



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MÉXICO

INSTITUTO NACIONAL DE NEUROLOGÍA Y NEUROCIRUGIA

MANUEL VELASCO SUAREZ

**“EL USO DE TERAPIA DE REEMPLAZO CON HORMONA TIROIDEA EN PACIENTE NEUROCRITICO
/ SOCIADO A PATOLOGIA VASCULAR CON PERFIL EUTIROIDEO ENFERMO MEJORA LA MORTALIDAD
EN EL PACIENTE DE LA UNIDAD DE CUIDADOS INTENSIVOS DEL INSTITUTO NACIONAL DE
NEUROLOGIA Y NEUROCIRUGIA “MANUEL VELASCO SUÀREZ”**

TRABAJO

**PARA OBTENER EL DIPLOMA EN EL CURSO DE POSGRADO
DE ALTA ESPECIALIDAD EN TERAPIA INTENSIVA NEUROLÓGICA**

PRESENTA

Dra. Brenda Dolores Díaz Romero

TUTOR DE TRABAJO

Dra. Erika Rivera Durón

Ciudad de México, Diciembre 2021



Ciudad de México, Diciembre 2021



DRA. SONIA ILIANA MEJIA PEREZ
DIRECTORA DE ENSEÑANZA

DRA. JOCELYN CRUZ PÉREZ

PROFESOR TITULAR DEL CURSO DE P SGRADO DE ALTA ESPECIALIDAD
TERAPIA INTENSIVA NEUROLOGÌCA

Dra. Erika Rivera Duron
TUTOR DE TRABAJO

RESUMEN

Últimamente se ha destacado la disfunción hipotalámico-hipofisiaria atribuible a traumatismo craneoencefálico (TCE), hemorragia subaracnoidea (HSA) e ictus isquémico (IS). El diagnóstico de hipopituitarismo inducido por TCE, definido como una secreción deficiente de una o más hormonas hipofisarias, se realiza de manera similar al diagnóstico de hipopituitarismo clásico. Se cree que el hipopituitarismo contribuye a una alta morbilidad, resultado final funcional y cognitivo, y al deterioro de la calidad de vida.

Nuestro objetivo es correlacionar la mortalidad intrahospitalaria en pacientes neurocríticos con patología vascular e hipotiroidismo subclínico en la Unidad de Cuidados Intensivos con terapia de sustitución hormonal durante su internamiento.

MATERIAL Y METÉTODOS Se incluirán todos los pacientes neurocríticos de etiología vascular con estancia intrahospitalaria en áreas críticas, una vez que cumplan con criterios de hipotiroidismo subclínico se realizaran dos grupos uno que se le administrará levotiroxina y un grupo control. Se realizará toma de electrocardiograma y ecografía transtoracica para medición de función sistólica. Se tomarán perfil tiroideo, evaluando respuesta del paciente.

RESULTADOS: Se realizó un estudio del 01 marzo de 2021 a septiembre 30 del 2021, se incluyeron 32 pacientes con padecimientos neurocríticos de etiología vascular e hipotiroidismo subclínico, 16 recibieron terapia de reemplazo hormonal con levotiroxina y los otros 16 no recibieron ningún manejo. Se encontró como etiología más frecuente la hemorragia subaracnoidea 53% (18/32), enfermedad vascular cerebral 25% (8/32) y la hemorragia intraparenquimatosa 21% (7/32).

CONCLUSIONES: No todos los pacientes con NTIS justifican el tratamiento y ninguna guía actual respalda los suplementos con hormona tiroidea en estos sujetos. Sin embargo, para los pacientes neurocrítico con patología vascular e hipotiroidismo subclínico que presentan trastornos del ritmo sin explicación o disfunción sistólica del ventrículo izquierdo, la relación riesgo beneficio puede favorecer la suplementación con hormona tiroidea, dado su potencial eficacia y baja probabilidad de daño.

INDICE

INTRODUCCIÒN.....	2
MARCO TEORICO.....	4
PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA.....	9
JUSTIFICACION.....	10
HIPOTESIS.....	11
OBJETIVOS.....	12
METODOLOGÍA.....	13
RESULTADOS.....	17
DISCUSIÓN.....	23
CONCLUSIONES.....	25
PROPUESTAS.....	26
BIBLIOGRAFIA.....	27

INTRODUCCIÓN

La enfermedad crítica se define como la presencia de una disfunción orgánica aguda que pone en peligro la vida y que requiere el apoyo de un órgano vital y puede ser provocada por un traumatismo mayor, una cirugía extensa, lesiones por quemadura en gran escala y enfermedades médicas graves. Se caracteriza por los cambios en todos los ejes hormonales hipotalámicos-hipofisario-periféricos. Amplios estudios en animales y humanos han identificado un patrón bifásico en los niveles circulantes de hormonas hipofisarias y periféricas a lo largo de la enfermedad crítica por analogía con el estado de ayuno. En la fase aguda de la enfermedad crítica, después de un evento deletéreo, los cambios neuroendocrinos rápidos intentan dirigir el cuerpo hacia un estado catabólico para asegurar la provisión de fuentes de energía elementales, mientras que los costosos procesos se posponen. Gracias a las nuevas tecnologías y las mejoras en los cuidados intensivos, la mayoría de los pacientes sobreviven a la agresión aguda.

La respuesta de estrés hormonal a una enfermedad crítica sigue un patrón bifásico relacionado con el curso temporal de la enfermedad crítica. Una primera fase, también conocida como la fase aguda de la enfermedad crítica, comienza minutos u horas después de la ocurrencia del evento deletéreo.

Un estado hormonal evolutivo de “lucha o huida” se activa por la abundancia de citosinas proinflamatorias liberadas, la activación abrumadora de neuronas sensoriales, la liberación de catecolaminas y/o la presencia de patógenos en el torrente sanguíneo. Aumentando aún más por una reducción de la ingesta nutricional inducida por la enfermedad, los cambios hormonales durante la fase aguda de la enfermedad crítica están dirigiendo al organismo hacia un estado catabólico en un intento de proporcionar suficiente energía para superar y sobrevivir a la agresión. Una reducción en el suministro de oxígeno y/o energía celular y los mecanismos de defensa insuficientemente activados inducen una disfunción mitocondrial y, en consecuencia, una regulación a la baja del metabolismo celular. Aunque la supervivencia de las condiciones previamente letales mejora con los cuidados críticos proporcionados, la recuperación no siempre es fluida. Cuando los pacientes sobreviven a la fase aguda de la enfermedad crítica, pero siguen dependiendo del soporte de órganos vitales, a veces durante varias semanas, la activación central de la mayoría de los ejes neuroendocrinos se atenúa, junto con alteraciones complejas en los niveles de hormonas periféricas.

Dos actores clave intervienen en la regulación de la respuesta al estrés en pacientes críticamente enfermos son el hipotálamo y la pituitaria. El hipotálamo, el principal centro de control de los diferentes ejes neuroendocrinos, obtiene un conjunto complejo de información sensorial a partir de una variedad de estímulos internos y externos. Esta recopilación de información, junto con la entrada de bucles de retroalimentación endocrina, hace que el hipotálamo produzca y secrete hormonas trópicas en el sistema portal hipofisario que se dirigen principalmente a la pituitaria anterior. Altamente regulada por estas hormonas hipofisiotrópicas estimulantes o inhibitoras y varios circuitos de retroalimentación ⁽¹⁾.

Últimamente se ha destacado la disfunción hipotalámico-hipofisaria atribuible a traumatismo craneoencefálico (TCE), hemorragia subaracnoidea (HSA) e ictus isquémico (IS). El diagnóstico de hipopituitarismo inducido por TCE, definido como una secreción deficiente de una o más hormonas hipofisarias, se realiza de manera similar al diagnóstico de hipopituitarismo clásico. Se cree que el hipopituitarismo contribuye a una alta morbilidad, resultado final funcional y cognitivo, y al deterioro de la calidad de vida.

La evidencia muestra que la función hipofisaria está alterada al menos en el 20-30% de los pacientes después de un TCE moderado a severo. No obstante, aproximadamente un tercio de los pacientes con TCE desarrollará al menos un trastorno de la hipófisis anterior. En particular, un metanálisis que incluyó a pacientes con TCE informó una prevalencia de hipopituitarismo anterior del 15 al 68% y una disfunción endocrina posterior aproximadamente el 6.9%. Por otro lado, las evidencias de disfunción pituitaria después de HSA e IS la prevalencia informada de disfunción anterior y posterior fue de 37.55 a 55% y de 0 al 2.8% respectivamente ⁽²⁾.

Casi la mitad de los pacientes HSA sufren disfunciones endocrinológicas durante los primeros 6 meses después de HSA (fase aguda) y un paciente de cada cuatro en la fase crónica. En general, encontramos que la disfunción de una sola hormona ocurre casi tres veces más frecuentemente que las disfunciones múltiples y que las hormonas basales alteradas son un poco más frecuentes que la prueba de inducción alterada. Del mismo modo, se encontró una baja frecuencia en disfunción hormonal 0.09 (IC del 95%: 0.04-0.18) que se produce entre 3 y 6 meses después de la aSAH y 0.07 (IC del 95% 0.05-0.10) después de 6 meses, con una tendencia de mejoría con el tiempo.

Los resultados con respecto a la prevalencia de cada hormona son contrastes entre los autores y los ejes hormonales afectados con mayor frecuencia difieren en las investigaciones individuales. Can et al. Encontraron que la deficiencia de GH era el diagnóstico más prevalente, con frecuencias agrupadas de 0.14 (IC del 95% 0.08 a 0.24) entre 3 y 6 meses con una tendencia de mejora con el tiempo, mientras que el eje suprarrenal y tirotrópico mostró una prevalencia constante en el tiempo.

Los factores asociados a disfunción hipofisaria fue edad joven y tratamiento quirúrgico del aneurisma (clipaje) está asociado con un mayor riesgo de desarrollar una desregulación de la hormona pituitaria única, lo que sugiere un papel de factores iatrogénicos como procedimiento quirúrgico relacionado con el desarrollo hipopituitarismo; mientras que el sexo, la hipertensión, la diabetes mellitus, el hábito tabáquico, el grado de Fisher, Hunt y Hess y la localización del aneurisma no influyen en el hipopituitarismo después de HSA ⁽³⁾.

Sin embargo, los factores cardiovasculares previos a la HSA, hidrocefalia (OR 3,3, IC 95% 1,2-8,9), GCS <13 al ingreso (OR 2,79, IC 95% 1,0-8,9), WFNS > 2 al ingreso (OR 2,9, IC 95% 1,1-8,3) y la hipertensión después de la HSA (OR 3,2; IC del 95%: 1,2-8,7) se asociaron con la aparición de disfunción hipofisaria seis meses después de la HSA.

La hidrocefalia se asoció con disfunción hipofisaria a los seis meses después de la HSA y el sexo masculino se asoció con la GHD persistente. La deficiencia de gonadotropina y / o hormona del crecimiento ocurrió con más frecuencia que la deficiencia de ACTH o TSH, lo que concuerda con

otros estudios. Debido a que es el lóbulo anterior de la glándula pituitaria es el que contiene predominantemente células tirotrópicas, somatotrópicas y gonadotrópicas, esta observación sugiere que este lóbulo es más vulnerable al daño secundario a la HSA. Esto puede deberse a diferencias en la posición de las partes de la hipófisis en el cráneo o a diferencias en el suministro de sangre ⁽⁴⁾

También se ha descrito la disfunción endocrina posterior a un accidente cerebrovascular, varios estudios han sugerido que las deficiencias endocrinas son una ocurrencia común en los supervivientes de un accidente cerebrovascular isquémico y hemorrágico. Kumar et al informó que 14 de 30 pacientes con accidente cerebrovascular (20 isquémicos y 10 hemorrágicos) mostraron evidencia de disfunción endocrina durante el primer mes después del accidente cerebrovascular, incluido síndrome eutiroideo enfermo, hipotiroidismo central, hipogonadismo secundario, hipotiroidismo subclínico y deficiencia de la hormona de crecimiento.

Las concentraciones más bajas de triyodotironina libre (Tr3) se asociaron con peores resultados cognitivos al alta, así como una relación lineal inversa entre la concentración de Tr3 al ingreso en la unidad de ictus y resultado desfavorable al alta. Los autores también informaron una relación en forma de U entre el nivel de hormona estimulante de la tiroides (TSH) y los resultados de los pacientes >65 años de edad que sufrió ictus isquémico agudo. Informaron que los niveles de TSH estaban elevados en pacientes con accidentes cerebrovasculares isquémicos y hemorrágicos agudos, y que los niveles más altos se correlacionaron con una enfermedad más grave y peor pronóstico ⁽⁵⁾.

MARCO TEÒRICO

FISIOPATOLOGIA DE LOS CAMBIOS NEUROENDOCRINOS

La patogenia del hipopituitarismo inducido por aSAH se relaciona con la proximidad del círculo de Willis al complejo hipotalámico-pituitario. La compresión directa de la pituitaria por el aneurisma en sí, se ha sugerido que la lesión isquémica en la fase muy aguda, el aumento de la presión intracraneal o las lesiones o fármacos relacionados procedimientos quirúrgicos alteran las funciones hipofisarias después de la aSAH.

La alta prevalencia de valores anormales de laboratorio en la fase aguda de la HSA puede ser una adaptación fisiológica a una enfermedad crítica. Sin embargo, los cambios neuroendocrinos en curso que se observan más tarde probablemente se deban al daño inducido por isquemia. Las células somatotrofas se encuentran en las alas laterales de la hipófisis y las células gonadotropas se encuentran dispersas por la pars distalis. Por tanto, estas células son más vulnerables al daño inducido por isquemia explicando la mayor frecuencia de DHC en estos pacientes. Los corticotrofos, ubicados en la cuña central y la pars intermedia, y los tirotrofos, que tienden a agruparse en la porción anteromedial de la glándula, se encuentran, por lo tanto, en el territorio del portal hipofisario.

Los hallazgos de la autopsia demostraron necrosis isquémica, microhemorragias y macrohemorragias en el hipotálamo de 68 de 102 pacientes con HSA. Se encontró que las microhemorragias hipotalámicas se localizan en los núcleos paraventricular y supraóptico, lo que se postuló como resultado de la obstrucción temporal del drenaje venoso en estos núcleos debido al aumento de presión en la cisterna quiasmática después de la hemorragia. Otros posibles mecanismos sugeridos fueron daño directo de las arterias hipotalámicas perforantes finas, la isquemia debida a vasoconstricción, la sangre subaracnoidea forzada a subir por las vainas de las arterias perforantes y luego la ruptura hacia el parénquima cerebral. La sangre extravasada desencadena una cascada proinflamatoria que conduce diversas complicaciones de la aSAH además de su daño físico. La discordancia en la frecuencia de disfunción de eje HPA en TCE y SAH puede explicarse por una disfunción hipotalámica (más que pituitaria) en SAH ⁽⁶⁾.

Se sabe que la isquemia cerebral activa el sistema neuroendocrino a través del sistema nervioso simpático y parasimpático, y el eje hipotálamo-pituitario-suprarrenal (HPA) y puede alterar los niveles de sustancias como epinefrina, norepinefrina, vasopresina y péptido natriurético.

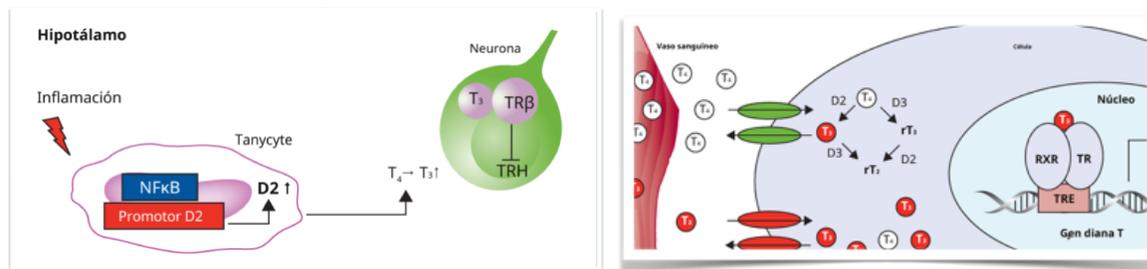
Aunque la etiología de las disfunciones endocrinas después de un accidente cerebrovascular no se comprende completamente, la evidencia existente sugiere la asociación con múltiples factores relevantes: 1) Lesión cerebral primaria, 2) agresiones secundarias como hipertensión e hipoxia, 3) el estrés transitorio de una enfermedad crítica y 4) efectos de la medicación. Una lesión estructural hipotalámica-hipofisaria secundaria a la compresión mecánica por lesión cerebral (infarto o hemorragia) en sí, la hipertensión intracraneal o el edema ofrecen una explicación lógica. Además del daño estructural, las alteraciones funcionales pueden influir en los niveles de hormonas hipofisarias ⁽⁵⁾.

EL EJE TIROIDEO DURANTE LA SALUD

La estimulación por la TRH hipotalámica, los tirotropas en la glándula pituitaria producen y secretan hormona estimulante de la tiroides (TSH) de una manera dual: una secreción basal con un patrón circadiano (niveles nocturnos hasta el doble de los niveles diurnos) y pulsa aproximadamente cada 90 min. La TSH se une al receptor de TSH acoplado a proteína G (TSH-R), que se encuentra predominantemente, pero no exclusivamente, en las células tiroideas, los adipocitos y los fibroblastos orbitarios. La activación de TSH-R tiroideo induce el crecimiento de la glándula tiroidea, la transformación de la morfología celular, el metabolismo del yodo y la síntesis de hormonas tiroideas tiroxina (T4) y en menor medida triyodotironina (T3). En los tejidos periféricos, la T4 atraviesa la membrana celular a través de transportadores específicos y posteriormente se somete a desyodación del anillo exterior o interior, lo que da como resultado la formación de T3 activa metabólica o T3 inversa metabólica inactiva (rT3), respectivamente. El receptor nuclear de la hormona tiroidea (THR) existe en tres isoformas activas (TR α 1 y TR β 1 Y 2) y una isoforma TR α 2. Como los TRH se encuentran en prácticamente todos los órganos humanos.

La enfermedad disminuye las concentraciones séricas de hormonas tiroideas sin un aumento concomitante de la TSH séricas. Este efecto representa una desviación de la regulación de la retroalimentación negativa normal en el eje HPT. Si una caída similar en suero de T3 y T4 sucedió en el contexto de hipotiroidismo primario. La TSH sérica aumentaría y el paciente necesitaría terapia de reemplazo de hormona tiroidea. La combinación de T3 sérica baja y TSH dentro de rango sérico normal en el contexto de enfermedad se llama síndrome de enfermedad no tiroidea (NTIS)

Horas después del inicio de la enfermedad crítica, los niveles circulantes de T3 disminuyen rápidamente, mientras que las concentraciones plasmáticas de rT3 aumentan. Las citosinas también pueden afectar la expresión de muchas proteínas relacionadas con el metabolismo de la hormona tiroidea y están implicadas en la patogenia (NTIS). La estimulación con lipopolisacáridos de una variedad de células da como resultado una fuerte respuesta inflamatoria caracterizada por la producción de varias citosinas, incluido el factor de necrosis tumoral α (TNF- α), la IL1 y IL6. Para la inducción de citosinas, la activación de vías de señalización inflamatoria, incluyendo factor nuclear kappa- potenciador de cadena ligera de células B activadas (NF κ B) y proteína activadora 1, que juega un papel importante en la regulación positiva de D2 en tanicitos hipotalámicos durante la inflamación; estas células especializadas recubren el tercer ventrículo. La unión de NF κ B aumenta la expresión y la actividad de D2, y esto estimula la conversión de T4 en T3 que entrará en neuronas adyacentes y se unirá a TR β neuronal regulando así actividad transicional de TRH.



La entrada celular de hormonas tiroideas es necesaria para la conversión intracelular y la formación de T3 que ejerce sus acciones en el núcleo. Se han señalado dos categorías de transportadores de hormonas tiroideas: los transportadores de aniones orgánicos y de los aminoácidos transportadores. Una vez transportadas a la célula, las hormonas tiroideas (T3 y T4) pueden metabolizarse por desyodación del anillo interior y exterior a través de las yodotironina desyodasas. Estas enzimas pertenecen a una enzima que contiene selenocisteína y comprende 3 tipos: tipo 1 (D1), 2 (D2) y tipo 3 (D3). D1 es capaz de desyodar el anillo interior y exterior de T4, así como el anillo exterior de rT3. D1 se expresa en el hígado, riñón e hipófisis y se localiza en la membrana de plasma. El equilibrio de D2 y D3 determina la disponibilidad celular de T3.

Los niveles disminuidos de T3 se deben a una conversión periférica alterada de T4 con una disminución típica de la actividad periférica de la desyodasa activadora T1 (D1) y un aumento de la desyodasa tipo 3 (D3), aparte de la ausencia del pico nocturno de TSH y un aumento rápido y transitorio de TSH y T4 ambos niveles hormonales permanecen relativamente normales.

Los niveles circulantes bajos de T3 reducen el gasto de energía, pero también optimizan la capacidad de destrucción bacteriana a través del aumento de la actividad de D3 en las células del sistema inmunológico innato, lo que podría desempeñar un papel en la reducción de las infecciones nosocomiales y, por lo tanto, podría ser beneficioso, al menos en la fase crítica. Cuando los pacientes siguen dependiendo del soporte de órganos vitales durante varios días o incluso semanas y están bajo un soporte nutricional completo, mediante alimentación enteral y/o parenteral, los niveles de TSH y T4 comienza a disminuir y los niveles de T3 permanecen bajo ⁽⁷⁾.

En NTI, la producción tiroidea de T3 es normal, pero la producción periférica de T3 está disminuida. La tasa fraccional de transporte de T3 a los tejidos no se altera. La producción de T3 se reduce, pero su depuración no cambia. La producción de rT3 no cambia, mientras que su aclaramiento disminuye. Se ha demostrado que rT3 y T4 se transportan en el mismo mecanismo, lo que implica que un transporte disminuido de rT3 al hígado acompañaría a la inhibición del transporte de T4 al hígado (p. Ej., Durante la privación de calorías). Dado que el hígado es el principal sitio de eliminación de T3, esto conduce a una disminución de la tasa de depuración metabólica de rT3 y T4.

Otra teoría es que la actividad tisular reducida de la 5'-desyodasa, da como resultado una disminución de la producción de T3 a partir de T4 y una reducción de la degradación de rT3. La producción disminuida de T3 durante la inanición temprana y tardía se ha explicado como una actividad disminuida de la enzima (desyodasa) en sí misma o como una deficiencia de cofactores citosólicos, como NADPH o glutatión. Así como la disminución de T4 en NTI se debe a una TBG baja causada por la escisión de proteasa en sitios inflamatorios en condiciones inflamatorias agudas. Otra hipótesis sobre la causa de las concentraciones séricas de T4 desproporcionadamente bajas en pacientes con NTI es la presencia de unión sérica anormal debido a la desalación de TBG. (8)

El síndrome de enfermedad eutiroideo (ESS) o hipotiroidismo subclínico se describe como una anomalía en los niveles circulantes de hormona tiroidea, sin preexistente disfunción de la glándula

tiroidea o hipotalamo-hipofisiaria en el contexto de enfermedades no tiroideas (NTI). Se caracteriza por triyodotironina (T3) baja, baja o normal tiroxina (T4) y baja o normal hormona estimulante de tiroides (TSH). En el ESS se describen tres patrones: Tipo 1: Síndrome de T3 bajo (solo T3 bajo), Tipo 2: Síndrome de T4 bajo (T3 y T4 bajo) y Tipo 3: Síndrome de TSH baja (T3, T4 y TSH baja). (9)

Los niveles séricos de T4 se reducen en el síndrome de hipotiroidismo subclínico en proporción con la gravedad y, probablemente, la duración de la enfermedad. Los niveles séricos de T4 por debajo de 4µg/dL se asocian a un aumento del riesgo de muerte hasta un 50% y una vez que esta la T4 por debajo de 2, el pronóstico se vuelve extremadamente reservado. La T4 sérica se reduce en parte debido a la reducción de TBG. Una razón de esta reducción parece deberse a la escisión de TBG (10).

El síndrome de enfermedad no tiroidea se ha asociado con diversas manifestaciones de enfermedad crítica en la UCI, el hipotiroidismo puede afectar negativamente la función respiratoria embotando la respuesta del cuerpo a la hipercapnia y la hipoxia, afectando la función del músculo y diafragma, y contribuir al desarrollo de derrames pleurales. En fase aguda del NTIS, la restricción de macronutrientes puede ser beneficiosa, pero, con una enfermedad crítica prolongada, la patogenia del NTIS es más compleja y perjudicial (11).

Además, los receptores de la hormona tiroidea (TH) están presentes en el miocardio y el tejido vascular, las alteraciones menores en la concentración de TH pueden afectar la fisiología cardiovascular (CV), los posibles mecanismos que relacionan la enfermedad CV son la disfunción endotelial, los cambios en la presión arterial, disfunción miocárdica sistólica y diastólica.

La miosina rápida y lenta están reguladas positiva y negativamente por T3, la contractilidad cardíaca está regulada además por varias proteínas cardíacas importantes, incluida la adenosina trifosfatasa cálcica del retículo sarcoplásmico (SERCA2) y su contraparte por la inhibidora fosfolambano (PLB), funciona para bombear iones de calcio de regreso al retículo sarcoplásmico en la fase de relajación de la contracción del miofilamento regulado positivamente por T3 y negativamente por iones calcio. El secuestro y liberación eficiente de calcio es esencial para la relajación y contracción de los miocitos cardíacos energéticamente óptimos. Este efecto lusitrópico de la TH es una característica de la regulación T3 de la contractilidad de los miocitos.

La TH regula la producción de óxido nítrico endotelial y el tono vascular, los pacientes con hipotiroidismo (tanto manifiesto como subclínico) presentan una función endotelial deteriorada, que mejora con la terapia de reemplazo de TH. Además, la T3 puede producir un efecto vasodilatador e inodilatador que actúa principalmente sobre la disfunción diastólica.

Además, la disminución de los niveles séricos de T3 y T4 están mediados por la inducción de D3 en los cardiomiocitos, que aumentan en la sobrecarga de ventrículo derecho, sin presentar cambios de actividad en los del ventrículo izquierdo (12).

Ha sido muy controvertido si los cambios endocrinos observados durante una enfermedad crítica reflejan adaptaciones beneficiosas o trastornos dañinos. El estudio actual revela que, selectivamente en pacientes críticos prolongados que reciben cuidados médicos intensivos durante varias semanas,

al menos parte del síndrome de emaciación se produce por una liberación relativamente insuficiente de GH y TSH y, por lo tanto, una actividad trófica reducida de los órganos diana y puede ser revertido por la infusión continua de los factores de liberación hipotalámicos presentemente deficientes.

Después de 5 días de infusión combinada y continua de GHRP-2 y TRH, el hiposomatotropismo terciario y el hipotiroidismo de la enfermedad crítica prolongada se revirtieron en gran medida. Las concentraciones medias nocturnas de TSH observadas después de 5 días de infusión de GHRP-2 más TRH fueron elevadas en comparación con los niveles basales, pero fueron más bajas que las observadas previamente después de 1 día, en presencia de aumento y estable T₄ y T₃ niveles, ambos de los cuales se acercaron a los valores normales. Una vez más, esta constelación favorece los endógenos activos. bucles de retroalimentación que evitan la sobreestimulación de la glándula tiroidea. Además, la fusión conjunta de un secretagogo de GH con TRH pareció superar la conversión periférica alterada de hormonas tiroideas en la mayoría de los pacientes críticamente enfermos, como sugerido por el suero rT₃ inalterado. Soló los individuos más enfermos, los que finalmente no sobrevivieron, se presentaron con un aumento en rT₃, que se vinculó estadísticamente a la ausencia de incremento de en la respuesta al secretagogo de GH ⁽¹³⁾.

Teóricamente, la suplementación con hormona tiroidea exógena en NTIS podría reactivar el eje HPT inducir una respuesta anabólica generalizada. Esto es un factor significativo a considerar por que los pacientes en la UCI demuestran múltiples anormalidades. Este caso, la administración de hormonas tiroideas sería de las pocas terapias efectivas para atacar diferentes órganos.

Numerosos estudios en animales demuestran una menor mortalidad en condiciones tales como insuficiencia renal aguda (IRA) mediante la inyección de hormonas tiroideas, específicamente T₄. En el entorno de atención del crítico, se ha demostrado que la T₃ actúa como un agente cardiotónico, aumentando el gasto cardíaco y disminuyendo de la resistencia vascular sistémica. Este estado hiperdinámico, estudiado por Klemperer et al, mejora el rendimiento cardiovascular en el período postoperatorio de cirugía cardíaca.

En un estudio de cohorte prospectivo de 127 pacientes con enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC) ingresados en la UCI, se encontraron que NTIS puede ser un predictor independiente para el destete prolongado de VM en pacientes intubados. En otro estudio de 140 pacientes con problemas respiratorios subyacentes la falla en la extubación y VM prolongada >3semanas, hubo una incidencia de hipotiroidismo del 3%. Estos pacientes fueron tratados con terapia de suplemento de tiroidea y liberado con éxito de la VM

Los investigadores administraron 1.5µg de T₄ por Kg/peso al día 12 días de 24 pacientes en NTIS grave y siguieron niveles de hormonales séricas durante 14 días. Los niveles de T₄ volvieron rangos normales dentro de los 3 días de la terapia. No es sorprendente que, debido a la reducción de la deiodación de T₄>T₃, los niveles T₃ no volvieron al rango normal hasta el final del estudio. Los estudios a corto plazo sobre remplazo de T₃ en pacientes en estado de choque, con enfermedades respiratorias, en sujetos con muerte cerebral y donantes de órganos que se sometieron a derivaciones de arterias coronarias sugieren beneficios.

Otros han demostrado que el tratamiento con T4 no aumenta la acción de la hormona tiroidea ni proporciona un beneficio claro para la supervivencia en el NTIS. En un estudio de pacientes sometidos a cirugía de bypass de arteria coronaria, dos grupos que recibieron ya sea placebo o T3 no demostraron diferencia significativa en la morbilidad posoperatoria o mortalidad. Si bien estos estudios no encontraron ningún riesgo asociado con la administración de T3 a pacientes en la UCI, un estudio encontró que la administración terapéutica de T3 a pacientes críticamente enfermos aumentaron desproporcionadamente los niveles T3 en el hígado en comparación con el suero y los músculos.

Según la literatura existente, no todos los pacientes con NTIS justifican el tratamiento y ninguna guía actual respalda los suplementos con hormona tiroidea en estos sujetos. Sin embargo, para los pacientes de la UCI con hipotensión persistente sin explicación, estado mental alterado o VM prolongada, la relación riesgo beneficio puede favorecer la suplementación con hormona tiroidea, dado su potencial eficacia y baja probabilidad de daño. Además, dicha terapia puede beneficiar a un subconjunto de personas sanas con trastornos subclínicos, función hipotiroidea de inicio que pueden presentarse con síntomas clínicos evidentes de hipotiroidismo en fases agudas de la enfermedad ⁽¹¹⁾

La hemorragia subaracnoidea (HSA) por ruptura de aneurismas cerebrales tiene mal pronóstico, y muchos pacientes con HSA sufren efectos secundarios como disfunción neurológica de orden superior o alteración prolongada de la conciencia. Existe alguna evidencia de que el tratamiento con hormona liberadora de tirotropina (TRH-T) puede ser eficaz para tratar la alteración prolongada de la conciencia debido a la HSA aneurismática. Sin embargo, los métodos utilizados para evaluar TRH-T previos no fueron consistentes. Además, hasta donde sabemos, no ha habido ningún informe sobre los factores de recuperación después del tratamiento con TRH-T ⁽¹⁴⁾

PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

La enfermedad crítica se define como la presencia de una disfunción orgánica aguda que pone en peligro la vida y que requiere el apoyo de un órgano vital y puede ser provocada por un traumatismo mayor, una cirugía extensa, lesiones por quemadura en gran escala y enfermedades médicas graves. Se caracteriza por los cambios en todos los ejes hormonales hipotalámicos-hipofisario-periféricos ⁽¹⁾

Últimamente se ha destacado la disfunción hipotalámico-hipofisaria atribuible a traumatismo craneoencefálico (TCE), hemorragia subaracnoidea (HSA) e ictus isquémico (IS). El diagnóstico de hipopituitarismo inducido y definido como una secreción deficiente de una o más hormonas hipofisarias, se realiza de manera similar al diagnóstico de hipopituitarismo clásico. Se cree que el hipopituitarismo contribuye a una alta morbilidad, resultado final funcional y cognitivo, y al deterioro de la calidad de vida ⁽²⁾

A su vez, el sistema nervioso central tiene una gran influencia fisiológica sobre el sistema cardiovascular, debido a su capacidad para modular la frecuencia cardíaca, su conducción y su actividad cardíaca, las alteraciones patológicas en varios puntos de este eje tienen una variedad de manifestaciones clínicas que se describen con mayor frecuencia en pacientes con hemorragia subaracnoidea aneurismática, accidente cerebrovascular y hemorragia intracerebral ⁽¹²⁾

Horas después del inicio de la enfermedad crítica, los niveles circulantes de T3 disminuyen rápidamente, mientras que las concentraciones plasmáticas de rT3 aumentan. Las citosinas también pueden afectar la expresión de muchas proteínas relacionadas con el metabolismo de la hormona tiroidea y están implicadas en la patogenia (NTIS). (7) La T3 baja se relaciona con un aumento de la estancia intrahospitalaria, de ingreso a la unidad de cuidados intensivos (UCI) y la necesidad de ventilación mecánica. El valor de T4 sérico se relaciona con el resultado en pacientes críticamente enfermos, valores inferiores a 3mcg/dl, se han asociado con tasas de mortalidad superior al 85%. La disfunción tiroidea subclínica se ha asociado con un 20-80% de la enfermedad cardiovascular. No obstante, la enfermedad tiroidea tanto manifiesta como subclínica es una carga global y está asociada con un aumento en el riesgo de morbilidad y mortalidad.

En el entorno de atención del crítico, se ha demostrado que la T3 actúa como un agente cardiotónico, aumentando el gasto cardíaco y disminuyendo de la resistencia vascular sistémica. En otro estudio de 140 pacientes con problemas respiratorios subyacentes la falla en la extubación y VM prolongada >3semanas, hubo una incidencia de hipotiroidismo del 3%. Estos pacientes fueron tratados con terapia de suplemento de tiroides y liberado con éxito de la VM ⁽¹¹⁾

Por lo que surge la siguiente pregunta de investigación:

¿El uso de terapia de reemplazo con hormona tiroidea en paciente neurocrítico asociado a patología vascular con perfil eutiroideo enfermo mejora la mortalidad en el paciente de unidad de cuidados intensivos?

JUSTIFICACIÓN

Se sabe que todo paciente en estado crítico sufre una serie de cambios en la respuesta neuroendocrina secundaria a cualquier agresión o daño, el cual es dividido en dos fases: En la fase aguda de la enfermedad crítica, después de un evento deletéreo, los cambios neuroendocrinos rápidos intentan asegurar la provisión de fuentes de energía elementales, mientras que los procesos anabólicos se posponen. Esta llamada “respuesta al estrés” comprende muchas adaptaciones neuronales y endocrinas estrictamente controladas para proporcionar energía y estabilidad hemodinámica y sobrevivir la fase inmediata después de la enfermedad crítica.

Cuando los pacientes sobreviven a la fase aguda de la enfermedad crítica, pero siguen dependientes del soporte de órganos vitales, a veces durante varias semanas, la activación central de la mayoría de los ejes neuroendocrinos se atenúa, junto con alteraciones complejas en los niveles de hormonas periféricas.

Últimamente se ha destacado la disfunción hipotálamo-hipofisiaria atribuible a traumatismo craneoencefálico (TCE), hemorragia subaracnoidea (HSA) e ictus isquémico (IS). Se cree que el hipopituitarismo contribuye a una alta morbilidad, resultado final funcional y cognitivo, y al deterioro de la calidad de vida. A su vez, el sistema nervioso central tiene una gran influencia fisiológica sobre el sistema cardiovascular, debido a su capacidad para modular la frecuencia cardíaca, su conducción y su actividad cardíaca, las alteraciones patológicas en varios puntos de este eje tienen una variedad de manifestaciones clínicas que se describen con mayor frecuencia en pacientes con hemorragia subaracnoidea aneurismática, accidente cerebrovascular y hemorragia intracerebral.

La finalidad del presente estudio es correlacionar la mortalidad intrahospitalaria en pacientes neurocríticos con patología vascular e hipotiroidismo subclínico en la Unidad de Cuidados Intensivos con terapia de sustitución hormonal durante su internamiento. Sin embargo, según la literatura existente, no todos los pacientes con NTIS justifican el tratamiento y ninguna guía actual respalda los suplementos con hormona tiroidea en estos sujetos. No obstante, para los pacientes de la UCI con hipotensión persistente sin explicación, estado mental alterado o VM prolongada, la relación riesgo beneficio puede favorecer la suplementación con hormona tiroidea, dado su potencial eficacia y baja probabilidad de daño.

Por lo anterior se incluirán todos los pacientes con padecimientos neurocríticos de etiología vascular con estancia intrahospitalaria en áreas críticas como la Unidad de Cuidados Intensivos y Terapia Intermedia del Instituto Nacional de Neurología y Neurocirugía con datos compatibles de hipotiroidismo subclínico, los cuales se les iniciará terapia de reemplazo con hormona tiroidea, con previo firma de consentimiento informado para mostrar la mejora en el pronóstico de pacientes con tratamiento de sustitución de hormonal se construirá una curva de Kaplan Meier y para cada uno de las variables secundarias, se examinarán los resultados paramétricos y no paramétricos con el test de T de Student.

HIPÓTESIS

A) HIPÒTESIS DE TRABAJO

¿La terapia de sustitución con hormona tiroidea durante el internamiento de pacientes neurocríticos con patología vascular e hipotiroidismo subclínico en la Unidad de Cuidados Intensivos del Instituto Nacional de Neurología y Neurocirugía “Manuel Velasco Suárez” disminuye la mortalidad intrahospitalaria?

B) HIPÒTESIS ESTADISTICA

1. Nula: ¿La terapia de sustitución con hormona tiroidea durante el internamiento de pacientes neurocríticos con patología vascular e hipotiroidismo subclínico en la Unidad de Cuidados Intensivos del Instituto Nacional de Neurología y Neurocirugía “Manuel Velasco Suárez” no disminuye la mortalidad intrahospitalaria?
2. Alterna: ¿La terapia de sustitución con hormona tiroidea durante el internamiento de pacientes neurocríticos con patología vascular e hipotiroidismo subclínico en la Unidad de Cuidados Intensivos del Instituto Nacional de Neurología y Neurocirugía “Manuel Velasco Suárez” disminuye la mortalidad intrahospitalaria?

OBJETIVOS

A) OBJETIVO PRINCIPAL

Correlacionar la mortalidad intrahospitalaria en pacientes neurocríticos con patología vascular e hipotiroidismo subclínico en la Unidad de Cuidados Intensivos del Instituto Nacional de Neurología y Neurocirugía “Manuel Velasco Suárez” con terapia de sustitución hormonal durante su internamiento.

B) OBJETIVOS SECUNDARIOS

1. Identificar la edad y sexo de la población que ingresa con diagnóstico de patología vascular e hipotiroidismo subclínico a áreas críticas como Unidad de Cuidados Intensivos y Terapia Intermedia del Instituto Nacional de Neurología y Neurocirugía “Manuel Velasco Suárez.
2. Medir la incidencia de hipotiroidismo subclínico en paciente neurocrítico.
3. Conocer cuál es la patología neurológica aguda más frecuentemente asociada a hipotiroidismo subclínico
4. Describir cambios de electrocardiográficos asociados a mal pronóstico en paciente neurocrítico con hipotiroidismo subclínico
5. Describir los cambios ecocardiográficos encontrados en el paciente neurocrítico con hipotiroidismo subclínico
6. Evidenciar rangos de hormonas tiroideas asociadas en pacientes con patología neurológica vascular aguda.
7. Correlacionar tiempo de aparición del hipotiroidismo subclínico y la patología neurológica vascular aguda

METODOLOGÍA

1. DISEÑO DEL ESTUDIO

Analítico, prospectivo, longitudinal, experimental, ambispectivo

A) POBLACION DE ESTUDIO:

Se incluirán todos los pacientes con padecimientos neurocríticos de etiología vascular con estancia intrahospitalaria en la Unidad de Cuidados Intensivos y Terapia Intermedia del Instituto Nacional de Neurología y Neurocirugía "MANUEL VELASCO SUÀREZ" del 01 de marzo del 2021 al 30 septiembre 2021 con datos compatibles con hipotiroidismo subclínico

B) CRIETRIOS DE SELECCIÓN

1) INCLUSION

- Pacientes mayores de 18 años
- Pacientes en estancia en áreas críticas como Unidad de Cuidados Intensivos y Terapia Intermedia
- Pacientes con patología neurocrítica de etiología vascular como Hemorragia subaracnoidea, Enfermedad vascular cerebral y Hemorragia intraparenquimatosa
- Pacientes con patología neurovascular aguda que cuenten con perfil tiroideo
- Pacientes neurocríticos con monitorización electrocardiográfica
- Pacientes neurocríticos con monitorización ecocardiográfica

2) EXCLUSIÒN

- Pacientes menores de 18 años
- Pacientes con patologí­a neurovascular de etiología no crítica
- Pacientes no cuenten con perfil tiroideo durante su estancia en Unidades Críticas
- Pacientes neurocritico de etiología distinta a la vascular
- Pacientes neurocriticos que no cuenten con monitorización cardiaca
- Pacientes con reacción adversa a terapéutica en estudio

3) ELIMINACIÒN

- Defunción
- Referencia a otra unidad hospitalaria
- Retiro voluntario del estudio

2. VARIABLES

Variable de desenlace (dependiente)				
Nombre	Definición conceptual	Definición operacional	Tipo de variable	Instrumento y unidad de medición
Hemorragia subaracnoidea	Hiperdensidad localizada en el espacio subaracnoideo (cisternas basales y cisura de Silvio)	Clasificación de Fisher: Grado I: ausencia de HSA. Grado II: HSA leve (menos de 1 mm en la cisternas) Grado III: hemorragia subaracnoidea de mayor grosor (más de 1 mm en las cisternas verticales), Grado IV: HSA asociada a hematoma parenquimatoso intraventricular	Cualitativa ordinal	Tomografía de Cráneo
Enfermedad vascular cerebral	Síndrome clínico caracterizado por el rápido desarrollo de síntomas y/o signos correspondientes usualmente a afección neurológica focal, y a veces global que persistente por más de 24 horas o conducen a muerte, sin otra causa	Trombótica, embólica, hemorrágica	Cualitativa nominal	Tomografía de cráneo

	aparente más que la de origen vascular.			
Hipotiroidismo subclínico	Presencia de concentraciones de tirotrópina por encima del límite superior de la normalidad junto con concentraciones de tiroxina libre dentro del intervalo de referencia en personas sin clínica específica, sin antecedentes y que no están en tratamiento por una enfermedad tiroidea	Tipo 1: Síndrome de T3 bajo (solo T3 bajo), Tipo 2 : Síndrome de T4 bajo (T3 y T4 bajo) y Tipo 3: Síndrome de TSH baja (T3, T4 y TSH baja)	Cuantitativa continua	Muestra venosa; nmol/L

Principales variables independientes, covariables y confusoras

Nombre	Definición conceptual	Definición operacional	Tipo de variable	Instrumento y unidad de medición
Perfil Tiroideo	Análisis sanguíneo para analizar el funcionamiento de la glándula tiroides. Se analizan TSH, T4 total y T3 libre.	Triyototironina (T3 total) 1.49-2.6 nmol/L Triyodotironina (T3libre) 4.26-8.1nmol/L Tiroxina (T4total) 71.2 -141 nmol/L Tiroxina libre (T4) 10-28.2 nmol/L Tirotrófina (TSH) 0.465- 4.68	Cualitativa continua	Muestra venosa; nmol/L

Taquicardia sinusal	Es la presencia de frecuencia cardíaca que oscila entre 100-180 lpm, con intervalo PR normal y RR regular.	Frecuencia cardíaca por encima de 100 latidos por minuto.	Cuantitativa Discreta	Electrocardiograma
Bradycardia sinusal	Es la presencia sostenida de frecuencia menor de 50 lat./min en ritmo sinusal	frecuencia cardíaca por debajo de 50 latidos por minuto.	Cuantitativa discreta	Electrocardiograma
Fracción de eyección del ventrículo izquierdo	Es la fuerza que tiene que vencer el corazón al contraerse para vaciar su contenido hacia los grandes vasos	Se determina según las actividades telediastólicas y telesistólicas del ciclo representativo corregidas por el fondo, mediante la fórmula convencional: (actividad neta en telediástole - actividad neta en telesístole / actividad neta en telediástole) × 100.	Cuantitativa discreta	Ecocardiograma
Días	Unidad de tiempo no adscrita al compendio de unidades pertenecientes al sistema internacional que describe el tiempo transcurrido desde que la tierra rota en su propio eje totalmente.	Calendario	Cuantitativa discreta	Unidad
Edad	Tiempo transcurrido a partir del nacimiento de un individuo	Número de años cumplidos, según fecha de nacimiento.	Cuantitativa discreta	18-40 - 41-60 >60 a
Sexo	Características biológicas y fisiológicas que definen a varones y mujeres	Identificación del sexo	Cualitativa nominal	Masculino y femenino

3. PLAN ESTADISTICO

Análisis descriptivo:

Media, mediana, moda

Cuartiles, percentiles

Gráfico de barras

Frecuencias absolutas

Frecuencias relativas

Frecuencias acumuladas

Columna

Análisis estadístico inferencial:

Kaplan Meier

Prueba analítica:

T de student una muestra

Software y la versión:

Software: macOS Catalina

Versión: 10.15.7

4. INTERVENCIÓN PROPUESTA

En este estudio se compara pacientes que cumplan con criterios de síndrome de eutiroideo en pacientes neurocríticos sometidos a tratamiento con levotiroxina y placebo. Los pacientes con terapia de reemplazo hormonal con levotiroxina se administrará en presentación oral a dosis de 1 mcg/kg/día en población general; mientras que pacientes mayores 65 años y antecedentes de patología cardíaca 0.5mcg/kg/día.

Se realizará toma de electrocardiograma de 12 derivaciones previo a tratamiento con hormona tiroidea y ecografía transtorácica para medición de función sistólica a través de medición de fracción de eyección del ventrículo izquierdo por metodología biplano.

Se tomarán controles bioquímicos de TSH, T3 y T4 de su fracción libre, evaluando respuesta del paciente con registro de días de estancia intrahospitalaria a partir de intervención farmacológica. Se documentarán los datos en hoja de recolección, para su posterior vaciamiento en base de datos de Excel.

RESULTADOS

Se realizó un estudio del 01 marzo de 2021 a septiembre 30 del 2021, se incluyeron 32 pacientes con padecimientos neurocríticos de etiología vascular e hipotiroidismo subclínico, los cuales eran mayores de 18 años con estancia en unidades críticas como la unidad de cuidados intensivos y terapia intermedia; las patologías vasculares de paciente neurocrítico incluidas fueron hemorragia subaracnoidea, enfermedad vascular cerebral y hemorragia intraparenquimatosa, además deberían tener electrocardiograma de 12 derivaciones y ecocardiografía transtorácica para la medición de la función sistólica a través de la medición de la fracción de eyección del ventrículo izquierdo por metodología biplano.

De los 32 pacientes incluidos, 16 recibieron terapia de reemplazo hormonal con levotiroxina y los otros 16 no recibieron ningún manejo. En ambos grupos el sexo más afectado fue el femenino hasta 73.9% (23/32). La edad media registrada fue de 52 años.

Se encontró como etiología más frecuente relacionada a hipotiroidismo subclínico en paciente neurocrítico la hemorragia subaracnoidea 53% (18/32), enfermedad vascular cerebral 25% (8/32) y la hemorragia intraparenquimatosa 21% (7/32). Predominando en ambos grupos la hemorragia subaracnoidea.

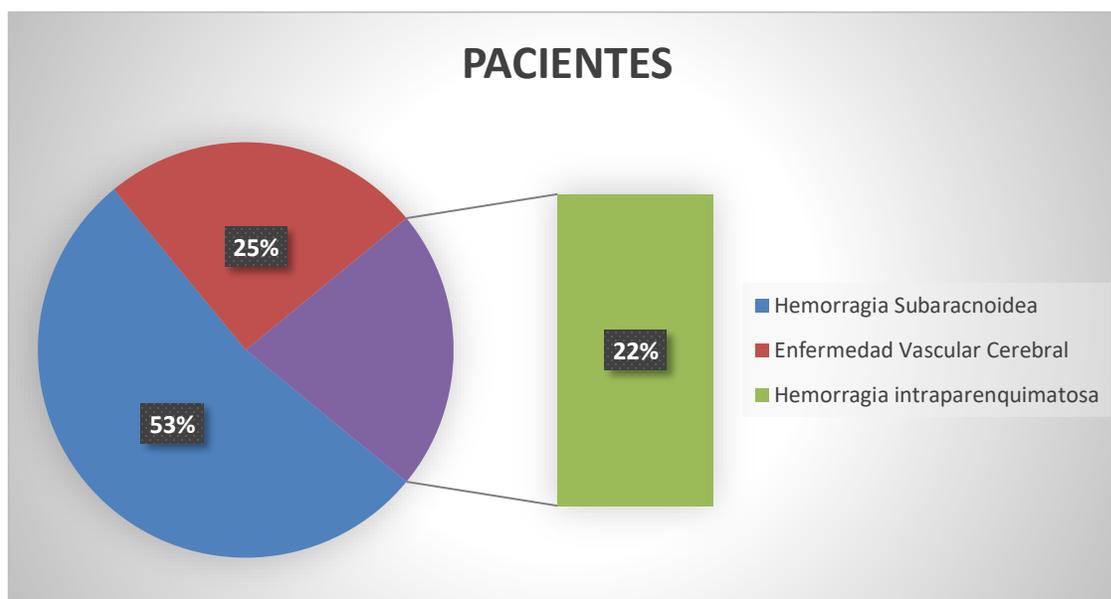


Gráfico 1. Porcentaje de patología vascular en el paciente neurocrítico con hipotiroidismo subclínico

GRUPO CON LEVOTIROXINA		
Diagnostico	Frecuencia	Porcentaje
EVC: Isquémico	4	25.0
Hemorragia intraparenquimatosas	3	18.7
HSA Fisher IV HH II	3	18.7
HSA: Fisher III HH II	1	6.2
HSA: Fisher IV HH III	5	31.2
Total	16	100.0

Diagnostico	Frecuencia	Porcentaje
EVC: Isquémico	2	12.5
EVC: Hemorrágico	2	12.5
Hemorragia intraparenquimatosas	2	12.5
HSA Fisher II HH II	1	6.2
HSA Fisher IV HH III	5	31.2
HSA Fisher IV HH II	2	12.5
TVC transformación hemorrágica	2	12.5
Total	16	100.0

Tabla 1. Frecuencia de patología neurológica asociada a hipotiroidismo subclínico en ambos grupos de estudio.

Entre los hallazgos electrocardiográficos la bradicardia sinusal fue el trastorno del ritmo más frecuentemente asociado hasta en un 52.2% (17/32), seguido de taquicardia sinusal, extrasístoles ventriculares y bradicardia- taquicardia, con una incidencia de 31.25% (10/32), 12.5% (4/32) y 9.3% (3/32) respectivamente. De igual manera la bradicardia fue el trastorno encontrado electrocardiográficamente más frecuente en ambos grupos de estudio.

GRUPO LEVOTIROXINA		
Electrocardiograma	Frecuencia	Porcentaje
Bradicardia sinusal	8	50.0
Bradicardia/taquicardia	3	18.7
Extrasístoles ventriculares	1	6.2
Taquicardia sinusal	4	25.0
Total	16	100.0

Electrocardiograma	Frecuencia	Porcentaje
Bradicardia sinusal	9	56.2
Extrasístoles ventriculares	3	18.7
Taquicardia sinusal	4	25.0
Total	16	100.0

Tabla 2. Hallazgos electrocardiográficos en ambos grupos de estudio

Una vez seleccionada la muestra de pacientes se tomaron controles bioquímicos de TSH, T3 y T4 libre, en caso de cumplir con la definición operacional de hipotiroidismo subclínico se les administro levotiroxina y se evaluó la respuesta al tratamiento a los 7 días de su administración, con controles bioquímicos, con ecocardiografía para la medición de la función sistólica del ventrículo izquierdo y su asociación con la mortalidad.

La incidencia registrada en el presente estudio de hipotiroidismo subclínico de acuerdo con los patrones descritos en la literatura: Tipo 1: Síndrome de T3 bajo (sólo T3 bajo), Tipo 2: (T3 y T4 bajo) y Tipo 3: (T3, T4 y TSH bajo); siendo el tipo 1 el más frecuente para ambos grupos hasta 62.5% en el grupo con levotiroxina y 50% para el grupo control, el tipo 2: 31.2% y 43.7% respectivamente, mientras que el grupo 3 fue similar del 6.25%.

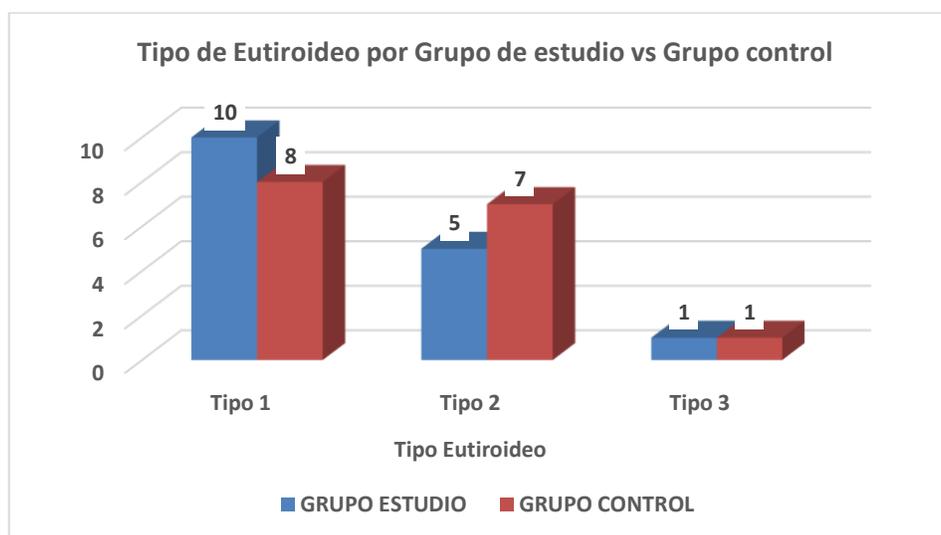


Gráfico 2. Incidencia de tipo eutiroides en ambos grupos de estudio.

Se analizaron los rangos de hormonas tiroideas en los pacientes con patología neurológica vascular en estado crítico e hipotiroidismo subclínico al ingreso del estudio y a los 7 días posteriores a la intervención farmacológica en el grupo con terapia de reemplazo hormonal con levotiroxina y el grupo control. Entre los hallazgos encontrados fue un incremento en los niveles de T3 y T4 libre en el grupo con levotiroxina con una $p < 0.005$ para T3 libre y $p < 0.0025$ para T4 libre, estadísticamente significativo a diferencia del grupo control. Como se muestran en los gráficos 3 y 4.

Prueba t de Student	Media	Desviación	95% de intervalo de confianza de la diferencia		T	gl	significancia	p
			Inferior	Superior				
T3 1a - T3 2a	-1.57	2.21	-2.67	-0.47	-3.01	17	0.008	p < 0.005
T4 1a - T4 2a	-1.87	3.74	-3.73	-0.01	-2.12	17	0.049	p < 0.0025
TSH 1a - 2a	4.75	14.54	-2.73	12.22	1.35	16	0.197	p < 0.10

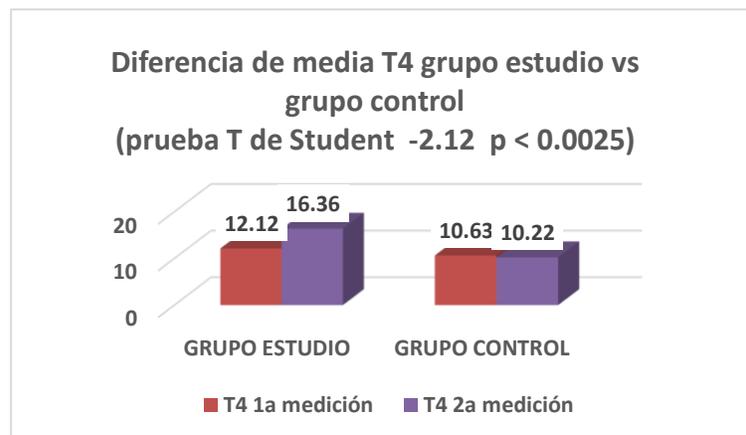
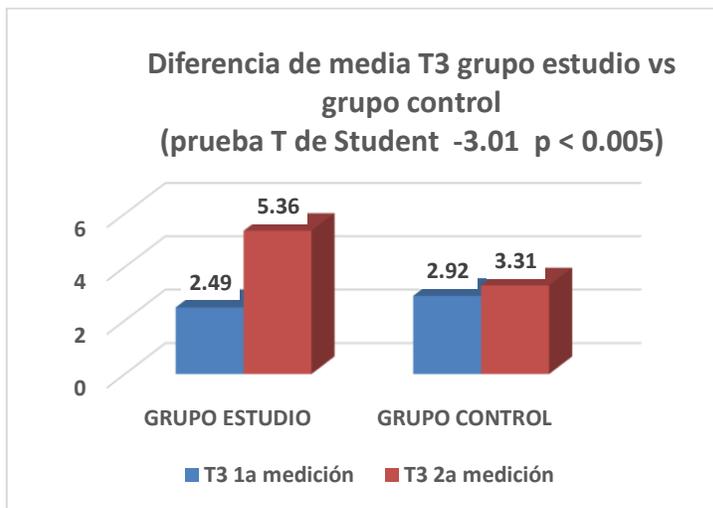


Gráfico 3 y 4. Rangos de Hormona Tiroidea al ingreso y posterior a la intervención farmacológica.

Además, se evidenció mejoría en la función sistólica evaluada por ecocardiografía transtoracica a diferencia del grupo control con una $p < 0.005$ (12.89-0.45) estadísticamente significativa. Como se observa en el grafico 5.

Prueba t de Student	Media	Desv. Desviación	95% de intervalo de confianza de la diferencia		T	gl	significancia	p
			Inferior	Superior				
Ecocardiograma %FEVI 1a - Ecocardiograma %FEVI 2a	-6.22%	13.41%	-12.89%	0.45%	-196.79%	17	0.066	$p < 0.005$

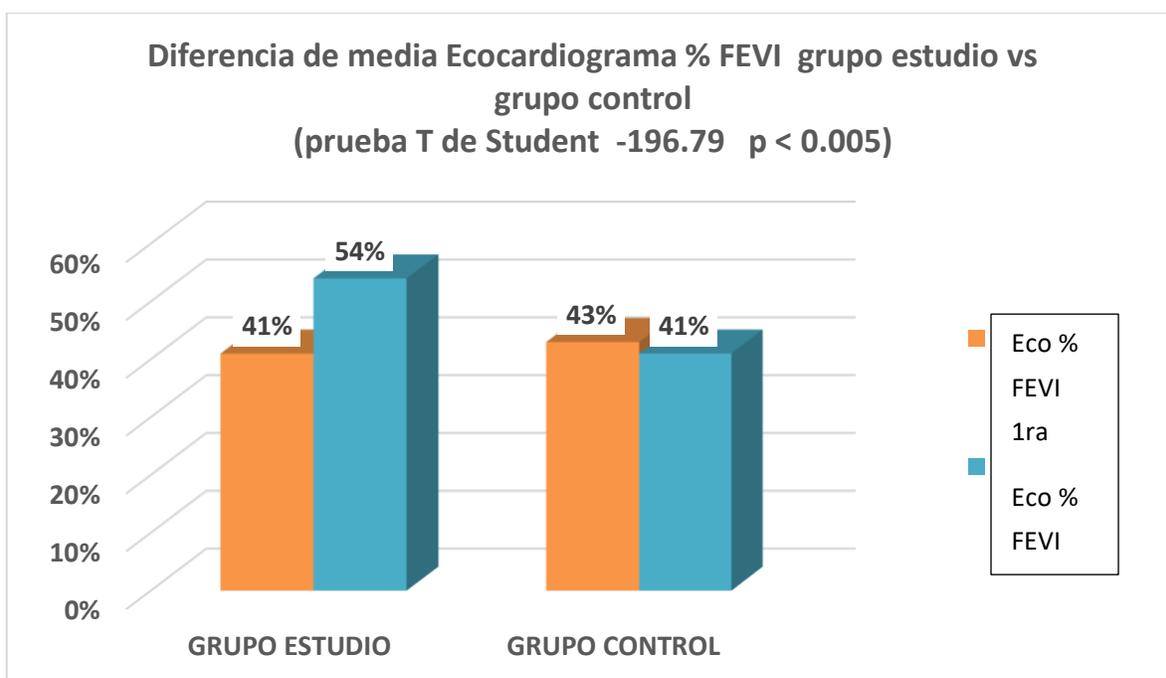


Gráfico 5. Función sistólica evaluada por ecografía biplano en ambos grupos de estudio al inicio y posterior a la intervención farmacológica.

Sin embargo, no hubo diferencia estadísticamente significativa en cuanto a mortalidad en el grupo en el que se administró terapia de reemplazo con hormona tiroidea como en el grupo control.

	MORTALIDAD		Total
	NO	SI	
GRUPO ESTUDIO	14	2	16
GRUPO CONTROL	13	3	16
Total	27	5	32

Chi cuadrada = 7.24, $p < 0.025$

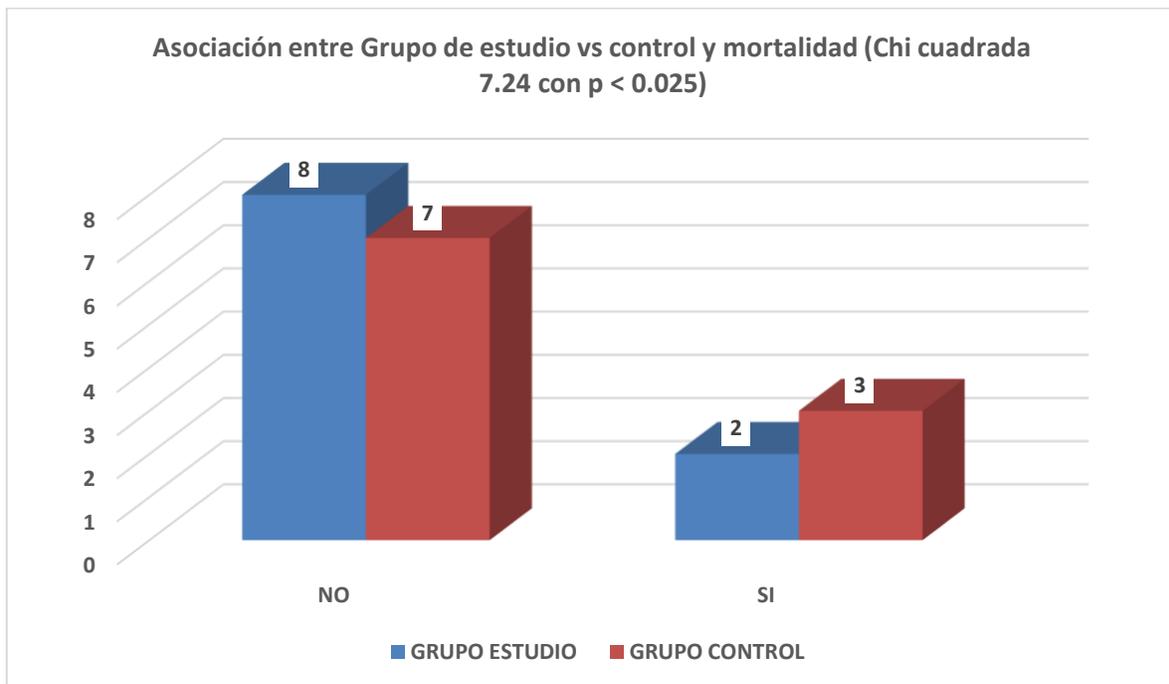


Gráfico 6. Asociación de mortalidad en ambos grupos de estudio.

DISCUCIÒN

Se sabe que todo paciente en estado crítico sufre una serie de cambios en la respuesta neuroendocrina secundaria a cualquier agresión o daño, el cual es dividido en dos fases: En la fase aguda de la enfermedad crítica, después de un evento deletéreo, los cambios neuroendocrinos rápidos intentan asegurar la provisión de fuentes de energía elementales, mientras que los procesos anabólicos se posponen. Esta llamada “respuesta al estrés” comprende muchas adaptaciones neuronales y endocrinas estrictamente controladas para proporcionar energía y estabilidad hemodinámica y sobrevivir la fase inmediata después de la enfermedad crítica.

Cuando los pacientes sobreviven a la fase aguda de la enfermedad crítica, pero siguen dependientes del soporte de órganos vitales, a veces durante varias semanas, la activación central de la mayoría de los ejes neuroendocrinos se atenúa, junto con alteraciones complejas en los niveles de hormonas periféricas

Últimamente se ha destacado la disfunción hipotalámico-hipofisaria atribuible a traumatismo craneoencefálico (TCE), hemorragia subaracnoidea (HSA) e ictus isquémico (IS). Se cree que el hipopituitarismo contribuye a una alta morbilidad, resultado final funcional y cognitivo, y al deterioro de la calidad de vida.

Como se demuestra en esta serie de 32 pacientes con hipotiroidismo subclínico y patología vascular asociada a paciente neurocrítico, donde se encontró como etiología más frecuente asociada la hemorragia subaracnoidea 53% (18/32), enfermedad vascular cerebral 25% (8/32) y la hemorragia intraparenquimatosa 21% (7/32). Como lo describe la literatura la hemorragia subaracnoidea (HSA) por ruptura de aneurismas cerebrales tiene mal pronóstico, y muchos pacientes con HSA sufren efectos secundarios como disfunción neurológica de orden superior o alteración prolongada de la conciencia ⁽²⁾; esto es considerado secundario a su relación con la proximidad del círculo de Willis al complejo hipotalámico-pituitario. La compresión directa de la pituitaria por el aneurisma en sí, se ha sugerido que la lesión isquémica en la fase muy aguda, el aumento de la presión intracraneal o las lesiones o fármacos relacionados procedimientos quirúrgicos alteran las funciones hipofisarias ⁽⁶⁾.

A su vez, el sistema nervioso central tiene una gran influencia fisiológica sobre el sistema cardiovascular, debido a su capacidad para modular la frecuencia cardíaca, su conducción y su actividad cardíaca, las alteraciones patológicas en varios puntos de este eje tienen una variedad de manifestaciones clínicas que se describen con mayor frecuencia en pacientes con hemorragia subaracnoidea aneurismática, accidente cerebrovascular y hemorragia intracerebral ⁽¹²⁾. En esta serie se encontró como el trastorno del ritmo más frecuentemente asociado a bradicardia sinusal un 52.2% (17/32), seguido de taquicardia sinusal, extrasístoles ventriculares y bradicardia- taquicardia con una incidencia de 31.25% (10/32), 12.5% (4/32) y 9.3% (3/32) respectivamente. Evidenciados electrocardiográficamente previos a la administración de terapia farmacológica.

De estos 32 pacientes, se hicieron dos grupos de estudio uno en el cual se utilizó terapia de reemplazo hormonal con levotiroxina en presentación oral a dosis de 1mcg/kg/día para la población general y 0.5mcg/kg/día a los mayores de 65 años y con patología cardíaca asociada y otro grupo

en el cual no se administró ningún tratamiento de reemplazo hormonal. Se demostró que la incidencia registrada de acuerdo con los patrones descritos en la literatura, siendo el tipo 1 (sólo T3 baja) el más frecuente para ambos grupos hasta 62.5% en grupo con levotiroxina y 50% grupo control, el tipo 2 (T3 y T4 bajo): 31.2% y 43.7% mientras 6.25% para el tipo 3 (TSH, T3, T4 baja).

Se evidencio además un incremento significativo de la T3 y T4 libre en el grupo al que se administró levotiroxina hasta rangos casi normales. Kumar y cols. En su estudio de deterioro de la función tiroidea en pacientes en UCI en el cual administraron 1.5µg de T3 por Kg/peso al día 12 días de 24 pacientes en NTIS grave y siguieron niveles de hormonales séricas durante 14 días. Los niveles de T4 volvieron rangos normales dentro de los 3 días de la terapia. No es sorprendente que, debido a la reducción de la de yodación de T4>T3, los niveles T3 no volvieron al rango normal hasta el final del estudio. Los estudios a corto plazo sobre remplazo de T3 en pacientes en estado de choque, con enfermedades respiratorias, en sujetos con muerte cerebral y donantes de órganos que se sometieron a derivaciones de arterias coronarias sugieren beneficios ⁽¹¹⁾.

Además, se evidencio una mejoría en la función sistólica del ventrículo izquierdo en el grupo en el que se administró terapia de reemplazo hormonal con levotiroxina a diferencia del grupo control con una $p<0.005$ con un intervalo de confianza 95% entre (12.89-0.45) estadísticamente significativo. En el entorno de atención del crítico, se ha demostrado que la T3 actúa como un agente cardiotónico, aumentando el gasto cardíaco y disminuyendo de la resistencia vascular sistémica.

Sin embargo, la mortalidad intrahospitalaria en paciente neurocrítico con patología vascular e hipotiroidismo subclínico no hubo diferencia estadísticamente significativa en ambos grupos, esto puede ser secundario a la gravedad de las patologías de base y a las disfunciones multiorganicas a las que está sometido el paciente en las unidades críticas.

LIMITACIONES

Existen varias limitaciones del presente estudio, como es un estudio donde el objetivo principal era evaluar la correlación de la mortalidad intrahospitalaria del paciente neurocritico con patología vascular e hipotiroidismo subclínico, solo se tomó el tiempo de estancia en la unidad hospitalaria, sería importante la evaluación de la mortalidad a los 6 meses y al año del tratamiento con terapia de reemplazo hormonal con levotiroxina, así como tomar en cuenta otras variables que pudieron afectar en el pronóstico del paciente como la disfunción multiorganica, así como las comorbilidades que por sí mismas generan un riesgo relativo alto para la mortalidad en este tipo de pacientes.

CONCLUSIONES

1. La terapia de sustitución con hormona tiroidea durante el internamiento de pacientes neurocríticos con patología vascular e hipotiroidismo subclínico no disminuye la mortalidad intrahospitalaria.
2. El sexo femenino fue el más frecuente encontrado y la edad media registrada fue de 52 años.
3. La causa más frecuente de patología vascular en el paciente neurocrítico asociado a hipotiroidismo subclínico fue hemorragia subaracnoidea.
4. Entre los cambios electrocardiográficos la bradicardia sinusal fue el trastorno del ritmo más frecuentemente asociado.
5. El uso de terapia de reemplazo con hormona tiroidea incrementa significativamente los niveles de T3 y T4 libre en el grupo al que se administró levotiroxina hasta rangos casi normales.
6. Se evidenció una mejoría en la función sistólica del ventrículo izquierdo en el grupo en el que se administró terapia de reemplazo hormonal con levotiroxina.

Se concluye que no todos los pacientes con NTIS justifican el tratamiento y ninguna guía actual respalda los suplementos con hormona tiroidea en estos sujetos. Sin embargo, para los pacientes neurocríticos con patología vascular e hipotiroidismo subclínico que presentan trastornos del ritmo sin explicación, estado de alerta o disfunción sistólica del ventrículo izquierdo, la relación riesgo beneficio puede favorecer la suplementación con hormona tiroidea, dado su potencial eficacia y baja probabilidad de daño.

PROPUESTAS

1. Identificar temprana de pacientes neurocríticos y patología vascular con trastornos del ritmo sin explicación y disfunción sistólica que pudiera ameritar terapia de reemplazo hormonal
2. Dar seguimiento a pacientes neurocríticos y patología vascular con estancia hospitalaria prolongada con toma de perfil tiroideo.
3. Determinar factores de riesgo asociado a hipotiroidismo subclínico en pacientes neurocríticos.
4. Correlacionar si el uso de otras formas de terapia de reemplazo con hormona tiroidea diferente a levotiroxina justifican su uso en el paciente neurocrítico.
5. Evidenciar la asociación de disfunción de múltiples hormonas con el paciente neurocrítico y el uso de terapia de reemplazo.

BIBLIOGRAFIA

1. Teblick Arno, Langouche Lies, Van den Greet. Anterior pituitary function in critical illness. *Endocrine connections*. 2019. 1;8. (8) Pp: 1-13.
2. Karamouzis Ioannis, Pagano Loredana, Prodan Flavia, Clinical and diagnostic approach to patients with hypopituitarism due to traumatic brain injury (TBI), subarachnoid hemorrhage (SAH), and ischemic stroke (IS). *Endocrine Springer*. 2015.11.16; 52 (3) Pp: 441-450
3. Robba Chiara, Bacigaluppi Susanna, Bragazzi Nicola. Clinical prevalence and outcome impact of pituitary dysfunction after aneurysmal subarachnoid hemorrhage: a systematic review with meta-analysis. *Pituitary Springer*. 2016, oct. 19(5). Pp:522-535
4. Khajeh Ladbon, Ribbers Gerard, Willem Dippel. Hypopituitarism after subarachnoid hemorrhage Clinical course and determinants of functional outcome. *Erasmus University Rotterdam*. 2020 sep. 02.Pp: 1- 138
5. Wang Fei, Luo Ming-ying, Yang Li. Endocrine dysfunction following stroke. *Journal of Neuroimmune Pharmacology*. 2020,Jan 07. (16). Pp: 425-436.
6. Karaca Zuleyha, Hacıoglu Aysa, Fahrettin Kelestimur. Neuroendocrine changes after aneurysmal subarachnoid haemorrhage. *Pituitary Springer*. 2019 Jun; 22 (3) Pp: 305-321
7. Flies Eric, C Bianco Antonio, Langouche Lies. Endocrine and metabolic consideration in critically ill patients 4: Thyroid function in critically ill patients. *The lancet Diabetes Endocrinol*. 2015, Oct, 3 (10) Pp: 816-825
8. Aytug Serhat, Khardori Romesh. Euthyroid Sick Syndrome. *Drugs and Disease, Endocrinology. Emedicine.medscape.com*.2020, Agu; 28: Pp:1-22
9. Abdelhameid Ahmed Marwa, Alyamany Kobiesy Mohamnad, Osama Bakr Asma. Thyroid dysfunction and critical illness in Intensive Care Unit Patiens of aswan University Hospital. *The Egyptian Journal of Hospital Medicine*. 2020, July; 80 (2), Pp: 835-844
10. J de Groot. *The Non-Thyroidal Illness Syndrome*. MD Text. Com,Inc, South Dartmouth (MA).2015, Oct; 24 (10). Pp: 1456-1465.
11. Kumar Easha, T Mccurdy Michael, A Koch Christian. Functional impairment of thyroid function in critically ill patients in the Intensive Care Units. *The American Journal of the medical sciences*.2017, July; 353 (3) Pp: 1-22
12. Razvi Salman, Jabbar Avais, Pingitore Alessandro. Thyroid hormones and cardiovascular fuction and diseases. *Journal of the American college of cardiology. ElSevier*. 2018 Apr 24; 71 (16) Pp: 1781-1796
13. Van den Bergue G, Wouters P, Weekers F. 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. *Journal of clinical endocrinology and metabolism*. 1999 Apr;84 (4). Pp: 1311-1323.
14. Shibata Ami, Matano Fumihoro, Fujiki Yu. Efficacy of thyrotropin-releasing hormone analog for protracted disturbance of consciousness due to aneurysmal subarachnoid hemorrhage. *Journal of stroke and cerebrovascular diseases*. 2019 Apr; 28 (4). Pp: 488-493