



Matias German Cornu¹ , Andrés Luciano Nicolas Martinuzzi¹ , Pedro Roel¹, Laura Sanhueza¹, Mariana Elisabeth Sepúlveda¹, Martin Sergio Orozco¹, Carlos Arturo Sánchez¹, Melina Gulino¹

Incidencia del síndrome de baja triiodotironina en pacientes con shock séptico

Incidence of low-triiodothyronine syndrome in patients with septic shock

1. Unidad de Terapia Intensiva, Centro de Medicina Integral del Comahue - Neuquén, Argentina.

RESUMEN

Objetivo: Se ha visto asociación entre los bajos niveles de hormonas tiroideas y malos resultados clínicos. Esta situación metabólica designada bajo el término de enfermedad eutiroidea, ha sido interpretada como un estado de adaptación a diferentes procesos patológicos, caracterizada por la disminución plasmática de triiodotironina T₃. El presente estudio busca determinar la incidencia de este trastorno en los pacientes con shock séptico y su relación con otros índices de gravedad, y resultados clínicos.

Métodos: Estudio de corte prospectivo analítico, evaluó a los pacientes que ingresaron con shock séptico a la unidad de terapia intensiva, durante el periodo abril 2018 - julio 2019. Se registraron variables asociadas al shock séptico, y el perfil tiroideo al momento del diagnóstico de shock séptico, a los 7, 14 y 21 días.

Resultados: Se analizaron 27 pacientes que cumplieron con los criterios de inclusión. La incidencia de alteración del eje tiroideo fue del 96,3%, con una mortalidad a los 28 días de 36,7%. Los pacientes sin alteración hormonal no presentaron desenlaces negativos. Entre los que presentaron baja triiodotironina, 42,3% recuperó la función tiroidea dentro de los 28 días, con mortalidad del 0%. No recuperaron función tiroidea (57,7%), con una mortalidad del 66,7%. Comparativamente se observó que aquellos que presentaron alteración del eje y no normalizaron la función, requirieron más dosis de vasoactivos, y deterioro del *clearance* de lactato.

Conclusión: Los pacientes con shock séptico presentan una alta incidencia de alteración del eje tiroideo y esta disfunción se asoció a mayor mortalidad.

Descriptores: Sepsis; Infecciones; Hemodinámica; Metabolismo; Prognóstico

INTRODUCCIÓN

En los pacientes críticamente enfermos es frecuente observar bajas concentraciones de hormonas tiroideas. Este desequilibrio hormonal es conocido como enfermedad eutiroidea^(1,2) que se caracteriza por bajos niveles séricos de triiodotironina (T₃) e inapropiadamente normal o bajos niveles de hormona estimulante del tiroides (TSH), incrementos de T₃ sérica reversa y disminución de tiroxina (T₄). Este síndrome es descrito como un mecanismo adaptativo al estrés que buscaría disminuir los requerimientos energéticos. Algunas publicaciones cuestionan esta hipótesis, planteando que esta alteración presenta un rol en la fisiopatología de la enfermedad crítica y en especial en los estados sépticos.⁽³⁾

El shock séptico es un estado patológico caracterizado por una respuesta inflamatoria a la infección que desencadena un estado de hipoperfusión tisular asociado a una alta mortalidad. Su fisiopatología involucra un profundo deterioro hemodinámico caracterizado por vasoplejía que puede asociarse a

Conflictos de interés: Ninguno.

Sometido el 3 de noviembre de 2019
Aceptado el 28 de marzo de 2020

Autor correspondiente:

Matias German Cornu
Unidad de Terapia Intensiva
Centro de Medicina Integral del Comahue
General Rosa, 440
Neuquén 8300, Argentina
E-mail: matiascornu1968@gmail.com

Editor responsable: Gilberto Friedman

DOI: 10.5935/0103-507X.20200088



deterioro de la función miocárdica; junto a diferentes grados de alteraciones a nivel microcirculatorio con lesión citopática hasta el fracaso de la respiración mitocondrial (síndrome de distres microcirculatorio mitocondrial). En este contexto se podría interpretar que las acciones de la T_3 podrían ser parte de su mecanismo fisiopatológico.

El sistema cardiovascular y el metabolismo de oxígeno a nivel mitocondrial es uno de los más importantes blancos de acción de las hormonas tiroideas. La T_3 es la hormona metabólicamente activa que es producida por conversión periférica en un 80% a partir de la T_4 secretada por la glándula tiroides. La T_3 desempeña el rol fundamental en la modulación de la performance cardiovascular y de la actividad mitocondrial.⁽⁴⁻⁶⁾ Como es sabido las acciones de esta hormona se producen por medio de mecanismos genómicos (síntesis de actina y miosina, receptores adrenérgicos, etc.) como no genómicos (modulación del Ca^{2+}) sobre el sistema cardiovascular mejorando el gasto cardíaco y aumento del flujo sanguíneo a los tejidos. También, por medio de receptores mitocondriales para la T_3 se produce un efecto directo sobre la dicha organela incrementando la producción y utilización de trifosfato de adenosina, aumentando el metabolismo y el consumo de oxígeno.

El principal mecanismo fisiopatológico involucrado en el síndrome de baja T_3 (SBT₃) es la reducción de la actividad de la enzima 5' monodeiodinasa para la conversión de T_4 a T_3 en tejidos periféricos.⁽⁷⁻⁹⁾ Durante estados sépticos las citoquinas pro-inflamatorias (interleucina - IL - 1, IL-6, factor de necrosis tumoral alfa - TNF- α) serían responsables del trastorno en los niveles de hormonas tiroideas por disminución de la actividad de la deiodinasa tipo I disminuyendo la conversión periférica de T_4 a T_3 .⁽¹⁰⁻¹⁵⁾

El objetivo primario de este estudio fue conocer la incidencia de este trastorno endocrino metabólico en nuestra población de pacientes con shock séptico; y como objetivos secundarios analizar su impacto en el pronóstico y su relación con otros índices de gravedad asociados a esta patología.

MÉTODOS

Estudio analítico de cohorte prospectivo. Diseñado para evaluar la incidencia de alteración de la función tiroidea, en pacientes con shock séptico durante la internación en la unidad de terapia intensiva (UTI). El periodo de enrolamiento y seguimiento de pacientes se desarrolló desde el 01 de abril 2018 hasta 30 de junio 2019. El seguimiento de los pacientes ingresados al estudio se realizó hasta su alta institucional.

Se incluyeron pacientes mayores de 18 años que ingresaron en forma consecutiva a la UTI y que cumplieron

con el criterio de inclusión; diagnóstico shock séptico según la Tercer Conferencia de Consenso SEPSIS 3.⁽¹⁶⁾ En la misma se define sepsis como infección asociada a falla de órgano definida como una variación del *Sequential Organ Failure Assessment* (SOFA) mayor o igual a 2 puntos. Y el shock séptico como sepsis con hipotensión persistente que requiere vasoactivos para presión arterial media igual o mayor a 65mmHg y lactato sérico igual o mayor a 2mmol/L después de una adecuada resucitación con volumen. Se excluyeron aquellos pacientes que tenían historia de enfermedad tiroidea (hipo/hiper/tumor) o con diagnóstico previo de alteración endocrinológica (ejes tiroideos y adrenal); y pacientes bajo tratamiento con amiodarona, o cualquier otra alteración que pudiera alterar el perfil hormonal tiroideo del paciente.

Se recolectaron los datos demográficos generales de sexo, edad, fecha de ingreso a UTI, motivo de ingreso, diagnóstico sepsis, foco sospechoso/probable. Los scores de comorbilidad de Charlson, *Acute Physiology and Chronic Health Evaluation II* (APACHE II) y SOFA. Perfil hormonal tiroideo con dosajes cada 7 días hasta el día 21 del diagnóstico (T0, T7, T14, T21) según se describe en la tabla 1. Así mismo se registraron los niveles de lactato sérico, parámetros hemodinámicos y requerimiento de drogas vasoactivas y dosis de estas. Días de estadía en UTI y mortalidad a los 28 días.

Tabla 1 - Método de laboratorio y valores del perfil tiroideo

Perfil tiroideo	Medición	Rangos de laboratorio	Método
TSH	Al diagnóstico del SS, 7°, 14° y 21° día	0,27 - 4,200 μ U/mL	Roche© Electroquimioluminiscencia
T_4 libre	Al diagnóstico del SS, 7°, 14° y 21° día	0,93 - 1,70ng/dL	analizador COBAS e411
T_4 total	Al diagnóstico del SS, 7°, 14° y 21° día	5,10 - 14,10 μ g/dL	
T_3	Al diagnóstico del SS, 7°, 14° y 21° día	80 - 200ng/dL	

TSH - hormona estimulante del tiroides; SS - shock séptico; T_4 - tiroxina; T_3 - triiodotironina.

Los pacientes fueron divididos primeramente en dos grupos de acuerdo con la presencia o no SBT₃, considerada en este estudio como niveles de T_3 menores a 80ng/dL. Luego en aquellos pacientes que presentaron SBT₃, se subdividió en base a la persistencia durante el periodo de estudio de bajos niveles de T_3 y aquellos que luego normalizaron los niveles de dicha hormona en el mismo periodo.

El registro de esta información se realizó en el programa AVICENNA, y se redujo luego a una base Excel Microsoft® para ser incorporado en el programa de análisis estadístico.

Análisis estadístico

El análisis estadístico de los datos recabados se realizó mediante el software IBM *Statistical Package for Social Science* (SPSS®) 25. Los datos se redujeron mediante estadígrafos de locación (media), dispersión (desviación estándar), y agregación (porcentajes), respectivamente. La existencia de diferencias entre las medias, proporciones, y resultados se evaluó mediante tests de comparación de proporciones basados en la distribución Z. Se escogió un valor del 5% para denotar las diferencias como significativas. La supervivencia se analizó utilizando la prueba no paramétrica de Kaplan-Meier.

RESULTADOS

Durante el periodo de estudio se reclutaron 31 pacientes con criterios diagnósticos de shock séptico, de estos a 27 se completó la totalidad de las acciones diseñadas para el estudio, véase la figura 1. En la tabla 2 se ven los datos basales de los pacientes descriptos. De la misma forma las concentraciones medias de hormonas tiroideas se encuentran en la tabla 3. De los pacientes incluidos en el estudio, 96.3% (n = 26) presentaron SBT₃. De estos el 42,3% (n = 11) recuperaron función del eje tiroideo dentro de los 28 días de seguimiento (Tabla 4).

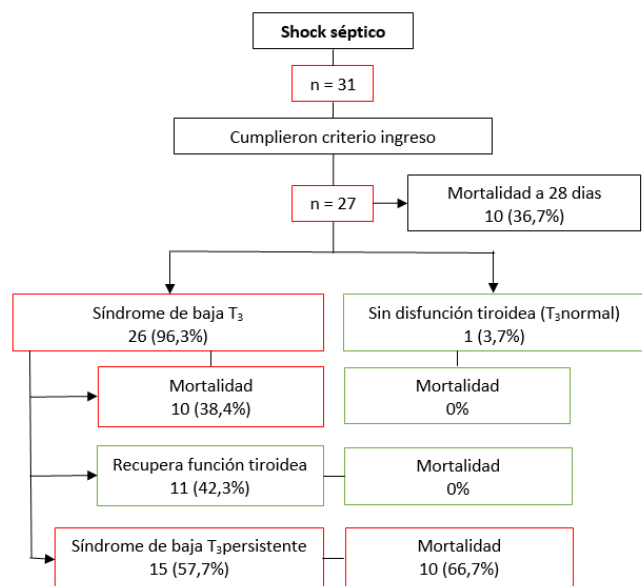


Figura 1 - Flujograma pacientes. La mortalidad expresada en la figura es a 28 días. T₃ - triiodotironina.

Los valores de T₃ fueron menores en el grupo de los que murieron con respecto a los que sobrevivieron (ingreso 53,15ng/dL ± 13,7 versus 48,9ng/dL ± 20, p = 0,54; día 7° 73,9ng/dL ± 20 versus 54,4ng/dL ± 17,9, p = 0,015; día 14°

Tabla 2 - Población, supervivientes no supervivientes

	Total la muestra n = 27	Supervivientes n = 17	No supervivientes n = 10	Valor p
Edad (años)	55,9 ± 16	56 ± 19	55,9 ± 11	0,98
Sexo, mujeres	51,9	60	36,4	0,24
APACHE II	16,2 ± 6,6	14,9 ± 6,22	18,5 ± 6,9	0,17
SOFA	9,7 ± 3,6	8,9 ± 2,96	11,2 ± 4,3	0,11
Falla renal	15 (55,6)	7 (41,2)	8 (80,0)	0,054
AKI I	4 (26,6)	3 (42,8)	1 (12,5)	0,2
AKI II	3 (20)	2 (28,6)	1 (12,5)	0,45
AKI III	8 (53,4)	2 (28,6)	6 (75,0)	0,082
Foco				
Abdominal	55,6	64,7	40,0	0,32
Respiratorio	18,5	11,8	30,0	0,248
Urinario	14,8	11,8	20,0	0,57
Endovascular	3,7	5,9		NC
Otros	7,4	5,9	10,0	0,7
Índice de Charlson	3,6 ± 2,7	3 ± 2,85	4,7 ± 2,31	0,12
Días de internación	19,5 ± 7,6	24 ± 22	11,9 ± 8,19	0,11
Mortalidad 28 días	10 (36,7)	NC	NC	NC
Disfunción tiroidea	26 (96,3)	16 (94,1)	10 (100)	0,44
Recupera función	44,4	70,6	0	0,0005

APACHE II - *Acute Physiology and Chronic Health Evaluation II*; SOFA - *Sequential Organ Failure Assessment*; AKI - *acute kidney injury*; NC - no corresponde; IC95% - intervalo de confianza de 95%. Resultados expresados por media ± desvío estándar, %, o n (%).

Tabla 3 - Perfil tiroideo supervivientes versus no supervivientes

	Supervivientes (n = 17)	No supervivientes (n = 10)	Valor p
TSH al diagnóstico	1,02 ± 0,98	3,05 ± 4,83	0,102
TSH 7 día	4,98 ± 3,06	3,77 ± 5,73	0,47
TSH 14 día	3,84 ± 2,05	8,64 ± 14,80	0,18
TSH 21 día	3,19 ± 2,11	3,63	NC
T ₃ al diagnóstico	52,06 ± 17,83	48,62 ± 17,40	0,53
T ₃ 7 día	69,81 ± 21,09	52,09 ± 17,19	0,033
T ₃ 14 día	96,07 ± 30,12	41,89 ± 10,68	0,0009
T ₃ 21 día	72,33 ± 16,99	55,60	NC
T ₄ al diagnóstico	5,01 ± 1,76	4,15 ± 1,33	0,19
T ₄ 7 día	5,72 ± 1,31	3,54 ± 2,18	0,0032
T ₄ 14 día	7,24 ± 1,33	3,41 ± 1,97	0,0001
T ₄ 21 día	6,20 ± 1,30	3,34	NC

TSH - hormona estimulante del tiroides; T₃ - triiodotironina; T₄ - tiroxina; NC - no corresponde. Resultados expresados por media ± desvío estándar o valor absoluto.

99,8ng/dL ± 28 versus 44,6ng/dL ± 11,7, p = 0,0001; día 21° 73,2ng/dL ± 20 versus 62,5ng/dL ± 9,9, p = 0,084), asociado al movimiento del resto del eje tiroideo (T₄, TSH). Véase la figura 2 donde se observa el comportamiento dinámico de

Tabla 4 - Comparación recuperan función tiroidea versus síndrome de T₃ baja persistente

	Recuperación niveles plasmáticos T ₃ n = 11	Síndrome de baja T ₃ persistente n = 15	Valor p
Edad (años)	56,8 ± 20,6	55,4 ± 16	0,84
Sexo, mujeres	50,0	53,3	0,87
APACHE II	13,6 ± 5,22	18,3 ± 7	0,07
SOFA	8,8 ± 3	10,5 ± 3,9	0,23
Foco			
Abdominal	75	40	0,07
Respiratorio	8,3	26,7	0,23
Urinario	8,3	20	0,41
Endovascular		6,7	NC
Otros	8,3	6,7	0,87
Índice de Charlson	2,8 ± 2,6	4,2 ± 2,7	0,19
Días internación	15,6 ± 5,7	13,8 ± 13,5	0,68
Mortalidad 28 días	0	66,7%	0,013
T ₃ al diagnóstico de shock (ng/dL)	53,15 ± 13,7	48,9 ± 20	0,54
T ₃ 7 días	73,9 ± 20	54,4 ± 17,9	0,015
T ₃ 14 días	99,8 ± 28	44,6 ± 11,7	0,0001
T ₃ 21 días	73,2 ± 20	62,5 ± 9,9	0,084
Lactato 0 horas (mmol/L)	5,4 ± 4,1	3,04 ± 3,4	0,12
Lactato 24 horas (mmol/L)	3,1 ± 2,7	3,5 ± 4,4	0,79
Clearance lactato 24 horas	42	-15	0,0046
Lactato 48 horas (mmol/L)	2,4 ± 1,6	2,3 ± 1,1	0,85
Lactato 72 horas (μ/kg/min)	1,7 ± 0,9	2,22 ± 1,58	0,33
Clearance lactato 72 horas	68,7%	36,5%	0,11
NDL 1 día (μ/kg/min)	0,31 ± 0,26	0,79 ± 0,58	0,017
NDL 2 día (μ/kg/min)	0,46 ± 0,38	0,63 ± 0,6	0,41
NDL 3 día (μ/kg/min)	0,14 ± 0,05	0,55 ± 0,68	0,058
NDL 4 día (μ/kg/min)	0,05 ± 0,05	0,68 ± 0,7	0,0068

T₃ - triiodotironina; APACHE II - Acute Physiology and Chronic Health Evaluation II; SOFA - Sequential Organ Failure Assessment; NC - no corresponde; OR - odds ratio; IC95% - intervalo de confianza de 95%; NDL - noradrenalina. Resultados expresados por media ± desvío estándar o %.

los valores de hormonas tiroideas (TSH, T₃, T₄) durante el seguimiento entre supervivientes y no supervivientes.

Los pacientes que normalizaron la función tiroidea a lo largo del período de estudio y aquellos que persistieron con el SBT₃ no presentaron diferencias estadísticamente significativas respecto a edad, sexo, escores de severidad como APACHE II, SOFA, índice de comorbilidad de Charlson (Tabla 2). Se observó una diferencia respecto al foco infeccioso, los que normalizaron función tiroidea presentaron mayor incidencia de sepsis de origen abdominal, pero sin llegar a ser estadísticamente significativo ni poder hacer en base a ello inferencias.

Los valores de T₄ en los pacientes que sobrevivieron se mantuvieron dentro de valores normales durante todo el

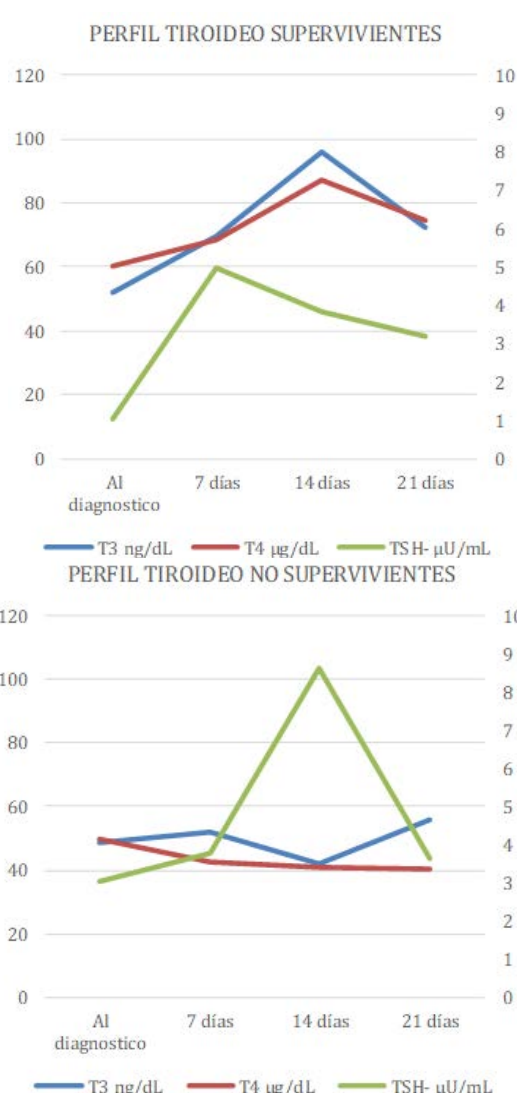


Figura 2 - Perfil tiroideo comportamiento en supervivientes versus no supervivientes. T3 - triiodotironina; TSH - hormona estimulante del tiroides; T4 - tiroxina.

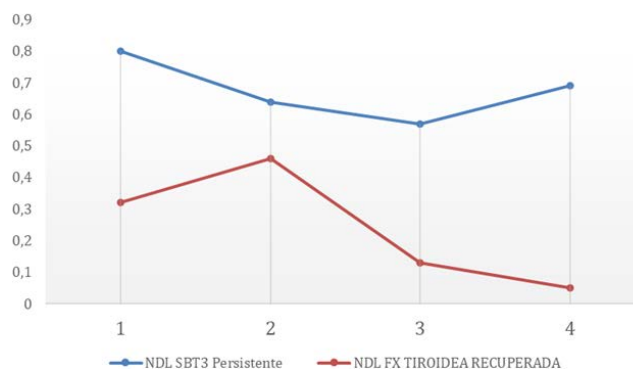


Figura 3A - Diferencias en los requerimientos de noradrenalina entre pacientes con síndrome de baja T₃ persistente y aquellos que recuperan niveles de T₃. NDL - noradrenalina; SBT₃ - síndrome de baja T₃; FX - función.

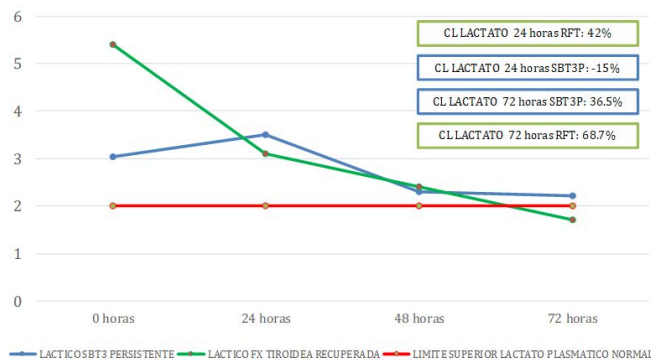


Figura 3B - Diferencias en el comportamiento de los niveles de lactato plasmático entre pacientes con síndrome de baja T_3 persistente y aquellos que recuperan niveles de T_3 . SBT3P - síndrome de baja T_3 persistente; FX - función; CL - clearance; RFT - recupera función tiroidea.

tiempo de estudio con respecto a los no sobrevivientes que fueron bajos, disminuyendo progresivamente (ingreso $5,01 \mu\text{g}/\text{dL} \pm 1,76$ versus $4,15 \mu\text{g}/\text{dL} \pm 1,33$, $p = 0,19$; día 7 $5,72 \mu\text{g}/\text{dL} \pm 1,3$ versus $3,54 \mu\text{g}/\text{dL} \pm 2,18$, $p = 0,0032$; día 14 $7,24 \mu\text{g}/\text{dL} \pm 1,33$ versus $3,41 \mu\text{g}/\text{dL} \pm 1,97$, $n = 5$; día 21 $6,20 \mu\text{g}/\text{dL} \pm 1,30$ versus $3,34$, $n = 1$). De igual forma cuando se analizaron los resultados de TSH se observó que en los pacientes que sobrevivieron los valores de esta hormona se encontraban dentro de rango de normalidad. En los pacientes que fallecieron se evidenció un pico de estímulo de TSH al día 14.

El perfil tiroideo en su totalidad no pudo ser adecuadamente analizado al día 21 debido a que los pacientes que fallecieron lo hicieron antes de esta fecha por lo que se contó solo con valores hormonales en un solo caso.

Cuando se compararon los parámetros hemodinámicos entre ambos grupos solo los requerimientos de drogas vasoactivas al ingreso fueron superiores en los pacientes que murieron con respecto a los que sobrevivieron ($0,79 \pm 0,58$ versus $0,31 \pm 0,26$ $p = 0,017$), véase figura 3A. Cuando se analizaron los valores de lactato sérico se observó que en ambos grupos luego de la resucitación inicial los niveles de lactato se modificaron. En el grupo de SBT₃ persistente se mantuvieron valores superiores a $2 \text{mmol}/\text{L}$ con respecto al grupo que normalizó la función tiroidea. En estos últimos disminuyeron a valores dentro del rango de normalidad a las 72 horas del ingreso (Figura 3B).

Cuando se analizó la incidencia de insuficiencia renal relacionada con la alteración tiroidea no hubo diferencias estadísticamente significativas entre ambos grupos, si tendencia a agrupar más falla renal en el grupo de los no supervivientes (Tabla 2).

La mortalidad total de la muestra a los 28 días fue del 36,7%, cuando se analizó la mortalidad según la presencia de disfunción tiroidea, se observó que aquellos que normalizaron la función presentaron una mortalidad del 0% versus 66,7% de los que no normalizaron función

tiroidea dentro de los 28 días (Figura 1). En la figura 4 se observa la curva de supervivencia de Kaplan Meyer que muestra diferencia en la mortalidad a los 28 días.

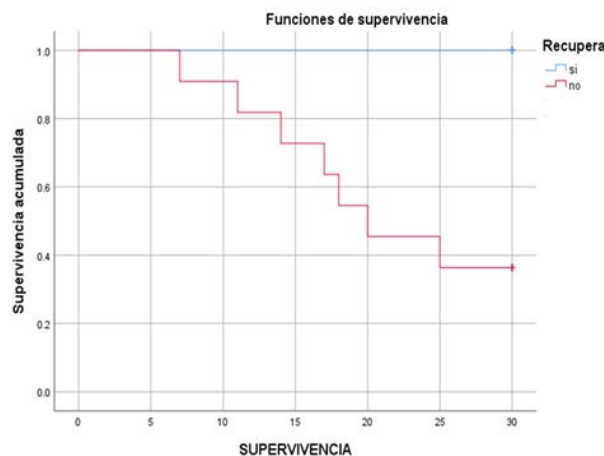


Figura 4 - Curva de supervivencia síndrome de baja T_3 persistente versus recuperación función tiroidea.

DISCUSIÓN

El presente estudio intenta mostrar la relación entre bajos niveles de T_3 , el shock séptico, y su probable relación con gravedad de la enfermedad.

Como antes mencionamos, las hormonas tiroideas cumplen un rol importante en las funciones hemodinámicas y metabólicas del organismo entre otras. En el curso de diferentes estados patológicos los niveles de T_3 , T_4 y TSH se encuentran disminuidos; fenómeno denominado enfermedad eutiroidea o síndrome de enfermedad no-tiroidea.⁽¹⁷⁾ Estos cambios en los niveles de hormonas circulantes se asocian en forma proporcional a la severidad de la enfermedad y a la sobrevida.

La disfunción neuroendocrina es frecuente en pacientes críticamente enfermos entre los que se encuentran los estados sépticos⁽¹⁸⁻²⁰⁾ y se ha asociado como predictor independiente de mortalidad. Estos datos son acordes con reportes previos que muestran a la disfunción tiroidea como un predictor independiente de mortalidad en este grupo de pacientes críticamente enfermos; tanto como en otras patologías de similar gravedad.⁽²¹⁻²⁴⁾ Así mismo trabajos realizados sobre pacientes en muerte cerebral durante el mantenimiento cadavérico demuestran que a los que se somete a terapia de resucitación hormonal, con suplementación de hormonas tiroideas, corticoides e insulina con el objetivo de generar mayor estabilidad hemodinámica se logra procuración de mayor número de órganos para trasplante.⁽²⁵⁻²⁸⁾

Los niveles de hormonas tiroideas son más bajos en pacientes sépticos comparados con pacientes no sépticos con igual severidad de enfermedad y los bajos niveles de

T₃ pueden contribuir a la disfunción de órgano asociado; estas alteraciones se asocian con peor evolución.⁽¹⁹⁾

El presente estudio muestra la alta incidencia de deterioro de la función tiroidea en este grupo de pacientes, y evidencia una relación entre la gravedad de los pacientes sépticos y la disfunción del eje tiroideo. Los pacientes con persistencia del deterioro de los niveles hormonales (T₃, T₄) durante el período de estudio presentaron mayor mortalidad respecto a aquellos que normalizaron la función del eje tiroideo.

Así también como se evidenció mayor deterioro hemodinámico evaluado por SOFA (requerimiento de drogas vasoactivas) (Figura 3A) y menor *clearance* de lactato asociado al deterioro tiroideo (Figura 3B); pudiendo especularse que se podría encontrar asociado al deterioro de los efectos fisiológicos de las hormonas tiroideas actuando sobre la performance cardiovascular (efectos hemodinámicos), como de las acciones metabólicas sobre el metabolismo de oxígeno a nivel mitocondrial.

Sobre esta base se podría hipotetizar que el SBT₃ en los pacientes en shock séptico formaría parte de la fisiopatología de esta enfermedad y/o una falla de órgano (endocrino-metabólico) asociado y no tan solo un fenómeno adaptativo, por lo tanto el tratamiento sustitutivo con hormonas tiroideas sintéticas podría modificar el cuadro hemodinámico de los pacientes sépticos, contribuyendo en parte a la disminución de su morbilidad. Al respecto existen publicaciones escasas con muestras pequeñas, tanto

experimentales como clínicas en este grupo de pacientes en particular con algunos resultados contradictorios.⁽¹⁷⁾

Como se dijo previamente los resultados de este estudio, a pesar de ser una muestra pequeña reflejan una probable asociación entre el SBT₃ con gravedad y mortalidad a los 28 días. Quedaría por aclarar el rol de la terapia de sustitución hormonal en los pacientes sépticos con SBT₃ y por lo tanto su efecto positivo o negativo en la evolución clínica de la enfermedad

CONCLUSIÓN

Los pacientes con shock séptico SS presentan una alta incidencia de alteración del eje tiroideo caracterizada por bajos niveles de T₃. En el estudio las alteraciones hormonales fueron más severas y persistentes en los pacientes que fallecen, presentando una asociación entre bajos niveles de T₃ y mortalidad. Los valores de T₄ se comportaron en forma similar.

Los bajos niveles persistentes de T₃ se asociaron a mayores requerimientos de vasoactivos y deterioro del *clearance* de lactato.

En resumen, el síndrome de baja T₃ presenta una alta incidencia en nuestra serie de pacientes estudiados con shock séptico y esta disfunción se comportó como un marcador de gravedad en este grupo específico de pacientes. Las limitaciones de nuestro estudio fueron el ser un único centro, una muestra pequeña, lo cual no permitió realizar un análisis multivariable para asociar la alteración tiroidea como predictor independiente de mortalidad.

ABSTRACT

Objective: Low levels of thyroid hormones have been associated with poor clinical outcomes. This metabolic situation, designated euthyroid sick syndrome, has been interpreted as a state of adaptation to different pathological processes, characterized by the decrease in plasma triiodothyronine. The present study seeks to determine the incidence of this disorder in patients with septic shock and its relationship with other severity indices and clinical outcomes.

Methods: This prospective analytical study evaluated patients admitted to the intensive care unit with septic shock between April 2018 and July 2019. Variables associated with septic shock and thyroid profile were recorded at the time of the septic shock diagnosis and 7, 14, and 21 days later.

Results: A total of 27 patients who met the inclusion criteria were analyzed. The incidence of an altered thyroid axis was 96.3%, with a mortality at 28 days of 36.7%. Patients without hormonal alteration did not present negative outcomes. Among those with low triiodothyronine, 42.3% recovered their thyroid function within 28 days, in whom mortality was 0%; 57.7% did not recover their thyroid function, in whom mortality was 66.7%. Those whose thyroid axis was altered and who did not normalize its function required more doses of vasoactives and had deteriorated lactate clearance.

Conclusion: Patients with septic shock have a high incidence of alteration of the thyroid axis, and this dysfunction is associated with higher mortality.

Keywords: Sepsis; Infection; Hemodynamics; Metabolism; Prognosis

BIBLIOGRAFÍA

1. Docter R, Krenning EP, de Jong M, Hennemann G. The sick euthyroid syndrome: changes in thyroid hormone serum parameters and hormone metabolism. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 1993;39(5):499-518.
2. McIver B, Gorman CA. Euthyroid sick syndrome: an overview. *Thyroid*. 1997;7(1):125-32.

3. Peeters RP. Non thyroidal illness: to treat or not to treat? *Ann Endocrinol (Paris)*. 2007;68(4):224-8.
4. Hall JE. Guyton and Hall textbook of medical physiology. 13th ed. Philadelphia, PA: Elsevier; 2016.
5. Davis PJ, Goglia F, Leonard JL. Nongenomic actions of thyroid hormone. *Nat Rev Endocrinol*. 2016;12(2):111-21.
6. Danzi S, Klein I. Thyroid hormone and the cardiovascular system. *Med Clin North Am*. 2012;96(2):257-68.

7. Rodríguez-Perez A, Palos-Paz F, Kaptein E, Visser TJ, Dominguez-Gerpe L, Alvarez-Escudero J, et al. Identification of molecular mechanisms related to nonthyroidal illness syndrome in skeletal muscle and adipose tissue from patients with septic shock. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2008;68(5):821-7.
8. Peeters RP, Wouters PJ, Kaptein E, van Toor H, Visser TJ, Van der Berghe G. Reduced activation and increased inactivation of thyroid hormone in tissues of critically ill patients. *J Clin Endocrinol Metab*. 2003;88(7):3202-11.
9. Debaveye Y, Elger B, Mebis L, Darras VM, Van der Berghe G. Regulation of tissue iodothyronine deiodinase activity in a model of prolonged critical illness. *Thyroid*. 2008;18(5):551-60.
10. Boelen A, Platvoet-ter Schiphorst MC, Bakker O, Wiersinga WM. The role of cytokines in the lipopolysaccharide-induced sick euthyroid syndrome in mice. *J Endocrinol*. 1995;146(3):475-83.
11. Kimura T, Kanda T, Kotajima N, Kuwabara A, Fukumura Y, Kobayashi I. Involvement of circulating interleukin-6 and its receptor in the development of euthyroid sick syndrome in patients with acute myocardial infarction. *Eur J Endocrinol*. 2000;143(2):179-84.
12. Nagaya T, Fujieda M, Otsuka G, Yang JP, Okamoto T, Seo H. A potential role of activated NF-kappa B in the pathogenesis of euthyroid sick syndrome. *J Clin Invest*. 2000;106(3):393-402.
13. van der Poll T, Romijn JA, Wiersinga WM, Sauerwein HP. Tumor necrosis factor: a putative mediator of the sick euthyroid syndrome in man. *J Clin Endocrinol Metab*. 1990;71(6):1567-72.
14. Michalaki M, Vagenakis AG, Makri M, Kalfarentzos F, Kyriazopoulou V. Dissociation of the early decline in serum T(3) concentration and serum IL-6 and TNFalpha in nonthyroidal illness syndrome induced by abdominal surgery. *J Clin Endocrinol Metab*. 2001;86(9):4198-205.
15. Boelen A, Schiphorst MC, Wiersinga WM. Relationship between serum 3,5,3'-triiodothyronine and serum interleukin-8, interleukin-10 or interferon gamma in patients with nonthyroidal illness. *J Endocrinol Invest*. 1996;19(7):480-3.
16. Singer M, Deutschman CS, Seymour CW, Shankar-Hari M, Annane D, Bauer M, et al. The Third International Consensus Definitions for Sepsis and Septic Shock (Sepsis-3). *JAMA*. 2016;315(8):801-10.
17. Chopra IJ. Nonthyroidal illness syndrome or euthyroid sick syndrome? *Endocr Pract*. 1996;2(1):45-52.
18. Avalos Méndez MA, Cruz Martínez E, Espinosa Larrañaga F, Graef Sánchez A, Molinar Ramos F. Correlación entre las hormonas tiroideas circulantes y la mortalidad en pacientes con sepsis asociada a síndrome de disfunción orgánica múltiple. *Rev Assoc Mex Med Crit Ter Intensiva*. 1996;10(4):147-53.
19. Angelousi AG, Karageorgopoulos DE, Kapaskelis AM, Falagas ME. Association between thyroid function tests at baseline and the outcome of patients with sepsis or septic shock: a systematic review. *Eur J Endocrinol*. 2011;164(2):147-55.
20. Economidou F, Douke E, Tzanela M, Nanas S, Kotanidou A. Thyroid function during critically illness. *Hormones (Athens)*. 2011;10(2):117-24.
21. Slag MF, Morley JE, Elson MK, Crowson TV, Nuttall FQ, Shafer RB. Hypothyroxinemia in critically ill patients as a predictor of high mortality. *JAMA*. 1981;245(1):43-5.
22. Friberg L, Drvota V, Bjelak AH, Eggertsen G, Ahnve S. Association between increased levels of reverse triiodothyronine and mortality after acute myocardial infarction. *Am J Med*. 2001;111(9):699-703.
23. Wang F, Pan W, Wang H, Wang S, Pan S, Ge J. Relationship between thyroid function and ICU mortality: a prospective observation study. *Crit Care*. 2012;16(1):R11.
24. Abdelnour T, Rieke S. Relationship of hormonal resuscitation therapy and central venous pressure on increasing organs of transplant. *J Heart Lung Transplant*. 2009;28(5):480-5.
25. Novitzky D, Cooper DK, Rosendale JD, Kauffman HM. Hormonal therapy of the brain-dead organ donor: experimental and clinical studies. *Transplantation*. 2006;82(11):1396-401.
26. Rosendale JD, Kauffman HM, McBride MA, Chabalewski FL, Zaroff LG, Garrity ER, et al. Hormonal resuscitation yields more transplanted hearts, with improved early function. *Transplantation*. 2003;75(8):1336-41.
27. Novitzky D, Cooper DK, Reichart B. Hemodynamic and metabolic responses to hormonal therapy in brain-dead potential organ donors. *Transplantation*. 1987;43(6):852-4.
28. Maldonado LS, Murata GH, Hershman JM, Braunstein GD. Do thyroid function tests independently predict survival in the critically ill? *Thyroid*. 1992;2(2):119-23.