



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO
DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO
FACULTAD DE MEDICINA
MEDICINA CRÍTICA

THE AMERICAN BRITISH COWDRAY MEDICAL CENTER I.A.P.
DEPARTAMENTO DE MEDICINA CRÍTICA "DR. MARIO SHAPIRO"

**"TRASTORNOS EN LAS PRUEBAS DE FUNCION TIROIDEA EN PACIENTES
CON SEPSIS Y CHOQUE SEPTICO EN EL DEPARTAMENTO DE MEDICINA
CRÍTICA "DR. MARIO SHAPIRO" CENTRO MEDICO ABC"**

TABC-17-40

TESIS
QUE PARA OPTAR POR EL GRADO DE
ESPECIALISTA EN MEDICINA CRÍTICA

PRESENTA:
DRA. CELIA MARGARITA CORONADO ROBLES

TUTOR PRINCIPAL:
DR. JUVENAL FRANCO GRANILLO

PROFESORES DEL CURSO:
DR. JUVENAL FRANCO GRANILLO
DRA. JANET SILVIA AGUIRRE SÁNCHEZ
DR. GILBERTO CAMARENA ALEJO

CIUDAD UNIVERSITARIA, CD. MX. NOVIEMBRE 2016



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.

DOCTOR JOSÉ HALABE CHEREM
JEFE DE LA DIVISIÓN DE ENSEÑANZA E INVESTIGACIÓN
CENTRO MÉDICO "ABC"
DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO FACULTAD DE MEDICINA U.N.A.M.

DOCTOR JUVENAL FRANCO GRANILLO
PROFESOR TITULAR DEL CURSO DE ESPECIALIZACIÓN EN MEDICINA
CRÍTICA
JEFE DEL DEPARTAMENTO DE MEDICINA CRÍTICA "DR. MARIO SHAPIRO"
CENTRO MÉDICO "ABC"

DOCTOR JUVENAL FRANCO GRANILLO
ASESOR DE TESIS
PROFESOR TITULAR DEL CURSO DE ESPECIALIZACION EN MEDICINA
CRÍTICA
JEFE DEL DEPARTAMENTO DE MEDICINA CRÍTICA "DR. MARIO SHAPIRO"
CENTRO MÉDICO "ABC"

DOCTORA JANET SILVIA AGUIRRE SÁNCHEZ
SUBJEFE DEL DEPARTAMENTO DE MEDICINA CRÍTICA “DR. MARIO
SHAPIRO”
CAMPUS OBSERVATORIO
CENTRO MÉDICO “ABC”

DOCTOR GILBERTO CAMARENA ALEJO
SUBJEFE DEL DEPARTAMENTO DE MEDICINA CRÍTICA “DR. MARIO
SHAPIRO”
CAMPUS SANTA FÉ
CENTRO MÉDICO “ABC”



CIUDAD DE MEXICO JUNIO 10 DE 2016

DRA. CELIA MARGARITA CORONADO ROBLES
RESIDENTE DE MEDICINA DEL ENFERMO EN ESTADO CRITICO
CENTRO MEDICO ABC
PRESENTE

ME PERMITO INFORMARLE QUE EL PROTOCOLO PARA TESIS DE GRADUACION QUE USTED PRESENTO Y QUE LLEVA POR NOMBRE.

TRASTORNOS EN LAS PRUEBAS DE FUNCION TIROIDEA EN PACIENTES CON SEPSIS Y CHOQUE SEPTICO EN EL DEPARTAMENTO DE MEDICINA CRÍTICA "DR. MARIO SHAPIRO"
CENTRO MEDICO ABC

TUTOR: DR. JUVENAL FRANCO GRANILLO

HA SIDO APROBADO PARA SU REALIZACION CON LA CLAVE.
TABC-17-40

ATENTAMENTE,

DR. J. EDUARDO SAN ESTEBAN
SUBJEFE DE INVESTIGACION
CMABC

AGRADECIMIENTOS:

A MIS PADRES POR SER EL GRAN AMOR DE MI VIDA.

ÍNDICE

1.- RESUMEN.....	7
2.- ANTECEDENTES	10
3.- JUSTIFICACION	16
4.- PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA	20
4.1 PREGUNTAS	20
4.2 OBJETIVOS	22
4.3 HIPÓTESIS	23
5.- MATERIALES Y MÉTODO	24
6.- RECURSOS	27
7.- ÉTICA DEL ESTUDIO	28
8.- RESULTADOS	29
9.- DISCUSIÓN	31
10.- CONCLUSION	33
11.- ANEXOS	34
12.- BIBLIOGRAFÍA.....	39

1. RESUMEN

Se conoce poco sobre los efectos de la enfermedad crítica en el metabolismo. El síndrome de enfermedad no tiroidea también llamado síndrome de eutiroides enfermo, describe una condición caracterizada por alteración de pruebas de función tiroidea encontradas en pacientes con enfermedad sistémica aguda o crónica. Esta condición puede afectar 60 a 70% de pacientes en estado crítico.

Objetivo

Estimar la prevalencia de síndrome de eutiroides enfermo y correlacionar con la presencia de fallas orgánicas específicas, puntajes de gravedad y desenlaces clínicos.

Material y métodos

Se incluyeron pacientes con diagnóstico de sepsis y choque séptico en una unidad de cuidados críticos durante el período comprendido de marzo de 2014 a febrero de 2016, se tomaron variables clínicas, estudios de laboratorio que incluían perfil tiroideo en todos los pacientes. Estudio retrospectivo observacional.

Resultados

Características generales y sociodemográficas.

Se incluyeron un total de 90 pacientes, 51.1% sexo femenino, con edad de 71 +/- 14.15 años, IMC al ingreso a UCI de 24.18 +/- 4.4 Kg/m². Antecedentes de diabetes mellitus en el 26.7%, enfermedades tiroideas en 35.6%, enfermedades

cardiovasculares en 66.7%. La prevalencia global de síndrome de eutiroides enfermo de 61.1%.

Curso clínico y desenlaces.

Los pacientes con eutiroides enfermo presentaron en mayor proporción falla hemodinámica, renal y hematológica, sin alcanzar significancia estadística. Requerimiento de altas dosis de vasopresores **RR = 2.3 (IC 95% 1.063 – 5.18, p=0.024).**

La presencia de síndrome de eutiroides enfermo se asoció con menor supervivencia con una mediana en días de 28 (RIQ 19 -39) vs 26 (RIQ 13 – 36).

Mortalidad global de 40%, con necesidad de ventilación mecánica invasiva y no invasiva en el 48.9 y 17.8%, respectivamente.

Además con peores desenlaces durante la estancia intrahospitalaria evaluado por un índice compuesto que incluye mortalidad, necesidad de VMI, SOFA > 9 con un **RR = 1.713 (IC 95% 1.036 – 2.83, P=0.05).**

El análisis de curva ROC detectó el mejor punto de corte de SOFA en ≥ 11 con sensibilidad 60.0, especificidad 62 LR + 1.6, LR - 0.63, AUC = 0.6. **RR = 1.7 (IC 95% 1.024 – 3.05, p = 0.034).**

Conclusiones

La presencia de síndrome eutiroides enfermo se asocia a peor estado clínico caracterizado por mayores puntajes de SOFA, mayor compromiso multi orgánico.

Palabras Clave: Síndrome de Eutiroides Enfermo, sepsis, choque séptico.

1. Datos del alumno

Coronado

Robles

Celia Margarita

6672300766

Universidad Nacional Autónoma de México

Facultad de Medicina

Medicina Crítica

2. Datos de los asesores

Franco

Granillo

Juvenal

3. Datos de la tesis

“TRASTORNOS EN LAS PRUEBAS DE FUNCION TIROIDEA EN PACIENTES
CON SEPSIS Y CHOQUE SEPTICO EN EL DEPARTAMENTO DE MEDICINA
CRÍTICA “DR. MARIO SHAPIRO” CENTRO MEDICO ABC”

Páginas 34, Tablas 1, Gráficas 5

2016

2. ANTECEDENTES

Se conoce poco sobre los efectos de la enfermedad crítica en el metabolismo. El síndrome de enfermedad no tiroidea también llamado Síndrome T3 baja o síndrome eutiroideo enfermo, describe una condición caracterizada por alteración de pruebas de función tiroidea encontradas en pacientes con enfermedad sistémica aguda o crónica. (1).

Los parámetros de laboratorio de este síndrome incluyen bajos niveles de T3, altos niveles de T3 reversa, con niveles bajos o normales de T4 y niveles bajos o normales de TSH. Esta condición puede afectar 60 a 70% de pacientes en estado crítico. (9).

Los cambios en niveles de hormonas tiroideas en pacientes en estado crítico parecen ser resultado de alteraciones del metabolismo periférico de las hormonas tiroideas, en la regulación de TSH, en la unión de las hormonas tiroideas a su proteína transportadora y la entrada a la célula a través de su receptor. Los medicamentos juegan un papel importante en estas alteraciones. Los cambios hormonales se han visto en las primeras horas del inicio de la enfermedad crítica y estos cambios correlacionan con el desenlace. (8).

El efecto benéfico del tratamiento con hormonas tiroideas en los pacientes en estado crítico son controversiales. La función tiroidea generalmente regresa a lo normal en cuanto la enfermedad se resuelve.

La respuesta metabólica a la sepsis incluye cada órgano y tejido del cuerpo y poco se conoce sobre sus mecanismos. Durante la sepsis y otras enfermedades

críticas, el estado de estrés resulta en hipermetabolismo, incremento del gasto energético, hiperglucemia y pérdida de masa muscular. (2).

La enfermedad crítica se asocia frecuentemente con alteraciones en la concentración de hormonas tiroideas en pacientes sin enfermedad tiroidea previa y generalmente se asocia con alteraciones en otros ejes endócrinos. Entonces el síndrome eutiroideo enfermo debe verse como parte de la respuesta sistémica endócrina generalizada como respuesta a la enfermedad. (4).

Triyodotironina: Es la hormona tiroidea activa y sus niveles séricos bajos reflejan la homeostasis alterada, un mecanismo de adaptación. La mayoría de la T3 80 a 90% es producida por la monodeiodinación del 40% de T4, una reacción catalizada por la 5 monodeiodinasa en órganos como el hígado y el riñón. El resto 10 a 20% se secreta directamente de la glándula tiroidea.

La inhibición de la enzima 5 deiodinasa que cataliza la conversión de T4 a T3 se ha considerado como uno de los mecanismos responsables del síndrome eutiroideo enfermo. Adicionalmente muchas drogas que son usualmente utilizadas en terapia intensiva tales como yodo, amiodarona y corticoesteroides, también reducen la conversión de T4 a T3.

La mayoría de los pacientes en estado crítico tienen niveles séricos bajos de T3, también algunos pacientes externos durante la enfermedad. (4). Muchos mecanismos pueden contribuir a la inhibición de la 5' monodeiodinación y por lo tanto niveles séricos bajos de T3 en pacientes en estado crítico:

- Terapia glucocorticoide exógena.

- Inhibidores circulantes de la actividad de deiodinasa tal como ácidos grasos libres.
- Tratamiento con drogas que inhiben a la 5' monodeiodinasa, tal como amiodarona y altas dosis de propranolol.
- Citoquinas FNT, Interferon alfa, NF-kB e Interleucina 6.

rT3 Triiodotironina reversa: La alteración inicial y más común en la enfermedad es la caída de la concentración de T3 acompañada por el incremento de T3 reversa. La conversión de T4 a T3 reversa por la 5' deiodinasa se le llama camino inactivo. La conversión de T3 reversa a diiodotironina está reducida en la enfermedad no tiroidea por la inhibición de la 5' monodiiodinasa. Esto constituye un mecanismo adicional de niveles de T3 reversa altos en pacientes con enfermedad no tiroidea, excepto en aquellos con falla renal y algunos pacientes con Sida.

T4 Tiroxina: El nivel sérico se reduce en las primeras 24 a 48 hrs, esto es debido a la falta de unión a las proteínas transportadoras tiroglobulina, transtiretina, prealbúmina ligada a la tiroxina y la albúmina.

Muchas drogas incluyendo salicilatos, fenitoína, carbamazepina, furosemide, compiten con la hormona tiroidea para unirse a la tiroglobulina resultando en incremento agudo de T4 libre y decremento en las concentraciones de T4 total.

La presencia de inhibidores circulantes de unión a T4, tal como altas concentraciones de ácidos grasos, alteración en la captura de yodo por tiroides o metabolismo periférico anormal, están implicados en los niveles bajos de T4 total y

libre. Algunas drogas como fenitoína, carbamazepina, rifampicina, fenobarbital pueden contribuir a disminuir la concentración de T4 total.

T4 libre: A pesar de T4 total baja en enfermedad crítica, las concentraciones de T4 libre permanecen en el rango normal en la mayoría de los pacientes a menos que la enfermedad sea severa. Sin embargo la supresión hipotalámica pituitaria usualmente presente en enfermedad crítica prolongada lleva a la disminución de la secreción de TSH, disminución de la producción de T4 por la glándula tiroidea y descenso subsecuente de T4 libre como signo de severidad de la enfermedad y predictor de mal pronóstico.

TSH: Bajo condiciones normales, la síntesis de TSH es relativamente estable y es controlada por hormonas tiroideas, neuropéptidos y neurotransmisores. La hormona liberadora de tirotropina hipotalámica es el principal factor estimulante de la síntesis de TSH. La somatostatina y la dopamina son los factores inhibitorios de la síntesis de TSH. En el síndrome eutiroideo enfermo, los niveles de TSH son normales y sólo en enfermedad prolongado son bajos. Algunos pacientes tienen elevaciones transitorias de TSH por arriba de 20 mU/l durante la recuperación de la enfermedad no tiroidea. Los pacientes con concentraciones de TSH por arriba de 20 mU/L usualmente tienen hipotiroidismo permanente.

La mayoría de los pacientes en terapia intensiva tienen sepsis. Las alteraciones tempranas en la regulación de las hormonas tiroideas durante la sepsis es por mecanismos periféricos tal como alteración en la deiodinación periférica y reducción de la secreción de hormona tiroidea. (3). La fase tardía de la sepsis se asocia con hipotiroidismo central. Una alteración tardía común en el

metabolismo tiroideo es el decremento de la secreción de la pituitaria de TSH que típicamente ocurre en paralelo con el descenso de T4. Las causas son multifactoriales y se atribuyen a los efectos de la enfermedad per se, desnutrición y efectos supresores de citoquinas y medicamentos tal como esteroides y dopamina. Si la enfermedad persiste la reducción de la secreción de TSH contribuye a T4 total y libre bajas. Clínicamente T3 baja, T4 baja en asociación con TSH normal o baja sugiere hipotiroidismo central. Tales cambios pueden ser un mecanismo de adaptación a la enfermedad, en un intento por conservar la energía. Este estado generalmente es transitorio, se resuelve una vez que el paciente muestre signos de mejoría. La recuperación del eje tiroideo comienza con incremento en TSH con normalización eventual de T4. (7). Como resultado la resolución del síndrome eutiroideo enfermo puede sugerir hipotiroidismo primario.

Evaluación de la función tiroidea en Terapia Intensiva: La disminución de la actividad de la 5' monodeiodinasa generalmente no es reconocida debido a que la medición de T3 raramente se utiliza como prueba de escrutinio de la función tiroidea. Es útil la medición de T3 en los pacientes hospitalizados con TSH baja en los cuales el diagnóstico diferencial es hipertiroidismo contra enfermedad no tiroidea. T3 debe ser alta o normal en hipertiroidismo pero baja o normal en enfermedad no tiroidea.

En el diagnóstico diferencial de T3 y T4 bajas en el paciente crítico debe incluirse hipotiroidismo. La medición de T3 reversa es útil en diferenciar enfermedad no tiroidea (T3 reversa alta) de hipotiroidismo secundario (TSH baja) la cual se debe asociar con T3 reversa baja.

Tratamiento hormonal en Enfermedad no tiroidea: El dar tratamiento es controversial ya que los cambios en el metabolismo tiroideo reflejan un mecanismo de protección o un proceso de mala adaptación durante la enfermedad. (5).

La desnutrición induce el descenso de T3 y esto refleja un proceso de adaptación. El tratamiento con dosis altas de dopamina y corticoesteroides disminuye la concentración de TSH. Las alteraciones de la enzima deiodinasa ocurre en tejido de humanos que fallecieron por enfermedad crítica. El transporte de hormonas tiroideas hacia los tejidos de los pacientes críticos también se reduce.

La presencia de síndrome eutiroideo enfermo en pacientes críticos se asocia con incremento de la mortalidad. Los niveles bajos de T4 o T3 es un indicador de mal pronóstico. (6).

Pocos estudios han revisado el uso de hormonas tiroideas en pacientes en estado crítico. Los pacientes tenían niveles séricos T4 < 5 ug/dL sin evidencia de disfunción tiroidea intrínseca y se les dió T4 o placebo IV diario. No hubo diferencia en la mortalidad.

3. JUSTIFICACIÓN

La evaluación de la función tiroidea en pacientes con enfermedad no tiroidea es difícil, especialmente en los pacientes hospitalizados en terapia intensiva; muchos de los cuales tienen concentraciones séricas bajas de T4 tiroxina, T3 triyodotironina, TSH, índice de tiroxina libre y captación de tiroxina también puede estar baja. Se pensaba previamente que estos pacientes eran eutiroideos y se utilizó el término síndrome eutiroideo enfermo. Sin embargo, existe evidencia de que estos pacientes pudieran cursar con hipotiroidismo central transitorio.

A pesar de estas anomalías, en la literatura se refiere que el tratamiento de éstos con suplementación hormonal tiroidea es controversial, tiene poco beneficio y puede ser dañino. Es posible que los cambios en la función tiroidea durante la enfermedad crítica sea protectora y prevenga el catabolismo tisular excesivo. (9)

Existen 2 principios generales: La función tiroidea no puede evaluarse en pacientes críticos a menos que exista alta sospecha de disfunción tiroidea.

Cuando se sospecha de disfunción tiroidea en pacientes críticos, la medición de TSH sola es inadecuada para la evaluación de la función tiroidea.

Niveles bajos de T3. La mayoría de los pacientes hospitalizados tienen concentraciones séricas de T3 baja. El 80% de T3 circulante es producido por la 5' deiodinación periférica de T4 a T3, una reacción catalizada por la 5' monodeiodinasa en hígado y riñón. La 5' monodeiodinación disminuye cuando la ingesta calórica es baja y en enfermedad no tiroidea. Se han realizado biopsias

hepáticas y de músculo esquelético en pacientes de terapia intensiva a minutos de haber muerto y se demostró reducción de la 5' monodeiodinasa la cual convierte T4 a rT3. Los pacientes con enfermedad fatal tienen bajas concentraciones de T3 y T4. (10)

Muchos mecanismos contribuyen a la inhibición de la 5' monodeiodinación lo que conduce a niveles bajos de T3:

- 1.- Concentraciones de cortisol sérico endógeno alto y terapia glucocorticoide exógena.
- 2.- Inhibidores de la actividad de la deiodinasa, tal como los ácidos grasos libres.
- 3.- Tratamiento con drogas que inhiben la actividad de la 5' monodeiodinasa amiodarona y altas dosis de propranolol.
- 4.- Citoquinas (tal como factor de necrosis tumoral, interferón alfa, NF-KB, e interleucina).

La disminución de la actividad de la 5' monodeiodinasa no es reconocida generalmente, debido a que pocas veces se solicita T3. Sin embargo es útil medir T3 cuando TSH está baja para realizar el diagnóstico diferencial de hipertiroidismo Vs enfermedad no tiroidea. T3 debe ser alta en hipertiroidismo pero baja en enfermedad no tiroidea. (7).

T3 reversa. Es el producto de la monodeiodinación de T4. El aclaramiento de T3 reversa a diyodotironina T2 se reduce en la enfermedad no tiroidea debido a la inhibición de la actividad de la 5' monodeiodinasa. Como resultado las

concentraciones de rT3 son altas en pacientes con enfermedad no tiroidea, excepto en pacientes con enfermedad renal y SIDA.

Debemos medir rT3 en pacientes hospitalizados para distinguir entre enfermedad no tiroidea e hipotiroidismo central, donde los valores son bajos debido a la baja producción de sustrato T4 para rT3. Los pacientes con hipotiroidismo leve, tienen concentraciones de rT3 normal o ligeramente altas, lo que limita su uso.

T4 baja. De 15 a 20% de los pacientes hospitalizados y cerca del 50% de los pacientes de terapia intensiva tienen bajas concentraciones de T4. Esto es debido a la disminución de las proteínas que ligan hormonas tiroideas T4 libre. La disminución de las proteínas no altera a T4 libre, sin embargo con niveles más bajos de proteínas la concentración sérica de T4 es baja. En pacientes con enfermedad crítica, se reduce T4 total y T4 libre.

Hipotiroidismo central transitorio. Los pacientes con enfermedad no tiroidea cursan con hipotiroidismo central transitorio.

Un estudio en pacientes críticos en recuperación con enfermedad no tiroidea demostró que el incremento de la concentración de TSH precedió a la normalización de T4.

TSH sérica. Debe utilizarse para evaluar la función tiroidea en pacientes críticos. Sus resultados se interpretan de la siguiente forma:

Detectable pero bajo. Más de 0.05 mU/L y menos de 0.3 mU/L.

Indetectable. Aproximadamente el 75% de los pacientes con nivel sérico de TSH < 0.01 mU/L tienen hipertiroidismo. (9)

Alto. Algunos pacientes hospitalizados tienen concentraciones altas de TSH > 20 mU/L durante la recuperación de la enfermedad no tiroidea. Los pacientes con concentraciones por arriba de 20 mU/L usualmente tienen hipotiroidismo permanente.

Efectos de drogas. Los pacientes hospitalizados frecuentemente reciben medicamentos que tienen importantes efectos en la función tiroidea tales como dopamina, dobutamina, glucocorticoides, furosemide, antiinflamatorios no esteroideos, heparina, anticonvulsivantes, metformina. (8).

El reemplazo de hormonas tiroideas no ha mostrado ser efectivo en pacientes en estado crítico. El reemplazo hormonal durante ayuno se asocia con disminución de las concentraciones de T3 lo que resulta en catabolismo alto. El reemplazo de hormonas tiroideas no parece ser beneficioso en pacientes en estado crítico con niveles séricos bajos de T3 y T4. (10).

4. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

4.1 PREGUNTAS

General:

¿Cuál trastorno en pruebas de función tiroidea es el más frecuente en pacientes sépticos?

Específicas:

¿Cuál es la prevalencia global de síndrome de eutiroides enfermo?

¿Cuáles son las fases de síndrome de eutiroides enfermo y cuál es la más frecuente en pacientes en estado crítico?

¿En pacientes con sepsis y síndrome de eutiroides enfermo cuáles son las fallas orgánicas que más presenta?

¿En cuáles de las fases de eutiroides enfermo presenta en mayor proporción la falla renal?

¿Existe asociación de síndrome de eutiroideo enfermo con requerimientos mayores de vasopresores?

¿Existe asociación directa de síndrome de eutiroideo enfermo con mortalidad?

¿La presencia de síndrome de eutiroideo enfermo se asocia a menor sobrevida?

¿Existe relación de eutiroideo enfermo con reactantes de fase aguda?

¿El score SOFA es un predictor de Síndrome de Eutiroideo enfermo?

4.2 OBJETIVOS

Objetivo primario:

Analizar los trastornos en las pruebas de función tiroidea en pacientes con sepsis y choque séptico en el Departamento de Medicina Crítica “Dr Mario Shapiro” Centro Médico ABC.

Objetivos secundarios:

Prevalencia de Síndrome eutiroideo enfermo en los pacientes con sepsis y choque séptico hospitalizados en el Departamento de Medicina Crítica “Dr Mario Shapiro”.

Correlacionar con la presencia de fallas orgánicas específicas, puntajes de gravedad y desenlaces clínicos.

4.3 HIPÓTESIS

Hipótesis Central: Los pacientes con sepsis y choque séptico presentan alteraciones en las pruebas de función tiroidea.

Hipótesis Nula: Los pacientes con sepsis y choque séptico no presentan trastornos en las pruebas de función tiroidea.

Hipótesis Alterna: Los pacientes con sepsis y choque séptico presentan trastornos en las pruebas de función tiroidea.

5. MATERIALES Y MÉTODO

Método:

Estudio retrospectivo observacional.

Universo de estudio:

Pacientes con diagnóstico de sepsis y choque séptico hospitalizados en el Departamento de Medicina Crítica “Dr Mario Shapiro” Centro Médico ABC, campus Observatorio y Santa Fé del 1 de Marzo del 2014 al 29 de Febrero del 2016, se analizarán las pruebas de función tiroidea.

Lugar del estudio:

Departamento de Medicina Crítica “Dr Mario Shapiro” Centro Médico ABC, campus Observatorio y Santa Fé.

Criterios de Inclusión.

- Pacientes mayores de 18 años.
- Pacientes ingresados al Departamento de Medicina Crítica “Dr. Mario Shapiro” Campus Observatorio y Santa Fé con diagnóstico de sepsis y choque séptico.

- Pacientes que durante su estancia hospitalaria se les solicitó perfil tiroideo.

Criterios de Exclusión.

- Edad menor de 18 años.
- Historia previa de patología tiroidea.
- Embarazo.

Variables:

Se recolectaron las siguientes variables: Datos demográficos, antecedentes cardiovasculares, diabetes, y enfermedades tiroideas, uso de ventilación mecánica invasiva o no invasiva, días de estancia intrahospitalaria y en UCI, escalas de severidad de la enfermedad (SOFA), reactantes de fase aguda proteína C reactiva, procalcitonina mortalidad.

Análisis estadístico:

Estadística descriptiva con medidas de frecuencia, de tendencia central y dispersión. Las pruebas de hipótesis para evaluar variables lineales fueron la prueba de T de Student o prueba de U de Mann Whitney para muestras independientes. Las variables categóricas serán analizadas con prueba de Chi cuadrada o prueba exacta de Fisher. El análisis bivariado incluye. Se realizarán

análisis de sobrevida con modelos de regresión de Cox y se representarán de forma gráfica con curvas de Kaplan – Meier para mortalidad. Las medidas de fuerza de asociación se expresarán como Razones de riesgo e intervalos de confianza del 95%. El error alfa ajustado menor de 5% a dos colas será considerado significativo. La paquetería estadística STATA SE versión 11.1.

6. RECURSOS

Humanos:

Médicos residentes del Departamento de Medicina Crítica “Dr Mario Shapiro” del Centro Médico ABC.

Materiales:

Expediente electrónico Timsa y OnBase.

Uso de equipo de cómputo.

Software de SPSS y hoja de datos de Excel.

7. ÉTICA DEL ESTUDIO

Los datos obtenidos son confidenciales y su uso será estrictamente para los fines y propósitos de este estudio. No se realizan intervenciones en los pacientes. No hay fines de lucro ni conflictos de interés.

El estudio fué aprobado por el comité local de investigación, con número de registro TABC-17-40.

8. RESULTADOS

Características generales y sociodemográficas.

Se incluyeron un total de 90 pacientes, 51.1% sexo femenino, con edad de 71 +/- 14.15 años, IMC al ingreso a UCI de 24.18 +/- 4.4 Kg/m². Antecedentes de diabetes mellitus en el 26.7%, enfermedades tiroideas en 35.6%, enfermedades cardiovasculares en 66.7%.

La prevalencia global de síndrome de eutiroides enfermo de 61.1%. La fase 1 con mayor frecuencia en el 33% y fases 2 y 3 en el 14.4 y 13.3%, respectivamente.

En orden de frecuencia se encontró falla hemodinámica en el 78.9%, respiratoria 72.2%, renal 67.8%, hematológica 46.7% y hepática en el 14.4%. (Gráfica 1). El 60% tuvo al menos 3 o más fallas. Uso de terapia sustitutiva renal en cualquier modalidad en el 25.6%.

Curso clínico y Desenlaces.

Los pacientes con eutiroides enfermo presentaron en mayor proporción falla hemodinámica, renal y hematológica (tabla 1) sin alcanzar significancia estadística. En la fases combinadas 2 y 3 si se observó mayor proporción de falla renal 88 vs 63.3%, **RR = 1.8 (IC 95% 1.1 – 2.6, p =0.037)**. Requerimiento de altas

dosis de vasopresores (norepinefrina > 0.1mcg/kg/min) **RR = 2.3 (IC 95% 1.063 – 5.18, p=0.024).**

Los días de estancia intrahospitalaria con una mediana de 12 (RIQ 7-20) y una mortalidad global de 40%, con necesidad de ventilación mecánica invasiva y no invasiva en el 48.9 y 17.8%, respectivamente. El tiempo total de exposición (TTE) de 1335 días.

PCT igual o mayor a 6 en un 65.5 vs 40%, **RR = 1.87 (IC 95% 1.1 – 3.1, p=0.18)** (Gráfica 2). Mayor puntaje de SOFA con mediana de 12 (RIQ 8-4) vs 9 (7-13) puntos, p= 0.09. (Gráfica 3).

La presencia de síndrome de eutiroides enfermo se asoció con menor sobrevida con una mediana en días de 28 (RIQ 19 -39) vs 26 (RIQ 13 - 36), p=0.7. (Gráfica 4).

Además con peores desenlaces durante la estancia intrahospitalaria evaluado por un índice compuesto que incluye mortalidad, necesidad de VMI, SOFA > 9 con un **RR = 1.713 (IC 95% 1.036 – 2.83, P=0.05).**

El análisis de curva ROC detectó el mejor punto de corte de SOFA en => 11 con sensibilidad 60.0, especificidad 62 LR + 1.6, LR - 0.63, AUC = 0.6. **RR = 1.7 (IC 95% 1.024 – 3.05, p = 0.034).** (Gráfica 5).

9. DISCUSION

La enfermedad crítica se asocia frecuentemente con alteraciones en la concentración de hormonas tiroideas en pacientes sin enfermedad tiroidea previa y generalmente se asocia con alteraciones en otros ejes endócrinos. Los cambios en el metabolismo tiroideo reflejan un mecanismo de protección o un proceso de mala adaptación durante la enfermedad.

En este estudio se analizaron las características clínicas de pacientes con sepsis y choque séptico y las alteraciones en las pruebas de función tiroidea en un período de 2 años. Entre los trastornos más frecuentes está el síndrome de eutiroides enfermos el cual tiene prevalencia de 60% que concuerda con la literatura internacional.

La fase 1 de eutiroides enfermos se encuentra con mayor frecuencia en un 33%, y las fases 2 y 3 en 14 y 13% respectivamente. Los pacientes con síndrome de eutiroides enfermos presentaron falla multi orgánica, el 60% tuvo al menos 3 o más fallas. Sin embargo se observó en mayor proporción falla hemodinámica, renal y hematológica, y en las fases combinadas 2 y 3 mayor proporción de falla renal. Además éstos pacientes requirieron altas dosis de Norepinefrina.

El síndrome de eutiroides enfermos se asoció con menor sobrevida. La elevación de reactantes de fase aguda como procalcitonina es mayor en pacientes

con eutiroideo enfermo. Presentaron peores desenlaces durante la estancia intrahospitalaria el cual fue evaluado por un índice compuesto que incluye mortalidad, necesidad de VMI, SOFA \geq 9.

Al realizar el análisis de curva ROC se detectó el mejor punto de corte de SOFA \geq 11 puntos con área bajo la curva de 0.6.

10. CONCLUSIÓN

La presencia de síndrome eutiroideo enfermo se asocia a peor estado clínico caracterizado por mayores puntajes de SOFA, mayor compromiso multi orgánico a nivel hemodinámico hematológico, renal, en éste último particularmente se asocia en los grados 2 y 3.

Además cursan con elevación de marcadores de inflamación, dosis altas de vasopresores, peores desenlaces compuestos que incluyen mayor requerimiento de soporte ventilatorio, mayor mortalidad y SOFA > 9.

El mejor punto de corte para discriminar pacientes con síndrome eutiroideo enfermo fue de 11 puntos.

11. ANEXOS

Gráfica 1. Falla orgánica y estados tiroideos.

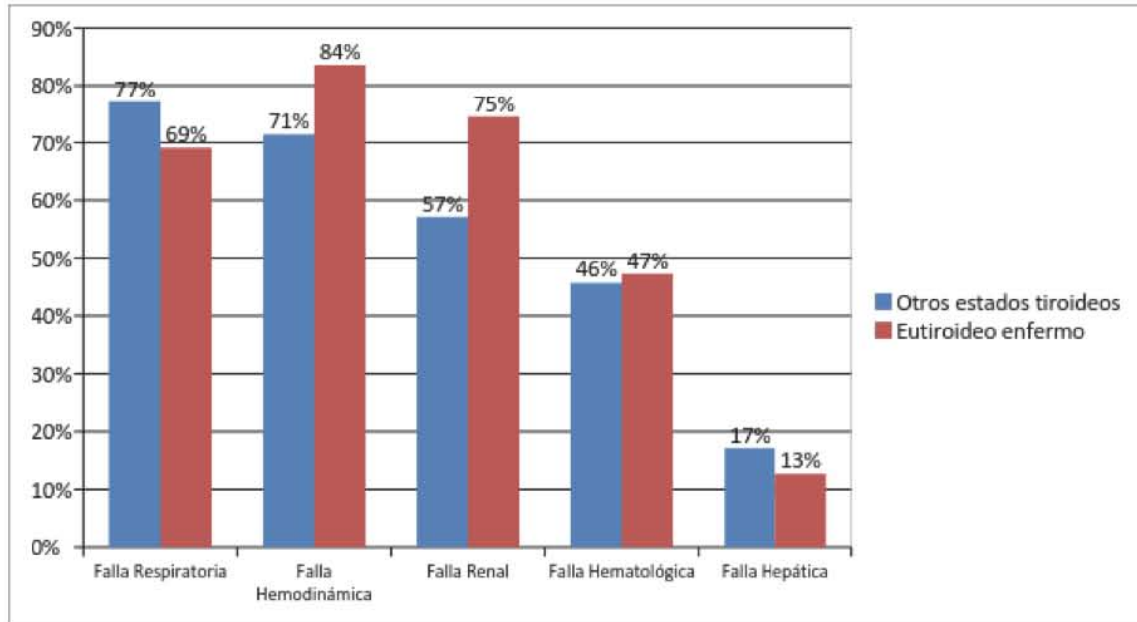
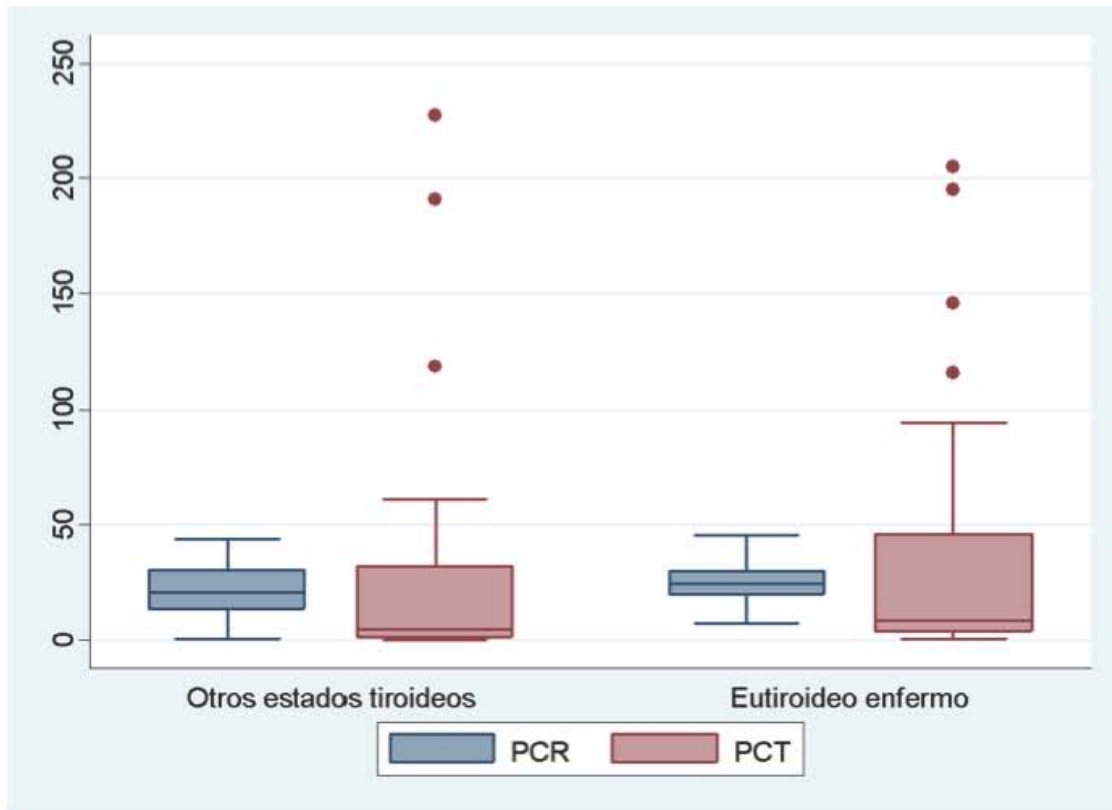


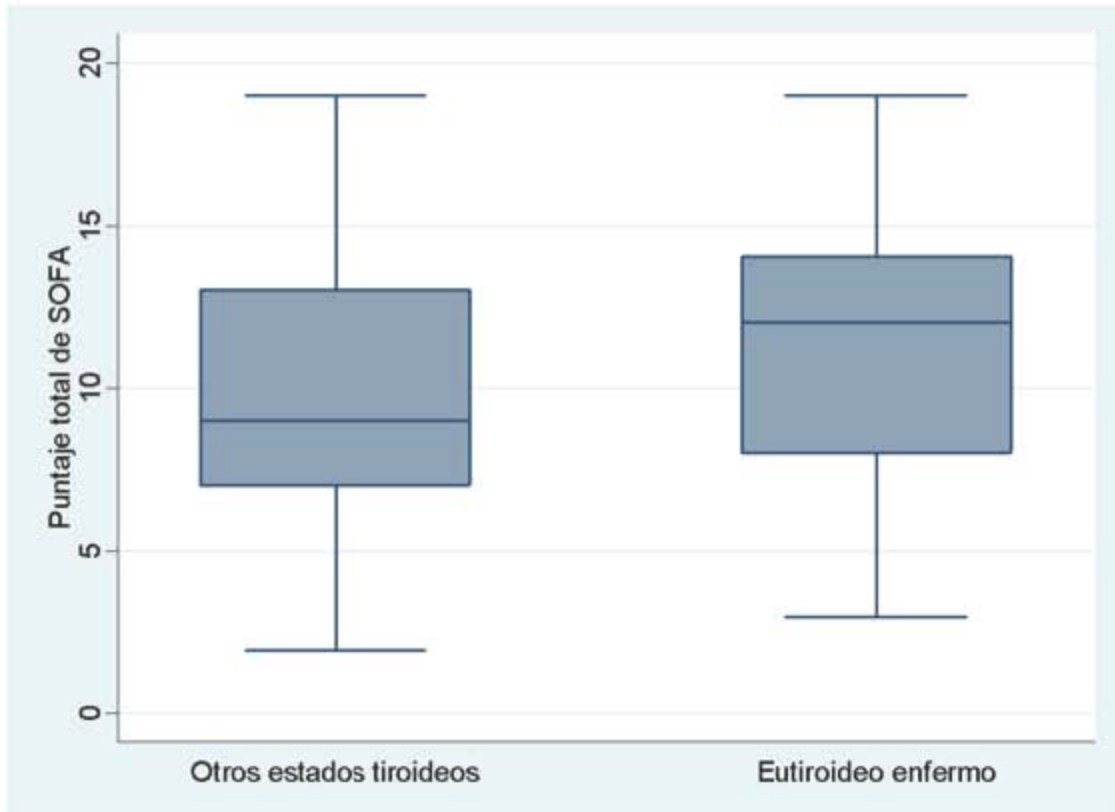
Tabla 1. Proporción de falla por sistemas y estado tiroideo

	Otros estados tiroideos		Eutiroides enfermo		P
	n	%	n	%	
Falla Respiratoria	27	77.10	38	69.10	0.4
Falla Hemodinámica	25	71.40	46	83.60	0.16
Falla Renal	20	57.10	41	74.50	0.08
Falla Hematológica	16	45.70	26	47.30	0.8
Falla Hepática	6	17.10	7	12.70	0.5

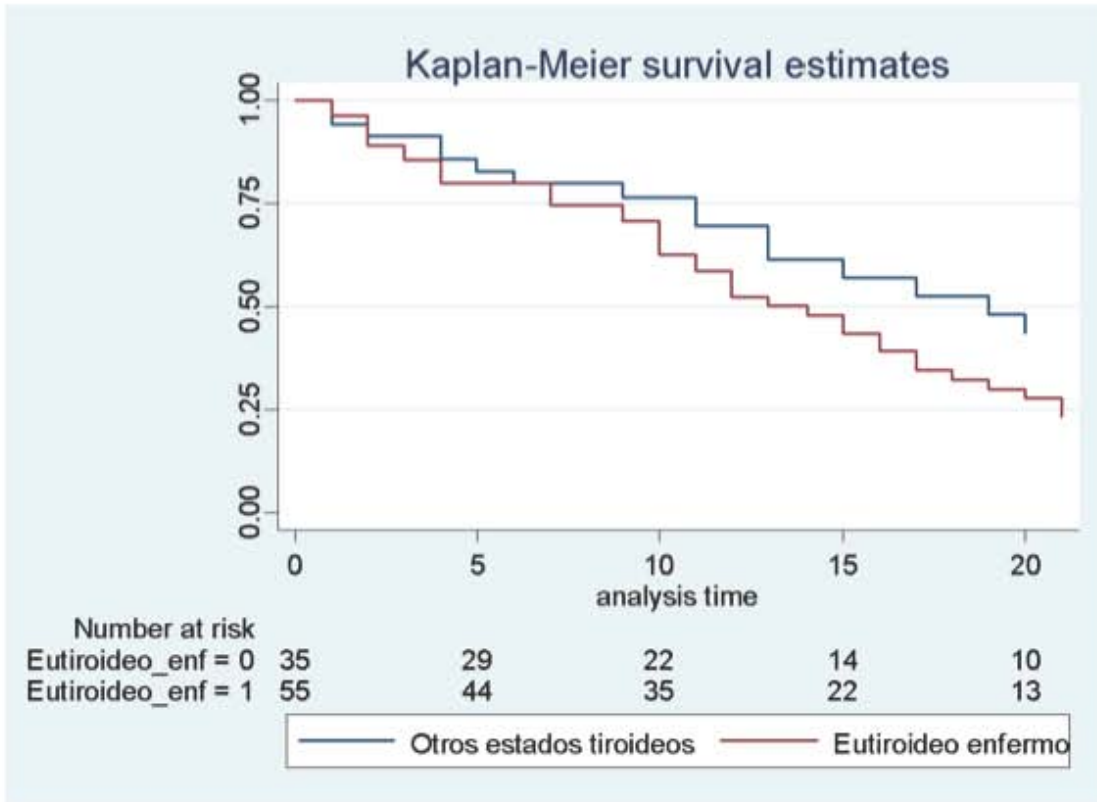
Gráfica 2. Marcadores de inflamación y estado tiroideo.



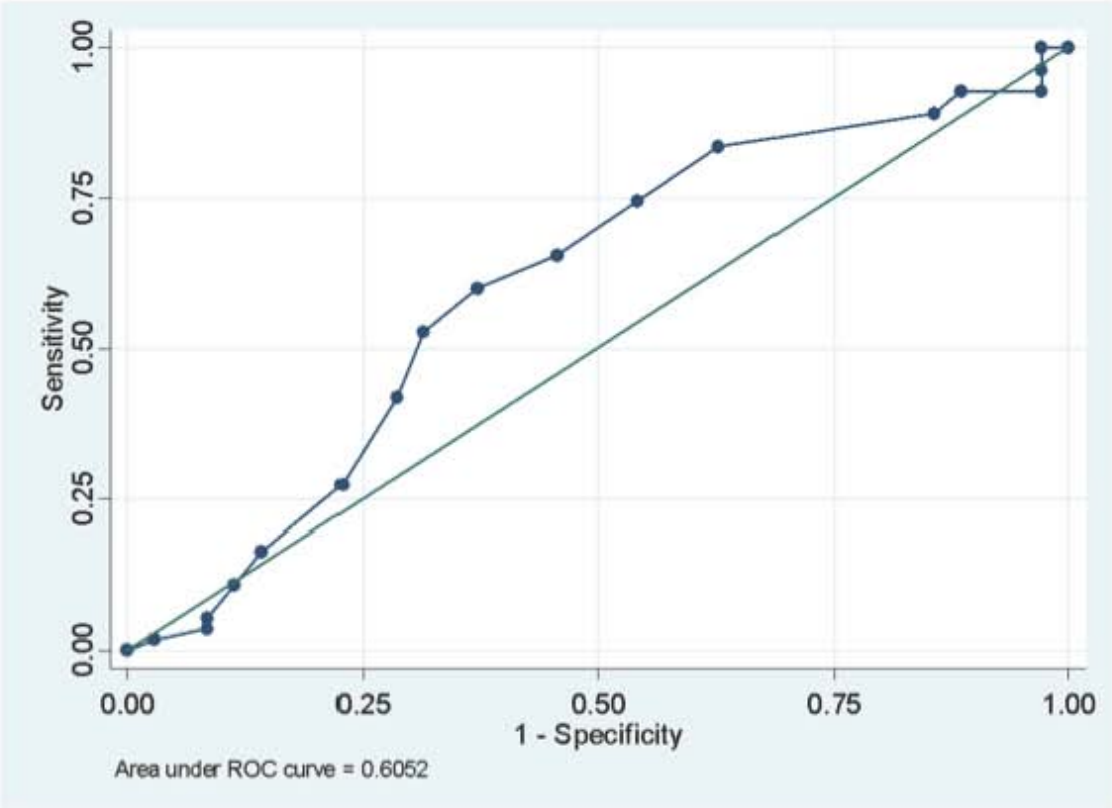
Gráfica 3. Puntaje de SOFA y estado tiroideo.



Gráfica 4. Estimación de la sobrevida de acuerdo a estado tiroideo.



Gráfica 5. SOFA como puntaje predictivo para eutiroides enfermo



12. BIBLIOGRAFIA

1.- Singer M et al. The Third International Consensus Definitions for Sepsis and Septic Shock (Sepsis-3). JAMA. 2016; 315(8):801-810.

2.- Shankar-Hari M et al. Developing a New Definition and Assessing New Clinical Criteria for Septic Shock (Sepsis-3). JAMA. 2016; 315(8): 775-787.

3.- Seymour C et al. Assessment of Clinical Criteria for Sepsis For the Third International Consensus Definitions for Sepsis and Septic Shock (Sepsis-3). JAMA. 2016; 315(8):762-774.

4.- Angus D et al. Severe Sepsis and Septic Shock. N Engl J Med 2013; 369: 840-51.

5.- Dellinger, R. Surviving Sepsis Campaign. International Guidelines for Management of Severe Sepsis and Septic Shock 2012. Critical Care Medicine. February 2013. Vol 41. Number 42.

6.- Levy MM et al. 2001 SCCM/ESICM/ACCP/ATS/SIS International Sepsis Definitions Conference. Crit care Med 2003; 31: 1250-1256.

7.- Drechsler C. Thyroid function, cardiovascular events, and mortality in diabetic hemodialysis patients. Am J Kidney Dis 2014 Jun; 63 (6):988-96.

8.- Ozcan Ks. Sick euthyroid syndrome is associated with poor prognosis in patients with ST segment elevation myocardial infarction undergoing primary percutaneous intervention. Cardiol J 2014;21(3):238-44.

9.- Plikat K. Frequency and outcome of patients with nonthyroidal illness syndrome in a medical intensive care unit. Metabolism 2007 Feb; 56(2):239-44.

10.- Faiza A Qari. Thyroid function status and its impact on clinical outcome in patients admitted to critical care. Pak J Med Sci 2015 Jul-Aug;31(4);915-919.