



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO

FACULTAD DE MEDICINA

DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO E INVESTIGACIÓN

**Correlación del síndrome de eutiroides enfermo con el
puntaje APACHE II, marcadores inflamatorios y mortalidad
en pacientes críticamente enfermos del Centro Médico
Nacional 20 de Noviembre**

TESIS DE POSGRADO

Que para obtener el título de:
ESPECIALISTA EN ENDOCRINOLOGÍA

Presenta:
Dra. Dulce Valeria Copca Nieto

Director de Tesis:
Dra. Alma Vergara López

Ciudad de México, agosto de 2018



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.

“Correlación del síndrome de eutiroides enfermo con el puntaje APACHE II, marcadores inflamatorios y mortalidad en pacientes críticamente enfermos del Centro Médico Nacional
20 de Noviembre”

ÍNDICE

Glosario	3
Relación de tablas y gráficas	4
1. Introducción	5
2. Marco teórico	6
3. Planteamiento del problema	9
3.1 Pregunta de investigación	10
4. Justificación	11
5. Hipótesis	12
6. Objetivos	
6.1 Objetivo general	13
6.2 Objetivos específicos	13
7. Metodología de la investigación	14
7.1 Diseño y tipo de estudio	14
7.2 Población de estudio	14
7.3 Universo de trabajo	14
7.4 Tiempo de ejecución	14
7.5 Definición del grupo intervenido	14
7.6 Criterios de selección	14
7.6.1 Criterios de inclusión	14
7.6.2 Criterios de exclusión	14
7.6.3 Criterios de eliminación	15
7.7 Tipo de muestreo	15
7.8 Cálculo del tamaño de la muestra	15
7.9 Descripción operacional de las variables	16
7.10 Técnicas y procedimientos empleados	18
7.11 Procesamiento y análisis estadístico	18
8. Aspectos éticos	19
9. Resultados	20
10. Discusión	24
11. Conclusiones	26
12. Perspectivas	27
13. Limitaciones	28
14. Bibliografía	29
15. Anexos	31
15.1 Carta de consentimiento informado	
15.2 Hoja de recolección de datos	

GLOSARIO

APACHE II: Evaluación de fisiología aguda y salud crónica II

CMN: Centro Médico Nacional

HT: hormonas tiroideas

IL-6: interleucina 6

ISSSTE: Instituto de Seguridad y Servicios Sociales de los Trabajadores del Estado

PCR: proteína C reactiva

SEE: síndrome de eutiroideo enfermo

T3l: triyodotironina libre

T3t: triyodotironina total

T3r: triyodotironina reversa

T4l: tiroxina libre

T4t: tiroxina total

TRH: hormona liberadora de tiotropina

TSH: hormona estimulante de tiroides

VMA: ventilación mecánica asistida

RELACIÓN DE TABLAS Y GRÁFICAS

Tablas

Tabla 1. Características demográficas y basales de los pacientes estudiados	20
Tabla 2. Análisis de correlación del SEE con las variables PCR y APACHE II	21
Tabla 3. Comparación del perfil tiroideo e inflamatorio entre pacientes con y sin SEE	21
Tabla 4. Sensibilidad y especificidad de mortalidad en pacientes con Síndrome de Eutiroides Enfermo	22
Tabla 5. Riesgo de mortalidad por los niveles séricos del perfil tiroideo	22
Tabla 6. Riesgo independiente de mortalidad	23

Gráficas

Gráfica 1. Curvas ROC para T4t, T3t, T3l, PCR y APACHE II	22
Gráfica 2. Riesgo relativo e intervalos de confianza para mortalidad	23

1. INTRODUCCIÓN

El síndrome de eutiroideo enfermo (SEE) es una entidad frecuente en pacientes en estado crítico. Se caracteriza por disminución de los niveles de triyodotironina (T3) y tiroxina (T4), con niveles normales o bajos de hormona estimulante de tiroides (TSH), en el contexto de enfermedad severa aguda o crónica y en ausencia de enfermedad tiroidea intrínseca. Se asocia con incremento de la mortalidad en pacientes en unidad de cuidados intensivos y con incremento en desenlaces adversos como ventilación mecánica prolongada y riesgo de infecciones. La fisiopatología es compleja y no bien comprendida debido a la interacción de múltiples factores en pacientes críticamente enfermos. La liberación de citocinas inflamatorias durante la respuesta aguda de la enfermedad crítica se ha relacionado con el desarrollo de SEE, así como con la severidad de la enfermedad y mortalidad. El puntaje APACHE II se desarrolló como un marcador predictor de mortalidad en pacientes en unidades de terapia intensiva (UTI), se ha observado elevación de dicho puntaje en relación con desarrollo de SEE.

Este estudio propone realizar un análisis de la prevalencia de SEE en UTI, terapia intermedia y unidad coronaria del Centro Médico Nacional (CMN) 20 de noviembre y su correlación con el puntaje APACHE II, los niveles de marcadores inflamatorios proteína C reactiva (PCR), desenlace, requerimiento de ventilación mecánica asistida (VMA) y días de estancia en UTI, con el fin de valorar su utilidad como predictor de mortalidad en esta población.

2. MARCO TEÓRICO

Se conoce como *síndrome de eutiroides enfermo* (SEE) al conjunto de alteraciones de la función tiroidea que se observa en los pacientes críticamente enfermos o en inanición, caracterizado por triyodotironina libre (T3l) baja, triyodotironina reversa (T3r) elevada, hormona estimulante de tiroides (TSH) normal o baja y, si se prolonga, tetrayodotironina libre (T4l) baja. Las alteraciones de la concentración de hormonas tiroideas (HT) sin evidencia de una enfermedad tiroidea o hipofisaria coexistente, se observan en una amplia gama de padecimientos incluyendo infecciones severas, trauma, infarto miocárdico, cirugía mayor, neoplasias, enfermedades inflamatorias e inanición. Al remitir la enfermedad subyacente, estas alteraciones invariablemente desaparecen ¹.

La prevalencia de esta entidad es variable en la literatura. En pacientes con enfermedad cardiovascular general se ha reportado de 21.7%, siendo más alta en el contexto de falla cardíaca (24.5%), infarto miocárdico (18.9%) y síndrome coronario agudo (17.1%), representando en este tipo de pacientes un factor pronóstico independiente que se asocia a incremento de la mortalidad ². Plikat et al reportaron prevalencia de SEE en pacientes en terapia intensiva de 44.1% y demostraron que la disminución combinada de T3 y T4 se asocia con puntajes APACHE II más elevados, más días de estancia en unidades de terapia intensiva (UTI), mayor requerimiento de ventilación mecánica asistida (VMA) y mayor mortalidad que los pacientes con disminución aislada de T3 y pacientes eutiroides ³.

La disminución marcada de T3 y T4 séricas se ha asociado con alta probabilidad de muerte. Muchos estudios han demostrado que el grado de alteración de la función tiroidea correlaciona con la severidad y predice mortalidad en distintos padecimientos. La hipotiroxinemia severa ($T4 < 3 \mu\text{g/dl}$) se asocia con incremento de la mortalidad hasta un 75%, con una sensibilidad de 75% y especificidad de 80.5% ⁴.

En estados de inanición la desyodación de T4 a T3 se altera por inhibición de la desyodasa tipo 1 en el hígado, lo que afecta la producción de T3 y previene el metabolismo de T3r. Los pacientes con SEE que presentan sólo disminución de T3, la forma más leve de SEE, no muestran datos clínicos de hipotiroidismo. No se ha demostrado que esta disminución aislada de T3 tenga un efecto fisiológico adverso o que se asocie con incremento de la mortalidad. Al progresar la severidad de la enfermedad subyacente, se desarrollan alteraciones más complejas asociadas con niveles bajos de T3 y T4. Los niveles de TSH usualmente están bajos a pesar de la disminución de los niveles de HT y los niveles de T3r están normales o elevados ⁵. La producción reducida de T3 a partir de T4, que resulta de la disminución en la actividad de la desyodinasa tipo I, en combinación con el aumento de la producción de T3r por incremento en la actividad de la desyodinasa tipo 3, genera el patrón clásico de T3 baja y T3r alta ⁶.

El SEE se ha considerado como un estado de adaptación que protege en contra del catabolismo o como la disfunción del eje hipotálamo-hipófisis-tiroides asociado a hipercatabolismo. En la fase aguda de la enfermedad, predominan los cambios extratiroideos en el metabolismo y unión de las HT ⁷. Los niveles circulantes de T4 se elevan transitoriamente durante la fase aguda de la enfermedad, normalizándose rápidamente tras la recuperación. En pacientes con enfermedades severas que no muestran recuperación rápida, los niveles de T4t total y T4l disminuyen. Esta disminución se relaciona con la severidad de la enfermedad y es un marcador pronóstico de desenlaces adversos ⁸. En la enfermedad crítica prolongada, la alteración de la secreción de TSH, que resulta de la disminución en la expresión del gen de hormona liberadora de tirotropina (TRH) en el hipotálamo, contribuye a la disminución de los niveles de T4 y T3 y al hipercatabolismo ⁷.

En el SEE, usualmente se observa elevación de citocinas proinflamatorias, que se ha correlacionado inversamente con niveles de HT en pacientes críticos y en pacientes con enfermedades crónicas. Estas citocinas están posiblemente implicadas en la supresión del eje hipotálamo-hipófisis-tiroides que se observa en el SEE ⁶. Una sola dosis de interleucina 6 (IL-6) administrada a humanos sanos, causa una disminución transitoria en la T3 sérica y aumento de T3r, cambios característicos en el SEE. En pacientes hospitalizados, existe una correlación inversa entre la IL-6 sérica y las concentraciones de T3 ⁹. Otras citocinas como factor de necrosis tumoral e IL-1, han sido implicadas también en la fisiopatogenia del SEE. La administración de factor de necrosis tumoral alfa a voluntarios sanos resulta en alteraciones del perfil tiroideo similares a las del SEE ¹⁰.

Los trastornos del perfil tiroideo son comunes en pacientes en estado crítico. Típicamente se presentan como elevación de los niveles de T3r y disminución de las concentraciones plasmáticas de T3 y T4 sin el esperado incremento de las concentraciones de TSH, la cual se puede encontrar en rango normal o bajo. Este conjunto de alteraciones se conoce como *síndrome de eutiroideo enfermo*, *síndrome de enfermedad no tiroidea* o *síndrome de T3 baja*. Se ha reportado en pacientes con enfermedades agudas y crónicas de diferente etiología, como infecciones, cirugías, quemaduras, trauma, cáncer y patología cardiovascular ¹¹.

Durante enfermedades agudas, o estrés provocado por eventos quirúrgicos, los niveles séricos de T3t y T3l disminuyen, y permanecen bajos durante los primeros días del periodo postoperatorio, mientras que los niveles de T3r se elevan. Si la enfermedad persiste, los niveles de T3 permanecen suprimidos. Con la recuperación, los niveles de T3 y T3r se normalizan ¹¹.

Múltiples mecanismos pueden contribuir a la inhibición de la 5'-monodesyodinación y por lo tanto, a las bajas concentraciones de T3 en pacientes críticamente enfermos con enfermedad no-tiroidea: a) glucocorticoides exógenos, b) inhibidores circulantes de actividad desyodinasas, como ácidos grasos libres, c) medicamentos que inhiben la actividad 5'-monodesyodinasas, como amiodarona y

altas dosis de propranolol, d) citosinas como factor de necrosis tumoral, interferón alfa, IL-6 ¹².

Arem et al reportaron que la hipotiroxinemia severa (<3 µg/dl) se asocia con mortalidad del 75%, mientras que los niveles T4 de 3 µg/dl o más, se asocian con una tasa de mortalidad del 19%. En cuanto al puntaje APACHE II, una calificación >25 puntos, se asoció con mortalidad de 47% versus 21% en pacientes con puntaje <25 ⁴.

En pacientes críticamente enfermos admitidos a unidades de cuidados intensivos, la presencia de SEE representa un factor de riesgo para ventilación mecánica prolongada y mayor estancia en dicha unidad. Los pacientes con T3I baja, mostraron mayores tasas de mortalidad y puntaje APACHE II en comparación con los pacientes con perfil tiroideo normal ¹³.

Wajner et al demostraron que la generación activa de T3 por las desyodinasas 1 y 2 en células sanas se suprime por la IL-6 y esta inhibición se previene por la administración de N-acetil-cisteína, un antioxidante que restaura las concentraciones de glutatión intracelular. Además, la IL-6 estimula la inactivación de T3 mediada por desyodinasa tipo 3 ¹⁴.

Boelen et al encontraron una prevalencia de SEE de 59% en pacientes hospitalizados, con una fuerte asociación inversa entre los niveles de T3 y la IL-6 sérica ¹⁰. En un estudio realizado por Quispe et al, se encontró correlación entre IL-6 e IL-10 y T3I baja e hipoalbuminemia. Los niveles elevados de IL-6 e IL-10 en conjunto con la albumina y puntaje APACHE II fueron predictores confiables de severidad de la enfermedad y mortalidad en pacientes en estado crítico; sin embargo, los niveles de HT no tuvieron valor predictivo de desenlaces adversos ¹⁵.

3. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

Una gran proporción de pacientes en unidades de cuidados intensivos tienen diferentes grados de severidad de SEE, con niveles bajos de T3, T4 o ambas y, generalmente, niveles de TSH normales o bajos⁵. Plikat *et al* reportaron que 44.1% de los pacientes ingresados a unidades de cuidados intensivos en un periodo de 2 años tenían T3I baja, de los cuales, 23.3% también tenían T4I baja, y que estos hallazgos conferían un incremento en el riesgo de mortalidad³.

La prevalencia en diferentes estudios es muy variable debido a las distintas fases del síndrome de enfermedad no tiroidea mencionadas previamente y en la mayoría de los casos, mantiene una importante relación con el pronóstico. En el contexto de enfermedad cardiovascular, la prevalencia de SEE en pacientes con falla cardiaca es de 18-23%. Los niveles más bajos de T3 se asocian con tasas más altas de mortalidad en pacientes hospitalizados por falla cardiaca y correlacionan con la clasificación de la “New York Heart Association”⁶. En un metanálisis por Wang *et al*, la prevalencia acumulada de SEE en pacientes con enfermedad cardiovascular fue 21.7%, y por subgrupos correspondió a 24.5% en falla cardiaca, 18.9% en infarto miocárdico y 17.1% en síndrome coronario agudo. En cuanto al valor pronóstico, el SEE se asoció con incremento de riesgo de mortalidad por cualquier causa (HR=2.49, 95% CI 2.04–3.03, $p<0.001$) y mortalidad por causa cardiaca (HR=2.29, 95% CI 1.91–2.74, $p<0.001$), y en el análisis por subgrupos se asoció con el aumento de riesgo de mortalidad en pacientes con insuficiencia cardiaca crónica, enfermedad arterial coronaria o infarto miocárdico ($p<0.05$)².

En pacientes con enfermedad renal crónica en hemodiálisis, los niveles bajos de T3 predicen mortalidad. En el contexto de infección por virus de inmunodeficiencia humana, se observó una disminución de los niveles de T3 en hasta 20% de los pacientes portadores y 50% de aquellos con infecciones oportunistas. En el caso de pacientes con cirrosis, la relación T3t/T3r tiene asociación inversa con la severidad de la enfermedad⁶. En población pediátrica, el SEE después de una cirugía cardiaca se ha asociado con mayor severidad de la enfermedad, estancia hospitalaria y en UTI más prolongada, VM más prolongada y mayor requerimiento de inotrópicos¹⁶.

El hecho de que los niveles bajos de hormonas tiroideas en enfermedades críticas se deba tratar o no, es todavía motivo de controversia. Algunos estudios con dosis sustitutivas o dosis altas de T4 o T3 no han mostrado un beneficio significativo. Debido a que la fase crónica de la enfermedad se caracteriza por supresión hipotalámica, se ha propuesto el uso de infusión de TRH con el fin de restaurar la secreción pulsátil de TSH y restablecer los niveles fisiológicos normales de hormonas periféricas con resultados prometedores¹⁷.

Aunque la concepción clásica de que el SEE resulta en regulación “a la baja” del metabolismo con el fin de ahorrar energía, los estudios más recientes muestran un

mecanismo más complejo. El SEE comprende una variación marcada en la actividad de genes y enzimas involucrados en el metabolismo de hormonas tiroideas, dependiendo de cada órgano y tejido estudiado. Aunque el SEE agudo se pueda considerar como una respuesta adaptativa, el SEE se vuelve desfavorable cuando la enfermedad entra a una fase crónica¹⁸. La medición del perfil tiroideo como una forma de evaluar la severidad de enfermedades críticas puede tener un impacto positivo en la atención médica y en la toma de decisiones terapéuticas.

3.1 Pregunta de investigación

Ante esta información nos planteamos la siguiente pregunta de investigación:

¿Cuál es la correlación entre el síndrome de eutiroideo enfermo y el puntaje APACHE II, marcadores inflamatorios y mortalidad en pacientes críticamente enfermos del Centro Médico Nacional 20 de Noviembre?

4. JUSTIFICACIÓN

El síndrome de eutiroides enfermo es una entidad frecuente en los servicios de cuidados críticos, con una prevalencia reportada en la literatura de hasta 85%. Su presencia se correlaciona con elevación de los puntajes pronósticos de mortalidad y dentro de sus elementos, la disminución de los niveles de T4, se asocia con incremento de la mortalidad.

En nuestro medio no se han realizado estudios que analicen la correlación entre SEE, severidad de la enfermedad de forma cuantitativa y marcadores inflamatorios como predictores de mortalidad en pacientes críticamente enfermos.

El conocer la frecuencia del SEE en nuestro medio, y su correlación con alteraciones clínicas y de laboratorio valoradas con el puntaje APACHE II, así como con los desenlaces a estudiar, nos permitirá analizar su valor como marcador pronóstico y ser utilizado en la práctica clínica como auxiliar en la toma de decisiones y en el futuro, ser considerado como una nueva línea de investigación para estudios experimentales que demuestren su valor como blanco terapéutico.

5. HIPÓTESIS

La presencia del síndrome de eutiroideo enfermo se correlaciona en más del 50% con elevación del puntaje APACHE II, de los marcadores inflamatorios y la mortalidad en pacientes críticamente enfermos del Centro Médico Nacional 20 de Noviembre.

6. OBJETIVOS

6.1 Objetivo general

- Determinar la correlación que existe entre el síndrome de eutiroides enfermo y el puntaje APACHE II, marcadores inflamatorios y mortalidad en pacientes en estado crítico del Centro Médico Nacional 20 de Noviembre.

6.2 Objetivos específicos

- Definir la prevalencia del síndrome de eutiroides enfermo en pacientes en estado crítico.
- Analizar la correlación entre requerimiento de ventilación mecánica asistida, los días requeridos y la presencia de síndrome de eutiroides enfermo.
- Analizar la correlación entre los días de estancia en UTI y el síndrome de eutiroides enfermo.
- Clasificar a los pacientes por subgrupos de acuerdo al desenlace final (muerte/egreso por mejoría) y analizar la correlación entre los valores de TSH, T4I, T3I, PCR, APACHE II de dichos subgrupos.
- Calcular riesgo relativo de mortalidad de las variables TSH, T4L, T3L, PCR, APACHE II.

7. METODOLOGÍA DE LA INVESTIGACIÓN

7.1 Diseño y tipo de estudio

Se trata de un estudio observacional y transversal.

7.2 Población de estudio

Pacientes ingresados a la unidad de terapia intensiva médica, unidad de terapia intensiva postquirúrgica, unidad coronaria y unidad de cuidados intermedios del Centro Médico Nacional 20 de Noviembre.

7.3 Universo de trabajo

Pacientes ingresados a la unidad de terapia intensiva médica, unidad de terapia intensiva postquirúrgica, unidad coronaria y unidad de cuidados intermedios del Centro Médico Nacional 20 de Noviembre y que cumplan con los criterios de inclusión.

7.4 Tiempo de ejecución

Del 1 de enero al 6 de agosto de 2018.

7.5 Definición del grupo intervenido

La población que se evaluó fueron los pacientes que ingresaron a los servicios de terapia intensiva médica, terapia postquirúrgica, unidad coronaria y terapia intermedia del Centro Médico Nacional 20 de Noviembre, de cualquier género, entre 18 y 85 años, que aceptaron participar en el estudio y que no cumplieron con ningún criterio de exclusión.

7.6 Criterios de selección

7.6.1 Criterios de inclusión

- Pacientes ingresados a los servicios de terapia intensiva médica, terapia intensiva postquirúrgica, unidad coronaria y terapia intermedia del Centro Médico Nacional 20 de Noviembre entre el 1 de marzo y el 30 de junio de 2018.
- Que contaran con medición de TSH, T4I, T3I, PCR en las primeras 48 horas de ingreso.
- Pacientes en los que se podía hacer cálculo del puntaje APACHE II.
- Cualquier género.
- Edad entre 18 y 85 años.
- Derechohabientes del ISSSTE.
- Pacientes que firmaron consentimiento informado.

7.6.2 Criterios de exclusión

- Pacientes con antecedente de patología tiroidea previa o actual.
- Pacientes a quienes se les haya administrado amiodarona, dopamina, hormonas tiroideas o anti-tiroideos en los 7 días previos a la toma de la muestra.
- Pacientes a quienes se les haya administrado contraste yodado en las 8 semanas previas a la toma de la muestra.
- Pacientes a quienes se les haya transfundido derivados de plasma en las 48 horas previas a la toma de la muestra.
- Pacientes que ingresaron procedentes de otra unidad de cuidados críticos del mismo u otro hospital en la que hayan permanecido más de 48 horas.
- Mujeres embarazadas.

7.6.3 Criterios de eliminación

- Pacientes que retiraron consentimiento informado.
- Pacientes con expediente clínico o electrónico incompleto.
- Pacientes que egresaron de la unidad de cuidados críticos por un motivo distinto a “Defunción” o “Egreso por mejoría”.
- Pacientes en los que no fue posible el seguimiento hasta el desenlace final.

7.7 Tipo de muestreo

Se realizó muestreo por conveniencia a los criterios de inclusión y exclusión.

7.8 Cálculo del tamaño de la muestra

Se calculó la muestra con la siguiente fórmula:

$$n = 4 \frac{(Z_{crit})^2 p (1-p)}{D^2}$$

n= tamaño de la muestra

p= proporción reportada

Z_{crit}= valor Z equivalente a IC 95%

D= amplitud del IC 95% deseado

Tomando en cuenta la proporción de síndrome de eutiroideo enfermo reportada en estudios previos en el CMN 20 de noviembre de 80%, un valor Z de 1.96 que equivale a un intervalo de confianza de 95% y un valor D de 0.2 que corresponde a la dispersión deseada de 10% por arriba y debajo de la media, el tamaño de la muestra (n) es de 61 pacientes.

7.9 Descripción operacional de las variables

Edad

Tipo de variable: cuantitativa discreta

Definición conceptual: tiempo que ha vivido una persona

Definición operacional: años de vida al momento de la evaluación

Nivel de medición: años

Género

Tipo de variable: cualitativa nominal

Definición conceptual: grupo al que pertenecen los seres humanos de cada sexo

Definición operacional: sexo referido por el paciente

Nivel de medición: masculino/femenino

Síndrome de eutiroideo enfermo

Tipo de variable: cualitativa nominal

Definición conceptual: síndrome caracterizado por disminución de los niveles séricos de T3 y elevación de los niveles séricos de T3 reversa, con niveles normales o bajos de T4 y TSH, en un paciente sin patología tiroidea intrínseca

Definición operacional: presencia de niveles bajos (<2.4 pg/ml) de T3I en combinación con TSH en rango bajo o normal (<0.4-5 mU/l) y T4I en rango bajo o normal (<0.89-1.76 ng/dl) en un paciente sin patología conocida del eje hipotálamo-hipófisis-tiroides

Nivel de medición: presente/ausente

Hormona estimulante de tiroides (TSH)

Tipo de variable: cuantitativa continua

Definición conceptual: hormona tirotrópica producida por la hipófisis que regula la producción de hormonas tiroideas

Definición operacional: niveles séricos de hormona estimulante de tiroides

Nivel de medición: mU/l

Tiroxina libre (T4I)

Tipo de variable: cuantitativa continua

Definición conceptual: principal hormona secretada por las células foliculares de la glándula tiroides en su forma no unida a proteínas

Definición operacional: niveles séricos de tiroxina libre

Nivel de medición: ng/dl

Triyodotironina libre (T3I)

Tipo de variable: cuantitativa continua

Definición conceptual: hormona tiroidea metabólicamente activa, producida en las células foliculares de la glándula tiroides y en mayor medida a través del metabolismo periférico de T4

Definición operacional: niveles séricos de triyodotironina libre

Nivel de medición: pg/ml

Proteína C reactiva (PCR)

Tipo de variable: cuantitativa continua

Definición conceptual: proteína de fase aguda de la familia de las pentraxinas, producida en el hígado en respuesta a factores proinflamatorios

Definición operacional: niveles séricos de PCR

Nivel de medición: mg/dl

Puntaje APACHE II

Tipo de variable: cuantitativa discreta

Definición conceptual: marcador de predicción de mortalidad en unidades de terapia intensiva, basada en un conjunto de valores de laboratorio, signos clínicos y antecedentes patológicos agudos y crónicos

Definición operacional: puntaje que se obtenga según los criterios obtenidos en la escala.

Nivel de medición: 0 a 72 puntos

Puntuación APACHE II									
Criterio	+4	+3	+2	+1	0	+1	+2	+3	+4
Temperatura rectal (°C)	>40.9	39-40.9		38.5-38.9	36-38.4	34-35.9	32-33.9	30-31.9	<30
Presión arterial media (mmHg)	>159	130-159	110-129		70-109		50-69		<50
Frecuencia cardiaca (latidos por minuto)	>179	140-179	110-139		70-109		55-69	40-54	<40
Frecuencia respiratoria (respiraciones por minuto)	>49	35-49		25-34	12-24	10-11	6-9		<6
Oxigenación	Gradiente A-a >499	Gradiente A-a 350-499	Gradiente A-a 200-349		Gradiente A-a <200 (si FiO2 > 49%) o pO2 >70 (si FiO2 < 50%)	PaO2 = 61-70		PaO2 = 55-60	PaO2 <55
pH arterial	>7.69	7.60-7.69		7.50-7.59	7.33-7.49		7.25-7.32	7.15-7.24	<7.15
Sodio sérico (mmol/l)	>179	160-179	155-159	150-154	130-149		120-129	111-119	<111
Potasio sérico (mmol/l)	>6.9	6-6.9		5.5-5.9	3.5-5.4	3-3.4	2.5-2.9		<2.5
Creatinina sérica (mg/ml)	>3.4	2.0-3.4	1.5-1.9		0.6-1.4		<0.6		
Hematocrito (%)	>59.9		50-59.9	46-49.9	30-45.9		20-29.9		<20
Leucocitos totales (total/mm3)	>39.9	20-39.9		15-19.9	3.0-14.9		1.0-2.9		<1.0
Escala de coma Glasgow (GCS)	15 - [GCS]								
Edad (años)	>74= +6		65-74= +5		55-64= +3		45-54= +2		≤44=0
Historia de insuficiencia orgánica severa o inmunocompromiso	Si, y paciente no quirúrgico o emergencia post-quirúrgica = +5			Si, y paciente postoperado de cirugía electiva = +2			No = 0		

Desenlace

Tipo de variable: cualitativa nominal

Definición conceptual: producto final o resultado final

Definición operacional: motivo de egreso de UTI

Nivel de medición: defunción/egreso

Ventilación mecánica asistida (VMA)

Tipo de variable: cualitativa nominal

Definición conceptual: ventilación artificial utilizada para asistir o reemplazar la respiración espontánea

Definición operacional: requerimiento de VMA invasiva o no invasiva durante la estancia en UTI

Nivel de medición: presente/ausente

Días de estancia hospitalaria

Tipo de variable: cuantitativa discreta

Definición conceptual: número total de días que un paciente permanece hospitalizado desde el momento de su ingreso hasta su egreso

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

Nivel de medición: días

7.10 Técnicas y procedimientos empleados

Se revisó el censo de los servicios de terapia intensiva médica, terapia intensiva postquirúrgica, terapia intermedia y unidad coronaria, se identificaron los ingresos que cumplían con los criterios de inclusión y de exclusión y se procedió a obtener consentimiento informado del paciente y en caso de no contar con un estado neurológico adecuado, del familiar responsable, para la participación en esta investigación. Una vez firmado el consentimiento informado, realizó la toma de muestra. Posteriormente se procesaron las muestras en el laboratorio de hormonas del CMN 20 de noviembre. Los resultados se registraron en la hoja de recolección de datos para su análisis.

7.11 Procesamiento y análisis estadístico

Los datos se analizaron en la última versión del paquete estadístico SPSS. Para analizar las variables demográficas se realizó estadística descriptiva como son media y desviación estándar para variables continuas con distribución normal, mediana para variables ordinales y cuantitativas con distribución no gaussiana estableciendo mínimo y máximo, y en frecuencias y porcentaje en el caso de las variables cualitativas.

Para la correlación de las variables se utilizó la prueba de Pearson en caso de que se tratara de dos variables cuantitativas, y la prueba de Spearman en el caso de dos variables cualitativas o una cualitativa vs una cuantitativa.

Se tomaron como diferencias estadísticamente significativas una $p < 0.05$ e intervalo de confianza al 95%.

8. ASPECTOS ÉTICOS

El presente estudio cumple con los principios básicos de investigación en humanos de acuerdo a la Declaración de Helsinki de la Asociación Médica (Helsinki Finlandia, 1964) última enmienda en la 64ª Asamblea General, de Fortaleza Brasil, octubre 2013.

De acuerdo al Reglamento de la Ley General de Salud en Materia de Investigación para la Salud, según el Título Segundo, de los Aspectos Éticos de la Investigación en Seres Humanos, Capítulo I de Disposiciones Comunes en el Artículo 16: salvaguardando la privacidad del individuo sujeto de investigación.

La información que se obtuvo del expediente clínico, así como de los pacientes y sus familiares, fue manejada con estricta confidencialidad de acuerdo a lo establecido en la Norma Oficial Mexicana NOM-012-SSA3-2012 que establece los criterios para la ejecución de proyectos de investigación para la salud en seres humanos. De acuerdo a la Ley General de Salud en materia de Investigación en Salud, se trata de una investigación de riesgo mínimo. Se sometió a revisión y fue aprobado en el Comité de Ética e Investigación del CMN "20 de Noviembre".

Los pacientes firmaron una carta de consentimiento informado previo a la inclusión del estudio, en donde se les explicó el propósito, los beneficios y riesgos que podrían presentarse en el curso de la investigación, así como también se les informó de sus derechos y responsabilidades al momento de estar incluidos. La decisión de participar en el estudio es responsabilidad de los pacientes, y sólo en caso de no contar con un estado neurológico adecuado se tomó en cuenta la decisión del familiar responsable.

Los datos recabados se manejaron de manera confidencial, solo el personal autorizado de la Coordinación de Investigación del CMN "20 de Noviembre" y los investigadores responsables tuvieron acceso a la información. Debido a que los datos manejados se consideran datos sensibles, se anexó un Aviso de privacidad en la carta de consentimiento informado (Ver Anexo 1).

8.1 Conflicto de intereses

Los autores declaran que no hay conflicto de intereses.

8.2 Condiciones de bioseguridad

Los procedimientos realizados no alteraron el proceso médico de diagnóstico o tratamiento del paciente. La toma de muestras durante el estudio se realizó en apego al Reglamento de la Ley General de Salud en Materia de Investigación para la Salud, se tomaron las medidas pertinentes para evitar cualquier riesgo o daño a los sujetos de investigación.

9. RESULTADOS

Analizamos 61 pacientes atendidos en la Terapia Intensiva Metabólica, Postoperatoria, Cardiovascular y Unidad de Cuidados Coronarios con una edad de 65 ± 11 años. La mayoría fueron del sexo masculino (84%). Las causas que ameritaron el ingreso a cuidados intensivos fueron principalmente de tipo cardiológico (cardiopatía isquémica y valvulopatías), el resto fueron de causa infecciosa, oncológica y hematológica. El perfil tiroideo global aparentemente se mantuvo en parámetros de normalidad, pero el 67% de los pacientes desarrollaron SEE. Sólo el 36% de los pacientes requirió apoyo ventilatorio mecánico por un promedio de 2.4 ± 5.9 días (Tabla 1).

Tabla 1. Características demográficas y basales de los pacientes estudiados	
Variable	N=61
Edad (años)	65 ±11
Sexo masculino (%)	84
Días de estancia hospitalaria	15.7 ±10.9
Diagnóstico (%)	
Cardiopatía isquémica	54.1
Cardiovascular no isquémico	18
Hematológico	8.2
Otros	8.2
Infeccioso	6.5
Oncológico	4.9
Desenlace (%)	
Mejoría	60.6
Defunción	39.4
Perfil tiroideo	
TSH (mUI/L)	2.28 ±1.88
T4t (µg/dl)	6.48 ±2.34
T4l (ng/dl)	1.15 ±0.26
T3t (ng/dl)	64.74 ±22.5
T3l (pg/ml)	2.04 ±0.80
Puntaje APACHE II	10.06 ±5.7
PCR (mg/dl)	25.1 ±40.2
Ventilación mecánica (%)	36
Días de ventilación mecánica	2.4 ±5.9
Pacientes con Síndrome Eutiroideo Enfermo (%)	67
Solo con T3t baja (%)	66
Con T3t y T4t bajas (%)	24
Con T3t, T4t y TSH bajas (%)	10

El análisis bivariado mostró correlación fuerte y significativa entre la presencia del Síndrome Eutiroideo Enfermo con elevación de los niveles séricos de PCR ($r=0.51$, $p=0.001$) y correlación significativa con el puntaje APACHE II ($r=0.31$, $p=0.01$) (Tabla 2). La comparación del perfil tiroideo entre los pacientes que desarrollaron SEE mostró diferencias significativas en los niveles séricos de PCR ($p=0.04$) y en el puntaje APACHE II ($p=0.01$) (Tabla 3). Se observó correlación significativa pero débil entre mortalidad y los niveles de T3t y T3l.

Tabla 2. Análisis de correlación del SEE con las variables PCR y APACHE II

Variable	r^*	p
PCR	0.51	0.001
Puntaje APACHE II	0.31	0.01

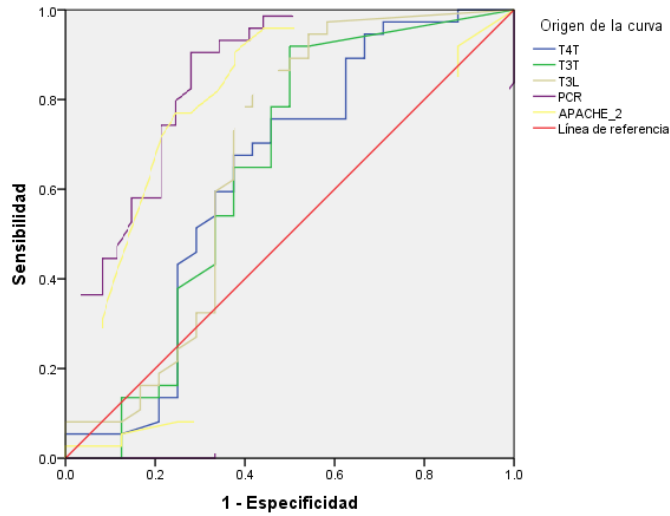
*El valor de r fue calculado con prueba de correlación de Pearson

Tabla 3. Comparación del perfil tiroideo e inflamatorio entre pacientes con y sin SEE

	SEE Positivo	SEE Negativo	p^*
TSH (mUI/L)	2.2±1.6	2.4±1.3	0.65
T4t (µg/dl)	5.7±2.3	7.9±1.5	0.001
T4l (ng/dl)	1.1±0.4	1.1±0.28	0.36
T3t (ng/dl)	51.9±13	90±13	0.001
T3l (pg/ml)	1.5±0.48	3±0.28	0.001
PCR (mg/dl)	43±6.8	27±6.2	0.04
Puntaje APACHE II	62±18	22±6	0.01
Estancia Hospitalaria	17±1.7	10±2.3	0.21

*El valor de p fue calculado con prueba t de Student

La evaluación con curvas ROC mostró sensibilidad pronóstica de mortalidad elevada de los niveles séricos reducidos de T4t T3t, T3l, y niveles aumentados de PCR con un área bajo la curva significativa (>70%) (Gráfica 1). Los niveles séricos bajos de T4t (<4.8µg/dl) mostraron sensibilidad pronóstica de mortalidad del 96% y especificidad del 70%, mientras que niveles bajos de T3t (< 40.4 ng/dl) y T3l (< 1.1 pg/ml) demostraron sensibilidad de 81 y 88% y especificidad de 65 y 58% respectivamente para predicción de mortalidad (Tabla 4). El riesgo de mortalidad en pacientes con niveles bajos de hormonas tiroideas mostró riesgos significativos cuando los niveles de T3t y T3l se encontraron bajos y por el contrario cuando los niveles se encontraron elevados mostraron un efecto protector significativo (Tabla 5). Cuando los niveles de PCR se encontraron elevados y los niveles de T3t y T3l bajos, se observó un riesgo muy elevado y significativo de mortalidad (RR=5.9, IC95=2.1-7.3; RR=2, IC95=1.13-3.8; RR=1.8, IC95=1.1-3.5) (Gráfica 2).



Gráfica 1. Curvas ROC para T4t, T3t, T3I, PCR y APACHE II

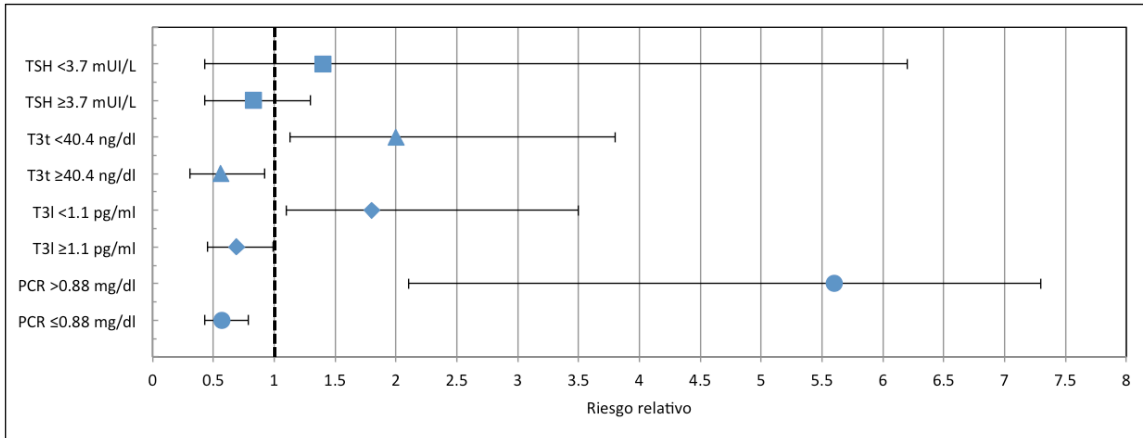
Tabla 4. Sensibilidad y especificidad de mortalidad en pacientes con Síndrome de Eutiroides Enfermo

	Sensibilidad (%)	Especificidad (%)
T4t (< 4.8 µg/dl)	96	70
T3t (< 40.4 ng/dl)	81	65
T3I (< 1.1 pg/ml)	88	58
PCR (> 0.88 mg/dl)	95	40

La sensibilidad y especificidad fue calculada con curva ROC

Tabla 5. Riesgo de mortalidad por los niveles séricos del perfil tiroideo

	RR	IC95
TSH (mUI/L)		
<3.7	1.4	0.43-4.8
≥3.7	0.83	0.43-1.3
T3t (ng/dl)		
< 40.4	2	1.13-3.8
≥40.4	0.56	0.31-0.92
T3I (pg/ml)		
<1.1	1.8	1.1-3.5
≥1.1	0.69	0.45-0.99
PCR (mg/dl)		
>0.88	5.6	2.1-7.3
≤0.88	0.57	0.43-0.79



Gráfica 2. Riesgo relativo e intervalos de confianza para mortalidad

El análisis multivariado mostró relación independiente de T3I y APACHE con mortalidad (Tabla 6).

Tabla 6. Riesgo independiente de mortalidad	
	p
TSH	0.13
T4t	0.64
T4I	0.14
T3t	0.42
T3I	0.01
APACHE II	0.001
PCR	0.059

10. DISCUSIÓN

En este estudio observamos que existe una correlación fuerte y estadísticamente significativa entre el desarrollo de Síndrome del eutiroideo enfermo y elevación de los niveles séricos de proteína C reactiva, así como del puntaje APACHE II. No se observó correlación significativa entre el desarrollo de síndrome del eutiroideo enfermo y días de estancia hospitalaria, mortalidad o requerimiento de ventilación mecánica asistida. En el análisis individual de las hormonas tiroideas y marcadores inflamatorios, los niveles séricos bajos de T4t, T3t, T3l, y niveles altos de PCR, mostraron sensibilidad pronóstica de mortalidad de hasta 96% y especificidad de hasta 70%. Se observó que los niveles bajos de T3t (<40.4ng/dl) y T3l (<1.1 pg/ml) confieren riesgo relativo de mortalidad de 2 y 1.8 veces respectivamente, y esta relación es independiente al resto de las variables. Los niveles elevados de PCR (>0.88) confieren riesgo relativo de 5.6 veces.

En un estudio realizado por Liu *et al*, se evaluaron 503 pacientes con diagnóstico de neumonía adquirida en la comunidad, los pacientes que fallecieron tuvieron mayor prevalencia de SEE (71.9%) que los que sobrevivieron (29.1%) ($p < 0.001$) y el desarrollo de SEE se asoció con incremento del riesgo de ingreso a UTI y mortalidad con un OR de 2.96 (IC95% 1.14-7.76). Por el contrario, en nuestro estudio no se observó correlación con el desarrollo de SEE y mortalidad, ya que de los pacientes que fallecieron, el 70.8% desarrolló SEE, mientras que de los pacientes con desenlace favorable, el 64.8% lo desarrollaron ($p = 0.62$). Al igual que en nuestro estudio, los pacientes que fallecieron mostraron niveles significativamente más bajos de T3l, con un valor pronóstico de mortalidad a 30 días con valores menores a 1.99 pg/ml ¹⁹.

En una cohorte retrospectiva por Ataoglu *et al*, los valores bajos de T3l y valores altos de T4l tuvieron valor predictor independiente para mortalidad a largo plazo en pacientes hospitalizados. A diferencia de nuestro estudio, los pacientes no se encontraban en estado crítico pero eran portadores de enfermedades crónicas y se siguieron hasta por 4 años, lo que sugiere que los niveles bajos de T3l son un marcador sensible de enfermedad aguda y crónica, así como mortalidad a corto y largo plazo ²⁰.

Su *et al* estudiaron a 1058 pacientes hospitalizados por infarto miocárdico, encontrando relación con el desarrollo de SEE y niveles más altos de los marcadores de daño miocárdico troponina I y péptido cerebral natriurético (BNP). También se observó, al igual que en nuestro estudio, mayores concentraciones de PCR en pacientes que desarrollaron SEE. Los pacientes con SEE mostraron mayores tasas de mortalidad cardiovascular que los pacientes eutiroideos (4.7% vs. 1.7%, $p = 0.005$). La disminución de los niveles de T3l con un valor de corte de 2.41pg/ml tuvo una sensibilidad de 76.7% y especificidad de 63% para predicción de muerte cardiovascular ²¹. Otro estudio en pacientes con enfermedad cardiovascular realizado por Pfister *et al* encontró relación entre valores elevados de marcador serológico de función cardíaca pro-BNP y desarrollo de SEE. Los

niveles bajos de T3l correlacionaron inversamente con niveles de pro-BNP aún ajustando a las otras variables. Niveles bajos de T3l y el SEE fueron predictores significativos independientes de mortalidad (HR 0.45, 95%CI 0.23–0.89) con un valor de corte de T3l de 2.8 pg/ml ²². En ambos estudios, los valores de corte difieren considerablemente del valor encontrado en nuestro estudio, y aunque más de la mitad de los pacientes ingresaron con diagnóstico de cardiopatía isquémica, el hecho de haber incluido pacientes con diversos diagnósticos puede ser la causa de esta discrepancia.

En un estudio anterior realizado por Arem *et al*, los niveles de T4t muy bajos (<3 µg/dl) se asociaron con 75% de mortalidad, a diferencia de los pacientes con niveles de T4t >3 µg/dl quienes tuvieron tasas de mortalidad de 19% (p<0.01), el puntaje APACHE II no tuvo correlación con mortalidad. La discordancia con los resultados de nuestro estudio se deben probablemente a que la sensibilidad de los ensayos para hormonas tiroideas ha evolucionado y mejorado en los últimos años, por lo que en estudios más recientes se miden y analizan niveles de hormonas libres con puntos de corte más bajos ⁴.

Quispe *et al* no encontraron relación estadísticamente significativa entre los valores bajos de T3l y mortalidad en pacientes críticamente enfermos con diagnósticos mixtos. Sin embargo, al igual que en nuestro estudio, el puntaje APACHE II si tuvo correlación directa con mortalidad (r² = 0.409 p = 0.000) y fue predictor independiente de mortalidad ¹⁵. A pesar de que se trata de un estudio realizado en pacientes con diversos diagnósticos y una muestra similar a nuestro estudio (71 pacientes), no se encontró relación entre los niveles de T3l y el desenlace, probablemente debido a que en este estudio la muestra se tomó al momento del ingreso a UTI y como se ha mencionado previamente, el SEE es un proceso dinámico a través del tiempo de evolución y gravedad de la enfermedad. Las alteraciones de las hormonas tiroideas que se observan después de una enfermedad o estrés agudo, muestran diferentes características durante la fase inicial y la fase crónica de la enfermedad. Durante la fase aguda, la alteración más común del eje tiroideo, es la disminución de la conversión de T4 a T3 en los tejidos periféricos por inhibición aguda de la desyodasa tipo I, aunado a las alteraciones en la producción de proteínas transportadoras (globulina fijadora de tiroxina, transtirretina y albúmina). Las concentraciones de T3 sérica disminuyen horas después de iniciado el estrés y las de T3r incrementan debido a que el proceso de desyodación del anillo interno de T4 no se inhibe en la enfermedad aguda ²³.

Respecto a la correlación del SEE con días de estancia hospitalaria y ventilación mecánica, nuestro estudio no demostró asociación significativa, sin embargo en la literatura se reportan resultados contrarios. Bello *et al* estudiaron 264 pacientes en UTI con requerimiento de VMA, encontrando que el grupo de pacientes con T3l baja, tuvieron mayor tasa de mortalidad, puntaje APACHE II más alto y mayor duración de la VMA y estancia en UTI. El desarrollo de SEE representó un riesgo independiente para ventilación mecánica prolongada ¹³. Plikat *et al* también encontraron asociación significativa del SEE con ventilación mecánica, estancia hospitalaria, así como puntaje APACHE II y mortalidad ².

11. CONCLUSIONES

En este estudio se documentó que el 67% de los pacientes ingresados a unidades de cuidados críticos del CMN 20 de Noviembre desarrollaron síndrome del eutiroides enfermo, el cual se relaciona con niveles elevados de PCR y mayor puntaje APACHE II. De los componentes del SEE, la T3t y T3l bajas confieren riesgo de mortalidad con una sensibilidad y especificidad considerables, siendo la T3l baja un factor independiente de riesgo de mortalidad. Sin embargo, a pesar de que la T3t y T3l bajas son componentes del SEE, no se observó correlación significativa del síndrome en conjunto con la mortalidad. Esto puede ser debido a que el corte de T3l para clasificar a los pacientes como portadores del SEE fue mayor al valor de corte encontrado que confiere riesgo de mortalidad (2.4 vs 1.1pg/ml), lo que sugiere que se requiere mayor alteración del eje tiroideo para desencadenar los mecanismos fisiopatológicos que llevan a dicho desenlace.

12. PERSPECTIVAS

Los resultados de esta investigación podrían generar las bases para utilizar el perfil tiroideo como marcador pronóstico en pacientes en estado crítico. En la actualidad, el SEE todavía es un tema de controversia a pesar de ser extensamente estudiado. Si las alteraciones del perfil tiroideo son un proceso adaptativo en la enfermedad crítica o si son causales de ésta, aún no se ha esclarecido. El presente estudio puede impulsar nuevas líneas de investigación hacia estudios experimentales o ensayos clínicos aleatorizados con el fin de aplicar la información obtenida hacia medidas terapéuticas.

13. LIMITACIONES

Algunas limitaciones de este estudio se deben tener en cuenta. Debido a que se trata de un estudio observacional con una sola medición de hormonas tiroideas, desconocemos si los pacientes previamente ya cursaban con SEE y si los valores se modificaron después del tratamiento de la enfermedad aguda. Por el tipo de diseño del estudio, no es posible determinar una relación causal ni temporalidad en las correlaciones encontradas. Se requieren ensayos aleatorizados controlados multicéntricos con una muestra más grande y seguimiento de las alteraciones del perfil tiroideo para confirmar nuestros hallazgos.

14. BIBLIOGRAFÍA

1. McIver B, Gorman CA. Euthyroid sick syndrome: An overview. *Thyroid*. 1997;7(1):125-132.
2. Wang B, Liu S, Li L, Yao Q, Song R, Shao X, et al. Non-thyroidal illness syndrome in patients with cardiovascular diseases: A systematic review and meta-analysis. *Int J Cardiol*. 2017;226:1-10
3. Plikat K, Langgartner J, Buettner R, Bollheimer LC, Woenckhaus U, Schflmerich J et al. Frequency and outcome of patients with nonthyroidal illness syndrome in a medical intensive care unit. *Metabolism*. 2007;56:239-244.
4. Arem R, Thornby JI, Deppe SA. Comparison of thyroid hormone and cortisol measurements with APACHE II and TISS scoring systems as predictors of mortality in the medical intensive care unit. *J Intensive Care Med*. 1997;12:12-17.
5. DeGroot LJ, The Non-Thyroidal Illness Syndrome, en www.thyroidmanager.org, 11-02-2018. Publicado por ENDOCRINE EDUCATION Inc, South Dartmouth, MA 02748.
6. Moura-Neto A, Zantut-Wittmann DE. Abnormalities of thyroid hormone metabolism during systemic illness: The low T3 syndrome in different clinical settings. *Int J Endocrinol*. 2016;2016:2157583. Epub 2016 Oct 10.
7. Thijssen-Timmer DC, Peeters RP, Wouters P, Weekers F, Visser TJ, Fliers E et al. Thyroid hormone receptor isoform expression in livers of critically ill patients. *Thyroid*. 2007;17(2):105-112.
8. Mebis L, Van den Berghe G. Thyroid axis function and dysfunction in critical illness. *Best Pract Res Clin En*. 2011;25:745–757.
9. Wajner SM, Goemann IM, Bueno AL, Larsen PR, Maia AL. IL-6 promotes nonthyroidal illness síndrome by blocking thyroxine activation while promoting thyroid hormone inactivation in human cells *J Clin Invest*. 2011;121(5):1834–1845.
10. Boelen A, Schiphorst MC, Wiersinga WM. Association between Serum Interleukin-6 and Serum 3,5,3'-Triiodothyronine in Nonthyroidal Illness. *J Clin Endocrinol Metab*. 1993;77(6):1695-1699.
11. Fliers E, Bianco AC, Langouche L, Boelen A. Thyroid function in critically ill patients. *Lancet Diabetes Endocrinol*. 2015; DOI: 10.1016/S2213-8587.
12. Economidou F, Douka E, Tzanela M, Nanas S, Kotanidou A. Thyroid function during critical illness. *Hormones*. 2011;10(2):117-124.
13. Bello G, Pennisi MA, Montini L, Silva S, Maviglia R, Cavallaro F, Bianchi A, De Marinis L, Antonelli M. Nonthyroidal illness syndrome and prolonged mechanical ventilation in patients admitted to the ICU. *Chest* 2009;135:1448-1454.
14. Wajner SM, Goemann IM, Bueno AL, Larsen PR, Maia AL. IL-6 promotes nonthyroidal illness síndrome by blocking thyroxine activation while promoting thyroid hormone inactivation in human cells. *J Clin Invest*. 2011;121(5):1834–1845.

15. Quispe A, Li XM, Yi H. Comparison and relationship of thyroid hormones, IL-6, IL-10 and albumin as mortality predictors in case-mix critically ill patients. *Cytokine*. 2016;81:94-100.
16. Soto-Rivera CL, Schwartz SM, Sawyer JE, Macrae DJ, Agus MS. Endocrinologic diseases in pediatric cardiac intensive care. *Pediatr Crit Care Med*. 2016;17(8):296-301.
17. Ingels C, Gunst J, Van den Berghe G. Endocrine and metabolic alterations in sepsis and implications for treatment. *Crit Care Clin*. 2018;34:81–96.
18. Boelen A, Kwakkel J, Fliers E. Beyond low plasma T3: Local thyroid hormone metabolism during inflammation and infection. *Endocr Rev*. 2011;32(5):670–693.
19. Liu J, Wu X, Lu F, Zhao L, Shi L, Xu F. Low T3 syndrome is a strong predictor of poor outcomes in patients with community-acquired pneumonia. *Sci. Rep*. 2016; 6, 22271; doi: 10.1038/srep22271.
20. Ataoğlua HE, Ahaba S, Sereza MK, Yamaka M, Kayaşa D, et al. Prognostic significance of high free T4 and low free T3 levels in nonthyroidal illness síndrome. *Eur J Intern Med*. 2018; <https://doi.org/10.1016/j.ejim.2018.07.018>.
21. Su W, Zhao X, Wang M, Chen H, Li H. Low T3 syndrome improves risk prediction of in-hospital cardiovascular death in patients with acute myocardial infarction. *J Cardiol*. 2018; <https://doi.org/10.1016/j.jjcc.2018.02.013>.
22. Pfister R, Strack N, Wielckens K, Malchau G, Erdmann E, Schneider CA. The relationship and prognostic impact of low-T3 syndrome and NT-pro-BNP in cardiovascular patients. *Int J Cardiol*. 2010; 144:187-190.
23. Bello G, Ceachisciuc I, Silva S, Antonelli M. The role of thyroid dysfunction in the critically ill: a review of the literature. *Minerva Anesthesiol*. 2010; 76:919-28.

15. ANEXOS

15.1 Carta de consentimiento informado



Instituto de Seguridad y
Servicios Sociales de
los Trabajadores del Estado



CARTA DE CONSENTIMIENTO INFORMADO

Protocolo: **Correlación del síndrome de eutiroides enfermo con el puntaje APACHE II, marcadores inflamatorios y mortalidad en pacientes críticamente enfermos del Centro Médico Nacional 20 de Noviembre.**

Estimado(a) Señor(a): _____, se le invita a participar en el estudio arriba mencionado. 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.

El “Síndrome del eutiroides enfermo” consiste en la alteración de los niveles de hormonas tiroideas que se observa en pacientes con enfermedades graves y/o prolongadas. El objetivo del presente estudio es conocer la frecuencia del “Síndrome de eutiroides enfermo”, así como su relación con la evolución del paciente hospitalizado en unidades de cuidados intensivos e intermedios.

La intervención a realizar se considera de riesgo mínimo, consiste en la obtención de una muestra de sangre venosa, la cual será procesada en el laboratorio de hormonas de este hospital para la medición del perfil tiroideo completo, y desechada posteriormente. Se revisará el expediente electrónico de donde se obtendrán datos relacionados al diagnóstico, evolución y desenlace de los pacientes participantes.

Los riesgos potenciales directamente relacionados con el protocolo de estudio son los atribuibles a la toma de muestra venosa, como son equimosis (moretones), sangrado o infección en el sitio de punción, los cuales serán atendidos directamente por los investigadores hasta su resolución. Los beneficios que se esperan del presente protocolo son el obtener un mayor conocimiento sobre el “Síndrome del 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 resultados del perfil tiroideo se informarán a los pacientes participantes, junto con la interpretación y explicación de los mismos por parte de los investigadores.

Los investigadores se comprometen a salvaguardar la privacidad y el anonimato de los datos obtenidos (ver Aviso de Privacidad). Los pacientes son libres de participar en el protocolo, así como de retirarse en cualquier momento del mismo. La negativa a participar o el retiro del consentimiento no implicarán ninguna consecuencia negativa para el paciente o su tratamiento. Los pacientes participantes no recibirán ningún tipo de recompensa o pago económico o en especie por su 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 los 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.

AVISO DE PRIVACIDAD

Dulce Valeria Copca Nieto, con domicilio en 4º piso del edificio de consulta externa. Av Félix Cuevas 540 Col Del Valle, Delegación Benito Juárez, CP 03100, es la responsable del uso y protección de sus datos personales, y al respecto le informamos lo siguiente:

Los datos personales que recabamos de usted, los utilizaremos para los siguientes objetivos que son necesarios para el protocolo previamente citado: registro estadístico, procesamiento y análisis con fines de investigación.

La negativa para el uso de sus datos personales para estas finalidades no podrá ser un motivo para que se niegue o modifique la atención médica requerida.

Para llevar a cabo las finalidades descritas en el presente aviso de privacidad, utilizaremos los siguientes datos personales: **datos de identificación, datos sobre características físicas y datos biométricos.**

Además de los datos personales mencionados anteriormente, para las finalidades informadas en el presente aviso de privacidad utilizaremos **datos de salud**, considerados como sensibles, que requieren de especial protección.

Le informamos que sus datos personales son compartidos únicamente entre los investigadores responsables de este protocolo de estudio.

Usted tiene derecho a conocer qué datos personales tenemos de usted, para qué los utilizamos y las condiciones del uso que les damos (Acceso). Asimismo, es su derecho solicitar la corrección de su información personal en caso de que esté desactualizada, sea inexacta o incompleta (Rectificación); que la eliminemos de nuestros registros o bases de datos cuando considere que la misma no está siendo utilizada conforme a los principios, deberes y obligaciones previstas en la normativa (Cancelación); así como oponerse al uso de sus datos personales para fines específicos (Oposición). Estos derechos se conocen como derechos ARCO.

Usted puede revocar el consentimiento que, en su caso, nos haya otorgado para el tratamiento de sus datos personales.

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. Del mismo modo, designo a (Nombre y parentesco) _____ para que autorice y reciba información acerca de mi participación en esta investigación.

Ciudad de México, a los _____ días del mes de _____ del año dos mil dieciocho.

Nombre y firma del paciente o familiar responsable.

Dirección y teléfono

Testigo 1 (Nombre, firma, dirección y parentesco)

Testigo 2 (Nombre, firma, dirección y parentesco)

Investigadores: Dra. Dulce Valeria Copca Nieto y Dra. Alma Vergara López Servicio de Endocrinología.
Localizado en: 4º 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

15.2 Hoja de recolección de datos

Hoja de recolección de datos																							
Número	Nombre	Registro	Cama	Edad	Género	F. ingreso	F. egreso	Diagnóstico	Desenlace	Fecha labs	TSH	T4t	T4l	T3t	T3l	SEE	PCR	IL-6	APACHE II	VMA	días VMA	Eliminación	
1																							
2																							
3																							
4																							
5																							
6																							
7																							
8																							
9																							
10																							
11																							
12																							
13																							
14																							
15																							
16																							
17																							
18																							
19																							
20																							
21																							
22																							
23																							
24																							
25																							
26																							
27																							
28																							
29																							
30																							
31																							
32																							
33																							
34																							