Código ISSN 2588-0551
DOI: 10.31790/inspilip.v3i2.142

Acceso abierto

Citación
Vélez J. et. al. **La glándula tiroides en el paciente críticamente enfermo: abordaje fisiológico y revisión de la literatura**. Revista científica INSPILIP V. (3), Número 2, Guayaquil, Ecuador.

Correspondencia

Dr. Jorge Vélez

mail:
jorgeluisvelez13@hotmail.com

Fecha de ingreso: 02/09/2019
Fecha de aprobación: 29/09/2019
Fecha de publicación: 01/01/2020

El autor declara estar libre de cualquier asociación personal o comercial que pueda suponer un conflicto de intereses en conexión con el artículo, así como el haber respetado los principios éticos de investigación, como por ejemplo haber solicitado las autorizaciones de la institución donde se realizó el estudio, permiso para utilizar los datos, consentimientos informados y en caso de tratarse de estudio observacionales y ensayos clínicos, autorización de un CEISH, ARCSA, DIS, Medio Ambiente, entre otros. Además la licencia para publicar imágenes de la o las personas que aparecen en el manuscrito. Por ello la revista no se responsabiliza por cualquier afectación a terceros.

Artículo original:

La glándula tiroides en el paciente críticamente enfermo: abordaje fisiológico y revisión de la literatura

The thyroid gland in the critically sick patient: physiological approach and *review of literature*

Jorge Luis **Vélez Páez**[1], Pablo Andrés **Vélez Páez**[2], Santiago Xavier **Aguayo Moscoso**[5], Jorge Washington **Vélez**[6], Rubén Mauricio **Navarrete Aráuz**[4], Wendy Milagros **Tercero Martínez**[3], Édgar Fernando **López Rondón**[5].

1. Universidad Central del Ecuador
Hospital Pablo Arturo Suárez.

ORCID: 0000-0002-6956-4475

2. Universidad Central del Ecuador.
ORCID: 0000-0002-6392-3895

3. Medicina Crítica,
Hospital Pablo Arturo Suárez.

ORCID: 0000-0002-5207-7611

4. Hospital Carlos Andrade Marín,

5. Medicina Crítica. Hospital Pablo Arturo Suárez.

ORCID: 0000-0003-4919-5497

6. Universidad Central del Ecuador

Hospital Eugenio Espejo.

ORCID: 0000-0003-3728-672

Identificación de la responsabilidad y contribución de los autores: Los autores declaran haber contribuido de forma similar en la idea original (JV, PV, JV), diseño del estudio (JV, PV, SA), recolección de datos (JV, PV, WT, RN), análisis de datos (JV, PV, JV), redacción del borrador y redacción del artículo (WT, RN, SA).

Resumen

Las hormonas tiroideas son las hormonas metabólicas por excelencia del cuerpo humano, su fisiología es bien conocida, al igual que sus efectos tisulares. Sin embargo, en el enfermo grave su rol fisiopatológico es muy complejo y genera muchas discrepancias en su diagnóstico y abordaje terapéutico y más aún en determinar su rol en desenlaces como severidad y mortalidad.

Abstract

Thyroid hormones are the metabolic hormones par excellence of the human body, their physiology is well known, as well as their tissue effects. However, in the critical patients, their physiopathological role is very complex and generates many discrepancies in their diagnosis and therapeutic approach and even more in determining their role in outcomes such as severity and mortality. In this chapter we will write about its anatomy, physiology, biochemistry and an evidence-based review of its behavior in critical pathology.

Keywords: *Thyroid gland, critical illness, thyroxine. (**Source**: MeSH-NIH).*

Introducción

Las hormonas tiroideas son las hormonas metabólicas por excelencia del organismo, su fisiología está bien estudiada, así como los efectos clínicos que producen su exceso (hipertiroidismo) y su disminución (hipotiroidismo). Sin embargo, su comportamiento en los pacientes en estado crítico es aún en tiempos actuales no entendido por completo, dentro de un mismo paciente incluso, el eje tiroideo hipofisiario se comporta diferente en la fase aguda y en la fase crónica de la enfermedad, seguramente procurando homeostasis y supervivencia del individuo. Así como es dificultosa su fisiopatología, es aún un tema sin respuesta definitiva si es necesario el tratamiento, no hay evidencia contundente que el reemplazo hormonal tiroideo genere mejores desenlaces clínicos en el paciente crítico.

En esta revisión abordaremos de forma general la anatomía, fisiología tiroidea y concluiremos con la fisiopatología de estas hormonas en la enfermedad crítica.

Se realizó una búsqueda de la literatura en las bases de datos Medline, Lilacs y Web of Science con las palabras clave en inglés y español: thyroid gland, critical illness, thyroxine.

Fisiología de las hormonas tiroideas

La tiroides es una glándula de localización cervical, localizada por debajo de la laringe y a ambos lados y delante de la tráquea; pesa entre 15 a 20 gramos en un adulto sano, por lo que es una de las glándulas de mayor tamaño del cuerpo, su función secretora fundamental consiste en la tiroxina (T4) y la triyodotironina (T3). La función endocrina de estas hormonas es básicamente un incremento metabólico global, la ausencia de estas (hipotoroidismo) provoca un descenso en la tasa metabólica de hasta un 40 a 50 %; mientras que su producción excesiva (hipertiroidismo) puede incrementar la tasa metabólica entre el 60 y 100 % con respecto a lo normal.[1]

La secreción tiroidea depende y está controlada por la tirotropina (TSH) sintetizada en la hipófisis anterior y regulada por la hormona hipotalámica liberadora de tirotropina (TRH por sus siglas en inglés). Cuando el eje tiroideo hipotálamo-hipofisiario se encuentra alterado, la consecuencia global es hiper o hipotiroidismo; el cual será primario si la glándula tiroides es la afectada o secundario/terciario si la TSH hipofisiaria o TRH hipotalámica son las alteradas respectivamente. En ocasiones especiales, la disfunción puede estar en dos o tres de los sitios mencionados.[1]

Anatomía fisiológica de la glándula tioidea

La glándula tiroides en su estructura interna está constituida por unos folículos cerrados que miden entre 100 a 300 μm de diámetro, que están repletos de una sustancia denominada coloide y que su revestimiento es un epitelio cúbico que secreta a la luz de los folículos. Básicamente el coloide está constituido por una glicoproteína grande denominada tiroglobulina, cuya molécula contiene las hormonas T3 y T4 (Figura 1).[1,21]

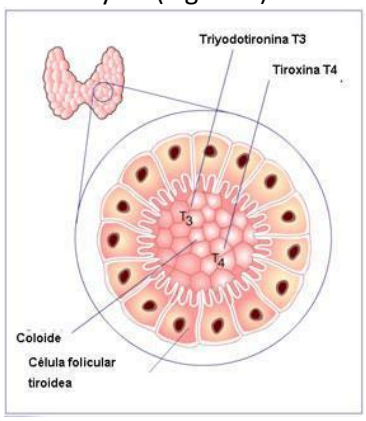

Figura 1. Esquema de una célula folicular tiroidea, en su interior el coloide con las hormonas T3 y T4

La secreción del epitelio folicular debe llegar al torrente sanguíneo, para ello la glándula tiroides cuenta con un flujo sanguíneo

minuto equivalente a unas cinco veces su peso, este vasto flujo glandular es superior a muchos sitios orgánicos y solo superado a nivel hormonal por la glándula suprarrenal.

A más de las funciones mencionadas, la glándula tiroides contiene unas células denominas C, las cuales producen calcitonina, hormonas que junto con lo paratohormona y la vitamina D regulan la homeostasis del calcio.[1,2]

Importancia del yoduro en la génesis de hormonas tiroideas

La formación normal de T4 requiere del aminoácido tirosina y de yodo (ingerido oralmente como yoduro), se requiere 50 mg/año o 1 mg/semana para su efecto, este requerimiento se satisface al añadir una parte de yoduro sódico por cada mil partes de cloruro sódico en la sal de mesa común.

En la era previa a la sal yodada, la ausencia de yoduro en la alimentación en sitios geográficos específicos, condicionaban formas de hipotiroidismo endémico, en el que incluso, los receptores para hormona tiroidea en el sistema nervioso central eran escasos o ausentes con las consecuencias clínicas evidentes.[1,2,21]

Los yoduros ingeridos a nivel del tubo digestivo, se absorben hacia el torrente sanguíneo de forma similar a los cloruros. En condiciones normales, se transportan hacia la tiroides y esta glándula retira selectivamente aproximadamente una quinta parte de los mismos que serán empleados para la síntesis hormonal, el excedente se excretará rápidamente por vía renal.[1,2]

Captación y secreción de yodo

El yodo necesario para la yodación de la proteína precursora de tiroglobulina es traído por la sangre a la glándula tiroides, allí hay un cotransportador unidireccional sodio (Na) – yodo (I) (NIS) que se localiza en

la membrana plasmática basal de la célula folicular, el NIS mediante gradiente de sodio, introduce un Na y un I al citoplasma celular, aunque este proceso es pasivo, depende de la ATPasa N-K para bombera Na fuera de la célula y mantener el gradiente iónico. El NIS también transporta bromuro, tiocianato y perclorato a través de la membrana basal, por ende, al administrar estos compuestos saturan el NIS y pueden disminuir la captación de yodo, conocimiento relevante a ser utilizado en estados de hipertiroidismo. Gracias al NIS la concentración de yodo intracelular tiroidea es muy superior a la sanguínea, y la extracción del mismo es extremadamente eficaz. Ya dentro de la célula el yodo se traslada a la membrana apical, donde una proteína transportadora, la pendrina lo ingresa al folículo, donde inicia el proceso de yodación de la tiroglobulina (Tg).[1]

Peroxidasa tiroidea

El siguiente paso es la organificación, es decir, la unión de uno o más átomos de yodo a moléculas de tirosina en la tiroglobulina, esta tiene 134 moléculas de tirosina, pero solo un pequeño porcentaje de ellas se organifican, una Tg típica tiene de 20 a 30 átomos de yodo en su composición.[1,2]

En la membrana apical se encuentra una enzima cardinal en la yodación de la Tg, la peroxidasa tiroidea (TPO), esta capta el yodo y una molécula de tirosina, los junta mediante una reacción que involucra peróxido de hidrógeno generado en las mitocondrias de las células foliculares y el resultado es la oxidación del yodo y secuencialmente la formación de monoyodotirosina (MIT), y mediante este mismo proceso, pero con dos átomos de yodo, la diyodotirosina (DIT).[2]

Realizado este proceso el camino es el siguiente, las tirosinas yodadas, mediante la misma TPO, se acoplan unas estructuras llamadas yodotironinas (20-25 %) sin

función hormonal, o bien, dos moléculas de DIT se unen y forman la tirosina o T4, y en mucho menor cuantía se unen una MIT con DIT y forman T3. Entonces endocrinamente hablando la producción tiroidea es casi exclusiva de T4 (93 %) y una porcentaje ínfimo de T3 (7 %).[1,2]

Secreción de hormonas tiroideas: función de las células foliculares

Ante un estímulo orgánico, la tiroides empieza su secreción hormonal (figura 2), esta se da por pinocitosis activa, la membrana apical de las células foliculares genera pseudópodos que engloban porciones pequeñas de coloide, la internalizan en el citosol; allí estas vesículas endocíticas se fusionan con lisosomas los que lizan el coloide y liberan T4, T3, MIT, DIT al citosol. La T3 y T4 son liberadas a la circulación sistémica para cumplir con su función endocrina, mientras que mediante una deyodasa cistosólica la MIT y la DIT que se mantuvieron en las células, son separadas el yodo de su composición, el mismo que será reutilizado.[1,2,21]

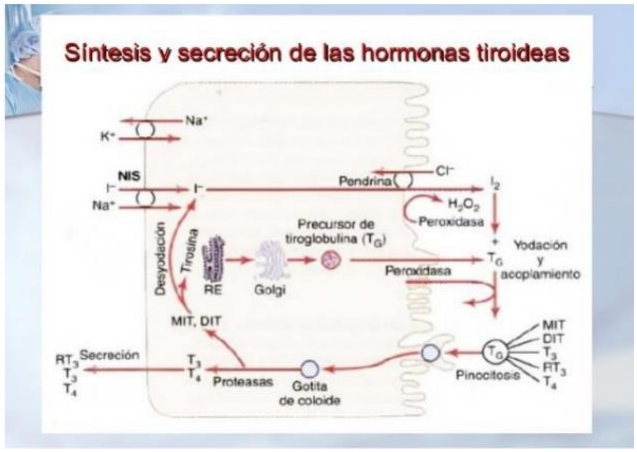

Figura 2. Síntesis y secreción de las hormonas tiroideas.

***Modificado de: Guyton AC,* Hall JE. Tratado de Fisiología Médica. 13ª ed.**

En la sangre, el 70 a 80 % de T3 y T4 se unirán a la globulina fijadora de tiroxina (TBG), una globulina de 54 KDa que se sintetiza y secreta en el hígado; el 20 a 30 % restantes se unen a la albúmina o a la transtiretina y apenas el 1 % o menos de T3 y T4 se encuentra en forma libre, esta es la forma hormonal que genera el efecto endocrino tiroideo en las células diana.[1,2]

La T3 y T4 unida a proteínas se constituyen en reservorio y restituyen la pequeña cantidad de hormona libre que se depura. Al estar unidas a proteínas no son filtradas y eliminadas en el riñón y su semivida es amplia (7 días para T4 y 1 día para T3).[2]

Conversión tisular periférica de tiroxina a triyodotironina

Aunque la producción de la tiroides es fundamentalmente T4, la hormona tiroidea metabólicamente activa es la T3. Aproximadamente el 40 % de la T4 secretada termina convirtiéndose en T3, esto se produce por el retiro de un átomo de I en la posición 5' de la estructura anular externa de la tironina, proceso mediado por una desyodasa de tipo I, localizada en el hígado, riñones y tiroides. LA T3 es la hormona que se acopla a los receptores de hormonas tiroides en las células diana y cómo se dijo es su forma activa. [1,2]

La desyodasa tipo II se encuentra en músculo esquelético, placenta, sistema nervioso central, hipófisis, su función es mantener un pool adecuado de T3 intracelular, o también enviarla a la circulación para ser utilizada. La desyodasa tipo 3 que actúa a nivel del anillo interno de la tironina, se cree que interviene en los procesos de degradación hormonal. Todas las desyodasas tienen en su composición un aminoácido raro, la selenocisteína, que es ideal para reacciones de óxido-reducción.[2]

Inactivación de la tiroxina y triyodotironina

Cuando la desyodación se da por la desyodasa tipo 3 y no por la tipo 1, la T4 (40 %) se inactiva, y produce una forma no activa de la T3, llamada T3 inversa con poca o ninguna actividad endocrina. Esta es la vía principal de inactivación metabólica y eliminación de las hormonas tiroideas.[2]

Glucuronización, descarboxilación y desaminación de la tiroxina

La T4 fundamentalmente, y en menor grado la T3 se catabolizan conjugándose con ácido glucorónico en el hígado, y de esta forma se secretan por la bilis y se eliminan por las heces. Otros tejidos pueden catabolizar las hormonas tiroides por procesos diferentes como la descarboxilación y desaminación.[2]

Papel de la hipófisis anterior en la síntesis y secreción de las hormonas tiroideas

Cuando decrece la concentración de hormonas tiroideas (T3-T4) en sangre, se estimula la secreción de la hormona estimulante del tiroides (TSH) en la hipófisis anterior, esta hormona tiene receptores en las células foliculares tiroideas, su receptor es una glicoproteína de siete dominios transmembrana (receptores acoplados a proteínas G estimuladores), que mayormente por la vía de la adenilatociclasa (AMP cíclico) y en menor grado por la vía de la fosfolipasa C (trifosfato de inositol y diacilglicerol) generan incremento en la producción de hormonas tiroideas (feed back positivo). En ausencia de TSH, por ejemplo en pacientes hipofisectomizados se ha visto atrofia de la glándula tiroides, lo que habla sobre el efecto fundamental sobre el tamaño y función de la glándula por esta hormona.[1,2] Situación similar se da en pacientes con hipopituitarismo atribuibles a otras etiologías como tumores hipofisiarios, en mucho menos frecuencia en patologías infiltrativas (histiocitosis)[19] y la isquemia posparto de la hipófisis (síndrome de Shehhan)[20], entre otros.

Enfermedad no tiroidea en el paciente crítico (ent).

Dentro de la unidad de cuidados intensivos (UCI), la presencia de alteraciones de los niveles de hormonas tiroideas es una circunstancia muy común, siendo el motivo de consulta para el endocrinólogo más prevalente en el paciente crítico, representando entre el 44 % [1] al 70 % [2] de acuerdo con diferentes estudios. Se manifiesta principalmente con concentraciones bajas de triyodotironina (T3), concentraciones plasmáticas bajas o normales de tiroxina (T4) o triyodotironina reversa plasmática (rT3) elevada en presencia de tirotropina normal (TSH).

De forma conjunta se adiciona a los mecanismos de base, alteraciones en la regulación central de la tiroides, así como también alteraciones en los componentes periféricos del eje tiroideo, siendo la gravedad de la enfermedad una variable

importante y que se deriva de la concentración alterada de las proteínas de unión a la hormona tiroidea y su afinidad.[3]

Con este preámbulo, es menester realizar una revisión concisa sobre este acápite, con el fin de definir si se trata de una entidad real que merece un tratamiento oportuno, o a su vez, si se trata de un proceso adaptativo en el paciente crítico y que no requiere intervención alguna.

Fisiopatología:

Fase aguda:

En referencia al periodo agudo de la enfermedad crítica, conforme a las diferentes causantes del estrés metabólico, se produce un decremento súbito de la cantidad circulante de T3 y por ende un aumento marcado de la rT3, este último como pieza clave de la fisiopatología de esta entidad, en parte este mecanismo se produce por una actividad de unión reducida por niveles bajos de la proteína de unión a la hormona tiroidea y de la albúmina, de esta manera la hormona se libera de estos complejos proteicos y procede a su eliminación[3].

En el paciente crítico, por motivos distintos a los posquirúrgicos, los niveles plasmáticos de T4 al momento del ingreso, se sitúan dentro de la normalidad y en ocasiones hasta en cifras bajas, mientras que los niveles de TSH están dentro de la normalidad e infrecuentemente pueden elevarse en forma transitoria, sin embargo, durante el proceso agudo de la enfermedad, se altera el aumento nocturno normal de la hormona TSH y se sabe que durante las primeras 24 horas después se da inicio al proceso agudo de la enfermedad, cabe mencionar que algunos fármacos utilizados en la unidad de cuidados intensivos, entre ellos, corticoides, amiodarona, propranolol, contrastes yodados, disminuyen la conversión periférica de T4 a T3. En el enfermo crítico, es frecuente que el paso de T4 a rT3 se vea incrementado, con disminución de T3 y, por ende, aumento de la mortalidad por déficit de funciones muy importantes ligadas a

esta hormona como por ejemplo, disminución en el metabolismo de hidratos de carbono y lípidos; a nivel cardiovascular, disminución en la presión arterial, fuerza y frecuencia cardiaca, en el número y afinidad de los receptores β adrenérgicos y una pobre respuesta a catecolaminas circulantes, aspectos claves para la supervivencia en el contexto de un paciente

crítico[1]. Se conoce que reacciones como la liberación de mediadores inflamatorios como citosinas tipo interleucina 1, interleucina 6 y factor de necrosis tumoral alfa, además, metabolitos y alteraciones derivadas de la hipoxia son mediadores que intervienen en la caída aguda de las concentraciones plasmáticas de T3[3].

Impacto de la nutrición en la fase aguda de la enfermedad no tiroidea (ENT): (figura 3)

Es común que la mayoría de los pacientes críticos ingresados en la UCI no recibe nutrición temprana, siendo motivo en parte del descenso agudo en los niveles circulantes de hormonas tiroideas. En tal razón, una disminución en la disponibilidad de hormona tiroidea, en parte, podría reflejar un intento de adaptación para reducir el gasto energético corporal. Un ensayo clínico controlado aleatorizado

(EPaNIC)[6], que estudió nutrición parenteral temprana versus tardía en adultos críticamente enfermos, concluyó que el no alimentar a los pacientes en forma temprana redujo la incidencia de infecciones nosocomiales, redujo la aparición de anomalías de la función hepática, previno un aumento de la debilidad muscular y aceleró la recuperación. La alimentación temprana impidió una gran parte de la caída temprana en plasma TSH, T4 y T3, así como impidió el aumento en rT3. En este estudio, se comparó el ayuno total con la alimentación completa. En el estudio clínico, la no

alimentación temprana parenteral fue superior a la alimentación temprana y sugirió que la enfermedad no tiroidea (ENT) inducida por el ayuno agudo durante una enfermedad crítica podría, de hecho, mediar algunos de los beneficios del

resultado obtenidos con la no alimentación temprana. Además, los datos muestran que al menos parte de la caída inmediata de las concentraciones de T3 durante la enfermedad crítica aguda está relacionada con el ayuno concomitante en lugar de la enfermedad en sí misma, convirtiéndose en una respuesta probablemente adaptativa del eje hipotálamo-tirotropo-tiroideo. De acuerdo a lo señalado, podríamos concluir que los posibles beneficios de una ENT aguda incluyen la reducción esperada en el gasto de energía con niveles bajos de T3, pero también un efecto directo del aumento de la actividad de D3 localmente en los granulocitos, lo que podría optimizar la capacidad de destrucción bacteriana.[3]

Fase crónica:

Dentro de la enfermedad crítica de característica prolongada, los valores de T3 circulantes disminuyen aún más y la T4 empieza a declinar, la magnitud de este descenso representa a ciencia cierta la gravedad de la enfermedad asociándose al pronóstico y, por ende, de manera directa a la mortalidad. Llama la atención que a pesar del descenso de estas dos hormonas conforme a la gravedad, los valores de TSH no incrementan, más bien se mantienen dentro de parámetros normales o disminuidos y con una característica importante que es la pérdida de la pulsatilidad nocturna propia de dicha hormona. Este comportamiento hormonal explica que durante la fase crónica de la enfermedad crítica, se produce una disfunción neuroendocrina adicional, protagonizada por el hipotálamo al suprimir la producción de la hormona liberadora de tirotropina (TRH), lo que resulta en menor estimulación de células tirotropas en la hipófisis y, por ende, se afecta la liberación de hormona estimuladora de hormonas tiroideas o tirotropina (TSH siglas en inglés) en la hipófisis y, por lo tanto, su descenso en la producción de hormonas tiroideas en la tiroides.[7,21]

Durante esta fase de la enfermedad crítica, y en presencia de una nutrición adecuada, se producen varias respuestas tisulares

compensatorias a la baja disponibilidad de hormonas tiroideas, estas son: los transportadores monocarboxilados presentan aumento de su expresión, la regulación positiva de la actividad de la deiodinasa tipo II y aumento de la sensibilidad a nivel del receptor[8]. Todo este mecanismo plantea la interrogante de que si las respuestas hormonales que ocurren en la fase crónica de la ENT, realmente consisten en una respuesta adaptativa, o si los niveles circulantes bajos de T3 son protectores en la fase prolongada de la enfermedad grave, en otra visión integral, tal vez, si son ambos de manera no conjunta

los responsables de esta circunstancia fisiológica adaptativa al estado crítico de un ser humano o más bien contribuyen a los problemas clínicos, siendo un tema controversial hasta la fecha.[3]

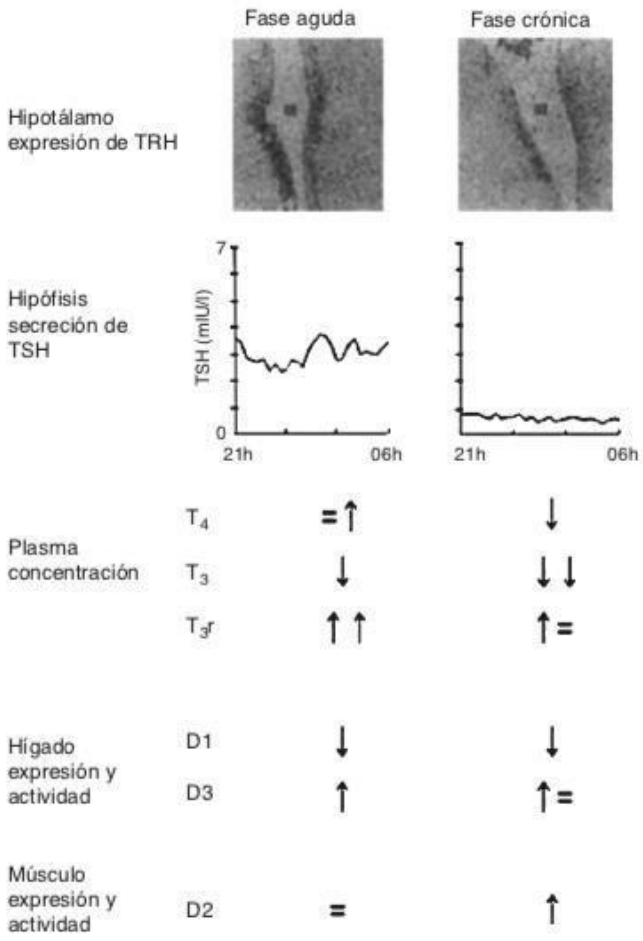

Figura 3– Cambios en el eje tiroideo central y periférico en la fase aguda vs. la fase crónica de la enfermedad crítica. Adaptado de Van den Berghe[3]

Fármacos utilizados en la unidad de cuidados intensivos y que interfieren en la cuantía de las hormonas tiroideas:

Para el manejo del paciente crítico ingresado en la unidad de cuidados intensivos y de acuerdo con la patología a tratarse, se utiliza para el manejo, una amplia variedad de fármacos con mecanismo de acción diferente y que seguramente producen interacción farmacológica variada. Algunos de ellos pueden interferir con la fisiología de las hormonas tiroideas a diferentes niveles como en la unión, metabolismo, transporte, producción y secreción, así también en la regulación y secreción de TSH por la hipófisis (tabla 1). De esta manera la acción farmacológica puede confundir la interpretación de los valores de la función tiroidea.

FÁRMACO	**MECANISMO DE INTERFERENCIA**
Glucocorticoides	Supresión de TSH, inhibición de la conversión periférica
Contraste yodado, yodo en vendaje para heridas	Inhibición en la síntesis y en la secreción hormonal en la glándula tiroidea
Propranolol	Inhibición de la conversión periférica
Amiodarona	- Inhibición de la conversión periférica - Alteración de la secreción de T4 por la glándula tiroidea - Citotoxicidad tiroidea.
Barbitúricos	Incremento de la depuración de T4
Dopamina	Supresión de TSH
Opiáceos	Supresión de TSH
Benzodiacepinas	Inhibición de la conversión periférica

Sulfonamidas	Inhibición de la síntesis hormonal
Somatostatina	Supresión de TSH
Furosemida	Interacción con proteínas de unión séricas

Tabla 1 – Medicamentos que se utilizan frecuentemente en la UCI y que interfieren con la economía de la HT Adaptado de Mebis y van den Berghe[3]

Tratamiento:

Por lo expuesto anteriormente, queda claro que durante la fase aguda de la enfermedad, los cambios ocurridos pueden ser beneficiosos, ya que tienen una selección natural y están sujetos a la evolución, por lo tanto, en esta fase no estaría justificado un tratamiento de reemplazo hormonal, más bien una observación pasiva con controles periódicos, sin embargo, cuando mencionamos a la enfermedad crítica prolongada, debemos tener presente que los cambios que se producen dentro del arsenal hormonal, no necesariamente pueden ser ventajosos. De tal forma, el reemplazo hormonal en estos casos, tiene como objetivo fundamental regular la función hormonal tiroidea y contribuir de manera particular a la recuperación del enfermo crítico, en quien se asume que se encuentra realmente hipotiroideo y que se beneficiaría de la administración de hormona tiroidea para revertir ciertos eventos anómalos que acompañan al hipotiroidismo y que no tienen otra explicación evidente. Es decir, el reemplazo hormonal, deberán recibirlo solo los pacientes críticos que su condición sea hipotiroidismo clínicamente evidente con TSH mayor a 20 mU/l y no el cuadro clásico de eutiroideo transitorio, recordando, que cierta población de pacientes luego de una noxa aguda crítica nunca recuperan su normalidad tiroidea y quedan con hipotiroidismo definitivo, situación directamente relacionado con los niveles de

TSH alcanzada en su fase aguda.[18,21] (Figura 4)

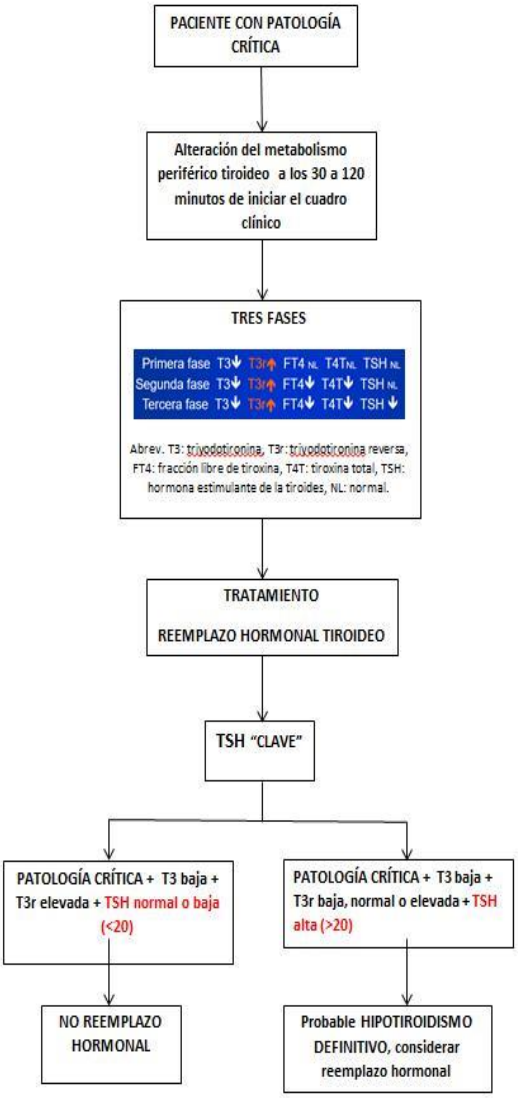

Figura 4. Algorritmo diagnóstico y terapéutico propuesto para la enfermedad no tiroidea del paciente crítico (realizado por Jorge Luis Vélez).

Con este preámbulo, surge la pregunta de si tratar o no la ENT para normalizar las hormonas tiroideas en el paciente crítico con prolongación de su enfermedad, y la forma adecuada de cómo debe realizarse este tratamiento.

Existe evidencia escasa que muestre la ventaja del reemplazo hormonal y el

reemplazo de cuál hormona sería la indicada. La mayor parte de estudios han mostrado una tolerancia adecuada a la administración hormonal, específicamente T3 o T4, sin embargo, por el incremento de enzimas como la desyodasa 3 (D3) y reducción de desyodasa 1 (D1) en estos pacientes, esta hipótesis terapéutica sería nula, ya que habría una conversión casi total de T4 a rT3 (en lugar de T3) o simplemente a degradación de T3.[10] A su vez la infusión prolongada de T3 no es un tratamiento eficaz, ya que se afecta la producción endógena de T4 por retroalimentación negativa.[11]

En busca de alternativas terapéuticas, otros estudios han planteado que el grupo de pacientes que más se podría beneficiar del reemplazo de hormona tiroidea son aquellos que poseen valores de T4 menores a 4 mg/dl, ya que no se ha demostrado contraindicación evidente, con excepciones basadas en compromiso cardiaco y arritmias, pero sin peso estadístico significativo como para afirmarlo.[12]

El reemplazo hormonal directo como tratamiento en cualquier paciente con ENT, pese a estudios prometedores en el tema, continúa sin una evidencia clara y concisa para dicho manejo.

Una alternativa diferente al uso directo de hormona tiroidea es el uso de péptidos liberadores hipotalámicos como la hormona liberadora de tirotropina TRH, ya que su administración tiene como función principal, el reactivar al eje tiroideo con la producción a corto plazo de TSH y, por ende, de hormonas tiroideas.[13-14] Además se ha visto que cuando la TRH es confundida con secretagogos de la hormona de crecimiento (GH), se evitaría un aumento de rT3 en la circulación,[12] de esta forma se mantiene la retroalimentación negativa con la hipófisis y se evita la sobreestimulación tiroidea.

La administración conjunta del péptido liberador de hormona del crecimiento -2 (GHRP)-2, TRH y hormona liberadora de gonadotropina, reactivó los ejes GH, TSH y hormona luteinizante en hombres con

enfermedad crítica prolongada con resultados adecuados con esta triple terapia, lo hace en menor medida con la doble terapia a base de (GHRP)-2 y TRH y mucho menos con la administración única de (GHRP)-2.

Por último, el tratamiento con TSH recombinante humana (TSH rh), basado en la producción de un estímulo fisiológico similar a la TRH, para la liberación de hormonas tiroideas. Un estudio piloto demostró que una dosis baja de 30 mg al día de TSH rh en pacientes con hipotiroidismo central fue suficiente para aumentar la concentración de TSH plasmática al rango normal, esta alternativa terapéutica podría investigarse también en pacientes con enfermedad tiroidea asociada a la enfermedad crítica.

Conclusiones:

En la fase aguda de la ENT, una disminución en la disponibilidad de hormona tiroidea, en parte, podría reflejar un intento de adaptación para reducir el gasto de energía, por lo tanto, no se beneficia de tratamiento alguno.

Durante la fase prolongada de la ENT, surge la interrogante de si las respuestas hormonales que ocurren en la fase crónica de la ENT, realmente consisten en una respuesta adaptativa, o si los niveles circulantes bajos de T3 son protectores o más bien contribuyen a los problemas clínicos.

Dentro del abordaje holístico del paciente crítico, se emplea para su tratamiento una farmacología diversa, sin embargo, algunos de ellos pueden interferir con la fisiología de las hormonas tiroideas a diferentes niveles; lo cual hay que tenerlo en cuenta.

No existe evidencia fuerte que ampare administrar tratamiento hormonal sustitutivo en la ENT del paciente crítico, sin embargo, existen estudios prometedores que ponen en relieve la importancia de corregir las múltiples deficiencias

hormonales en pacientes con enfermedad crítica prolongada y no el reemplazo hormonal tiroideo directo para normalizar las cifras de hormonas tiroideas y a su vez contrarrestar el estado hipercatabólico.

Los autores declaran estar libres de cualquier asociación personal o comercial que pueda suponer un conflicto de intereses en conexión con el artículo, así como el haber respetado los principios éticos de investigación.

Declaración de conflicto de interés

Los autores declaran estar libres de cualquier asociación personal o comercial que pueda suponer un conflicto de intereses en conexión con el artículo, así como el haber respetado los principios éticos de investigación.

Referencias bibliográficas:

1. *Guyton AC*, Hall JE. Tratado de Fisiología Médica. 13ª ed. Madrid: Elsevier; 2016.
2. Rhoades R, Bell D. Fisiología Médica. 5ª ed. Barcelona: Wolters Kluwer; 2018.
3. Plikat K, Langgartner J, Buettner R, Bollheimer LC, Woenckhaus U, Scholmerich J, et al. Frequency and outcome of patients with nonthyroidal illness syndrome in a medical intensive care unit. Metabolism. 2007;56:239–44.
4. 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;76:919–28.
5. Greet Van den Berghe. Non-thyroidal illness in the ICU: A syndrome with different faces. Thyroid Volume 24, Number 10, 2014.
6. Beckett GJ. Thyroid function and thyroid function tests in non thyroidal iliness. CPD Bulletin: Clin Biochem. 2006;7:107.
7. Girvent M, Maestro S, Hernández R, Carajol I, Monné J, Sancho JJ, et al. Euthyroid sick syndrome, associated endocrine abnormalities, and outcome in elderly patients undergoing emergency operation. Surgery. 1998;123:560–7.
8. Early versus late parenteral nutrition in critically ill adults. Casaer MP, Mesotten D, Hermans G, Wouters PJ, Schetz M, Meyfroidt G, Van Cromphaut S, Ingels C, Meersseman P, Muller J, Vlasselaers D, Debaveye Y, Desmet L, Dubois J, Van Assche A, Vanderheyden S, Wilmer A, Van den Berghe G. N Engl J Med 2011; 365: 506-517.
9. Mebis L, van den Berghe G. The hypothalamus-pituitary thyroid axis in critical illness. Neth J Med. 2009;67:332–40.
10. Mebis L, van den Berghe G. Thyroid axis function and dysfunction in critical illness. Best Pract Res Clin Endocrinol Metab. 2011;25:745–57.
11. Adler SM, Wartofsky L. The nonthyroidal illness syndrome. Endocrinol Metab Clin North Am. 2007;36:657–72.

12. De Groot LJ. Non-thyroidal illness syndrome is a manifestation of hypothalamic-pituitary dysfunction, and in view of current evidence, should be treated with appropriate replacement therapies. Crit Care Clin. 2006;22:57–86.

13. Mebis L, van den Berghe G. The hypothalamus-pituitary thyroid axis in critical illness. Neth J Med. 2009;67:332–40.

14. Hamilton MA, Stevenson LW. Thyroid hormone abnormalities in heart failure: Possibilities for therapy. Thyroid. 1996;6:527–9.

15. Van den Berghe G, Wouters P, Weekers F, Mohan S, Baxter RC, Veldhuis JD, et al. Reactivation of pituitary hormone release and metabolic improvement by infusion of growth hormone-releasing peptide and thyrotropin-releasing hormone in patients with protracted critical illness. J Clin Endocrinol Metab. 1999;84:1311–23.

16. Van den Berghe G, Weekers F, Baxter RC, Wouters P, Iranmanesh A, Bouillon R, et al. Five-day pulsatile gonadotropin-releasing hormone administration unveils combined hypothalamic-pituitary-gonadal defects underlying profound hypoandrogenism in men with prolonged critical illness. J Clin Endocrinol Metab. 2001;86:3217–26.

17. De Groot LJ. Non-thyroidal illness syndrome is a manifestation of hypothalamic-pituitary dysfunction, and in view of current evidence, should be treated with appropriate replacement therapies. Crit Care Clin. 2006;22:57–86.

18. Rodríguez, Alejandro Bodí, María Do Pico, José Luis Restrepo, Marcos. Medicina Intensiva Bases fisiopatológicas del tratamiento. Editorial Ediciones Journal, capìtulo 41, página 241.

19. E. Diegoa, B. Biagetti a, C. Iglesias b, O. Gonzálezc y J. Mesaa. Langerhans cell histiocytosis associated with papillary thyroid carcinoma. Rev Clin Esp. 2014;214(2):e19---e21.

20. Nora Anwar Khan, Rezaul Ekram. Partial Sheehan's syndrome with primary hypothyroidism- A Delayed Diagnosis. J Medicine 2017; 18: 115-118

21. Vélez JL, Vélez PA, Montalvo M, et al. Tópicos selectos en Medicina Intensiva: Fisiopatología y evidencia actual. CIDEPRO editorial, Ecuador., Volumen 1, pags 15-38. **Disponible en DOI:** https://doi.org/10.29018/978-9942-792-74-7