

Disfunción tiroidea en el enfermo grave

Raúl Carrillo-Esper,* Carlos Alberto Peña-Pérez,** Verónica Zárate-Vega,**
Ytel Garcilazo-Reyes,*** Denisse Lee-Cervantes,*** Pedro Yasfir González-Noris****

RESUMEN

La disfunción tiroidea es común y poco reconocida en el enfermo crítico. A los cambios que se desarrollan en el eje tiroideo en estos enfermos se les denominó en un inicio síndrome del eutiroides enfermo, actualmente la nomenclatura ha cambiado a síndrome de enfermedad no tiroidea que se caracteriza, entre otras manifestaciones, por disminución de triyodotironina y aumento de la triyodotironina reversa. En la fase crónica de esta entidad disminuyen la secreción pulsátil de la hormona estimulante de la tiroides y los niveles séricos de tiroxina. La fisiopatología es compleja e involucra la interacción de citocinas, disminución en la concentración de proteínas transportadoras de hormonas tiroideas, alteraciones en la expresión de receptores nucleares y en la actividad de deiodinasas de tipo 1 y 3, durante la fase crónica disminuye la expresión hipotalámica de la hormona liberadora de tirotrópina. El objetivo de este trabajo es una puesta al día sobre la disfunción tiroidea en el paciente crítico, enfatizando en aspectos torales, como los principios de la anatomía y la fisiología de la glándula tiroides, el hipotiroidismo, coma mixedematoso, el síndrome de enfermedad no tiroidea y el abordaje diagnóstico y terapéutico.

Palabras clave. Glándula tiroides. Síndrome de enfermedad no tiroidea. Hipotiroidismo. Coma mixedematoso.

ABSTRACT

Thyroid dysfunction is a common and unrecognized entity in the critically ill. These patients develop changes within the thyroid axis known as the low T3 syndrome or non-thyroidal illness syndrome, characterized by low circulating T3 and increase in reverse T3. In the chronic phase of critical illness, pulsatile secretion of thyroid stimulating hormone and circulating T4 levels are low. The pathophysiology is complex and involves cytokines, peripheral and central alterations in the thyroid axis, changes in thyroid hormone binding proteins and nuclear receptors, thyroid hormone uptake and activity of the type-1 and 3 deiodinase enzymes and during the chronic phase suppressed hypothalamic thyrotropin-releasing hormone expression. The aim of this paper is an update of thyroid dysfunction in the critically ill, emphasizing key issues such as anatomy and physiology principles, of thyroid gland, hypothyroidism, myxedema coma, non-thyroidal illness syndrome and diagnostic and therapeutic approach.

Key words. Thyroid gland. Non-thyroidal illness syndrome. Hypothyroidism. Myxedema coma.

INTRODUCCIÓN

Las hormonas tiroideas tienen una función central en el control del metabolismo y la función cardiovascular, entre otras. Desde hace algunos años se reconoció que la función tiroidea se altera de manera significativa en los enfermos graves, describiéndose en un inicio lo que se conoció como "Síndrome del Eutiroides Enfermo", término

que hacía referencia a una serie de alteraciones en la función tiroidea y en sus marcadores, en especial los niveles séricos de T3, T4 y TSH, evento que se reconoció en su momento como un mecanismo adaptativo. Al paso de los años y con un mejor conocimiento del sustrato fisiopatológico de la disfunción tiroidea durante la enfermedad grave, se ha establecido que más que un mecanismo adaptativo se trata de una entidad patológica en la que

*Academia Nacional de Medicina. Academia Mexicana de Cirugía. Jefe de la Unidad de Terapia Intensiva, Fundación Clínica Médica Sur, A.C.

**Especialidad de Medicina del Enfermo en Estado Crítico, Unidad de Terapia Intensiva, Fundación Clínica Médica Sur, A.C.

***Especialidad de Medicina Interna. Servicio de Medicina Interna, Fundación Clínica Médica Sur, A.C.

****Residencia de Anestesiología. Servicio de Anestesiología, Hospital General de Mexicali, Baja California Norte.

Correspondencia:

Dr. Raúl Carrillo-Esper

Unidad de Medicina Intensiva, Fundación Clínica Médica Sur

Puente de Piedra, Núm. 150. Col. Toriello Guerra. Deleg. Tlalpan. C.P. 14050, México, D.F.

Tel.: 5424-7239. Correo electrónico: revistacma95@yahoo.com.mx

convergen como sustrato desencadenante la respuesta inflamatoria y la disfunción molecular intra- y extra-tiroidea, en la que se encuentran involucrados tanto la síntesis, la actividad de deiodinasas, la expresión de receptores, la secreción pulsátil de las hormonas estimulantes, etc.

Con base en la complejidad de esta entidad y a las diferentes facetas de la función tiroidea que tiene que contemplar el especialista en medicina intensiva, se presenta dicha revisión donde se abordaron temas de actualidad e interés relacionados con la disfunción tiroidea a la que se enfrenta cotidianamente el intensivista. Se incluyeron los principios fundamentales de anatomía y fisiología de la glándula tiroides, el hipotiroidismo, el coma mixedematoso, el síndrome de la enfermedad no tiroidea (antes eutiroideo enfermo) y el abordaje diagnóstico y terapéutico recomendado. Los resultados y conclusiones del simposio se resumieron en este artículo, el cual se espera sea de utilidad para todos los interesados en el tema.

Anatomía y fisiología de la glándula tiroides

El nombre de la glándula tiroides deriva del griego *thyreos*, que significa escudo; y *eidōs*, que significa forma.¹ Esta glándula produce dos hormonas principalmente: tiroxina (T4) y triyodotiroxina (T3). Las hormonas tiroideas son de importancia crítica para el desarrollo y metabolismo. La función de la tiroides es generar la cantidad de hormona tiroidea necesaria para cumplir con las demandas de los tejidos periféricos.² Emil Theodor Kocher y Theodor Billroth³ fueron los pioneros en el manejo quirúrgico de la glándula tiroides en el siglo XIX. Es de gran utilidad el conocimiento de la anatomía tiroi-

dea, así como sus variaciones anatómicas debido a su aplicación práctica en los procedimientos quirúrgicos de la misma. Por otro lado, es fundamental conocer su fisiología debido a las implicaciones clínicas y manejo del paciente con patología tiroidea y no tiroidea.

La glándula tiroides pesa entre 10 a 20 g en el adulto.⁴ Se conforma por dos lóbulos conectados por un istmo central. Cada lóbulo mide aproximadamente 4 cm de largo, 2 cm de ancho y de 2 a 3 cm de grosor. El istmo mide 2 cm de ancho, 2 cm de altura y 2 a 6 cm de grosor.¹⁻⁵ Se ubica caudal a la laringe y abarca la porción anterolateral de la tráquea, el istmo está en relación con el segundo, tercero y cuarto anillos traqueales de forma posterior.¹⁻³ Los bordes de la tiroides colindan con la tráquea y el esófago medialmente y la vaina carotídea lateralmente. El músculo esternocleidomastoideo, el esternohioideo, esternotiroideo y la parte superior del omohioideo rodean la glándula tiroides anterior y lateralmente. El polo inferior se extiende a nivel del quinto o sexto anillo traqueal. Postero-lateralmente la glándula se sobrepone con la carótida. Puede existir un lóbulo piramidal en 50% de los casos.¹ El tubérculo de Zuckerkandl es una extensión piramidal de la glándula tiroides y se localiza en la región posterior de cada lóbulo tiroideo⁵ (Figura 1).

La irrigación se deriva de dos pares de arterias: la arteria tiroidea superior derecha e izquierda y la arteria tiroidea inferior, que son ramas de la carótida externa y del tronco tirocervical, respectivamente.

La inervación de la glándula tiroides es predominantemente de origen simpático derivado de la cadena superior, media y cervical inferior.^{6,7} Está dada por el nervio laríngeo superior (NLS) derecho e izquierdo, que se originan del nervio vago derecho e izquierdo a medida que salen de la base del cráneo.⁸ El NLS cursa junto a la arteria tiroidea superior hasta 1 cm antes de que

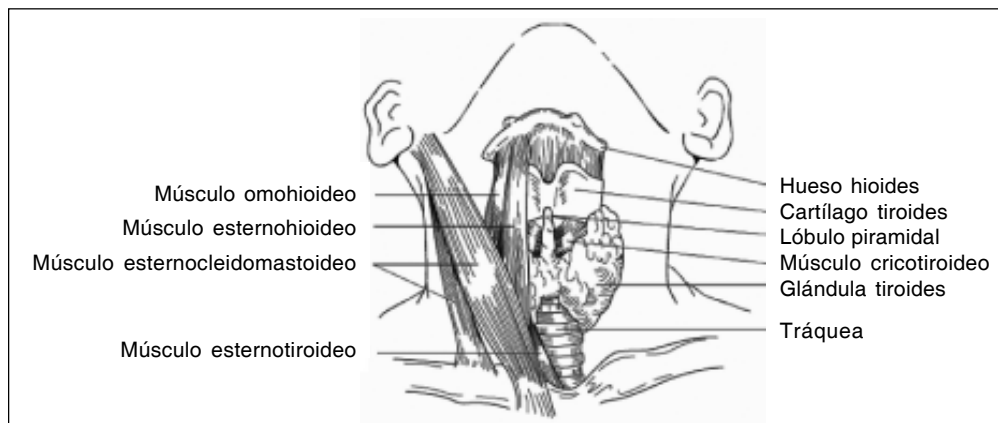


Figura 1. Relaciones anatómicas de la glándula tiroides.

la arteria entre a la cápsula del polo superior de la glándula tiroidea. El NLS está conformado principalmente por dos ramas: la externa y la interna. La rama externa tiene como función primaria la motora. La rama externa típicamente es más profunda a la arteria tiroidea superior, pero puede cruzar anterior o entre sus ramas a medida que entra a la glándula en 14-18% de las veces.⁹ Esta rama inerva el músculo constrictor inferior y el músculo cricotiroideo. La rama interna del NLS cursa entre el músculo tiroideo y la membrana tiroidea y es de tipo sensitivo.¹⁰

Existen dos hormonas tiroideas biológicamente activas, la T4 y la T3. Estas hormonas están conformadas por un anillo fenol unido a una molécula de tirosina. Ambas tienen dos átomos de yodo en el anillo tirosina y se diferencian por la presencia de una molécula de yodo extra en la T4 y en el cambio de posición del yodo entre la T3 y otra molécula llamada triyodotironina reversa (T3r). T4 es producida exclusivamente en la glándula tiroidea, mientras que T3 es secretada a nivel tiroideo o transformada a partir de T4 en tejidos periféricos por el mecanismo de deiodinación. Estas hormonas se encuentran incorporadas a la proteína tiroglobulina en la tiroidea. Existen diferentes pasos para el metabolismo de las hormonas tiroideas¹¹ (Figura 2).

- Metabolismo del yodo.
- Transporte del yodo a la glándula tiroidea.
- Yodinación de moléculas de tirosina y producción de T3 y T4.
- Síntesis de tiroglobulina y sus efectos.
- Secreción de hormonas tiroideas a la circulación sistémica.

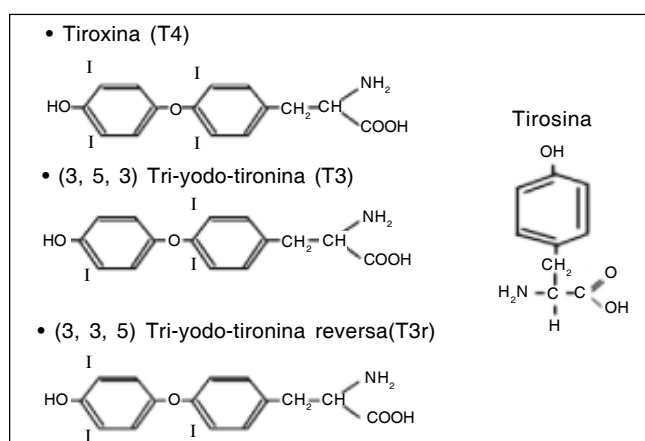


Figura 2. Estructura química de las hormonas tiroideas.

El ser humano obtiene el yodo a partir del consumo de alimentos como los mariscos, pescado, algas y vegetales. El yodo se absorbe como yoduro y se distribuye rápidamente en el líquido extracelular. La ingesta diaria recomendada en adultos es de 150 mg por día, en embarazadas de 220 mg por día y en mujeres durante la lactancia es de 290 mg por día. Se define como deficiencia de yodo a la excreción urinaria de éste < 50 mg/L, se clasifica en leve 50-99 mg/L, moderada 20-49 mg/L y severa < 20 mg/L.¹²

El yodo es transportado hacia las células foliculares a nivel tiroideo en contra de gradiente electroquímico y unido al sodio mediante un transportador que requiere energía mediado por metabolismo oxidativo, por lo tanto, dicho transporte es saturable. El transportador de sodio-yodo es una proteína transmembrana localizada en la porción basolateral de las células foliculares tiroideas. Otros iones como el perclorato y pertecnetato también son transportados por la misma proteína y actúan como inhibidores competitivos. En las células foliculares la molécula de yodo difunde a la superficie apical en donde es transportada por otra molécula de nombre pendrina hacia unas vesículas que se encuentran fusionadas con la membrana de la célula folicular en su porción apical. En dichas vesículas, la molécula de yodo se oxida y se une de forma covalente u organificada a residuos de tirosina de la tiroglobulina. La oxidación del yoduro se realiza mediante la enzima peroxidasa tiroidea en una reacción química que requiere peróxido de hidrógeno. T4 se forma de la unión de dos moléculas de diyodotirosina y T3 de la unión de una molécula de monoyodotirosina con otra molécula de diyodotirosina, las cuales se encuentran unidas a la tiroglobulina. Dichas reacciones se encuentran catalizadas por la peroxidasa tiroidea¹³ (Figura 3).

La tiroglobulina es una glicoproteína de 660 kilodalton (Kd) compuesta por dos subunidades similares unidas de forma no-covalente, se encuentra en el lumen de las células foliculares, es sintetizada y glicosilada en el retículo endoplásmico y posteriormente es incorporada a las vesículas fusionadas en la membrana apical de la célula folicular, en donde por iodación se une a T3 y T4 en regiones específicas de la tiroglobulina.¹⁴ Cada molécula de tiroglobulina contiene seis moléculas de monoyodotirosina, cuatro de diyodotirosina, dos de tiroxina y 0.2 de triyodotironina. Aproximadamente 100 mg de tiroglobulina son liberados de la tiroidea por día de los 25 mg que necesitan ser hidrolizados para mantener una secreción de 100 mg de T4 por día.¹⁵

Para la liberación de T4 y T3 la tiroglobulina es reabsorbida en la célula folicular en forma de coloide, el cual se

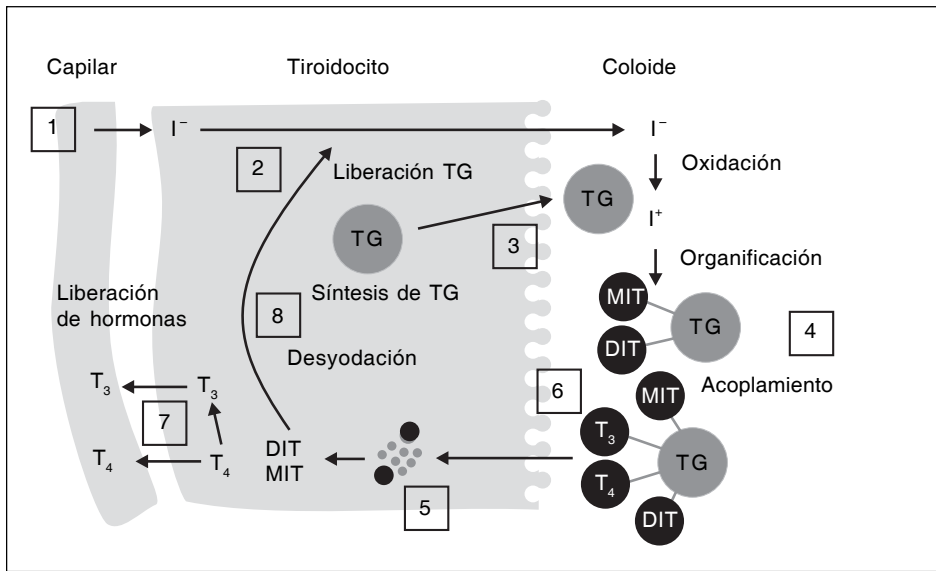


Figura 3. Síntesis y liberación de las hormonas tiroideas. **1)** Transporte de yodo al tirotropo. **2)** La tiroglobulina (TG) se sintetiza en la superficie del retículo endoplásmico y se trasloca al lumen. Inicia la síntesis de carbohidratos y cambios conformacionales de las cadenas polipéptido a dímeros estables. La TG entra al aparato de Golgi donde las unidades de carbohidratos se completan. **3)** La TG no yodinada viaja a la superficie apical en vesículas pequeñas. **4)** TG es yodinada y se forma T4 y T3 por la tiroperoxidasa en presencia de H₂O₂. **5)** TG regresa por micropinocitosis, entra a la vía endosoma-lisosomal. **6)** De forma alternativa la TG viaja a los lisosomas en gotas de coloide. **7)** Los precursores de hormonas tiroideas y las hormonas tiroideas dejan los lisosomas y tanto T4 como T3 entran al torrente sanguíneo. **8)** La monoyodotirosina (MIT) y la diyodotirosina (DIT) son desyodinadas, liberan el yodo y éste recircula.

somal. **6)** De forma alternativa la TG viaja a los lisosomas en gotas de coloide. **7)** Los precursores de hormonas tiroideas y las hormonas tiroideas dejan los lisosomas y tanto T4 como T3 entran al torrente sanguíneo. **8)** La monoyodotirosina (MIT) y la diyodotirosina (DIT) son desyodinadas, liberan el yodo y éste recircula.

une a lisosomas para la formación de fagolisosomas, lugar en donde la tiroglobulina es hidrolizada para obtener T4, T3 y algunos aminoácidos que finalmente son secretadas al espacio extracelular para entrar en la circulación sistémica. Las moléculas de yodotirosina liberadas de la tiroglobulina son deiodinadas por la enzima yodo-tirosin-deyodinas, la cual es codificada por el gen DEHAL-1.¹⁶

Aproximadamente 80% de T3 se forma por deiodinación de T4 en los tejidos periféricos, acción catalizada por dos enzimas: deiodinasa tipo I y tipo II, que son enzima de membrana y microsomal, respectivamente. El hígado y el riñón son dos órganos que contienen en gran cantidad este tipo de enzimas, por lo tanto, son la principal fuente de T3 sérica.^{17,18} Existen diferencias entre los dos tipos de deiodinasas en cuanto a su localización, propiedades bioquímicas y respuesta a estímulos.¹⁷ La deiodinasa tipo I es la enzima predominante a nivel hepático, renal y tiroideo. Presenta gran afinidad por T4, es sensible al propiltiouracilo. La deiodinasa tipo II predomina en músculo, cerebro, hipófisis, piel y placenta. Tiene menor afinidad por T4, es resistente al propiltiouracilo. En sujetos normales cerca de 65% de T3 es producida de forma extratiroidea debido a la acción de la deiodinasa tipo II y 35% por la deiodinasa tipo I. T3 reversa es producida también a nivel extra tiroideo por la deiodinación de T4 por la deiodinasa tipo III, que se encuentra distribuida en todo el organismo y que tiene propiedades similares a la deiodinasa tipo I.¹⁹

Existen deficiencias cuantitativas y cualitativas en el metabolismo y producción de las hormonas tiroideas. El rango de producción por día de T4 va de 80-100 mg, de los cuales sólo 10% es metabolizado al día. De esta fracción metabolizada, 40% es deiodinada hacia T3 y 40% hacia T3r, 20% restante se conjuga con glucurónidos, sulfatos formando ácido tetra-yodo-tiroacético (metabolitos biológicamente inactivos). Este metabolismo es regulado de forma independiente a la producción de TSH.²⁰ Por otro lado, 80% de la T3 es producido por la deiodinación de T4 a nivel periférico y su producción es de 30-40 mg por día. T3 es metabolizada más rápidamente que T4, cerca de 75% del total. El rango de producción de T3r es de 30-40 mg diarios, todo de forma extratiroidea y es degradado de forma más rápida que T3. Más de 99.95% de T4 y 99.5% de T3 están unidas a diferentes proteínas como la globulina de unión a tiroxina (TBG), transtiretina (TTR), pre-albúmina de unión a tiroxina, albúmina y lipoproteínas.²¹ Aproximadamente 75% de T4 se encuentra unida a TBG, 10% TTR, 12% albúmina, 3% a lipoproteínas y cerca de 0.02% se encuentra de forma libre. Aproximadamente 80% de T3 se encuentra unida a TBG, 5% TTR, 15% albúmina y lipoproteínas. Cerca de 0.5% se encuentra en forma libre en suero. Por lo tanto, cambios en la concentración sérica de las proteínas de unión, especialmente TBG, repercute sobre la

concentración total de las hormonas tiroideas; sin embargo, no se alteran las concentraciones libres o la proporción de hormonas metabolizadas.²¹

La producción de las hormonas tiroideas está regulada de dos formas:

- Secreción de T4 y T3 estimulada por TSH.
- Conversión extratiroidea de T4 a T3.

El primer mecanismo provee una vía sensible de defensa con respecto a las variaciones en la secreción tiroidea y el segundo provee cambios rápidos en la disponibilidad de la hormona tiroidea en respuesta a patología no tiroidea.

La hormona liberadora de tirotrópica (TRH) es un triptéptido, su mayor concentración se encuentra en la eminencia media y núcleo paraventricular del hipotálamo.²²

La TSH es una glicoproteína de 28 Kd sintetizada y secretada de manera pulsátil por los tirotrópos ubicados en la hipófisis anterior. La unidad alfa de TSH es igual a la de la hormona luteinizante, de la foliculo estimulante y de la gonadotropina coriónica.²³ La secreción de TSH se inhibe por incremento mínimo en la concentración de T4 y T3 y viceversa. Una excepción importante ocurre en los pacientes con enfermedad no tiroidea en quienes un descenso en la concentración de T3 tiene poco efecto sobre la secreción de TSH. Existen otros factores que afectan la secreción de TSH, entre ellos, somatostatina, dopamina y glucocorticoides.²⁴

COMA MIXEDEMATOSO

En 1888 la Sociedad Clínica de Londres presentó el reporte final del Comité de la Sociedad para investigar el tema del mixedema. Uno de los participantes fue William M. Ord en el Hospital St. Thomas en Londres, quien en 1879 describió la autopsia de cinco mujeres en las que la piel se presentaba edematosa, además de que contenía un exceso de mucina. Su contribución sobresalió, ya que realizó por primera vez la autopsia de un adulto con coma mixedematoso y le dio su nombre específico (mixedema [edema mucinoso]). Además encontró que los folículos tiroideos estaban destruidos también por la mucina. En la actualidad, la bioquímica moderna explica los hallazgos de Ord, ya que las células de la piel producen un exceso de glicosaminoglicanos (equivalente actual de la mucina) cuando hay carencia de hormona tiroidea.²⁵

El coma mixedematoso sigue representando una emergencia en el paciente con hipotiroidismo severo no tratado.

En general el hipotiroidismo es la alteración hormonal más frecuente con una prevalencia que varía entre 0.5 hasta 18% según la población estudiada.²⁶ El coma mixedematoso representa un estado descompensado de un hipotiroidismo severo sin tratamiento. La medicina occidental reporta una incidencia de 0.22/1,000,000 por año; con una mortalidad desde 40 hasta 60%, y una disminución hasta 25% con una intervención oportuna.²⁷ Las mujeres de edad avanzada son las más afectadas, y es más común su presentación en invierno.^{28,29}

Uno de los principales factores de riesgo es la temperatura baja del ambiente, ya que, además de alterar los mecanismos de termorregulación, disminuye el umbral para el desarrollo de encefalopatía.³⁰ Otros factores precipitantes observados son las infecciones (neumonía, infecciones de vías urinarias y celulitis), el evento vascular cerebral, el infarto agudo al miocardio, la hemorragia gastrointestinal y el trauma. Está reportada la disfunción tiroidea secundaria a medicamentos entre los que destacan amiodarona, litio, dopamina, betabloqueadores, barbitúricos, diuréticos, opioides, fenitoína y rifampicina.³¹ La suspensión de la terapia de reemplazo tiroideo desempeña un papel importante poco estudiado.

El nivel bajo intracelular de triyodotironina (T3) secundario a hipotiroidismo es la causa del estado mixedematoso. La heterogeneidad de los efectos a nivel sistémico de esta hormona pone de manifiesto su comportamiento clínico. Entre las principales manifestaciones se encuentran la alteración de la termorregulación con disminución de la producción de calor. A nivel cardiovascular se presenta disminución del inotropismo y cronotropismo, vasoconstricción periférica, hipertensión diastólica leve y disminución del volumen sanguíneo. La disminución de la acción de las hormonas tiroideas a nivel de sistema nervioso central origina la encefalopatía que puede ir desde el estupor hasta el coma, con un porcentaje menor de pacientes que desarrollan agitación psicomotriz, referido como locura por mixedema. La depresión de la función respiratoria resulta en hipoxia e hipercapnia, en conjunto con debilidad muscular, obstrucción de la vía aérea por la lengua y/o apnea del sueño desarrollando hipoventilación y acidosis respiratoria.

La permeabilidad vascular alterada se puede manifestar como derrame hasta la anasarca con las características particulares del edema sin fóvea. La retención de agua e hiponatremia se desarrollan secundarias a la disminución del filtrado glomerular, la disminución de la perfusión a nivel de la nefrona distal y el exceso de vasopresina.³² Se ha observado también una dismi-

nución de los factores de coagulación VII, VIII, IX y X. Clínicamente pueden cursar con hipomotilidad intestinal que produce desde íleo hasta megacolon. La gluconeogénesis se encuentra alterada, por lo que ante escenarios con sospecha agregada de insuficiencia suprarrenal se debe descartar hipoglucemia que puede contribuir al deterioro neurológico.

En el hipotiroidismo grave el paciente presenta clínicamente piel seca, áspera y escamosa; pelo ralo, edema sin fovea de piel y tejidos blandos, macroglosia y reflejos osteotendinosos disminuidos. Con base en lo anterior, lo más importante es tener una alta sospecha clínica al momento de la evaluación del paciente grave sugerida por las características a la exploración física, la presencia del disparador o evento agudo, y el deterioro en el estado de conciencia de manera gradual junto con la hipotermia. Es frecuente encontrar hipotensión, bradicardia, hiponatremia, hipoglucemia e hipoventilación.

Dentro de los marcadores séricos la evidencia de T4 baja y TSH elevada corroboran la sospecha diagnóstica. Otros marcadores como la hiponatremia pueden desencadenar convulsiones que progresen incluso al estado epiléptico.³³ Otras alteraciones documentadas en menor proporción son anemia, leucopenia, hipercolesterolemia, elevación de creatinincinasa y de deshidrogenasa láctica, además de hipoxemia e hipercapnia en la gasometría arterial.

El manejo debe llevarse a cabo en una Unidad de Terapia Intensiva (UTI), ya que dependiendo del caso deberán realizarse las siguientes intervenciones:

- Soporte ventilatorio, monitoreo mínimamente invasivo, y en el caso del paciente con cardiopatía previa, evaluar la necesidad de monitoreo de la presión en cuña de la arteria pulmonar.
- Manejo con soluciones vía endovenosa con el propósito de mantener una adecuada presión de perfusión.
- Corrección de alteraciones metabólicas subyacentes (hiponatremia, hipoglucemia).
- Manejo del factor precipitante (por ejemplo, inicio de antibiótico).
- Suplementación con esteroides.
- Inicio de terapia de reemplazo tiroidea.

La parte toral del tratamiento es la terapia de reemplazo tiroideo. Se cuenta con presentación oral y endovenosa, pero siempre los aspectos más importantes a considerar son la dosis, ruta de administración y frecuencia de la misma.

El reemplazo con T4 vía endovenosa puede iniciar con una dosis de 300-500 μg en bolo, continuando con una dosis de mantenimiento de 50-100 μg vía endovenosa cada 24 h, esto corroborado por diversos estudios con buenos resultados.³⁴ En el caso de T3 se ha observado una mejoría significativa dentro de las primeras 24 h, sobre todo en pacientes con síntomas neuropsiquiátricos; ésta se administra en dosis de 10-20 μg de manera inicial, seguida de 10 μg cada 4 h en las primeras 24 h, y posteriormente 10 μg cada 6 h por las siguientes 24-48 h, cuando el estado de alerta del paciente permita el cambio a la vía oral. Debe darse un seguimiento estrecho del reemplazo, ya que está descrito un incremento en la mortalidad con dosis más altas de las recomendadas.³⁵ La terapia combinada se encuentra avalada como evidencia 2C con una respuesta adecuada; el recalentamiento debe ser realizado con medidas externas pasivas de manera cautelosa, ya que un manejo agresivo puede empeorar el estado hemodinámico del paciente.

La atención médica temprana en quienes se corrobore el requerimiento de reemplazo, por ejemplo, en quienes descontinuaron el tratamiento, puede disminuir significativamente la morbimortalidad.

El coma mixedematoso es una emergencia que amenaza la vida con una alta mortalidad si no es tratado, y el retraso en su diagnóstico puede tener efectos adversos en el pronóstico del paciente, junto con los factores predictores de mortalidad como lo reportado por Rodríguez³⁶ acerca del tiempo de inicio de coma, escala de coma de Glasgow con puntajes bajos y APACHE II con puntajes altos. Otros predictores observados son hipotensión y bradicardia al ingreso, requerimiento de ventilación mecánica, hipotermia refractaria, puntaje de SOFA al ingreso y al tercer día mayor de seis puntos, edad avanzada y presencia de enfermedad cardiovascular concomitante.³⁶

SÍNDROME DE ENFERMEDAD NO TIROIDEA

Las anomalías en el metabolismo de las hormonas tiroideas observadas durante las enfermedades críticas son parte de una respuesta sistémica al estrés que involucra a otros sistemas neuroendocrinos. La primera reacción que se produce a pocas horas del inicio de la enfermedad aguda es la activación de la hipófisis anterior y la consiguiente supresión de las vías anabólicas en la periferia. Esta reacción ha sido considerada como benéfica, ya que puede contribuir a la adaptación metabólica del paciente al evento de estrés agudo y, por lo tanto, esencial para su supervivencia.³⁷ Sin embargo,

cuando los pacientes son tratados en la UTI durante semanas o incluso meses, un conjunto de cambios hormonales pueden ocurrir, incluyendo la supresión de la secreción pulsátil de TSH.^{37,38}

La fase aguda de las enfermedades graves se caracteriza por el incremento en la disponibilidad de glucosa, ácidos grasos y aminoácidos como sustrato energético de órganos vitales como el cerebro, y sistemas como el inmunológico. Estos cambios se consideran como un proceso adaptativo y benéfico, ya que posponen el anabolismo y al mismo tiempo activan y mantienen la respuesta inmunológica. El estado crítico crónico o prolongado se caracteriza porque a pesar de recibir un adecuado aporte nutricional, las proteínas se siguen perdiendo a partir de órganos y tejidos vitales, debido a la degradación de proteínas y a la falta de síntesis de éstas; mientras que el tejido adiposo se preserva, condicionando atrofia muscular, debilidad y de manera secundaria mayor requerimiento de ventilación mecánica. La mortalidad en el enfermo en esta etapa asciende a más de 20%³⁷⁻³⁹ (Figura 4).

Estudios realizados en la última década han permitido comprender mejor las características neuroendocrinas que acontecen durante la enfermedad grave, observando que en la fase aguda de las enfermedades graves, predomina la secreción activa de la hipófisis anterior e inactivación periférica de las hormonas anabólicas.³⁷⁻³⁹ En la enfermedad grave crónica o prolongada se caracteriza por la estimulación reducida de los órganos neuroendocrinos.⁴⁰

En pacientes sin patología intrínseca de la tiroides previamente diagnosticada, las enfermedades graves pueden provocar cambios profundos en el metabolismo de la hormona tiroidea; a tal cambio se le denominó síndrome del eutiroideo enfermo y en fechas recientes síndrome de enfermedad no tiroidea (NTIS, *non-thyroidal illness syndrome*). El NTIS afecta a alrededor de 70% de los pacientes hospitalizados con enfermedades de diversa etiología.^{37,38}

La magnitud tanto en la disminución de la hormona tiroidea o la falta de respuesta de la TSH (*thyroid stimulating hormone*) a la estimulación con hormona liberadora de tirotrópina (TRH, *thyrotropin releasing hormone*) han sido correlacionadas con la gravedad de la enfermedad del paciente y su desenlace.⁴¹ Aún no está claro si esta condición representa una adaptación protectora y adecuada a un evento estresante o si se trata de una respuesta mal adaptada a la enfermedad que necesita corrección.^{41,42}

La alteración más frecuente que ocurre en el eje tiroideo durante la fase aguda de una enfermedad crítica es la conversión disminuida de T4 a T3 en el tejido extratiroideo debido a la

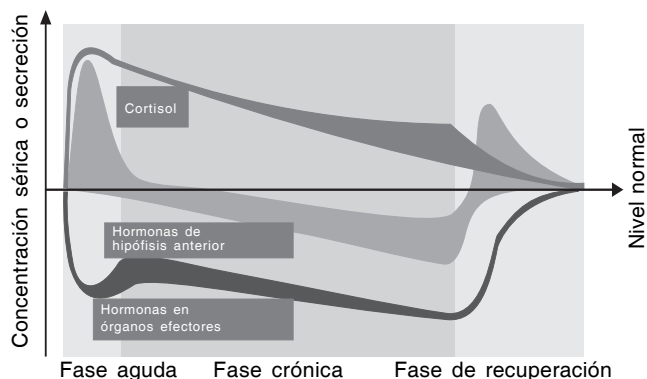


Figura 4. Comportamiento neurohormonal en la enfermedad grave.

inhibición aguda de la deiodinasa de tipo I (DI).^{42,43} Este hecho fue confirmado en un estudio realizado por Peeters,⁴⁴ quien demostró que la actividad de DI estaba notablemente reducida en biopsias de hígado *post-mortem* de pacientes críticamente enfermos, en comparación con los valores observados en individuos sanos. Peeters,⁴⁵ en otro estudio, demostró la reactivación de la deiodinasa de tipo III (DIII) en biopsias de músculo esquelético e hígado de pacientes críticamente enfermos.

Una segunda explicación de las anomalías en el comportamiento de la hormona tiroidea durante la enfermedad crítica aguda sugiere que las proteínas fijadoras de hormona tiroidea (proteína fijadora de T4, transtiretina y la albúmina) se deterioran en su producción o en su afinidad por la hormona tiroidea.^{37-40,46}

A pocas horas de iniciar el evento estresante, disminuye la concentración sérica de T3, mientras que las de T4 y TSH pueden aumentar discretamente. La concentración sérica de T3 inversa puede aumentar, esto debido a que el proceso de deiodinación del anillo interno de T4 no es inhibido por la enfermedad aguda, al mismo tiempo que la degradación normal de la T3 inversa por la deiodinasa de tipo I se encuentra reducida. Más tarde, las concentraciones séricas de TSH y T4 por lo general regresan a valores normales, mientras que las concentraciones séricas de T3 se mantienen bajas.^{37,38,46}

En los casos de enfermedad grave prolongada, las alteraciones de la hormona tiroidea también pueden ser explicadas por la disminución en la liberación de TRH a nivel hipotalámico, que se traduce en reducción de la secreción pulsátil de TSH a nivel hipofisario. En esta fase, las pruebas de función tiroidea generalmente muestran niveles bajos circulantes de T3 y T4, y bajos o normales de TSH. Además, la secreción pulsátil de TSH disminuye significativamente debido a la reducción en la expresión de genes de TRH a nivel del núcleo paraventricular en el hipotálamo^{37,38,42,46} (Figura 5).

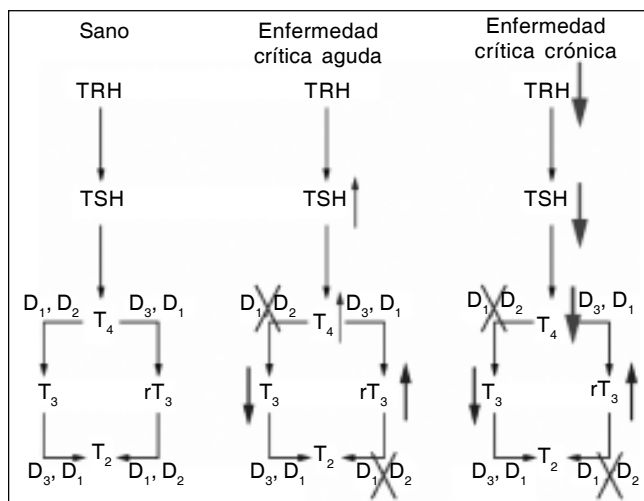


Figura 5. Comportamiento de las hormonas tiroideas en la enfermedad grave. Hormona liberadora de tirotrópina (TRH, *thyrotropin releasing hormone*); hormona estimulante del tiroides (TSH, *thyroid stimulating hormone*), tiroxina (T4), triyodotironina (T3), triyodotironina reversa (rT3), diyodotironina (T2), deiodinasa de tipo I (D1), deiodinasa de tipo II (D2), deiodinasa de tipo III (D3).

Durante la recuperación del paciente a una enfermedad grave se puede presentar un incremento moderado de las concentraciones séricas de TSH. La restauración completa del estado bioquímico y fisiológico normal del paciente puede no ocurrir hasta varios meses después del alta hospitalaria.^{37,38,40,46}

En el paciente en estado crítico, varios medicamentos y condiciones clínicas pueden inducir o mantener NTIS por diversos mecanismos⁴⁷ (Tabla 1).

El valor pronóstico del eje tiroideo alterado con respecto a la mortalidad se ilustra en los niveles más bajos de TSH, T4 y T3, y niveles altos de T3 inversa en los pacientes que mueren en comparación con los que sobreviven a la enfermedad crítica prolongada⁴⁸⁻⁵⁰ (Figura 6).

TRATAMIENTO DE LAS ALTERACIONES TIROIDAS DEL PACIENTE GRAVE

La evaluación de la función tiroidea alterada, ya sea por enfermedad sistémica o estrés, es un problema complejo y representa un reto tanto para el diagnóstico como para la toma de decisiones sobre si se deberá iniciar terapia de reemplazo con T3 o no.⁵¹

Existen varios mecanismos que explican las modificaciones en los niveles de hormonas tiroideas: modificaciones en el eje hipotálamo-hipófisis, alteraciones en la unión de hormonas tiroideas a las proteínas transportadoras, alteraciones en la expresión de receptores de las hormonas

Tabla 1. Fármacos que afectan el metabolismo y acción de las hormonas tiroideas.

Inhiben la actividad enzimática de la deiodinasa de tipo I

- Glucocorticoides
- Beta-bloqueadores
- Amiodarona
- Deficiencia de selenio

Disminuyen la secreción de TSH

- Glucocorticoides
- Catecolaminas (dopamina, dobutamina)
- Opioides
- Octreotida

Bloquean la fijación a proteínas de transporte

- Glucocorticoides
- Furosemida
- Heparina
- Fenitoína
- Carbamacepina
- Salicilatos

Incrementan la síntesis de hormona tiroidea

- Medios de contraste iodados

Disminuyen la secreción de hormona tiroidea

- Litio

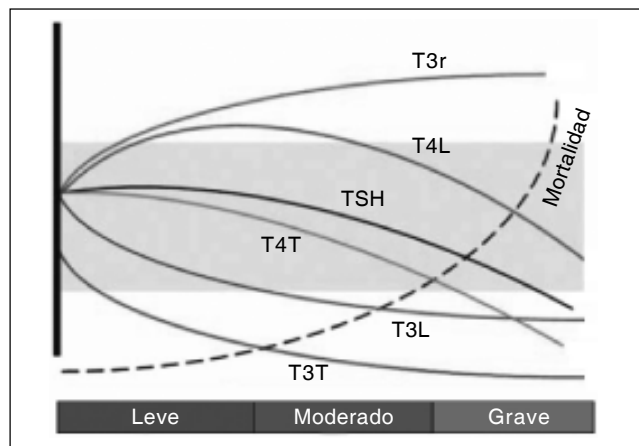


Figura 6. Relación entre los cambios en la secreción de hormonas tiroideas y la mortalidad en enfermedades graves. Hormona estimulante del tiroides (TSH, *thyroid stimulating hormone*), tiroxina libre (T4L), tiroxina total (T4T), triyodotironina libre (T3L), triyodotironina total (T3T), triyodotironina reversa (T3r).

tiroideas en tejidos periféricos, cambios en el metabolismo de las hormonas tiroideas debido a la expresión modificada de las deiodinasas.⁵²

Evaluar la función tiroidea en presencia de enfermedad sistémica es un tema controversial y plantea dificultad diag-

nóstica debida no sólo a los cambios que se originan en el eje hipotálamo-hipófisis-tiroides en el contexto de enfermedad, aunado al uso de diversos fármacos que modifican los valores y complican la interpretación de los resultados de laboratorio.^{53,54}

Con base en investigaciones recientes, la terapia de reemplazo con hormonas tiroideas no ha demostrado beneficios en la sobrevivencia de los pacientes.⁵⁵ Se deberá de realizar una evaluación clínica integral del paciente en lugar de utilizar el valor de una prueba aislada de función tiroidea para establecer el diagnóstico de disfunción tiroidea.⁵³⁻⁵⁵

Resulta aún controversial si el desarrollo de los cambios previamente comentados en el metabolismo de las hormonas tiroideas son un mecanismo protector o un proceso de desadaptación durante la enfermedad sistémica y grave.⁵⁶ Se ha observado que durante el ayuno prolongado se presentan cambios similares como parte del proceso adaptativo, además las mediciones clínicas del funcionamiento tiroideo con el uso de parámetros como el tiempo del reflejo Aquileo, el intervalo QKD cardiaco y la tasa metabólica, indican un estado eutiroideo.⁵³⁻⁵⁶ Por otro lado, se ha asociado la presencia del síndrome de eutiroideo enfermo con un incremento en la mortalidad del paciente en estado crítico; niveles bajos de T4 y T3 son indicadores de mal pronóstico sobre todo en pacientes trasplantados de médula ósea y en pacientes con patología cardiovascular.^{57,58}

Pocos estudios han sido desarrollados sobre el uso de terapia suplementaria con hormonas tiroideas en pacientes en estado críticos; el realizado por Brent y Hershman,⁵⁹ en el cual no se observó diferencia en la mortalidad en aquellos pacientes que recibieron T4 en relación con el grupo control (placebo), incluso fue deletéreo para la restauración de la regulación del eje hipófisis-tiroides. Estudios realizados en pacientes con falla renal aguda o sometidos a trasplante renal tampoco se ha observado ningún beneficio con la terapia sustitutiva con hormonas tiroideas.^{60,61}

La terapia con levotiroxina para el manejo del síndrome del eutiroideo enfermo se esperaría que no tuviese ningún beneficio debido a la inhibición marcada de la conversión periférica de T4 a T3 en este tipo de pacientes; sin embargo, la deiodinasa hepática es una selenio-proteína, por lo que sería lógico que los suplementos con selenio logren la normalización más rápida de T4 y rT3.⁶²⁻⁶⁴

Combs⁵⁷ realizó un estudio con 28 pacientes en los cuales se administró 200 µg de seleno-metionina durante 28 meses para observar los efectos a largo plazo en las

concentraciones plasmáticas de selenio y de TSH, T3 y T4. Demostró un incremento significativo en los niveles de selenio $1.78 \pm 0.07 \mu\text{mol/L}$ con un valor basal de 2.85 ± 0.11 y un incremento en T3 de 5% ($P = 0.01$), mientras que no hubo ningún cambio en las concentraciones de T4 y TSH. Angstwurm⁶³ en un estudio prospectivo aleatorizado controlado en 41 pacientes con sepsis, valoró el efecto sobre el metabolismo de la función tiroidea, con APACHE II > 15 puntos y tratados con 500 µg de selenio en los primeros tres días y 250-125 µg/día cada tres días; no se observó impacto alguno sobre los niveles séricos de las hormonas tiroideas durante la enfermedad aguda ni en su fase de recuperación.

En el estudio realizado por Becker⁶⁴ se evaluó el efecto del tratamiento con LT3 en 36 pacientes admitidos por quemaduras, con lo que se logró normalizar las concentraciones séricas de T3; sin embargo, no impactó en la mortalidad ni en la tasa metabólica basal.

En la mayoría de los estudios realizados sobre el tratamiento con la terapia de reemplazo hormonal tiroideo no ha sido demostrado mayor beneficio; sin embargo, el tratamiento con LT3 mejora las variables hemodinámicas y neurohumorales en pacientes con falla cardiaca congestiva, probablemente por un efecto farmacológico de T3 más que un efecto fisiológico del reemplazo.⁶⁵ Existen distintos escenarios clínicos en los que se han analizado particularmente los efectos de la terapia de reemplazo con hormonas tiroideas.

- **Inanición/desnutrición.** Tratamiento con sustitución tiroidea (L-T3) resulta en incremento del catabolismo proteico y excreción incrementada de nitrógeno en pacientes normales y obesos en ayuno.⁶⁶
- **Pacientes en Unidad de Cuidados Intensivos.** No existe ningún beneficio en pacientes con insuficiencia renal aguda, en los sometidos a trasplante renal.^{60,61}
- **Pacientes con cirugía cardiaca.** En pequeños estudios se ha demostrado mejoría en los parámetros hemodinámicos en pacientes sometidos a tratamiento con LT3. En ensayos mayores no hubo beneficio en aquellos pacientes tratados con LT3 que fueron sometidos a revascularización cardiaca.⁶⁷⁻⁶⁹
- **Muerte cerebral y procuración de órganos.** Se ha mostrado beneficio en pacientes con muerte cerebral y candidatos para donación de órganos; la terapia con LT3 sirve para mantener la perfusión tisular al incrementar las variables hemodinámicas. Se recomienda el uso de LT4 en pacientes donadores que cursan con una FEVI < 45%.^{70,71}

- **Insuficiencia cardiaca congestiva.** En un pequeño ensayo no controlado se sugiere que el uso a corto plazo de LT4 incrementa el gasto cardiaco y la capacidad funcional, con disminución de las resistencias vasculares sistémicas. La infusión de LT4 a corto plazo mejora los parámetros hemodinámicos y el perfil neurohumoral; sin embargo, se requieren concentraciones supra-fisiológicas.⁶⁵

En los pacientes críticamente enfermos que se encuentran en la UTI se deben tomar en cuenta las siguientes consideraciones:

- No se deben realizar pruebas de función tiroidea de rutina en pacientes gravemente enfermos a menos que haya una fuerte sospecha de disfunción tiroidea.⁵¹⁻⁵⁶
- Cuando se sospecha disfunción tiroidea en los pacientes críticos, la medición de TSH de forma aislada es inadecuada para evaluar la función tiroidea.^{56,57}

CONCLUSIONES

La disfunción tiroidea es frecuente en el enfermo grave. La evaluación de la integridad del eje hipotálamo-hipófisis-tiroides es prioritario en todos aquellos enfermos que ingresan a la UTI y que tienen factores de riesgo para desarrollar algún tipo de disfunción tiroidea, ya sea en la fase aguda o en la entidad que se ha reconocido como enfermedad crónica del enfermo grave. El hipotiroidismo es frecuente y deberá de ser considerado. El síndrome de enfermedad no tiroidea es una entidad compleja, cuyo entendimiento es fundamental para la toma de decisiones diagnósticas y terapéuticas. La necesidad de suplementación de la función tiroidea dependerá del escenario y las características particulares de cada enfermo.

ABREVIATURAS

- **DI:** deiodinasa de tipo I.
- **DIII:** deiodinasa de tipo III.
- **FEVI:** fracción de eyección del ventrículo izquierdo.
- **Kd:** kilodalton.
- **NLS:** nervio laríngeo superior.
- **NTIS:** *non-thyroidal illness syndrome*.
- **QKD:** electrocardiograma QRS (Q), el último sonido de Korotkoff (K) correspondiente a la presión diastólica (D).
- **T3:** 3,5, 3'-triyodotironina.
- **T3r:** 3,5, 3'-triyodotironina reversa.

- **T4:** tiroxina.
- **TBG:** globulina fijadora de tiroxina.
- **TRH:** hormona liberadora de tirotropina.
- **TSH:** hormona estimulante de la tiroides.
- **TTR:** transtiretina.
- **UTI:** Unidad de Terapia Intensiva.

REFERENCIAS

1. Hoyes AD, Kershaw DR. Anatomy and development of the thyroid gland. *Ear Nose Throat J* 1985; 64: 318-33.
2. S. Aslam A, Sohaib, Rockall A, Jamshed B, Bomanji, Evanson J, Rodney H. Reznick. Imaging of the Endocrine System. Cap 71. 5th ed. Adam-Grainger & Allison's Diagnostic Radiology.
3. Bliss RD, Gauger PG, Delbridge LW. Surgeon's approach to the thyroid gland: surgical anatomy and the importance of technique. *World J Surg* 2000; 24: 891-7.
4. Pankow BG, Michalak J, McGee MK. Adult human thyroid weight. *Health Phys* 1985; 49: 1097-103.
5. Lai SY, Mandel SJ, Weber RS. Management of thyroid neoplasms. In: Cummings otolaryngology: head and neck surgery. Cap 119. 4th Ed. Philadelphia: Mosby; 2005, p. 2687-718.
5. Pelizzo MR, Toniato A, Gemo G. Zuckerkandl's tuberculum: an arrow pointing to the recurrent laryngeal nerve (constant anatomical landmark). *J Am Coll Surg* 1998; 187: 333-6.
6. Gauger PG, Delbridge LW, Thompson NW, Rummer P, Reeve TS. Incidence and importance of the tubercle of Zuckerkandl in thyroid surgery. *Eur J Surg* 2001; 167: 249-54.
7. Fancy T, Gallagher D 3er, Hornig JD. Surgical Anatomy of the thyroid and parathyroid glands. *Otolaryngol Clin North Am* 2010; 43: 221-7.
8. Droulias C, Tzinas S, Harlaftis N, Akin JT Jr, Gray SW, Skandalakis JE. The superior laryngeal nerve. *Am Surg* 1976; 42: 635-8.
9. Lennquist S, Cahlin C, Smeds S. The superior laryngeal nerve in thyroid surgery. *Surgery* 1987; 102: 999-1008.
10. Janfaza P, Nadol JB, Fabian RL. Surgical anatomy of the head and neck. 1st ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 2001.
11. Kopp P. Thyroid hormone synthesis. The Thyroid: Fundamental and Clinical Text. 9th ed, Braverman LE, Utiger RD (eds.). Philadelphia: Lippincott Williams and Wilkins; 2005, p. 52.
12. Ross DS. Syndromes of thyrotoxicosis with low radioactive iodine uptake. *Endocrinol Metab Clin North Am* 1998; 27: 169-85.
13. Spitzweg C, Heufelder AE, Morris JC. Thyroid iodine transport. *Thyroid* 2000; 10: 321-30.
14. Arvan P, Di Jeso B. Thyroglobulin structure, function, and biosynthesis. In: The Thyroid: Fundamental and Clinical Text. 9th Ed. Braverman LE, Utiger RD (eds.). Philadelphia: Lippincott Williams and Wilkins; 2005, p. 77.
15. Van Herle AJ, Vassart G, Dumont JE. Control of thyroglobulin synthesis and secretion (second of two parts). *N Engl J Med* 1979; 301: 307-14.
16. Moreno JC. Identification of novel genes involved in congenital hypothyroidism using serial analysis of gene expression. *Horm Res* 2003; 60(Suppl. 3): 96-102.
17. Bianco AC, Larsen PR. Intracellular pathways of iodothyronine metabolism. In: The Thyroid: Fundamental and Clinical Text. 9th Ed. Braverman LE, Utiger RD (eds.). Philadelphia: Lippincott Williams and Wilkins; 2005, p. 109.

18. Bianco AC, Kim BW. Deiodinases: implications of the local control of thyroid hormone action. *J Clin Invest* 2006; 116: 2571-9.
19. Maia AL, Kim BW, Huang Sa, Harney JW, Larsen PR. Type 2 iodothyronine deiodinase is the major source of plasma T3 in euthyroid humans. *J Clin Invest* 2005; 115: 2524-33.
20. Duntas LH. Selenium and the thyroid: a close-knit connection. *J Clin Endocrinol Metab* 2010; 95: 5180-8.
21. Benvenia S. Thyroid hormone transport proteins and the physiology of hormone binding. In: *The Thyroid: Fundamental and Clinical Text*, 9th ed. Braverman LE, Utiger RD (eds.). Philadelphia: Lippincott Williams and Wilkins; 2005, p. 97.
22. Jackson IM. Thyrotropin-releasing hormone. *N Engl J Med* 1982; 306: 145-55.
23. Larsen PR, Silva JE, Kaplan MM. Relationships between circulating and intracellular thyroid hormones: physiological and clinical implications. *Endocr Rev* 1981; 2: 87-102.
24. Brabant G, Prank K, Hoang-Vu C, Hesch RD, von zur Mühlen A. Hypothalamic regulation of pulsatile thyrotropin secretion. *J Clin Endocrinol Metab* 1991; 72: 145-50.
25. Pitoia F, Niepomniscz H. Reporte sobre mixedema de la Sociedad Clínica de Londres en 1888. *Gland Tir Paratir* 2009; 18: 11-5.
26. Wall CR. Mixedema coma: diagnosis and treatment. *Am Fam Physician* 2000; 62(11): 2485-90.
27. Luboshitzky R, Oberman AS, Kaufman N, Reichman N, Flatau E. Prevalence of cognitive dysfunction and hypothyroidism in an elderly community population. *Isr J Med Sci* 1996; 32: 60-5.
28. Beynon J, Akhtar S, Kearney T. Predictors of outcome in myxoedema coma. *Crit Care* 2008; 12: 111-2.
29. Galofre JC, García-Mayor RV. Densidad de incidencia del coma mixedematoso. *Endocrinología* 1997; 44: 103-4.
30. Wartofsky L. Myxedema coma. *Endocrinol Metab Clin North Am* 2006; 35: 687-98.
31. Santiago R, Rashkin MC. Lithium toxicity and myxedema coma in an elderly woman. *J Emerg Med* 1990; 8: 63-6.
32. Chen YC, Cadnapaphornchai MA, Yang J, Summer SN, Falk S, Li C, Wang W, Schrier. Nonosmotic release of vasopressin and renal aquaporins in impaired urinary dilution in hypothyroidism. *Am J Physiol Renal Physiol* 2005; 289: F672-F678.
33. Jansen HJ, Doebé SR, Louwse ES, van der Linden JC, Netten PM. Status epilepticus caused by a myxoedema coma. *Neth J Med* 2006; 64: 202-5.
34. Ridgway EC, McCammon JA, Benotti J, Maloof F. Acute metabolic responses in myxedema to large doses of intravenous L-thyroxine. *Ann Intern Med* 1972; 77: 549-55.
35. Yamamoto T, Fukuyama J, Fujiyoshi A. Factors associated with mortality of myxedema coma: report of eight cases and literature survey. *Thyroid* 1999; 9: 1167-74.
36. Rodríguez I, Fluiter E, Pérez-Méndez F, Luna R, Páramo C, García-Mayor RV. Factors associated with mortality of patients with myxoedema coma: prospective study in 11 cases treated in a single institution. *J Endocrinol* 2004; 180: 347-50.
37. Vanhorebeek I, Langouche L, Van den Berghe G. Endocrine aspects of acute and prolonged critical illness. *Nat Clin Pract Endocrinol & Metab* 2006; 2: 20-31.
38. 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.
39. McIver B, Gorman CA. Euthyroid sick syndrome: an overview. *Thyroid* 1997; 7: 125-32.
40. Mebis L, Paletta D, Debaveye Y, Ellger B, Langouche L, D'Hoore A, et al. Expression of thyroid hormone transporters during critical illness. *Eur J Endocrinol* 2009; 161: 243-50.
41. Dulawa A, Buldak L, Krysiak R, Okopien B. Hormonal supplementation in endocrine dysfunction in critically ill patients. *Pharmacol Rep* 2007; 59: 139-49.
42. Debaveye Y, Ellger B, Mebis L, Darras VM, Van den Berghe G. Regulation of tissue iodothyronine deiodinase activity in a model of prolonged critical illness. *Thyroid* 2008; 18: 551-60.
43. Mebis L, Langouche L, Visser TJ, Van den Berghe G. The Type II iodothyronine deiodinase Is up-regulated in skeletal muscle during prolonged critical illness. *J Clin Endocrinol Metab* 2007; 92: 3330-3.
44. Peeters RP, Wouters PJ, Kaptein E, van Toor H, Visser TJ, Van den Berghe G. Reduced activation and increased inactivation of thyroid hormone in tissues of critically ill patients. *J Clin Endocrinol Metab* 2003; 88: 3202-11.
45. Peeters RP, van der Geyten S, Wouters PJ, Darras VM, van Toor H, Kaptein E, et al. Tissue thyroid hormone levels in critical illness. *J Clin Endocrinol Metab* 2005; 90: 6498-507.
46. Mebis L, Van den Berghe G. The hypothalamus-pituitary-thyroid axis in critical illness. *Neth J Med* 2009; 67: 332-40.
47. Thomas Z, Bandali F, McCowen K, Malhotra A. Drug-induced endocrine disorders in the intensive care unit. *Crit Care Med* 2010; 38(6 Suppl.): S219-S230.
48. Bello G, Pennisi MA, Montini L, Silva S, Maviglia R, Cavallaro F, et al. Nonthyroidal illness syndrome and prolonged mechanical ventilation in patients admitted to the ICU. *Chest* 2009; 135: 1448-54.
49. Debaveye Y, Ellger B, Mebis L, Van Herck E, Coopmans W, Darras V, Van den Berghe G. Tissue deiodinase activity during prolonged critical illness: effects of exogenous thyrotropin-releasing hormone and its combination with growth hormone-releasing peptide-2. *Endocrinology* 2005; 146: 5604-11.
50. Peeters RP, Wouters PJ, van Toor H, Kaptein E, Visser TJ, Van den Berghe G. Serum 3,3',5'-triiodothyronine (rT3) and 3,5,3'-triiodothyronine/rT3 are prognostic markers in critically ill patients and are associated with postmortem tissue deiodinase activities. *J Clin Endocrinol Metab* 2005; 90: 4559-65.
51. Farwell AP. Thyroid hormone therapy is not indicated in the majority of patients with the sick euthyroid syndrome. *Endocr Pract* 2008; 14: 1180-7.
52. Warner MH, Beckett GJ. Mechanisms behind the non-thyroidal illness syndrome: an update. *J Endocrinol* 2010; 205: 1-13.
53. Boelen A, Kwakkel J, Fliers E. Beyond low plasma T3: local thyroid hormone metabolism during inflammation and infection. *Endocr Rev* 2011; 32: 670-93.
54. Economidou F, Douka E, Tzanela M, Nanas S, Kotanidou A. Thyroid function during critical illness. *Hormones* 2011; 10: 117-24.
55. Dulawa A, Buldak L, Krysiak R, Okopien B. Hormonal supplementation in endocrine dysfunction in critically ill patients. *Pharmacol Rep* 2007; 59: 139-49.
56. Langton JE, Brent GA. Nonthyroidal illness syndrome: evaluation of thyroid function in sick patients. *Endocrinol Metab Clin North Am* 2002; 31: 159-72.
57. Adler SM, Wartofsky L. The nonthyroidal illness syndrome. *Endocrinol Metab Clin North Am* 2007; 36: 657-72.

58. Burman KD, Wartofsky L. Thyroid function in the intensive care setting. *Crit Care Clin* 2001; 17: 43-57.
59. Brent GA, Hershman JM. Thyroxine therapy in patients with severe nonthyroidal illness and low serum thyroxine concentration. *J Clin Endocrinol Metab* 1986; 63: 1-8.
60. Acker CG, Singh AR, Flick RP, Bernardini J, Greenberg A, Johnson JP. A trial of thyroxine in acute renal failure. *Kidney Int* 2000; 57: 293-8.
61. Acker CG, Flick R, Shapiro R, Scantlebury VP, Jordan ML, Vivas C, et al. Thyroid hormone in the treatment of post-transplant acute tubular necrosis. *Am J Transplant* 2002; 2: 57-61.
62. Combs GF, Midthune DN, Patterson KY, Canfield WK, Hill AD, Levander OA, et al. Effects of selenomethionine supplementation on selenium status and thyroid hormone concentrations in healthy adults. *Am J Clin Nutr* 2009; 89: 1808-14.
63. Angstwurm MW, Schopohl J, Gaertner R. Selenium substitution has no direct effect on thyroid hormone metabolism in critically ill patients. *Eur J Endocrinol* 2004; 151: 47-54.
64. Becker RA, Vaughan GM, Zeigler MG, Seraile LG, Goldfarb IW, Mansour EH, et al. Hypermetabolic low triiodothyronine syndrome of burn injury. *Crit Care Med* 1982; 10: 870-5.
65. Pingitore A, Galli E, Barison A, Iervasi A, Scarlattini M, Nucchi D, et al. Acute effects of triiodothyronine (T3) replacement therapy in patients with chronic heart failure and low-T3 syndrome: a randomized, placebo-controlled study. *J Clin Endocrinol Metab* 2008; 93: 1351-8.
66. Gardner DF, Kaplan MM, Stanley CA, Utiger RD. Effect of tri-iodothyronine replacement on the metabolic and pituitary responses to starvation. *N Engl J Med* 1979; 300: 579-84.
67. Klemperer JD, Klein I, Gomez M, Helm RE, Ojamaa K, Thomas SJ, et al. Thyroid hormone treatment after coronary-artery bypass surgery. *N Engl J Med* 1995; 333: 1522-7.
68. Bennett-Guerrero E, Jimenez JL, White WD, D'Amico EB, Baldwin BI, Schwinn DA. Cardiovascular effects of intravenous triiodothyronine in patients undergoing coronary artery bypass graft surgery. A randomized, double-blind, placebo-controlled trial. Duke T3 study group. *JAMA* 1996; 275: 687-92.
69. Mullis-Jansson SL, Argenziano M, Corwin S, Homma S, Weinberg AD, Williams M, et al. A randomized double-blind study of the effect of triiodothyronine on cardiac function and mortality after coronary bypass surgery. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1999; 117: 1128-34.
70. Novitzky D, Cooper DK, Morrell D, Isaacs S. Changes from aerobic to anaerobic metabolism after brain death, and reversal following triiodothyronine therapy. *Transplantation* 1988; 45: 32-6.
71. Rosendale JD, Kauffmann HM, McBride MA, Chanalewski FL, Zaroff JG, Garrity ER, et al. Aggressive pharmacologic donor management results in more transplanted organs. *Transplantation* 2003; 75: 482-7.