSH y T4 circulantes en el mismo intervalo de tiempo con una normalización posterior, aunque se ha reconocido que la T4 y TSH se pueden mantener disminuidas en los paciente más graves (7). En muestras aisladas los niveles de TSH pueden encontrarse dentro de rangos normales, sin que esto signifique “normalidad”, pues su homeostasia está alterada debido a la desaparición del pico nocturno de secreción (8). De todo este perfil surge el término de “síndrome de T3 baja” o mejor conocido como “enfermedad no tiroidea” (síndrome del eutiroido enfermo).

El sustrato fisiopatológico para estos cambios implica no uno, sino varios niveles en el accionar del eje hipotálamo-hipófisis-tiroides. La primera en reconocerse implica la expresión, y por lo tanto el funcionamiento de las enzimas desyodinasas.

Las desyodinasas se pueden diferenciar por su localización, y funcionamiento dentro del eje. La tipo 1 y 2 (D1 y D2) modifican la T4 para producir T3, además de degradar la rT3. La tipo 1 (D1), se ubica en la tiroides, riñones e hígado, y es la principal productora de T3. La tipo 2 (D2) se localiza en los tejidos periféricos, en mayor concentración en el cerebro, hipófisis anterior, tiroides y músculo esquelético. Por el contrario la tipo 3 (D3), se encuentra en el cerebro, piel y la unidad útero-placentaria, y su acción se enfoca en convertir la T4 en rT3 (9).

Los estudios postmortem del hígado y músculo esquelético de los pacientes críticamente enfermos mostraron disminución en las concentraciones de las enzimas D1 y D2 (10). Aunque en todos los pacientes con un estrés agudo se encuentran estos cambios, el grado de disminución es diferente según la etiología del deceso, por ejemplo es mayor en aquellos que sufrieron un colapso cardiovascular, que en los que tuvieron padecimientos neurológicos agudos. El último de los cambios descritos es la sobreexpresión de la desyodinasa tipo 3 (D3) en el hígado y músculo esquelético, lo que inactiva la T4 y aumenta la producción de rT3 (11). El resultado de estos cambios es una disminución en la relación T3/rT3 (12). La elevación de la rT3 en la sangre impacta de manera negativa en la concentración de la desyodinasa tipo 2 (D2), en los tejidos periféricos, debido al incremento de su degradación (13).

En el eje es crucial el transporte de la T4 al interior de la célula, donde se llevará a cabo la desyodinación. El transporte es dependiente de moléculas con potencial energético (adenosin trifosfato, ATP). Este proceso se encuentra disminuido en el paciente críticamente enfermo, probablemente por la disminución del ATP intracelular

(13). Otro factor reconocido en la disfunción de estos transportadores es la presencia de inhibidores circulantes (indoxil sulfato, ácidos grasos no esterificados y bilirrubinas), que bloquean el transporte activo de la T4 (14).

Es normal encontrar en la sangre T4 conjugada con grupos sulfato (T4S) a baja concentración. En un estado de homeostasia la T4S sería degradada por la enzima D1. Sin embargo, en los pacientes en estado crítico, los niveles de T4S se incrementan de manera anormal debido a la disminución en la desyodinasas referida. Al final, la T4S es una hormona inactiva debido a la disminución en su afinidad por los receptores intracelulares (13). Los receptores intracelulares para las hormonas tiroideas se dividen en tipo alfa (TR α) y tipo beta (TR β), siendo fisiológicamente los más importantes los primeros. Dentro de estos el subtipo alfa 1 (TR α 1), son los que activan la transcripción. La relación TR α 1/TR α 2 se incrementa con respecto a los niveles del paciente sano con el fin de contrarrestar las alteraciones previamente descritas (2).

En el caso de los pacientes con un estado crítico “prolongado”, además de los cambios mencionados anteriormente, lo más característico es la disminución en las concentraciones circulantes de T4, y la pérdida de la secreción pulsátil de la tirotrópina (TSH) a nivel hipofisiario (15).

En la disminución en la producción y secreción de TSH a nivel hipofisiario, se han implicado varias sustancias endógenas, como la dopamina, esteroides (16), y citocinas proinflamatorias, aunque los niveles de estas últimas no son tan elevados como en los pacientes “agudos” (17). Además juegan un papel importante situaciones específicas como la desnutrición. Otra de las alteraciones implicadas es la disminución en la producción de hormona liberadora de tirotrópina (TRH) a nivel hipotalámico. Esto se asocia con niveles intracelulares bajos de ácido ribonucleico mensajero de la misma (RNAm) (18), umbrales de retroalimentación negativa alterados, así como la sobreexpresión de la D2 y disminución de los niveles de D3 (13), y un tono elevado de somatostatina (1).

De todo esto surge la pregunta de a qué nivel está alterado el eje en el paciente en estado crítico “prolongado”? La respuesta podría estar basada en los estudios con infusiones de TRH y TRH-GHRP (proteína liberadora de hormona del crecimiento). La administración de estas aumenta los niveles de TSH, T3 y T4. La diferencia es la que la TRH sola incrementa los niveles de rT3, lo que no se ve cuando se combina con GHRP. Además, de que esta combinación da una buena respuesta en la secreción pulsátil de TSH (19,20). De esto se deduce que este paciente se comporta como el paciente con hipotiroidismo terciario.

Aunque se conoce el sustrato fisiopatológico de las alteraciones en el eje tiroideo, se desconoce hasta donde estas anormalidades pueden influir en el funcionamiento de ciertos órganos. Es decir, se ha propuesto que en el paciente en estado crítico, el íleo, la resistencia a la insulina, la disminución en el inotropismo y la reducción en la síntesis de proteínas y metabolismo del músculo (21), pudieran ser secundarias a la disfunción del eje en cuestión.

Para el médico intensivista surge en el horizonte una respuesta sencilla, hay que tomar pruebas de funcionamiento tiroideo a todos los pacientes en estado crítico. Sin

embargo, si algo es complicado para el intensivista es la interpretación de las PFTs, el significado de las alteraciones y el qué hacer (22)? Los resultados en los estudios son inconsistentes. Se han estudiado múltiples poblaciones sin encontrar un patrón uniforme a todas. Esto solo deja ver que dentro de las alteraciones del eje tiroideo existen diferentes subgrupos que se comportarán de manera distinta. Por ejemplo, cuando se compararon pacientes desnutridos, con anorexia nervosa y obesos encontraron que la T4 total era igual en todos, y más bien la T3 se comportaba hacia la baja en los pacientes con anorexia nervosa y desnutrición (23). Esto demuestra la heterogeneidad de los pacientes en cuanto al comportamiento de las pruebas de funcionamiento tiroideo.

Dentro y fuera del área de los cuidados críticos se ha tratado de obtener mediciones que orienten con mayor precisión al funcionamiento del eje tiroideo. Sin embargo, hasta el momento tanto las exámenes directos, como los indirectos (índices), no han arrojado evidencia consistente (24). Por ejemplo, el índice de tiroxina libre (ITL), que es el resultado de la multiplicación de la captación de T3 y la T4 total, y cuyo fin es brindar una aproximación de la T4 libre, se ve afectado por las alteraciones de la captación de T3 (25). Las técnicas modernas de obtención de las fracciones libres de la T4 y la T3 han mejorado la capacidad de las mismas. Sin embargo, el problema que existe es que aun se realizan muchas pruebas que aunque buscan la fracción libre los hacen "indirectamente". Además, de que estos métodos tienen poca validación en el paciente en estado crítico (25). Por todo esto y muchas otras cosas existe controversia acerca de cuál prueba usar como un marcador para predecir desenlaces en los pacientes en cuidados intensivos (24).

Debido a las dificultades en el diagnóstico de los pacientes con enfermedad no tiroidea en el campo clínico (alteraciones del eje tiroideo), se han realizado pocos estudios enfocados en determinar su prevalencia entre los pacientes en estado crítico, y los pocos estudios que existen son pequeños para concluir algo (24). La información que se ha podido obtener de estos estudios es que la presencia de enfermedad no tiroidea tiene un impacto en el desenlace (24). Lo que queda en el aire es si alguna de las pruebas específicas del perfil tiroideo o algún patrón actúan como una variable independiente para el desenlace. Hay discrepancia con la evidencia hasta el momento. Con base en la evidencia se ha postulado un desenlace adverso con alteraciones de la fracción libre de T4 (24), la fracción libre de T3 (24), la TSH baja (26), la T3 total baja (26), la TSH alta y la T3 total baja (26), y la T4 total baja (26).

Además, del impacto de las pruebas de funcionamiento tiroideo en el desenlace (muerto o vivo), las alteraciones en el eje pudieran tener un impacto en varias funciones fisiológicas del paciente en estado crítico. Por ejemplo, se ha atribuido la presencia de íleo, resistencia a la insulina, disminución en el inotropismo, y reducción en la síntesis de proteínas y el metabolismo a nivel muscular (26), a un mal accionar del eje en cuestión.

Las hormonas tiroideas son importantes en el funcionamiento del sistema cardiovascular en el paciente sano. Lo que se ha definido de manera más precisa son los efectos en el corazón, donde se conocen los mecanismos genéticos-moleculares, y el efecto final, la mejoría del inotropismo y cronotropismo. Sin embargo, en el sistema vascular no hay estudios que hayan definido cuál es el proceso molecular en el accionar de las hormonas tiroideas. Sabemos que el efecto final es la disminución de

las resistencias vasculares sistémicas. Se ha demostrado que la acción por la cual se logra este resultado no es a través de la activación de genes, sino más bien la activación de la óxido nítrico sintetasa a través de la unión de la hormona tiroidea a su receptor intracelular, pero sin activar la transcripción del RNAm. Estos mecanismos se ven alterados en los pacientes sometidos a un estrés agudo, como es el paciente que requirió bomba de circulación extracorpórea durante la cirugía de corazón, y que en el postoperatorio se le infundió T3 IV, obteniéndose aumento del gasto cardiaco y disminución de las resistencias vasculares sistémicas, pero sin impactar en la sobrevida (27). Sin embargo, queda la pregunta, si en el caso de los pacientes en estado crítico, estos mecanismos no se modifican. Esto debido a que se realizó un estudio en pacientes potenciales para donación de órganos con inestabilidad hemodinámica, y en el que se mostró que la administración de T4 IV disminuyó el requerimiento de vasopresores, sin modificar parámetros de funcionamiento cardiaco (gasto cardiaco). Esto pudiera sugerir mecanismos diferentes a los anteriormente mencionados (28). Se ha postulado la posibilidad de que las hormonas tiroideas reviertan el metabolismo anaerobio (28). Aunque no hay un total acuerdo con esto según la evidencia (28). La realidad es que hasta el momento no hay evidencia sólida acerca del mecanismo fisiopatológico.

Existe alguna evidencia que el estado hormonal del eje tiroideo pudiera tener implicaciones en el estado de gravedad y desenlace en los pacientes con insuficiencia respiratoria aguda. La fracción libre de la T3 se ha relacionado con el intercambio de gases a nivel pulmonar (29). Por el tamaño de los grupos estudiados no hay suficiente poder estadístico para determinar si los valores disminuidos de la fracción libre de T3 son solamente resultado del estrés agudo respiratorio o más bien un factor pronóstico en ellos (29).

2.2. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA.

De lo anterior podemos obtener los siguientes huecos en el conocimiento de las alteraciones en el eje tiroideo en el paciente en estado crítico:

- No hay estudios consistentes en cuanto a la prevalencia de la enfermedad no tiroidea en los pacientes en las unidades de terapia intensiva.
- A pesar de que hay un sustento fisiopatológico importante, no se ha podido estructurar un patrón específico del perfil tiroideo en el paciente en estado crítico, y esto probablemente relacionado con los métodos de estudio del mismo.
- A pesar del conocimiento teórico y molecular de la acción de las hormonas tiroideas en el sistema vascular es poco lo que se sabe con certeza.
- No hay un conocimiento claro de cuál puede ser el papel de las hormonas tiroideas en las resistencias vasculares de los pacientes en estado crítico.
- La evidencia de las alteraciones en el aparato respiratorio secundarias a anormalidades en el patrón de las pruebas de funcionamiento tiroideo es prácticamente nula.
- A pesar de haber varios estudios en los que los biomarcadores endocrinos se han comparado, ya sean por separado o en conjunto contra índices de gravedad bien validados no existe ningún índice empleado en la práctica clínica.

2.3. JUSTIFICACIÓN.

Los pacientes en estado crítico sufren alteraciones del eje hipotálamo-hipófisis-tiroides-tejidos periféricos, y que se han implicado en el desenlace de los mismos, aunque hasta ahora no se ha logrado definir de manera consistente cómo lo afectan. Además, en México no existen series de pacientes en los que se haya investigado la capacidad de predecir el desenlace en esta población basándose en biomarcadores de tipo endocrino. Por esta razón el estudio busca identificar variables útiles en la predicción del desenlace de los pacientes en estado crítico con mayor exactitud. Y por qué no plantear la posibilidad de desarrollar alguna clase de índice o modelo de predicción en los cuidados intensivos.

2.4. OBJETIVOS.

2.4.1. OBJETIVO GENERAL.

Verificar las diferencias en el desenlace de los pacientes en estado crítico de la unidad de terapia intensiva del Instituto Nacional de la Nutrición “Salvador Zubirán” mediante el análisis de las pruebas de funcionamiento tiroideo al ingreso (captación de T3, T4 total, T3 total, TSH y tiroglobulina).

2.4.2. OBJETIVOS SECUNDARIOS.

Los objetivos secundarios son:

- Describir las características de la población estudiada.
- Valorar diferencias estadísticamente significativas entre las pruebas de funcionamiento tiroideo, albúmina, uso de aminos vasopresoras y ventilación mecánica en las primeras 48 horas del ingreso a la unidad de terapia intensiva, el índice de gravedad (modelo de predicción de la mortalidad, MPM), y la sobrevida a los 28 días.
 - Entre hombres y mujeres de la población estudiada.
 - Entre los pacientes con padecimientos médicos y quirúrgicos.
 - Entre los pacientes cuyo desenlace en cuanto a la supervivencia a los 28 días fue vivo o muerto.
 - Los pacientes con patrones de pruebas de funcionamiento tiroideo:
 - T3 total baja y T4 total normal.
 - T3 total baja y T4 total baja.
- Analizar la posibilidad de que los movimientos en alguna de las variables mencionadas (pruebas de funcionamiento tiroideo, albúmina, índice de gravedad), pudiera tener un impacto en el uso de aminos vasopresoras y ventilación mecánica en las primeras 48 horas, y sobrevida a los 28 días.

2.5. HIPÓTESIS.

Los diferentes parámetros de las pruebas de funcionamiento tiroideo (Captación de T3, T3 total, T4 total, TSH y tiroglobulina), pueden predecir el desenlace de los pacientes en estado crítico de la unidad de terapia intensiva del Instituto Nacional de la Nutrición “Salvador Zubirán”, INNSZ.

2.5.1. HIPÓTESIS NULA.

1. No existe diferencia estadísticamente significativa entre los valores de las pruebas de funcionamiento tiroideo, albúmina e índice de gravedad de los pacientes en estado crítico que fallecen a los 28 días de haber ingresado a la unidad de terapia intensiva de aquellos que sobreviven.
2. No existe diferencia estadísticamente significativa en los valores de las pruebas de funcionamiento tiroideo, albúmina e índice de gravedad entre los pacientes en estado crítico con relación a los requerimientos de aminas vasopresoras en las primeras 48 horas de haber ingresado a la unidad de terapia intensiva.
3. No existe diferencia estadísticamente significativa en los valores de las pruebas de funcionamiento tiroideo, albúmina e índice de gravedad entre los pacientes en estado crítico con relación a los requerimientos de aminas vasopresoras en las primeras 48 horas de haber ingresado a la unidad de terapia intensiva.

2.5.2. HIPÓTESIS ALTERNATIVA.

1. Existe diferencia estadísticamente significativa entre los valores de las pruebas de funcionamiento tiroideo, albúmina e índice de gravedad de los pacientes en estado crítico que fallecen a los 28 días de haber ingresado a la unidad de terapia intensiva de aquellos que sobreviven.
2. Existe diferencia estadísticamente significativa en los valores de las pruebas de funcionamiento tiroideo, albúmina e índice de gravedad entre los pacientes en estado crítico con relación a los requerimientos de aminas vasopresoras en las primeras 48 horas de haber ingresado a la unidad de terapia intensiva.
3. Existe diferencia estadísticamente significativa en los valores de las pruebas de funcionamiento tiroideo, albúmina e índice de gravedad entre los pacientes en estado crítico con relación a los requerimientos de aminas vasopresoras en las primeras 48 horas de haber ingresado a la unidad de terapia intensiva.

2.6. METODOLOGÍA.

2.6.1. DEFINICIÓN OPERACIONAL DE LAS VARIABLES.

Pruebas de funcionamiento tiroideo:

- Captación de T3 (0.32 a 0.48 SI o 32% a 48%).
- Triyodotironina o T3 total (1.34 a 2.73 nmol/l u 85.3 a 173.7 ng/dl).
- Tetrayodotironina o T4 total (78.38 a 157.4 nmol/l o 6.1 a 12.3 mcg/dl).
- Tirotrófina o TSH (0.34 a 5.6 mU/l o 0.34 a 5.6 mcU/ml).
- Tiroglobulina (0 a 35 ng/ml o 0 a 35 mcg/l).

Albúmina sérica.

Sobrevida. Vivo o muerto a los 28 días.

Uso de aminas vasopresoras.

- 0 horas. No se usaron.
- < 24 horas del ingreso.
- 24 – 48 horas del ingreso.
- > 48 horas del ingreso.

Uso de ventilación mecánica.

- 0 horas. No se usaron.
- < 24 horas del ingreso.
- 24 – 48 horas del ingreso.
- > 48 horas del ingreso.

Padecimiento actual. Motivo de ingreso a la unidad de terapia intensiva.

- Médico. El lugar de procedencia es diferente al quirófano.
- Quirúrgico. El lugar de procedencia es el quirófano.

Comorbilidades. Otras condiciones que influyen en el desenlace de los pacientes.

- Sepsis. Todo proceso que implique síndrome de respuesta inflamatoria sistémica y la identificación o sospecha de un proceso infeccioso.
- Neoplasias. Todos los tumores malignos, tanto de tejidos sólidos (carcinomas y sarcomas), como hematológicos (leucemias, mielomas múltiples).

Modelo de predicción de mortalidad (MPM). Índice de gravedad validado por Lameshow (1988). Es el único índice de gravedad que valora al paciente en estado crítico al ingreso. Además, de brindarle seguimiento en las primeras 48 horas.

- MPM 0. Al ingreso.
- MPM 24. Al final de las primeras 24 horas de estancia en la unidad de terapia intensiva.
- MPM 48. Al final de las primeras 48 horas de estancia en la unidad de terapia intensiva.

2.6.2. TIPO DE ESTUDIO Y DISEÑO GENERAL.

2.6.2.1. DISEÑO GENERAL.

- Estudio descriptivo, prospectivo, prolectivo, no aleatorizado, no cegado.
- 2.6.2.2. UNIVERSO.
 - Unidad de terapia intensiva general (médico-quirúrgica) de un centro hospitalario de tercer nivel de la Secretaría de Salud en la Ciudad de México, Distrito Federal, México (Instituto Nacional de la Nutrición “Salvador Zubirán”, INNSZ).
- 2.6.2.3. TEMPORALIDAD.
 - Marzo a Junio del 2008.
- 2.6.2.4. POBLACIÓN.
 - Todos los pacientes que ingresaron a la unidad de terapia intensiva, sin importar el género.
 - Solo se seleccionaron pacientes que ingresaron de Domingo al Jueves debido a que las pruebas de funcionamiento tiroideo solo se procesan de Lunes a Viernes en el INNSZ.
 - Criterios de exclusión.
 - Diagnóstico previo de enfermedad tiroidea, sin importar el estado de tratamiento.
 - Uso de terapia sustitutiva tiroidea.
 - Datos de la hoja de vaciamiento incompletos.
 - Fallecimiento antes de la toma de las muestras.
 - Edad menor a 17 años, y pacientes postquirúrgicos de corazón.
 - Debido a la falta de validación del índice de gravedad empleado (MPM), en estos grupos.
 - No se excluyeron a los pacientes trasladados de otras unidades de cuidados intensivos fuera del Instituto.
 - Se calculó el tamaño de la muestra (variables a estudiar), y se requerían 50 pacientes como mínimo.
 - No se solicitó consentimiento informado, pues no existe ninguna maniobra terapéutica que ponga en riesgo al paciente.
- 2.6.2.5. RECOLECCIÓN DE DATOS.
 - Se empleo una hoja de vaciamiento de datos estructurada según los objetivos.
 - Los resultados de las pruebas de funcionamiento tiroideo y la albúmina sérica se obtuvieron a través de la red interna del hospital (SIPAM).
 - Del expediente clínico (notas previas, y hojas de vaciado de datos de enfermería de la UTI), se obtuvieron los datos demográficos, servicio de procedencia, los diagnósticos, las variables fisiológicas utilizadas en el índice de gravedad, las horas de ventilación mecánica y de uso de aminas vasopresoras, y la sobrevida a 28 días
 - Pruebas de funcionamiento tiroideo.
 - Se tomaron las muestras en las primeras 24 horas del ingreso, entre las 2 y 10 AM.
 - Los ensayos se realizaron en el laboratorio central del INNSZ.

- Se inicia el procesamiento de las pruebas de funcionamiento tiroideo con la centrifugación de la muestra a 3000 RPM, después se aplica el método específico para cada una de ellas.
 - ✚ Captación de T3. Ensayo inmunoenzimático de 2 posiciones con quimioluminiscencia.
 - ✚ T3 total. Ensayo inmunoenzimático de unión competitiva y quimioluminiscencia.
 - ✚ T4 total. Ensayo inmunoenzimático de unión competitiva y quimioluminiscencia.
 - ✚ TSH. Ensayo inmunoenzimático de 2 posiciones y quimioluminiscencia.
 - ✚ Tiroglobulina. Ensayo inmunoenzimático de 2 posiciones y quimioluminiscencia.

2.6.2.6. Análisis estadístico.

- Análisis descriptivo.
- Análisis de regresión.
- Prueba de Mann-Whitney.
- Comparación de 2 proporciones.

2.7. RESULTADOS.

Se reclutaron en el estudio 59 pacientes de nuevo ingreso a la unidad de terapia intensiva de Marzo a Junio del 2008. De estos se aceptaron en el estudio por no contar con criterios de exclusión a 52 pacientes. La procedencia de los pacientes fue en orden decreciente de frecuencia, quirófano (48%), urgencias (36.5%), piso de hospitalización general (7.6%), y traslado de otras unidades hospitalarias (7.6%). La distribución por género fue de 27 hombres y 25 mujeres (sin diferencia significativa). La edad promedio es de 49.12 años (min. 17 años, max. 88 años). Según la clasificación por diagnósticos de ingreso hubo 27 pacientes médicos, y 25 pacientes quirúrgicos. Se obtuvieron las medidas de tendencia central y dispersión de los valores de las pruebas de funcionamiento tiroideo, albúmina, el índice de gravedad, el uso de aminos, el uso de ventilación mecánica y sobrevida.

VARIABLES	VALORES
DEMOGRAFÍA.	
Tamaño de la muestra	52 pacientes
Edad (SD)	49.12 (+- 20.07) años
Edad mínima	17 años
Edad máxima	88 años
Hombres	27 pacientes
Mujeres	25 pacientes
Procedencia	
Quirófano	48%
Urgencias	36.5%
Piso	7.6%
Traslados	7.6%
Padecimientos	
Médicos	27 pacientes
Quirúrgicos	25 pacientes
PRUEBAS DE FUNCIONAMIENTO TIROIDEO.	
Captación de T3 (0.32 a 0.48 SI)	0.45 SI (+- 0.04)
T3 total (1.34 a 2.73 nmol/l)	0.63 nmol/l (+- 0.44)
T4 total (78.38 a 157.4 nmol/l)	79.4 nmol/l (+- 34.3)
TSH (0.34 a 5.6 mcUI/l)	1.41 mcUI/ml (+- 1.14)
Tiroglobulina (0 a 35 ng/ml)	21.28 ng/ml (+- 42.05)
Albúmina (3.6 a 5 g/dl)	2.1 g/dl (+- 0.7)
ÍNDICE DE GRAVEDAD.	
MPM 0 (%)	16.47% (+- 18.2)
MPM 24 (%)	19.94% (+- 18.1)
MPM 48 /%)	26.96% (+- 21.8)
MPM global (%)	23.06% (+- 20.79)
DESENLACE.	
Uso de aminos vasopresoras	
0 horas	17 pacientes
< 24 horas	13 pacientes
24 a 48 horas	15 pacientes
48 horas o más	7 pacientes
Uso de ventilación mecánica	
0 horas	8 pacientes
< 24 horas	5 pacientes
24 a 48 horas	1 paciente

48 horas o más Sobreviviencia a 28 días Vivos Muertos	37 pacientes
--	--------------

Se compararon los valores de las pruebas de funcionamiento tiroideo y albúmina entre los hombres y mujeres. La única diferencia estadísticamente significativa que se encontró fueron los valores de tiroglobulina ($p = 0.007$), con valores mayores en las mujeres. Al analizar el índice de gravedad y la sobrevivencia a los 28 días no hay ninguna diferencia estadística. Se compararon estos dos grupos para el uso de aminas según la división previamente mencionada (metodología). Solo se encontró diferencia estadísticamente significativa en el uso de aminas vasopresoras entre las 24 y 48 horas del ingreso, siendo mayor el número de en las mujeres ($p = 0.01$). Al analizar la aplicación de ventilación mecánica no hubo diferencia estadística, teniendo en cuenta que la mayoría de los pacientes (19/27 de los hombres; 18/25 de las mujeres), empleó ventilación mecánica por más de 48 horas desde el ingreso de la unidad de terapia intensiva.

Se compararon a los pacientes con diagnóstico médico y quirúrgico. En cuanto a las pruebas de funcionamiento tiroideo y albúmina solo se encontró diferencia estadísticamente significativa de los valores de tiroglobulina, siendo mayor en los pacientes quirúrgicos ($p = 0.06$). Hay que mencionar que en la lista de diagnósticos postquirúrgicos los únicos dos que involucran cabeza y cuello fueron una endarterectomía carotídea (tiroglobulina 2.7 ng/ml), y una resección de senos paranasales (7.24 ng/ml). En cuanto al índice de gravedad empleado solo hay diferencia estadísticamente significativa del MPM 0 con mayores puntajes en los pacientes médicos ($p = 0.02$). Al comparar a los dos grupos en cuanto al uso de aminas, ventilación mecánica y supervivencia, no se encontraron diferencias estadísticas.

Se analizaron por separado los diferentes elementos que conforman las pruebas de funcionamiento tiroideo en los 52 pacientes, encontrando lo siguiente:

	CT3	T3	T4	TSH	Tg
Baja	3	50	24	11	0
Normal	36	2	28	41	47
Alta	13	0	0	0	5

Al agrupar a los 52 pacientes en las posibles combinaciones de T3 total, y T4 total, se encontró lo siguiente:

T3 total baja/ T4 total normal	T3 total baja/ T4 total baja	T3 total normal/ T4 total normal	T3 total elevada con o sin T4 total elevada
26	24	2	0

Se analizó la sobrevida a los 28 días de haber ingresado los pacientes a la unidad de terapia intensiva. Para esto se emplearon los grupos según el patrón de T3 total y T4 total.

	T3 total baja/ T4 total normal	T3 total baja/ T4 total baja	T3 total normal/ T4 total normal
Vivo	23	20	1
Muerto	3	4	1

Con base en los patrones de pruebas de funcionamiento tiroideo obtenidos (T3 total baja/T4 total normal, y T3 total baja/T4 total baja), se compararon el uso de aminas, ventilación mecánica y el índice de mortalidad. Para el uso de aminas entre las 24 y 48 horas de haber ingresado a la unidad de terapia intensiva se encontró diferencia estadísticamente significativa en los valores de T3 total a pesar de que ambos grupos mostraban T3 total baja ($p = 0.03$), sin diferencias estadísticas en cuanto al resto de los elementos. En cuanto al uso de ventilación mecánica solo se pudieron comparar los pacientes sin uso de aminas en las primeras 48 horas y los que requirieron de este apoyo por más de 48 horas, esto debido a la cantidad de pacientes en los otros grupos intermedios. Para este análisis se encontró diferencia estadísticamente significativa para la T3 total en los casos de más de 48 horas de uso de ventilación mecánica ($p = 0.002$). No hubo diferencias en cuanto al índice de gravedad entre los 2 grupos.

Se compararon los pacientes vivos ($n = 44$), y muertos ($n = 8$) a los 28 días de ingreso a la unidad de terapia intensiva. En cuanto a los valores de las pruebas de funcionamiento tiroideo y la albúmina, no hay ninguno que muestre diferencia estadísticamente significativa entre los 2 grupos, aunque los valores de la T3 total tiene una $p = 0.08$. En cuanto al índice de gravedad, hay diferencia estadísticamente significativa en cuanto a los valores del MPM 24 ($p = 0.05$), MPM 48 ($p = 0.01$) y MPM global ($p = 0.02$).

Se compararon los valores de las pruebas de funcionamiento tiroideo y albúmina entre los pacientes que no habían usado aminas vasopresoras en las primeras 48 horas con los que si lo habían hecho. En cuanto a las aminas solo se encontró diferencia estadísticamente significativa en cuanto a los valores de T4 total ($p = 0.04$), y tan solo con una tendencia por parte de la albúmina ($p = 0.07$). Al hacer la misma comparación, pero el uso de la ventilación mecánica, solo se encuentra una p significativa para la albúmina, sin embargo, sus intervalos de confianza cruzan la unidad, por lo que no son resultados confiables.

Se realizaron varios análisis de regresión. Tomando como variable independiente la sobrevida a los 28 días y como predictores a las pruebas de funcionamiento tiroideo y la albúmina, no encontrando un valor estadísticamente significativo. Llama la atención una $p = 0.09$ de la tiroglobulina. Por este resultado se hizo un análisis de correlación con la variable independiente de sobrevida a los 28 días y como predictor la tiroglobulina, siendo la $p = 0.087$, comportándose de la misma manera. En el análisis de regresión para el uso de aminas en las primeras 48 horas de ingreso a la unidad de terapia intensiva contra las pruebas de funcionamiento tiroideo mostró una $p = 0.032$ para la tiroglobulina, con una relación positiva (se mueven hacia la misma dirección los valores de tiroglobulina y del tiempo de uso de las aminas).

2.8 CONCLUSIONES.

Aunque obtuvimos algunos resultados estadísticamente significativos, no existe un patrón en cuanto a que alguno de los valores de las pruebas de funcionamiento tiroideo sea francamente una variable independiente de peso en el desenlace adverso de los pacientes.

En cuanto a las diferencias de la tiroglobulina y el uso de aminas entre las 24 y 48 horas del ingreso a la unidad de terapia en el grupo de la mujeres, no hay una explicación definida, pues de la molécula de tiroglobulina no hay un sustento de la literatura médica en el contexto de los pacientes analizados. El uso de aminas no se explica por el estado de gravedad de los pacientes, debido a que no hay diferencia en cuanto al índice de gravedad, ni a los padecimientos en el grupo de pacientes analizados.

Al comparar el grupo de pacientes médicos y quirúrgicos la coincidencia con el grupo previamente comentado es la presencia de diferencia estadísticamente significativa en cuanto a la tiroglobulina, a pesar de que no hay manipulación del área que corresponde a la glándula tiroides.

La diferencia en cuanto al índice de gravedad al ingreso a la unidad de terapia intensiva en los pacientes con padecimientos médicos con respecto a los quirúrgicos, únicamente habla del grado de gravedad de estos últimos. A pesar del hallazgo de mayor gravedad al ingreso a la unidad de terapia intensiva, no hay diferencias en el seguimiento de 48 horas en cuanto a la gravedad y el riesgo de muerte. A pesar de diferencias en cuanto a la gravedad al ingreso, no hay diferencias en ese momento de los valores de las pruebas de funcionamiento tiroideo. En este tipo de pacientes se podría esperar que la T4 total y la TSH estuvieran disminuidas, sin embargo, no se encontró diferencia estadísticamente significativa al ingreso de estos parámetros.

En cuanto al análisis por separado de las pruebas de funcionamiento tiroideo, se observa la presencia de TSH baja en 11 pacientes, lo que pudiera reflejar la presencia de un estado más grave o prolongado de enfermedad. Esto no se investigó de manera dirigida, pero queda como una posibilidad de investigación.

En los pacientes en estado crítico la T3 total siempre está baja, y más bien lo interesante es ver como se comporta aquellos pacientes con T4 total en comparación con los de T4 total normal. No se encontraron diferencias estadísticamente significativas más que en cuanto a las cifras de T3 entre los dos grupos, y solo en el subanálisis del uso de ventilación mecánica, en aquellos pacientes con más de 48 horas de uso se encontró diferencia significativa en las cifras de T3 total. Esto pudiera dar sustento a la evidencia comentada en la introducción acerca de la posibilidad de que el estado T3 baja pueda ser un factor pronóstico en cuanto al comportamiento de la insuficiencia respiratoria aguda.

La T4 total baja representa una gravedad elevada en el paciente y/o un estado crítico prolongado. A pesar de esto no se encontraron diferencias en el índice de gravedad al ingreso y en el seguimiento de las 48 horas. El otro punto no se valoró, pues no se dio mayor seguimiento a los pacientes.

Al comparar a todos los pacientes vivos ($n = 44$) y los muertos ($n = 8$), se encontró una tendencia de la T3 total a ser diferente en los dos grupos, aunque no se alcanzó la significancia estadística ($p = 0.08$). Esto pudiera ser consistente con la literatura acerca del papel de la T3 total como un factor pronóstico.

La única diferencia significativa entre estos dos grupos es el índice de gravedad a las 24 y 48 horas, lo que nos habla de que el MPM puede ser un buen método de predicción de mortalidad en la unidad de terapia intensiva del Instituto Nacional de la Nutrición.

Para saber si los pacientes que requirieron aminas vasopresoras y ventilación mecánica en las primeras 48 horas se realizó una comparación de las diferentes variables. Solo se encontró diferencia en cuanto a la T4 total en los pacientes en los que usaron aminas, mientras que no hay diferencia de ninguna de las otras variables. Así, mismo no hay diferencia en cuanto a la ventilación mecánica. Esto deja abierta la posibilidad de que estos biomarcadores endocrinos puedan predecir este desenlace, y la explicación podría ser la fisiología de las hormonas en el sistema vascular.

En el análisis de regresión la única variable con significancia es la tiroglobulina en los pacientes con uso de aminas, es decir tienen una relación positiva.

Los otros hallazgos, es decir, las diferencias en cuanto a T3 total y T4 total ya han sido comparadas en otras ocasiones, sin embargo, llama la atención la presencia de cambios en los valores de tiroglobulina. No hay estudios con respecto a esta molécula en el paciente en estado crítico.

Aunque hay estudios que definen las causas de elevación de la tiroglobulina sérica, no hay nada sólido en cuanto al paciente crítico. Si tenemos en cuenta que esta molécula es un marcador de actividad tiroidea o destrucción de la glándula, quedarían estas dos posibilidades como sustrato de las diferencias encontradas. Aunque el estudio no tiene la capacidad de definir esto. Esto deja una puerta abierta para posteriores estudios.

Existe evidencia en investigación básica de que el cardiomiocito pudiera ser una fuente de hormonas tiroideas bajo ciertas circunstancias de estrés (isquemia/hipertrofia) (30). Aunque es un principio básico pudiera tener relación con las alteraciones de la tiroglobulina, y del resto de las hormonas. Esto nos deja otra nueva ventana de investigación.

2. BIBLIOGRAFÍA.

1. Langouche, L, et al. The dynamic neuroendocrine response to critical illness. *Endocrinol metab Clin N Am* 2006; 35: 777.
2. Arem, R, et al. reduced tissue thyroid hormone level in fatal illness. *Metabolism* 1993; 42: 1102-08.
3. Docter, R, et al. The sick euthyroid syndrome: changes in thyroid hormone serum parameters and hormone metabolism. *Clin Endocrinol (Oxf)* 1993; 39: 499-518.
4. Rothwell, P M, et al. Prediction of outcome in intensive care patients using endocrine parameters. *Crit Care Med* 1995; 23: 78-83.
5. Wartofsky, L, et al. Alterations in thyroid function in patients with systemic illness. *Endocr Rev* 1982; 3: 164-217.
6. McIver, B, et al. Euthyroid sick syndrome: an overview. *Thyroid* 1997; 7: 125-33.
7. Van den Berghe, G, et al. Insights in neuroendocrinology of critical illness. *Eur J Endocrinol* 2000; 143: 1-13.
8. Romijn A, et al. Decreased nocturnal surge of thyrotrophin in nonthyroidial illness. *J Clin Endocrinol Metab* 1990; 70: 35-42.
9. Peeters, R, et al. Changes within the thyroid axis during critical illness. *Crit Care Clin* 2006; 22: 41-55.
10. Peeters, R, et al. Tissue thyroid hormone levels in critical illness. *J Clin Endocrinol Metab* 2005; 90: 6498-6507.
11. Peeters, R, et al. Reduced activation and increased inactivation of thyroid hormone in tissue of critically ill patients. *J Clin Endocrinol Metab* 2003; 88: 3202-11.
12. Weekers, F, et al. A novel in vivo rabbit model of hypercatabolic critical illness reveals a biphasic neuroendocrine stress response. *Endocrinology* 2002; 143: 764-74.
13. Mebis, L, et al. Changes within the thyroid axis during the course of critical illness. *Endocrinol Metab Clin N Am* 2006; 35: 807.
14. Henneman, G, et al. The significance of plasma membrane transport in the bioavailability of thyroid hormone. *Clin Endocrinol (Oxf)* 1998; 48: 1-8.
15. Van den Berghe, G, et al. Thyrotrophin and prolactin release in prolonged critical illness. *Clin Endocrinol (Oxf)* 1997; 47: 599-612.
16. Van den Berghe, G, et al. Dopamine and the sick euthyroid in critical illness. *Clin Endocrinol (Oxf)* 1994; 41: 731-7.
17. Damon, P, et al. Tumor necrosis factor and interleukin 1 serum levels during severe sepsis in humans. *Crit Care Med* 1988; 17:975-8.
18. Flers, E, et al. Decreased hypothalamic thyrotrophin releasing hormone gene expression in patients with nonthyroidal illness. *J Clin Endocrinol Metab* 1997; 82: 4032-6.
19. Weekers, F, et al. Endocrine and metabolic effect of growth releasing hormone with GH-releasing peptide, thyrotrophin releasing hormone and insulin infusion in a rabbit model of prolonged illness. *Endocrinology* 2004; 145: 205-13.
20. Debavey, Y, et al. Tissue deiodonase activity during prolonged critical illness. *Endocrinology* 2005; 146: 5604-11.
21. Van den Berghe, G, et al. Acute and prolonged critical illness as different neuroendocrine paradigms. *J Clin Endocrinol Metab*; 83: 1827.

22. Principles of Critical care. Hall, et al. 3o edition, USA, 2005.
23. De Rosa, G, et al. Thyroid function in altered nutritional state. *Exp Clin Endocrinol* 1983; 82(2): 173-7.
24. Plikat, K, et al. Frequency and outcome of patient with nonthyroidal illness syndrome in a medical intensive care unit. *Metabolism Clin Exp* 2007 ; 56: 239-44.
25. Midgley, J. Direct and indirect free thyroxine assay methods. *Clin Chem* 2001; 47(8): 135.
26. Roy, D, et al. Endocrine measurements in survivors and non-survivors from critical illness. *Intensive care Med* 2002; 28: 1301-08.
27. Klemperer, J, et al. Thyroid hormone treatment after coronary artery bypass surgery. *NEJM* 1995; 333: 1522-7.
28. Salim, A, et al. The role of thyroid hormone administration in potential organ donors. *Arch Surg* 2001; 136: 1377.
29. Scoscia, E, et al. Low T3 state: a predictor of outcome in respiratory failure? *Eur J Endocrinology* 2004; 151: 557.
30. Meischl, C, et al. H9c2 cardiomyoblast produce thyroid hormones. *Am J Physiol Cell Physiol* 2008; 294: C1227-C1233.