



**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE
MÉXICO**

**FACULTAD DE MEDICINA
DIVISION DE ESTUDIOS DE POSGRADO E
INVESTIGACION
CENTRO MEDICO NACIONAL "20 DE NOVIEMBRE"**



TESIS TITULADA

**Síndrome eutiroides en enfermos en pacientes de la Unidad de
Cuidados Intensivos del CMN 20 de Noviembre**

QUE PARA OBTENER EL TÍTULO DE

ESPECIALISTA EN ENDOCRINOLOGIA

PRESENTA

DRA. MARÍA ELENA BÚRQUEZ GONZÁLEZ

TUTOR

DRA. ALMA VERGARA LÓPEZ

México, D.F. a 10 de agosto de 2015



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.

Este trabajo fue realizado en el Centro Médico Nacional 20 de Noviembre, en la División de Medicina Interna, Servicio de Endocrinología bajo la dirección del Dr. Miguel Ángel Javier Guillen y González.

Este trabajo de tesis con No. 178.2015, presentado por la alumno María Elena Búrquez González se presenta en formato con visto bueno por el investigador responsable de la tesis Dra. Alma Vergara López con fecha del 10 de agosto de 2015 para su impresión final.

**Investigadora Responsable
Dra. Alma Vergara López**

AUTORIZACIONES

-

SUBDIRECTORA DE ENSEÑANZA E INVESTIGACIÓN
DRA. AURA A. ERAZO VALLE SOLÍS

-

JEFE DE SERVICIO DE ENDOCRINOLOGÍA
DR. MIGUEL ÁNGEL GUILLÉN GONZÁLEZ

-

PROFESOR TITULAR DEL CURSO DE ENDOCRINOLOGIA
DR. MIGUEL ÁNGEL GUILLÉN GONZÁLEZ

-

ASESORA DE TESIS
DRA. ALMA VERGARA LÓPEZ

-

MEDICO RESIDENTE DE SEGUNDO AÑO DE ENDOCRINOLOGÍA
DRA. MARÍA ELENA BÚRQUEZ GONZÁLEZ

INDICE

Glosario.....	6
Relación de figuras, tablas y gráficas	7
Resumen.....	8
1. Introducción	9
2. Justificación	12
3. Pregunta de Investigación	13
4.1 Planteamiento del problema	13
4.2 Hipótesis	13
4. Objetivos	14
5.1. Objetivo Principal.....	14
5.2. Objetivos Secundarios	14
5. Material y Métodos.....	14
5.1. Tipo de estudio	14
5.2. Material y métodos.....	14
5.3. Criterios de selección de la muestra.....	15
5.4. Variables	15
5.5. Tamaño de la muestra	19
5.7. Análisis estadístico	19
6. Resultados	20
7. Discusión	24
8. Conclusiones	26
9. Perspectivas	26
10. Limitaciones	27
11. Bibliografía	27
12. Anexos.....	29

GLOSARIO

SOFA:	Puntaje de valoración secuencial de falla orgánica
TSH:	Hormona estimulante de tiroides
T4t:	Tiroxina total
T4l:	Tiroxina libre
T3t:	Triyodotironina total
ISSSTE:	Instituto de Seguridad y Servicios Sociales de los Trabajadores del Estado
CMN:	Centro Médico Nacional

RELACIÓN DE TABLAS Y FIGURAS

TABLAS

Tabla 1. Características demográficas y basales de los pacientes en la UCI.....	22
Tabla 2. Valores de TSH y hormonas tiroideas por grupos de pacientes.....	22
Tabla 3. Índice SOFA, días de apoyo mecánico ventilatorio, infección nosocomial y desenlaces por grupos de pacientes.	22
Tabla 4. Niveles de TSH y hormonas tiroideas en pacientes según desenlace final.....	23

FIGURAS

Gráfica 1. Media de T4T por grupo de pacientes.....	23
Gráfica 2. Correlación de los niveles de T3T y SOFA.....	24

RESUMEN

Introducción: El síndrome eutiroideo enfermo es el estado en el cual se encuentran niveles bajos de T3, asociados a enfermedad, en ausencia de enfermedad intrínseca del eje hipotálamo-hipófisis-tiroides. Este puede ser visto como un proceso para conservar energía durante el estrés severo, pero también se ha considerado como una respuesta de mal adaptación. Las interleucinas se han asociado a esta alteración afectando principalmente los niveles de TRH. Algunos medicamentos utilizados en UCI pueden contribuir a niveles bajos de T4 y T3, así como el ayuno y uso de AMV. La presencia de alteraciones en perfil tiroideo se ha utilizado como predictor de mortalidad en conjunto con la escala APACHE II.

Objetivo: Documentar la prevalencia de síndrome eutiroideo enfermo en pacientes en UCI y correlacionar las alteraciones con el índice SOFA, días de estancia, uso de AMV y desenlace final.

Materiales y métodos: Estudio descriptivo, transversal, observacional y analítico. Se tomaron pacientes que fueran ingresados a UCI o intermedios, se excluyeron a pacientes que tuvieran alteraciones conocidas en eje HHT, transfusión de plasma reciente y uso de amiodarona. Se tomaron 40 pacientes y se dividieron al azar en 4 grupos según los días de estancia al momento de la toma de perfil tiroideo: grupo 1 menos de 24 h, grupo 2 de 2 a 7 días, grupo 3 de 8 a 14 días y grupo 4 >14 días. Se tomó perfil tiroideo según lo asignado, el mismo día se calculó el índice SOFA. Se registro la evolución del paciente durante su estancia, días con AMV y el motivo de egreso, ya fuera muerte en UCI o alta del servicio. Se realizó captura en base de datos en el sistema SPSS y se analizaron las variables con los métodos estadísticos correspondientes.

Resultados: Se incluyeron 40 pacientes en el estudio, 55% fueron mujeres con edad promedio de 66 años de edad. El principal motivo de ingreso a UCI fue enfermedad cardiovascular (42.5%). El promedio de estancia en UCI fue de 23 días. Se encontró perfil tiroideo compatible con síndrome eutiroideo enfermo en 80% de los pacientes. Se encontraron diferencias significativas en niveles de T4t en los diferentes grupos según su estancia ($P=0.037$). Se encontró correlación entre los niveles de T3t y el índice SOFA. No se encontraron diferencias entre los grupos en cuanto a desenlace final, ni requerimiento de AMV.

Conclusiones: Se encontró que a más días de estancia disminuyen los niveles de T4t, así como a mayor índice SOFA menores son los niveles de T3t, sin embargo no hay se encontró aumento de riesgo de mortalidad en pacientes con perfil tiroideo compatible con síndrome eutiroideo en nuestra población.

1. INTRODUCCIÓN

El síndrome eutiroideo enfermo, también llamado síndrome de enfermedad no tiroidea o síndrome de T3 baja, es el estado en el cual se encuentran niveles bajos de triyodotironina (T3) asociados a enfermedad, en ausencia de enfermedad intrínseca del eje hipotálamo-hipófisis-tiroides ¹. El síndrome se presenta tanto en enfermedades crónicas como agudas y la magnitud de las alteraciones en pruebas de funcionamiento tiroideo se correlacionan con la severidad de la enfermedad ². Así mismo la resolución de las alteraciones en pruebas de funcionamiento tiroideo se correlacionan con resolución de la enfermedad. Este puede ser proceso de la evolución como método para conservar energía en períodos de estrés severo, pero también se ha considerado como una respuesta de mal adaptación ^{2,3}.

Los niveles de T4 se encuentran reducidos en el paciente con síndrome eutiroideo enfermo, en proporción a la severidad y tiempo de evolución de la enfermedad ⁴. En situaciones de estrés agudo como bypass cardiaco o ayuno de corto tiempo no hay disminución en niveles de T4 ³. Muchos de los estudios realizados en pacientes con síndrome eutiroideo enfermo se toman en cuenta los niveles de T4 libre, los cuales pueden tener diferente resultado según el método con el que se evalúe, por lo que los resultados obtenidos en diferentes estudios con niveles de T4 libre podrían no ser precisos ².

En cuanto a los niveles de hormona estimulante de tiroides (TSH) esta es posible que se encuentre dentro del rango normal o reducida, pero nunca indetectable o en niveles menores a 0.5 mU/mL, ya que esto pondría en duda el diagnóstico de hipertiroidismo o hipotiroidismo secundario ⁵. Los niveles de TSH en pacientes con síndrome eutiroideo enfermo siempre van a ser inapropiadamente bajos para los niveles de T4 y T3 ⁶. La medición de los niveles de TSH ultrasensibles han hecho posible diferenciar entre pacientes con hipertiroidismo, aunque se ha reportado que puede haber traslape de ambas condiciones ^{2,7}.

A pocas horas del inicio de la enfermedad los niveles de T3 disminuyen y los niveles de T3 reversa aumentan, y la magnitud de las alteraciones corresponde a la gravedad de la enfermedad ⁸. Cuando el insulto se vuelve algo crónico en la unidad de cuidados intensivos, el paciente presenta niveles aun mas bajos de T3 y T4, sin embargo los niveles de TSH se mantienen normales, y se altera la pulsatilidad normal de TSH ^{9,2}.

Muchos de estos cambios son debidos a alteraciones en el metabolismo de hormonas tiroideas, así como en alteraciones en proteínas transportadoras de hormonas tiroideas ^{3,10}.

En estudios postmortem se ha documentado actividad de D1 disminuida y correlacionaba positivamente con los niveles de T3 reversa ⁸. Se han documentado también niveles hipotalámicos de RNAm de hormona estimulante de tiotropina (TRH) reducidos ^{4,7}.

Factores como las interleucinas aumentan en relación inversa a la baja de hormonas tiroideas, pero no se ha especificado la causa de dicho fenómeno, posiblemente sea secundario a inhibición directa de la producción de TSH, pero su elevación se correlaciona con disminución en niveles séricos de T3 ⁶. Las citosinas mas estudiadas en pacientes con síndrome eutiroideo enfermo son el factor de necrosis tumoral y la interleucina 6 ¹¹.

Algunos otros factores pueden alterar los niveles séricos de hormonas tiroideas, son medicamentos utilizados frecuentemente en unidad de cuidados intensivos. La dopamina dada como soporte para función renal y cardiaca inhibe directamente la secreción de TSH y contribuye a niveles bajos de T4 y T3, dentro de otros utilizados frecuentemente en pacientes críticos como glucocorticoides, furosemide, propanolol, opiáceos, benzodiacepinas, somatostatina, entre otros poco estudiados ^{2,3,12}.

El uso de apoyo mecánico ventilatorio prolongado se ha asociado a la presencia de síndrome eutiroideo enfermo. También los pacientes con síndrome eutiroideo

enfermo tienen más riesgo de requerir apoyo mecánico ventilatorio durante su hospitalización ¹³.

En estudios que evalúan la nutrición enteral tardía o temprana se ha corroborado que los niveles de hormonas tiroideas y de TSH disminuyen en relación a los días de ayuno, sin embargo se ha visto que esta respuesta adaptativa al ayuno mejora el pronóstico de los pacientes ^{3,9}.

La predicción de mortalidad evaluada con la escala APACHE II en pacientes en cuidados intensivos ha demostrado que al combinarse con niveles séricos de hormonas tiroideas mejora la predicción de la mortalidad en dichos pacientes ⁵. En contraparte se ha visto que el aumento en los niveles de TSH se asocia con mejoría del estado clínico del paciente ^{14,15}.

La puntuación de asesoramiento de falla orgánica secuencial, SOFA, por sus siglas en inglés, se utiliza para determinar la funcionalidad o grado de disfunción por órganos en el paciente, y predice el desenlace del paciente. Un puntaje menor de 9 puntos se asocia a mortalidad del 33%, mientras que un puntaje mayor a 11 puntos se asocia a una mortalidad mayor de 95%. Lo que pudiese correlacionar con los niveles de hormonas tiroideas tanto T3, T4 y TSH, que también al igual que el SOFA se pueden medir de forma dinámica en cualquier punto de la enfermedad del paciente y se esperan variaciones según su mejoría o empeoramiento en el estado de salud ⁵.

En este estudio se valorará tanto el puntaje SOFA como los niveles de hormonas tiroideas y se comparará con el desenlace final del paciente para evaluar la correlación entre ambos parámetros.

2. JUSTIFICACIÓN

El síndrome eutiroideo enfermo tiene una incidencia variable en pacientes críticamente enfermos reportada en la literatura de hasta el 70%. Los niveles bajos de T4 se correlaciona de forma proporcional con la severidad de la enfermedad y se ha documentado que los niveles de T3 son los primeros en descender incluso en formas leves de enfermedad o estrés. Por lo que esperamos determinar la frecuencia con la cual se presenta el síndrome eutiroideo enfermo en pacientes críticos en diferentes tiempos y su asociación con diferentes factores con los que se puede presentar el paciente crítico, comparando durante su evaluación con la escala SOFA que predice mortalidad en el paciente crítico.

Es posible diagnosticar síndrome eutiroideo enfermo con un perfil tiroideo completo, por lo que se espera poder tener una tasa diagnóstica similar a la reportada en la literatura mundial.

En este estudio se detectarán los diferentes patrones de cifras de hormonas tiroideas que se pueden obtener durante el síndrome eutiroideo enfermo, ya sea en la etapa aguda o crónica. Ayudará a diferenciar a los pacientes con patología tiroidea de base, y se dará un tratamiento óptimo al paciente. En un futuro se podrá utilizar como estadística para el tratamiento con hormonas hipofisarias e hipotalámicas como TRH recombinante en pacientes en estado crítico que lo requieran.

3. PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN

3.1 Planteamiento del problema

¿Cuál es la prevalencia y que correlación tiene con la mortalidad calculada por la escala SOFA, la presencia de síndrome eutiroideo enfermo en los pacientes ingresados a unidad coronaria y de cuidados intensivos médica y quirúrgica?

3.2 Hipótesis

La prevalencia del síndrome de eutiroideo enfermo es alta; las diferentes alteraciones que se presentan en el perfil tiroideo del paciente correlacionan con el pronóstico calculado por la escala SOFA.

4. OBJETIVO.

4.1 Objetivo Principal

Documentar la prevalencia de síndrome eutiroideo enfermo en el paciente en estado crítico y correlacionar las alteraciones del perfil tiroideo con el cálculo de SOFA y valorar la asociación de variables como el uso de apoyo mecánico ventilatorio.

4.2 Objetivos Secundarios

Determinar niveles de T3, T4 y TSH en pacientes hospitalizados en unidad coronaria y de cuidados intensivos médicos y quirúrgicos para la detección de síndrome eutiroideo enfermo.

Comparar la presencia de alteraciones del perfil tiroideo con el puntaje obtenido de la escala SOFA, así como la mortalidad documentada para dicho puntaje, tomando en cuenta el desenlace final del paciente. Valorar el involucro del uso de apoyo mecánico ventilatorio con la prevalencia de síndrome eutiroideo enfermo. Correlacionar la presencia de alteraciones en perfil tiroideo con días de estancia en cuidados intensivos.

5. MATERIAL Y MÉTODOS

5.1. Tipo de Estudio

Este es un estudio descriptivo, transversal, observacional y analítico.

5.2. Material y métodos

Se otorgó consentimiento informado al paciente o familiar del paciente en caso de que este no se encontrara en condiciones de entender lo propuesto.

Una vez firmada la carta de consentimiento informada por el paciente o familiar responsables se obtuvieron datos del expediente clínico y/o electrónico de pacientes que se encontraban hospitalizados en los servicios de terapia intermedia o terapia intensiva adultos del Centro Médico Nacional 20 de Noviembre. Se revisaron los parámetros descritos en la hoja de recolección de datos de los pacientes que contaban con los criterios de inclusión y se procedió a solicitar perfil tiroideo completo en estos pacientes. Se dividieron en 4 grupos según el día de toma de muestra del perfil tiroideo. Al grupo 1 se le tomó muestra de suero durante las primeras 24 h del ingreso del paciente, en el grupo 2 entre los 2 a 7 días, en el grupo 3 entre los 8 a 14 días y en el grupo 4 después de 14 días. Se calculó la escala de SOFA el día de la toma de muestra. Una vez egresado el paciente se obtenían los datos sobre su evolución y motivo de egreso, mejoría o defunción. Se realizó la captura en la base de datos realizada en el sistema SPSS y se analizaron las variables con los métodos estadísticos según correspondían a cada una de las variables. Se describieron los resultados en gráficas y tablas.

El presente fue aprobado por los comités de ética, bioseguridad e investigación del CMN 20 de noviembre ya que cumple con los principios básicos de investigación en humanos de acuerdo a la Organización Mundial de la Salud y Reglamentos Generales de Salud en materia de investigación para la salud y con la declaración de Helsinki, Finlandia 1964 con última enmienda en la 64^a Asamblea General, Fortaleza, Brasil, octubre 2013.

5.3. Criterios de Selección de la Muestra

Criterios de Inclusión.

Se incluirán a pacientes que cumplan con los siguientes criterios:

- Pacientes derechohabientes del ISSSTE, mayores de 18 años de edad, que sean ingresados a la unidad coronaria, unidad de cuidados intensivos médicos, unidad de cuidados intermedios y unidad de cuidados intensivos quirúrgicos.
- Pacientes que cuenten con perfil tiroideo.
- Pacientes en los que se pueda hacer cálculo de escala SOFA.
- Pacientes o familiares responsables que firmen consentimiento informado.

Criterios de Exclusión.

- Pacientes que tengan patología conocida del eje hipotálamo-hipófisis-tiroides.
- Pacientes que durante el protocolo de estudio estén en tratamiento con amiodarona.
- Pacientes que reciban derivados de plasma 48 h previas a la toma de muestra para perfil tiroideo.
- Pacientes que sean expuestos 8 semanas previas a altas dosis de medio de contraste yodado.
- Pacientes o familiares responsables que no firmen consentimiento informado.

Criterios de Eliminación.

- Expedientes de pacientes sin información completa en expediente.

5.4. Variables

- Edad:

Definición conceptual: es el tiempo transcurrido desde el nacimiento del paciente hasta el inicio del estudio

Definición operacional: tiempo transcurrido en años desde el nacimiento del paciente, obtenido mediante interrogatorio

Tipo de variable: cuantitativa continua

Nivel de medición: años

- Sexo:

Definición conceptual: hombre o mujer

Definición operacional: se considera femenino o masculino de acuerdo a las características fenotípicas del paciente.

Tipo de variable: cualitativa nominal

Nivel de medición: masculino o Femenino

- Hormona estimulante de tiroides (TSH):

Definición conceptual: niveles séricos de hormona estimulante de tiroides.

Definición operacional: se tomaran muestras de sangre para obtener niveles séricos de hormona estimulante de tiroides.

Tipo de variable: cuantitativa continua

Nivel de medición: mUI/L

- Índice SOFA:

Definición conceptual: puntaje que se arroja según los criterios obtenidos en la escala.

Definición operacional: puntaje obtenido por escala para falla orgánica múltiple, la cual se tomará de los resultados y del estado del paciente en el que sea revisado.

Tipo de variable: cuantitativa continua

Nivel de medición: de 0 a 24 puntos.

	Puntaje SOFA:				
	0	1	2	3	4
Variables:					
Respiratorio Pao ₂ /FIO ₂ mmHg	>400	<400	<300	<200	<100
Coagulación Plaquetas X10 ³ uL	>150	<150	<100	<50	<20
Hígado Bilirrubina, mg/dL	<1.2	1.2-1.9	2.0-5.9	6.0-11.9	>12.0
Cardiovascular Hipotensión	Sin hipotensión	Presión arterial media <70 mmHg	Dopamina < 5	Dopamina >5 Norepinefrina <0.1, Epinefrina <0.1	Dopamina >15 Norepinefrina > 0.1, Epinefrina >0.1
Sistema nervioso central Escala de coma de Glasgow	15	13-14	10-12	6-9	<6
Renal Creatinina mg/dL o Volumen urinario mL/día	<1.2	1.2-1.9	2.0-3.4	3.5-4.9 <500 mL/día	>5.0 <200 mL/día

- Tiroxina (T4):

Definición conceptual: niveles séricos de tiroxina total y libre.

Definición operacional: se tomaran muestras de sangre para obtener niveles séricos de tiroxina total y libre.

Tipo de variable: cuantitativa continua

Nivel de medición: nmol/L

- Triyodotiroxina (T3):

Definición conceptual: niveles séricos de triyodotironina total y libre.

Definición operacional: se tomaran muestras de sangre para obtener niveles séricos de tiroxina total y libre.

Tipo de variable: cuantitativa continua

Nivel de medición: nmol/L

- Apoyo mecánico ventilatorio:

Definición conceptual: se tomara en cuenta si el paciente requirió de apoyo mecánico ventilatorio y durante cuantos días.

Definición operacional: se dará seguimiento al paciente y se documentará si requiere de apoyo mecánico ventilatorio y durante cuantos días.

Tipo de variable: cualitativa ordinal

Nivel de medición: no, si y número de días.

- Días de estancia:

Definición conceptual: número de días durante los cuales se mantuvo el paciente en unidad de cuidados intensivos.

Definición operacional: número de días desde la fecha de ingreso hasta la fecha de egreso.

Tipo de variable: cuantitativa continua

Nivel de medición: días

- Infección sobre agregada :

Definición conceptual: presencia de infección documentada posterior al ingreso del paciente.

Definición operacional: infección nosocomial presente.

Tipo de variable: cualitativa nominal

Nivel de medición: presente, ausente.

- Desenlace final:

Definición conceptual: diferenciar si el paciente fue egresado vivo del servicio o murió durante su estancia.

Definición operacional: falleció durante su estancia o egresó vivo.

Tipo de variable: cualitativa nominal

Nivel de medición: alta, muerte.

5.5. Tamaño de la Muestra

Se utilizará un muestreo no probabilístico por cuotas para obtención de la muestra. Se cuenta con 8 camas funcionales en unidad de cuidados intensivos médicos, 6 camas funcionales en la unidad coronaria, 4 camas funcionales en la unidad de cuidados intermedios, y 5 camas funcionales en la unidad de cuidados intensivos posquirúrgicos; con porcentaje de ocupación promedio del 67% anual y 7 días de estancia en estas unidades en promedio. Tomando en cuenta el total de la población, se calculó un número de muestra de 205; se dividirán en 4 grupos según la fecha de toma del muestreo, 52 durante las primeras 24 horas, 51 durante los primeros 7 días, 51 durante los días 8 a 14 de estancia, y 51 con mas de 14 días de estancia en unidad de cuidados intensivos.

$$n = \frac{N * Z_{\alpha}^2 * p * q}{d^2 * (N - 1) + Z_{\alpha}^2 * p * q}$$

Donde:

- N = Total de la población
- Z_{α} = 1.96 al cuadrado (si la seguridad es del 95%)
- p = proporción esperada (en este caso 5% = 0.05)
- q = 1 – p (en este caso 1-0.05 = 0.95)
- d = precisión (en su investigación use un 5%).

5.7 Análisis estadístico

Se obtuvieron para estadística descriptiva las medidas de tendencia central y dispersión: media, desviación estándar, proporciones o porcentajes. La evaluación de la diferencia entre dos grupos se realizó con la prueba de X2 para aquellas variables dicotómicas expresadas en porcentajes y la prueba de T de Student para las variables ordinales, para la comparación de tres o más grupos se realizó la prueba de ANOVA y coeficiente de correlación de Pearson. El análisis estadístico en el programa SPSS versión 22.0

6. RESULTADOS

Se revisaron dentro de su hospitalización a 59 pacientes quienes ingresaron a terapia intensiva o terapia intermedia del Centro Médico Nacional 20 de Noviembre, de los cuales fueron excluidos 19 por contar con patología tiroidea previa, uso de fármacos altos en yodo como amiodarona o transfusión reciente a la toma de perfil tiroideo.

Se incluyeron en el estudio 40 pacientes en total; después de clasificar a los pacientes en los 4 grupos, de acuerdo al día en el que se tomó la muestra para el perfil tiroideo, cada grupo quedó conformado por 10 pacientes.

La distribución por sexo de los pacientes fueron 22 mujeres (55%) con edad promedio de 66 años de edad. El principal motivo de ingreso fue enfermedad cardiovascular con el 42.5%, seguido de infecciones con el 22.5%. El promedio de días de estancia en la unidad de cuidados intensivos o intermedios fue de 23.17 días. El 92.5% de los pacientes requirió de apoyo mecánico ventilatorio por un promedio de 18.13 días. El promedio de puntaje SOFA obtenido por los pacientes fue de 10.3, donde el mínimo es 0 y el máximo 24. EL 77.5% de los pacientes se complicó con infección nosocomial. Tabla 1.

En todos los pacientes se solicitó perfil tiroideo completo, sin embargo en 11 de los 40 pacientes no fue posible el procesar T3 total, por lo que se tomaron como datos perdidos para el análisis de las diferentes variables en relación a T3 total. Se identificó un perfil tiroideo compatible con síndrome eutiroideo enfermo en 7 de 10 pacientes en el primer y segundo grupo, y en 9 de 10 pacientes en el tercer y cuarto grupo, con lo cual se puede inferir una discreta tendencia al aumento de prevalencia de síndrome eutiroideo enfermo según los días de estancia del paciente, sin embargo no se encontraron diferencias estadísticamente significativas entre los diferentes grupos ($P=0.475$).

Se encontraron diferencias significativas en los niveles de T4 de los paciente de los diferentes grupos. La media de T4 en los pacientes con <24 h de estancia en la terapia intensiva fue de 91.27 nmol/L y de 56.3 nmol/L en los pacientes con permanencia > 14 días, con una diferencia estadísticamente significativa (P=0.037). Gráfica 1. El resto de las hormonas tiroideas no mostró diferencia estadística entre grupos, tanto para TSH, T4 libre y T3 total. Tabla 2.

El índice SOFA de cada uno de los 4 grupos de pacientes no mostró diferencias significativas; la infección nosocomial se presentó en 7 pacientes del grupo 1, en 6 del grupo 2 y en 9 pacientes de los grupos 3 y 4, sin diferencia estadísticamente significativa. No hubo diferencias significativas en los desenlaces fatales entre los 4 grupos. Cuando se analizó el uso de apoyo mecánico ventilatorio en cada uno de los grupos sí se observaron diferencia significativas (p = 0.001): los pacientes del grupo 1 requirieron apoyo ventilatorio, en promedio 14 días, 7 días los del grupo 2, 20 días los del grupo 3 y 33 días los del grupo 4. Tabla 3.

Se calculó la diferencia estadística entre los niveles de TSH, T4 total, T4 libre y T3 total, entre los pacientes que se egresaron del servicio y los que fallecieron en el servicio y no se encontró diferencia estadísticamente significativa. También se calculó el riesgo relativo en cuanto a los desenlaces según la presencia de perfil tiroideo compatible con síndrome eutiroideo enfermo, sin encontrarse mayor riesgo de mortalidad en los pacientes que contaban con perfil tiroideo compatible.

Se analizaron correlaciones entre los días de estancia y el uso de apoyo mecánico ventilatorio con los niveles de las diferentes hormonas tiroideas y no se encontró una correlación lineal. Si se encontró una correlación lineal entre los niveles de T3 total y el índice SOFA. Gráfica 2.

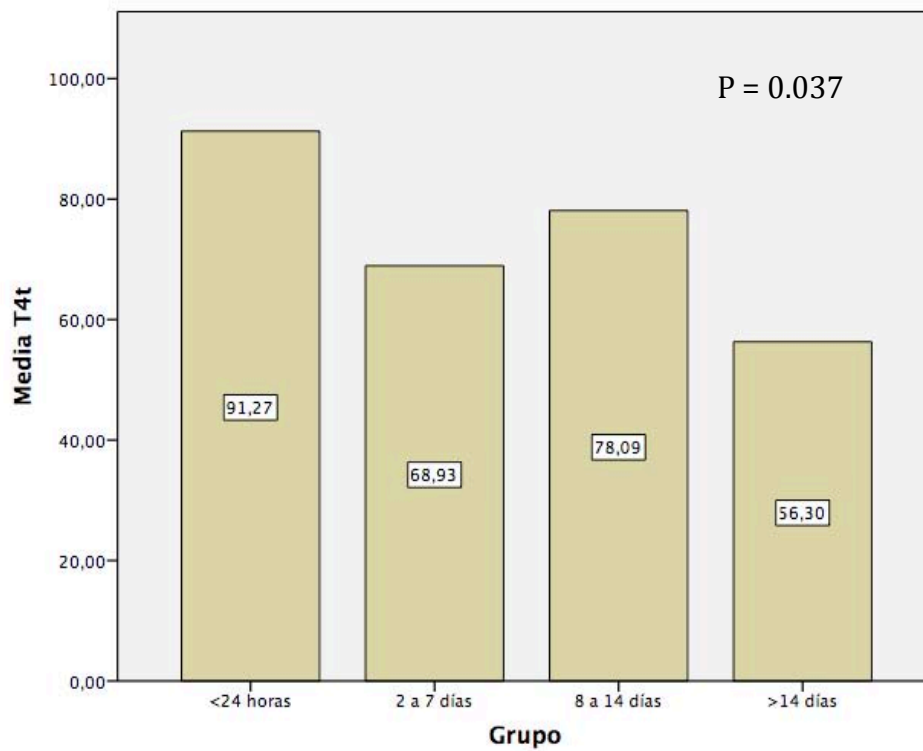
Parámetro	
No. de pacientes (hombres/mujeres)	40 (18/22)
Edad en años (promedio ± DS)	66.05 (±12.235)
Días de estancia en UCI (promedio ± DS)	23.17(±16.534)
Motivo de ingreso (%)	
Cardiovascular	42.5
Infección	22.5
Arresto cardiovascular	12.5
Enfermedad vascular cerebral	12.5
Neoplasia	5
Complicaciones quirúrgicas	5
Apoyo ventilatorio mecánico (No. pacientes)	37 (92.5%)
Días que lo requirió (promedio ± DS)	18.13(±15.854)
Infección nosocomial presente (No. pacientes)	31 (77.5%)
Índice SOFA (promedio ± DS)	10.3 (±4.83)
Desenlace final (No. de pacientes)	
Alta	29
Muerte	11

	Grupo 1 promedio (DS)	Grupo 2 promedio (DS)	Grupo 3 promedio (DS)	Grupo 4 promedio (DS)	Valor de p
TSH mU/L	2.52 (±1.96)	2.58 (±2.04)	2.35 (±2.23)	5.35 (±5.10)	0.115
T4 total (nmol/L)	91.27 (±37.68)	68.93 (±17.24)	78.09 (±23.96)	56.3 (±22.1)	0.037
T4 libre (pmol/L)	13.61(±3.27)	15.32(±3.82)	13.8(±3.74)	11.25 (±2.79)	0.083
T3 total (nmol/L)	0.81(±0.42)	0.64(±0.13)	0.77(±0.18)	0.65(±0.08)	0.480
Perfil compatible con enfermedad no tiroidea en paciente crítico					0.475
No. de pacientes					
Sí	7	7	9	9	
No	3	3	1	1	

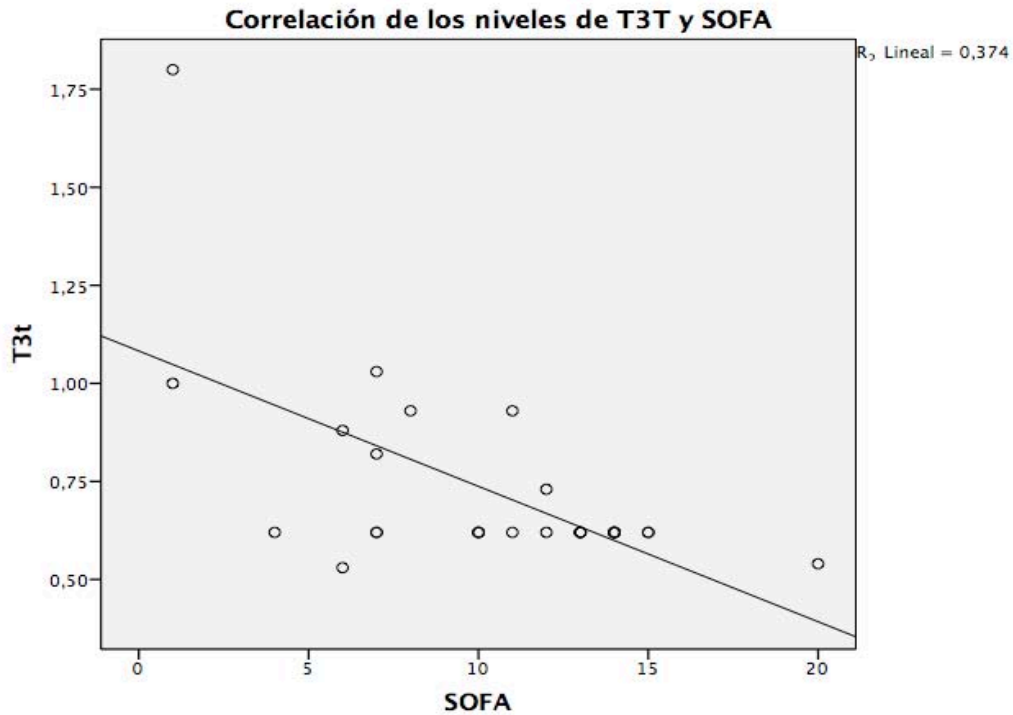
	Grupo 1	Grupo 2	Grupo 3	Grupo 4	Valor de p
Días de estancia en UCI (promedio ± DS)	17(±14)	13(±8)	24(±14)	39(±17)	0.001
Apoyo ventilatorio					
Sí (no. pacientes)	9	8	10	10	
Días (promedio ± DS)	14(±16)	7(±9)	20(±12)	33(±15)	0.001
Infección nosocomial presente (No. pacientes)	7	6	9	9	0.249
Índice SOFA (promedio ± DS)	10(±4)	9(±6)	10(±5)	12(±5)	0.565
Desenlace final (No. de pacientes)					0.734
Alta	8	8	7	6	
Muerte	2	2	3	4	

Tabla 4. Niveles de TSH y hormonas tiroideas en pacientes según desenlace final			
	Egresado vivo (DS)	Egresado muerto (DS)	Valor de p
TSH mU/L	3.157(±3.014)	3.307(±3.969)	0.899
T4 total (nmol/L)	77.134(±30.33)	64.454(±21.232)	0.212
T4 libre (pmol/L)	13.358(±3.699)	13.854(±3.508)	0.703
T3 total (nmol/L)	0.766(±0.280)	0.610(±0.028)	0.132

Gráfica 1. Media de T4T por grupo de pacientes.



Gráfica 2. Correlación de los niveles de T3T y SOFA



7. DISCUSIÓN

La prevalencia de síndrome eutiroides enfermo reportado en la literatura es muy variable, y va desde el 20 hasta el 90% de los pacientes en unidad de cuidados intensivos, muchas de estas variaciones se deben a que no hay criterios específicos para el diagnóstico. En nuestra población se encontró que el 80% de los pacientes contaban con perfil tiroideo compatible con síndrome eutiroides enfermo.

Lo que más se correlaciona en la literatura con severidad de enfermedad son los niveles de T4t, siendo similar a lo encontrado en nuestros pacientes, dado que se encontró una correlación entre los niveles de T3 y el índice SOFA.

No se encontró sin embargo, correlación entre los niveles de TSH y el desenlace final del paciente, es decir si fue egresado del servicio o falleció en el servicio, contrario a lo mostrado por L. J. DeGroot en 2003, quien expresó que los niveles de TSH tendían a la

elevación cuando se resolvía el problema de base, a diferencia de los pacientes que fallecían durante el seguimiento, en quienes los niveles de TSH tendía a disminuir o nunca elevar. Quizá no se pudo demostrar esta tendencia en nuestro estudio, porque no se dio seguimiento con perfiles tiroideos a cada uno de los pacientes, solamente se les tomó un perfil en un punto específico de su evolución.

Los niveles de T3t fueron los primeros en disminuir y se encontraron bajos en 96% de los pacientes en los que se midió T3 y se encontraron niveles normales solo en el primer grupo de pacientes (menos de 24 horas de estancia a la toma del perfil tiroideo). No fue posible en nuestros pacientes medir niveles de T3 reversa, los cuales se esperarían aumentados en correlación negativa con los niveles de T3t.

No se vio en nuestros pacientes una correlación directa entre los niveles de hormonas tiroideas y los días con apoyo mecánico ventilatorio, aunque si hubo diferencia estadísticamente significativa en cuanto el uso de apoyo mecánico ventilatorio en los diferentes grupos de pacientes.

En un estudio de K. Plikat publicado en el 2007, se demostró aumento de riesgo de mortalidad en pacientes con T4l baja, misma que correlacionó con la mortalidad calculada por APACHE II; en nuestros pacientes no se encontró aumento de riesgo de mortalidad según los niveles de T4l, sin embargo si se encontró una correlación negativa entre los niveles de SOFA y T3t.

El tratamiento mas prometedor descrito para el síndrome eutiroideo enfermo es la infusión de TRH con GHRP2, que reducen el estado catabólico en pacientes con síndrome eutiroideo enfermo y mejora los niveles hormonales, lo cual no esta disponible, solo se utiliza con fines de investigación. En modelos animales de enfermedad crítica también se ha visto que se restablecen los niveles tisulares de deydinasas tipo 1 y 3. Sin embargo como los cambios hormonales son un proceso dinámico, no todos los pacientes se benefician de tal tratamiento.

8. CONCLUSIONES

En nuestro estudio se documentó que el 80% de los pacientes en unidad de cuidados intensivos o intermedia presentan alteraciones compatibles con síndrome eutiroideo enfermo durante su estancia. No se observó diferencia estadística en cuanto a la mortalidad en los pacientes que presentan dichas alteraciones, ni aumento en el riesgo de mortalidad al presentarlas. Se encontró una correlación entre los niveles de T3t y el índice SOFA. No se encontró correlación con los días de estancia total, ni días de uso de apoyo mecánico ventilatorio. Sí se encontró diferencia en cuanto a los niveles de T4 total y los días de estancia, así como tendencia al aumento de prevalencia de síndrome eutiroideo enfermo según los días de estancia en que se evaluaron a los pacientes.

9. PERSPECTIVA

En pacientes críticamente enfermos las alteraciones del eje hipotálamo, hipófisis, tiroides ocurren; llevando al paciente a un síndrome eutiroideo enfermo con niveles bajos de T4 libre, T3 libre y TSH. A pesar de que este patrón se ha descrito desde hace ya varios años, aún es controversial si estos cambios representan un proceso adaptativo protector o proceso de maladaptación. Esta pregunta solo se podría resolver con un estudio multicéntrico prospectivo aleatorizado con tratamiento. Faltan estudios que reflejen la prevalencia del síndrome en terapias intensivas en poblaciones grandes.

Este estudio ayudó a demostrar la presencia de dicho síndrome aunque no aclara si se relaciona con una elevación de la mortalidad como la descrita en otros estudios; se requiere de mayor evidencia científica para demostrar si es necesario o no dar tratamiento farmacológico.

10. LIMITACIONES DEL ESTUDIO

El estudio realizado fue observacional en un punto de la evolución del paciente, no se tomaron múltiples evaluaciones durante la estancia del paciente, lo cual puede contribuir a un infradiagnóstico de la enfermedad y no se ve el patrón en cuanto a la evolución del perfil tiroideo, lo cual pudiese tener mayor correlación con la mortalidad, que fue uno de los objetivos a describir. Fue poca la población estudiada.

11. BIBLIOGRAFÍA

1. Adler, Myers S, Wartofsky L. The nonthyroidal illness syndrome. *Endocrinology and Metabolism Clinics of North America*. 2007;3(36):657-72.
2. Van den Berghe G. Non-Thyroidal illness in the ICU: A syndrome with different faces. *Thyroid*. 2014;24(10):1456-1465.
3. Adler, Myers S, Wartofsky L. The nonthyroidal illness syndrome. *Endocrinol Metab Clin North Am*. 2007; 3(36): 657-672.
4. Mebis L, Van den Berghe G. Thyroid axis function and dysfunction in critical illness. *Bes Pract Res Clin Endocrinol Metab*. 2011;25(5):745-757.
5. Plikat K, Langgartner J, Buettner R, Bollheimer L, Woenckhaus U, SchÄlmerich J et al. Frequency and outcome of patients with nonthyroidal illness syndrome in a medical intensive care unit. *Metabolism*. 2007;56(2):239-244.
6. Mebis L, Van Den Berghe G. The hypothalamus-pituitary-thyroid axis in critical illness. *Neth J Med*. 2009;67(10):332-340.
7. De Groot L. Non-Thyroidal illness syndrome is a manifestation of hypothalamic-pituitary dysfunction, and in view of current evidence, should be treated with appropriate replacement therapies. *Crit Care Clin*. 2006; 2257-86.

8. Peeters R. Non thyroidal illness: to treat or not to treat?. *Ann Endocrinol.* 2007;68(4):224-228.
9. Langouche L, Vander Perre S, Marques M, Boelen A, Wouters P, Casaer M et al. impact of early nutrient restriction during critical illness on the nonthyroidal illness syndrome and its relation with outcome: a randomized, controlled clinical study. *J Clin Endocrinol Metab.* 2013;98(3):1006-1013.
10. Mebis L, Paletta D, Debaveye Y, Ellger B, Langouche L, D'Hoore A et al. Expression of thyroid hormone transporters during critical illness. *Eur J Endocrinol.* 2009;161(2):243-250.
11. Wajner S, Goemann I, Bueno A, Larsen P, Maia A. IL-6 promotes nonthyroidal illness syndrome by blocking thyroxine activation while promoting thyroid hormone inactivation in human cells. *J Investig Med.* 2011;121(5):1834-1845.
12. D'Alóia A. Effect of short-term infusive dobutamine therapy on thyroid hormone profile and hemodynamic parameters in patients with acute worsening heart failure and low-triiodothyronine syndrome. *J Investig Med.* 2012;2(60):907-910.
13. Bello G. Nonthyroidal illness syndrome and prolonged mechanical ventilation in patients admitted to the ICU. *Chest.* 2009;135(6):1448.
14. DeGroot L. "Non-thyroidal illness syndrome" is functional central hypothyroidism, and if severe, hormone replacement is appropriate in light of present knowledge. *Endocrinol Invest.* 2003;26(12):1163-1170.
15. Ray D, Macduff A, Drummond G, Wilkinson E, Adams B, Beckett G. Endocrine measurements in survivors and non-survivors from critical illness. *Intensive Care Med.* 2002;28(9):1301-1308.

12. ANEXOS



Instituto de Seguridad
y Servicios Sociales de
los Trabajadores del
Estado



CARTA DE CONSENTIMIENTO INFORMADO

Protocolo: **Síndrome eutiroides enfermo en pacientes de la Unidad de Cuidados Intensivos del CMN 20 de Noviembre.**

Por favor tome todo el tiempo que sea necesario para leer este documento, pregunte al investigador sobre cualquier duda que tenga, para decidir si participa o no deberá tener el conocimiento suficiente acerca de los beneficios y riesgos del presente estudio de investigación.

Estimado Señor: _____, se le invita a participar en el estudio arriba mencionado, que se desarrollará en el CMN "20 de Noviembre", cuyo objetivo será el de conocer la incidencia del síndrome eutiroides enfermo y correlacionar con la evolución del paciente hospitalizado en unidades de cuidados intensivos e intermedios "20 de Noviembre", mediante la toma de perfil tiroideo durante su hospitalización. Entiendo que soy considerado(a) para participar en este estudio ya que me encuentro en el momento hospitalizado en dicha unidad.

Durante la evaluación se tomara una muestra de sangre venosa la cual será procesada y desechada posteriormente en el laboratorio de hormonas de este hospital. También doy consentimiento para que se revise la información pertinente al protocolo en mi expediente.

Los riesgos potenciales directamente relacionados con el protocolo de estudio son los atribuibles a la toma de muestra venosa, como son equimosis, sangrado o infección en el sitio de punción, los cuales serán resueltos. Los beneficios que se esperan del presente protocolo son el obtener un mayor conocimiento sobre la presencia de síndrome eutiroides enfermo en pacientes del CMN "20 de Noviembre" hospitalizados en unidad de cuidados intermedios, unidad de cuidados intensivos, unidad de cuidados postquirúrgicos o unidad coronaria.

Los investigadores se comprometen a salvaguardar la privacidad y el anonimato de los datos obtenidos. Los pacientes son libres de participar en el protocolo, así como de retirarse en cualquier momento del mismo. Su negativa a participar o su retiro no implicarán ninguna consecuencia negativa para ellos. Entiendo que no recibiré ningún tipo de recompensa o pago económico o en especie por mi participación en el estudio.

En la recolección de datos personales se siguen todos los principios que marca la ley (art. 6): Licitud, calidad, consentimiento, información, finalidad, lealtad, proporcionalidad y responsabilidad. Se han implementado las medidas de seguridad, técnicas, administrativas y físicas necesarias para proteger sus datos personales y evitar daño, pérdida, alteración, acceso o tratamiento no autorizado. Su nombre no será usado en ninguno de los estudios y se codificará con un número de serie su muestra para evitar cualquier posibilidad de identificación. Los códigos que identifican su muestra o información estarán solo disponibles a los investigadores titulares quienes están obligados por ley a no divulgar su identidad. Usted podrá tener acceso a la información sobre este estudio en caso de solicitarlo.

Confirmando haber recibido información suficiente y clara sobre el estudio propuesto, doy mi autorización para ser incluido en este proyecto de investigación, reservándome el derecho de abandonarlo en cualquier momento si así lo decido.

México, D. F., a los _____ días del mes de _____ del año dos mil quince.

Nombre, firma, dirección y teléfono

-

-

Testigo 1 (Nombre, firma, dirección y parentesco)

Testigo 2 (Nombre, firma, dirección y parentesco)

Investigadores Dra. María Elena Búrquez González y Dra. Alma Vergara López Servicio de Endocrinología.
Localizado en el 6 piso del edificio de consulta externa. Av Félix Cuevas 540 Col Del Valle, Delegación Benito Juárez, CP 03100
Teléfono: 52-00-50-03 Ext. 14292
Dr. Abel Archundia García.- Presidente del Comité de Ética. Teléfono 52-00-50-03 Ext. 1462

