

**UNIVERSIDAD CATÓLICA DE SANTIAGO DE GUAYAQUIL
SISTEMA DE POSGRADO
ESCUELA DE GRADUADOS EN CIENCIAS DE SALUD**

**TESIS PREVIA A LA OBTENCIÓN DEL TÍTULO DE:
ESPECIALISTA EN MEDICINA INTERNA**

TEMA:

**“SINDROME EUTIROIDEO ENFERMO COMO PREDICTOR
DE MORTALIDAD EN EL PACIENTE CRITICAMENTE
ENFERMO”**

AUTOR:

MD. KATIHUSKA APARICIO DIAZ

DIRECTOR:

Dr. LUIS GONZÁLEZ ZAMBRANO

**GUAYAQUIL - ECUADOR
2014**



UNIVERSIDAD CATÓLICA DE SANTIAGO DE GUAYAQUIL
SISTEMA DE POSGRADOS
ESCUELA DE GRADUADOS EN CIENCIAS DE LA SALUD

Certificamos que el presente trabajo fue realizado en su totalidad por la Dra. Katihuska Aparicio Díaz, como requerimiento parcial para la obtención del Título de Especialista en Medicina Interna.

Guayaquil, a los 4 días del mes de Diciembre del año 2014

DIRECTOR DE LA TESIS

H. Junta de Gerencia de Guayaquil
HOSPITAL LUIS VARRAZA



Dr. Luis González Zambrano
COORDINADOR DEL SERVICIO DE MEDICINA CRÍTICA
REG. MSP 6831 L. VI F. 1935 No. 5611

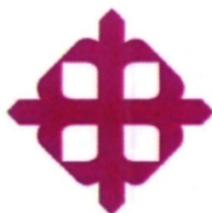
DIRECTOR DEL PROGRAMA

HOSPITAL CIVIL
Dr. Stenio Cevallos Espinar
MEDICINA INTERNA - TERAPIA INTENSIVA
REG. MSP 6831 L. VI F. 1935 No. 1160

SENECYT: 1027 R-0-1068
REG. SANT. No. 7666 INH. 857
Dr. Stenio Cevallos Espinar

REVISOR

Dr. Xavier Landívar Varas



UNIVERSIDAD CATÓLICA DE SANTIAGO DE GUAYAQUIL

SISTEMA DE POSGRADO

ESCUELA DE GRADUADOS EN CIENCIAS DE LA SALUD

DECLARACION DE RESPONSABILIDAD:

YO, KATIHUSKA APARICIO DIAZ

DECLARO QUE:

El Borrador del trabajo de Tesis “SÍNDROME EUTIROIDEO ENFERMO COMO PREDICTOR DE MORTALIDAD EN EL PACIENTE CRÍTICAMENTE ENFERMO”, previa a la obtención del Título de Especialista en Medicina Interna, ha sido desarrollado en base a una investigación exhaustiva, respetando derechos intelectuales de terceros conforme las citas que constan en el texto del trabajo, y cuyas fuentes se incorporan en la bibliografía.

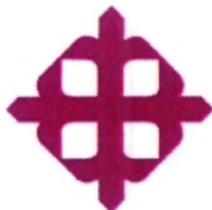
Consecuentemente este trabajo es de mi total autoría.

En virtud de esta declaración, me responsabilizo del contenido, veracidad y alcance científico del Trabajo de Tesis mencionado.

Guayaquil, a los 4 días del mes de Diciembre del año 2014

EL AUTOR

Katihuska Aparicio Díaz



UNIVERSIDAD CATÓLICA DE SANTIAGO DE GUAYAQUIL

SISTEMA DE POSGRADO

ESCUELA DE GRADUADOS EN CIENCIAS DE LA SALUD

AUTORIZACION

YO, KATIHUSKA APARICIO DIAZ

Autorizo a la Universidad Católica de Santiago de Guayaquil, la publicación en la biblioteca de la institución del trabajo de tesis de Especialización titulado: “SÍNDROME EUTIROIDEO ENFERMO COMO PREDICTOR DE MORTALIDAD EN EL PACIENTE CRÍTICAMENTE ENFERMO”, cuyo contenido, ideas y criterios son de mi exclusiva responsabilidad y total autoría.

Guayaquil, a los 4 días del mes de Diciembre del año 2014

EL AUTOR

Katihuska Aparicio Díaz

DEDICATORIA

A mi padre, el ser humano que creyó en mi aun cuando la adversidad nos
afligía, a mi madre mi inspiración y orgullo, la dueña de mis triunfos.

A Dios, por no soltar mi mano nunca y por poner ángeles en mi camino.

AGRADECIMIENTOS

A mi familia... por su amor y apoyo incondicional en cada meta fijada a través del tiempo.

Y al Doctor, maestro y amigo Daniel Tettamanti Miranda por guiarme en el desarrollo de este proyecto de investigación

TABLA DE CONTENIDOS

Dedicatoria.....	ii
Agradecimientos.....	iii
Tabla de contenidos.....	iv
Abreviaturas.....	viii
Resumen.....	ix
Abstract.....	x
1. INTRODUCCIÓN.....	1
2. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA.....	3
3. OBJETIVOS.....	4
3.1. Objetivo general.....	4
3.2. Objetivos específicos.....	4
4. MARCO TEÓRICO.....	5
4.1. Fisiología de las hormonas tiroideas en pacientes críticos.....	5
4.2. Síndrome eutiroides enfermo (Síndrome de enfermedad no tiroidea).....	7
4.2.1 Tratamiento en Síndrome eutiroides enfermo.....	12
4.3. Abordaje de un paciente crítico por sistemas de clasificación.....	13

4.3.1	Sistema APACHE II (Acute physiology and chronic health evaluation/ Escala de evaluación fisiológica aguda y de salud).....	15
4.3.2	Sistema SAPS II (Simplified acute physiology score /Escala fisiológica aguda simplificada).....	18
4.3.3	Sistema MPM II (Mortality probability model / Modelo de probabilidad de mortalidad).....	18
4.3.4	Sistema SOFA (Sequential organ failure assessment/Evaluación de fallo orgánico secuencial).....	19
5.	FORMULACIÓN DE LA HIPÓTESIS.....	20
6.	MÉTODO.....	21
6.1	Justificación de la elección del método.....	21
6.2	Diseño de la Investigación.....	21
6.2.1	Muestra/Selección de los participantes.....	21
6.2.2	Técnicas de recogida de datos.....	22
6.2.3	Técnicas y modelos de análisis de datos.....	23
7.	PRESENTACIÓN DE LOS RESULTADOS.....	24
8.	ANÁLISIS DE LOS RESULTADOS.....	31
9.	CONCLUSIONES.....	33
10.	VALORACIÓN CRÍTICA DE LA INVESTIGACIÓN.....	34

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS.....	35
ANEXOS.....	38

ÍNDICE DE TABLAS Y FIGURAS

Figura 1. Síndrome eutiroides enfermo.....	5
Tabla 1. Interpretación de pruebas de función tiroidea.....	6
Tabla 2. Condiciones asociadas a Síndrome eutiroides enfermo.....	8
Figura 2. Representación de los cambios en los niveles de hormona tiroidea al aumentar la severidad de las enfermedades críticas.....	11
Tabla 3. Indicaciones de tratamiento en pacientes con Síndrome eutiroides enfermo.....	13
Tabla 4. Objetivos de los sistemas de clasificación en pacientes críticos.....	14
Tabla 5. Escala APACHE II.....	15
Figura 3. Curva de supervivencia por la escala APACHE II.....	18
Figura 4. Pacientes según grupo de estudio.....	24
Figura 5. Pacientes según género.....	25
Tabla 6. Diagnósticos más comunes según el grupo del estudio.....	25
Figura 6. Pacientes según diagnóstico inicial.....	26
Tabla 7. Pruebas de laboratorio según grupo de estudio.....	27
Figura 7. fT4 según grupo de estudio.....	27
Figura 8. T3 según grupo de estudio.....	28

Figura 9. TSH según grupo de estudio.....	28
Figura 10. APACHE II según grupo de estudio.....	29
Figura 11. Mortalidad según grupo de estudio.....	30

ABREVIATURAS

- **A-a:** Gradiente alveolo-arterial
- **AINES:** Antiinflamatorios no esteroideos
- **APACHE II:** Escala de evaluación fisiológica aguda y de salud
- **CPK:** Creatina fosfoquinasa
- **CRH:** Hormona liberadora de corticotropina
- **FiO₂:** Fracción inspirada de oxígeno
- **fT₄:** Tiroxina libre
- **GnRh:** Hormona liberadora de gonadotropina
- **HDL:** Lipoproteína de alta densidad
- **IL:** interleucinas
- **LDL:** Lipoproteína de baja densidad
- **MPM:** Modelo de probabilidad de mortalidad
- **PCR:** Proteína C reactiva
- **Rt₃:** Triiodotironina reversa
- **SAPS II:** Escala fisiológica aguda simplificada
- **SEE:** Síndrome eutiroideo enfermo
- **SOFA:** Evaluación de fallo orgánico secuencial
- **T₃:** Triiodotironina
- **T₄:** Tiroxina
- **TRH:** Hormona liberadora de tirotropina
- **TSH:** Hormona tiroestimulante
- **UCI:** Unidad de Cuidados intensivos
- **VIH:** Virus de inmunodeficiencia humana

RESUMEN

Objetivos: Determinar la utilidad del Síndrome Eutiroido Enfermo (SEE) como predictor de mortalidad del paciente críticamente enfermo, su incidencia y relación con la escala APACHE II.

Metodos: Estudio prospectivo de los pacientes de Medicina Crítica del Hospital Luis Vernaza de Noviembre 2010 a Febrero 2011. Se dividió en dos grupos (con SEE y sin SEE). Se comparó las variables de ambos grupos por medio de la prueba de T de student, siendo p significativa si era menor de 0.05.

Resultados: Fueron enrolados en el estudio un total de 24 pacientes, el 70.83% (n=17) grupo A y 29.17% grupo B, con predominio del género masculino con el 70.58 % (n=12). Los diagnósticos más comunes fueron neumonía nosocomial 29.16% (n=7), cirrosis y sepsis 20.83% (n=5). Se encontraron diferencias significativas al comparar T3 0.56 ± 0.03 ng/dl vs 0.98 ± 0.09 ng/dl (p=0.0011), fT4 0.83 ± 0.07 ng/dl vs 1.4 ± 0.17 ng/dl (p=0.008) y TSH 1.16 ± 0.18 U/ml vs 3.59 ± 0.89 U/ml (p=0.017). Las diferencias en la escala APACHE II fueron 18 ± 1 vs 15 ± 1 . La mortalidad fue mayor en el grupo A con el 47.05% (n=8).

Conclusiones: Se evidenció que el Síndrome eutiroido enfermo es un predictor de mortalidad en pacientes críticamente enfermos.

Palabras Clave: Síndrome eutiroido enfermo, APACHE II, mortalidad, unidad de cuidados intensivos

ABSTRACT

Objective: To determine the usefulness of Euthyroid Sick Syndrome (SEE) as a predictor of mortality in critically ill patients, its incidence and relationship to the APACHE II scale.

Methods: Prospective study of patients in the Critical Care Unit of Hospital Luis Vernaza from November 2010 to February 2011. Patients were divided into two groups (with and without SEE). Variables of both groups were compared by Student T test, being significant if p value was less than 0.05.

Results: A total of 24 patients were enrolled in the study, 70.83% (n=17) in group A and 29.17% (n=7) in group B, with a predominance of male gender with 70.58% (n=12). The most common diagnoses were nosocomial pneumonia 29.16% (n=7), cirrhosis and sepsis 20.83% (n=5). Significant differences were found when comparing T3 0.56 ± 0.03 ng/dl vs 0.98 ± 0.09 ng/dl (p=0.0011), fT4 0.83 ± 0.07 ng/dl vs 1.4 ± 0.17 ng/dl (p=0.008) and TSH 1.16 ± 0.18 U/ml vs 3.59 ± 0.89 U/ml (p = 0.017). The difference in the APACHE II score was 18 ± 1 vs 15 ± 1 . Mortality rate was higher in group A 47.05% (n=8).

Conclusions: The euthyroid sick syndrome is a predictor of mortality in critically ill patients.

Key words: Euthyroid sick syndrome, APACHE II, mortality, intensive care unit

1. INTRODUCCIÓN

El Síndrome Eutiroido Enfermo (SEE), Enfermedad Sistémica no Tiroidea, Síndrome de Triiodotironina (T3) baja o Enfermedad no tiroidea, fue descrito por primera vez en 1974 como un síndrome caracterizado por alteraciones de las pruebas tiroideas que se traduce por valores normales o moderadamente bajos de Tiroxina (T4), disminución de T3, elevación de Triiodotironina reversa (rT3) y Hormona tiroestimulante (TSH) sérica normal. ^{1,2}

Es una patología poco conocida pero existente en pacientes hospitalizados, en la cual los valores séricos de las hormonas tiroideas están alterados en ausencia de enfermedad tiroidea de base. Su patrón principal incluye múltiples alteraciones en el metabolismo de la hormona tiroidea, tales como, el transporte transmembrana de hormona tiroidea, problemas de conversión extratiroidea de T4 en T3, disminución de la unión de la T4 a la globulina, reducción en la frecuencia y la amplitud de la TSH y la desaparición de los aumentos repentinos nocturnos de TSH. ^{3,4}

La disminución de las hormonas puede sugerir a una respuesta de fase aguda que genera una reducción en la capacidad de unión a la hormona tiroidea en el plasma. La expresión de transportador de hormona está elevado en muchos casos de SEE. ⁴

Si el proceso primario que produce este desbalance hormonal progresa, se expresa en el eje hipotálamo-hipofiso-tiroideo, con la consecuente reducción de la T4 libre, asociándose a una disminución del Ácido ribonucleico mensajero (ARNm) de la Hormona liberadora de tirotropina (TRH). Además, durante la injuria, un aumento de la producción de T2 por la conversión de T4 a T3 en el tercer ventrículo, podría contribuir a la baja respuesta de la TSH a una T3 baja en suero, hecho que se observa particularmente durante las infecciones. ^{5,6}

Las citocinas, como la Interleucina 6 (IL6), también aumentan durante la enfermedad y de forma paralela a la disminución de la T3 circulante. Estos cambios endógenos pueden ser exagerados, también causados por fármacos que suprimen el eje TRH-TSH. ^{5,6,7}

El SEE es un indicador de mal pronóstico, más aún, pareciera que el tratamiento del T3 disminuido en pacientes con SEE con hormonas tiroideas es al menos no benéfico, y tal vez perjudicial, y podría empeorar un mecanismo importante de normalización de la función tiroidea durante la recuperación de la patología de base, al suprimir la fuente de TSH durante este periodo.⁸

Según algunos estudios, el SEE se relaciona con mayor probabilidad de muerte luego de ciertas patologías, tales como, traumatismos graves, trasplante de médula ósea, post cirugía. ^{9,10}

Es importante el diferenciar el SEE de un hipotiroidismo subclínico, primario o secundario, lo cual nos permitirá establecer los límites de cuándo y que pacientes tratar, ya que la evidencia nos dice que el administrar hormonas tiroideas al SEE aumenta su mortalidad.

En el servicio de Medicina Intensiva del Hospital Luis Vernaza, se observan alteraciones de hormonas tiroideas en pacientes críticamente enfermos, sin antecedentes de enfermedad tiroidea, y llama la atención la relación de esta alteración con el pronóstico de los pacientes. Sin embargo, no tenemos estadísticas propias de aquello, ni usamos a las hormonas tiroideas como un predictor de mortalidad, un examen de bajo costo, de fácil acceso y con resultados tempranos que probablemente nos ayudaría a determinar un precoz pronóstico y a correlacionar los resultados con las estadísticas existentes.

2. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

En el Servicio de Medicina Crítica del Hospital Luis Vernaza, se observa alteraciones de las hormonas tiroideas en los pacientes ingresados, a pesar de ausencia de antecedentes de patología tiroidea de base, llamando la atención su relación con el pronóstico de los pacientes.

La utilidad de los sistemas de clasificación de los pacientes críticos en relación a evaluación de mortalidad y pronóstico dentro de la Unidad de Cuidados Intensivos (UCI) no es un punto que tenga discusión, pero determinar la incidencia de Síndrome Eutiroideo Enfermo en los pacientes admitidos en dicho servicio nos ayuda a determinar el gran estado hipercatabólico del paciente y su repercusión sobre los diversos órganos, y aumento de mortalidad.

3. OBJETIVOS

3.1. Objetivo general

Determinar la utilidad del Síndrome Eutiroideo Enfermo como predictor de mortalidad del paciente críticamente enfermo

3.2. Objetivos específicos

- Determinar la incidencia del Síndrome Eutiroideo Enfermo en los pacientes del Servicio de Medicina Crítica del Hospital General Luis Vernaza de Guayaquil
- Establecer la relación entre el Síndrome Eutiroideo Enfermo y la Escala de Evaluación Fisiológica Aguda y de Salud (APACHE II) > 9 y < 30 al ingreso, como determinantes en el aumento del riesgo de mortalidad
- Determinar la asociación entre los valores de hormonas tiroideas y perfil lipídico, albúmina, reactantes de fase aguda como Proteína C reactiva (PRC) como respuesta a la injuria en pacientes críticos.

4. MARCO TEÓRICO

4.1. Fisiología de las hormonas tiroideas en pacientes críticos

La mayoría de hormona tiroidea secretada por la glándula tiroides es T4, la misma que es metabolizada a nivel de los tejidos periféricos hasta que se libera un grupo Iodo de su composición, por medio de enzimas deiodinasas, generando así T3 (forma activa) o rT3 (forma inactiva). Estas enzimas están alteradas en enfermedades críticas y malnutrición, generando niveles disminuidos tanto de T3 como rT3. ¹¹

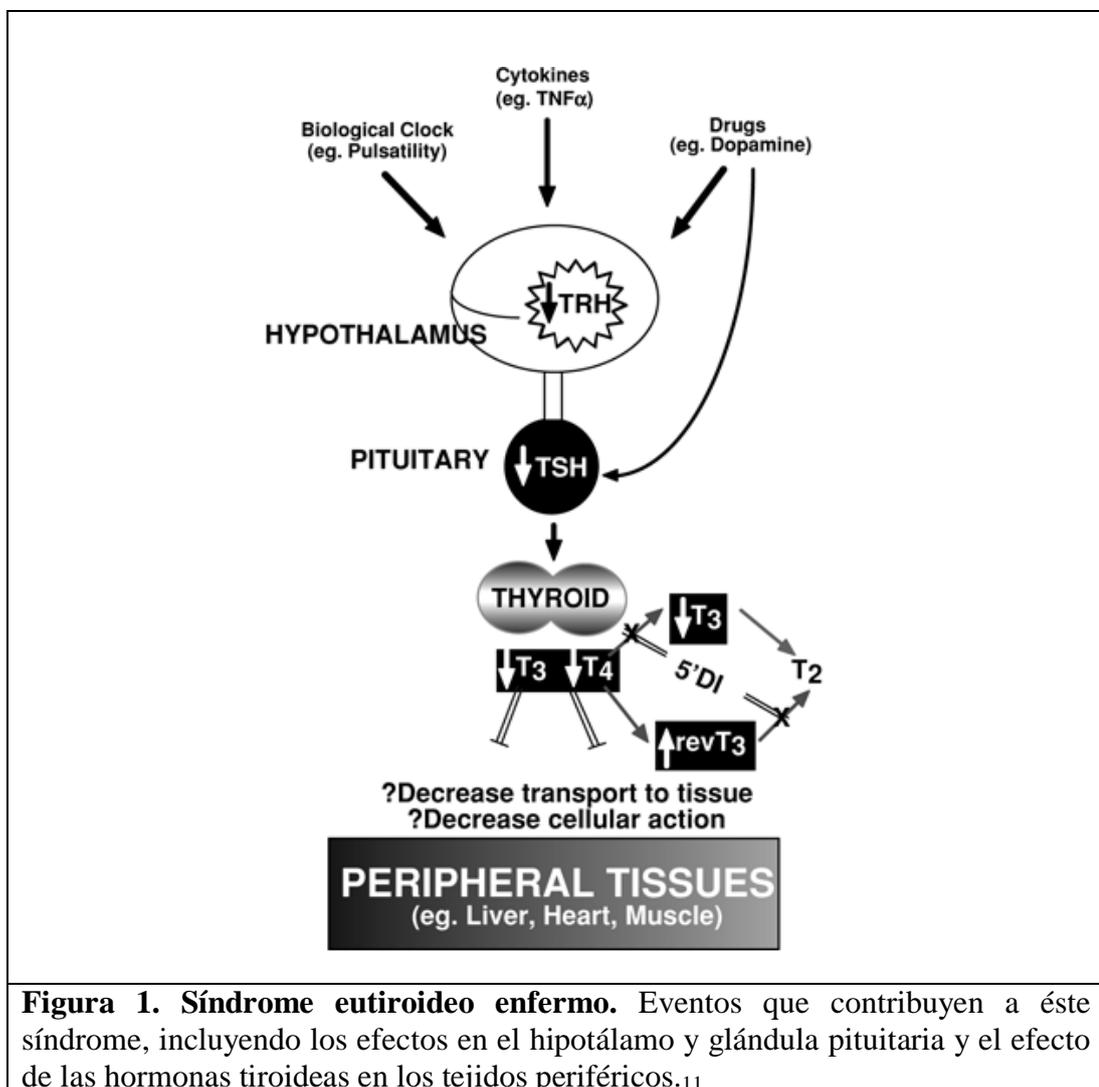


Figura 1. Síndrome eutiroides enfermo. Eventos que contribuyen a éste síndrome, incluyendo los efectos en el hipotálamo y glándula pituitaria y el efecto de las hormonas tiroideas en los tejidos periféricos.¹¹

En el síndrome eutiroides enfermo, se generan cambios a nivel de hipotálamo e hipófisis, con TSH normal o baja, y una respuesta disminuida a su efecto tanto por estrés como por malnutrición.

Varias teorías han sido propuestas, entre ellas, alteraciones a nivel molecular, del ARNm, que alteraría la función de la TRH, que genera una disminución de TSH a nivel pituitario, y por ende de hormona tiroidea. Debido a esto, estudios han propuesto que el tratamiento con TRH generaría una elevación de TSH y de hormona tiroidea. Ha sido descrito que no solo se altera la TRH sino también la hormona liberadora de Corticotropina (CRH) y la hormona liberadora de gonadotropina (GnRH).¹¹

Además de la alteración a nivel de la tiroides, pacientes con Síndrome eutiroides enfermo al tener alterados los niveles de T3, generan alteración a nivel pulmonar, debido a la presencia de receptores de hormona tiroidea a nivel de los neumocitos tipo II en los pulmones, alterando la producción de surfactante.^{11,12}

Datos de laboratorio que aumentan la sospecha de SEE incluyen concentraciones bajas de T3 o T4 sin la elevación compensatoria de TSH, similar a una alteración de la glándula pituitaria (hipotiroidismo secundario) o hipotálamo (terciario).

Tabla 1. Interpretación de pruebas de función tiroidea. ¹¹				
DIAGNÓSTICO	T4	T3	TSH	rT3
Hipotiroidismo primario	Disminuido	Disminuido / Normal	Elevado	Disminuido / Normal
Hipotiroidismo secundario	Disminuido	Disminuido	Normal	Disminuido
Síndrome eutiroides enfermo	Disminuido / Normal	Disminuido	Normal / Disminuido	Elevado / Normal

4.2. Síndrome eutiroideo enfermo (Síndrome de enfermedad no tiroidea)

Es una condición generada por patologías no tiroideas agudas y crónicas, caracterizada por evidencia de alteración de la función tiroidea por laboratorio pero clínicamente eutiroideos. Todos los pacientes críticos pueden tener niveles disminuidos de T3 o T4, asociados con niveles normales o bajos de TSH. Puede presentarse con T4 normal o disminuida, disminución de la unión de T4 a la Globulina fijadora de T4, disminución de T3, elevación de rT3, TSH normal.

11,14,15,16

Muchas enfermedades pueden generar alteraciones de la TSH y de las hormonas tiroideas en ausencia de una patología tiroidea de base, usualmente debido a la liberación de ciertos marcadores inflamatorios, entre ellos las interleucinas (IL-6,IL-12,IL-18), factor de necrosis tumoral. 11,15,17

La alteración de las hormonas tiroideas se relaciona a una alteración de la actividad de la enzima deiodinasa, o por alteración de la conversión de T4 a T3 como luego del uso de fármacos como Propranolol y amiodarona. La dopamina también altera los niveles de hormona tiroidea al inhibir la TSH. 11,14,15,16

Tabla 2. Condiciones asociadas a Síndrome eutiroido enfermo. 7,18

Médicas

- cáncer
- cetoacidosis diabética
- colagenopatía
- enfermedad pulmonar obstructiva crónica
- evento cerebrovascular
- hepatopatía crónica, cirrosis hepática
- infarto agudo de miocardio, insuficiencia cardiaca
- insuficiencia renal aguda, tuberculosis renal
- linfomas, leucemia, anemia aplásica, enfermedad de Hodgkin

Cirugía

- bypass cardiopulmonar
- colecistectomía
- daño agudo o crónico de la médula espinal
- quemaduras
- trauma

Infecciones

- Hepatitis A
- Sepsis
- Virus de inmunodeficiencia humana (VIH) avanzado

Misceláneo

- dermatitis
- enfermedad psiquiátrica aguda
- esclerosis sistémica progresiva
- hemodiálisis
- porfiria intermitente aguda
- prematuridad
- terapia antifúngica
- trasplante de médula ósea

Drogas

- amiodarona
- Antiinflamatorios no esteroideos (AINES), Salicilatos, glucocorticoides
- propranolol en altas dosis
- propiltiuracilo
- medios de contraste
- fenobarbital, fenitoína, carbamazepina
- rifampicina
- dopamina, Levo dopa
- Somatostatina

- Litio
- Heparina
- Furosemida
- Estrógeno
- Clofibrato
- Opiáceos
- Haloperidol
- Clomifeno
- antagonistas de la dopamina.

Los datos de laboratorio que pueden indicar dicho síndrome incluyen disminución en los niveles de T3 total y libre, con valores normales de T4 y TSH, siendo directamente proporcional la relación entre los niveles y la severidad de la enfermedad. ¹⁷

Existe una elevación en la rT3, debido a una alteración en el metabolismo periférico de T4 (la alteración más común y más temprana), junto con disminución en la eliminación de las hormonas tiroideas. Existen algunas teorías acerca de las razones por las cuales disminuyen los niveles de T3, siendo uno de los más importantes el hecho que dicho cambio generaría una disminución de manera compensatoria en el catabolismo proteico y consumo de oxígeno en los pacientes enfermos. ^{11,15,17}

Otros pacientes pueden presentar disminución de los niveles de T4 total y T3 total, siendo de mal pronóstico. La alteración de los niveles de T4 usualmente se relaciona a la Globulina fijadora de T4, por lo que la porción libre de T4 se encuentra normal. ¹⁷

Los niveles de TSH varían mucho en pacientes enfermos, encontrándose niveles entre 0.1 y 20 mIU/L, los mismos que son reversibles. ¹⁷

Inicialmente, existen niveles bajos de T3, con niveles normales de T4 total y libre o elevados. Conforme la enfermedad avanza, puede disminuirse los niveles de T4 libre o total igualmente ¹⁵

La aparición de éste síndrome se puede dar en el feto, o luego de ayuno, desnutrición, anorexia nerviosa, trauma quirúrgico, infarto agudo de miocardio, insuficiencia renal crónica, cetoacidosis diabética, cirrosis, sepsis, hipertermia.

^{11,14,15}

En hepatopatía aguda, existe una elevación inicial de T3 total y T4 total por la liberación de la Globulina fijadora de T4, ya que se encuentra disminuida, posteriormente seguido de disminución de los niveles conforme se progresa a hepatopatía crónica. Además una elevación de los niveles de ácidos grasos puede alterar la unión de T4 con la Globulina de fijación a la T4, liberando T4 libre que sirve como realimentación negativa al hipotálamo para reducir los niveles de TSH a nivel de la glándula pituitaria. ^{15,17}

En patologías psiquiátricas, existe una elevación transitoria de los niveles de T4 total y libre, con T3 normal. ¹⁷

En la infección por VIH, T3 y T4 pueden elevarse, pero posteriormente T3 disminuye al progresar a Síndrome de Inmunodeficiencia Adquirida (SIDA).

¹⁷

En insuficiencia renal, los niveles de T3 son bajos, pero rT3 normales, debido a la recaptación hepática aumentada de rT3. ¹⁷

Factores que ayudan al diagnóstico de SEE incluyen antecedentes de patología tiroidea, severidad y duración de la enfermedad actual, medicamentos, medición de los niveles de rT3, siendo un diagnóstico de exclusión. ¹⁷

El manejo de estos pacientes incluyen exámenes de función tiroidea constantes, durante la recuperación de su patología de base, sin administración de hormona tiroidea. ¹⁷

A pesar que los niveles de T3 sean bajos, no se debe dar tratamiento con hormona tiroidea, por la poca evidencia científica de que la reposición de dicha hormona alterará el pronóstico y curso natural de la enfermedad. Pocos estudios estudios han demostrado beneficio. ^{7,19}

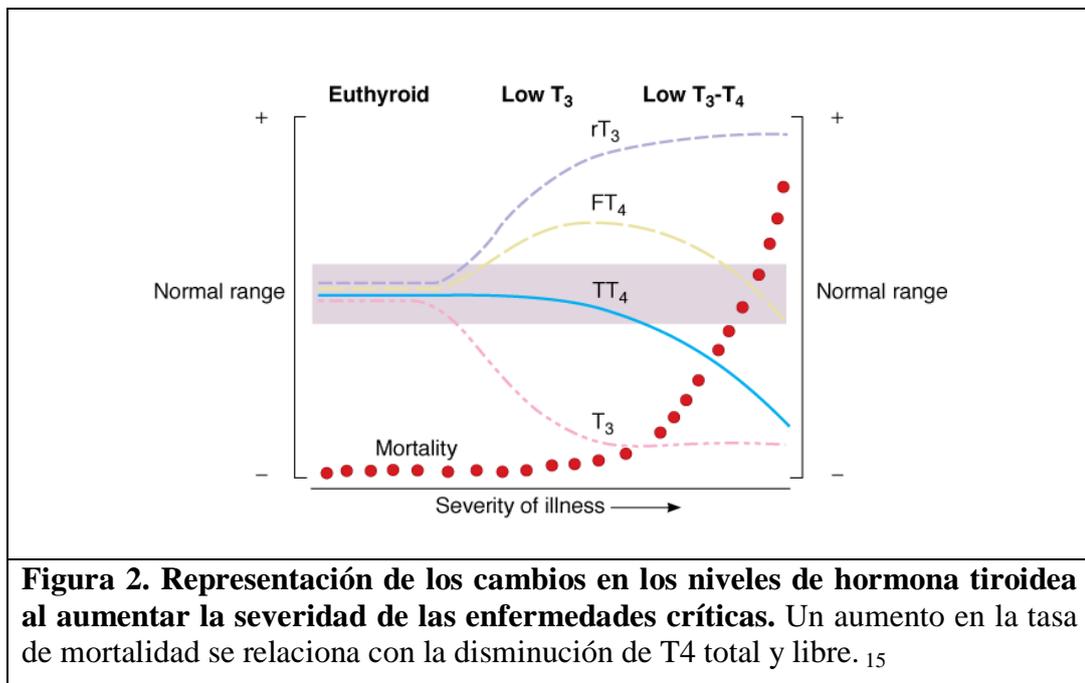


Figura 2. Representación de los cambios en los niveles de hormona tiroidea al aumentar la severidad de las enfermedades críticas. Un aumento en la tasa de mortalidad se relaciona con la disminución de T4 total y libre. ¹⁵

Es importante diferenciar distinguir el SEE del hipotiroidismo secundario, pues la T4 y TSH están disminuidos. Se pueden diferenciar por las manifestaciones clínicas, antecedentes patológicos de enfermedad tiroidea,

trauma o cirugía. Además los niveles de T4 libre determinados por diálisis de equilibrio son normales en casos de SEE. ¹⁵

Otras pruebas, como los niveles de Cortisol, son importantes pues se encuentran elevados en casos de enfermedades sistémicas severas, siendo poco probable en patología hipotalámica o pituitaria. Sin embargo, imágenes de la pituitaria deben ser solicitadas para descartar patología a ese nivel. ¹⁵

En casos de SEE, los valores volverán a la normalidad luego de que el cuadro mejore. De acuerdo a estudios clínicos, no hay beneficio en administración de la hormona tiroidea en estos casos en ausencia de evidencia clínica de hipotiroidismo. ¹⁵

La tasa de mortalidad es del 68-84% en casos cuando T4 es menor de 3 ug/dl, lo que indica que la ausencia de aumento del TSH con valores bajos de T4, corresponde a un indicador de alto riesgo de muerte en los pacientes críticos. ¹¹

4.2.1 Tratamiento en Síndrome eutiroides enfermo

Algunos estudios han demostrado que la administración de hormona tiroidea T4 no es útil en pacientes críticos ingresados en UCI. ¹¹

Otros estudios, como Liu et al, demuestran que el tratamiento con T4 puede mejorar la evolución de pacientes con insuficiencia cardiaca refractoria que sufren del SEE. ¹³

Tabla 3. Indicaciones de tratamiento en pacientes con Síndrome eutiroides enfermo ¹¹

Aumento de Creatina fosfoquinasa (CPK)
Aumento de TSH
Bocio
Derrame pleural o pericárdico no explicado
Hipercolesterolemia
Hiporeflexia
Hipotermia
Historia de tratamiento con Iodo radiactivo/patología tiroidea
Macroglosia
Tratamiento con hormona tiroidea antes de la enfermedad actual

El tratamiento para estos pacientes debe ser con T3, sin embargo, algunos factores limitan su uso, entre esos, sus efectos cardiotóxicos, proarritmogénicos, aumento de la demanda de oxígeno a nivel de miocardio y su costo. ¹¹

4.3. Abordaje de un paciente crítico por sistemas de clasificación

El manejo de un paciente crítico requiere el conocimiento de la fisiopatología de su enfermedad por parte de los médicos intensivistas, y un manejo oportuno en ocasiones sin tantos detalles acerca de sus antecedentes patológicos. La mayoría de los pacientes están sometidos a procedimientos invasivos como ventilación mecánica o diálisis, por lo que los riesgos y beneficios de tales procedimientos deben ser evaluados de manera individual, eligiendo que pacientes tienen posibilidad de mejoría y cuales no, para dar terapia de soporte y confort a dichos pacientes y a sus familiares en caso que una cura definitiva de la patología de base no sea posible. ²⁰

La clasificación de los pacientes en grados de severidad es usada frecuentemente en la UCI, pero su relación con el pronóstico de la enfermedad no está claro. ²⁰

Los sistemas de clasificación más comunes incluyen Acute physiology and chronic health evaluation (APACHE II) y Simplified acute physiology score (SAPS), y sirven como predictores de pronóstico en enfermedades críticas e incluyen variables como edad, signos vitales, función respiratoria, renal, neurológico, entre otros. Otros sistemas de clasificación son Mortality prediction model (MPM), Sepsis-related organ failure assesment (SOFA). ^{20,21}

Las variables que incluyen estos sistemas de clasificación de pacientes son edad, causa de ingreso, frecuencia cardiaca, presión arterial, función renal (urea, creatinina, débito urinario), función neurológica (Escala de coma de Glasgow), función respiratoria (ventilación mecánica, PaO₂/FiO₂, gradiente arterial-alveolar), estado de salud crónico, potasio sérico, glucosa, albúmina, bicarbonato, todos estos asociados con mayor índice de mortalidad. ^{20,21}

Tabla 4. Objetivos de los sistemas de clasificación en pacientes críticos
<ol style="list-style-type: none">1. Uso en estudios clínicos randomizados controlados: para comparar diferentes estudios, determinar tamaño de muestra, para hacer randomización, evaluar la respuesta a tratamiento por subgrupos2. Cuantificar la severidad de la enfermedad para decisiones del sistema de salud en cuanto a uso de recursos3. Comparar la calidad de cuidado entre varias Unidades de Cuidados Intensivos en el tiempo4. Pronóstico individual de los pacientes para ayudar a tomar decisiones a los familiares5. Evaluar el uso de nuevas terapias en los pacientes

4.3.1 Sistema APACHE II (*Acute physiology and chronic health evaluation/ Escala de evaluación fisiológica aguda y de salud*)

El sistema APACHE II es el más comúnmente usado como evaluación de los pacientes críticos e incluye edad, motivo de ingreso (cirugía electiva, causa clínica, cirugía de emergencia), evaluación del estado de salud general, 12 variables fisiológicas (tomando en cuenta la más severa y anormal evaluación de cada variable en las primeras 24 h en UCI).^{20,21}

La predicción de la mortalidad hospitalaria es derivada de una fórmula que usa el valor de la escala APACHE II, la necesidad de cirugía de emergencia, y un valor según el diagnóstico específico a la enfermedad.^{20,21}

Las desventajas del sistema APACHE II incluyen su falta de compensación por el Sesgo de duración de la enfermedad (Lead time bias), el uso de un solo diagnóstico, que producen una variabilidad según el observador.²¹

Tabla 5. Escala APACHE II²⁰

VALOR	4	3	2	1	0	1	2	3	4
Temperatura rectal, °C	≥ 41	39 – 40.9		38.5 – 38.9	36 – 38.4	34 – 35.9	32 – 33.9	30 – 31.9	≤ 29.9
Presión arterial media, mm Hg	≥ 160	130-159	110-129		70-109		50-69		≤ 49
Frecuencia cardiaca	≥ 180	140-179	110-139		70-109		55-69	40-54	≤ 39
Frecuencia respiratoria	≥ 50	35-49		25-34	12-24	10-11	6-9		≤ 5
pH arterial	≥	7.6-		7.5-	7.33-		7.25-	7.15-	<

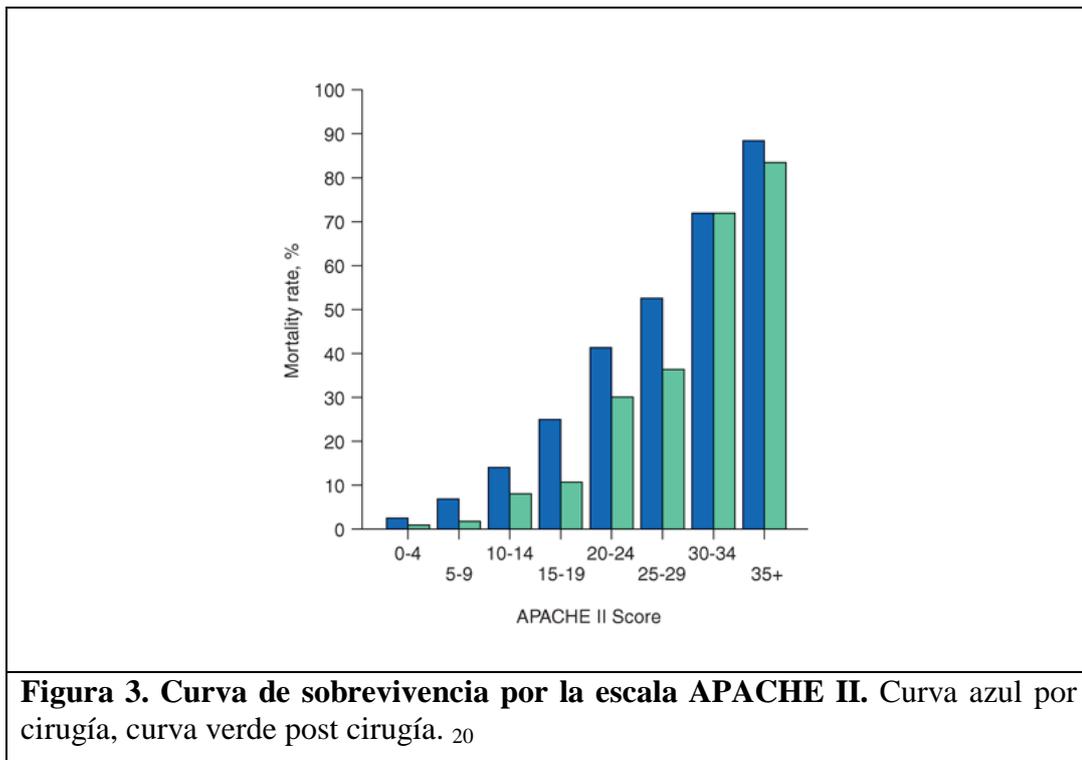
	7.7	7.69		7.59	7.49		7.32	7.24	7.15
Oxigenación									
Si FiO2 > 0.5, use (A-a) DO2	≥ 500	350-499	200-349		< 200				
Si FiO2 ≤ 0.5, use PaO2					> 70	61-70		55-60	< 55
Sodio sérico, mEq/L	≥ 180	160-179	155-159	150-154	130-149		120-129	111-119	≤ 110
Potasio sérico, mEq/L	≥ 7.0	6.0-6.9		5.5-5.9	3.5-5.4	3.0-3.4	2.5-2.9		< 2.5
Creatinina sérica, mg/dl	≥ 3.5	2.0-3.4	1.5-1.9		0.6-1.4		< 0.6		
Hematócrito	≥ 60		50-59.9	46-49.9	30-45.9		20-29.9		< 20
Glóbulos blancos, 10³/ml	≥ 40		20-39.9	15-19.9	3-14.9		1-2.9		< 1

Escala de coma de Glasgow			
Apertura ocular	Verbal (no intubado)	Verbal (intubado)	Actividad motora
4 – espontáneo	5 – orientado y habla	5 – Parece capaz de hablar	6 – Comandos verbales
3 – Estímulo verbal	4 – Desorientado y habla	3 – Questionable capacidad de hablar	5 – Localiza dolor
2 – Estímulo doloroso	3 – Palabras inapropiadas	1 – Generalmente sin respuesta	4 – Retira al dolor
1 – No respuesta	2 – Sonidos incomprensibles		3 - Decorticado
			2 – Decerebrado
			1 – No respuesta

Puntos asignados por edad y enfermedad crónica como parte de la escala APACHE II	
Edad, años	Puntos
< 45	0
45-54	2
55-64	3
65-74	5
≥ 75	6

Salud crónica (Historia de condiciones crónicas)	Valor
Ninguna	0
Si paciente es admitido luego de cirugía electiva	2
SI paciente es admitido luego de cirugía de emergencia o por otra razón que no sea cirugía electiva	5

APACHE II es la suma de Estado fisiológico agudo (signos vitales, oxigenación, laboratorio), escala de coma de Glasgow, edad y salud crónica (Hepatopatía: cirrosis, hipertensión portal o encefalopatía; Cardiopatía: angina clase 4; Pulmonar: hipoxemia crónica o hipercapnea, policitemia, dependencia de ventilador; Nefropatía: hemodiálisis o diálisis peritoneal; Sistema inmune: inmunocomprometido. Los peores valores durante las primeras 24h en la UCI deben ser usados.



4.3.2 Sistema SAPS II (Simplified acute physiology score / Escala fisiológica aguda simplificada)

Esta escala es más usada en Europa, y es muy similar a la escala APACHE, pero usa 17 variables que son 12 variables fisiológicas, edad, motivo de ingreso, 3 variables específicas de enfermedad (SIDA, cáncer metastásico y neoplasia hematológica). 20,21

4.3.3 Sistema MPM II (Mortality probability model / Modelo de probabilidad de mortalidad)

Esta es la única escala que fue derivada de pacientes ingresados a UCI y por ende puede ser usada en pacientes en ésta área. Quemaduras, cuidado coronario y cirugía cardíaca son excluidos. Incluye tres diagnósticos crónicos, cinco diagnósticos agudos y tres variables, resucitación cardiopulmonar antes del ingreso, ventilación mecánica y cirugía no programada, cada una anotada como presente o ausente. La suma de cada una de estas constituye un valor que es usado para calcular la probabilidad de mortalidad hospitalaria. 21

4.3.4 Sistema SOFA (Sequential organ failure assessment / Evaluación de fallo orgánico secuencial)

Está compuesto de evaluación de 6 sistemas, evaluados del 0 al 4 de acuerdo a su grado de disfunción. Principalmente fue usado para morbilidad, sin embargo luego fue un dato importante para evaluar pronóstico, ya que un aumento en esta escala durante las primeras 48 horas de admisión se relaciona a una tasa de mortalidad de por lo menos el 50%. ²¹

5. FORMULACIÓN DE LA HIPÓTESIS

El Síndrome Eutiroideo Enfermo es un factor predictor de mortalidad en pacientes críticamente enfermos ingresados en área de Cuidados Intensivos

6. MÉTODO

6.1 Justificación de la elección del método

Es muy importante en todo proceso investigativo el análisis estadístico de variables y su relación entre ellas, para así encontrar respuestas y conclusiones vitales para el mejor tratamiento de los pacientes en una UCI.

El SEE es una patología muy conocida por los endocrinólogos, pero poco conocida y manejada en el servicio de Medicina Crítica, pero cuya presencia en pacientes no tiroideos que ingresan a esta unidad constituye un importante marcador pronóstico de bajo costo y gran utilidad.

6.2 Diseño de la Investigación

Estudio de tipo experimental, prospectivo, analítico de los pacientes ingresados en el Servicio de Medicina Crítica del Hospital Luis Vernaza de la ciudad de Guayaquil durante el periodo comprendido entre Noviembre del 2010 a Febrero del 2011.

6.2.1 Muestra/Selección de los participantes

Con un universo de 25 pacientes, se realizó el cálculo de tamaño de muestra tomando en cuenta un margen de error del 5%, nivel de confianza del 95% y heterogenicidad del 50%, dando como resultado un tamaño de muestra de 24 pacientes.

6.2.2 Técnicas de recogida de datos

Los datos se recolectaron mediante los registros de las historias clínicas de los pacientes con previa autorización firmada por parte del Departamento de Estadística, por medio de una hoja de recolección de datos (ANEXOS), incluyendo edad, sexo, niveles de TSH, T3, Tiroxina libre (fT4), albúmina, perfil lipídico, urea, creatinina, PCR y la valoración según el sistema APACHE II en las primeras 24 horas del ingreso.

Cuadro de Operacionalización de variables

Independientes

VARIABLE	DEFINICIÓN	UNIDAD DE MEDIDA	TIPO DE VARIABLE
Edad	>16 y < 75	Años	Cuantitativa discontinua
Género	Masculino, Femenino	-	Cualitativa dicotómica

Dependientes

VARIABLE	DEFINICIÓN	UNIDAD DE MEDIDA	TIPO DE VARIABLE
Albúmina	3.5 - 5	g/L	Cuantitativa continua
APACHE II	> 9 y < 30	-	Cuantitativa discontinua
Colesterol (Lipoproteína de alta densidad – HDL)	35 - 80	mg/dl	Cuantitativa continua
Colesterol (Lipoproteína de baja densidad – LDL)	0 - 130	mg/dl	Cuantitativa continua
Colesterol total	0 - 200	mg/dl	Cuantitativa continua
Creatinina	Hombres 0.6 - 1.1 Mujeres 0.5 - 0.9	mg/dl	Cuantitativa continua
Ft4	0.9 - 2	ng/dl	Cuantitativa continua

PCR	0 – 5	mg/dl	Cuantitativa continua
T3	0.8 – 2	ng/ml	Cuantitativa continua
TSH	0.28 - 4.20	u/ml	Cuantitativa continua
Urea	10 – 40	mg/dl	Cuantitativa continua

Criterios de inclusión:

- Edad > 16 y < 75 años
- APACHE II > 9 y < 30

Criterios de exclusión:

- Patología tiroidea o endocrinológica de base
- Uso crónico de las siguientes drogas: propranolol, difenilhidantoína, glucocorticoides, heparina, amiodarona y otros antiarrítmicos
- Uso de medio de contraste yodado
- Insuficiencia renal crónica, infección por el VIH

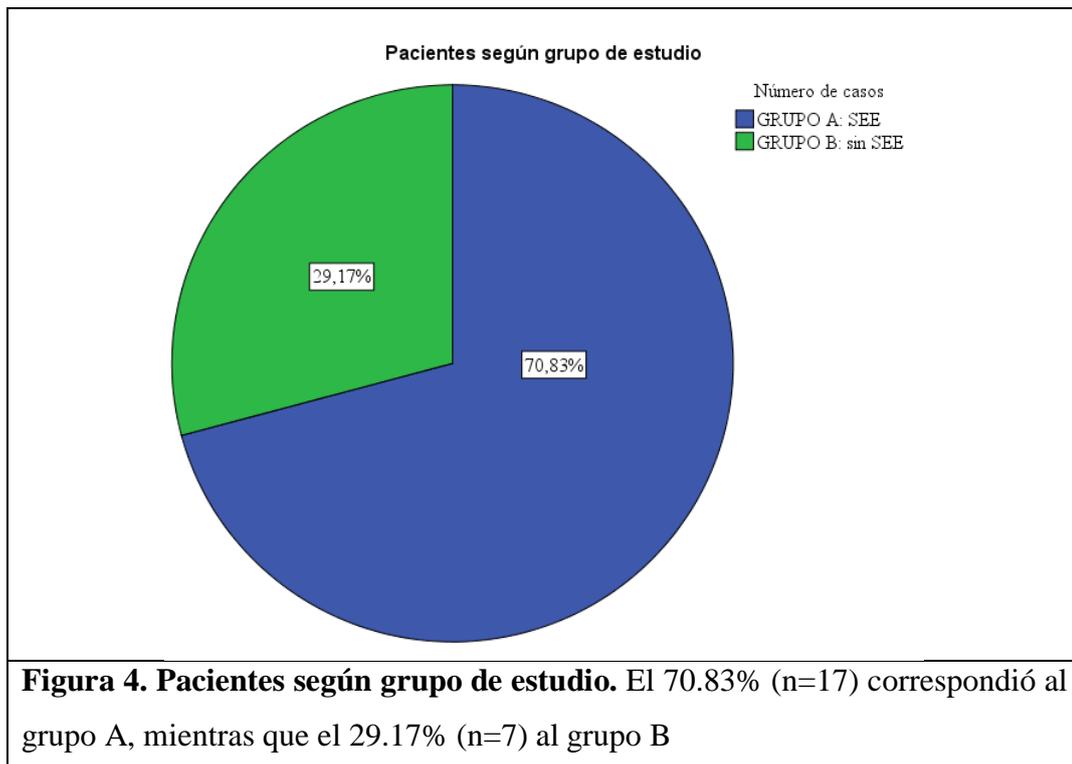
6.2.3 Técnicas y modelos de análisis de datos

Los pacientes fueron divididos en dos grupos, Grupo A con SEE, Grupo B sin SEE. El análisis de los resultados fue inicialmente realizado por medio de la tabulación de datos en Microsoft Excel, obteniendo valores de medidas de tendencia central como la Media, y de dispersión como desviación estándar. Posteriormente por medio del programa SPSS se procedió al análisis de los valores de las variables por medio de la prueba de T de student. Los valores de p fueron considerados como estadísticamente significativos si eran menores de 0.05.

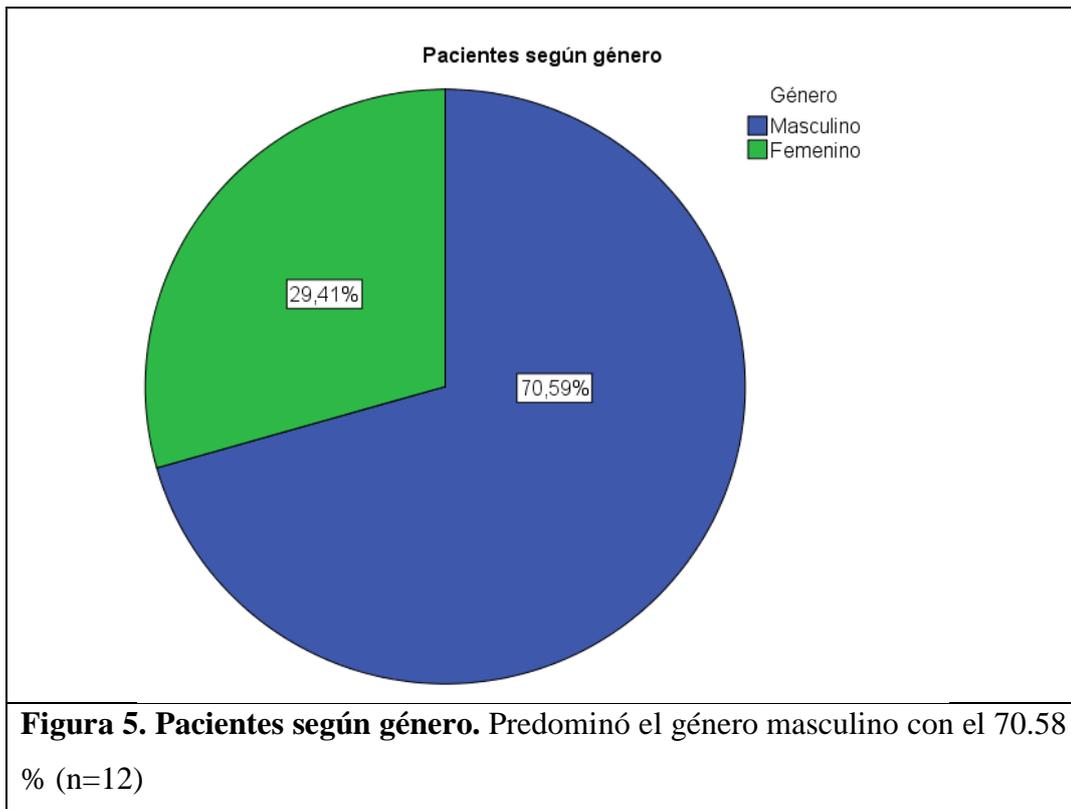
7. PRESENTACIÓN DE LOS RESULTADOS

Fueron enrolados en el estudio un total de 24 pacientes ingresados en el Servicio de Medicina Crítica del Hospital Luis Vernaza de Guayaquil, en el periodo comprendido entre Noviembre del 2010 a Febrero del 2011.

De los 24 pacientes, el 70.83% (n=17) correspondió al grupo A (con SEE), mientras que el 29.17% (n=7) al grupo B (sin SEE).



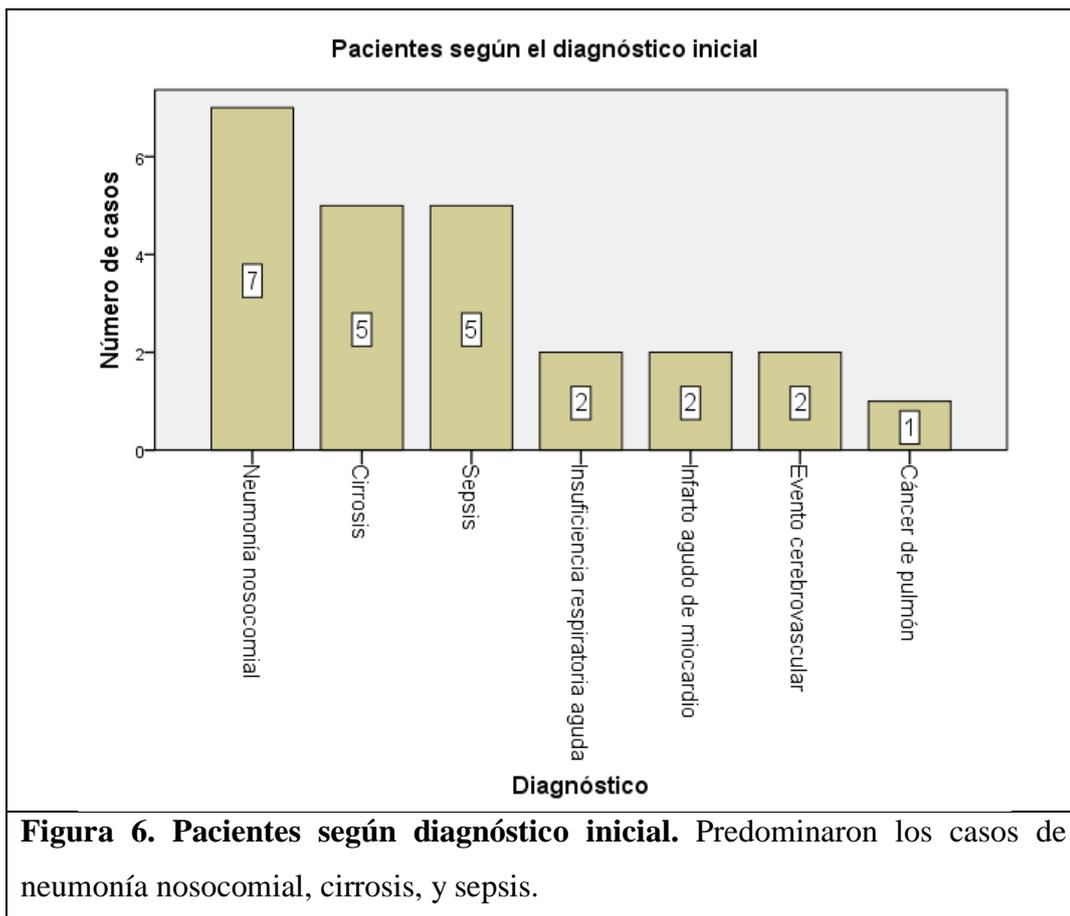
Al analizar el género de los pacientes con SEE, se encontró que predominó el género masculino con el 70.58 % (n=12), con solo un 29.41% (n=5) para el género femenino.



Los diagnósticos más comunes de los pacientes fueron neumonía nosocomial 29.16% (n=7), cirrosis y sepsis 20.83% (n=5), insuficiencia respiratoria aguda, infarto agudo de miocardio y evento cerebrovascular 8.3% (n=2), cáncer de pulmón 4.16% (n=1). La distribución de dichas enfermedades en cada uno de los grupos se encuentra distribuida en la siguiente tabla:

Tabla 6. Diagnósticos más comunes según el grupo del estudio

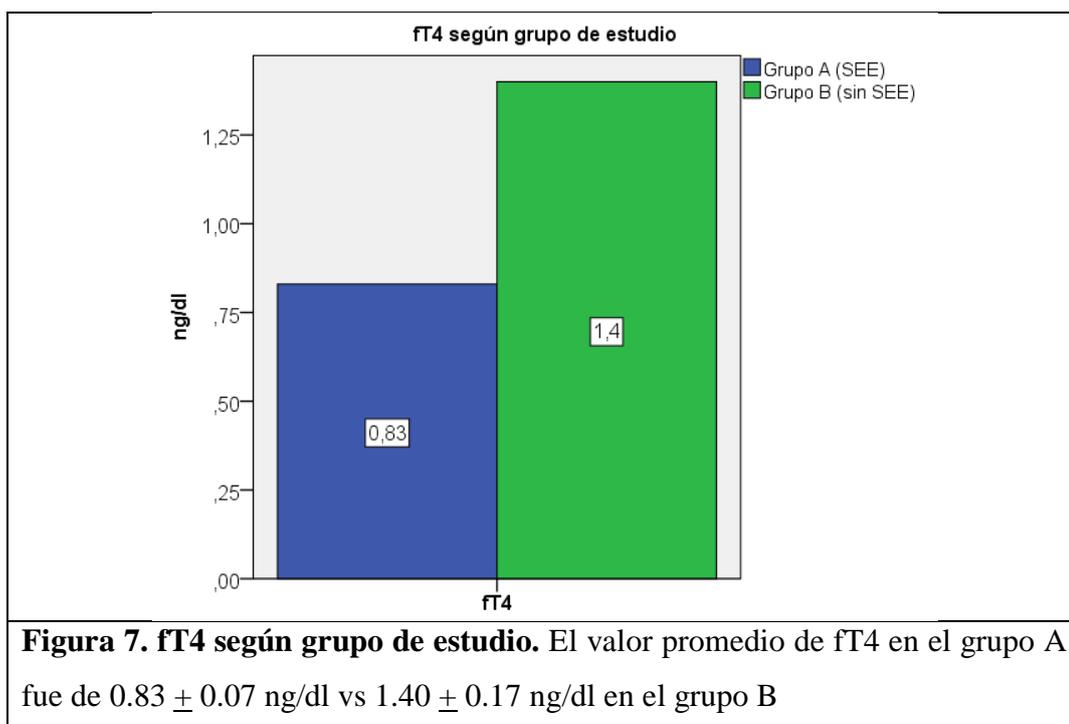
	GRUPO A	GRUPO B
Cáncer de pulmón	5.88% (n=1)	0% (n=0)
Cirrosis	23.52% (n=4)	14.28 % (n=1)
Evento cerebrovascular	5.88% (n=1)	14.28 % (n=1)
Infarto agudo de miocardio	5.88% (n=1)	14.28 % (n=1)
Insuficiencia respiratoria aguda	11.76% (n=2)	0% (n=0)
Neumonía nosocomial	23.52% (n=4)	42.85% (n=3)
Sepsis	23.52% (n=4)	14.28 % (n=1)



Por otro lado, al analizar los datos de laboratorio, se observó un nivel de T3 de 0.56 ± 0.03 ng/dl en el grupo A y 0.98 ± 0.09 ng/dl en el grupo B, diferencia que fue estadísticamente significativa ($p=0.0011$). Los valores de fT4 en el grupo A fueron 0.83 ± 0.07 ng/dl y 1.4 ± 0.17 ng/dl, diferencia que también fue significativa ($p=0.008$). Por último, los valores de TSH en el grupo A fueron 1.16 ± 0.18 U/ml y 3.59 ± 0.89 U/ml en el grupo B, diferencia que también fue significativa ($p=0.017$). El resto de los valores de laboratorio incluyendo urea, creatinina, colesterol se encuentran en la siguiente tabla:

Tabla 7. Pruebas de laboratorio según grupo de estudio

	GRUPO A	GRUPO B
Albúmina	2.57 ± 0.18 g/L	3.11 ± 0.26 g/L
Colesterol HDL	25.62 ± 2.83 mg/dl	33 ± 3.9 mg/dl
Colesterol LDL	54.68 ± 6.60 mg/dl	78.14 ± 9.50 mg/dl
Colesterol total	114.5 ± 7.67 mg/dl	121 ± 11.93 mg/dl
Creatinina	1.28 ± 0.11 mg/dl	1.07 ± 0.13 mg/dl
ft4	0.83 ± 0.07 ng/dl	1.40 ± 0.17 ng/dl
PCR	22.75 ± 3.51 mg/dl	17.61 ± 1.84 mg/dl
T3	0.56 ± 0.03 ng/dl	0.98 ± 0.09 ng/ml
TSH	1.16 ± 0.18 U/ml	3.59 ± 0.89 U/ml
Urea	56.94 ± 10.47 mg/dl	30.14 ± 2.28 mg/dl



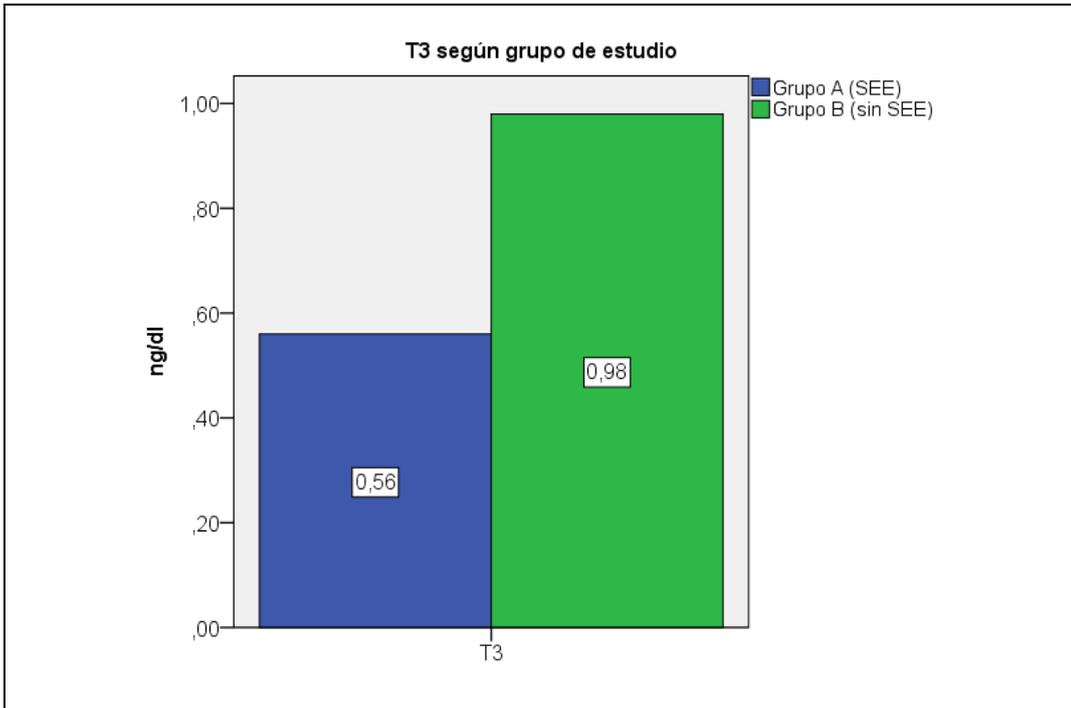


Figura 8. T3 según grupo de estudio. El promedio de T3 en el grupo A fue de 0.56 ± 0.03 ng/dl vs 0.98 ± 0.09 ng/ml en el grupo B

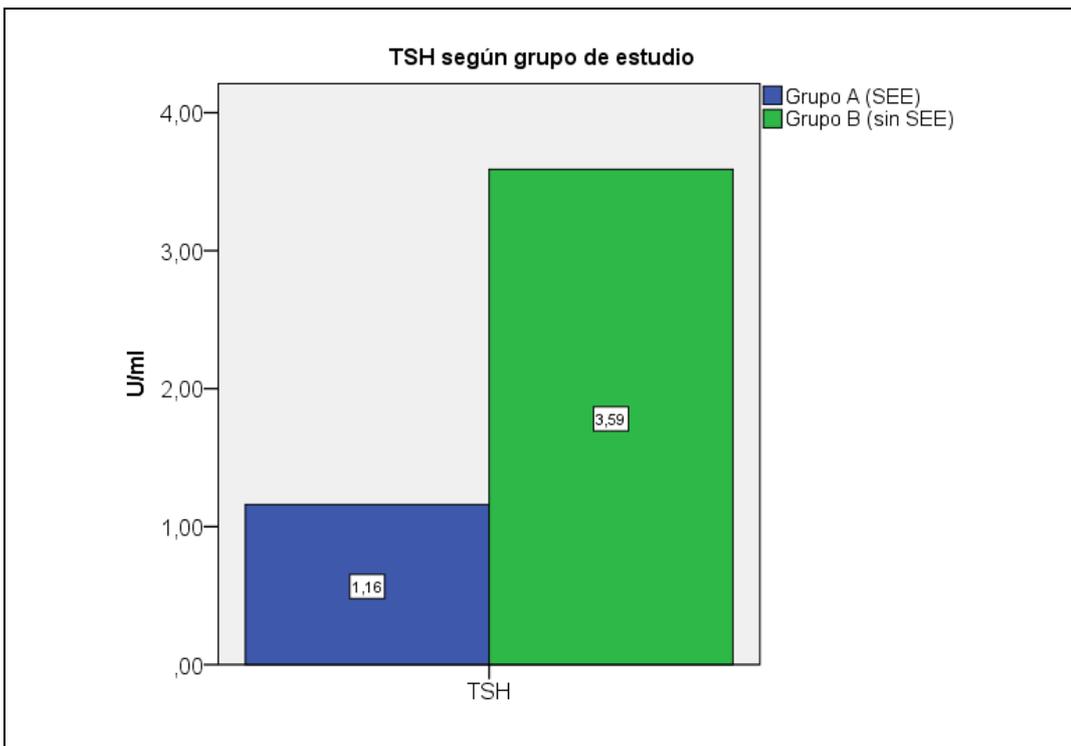
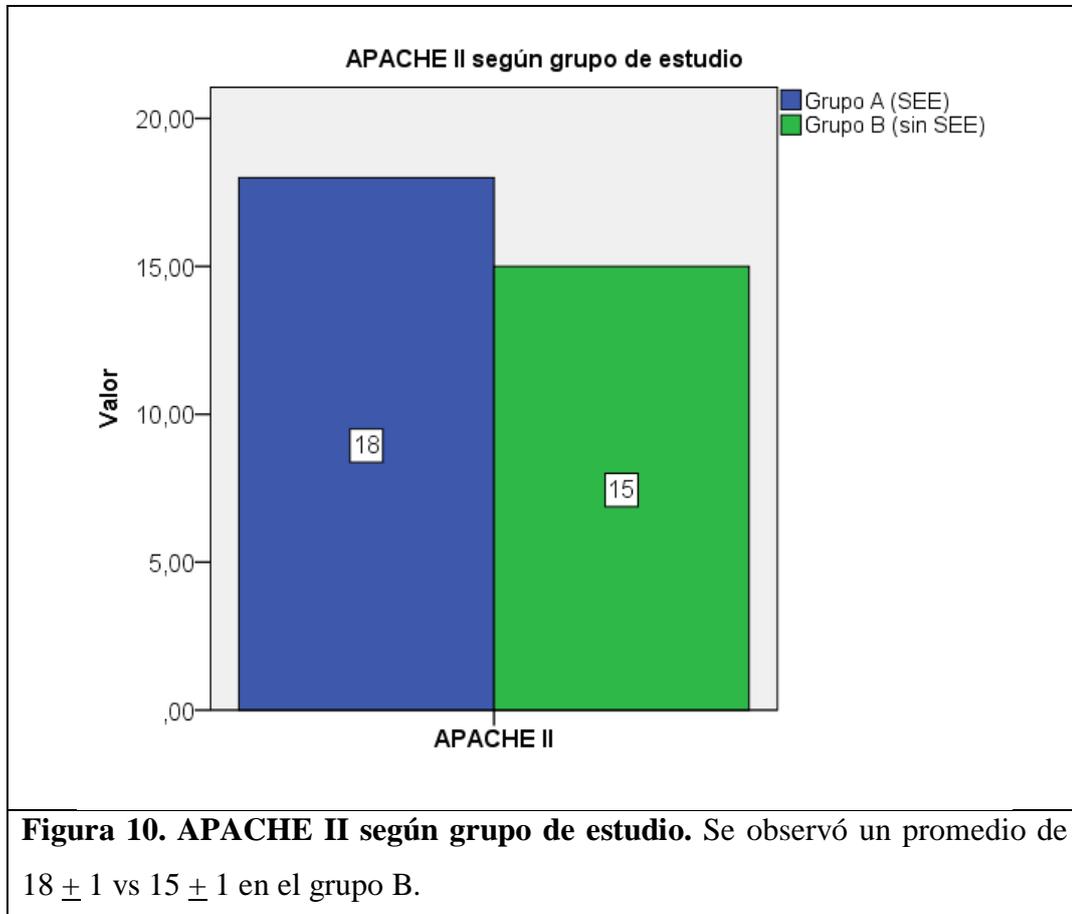


Figura 9. TSH según grupo de estudio. El valor promedio de TSH en el grupo A fue de 1.16 ± 0.18 U/ml vs 3.59 ± 0.89 U/ml en el grupo B

En cuanto al sistema APACHE II, se observó un promedio de 18 ± 1 en el grupo A y 15 ± 1 en el grupo B.



La mortalidad fue mayor en el grupo A con el 47.05% (n=8), comparada con la del grupo B del 28.57% (n=2), observándose una correlación directa entre el SEE y el pronóstico de los pacientes. Otro dato que apoya esta afirmación es que del total de fallecidos en el grupo A, el 75% presentaron valores de fT4 menores de 0.9 ng/dl.

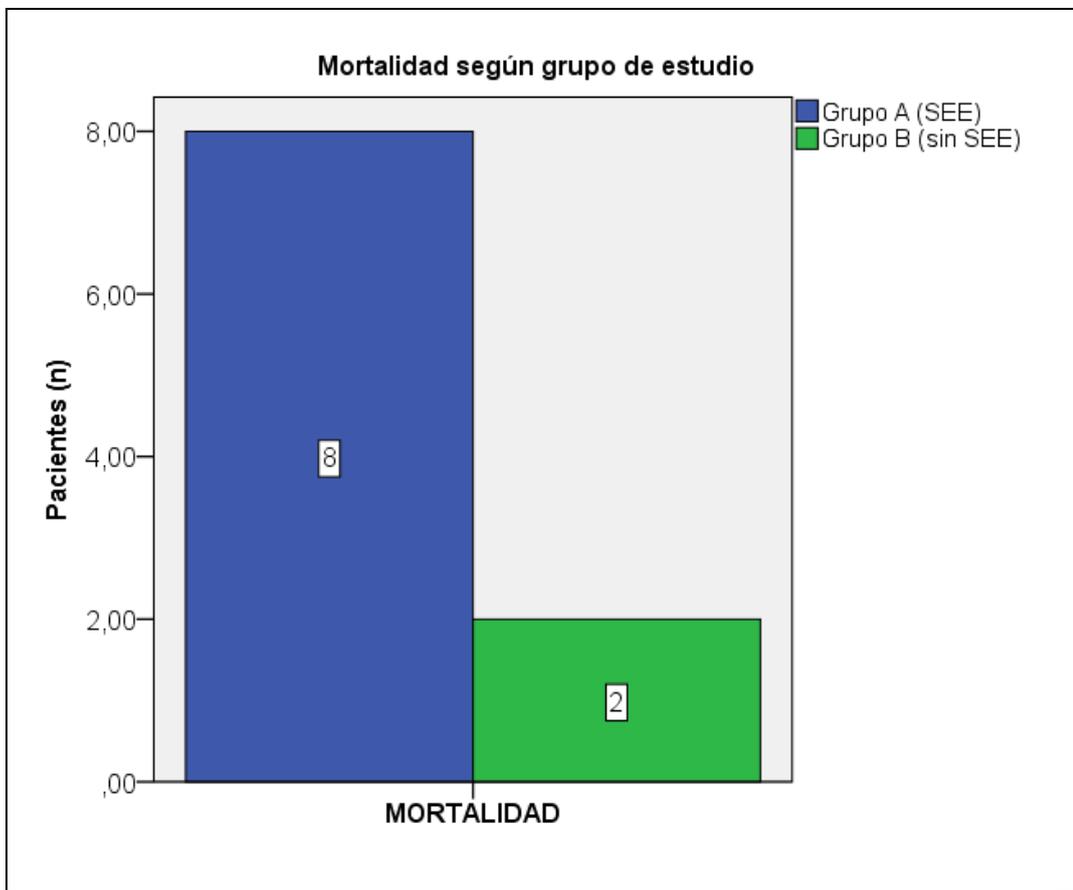


Figura 11. Mortalidad según grupo de estudio. Se observó mayor mortalidad en el grupo A con el 47.05% vs 28.57% en el grupo B.

8. ANÁLISIS DE LOS RESULTADOS

En relación al género de los pacientes, se encontró que predominó el género masculino con el 70.58 % (n=12), con solo un 29.41% (n=5) para el género femenino, esto difiere al estudio publicado por Tognini et al, quien demostró predominio del género femenino tanto en el grupo sin SEE como el de SEE (52.7% y 50.6% respectivamente). Se ha demostrado una incidencia de hasta el 31.9% de SEE en algunos estudios. ²²

Los diagnósticos más comunes de los pacientes fueron neumonía nosocomial 29.16% (n=7), cirrosis y sepsis 20.83% (n=5), insuficiencia respiratoria aguda, infarto agudo de miocardio y evento cerebrovascular 8.3% (n=2), cáncer de pulmón 4.16% (n=1), mientras que otros estudios han encontrado al cáncer, insuficiencia renal, insuficiencia cardiaca, neumonía, enfermedad pulmonar obstructiva crónica, diabetes mellitus y cirrosis como predominantes. ²²

Se observó un nivel de T3 de 0.56 ± 0.03 ng/dl en el grupo A y 0.98 ± 0.09 ng/dl en el grupo B (p=0.0011). Los valores de fT4 en el grupo A fueron 0.83 ± 0.07 ng/dl y 1.4 ± 0.17 ng/dl (p=0.008). Por último, los valores de TSH en el grupo A fueron 1.16 ± 0.18 U/ml y 3.59 ± 0.89 U/ml en el grupo B (p=0.017). Otros estudios como el de Tognini et al, encontraron valores de TSH 1.23 ± 0.86 U/ml en el grupo A y 1.24 ± 0.9 U/ml en el grupo B, valores de fT4 de 14 ± 3.5 y 14.5 ± 3.5 , ambos no significativos, encontrando solamente una diferencia significativa en los valores de T3 con 1.9 ± 0.4 en el grupo A y 3.6 ± 0.7 en el grupo B (p <0.0001). ²²

La mortalidad fue mayor en el grupo A con el 47.05% (n=8), comparada con la del grupo B del 28.57% (n=2), al igual que otros estudios, en los cuales la mortalidad fue significativamente mayor en pacientes con SEE, siendo

considerado como factor predictivo único de mortalidad principalmente en pacientes de la tercera edad. ²²

Según estudios de Economidou et al, cambios hormonales pueden ser vistos en las primeras horas de enfermedad crítica y de manera interesante se relacionan al pronóstico del paciente. ¹⁸

9. CONCLUSIONES

- El Síndrome eutiroideo enfermo como predictor de mortalidad en paciente críticamente enfermo se pudo evidenciar al ver una mortalidad del 47.05% en el grupo A vs un 28.57% en el grupo B.
- El Síndrome Eutiroideo Enfermo se encontró en el 70.83% de los pacientes del Servicio de Medicina Crítica del Hospital General Luis Vernaza de Guayaquil
- Los valores de la escala APACHE II fueron mayores en el grupo A (18 ± 1) que en el grupo B (15 ± 1)
- Se observaron valores menores de T3, fT4, y TSH en el grupo A comparados con el grupo B, con una diferencia estadísticamente significativa.

10. VALORACIÓN CRÍTICA DE LA INVESTIGACIÓN

El estudio tiene sus limitaciones, principalmente por el tamaño de muestra pequeño, por lo que nuevos estudios serían necesarios para mejor evaluación de la respuesta del organismo desde el punto de vista de las hormonas tiroideas en pacientes críticamente enfermos.

Por lo que se recomienda nuevos estudios con mayor muestra de pacientes, nuevas variables o estudios multicéntricos, o a su vez evaluación del uso de hormona tiroidea y su relación con el pronóstico del paciente, para un mejor análisis de esta patología.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Burga J., Salas C. Síndrome eutiroideo enfermo y grado de morbilidad en pacientes hospitalizados. *Revista Peruana de Endocrinología y metabolismo*. 2005; 5(2):69-78
2. Karga H., Papaioannou P., Venetsanou K., Papandroulaki F., Karaloizos L., Papaioannou G., Papapetrou P. The role of cytokines and cortisol in the non-thyroidal illness syndrome following acute myocardial infarction. *European Journal of Endocrinology*. 2000;142:236–242
3. De Jongh F., Joebsis A., Elte J. Thyroid morphology in lethal non-thyroidal illness: a post-mortem study. *European Journal of Endocrinology*. 2006;144:221-226
4. Warner M., Beckett G. Mechanisms behind the non-thyroidal illness syndrome: an update. *Journal of Endocrinology*. 2010; 205:1–13
5. Williams Textbook of Endocrinology, 12 edition, Chapter 11. Thyroid physiology and diagnostic evaluation of patient with thyroid diseases, Elsevier, 2009
6. Castro I., Quisenberry L., Calvo R., Obregon M., Lado J. Septic shock non-thyroidal illness syndrome causes hypothyroidism and conditions for reduced sensitivity to thyroid hormone. *Journal of Molecular Endocrinology*. 2013;50:255–266
7. Sattar A., Asif N., Dawood M., Rafi T., Rehman, Aamir M. Euthyroid sick síndrome. *Journal of Pakistan Medical Association*. 2003;53(6)
8. Utiger R. Altered thyroid function in nonthyroidal illness and surgery. To treat or not to treat?. *The New England Journal of Medicine*. 2005; 333(23): 1562-1563
9. De Groot L. Dangerous Dogmas in Medicine: The Nonthyroidal Illness Syndrome. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*. 2009; 84(1)
10. Bello G., Pennisi M., Montini L., Silva S., Maviglia R., Cavallaro F., Bianchi A. Nonthyroidal illness syndrome and prolonged mechanical ventilation in patients admitted to the ICU. *Chest*. 2009;135(6)

11. Weiss RE, Refetoff S. Chapter 80. Thyroid Disease. In: Hall JB, Schmidt GA, Wood LH. eds. *Principles of Critical Care, 3e*. New York, NY: McGraw-Hill; 2005
12. Lado-Abeal J., Romero A., Castro-Piedras I., Rodriguez-Perez A., Alvarez-Escudero J. Thyroid hormone receptors are down-regulated in skeletal muscle of patients with non-thyroidal illness syndrome secondary to non-septic shock. *European Journal of Endocrinology*.2010;163:765-73
13. Liu Z., Wu J., Zhang Y., Feng D., Liu L., Sun J., Peng Y., Guo Z. Therapeutic effect of low-dose thyroxin in elderly patients with refractory heart failure and euthyroid sick syndrome. *J South Med Univ*.2009; 29(9):1848-1850
14. Molina PE. Chapter 4. Thyroid Gland. In: Molina PE. eds. *Endocrine Physiology, 4e*. New York, NY: McGraw-Hill; 2013
15. Cooper DS, Ladenson PW. Chapter 7. The Thyroid Gland. In: Gardner DG, Shoback D. eds. *Greenspan's Basic & Clinical Endocrinology, 9e*. New York, NY: McGraw-Hill; 2011
16. Bello G., Ceaichisciuc I., Silva S., Antonelli M. The role of thyroid dysfunction in the critically ill: a review of the literature. *Minerva Anestesiol*. 2010;76(11):919-28
17. Jameson J, Weetman AP. Chapter 341. Disorders of the Thyroid Gland. In:Longo DL, Fauci AS, Kasper DL, Hauser SL, Jameson J, Loscalzo J. eds.*Harrison's Principles of Internal Medicine, 18e*. New York, NY: McGraw-Hill; 2012
18. Economidou F., Douka E., Tzanela M., Nanas S., Kotanidou A. Thyroid function during critical illness. *Hormones*, 2011, 10(2):117-124
19. Brent GA, Koenig RJ. Chapter 39. Thyroid and Anti-Thyroid Drugs. In: Brunton LL, Chabner BA, Knollmann BC. eds. *Goodman & Gilman's The Pharmacological Basis of Therapeutics, 12e*. New York, NY: McGraw-Hill; 2011
20. Kress JP, Hall JB. Chapter 267. Approach to the Patient with Critical Illness. In:Longo DL, Fauci AS, Kasper DL, Hauser SL, Jameson J, Loscalzo J. eds.*Harrison's Principles of Internal Medicine, 18e*. New York, NY: McGraw-Hill; 2012

21. Holmes CL, Gregoire G, Russell JA. Chapter 6. Assessment of Severity of Illness. In: Hall JB, Schmidt GA, Wood LH. eds. *Principles of Critical Care*, 3e. New York, NY: McGraw-Hill; 2005
22. Tognini S., Marchini F., Dardano A., Polini A., Ferdechini M., Castiglioni M., Monzani F. Non thyroidal illness syndrome and short-term survival in a hospitalised older population. *Age and ageing*. 2010;39:46-50

