

Prevalencia y significación pronóstica del síndrome del enfermo eutiroideo en patología crítica

V. Miguel Bayarri*, S. Borrás Palle*, B. Murcia Llácer*, S. Sancho Chinesta*, A. Málaga López*, E. Solá Izquierdo***, B. Pérez Bermúdez** y A. Hernández Mijares***

Servicios de *Cuidados Intensivos, **Medicina Preventiva y ***Endocrinología.
Hospital Universitario Dr. Peset. Valencia.

Hemos estudiado la prevalencia y significación pronóstica del síndrome del enfermo eutiroideo (SEE) en 91 pacientes ingresados en la Unidad de Cuidados Intensivos (UCI) mediante la determinación de hormonas tiroideas libres (FT3 y FT4), T3 inversa (rT3) y hormona tiroestimulante (TSH). La prevalencia del SEE es menor de la esperada, siendo la del SEE tipo I mayor que la del tipo II. La cardiopatía isquémica aguda presenta menor prevalencia de SEE que el resto de patologías estudiadas. Los pacientes críticos que desarrollan el tipo II presentan mayor mortalidad.

PALABRAS CLAVE: síndrome del enfermo eutiroideo, UCI, cardiopatía isquémica aguda, patología aguda no coronaria, postquirúrgicos.

Prevalence and prognostic meaning of euthyroid sick syndrome in critical diseases

The prevalence and prognosis of the sick euthyroid syndrome (SES) was studied in 91 patients admitted to the ICU by determining free thyroid hormones (FT3 and FT4), T3 reverse (rT3) and thyrotropin (TSH). The prevalence of SES was lower than expected, type I being higher than type II. The acute coronary syndrome had a lower prevalence of SES than other clinical conditions. Patients who developed type II SES had a higher mortality rate.

KEY WORDS: Sick euthyroid syndrome, ICU, acute coronary syndrome, acute non-coronary diseases, postsurgery.

(Rev Clin Esp 2001; 201:572-574)

Introducción

Las anomalías de las pruebas de función tiroidea que se observan en el paciente crítico sin patología endocrinológica previa deben englobarse en el contexto de las reacciones que coordinan la respuesta del huésped ante cualquier agresión externa. Dichas anomalías varían desde ligeras desviaciones de la normalidad, hasta importantes alteraciones en los niveles plasmáticos de las hormonas tiroideas, que se han denominado síndrome del enfermo eutiroideo (SEE)^{1,2}.

Se han descrito alteraciones de la función tiroidea a tres niveles: a) nivel periférico, con disminución de la conversión de T4 a T3 y aumento de la rT3 o T3 inversa; b) nivel glandular, con alteración en la síntesis de T4, y c) nivel hipotálamo-hipofisario, con alteración de la producción de TSH. Sobre la base de estas alteraciones se han descrito clínicamente tres variedades de SEE. El tipo I cursa con T3 baja, rT3 elevada y T4 dentro de los límites normales, y es la anomalía más frecuente, observándose en el 70% de los pacientes críticos³. El tipo II cursa con T3 y T4 bajas

y rT3 elevada, estando la TSH baja. Aparece en el 15%-20% de los pacientes críticos. Se correlaciona estrechamente con la mortalidad, apareciendo en enfermos clínicamente muy graves⁴. El tipo III cursa con T4 y rT3 elevadas, estando la T3 dentro de la normalidad. Es una anomalía poco frecuente en el paciente crítico, observándose con más frecuencia en pacientes psiquiátricos⁵.

Se discute en la actualidad si el SEE constituye una respuesta favorable al estrés o si por el contrario constituye una claudicación de los mecanismos de adaptación al mismo. En este trabajo nos planteamos analizar la prevalencia del SEE en diferentes patologías en pacientes ingresados en nuestra Unidad de Cuidados Intensivos (UCI) y comprobar su significación pronóstica en función del tipo de SEE.

Material y métodos

Se incluyeron 91 pacientes críticos (56 hombres y 35 mujeres) de edad media $58,31 \pm 14,22$ años ingresados en nuestra UCI desde octubre de 1997 hasta abril de 1999. Se excluyeron los pacientes con edad superior a los 75 años, pacientes con patología endocrinológica o metabólica previa, pacientes en tratamiento con medicación que pudiese interferir con la función tiroidea (amiodarona, propranolol, glucocorticoides y medicación anticonvulsivante tipo difenilhidantoína), pacientes con insuficiencia renal crónica⁶ y pacientes infectados por el virus de la inmunode-

Correspondencia: A. Hernández Mijares.

Servicio de Endocrinología.

Hospital Universitario Dr. Peset.

Avda. Gaspar Aguilar, 90.

46017 Valencia.

Correo electrónico: hernandez_antmij@gva.es

Aceptado para su publicación el 19 de abril de 2001.

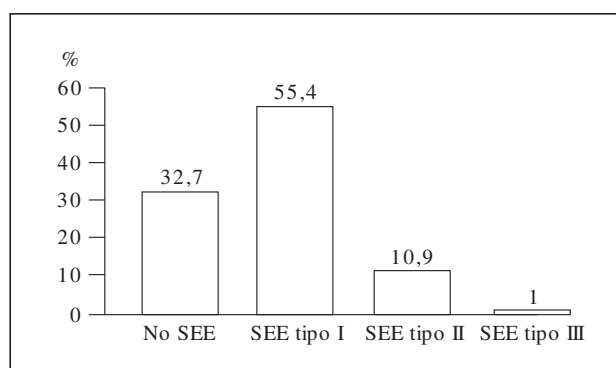


Fig. 1. Prevalencia del síndrome del enfermo eutiroideo (SEE) al tercer día.

ficiencia humana (VIH)^{7,8}. Los pacientes fueron divididos en 3 grupos según la patología que motivó su ingreso: a) cardiopatía isquémica aguda (infarto agudo de miocardio [IAM]) con 28 casos; b) pacientes con patología médica aguda no coronaria (PM) con 32 casos, y c) postoperados (PQ) con 31 casos.

Se analizó la función tiroidea mediante la determinación de la fracción libre de T3 (FT3) y T4 (FT4) (valores normales: 2,3-4,2 µg/ml y 0,9-1,8 ng/dl, respectivamente) y TSH (valores normales: 0,35-5,50 µU/ml) por método de inmunoluminiscencia en un analizador ACS-180 de Chiron. Además se determinó la rT3 (valores normales: 0,10-0,50 ng/ml) por radioinmunoensayo, usando 125-I Reverse T3 (radim).

Definimos como SEE tipo I: FT3 < 2,3 µg/ml y rT3 > 0,50 ng/ml con T4 normal; SEE tipo II: FT3 < 2,3 µg/ml, FT4 < 0,9 ng/dl, rT3 > 0,50 ng/ml y TSH < 0,35 µU/ml, y SEE tipo III: FT4 > 1,8 ng/dl y rT3 > 0,50 ng/ml.

Análisis estadístico efectuado con programa informático SPSS. Se realizó estadística descriptiva (media y desviación estándar) de las hormonas tiroideas (FT3, FT4 rT3) y de TSH. Nivel de significación estadística $p < 0,05$. Se objetivó la prevalencia del SEE tipo I, II y III al tercer día de estancia (cuando se observan mayores alteraciones de la función ti-

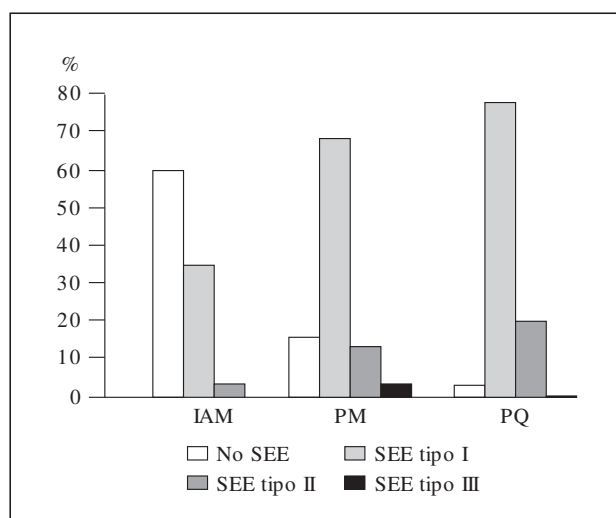


Fig. 2. Prevalencia del síndrome del enfermo eutiroideo (SEE) al tercer día del ingreso en las diferentes patologías estudiadas. IAM: infarto agudo de miocardio; PM: patología médica no coronaria; PQ: postoperados.

TABLA 1
Relación del síndrome del enfermo eutiroideo con el éxito

	Éxito	Vivos	p
SEE tipo I	38,5%	61,5%	0,18
SEE tipo II	87,9%	12,1%	0,004

SEE: síndrome del enfermo eutiroideo.

roidea según nuestra experiencia). También se analizó la prevalencia del SEE por grupos de patologías. Se valoró mediante la prueba de Chi cuadrado la relación entre el SEE tipo I y II con la mortalidad (el tipo III es de aparición excepcional y no suele asociarse a mortalidad), así como entre los grupos PM y PQ (no se incluyó el grupo IAM debido a que no suele presentar alteraciones de la función tiroidea).

Resultados

La prevalencia al tercer día del SEE fue de 56 casos (55,4%) para el tipo I, 11 casos (10,9%) para el tipo II y 1 caso (1%) para el tipo III, no observándose SEE en 33 casos (32,7%) (fig. 1).

Por patologías (fig. 2), en el grupo de IAM se observó SEE en 11 casos (39,3%), de los cuales 10 fueron de tipo I (35,7%) y solamente 1 correspondió al tipo II (3,6%), no apreciándose SEE en 17 casos (60,7%). En el grupo PM se observó SEE tipo I en 22 casos (68,8%), tipo II en 4 casos (12,5%) y tipo III en 1 caso (3,1%), no apreciándose SEE en 5 casos (15,6%). En el grupo PQ se observó SEE tipo I en 24 casos (77,4%) y tipo II en 6 casos (19,4%), no observándose SEE en tan sólo 1 caso (3,2%). El aumento de mortalidad en el SEE tipo II fue estadísticamente significativo ($p = 0,004$) al compararse con el tipo I (tabla 1). Respecto a los pacientes con PM y PQ, no se detectaron diferencias significativas entre la prevalencia de los tipos I y II del SEE (tabla 2).

Discusión

Las anomalías de la función tiroidea en pacientes con patología sistémica no endocrinológica son conocidas desde hace algún tiempo^{9,10}. Su estudio e incidencia en patología crítica, así como su valor predictivo de mortalidad se ha empezado a considerar en los últimos años¹¹.

La muestra de pacientes analizada es, por su variedad de patologías, bastante representativa del pa-

TABLA 2
Relación del síndrome del enfermo eutiroideo entre los grupos PM y PQ

	SEE tipo I	SEE tipo II	p
PM	68,8%	12,5%	0,57
PQ	77,4%	19,4%	0,50

SEE: síndrome del enfermo eutiroideo; PM: patología médica aguda; PQ: postoperados.

ciente crítico, de ahí que la incidencia de los resultados del SEE obtenidos durante el período de tiempo que duró el estudio pueda considerarse equiparable a la prevalencia del SEE en patología crítica. La edad máxima de los pacientes se ha establecido en 75 años en razón de la disfunción tiroidea comprobada en los pacientes ancianos^{12,13}.

La razón de la determinación hormonal de la fracción libre de T3 y T4 en lugar de su concentración total está basada en la evidencia de que la respuesta funcional del organismo a las hormonas tiroideas se correlaciona mejor con las concentraciones de hormona sérica libre que con su concentración total en plasma¹⁴.

El origen del SEE es en gran medida desconocido, aunque se han postulado como mecanismos la inhibición de la 5'-monodesyodación periférica de la T4 o la influencia sobre la producción de TSH de la somatostatina o citocinas (factor de necrosis tumoral alfa [TNF α], interleucina 1 [IL-1] e interleucina 6 [IL-6])¹⁵. También debido a la acción de la dopamina (inotropeo frecuentemente usado en pacientes críticos) sobre el eje hipotálamo-hipofisario se produce disminución de la producción de TSH^{16,17}.

Hemos valorado el SEE de acuerdo a los criterios actualmente utilizados, basándose en la determinación de hormonas tiroideas libres (FT3 y FT4), rT3 y TSH. La prevalencia encontrada (55% para el tipo I y 11% para el tipo II) es menor de la esperada, ya que diversos autores refieren una prevalencia media alrededor del 70% para el tipo I y entre 15%-20% para el tipo II, siendo el tipo III un hallazgo excepcional en el paciente crítico, posiblemente esto sea debido a su mecanismo de aparición (exceso de globulina transformadora de tiroxina [TBG], anomalías hereditarias de unión a proteínas, resistencia periférica a las hormonas tiroideas)^{18,19}.

Pensamos que estas diferencias son debidas a que hemos sido muy estrictos en la selección de los pacientes que cumplían dichos criterios, ya que la mayoría de autores engloban dentro del SEE a aquellos enfermos que presentan T3, T4 o ambas en los límites inferiores de la normalidad, sin tener en cuenta la TSH, o a pacientes con TSH normal. Sin embargo, al analizar la prevalencia por patologías vemos que en los grupos PM y PQ las cifras ya se aproximan más a las referidas en la literatura, sobre todo en postquirúrgicos, aunque al comparar ambos grupos su prevalencia no fue estadísticamente significativa. Probablemente esto esté relacionado con la capacidad de desarrollar síndrome de respuesta inflamatoria sistémica (SIRS) por igual y por tanto mayor predisposición en ambos grupos a desarrollar trastornos de la función tiroidea según hemos observado anteriormente²⁰.

La cardiopatía isquémica aguda (grupo IAM) es la patología que menor prevalencia de SEE presenta debido a que provoca menos alteraciones de la función tiroidea que otras patologías, datos descritos por otros autores²¹ y confirmados por nuestro grupo²².

En la comparación del SEE tipo I y II con la mortalidad observamos que los pacientes que desarrollan el

tipo II presentan mayor mortalidad. Probablemente esto sea debido a que el SEE tipo I represente un mecanismo de adaptación del organismo ante la injuria, daño o estrés, mientras que el tipo II representa el fracaso de los mecanismos de adaptación y la claudicación del organismo ante la situación de estrés después de haberse puesto en marcha todos los mecanismos de defensa.

Como conclusiones a nuestro trabajo podemos admitir que el SEE tipo I presenta mayor prevalencia que el tipo II en pacientes críticos, siendo la presencia del tipo III excepcional. La cardiopatía isquémica aguda presenta menor prevalencia de SEE, teniendo el resto de patologías del grupo similar prevalencia. Finalmente observamos la mayor mortalidad en los pacientes que desarrollan SEE tipo II.

BIBLIOGRAFÍA

1. Zaloga GP, Smallridge RC. Thyroidal alterations in acute illness. *Seminars in Respiratory Medicine* 1985; 1:95-107.
2. Chopra IJ. Euthyroid sick syndrome: is it a misnomer? *J Clin Endocrinol Metab* 1997; 82:329-333.
3. Boles JM, Garre M. Thyroid function in non thyroidal illness: the euthyroid sick syndrome. En: Vincent JL, ed. *Update in Intensive Care and Emergency Medicine*. Berlin: Springer-Verlag, 1986; 329-344.
4. Rolih CA, Ober KP. The endocrine response to critical illness. *Med Clin of North America* 1995; 1:211-224.
5. Spratt DI, Pont A, Miller MB, Ross McDougall I, Bayer MF, McLaughlin WT. Hyperthyroxinemia in patients with acute psychiatric disorders. *Am J Med* 1982; 73:41-48.
6. Kayima JK, Otieno LS, Gitau W, Mway S. Thyroid hormone profiles in patients with chronic renal failure on conservative management and regular haemodialysis. *East Afr Med J* 1992; 69:333-336.
7. Grinspoon SK, Bilezikian JP. HIV disease and the endocrine system. *N Engl J Med* 1992; 19:1.360-1.364.
8. Lo Presti J, Fried JC, Spencer CA, Nicoloff JT. Unique alterations of thyroid hormone indices in the acquired immunodeficiency syndrome (AIDS). *Annals Intern Med* 1989; 110:970-975.
9. Di Napoli M, Reda G, Zannoni G, Russo S, Morace G, Vasselli C. Síndrome del Malato Eutiroides. Incidencia e significado in un reparto de Medicina Interna. *Minerva Med* 1994; 85:161-165.
10. McIver B, Gorman CA. Euthyroid sick syndrome: an overview. *Thyroid* 1997; 7:125-132.
11. Farwell AP. Sick euthyroid syndrome in the Intensive Care Unit. En: Rippe JM, Irwin RS, Alpert JS, Dalen JE, eds. *Intensive Care Medicine* (3.ª ed). Boston: Little Brown and Company, 1996; 1.347-1.353.
12. Sawin CT, Bigos ST, Land S, Bacharach P. Relationship between elevated serum thyrotropin level and thyroid antibodies in elderly patients. *Am J Med* 1985; 79:591-594.
13. Szabo I, Ploenes C, Bernard W, Herrmann J. Screening of geriatric patients for thyroid dysfunction with thyrotropin-releasing-hormone test, sensitive thyrotropin and free thyroxine estimation. *Horm Metab Res* 1990; 22:298-302.
14. Escobar J, Escobar H, Morreale G. Fisiología del tiroides. En: Tresgüeres JAF, ed. *Fisiología Humana*. Madrid: Interamericana McGraw-Hill, 1993; 947-970.
15. Bartalena L, Bogazzi F, Bogrioni S, Grasso L, Martino E. Role of cytokines in the pathogenesis of the euthyroid sick syndrome. *Europ J of Endocrinology* 1998; 138:603-614.
16. Docter R, Krenning EP, De Jong M, Hennemann G. The sick euthyroid syndrome: changes in thyroid hormone serum parameters and hormone metabolism. *Clinical Endocrinology* 1993; 39:499-518.
17. De Groot LJ. Dangerous dogmas in medicine: the nonthyroidal illness syndrome. *J Clin Endocrinol Metab* 1999; 84:151-164.
18. Borst GC, Eil C, Burmann KD. Euthyroid hyperthyroxinemia. *Ann Intern Med* 1983; 98:366-378.
19. López JM, Mosso L. Hipertiroxinemia y eutiroidismo clínico. Presentación de un caso. *Rev Med Chil* 1999; 127:197-201.
20. Miguel V, Garcés R, Cervera M, Vicent C, Hernández A. Trastornos de la función tiroidea en el síndrome de respuesta inflamatoria sistémica. *Med Intensiva* 1999; 23 (suppl 1):91.
21. Schlienger JL, Sapin R, Capgras T, et al. Evaluation of the fonction thyroïdienne après infarctus du myocarde. *Annales d'Endocrinologie (Paris)* 1991; 52:283-288.
22. Miguel V, Zaragoza R, Blasco MA, Murcia B, Pérez B. Evolución de la función tiroidea en la cardiopatía isquémica aguda. *Med Intensiva* 1999; 23 (suppl 1):29.