

El síndrome del eutiroideo enfermo

JOSE HALABE CHEREM*
HAIKO NELLEN HUMMEL*
FELIPE GORDON BARABEJZKI**
ALBERTO LIFSHITZ***

La síntesis y el metabolismo de las hormonas tiroideas han sido extensamente estudiados;^{1,2} las interrelaciones entre dos procesos, el transporte, la transformación periférica de T4 en T3 y la interacción con la TSH y otras hormonas han creado un cuadro complejo que, en la clínica, se puede traducir en una dificultad para la interpretación correcta de las pruebas de función tiroidea. Estas pruebas tienen el propósito básico de comprobar las hipótesis clínicas de hipotiroidismo, hipertiroidismo y eutiroidismo.

En ausencia de un cuadro clínico característico, su utilidad se limita a identificar a los ocasionales pacientes que expresan la enfermedad en forma atípica u oligosintomática. Las pruebas tienen, no obstante, una proporción alta de resultados falsos positivos, que se deben a cambios en la manipulación periférica de las hormonas tiroideas por los tejidos. Estos casos, se han reconocido con el nombre poco afortunado de "Enfermedad no Tiroidea" o "Síndrome del Eutiroideo Enfermo".³⁻⁶

Lejos de corresponder sólo a una inexactitud o imprecisión de las pruebas, estos resultados representan una oportunidad de conocer mejor los eventos fisiopatológicos que están ocurriendo en distintos enfermos, y eventualmente contribuir a tomar decisiones sobre ellos.⁷⁻¹⁰

Las anomalías en las pruebas de función tiroidea que suelen ocurrir en pacientes con enfermedad no tiroidea son:¹¹⁻¹⁵

1. "Síndrome" de triyodotironina baja (T3 baja)
2. "Síndrome" de triyodotironina (T3) y tiroxina (T4) bajas
3. "Síndrome" de tiroxina (T4) alta
4. Combinación de las anteriores

* Departamento de Medicina Interna, Hospital de Especialidades, Centro Médico Nacional Siglo XXI. IMSS.

** Departamento de Medicina Nuclear, Hospital de Especialidades, Centro Médico Nacional Siglo XXI. IMSS.

*** Titular de la Jefatura de los Servicios de Educación Médica, IMSS.

Prevalencia

Las alteraciones en el metabolismo de las hormonas tiroideas ocurren en una variedad de enfermedades no tiroideas.¹⁶⁻¹⁷ El trastorno que ocurre con mayor frecuencia es una reducción en la concentración sérica de T3. Este "síndrome" se presenta en 25 a 70 % de los pacientes hospitalizados y generalmente se asocia con enfermedades del hígado,¹⁷ neoplasias,¹⁸ insuficiencia renal,¹⁹ insuficiencia cardíaca,¹⁹ enfermedades febriles,¹⁹ y estados de desnutrición y puede ocurrir después de cirugía mayor y después de la administración de algunos fármacos como la dexametasona, amiodarona, propranolol o propiltiouracilo,²⁰ así como después de ayuno prolongado. El factor común a todas estas condiciones es una conversión periférica reducida de la T4 en T3.

El "síndrome" de T3 y T4 bajas se encuentra en pacientes más graves, con varias enfermedades. La mayoría de los estudios sugieren que los niveles séricos totales disminuidos de T4 en pacientes con enfermedad no tiroidea son consecuencia de la supresión de la TSH o de la presencia de un inhibidor.²¹

El "síndrome" de T4 alta se observa en pacientes con enfermedad no tiroidea que han recibido medios de contraste que contienen yodo, en la porfiria hepática aguda intermitente, y en algunas enfermedades del hígado, como la hepatitis viral aguda, la hepatitis crónica activa y la cirrosis biliar primaria.²²

El factor patogénico más importante en este "síndrome" es el aumento de la concentración sérica de globulina transportadora de hormona tiroidea (TBG).²³

En un estudio realizado en el hospital de Especialidades del Centro Médico Nacional Siglo XXI con el fin de tener una idea

de la prevalencia con que ocurren las alteraciones en las pruebas funcionales tiroideas en una muestra sucesiva de pacientes hospitalizados, se midieron las concentraciones de T3, T4 y TSH al día siguiente de su ingreso. La proporción de anormales fue de 52.8 %, significativamente mayor que la frecuencia de anormalidades en individuos sanos ambulatorios.²⁴ (Ver cuadro I).

Cuadro I. Promedios de las determinaciones séricas de T3, T4 y TSH²⁰

grupos	T3 ng/dL	T4 µg/dL	T4 µg/dL	TSHµU/mL
	X±DS	X±DS	X±DS	X±DS
control	139.2 ±24.4	8.05 ±1.34	1.15 ±0.26	1.79 ±0.90
hospitalizados	91.34 ±39.2	6.59 ±1.93	0.93 ±0.29	2.16 ±1.46

Relación con la enfermedad subyacente

Las alteraciones en las pruebas de función tiroidea que ocurren en ausencia de enfermedad tiroidea se presentan en diversas enfermedades por mecanismos fisiopatogénicos diferentes. En los casos del Hospital de Especialidades del Centro Médico Nacional Siglo XXI las enfermedades más frecuentemente asociadas son las que se muestran en el cuadro II.²⁴

Cuadro II. Diagnósticos de los pacientes hospitalizados en el departamento de medicina interna del hospital de Especialidades, Centro Médico Nacional Siglo XXI. Que presentaron alteraciones en las pruebas de función tiroidea.

Tuberculosis ganglionar	tuberculosis pulmonar
Mieloma múltiple	Cirrosis hepática
Desnutrición	Cáncer de colon
Epilepsia	Hepatitis viral
Insulinoma	Amiloidosis primaria
Diabetes tipo II	Insuficiencia suprarrenal aguda
Ishemia cerebral	Insuficiencia renal crónica
Infarto cerebral	Cáncer laríngeo
Apnea del sueño	Cáncer riñón
Sida.	

En la hepatitis viral predomina el "síndrome" de T4 alta; en la desnutrición el "síndrome" de T3 baja. En la insuficiencia renal crónica suele ocurrir el "síndrome" de T3 y T4 bajas.⁶⁻¹⁰ En ésta y en otras enfermedades crónicas, el trastorno se ha atribuido a la ultrafiltración de hormonas plasmáticas y de hormona libre del plasma hacia la orina. En un estudio de 84 pacientes con insuficiencia renal crónica que pertenecían a los programas de diálisis peritoneal intermitente, diálisis peritoneal

ambulatoria y trasplante renal los "síndromes" que predominaron en los dos primeros grupos fueron el de T3 baja y el de T3 y T4 bajas.²⁵ En los casos de diálisis intermitente 85.1 % tuvieron anormalidades y en los de diálisis ambulatoria 49.71 % las presentaron.

Esta proporción adquiere más importancia cuando se recuerda que los pacientes que se encuentran en el programa de diálisis peritoneal ambulatoria están en mejores condiciones clínicas. El grupo de pacientes con trasplante renal presentó con mayor frecuencia un "síndrome" de T3 y T4 bajas.

Es conocido el hecho de que en los pacientes con el "síndrome" del eutiroidismo enfermo, en cuanto mejoran sus condiciones generales, se corrigen las alteraciones de las pruebas de función tiroidea.²⁶ También se sabe que los cambios metabólicos que ocurren a consecuencia del trauma quirúrgico están mediados, en parte, por los cambios en el metabolismo de las hormonas tiroideas.²⁷⁻³⁰ El trauma quirúrgico, es de hecho, un ejemplo de enfermedad no tiroidea aguda.^{31,32}

En un estudio de 30 pacientes hospitalizados que fueron intervenidos quirúrgicamente, 18 con cirugía electiva y 12 con cirugía de urgencia, a los que se les realizaron pruebas de función tiroidea en los periodos preoperatorio y postoperatorio inmediato y tardío, se confirmó que los pacientes desarrollaban alteraciones transitorias de las hormonas tiroideas (Cuadro III). Es posible, incluso, que la magnitud de estas alteraciones se relacione con la severidad del trauma quirúrgico y de la propia enfermedad que llevó al paciente a la cirugía. Este puede ser un modelo de estrés inducido, que permite estudiar los cambios agudos en el metabolismo de las hormonas tiroideas.²⁶

Cuadro III. Resultados de las pruebas de función tiroidea en los periodos preoperatorios y postoperatorios inmediatos y tardíos

Pruebas de función tiroidea	Preoperatorio		Postoperatorio		Anova tardío	
	X	SD	X	SD	X	SD
T3 ng/dL	102.5 (43.36)		68.13 (28.13)		96.33 (42.74)	0.005
T4 mg/mL	8.07 (2.29)		6.74 (2.36)		8.33 (2.37)	NS
TSH mg/mL	2.07 (0.95)		2.14 (1.63)		1.96 (1.13)	NS

Relación con la edad

La distinción entre lo que es el proceso normal de envejecimiento y lo que es el envejecimiento patológico no tiene límites muy precisos, pues una de las características de la edad senil es una frecuencia muy alta de enfermedades. Esta confusión entre el proceso eugénico y el proceso patogénico ha

propiciado una imprecisión en la definición de la nosología tiroidea del anciano.^{39,44}

La verdad con respecto a la función tiroidea del anciano es aún un aspecto polémico: por un lado, se ha dicho que la senectud misma propicia una declinación de la función tiroidea; por otro, que la frecuencia de hipotiroidismo subclínico es relativamente alta, que algunos casos de hipertirodismo se comportan atípicamente ("hipertiroidismo apático") que los valores normales de la población general no deben considerarse cuando se atienden sujetos ancianos y que, dado que los ancianos tienen una frecuencia general de enfermedad mayor que los individuos jóvenes, su prevalencia de "enfermedad no tiroidea" es también más alta.³⁹⁻⁴⁰

De acuerdo con la tesis de que la alteración de las pruebas de función tiroidea en la enfermedad no tiroidea depende de la naturaleza y de la gravedad de las enfermedades subyacentes, la mayor proporción de este trastorno identificado en ancianos es un reflejo de que estos suelen tener varias enfermedades simultáneas y generalmente más graves. La mayor frecuencia de enfermedad no tiroidea en estos casos se debe a síndrome de T3 baja.³⁹⁻⁴⁰

En un estudio de pacientes mayores de 60 años de edad que se encontraban hospitalizados y que se compararon con individuos de 60 años o más ambulatorios y asintomáticos, se encontró que el "síndrome" de T3 baja fue significativamente más frecuente en los enfermos que en los ancianos sanos.⁴¹

Considerando los riesgos de tratamiento sustitutivo con hormonas tiroideas en el anciano, el dato adquiere importancia en el sentido de que podría favorecer la tentación de substituir un supuesto hipotiroidismo, lo que puede propiciar arritmias, infartos o muerte súbita.

En resumen, los ancianos sanos suelen conservar sus pruebas de función tiroidea normales, mientras que en los ancianos enfermos, la enfermedad no tiroidea alcanza una proporción muy elevada.

Relación con el pronóstico

Diversos estudios han relacionado la gravedad del paciente con el "síndrome del eutiroideo enfermo".^{2,5,42} La experiencia de los autores parece apoyar esta hipótesis. Se ha tratado de relacionar la mortalidad con las alteraciones en las pruebas de función tiroidea, y los estudios en la literatura avalan esta relación. Los niveles séricos de T4 muestran una correlación significativa con la severidad de la enfermedad, cuantificada según la escala de APACHE.⁴³

Existen varias hipótesis para tratar de explicar la hipotiroxinemia que ocurre en enfermos graves, entre las que sobresalen la disminución de la secreción de TSH y la presencia de un inhibidor de la TSH.

La respuesta al tratamiento substitutivo en pacientes con "síndrome" de T4 baja ha sido poco alentadora. Un estudio no controlado⁴ informó que la infusión de T3 en pacientes con choque séptico se asoció con una elevación de la presión sistólica, una reducción en los requerimientos de aminas vasopresoras y una mejoría en la función renal. Sin embargo, en otro estudio controlado, la administración bucal de T3 a pacientes quemados no produjo ninguna reducción en su mortalidad.⁵ La sobrevida tampoco mejoró con la administración de T4 a un grupo de pacientes con hipotiroxinemia admitidos en una unidad de cuidados intensivos.⁹

El estado de hipotiroxinemia en el paciente crítico con enfermedad no tiroidea parece ser un fenómeno transitorio, caracterizado por un aumento en los niveles séricos de TSH y un retorno a la normalidad de los niveles de T4 en el período de convalescencia. A pesar de este hecho los niveles séricos de T3 permanecen disminuidos por más tiempo, reflejando posiblemente una persistencia de la enfermedad o de la condición catabólica de los enfermos. Si el retorno de los niveles séricos de T4 a la normalidad requiere de TSH, es probable que la exposición prolongada a los factores que inhiben la secreción de TSH mantenga la hipotiroxinemia y eventualmente favorezca el desarrollo de hipotiroidismo tisular.²⁶

El papel que juega la hipotiroxinemia sostenida en la evolución de una enfermedad prolongada se desconoce. Sin embargo, existe por lo pronto poca justificación para el uso de terapia en hormonas tiroideas en estos casos. Es posible que la disminución en los niveles séricos de hormona tiroidea asociada con enfermedad severa sea una forma de limitar las demandas metabólicas en una situación de estrés. Por otro lado, la hipotiroxinemia sostenida por períodos más prolongados podría resultar nociva en un organismo con estado hipermetabólico.

Referencias

1. Chopra IJ, Solomon DH, Chopra U, Wu SY, Fisher DA, Nakamura Y. Pathways of Metabolism of Thyroid Hormones. *Rec Prog Horm Res* 1985; 98: 101-109.
2. Harrison's. Principles of Internal Medicine. Mc Graw Hill. 12 Ed.
3. Chopra IJ, Hershman JM, Partridge WM, Nicoloff JT. Thyroid Function in Nonthyroidal Illnesses. *Ann Intern Med* 1983; 98: 946-957.
4. Wartofsky L, Burman KD. Alterations in Thyroid Function in Patients with Systemic Illness: the "Euthyroid Sick Syndrome". *Endocr Rev* 1982; 3: 164-217.
5. Chopra IJ, Solomon DH, Chopra U, Wu SY, Fisher DA, Nakamura Y. Pathways of Metabolism of Thyroid Hormones. *Rec Prog Horm Res* 1978; 34: 521-567.
6. Bermúdez F, Surks MI, Oppenheimer JH. High Incidence

- of Decreased Serum Triiodothyronine Concentration in Patients with Nonthyroidal Disease. *J Clin Endocrinol Metab* 1975; 41: 27-40.
7. Kaplan MM, Larsen PR, Crants FR, Dzau VJ, Rossing TH, Haddad JE. Prevalence of Abnormal Thyroid Function Test Results in Patients with Acute Medical Illnesses. *Am J Med* 1982; 72: 9.
 8. Kaptein EM, Griebel DN, Spencer C, Wheeler WS, Nicoloff JT. Thyroxine Metabolism in the Low Thyroxine State of Critical Nonthyroidal Illnesses. *J Clin Endocrinol Metab* 1981; 53: 764-771.
 9. Slag MF, Morley JE, Elson MK, Crowson TW, Nuttal FQ, Shafer RB. Hypothyroxinemia in Critically Ill Patients as a Predictor of High Mortality. *JAMA* 1981; 245: 43-5.
 10. Wehrmann RE, Gregerman RI, Burns WH, Saral R, Santos GW. Suppression of Thyrotropin in the Low Thyroxine State of Severe Nonthyroidal Illness. *N Engl J Med* 1985; 312: 546-552.
 11. Chopra IJ, Chua Teco GN, Nguyen AH, Solomon DH. In Search of an Inhibitor of Thyroid Hormone Binding to Serum Proteins in Non-Thyroidal Illnesses. *J Clin Endocrinol Metab* 1979; 49: 63-69.
 12. Wus, Chopra IJ, Solomon DH. Changes in Circulating Iodothyronines in Euthyroid and Hyperthyroid Subjects Given Iodate (Oragrafin) an Agent for Oral Cholecystography. *J Clin Endocrinol Metab* 1978; 46: 691.
 13. Ridgway EC. Thyrotropin Radioimmunoassays: Birth, Life, and Demise. *Mayo Clin Proc* 1988; 63: 1028-1034.
 14. Gavin LA, Rosenthal M, Cavalieri RR. The Diagnostic Dilemma of Isolate Hyperthyroxinemia in Acute Illness. *JAMA* 1979; 242: 251.
 15. Borst GC, Eli C, Burman KD: Euthyroid Hyperthyroxinemia. *Ann Intern Med* 1983; 98: 366.
 16. Gavin LA: The Diagnostic Dilemmas of Hyperthyroxinemia and hypothyroxinemia. *Adv Intern Med* 1988; 33: 185-203.
 17. Kaptein EM, Macintyre SS, Weiner JM, Spencer CA, Nicoloff JT: Free Thyroxine Estimates in Nonthyroidal Illness: Comparison of Eight Methods. *J Clin Endocrinol Metab* 1980; 52: 1073-1077.
 18. Kaptein AM, Quion-Verde H, Chooljian CJ et al: The Thyroid in End-Stage Renal Disease. *Medicine* 1988; 67: 187-197.
 19. Ehrmannda: Serum Thyrotropin and the Assessment of Thyroid Status. *Ann Intern Med* 1989; 110: 179-180.
 20. Kaptein EM, Griebel DN, Spicer C, Wheeler WS, Nicoloff ST. Thyroxine Metabolism in the Low Thyroxine State of Critical Nonthyroidal Illnesses. *J Clin Endocrinol Metab* 1981; 53: 764-771.
 21. Klee GG, Hayid. Sensitive Thyrotropin Assays: Analytic and Clinical Performance Criteria. *Mayo Clin Proc* 1988; 63: 1123-1132.
 22. Schussler GC, Scheffner F, Korn F: Increased Serum Thyroid Hormone Binding and Decreased Free Hormone in Chronic Active Liver Disease. *N Engl J Med* 1978; 299: 510-515.
 23. Toft AD. Use of Sensitive Immunoradiometric Assay for Thyrotropin in Clinical Practice. *Mayo Clin Proc* 1988; 63: 1035-1042.
 24. Halabe-Cherem J, Nellen-Hummel H, Gordon F, Barron M, Lifshitz A. Pruebas de Función Tiroidea en una muestra de Pacientes Hospitalizados. *Arch Invest Med (Méx.)* 1989; 29: 327-333.
 25. Halabe-Cherem J, Lifshitz A, Nellen H: Pruebas de Función Tiroidea en Pacientes con Insuficiencia Renal Crónica. *En Prensa.*
 26. Nellen H, Halabe J, Lifshitz A. Thyroid Function and Abdominal Surgery: a Longitudinal Study. *En Prensa.*
 27. Zaloga G, Chermow B, Smallridge R, Zajchuk R, Hall Boyer K. A Longitudinal Evaluations of Thyroid Function in Critically Ill Surgical Patients. *Ann Surg* 1985; 201: 456-464.
 28. Brandt MR, Skousted L, Kehlet H, Hansen JM. Rapid Decrease in Plasma Triiodo Thyronine During Surgery and Epidural Analgesia Independent of Afferent Neurogenic Stimuli and of Cortisol. *Lancet* 1976; 2: 1333-1336.
 29. Adami HO, Johansson H, Thoren L. Serum Levels of Tsh, rT3, T4 and Resin Uptake in Surgical Trauma. *Acta Endocrinol* 1978; 88: 482-489.
 30. Hagenfeldt I, Melander A, Thorell J. Active and Inactive Thyroid Hormone Levels in Elective and Acute Surgery. *Acta Chir Scand* 1979; 145: 77-82.
 31. Kehlet H, Kauber PV, Weeke J. Thyrotropin, Free and Total Triiodothyronine and thyroxine in Serum During Surgery. *Clin Endocrinol* 1979; 10: 131-136.
 32. McLarty DG, Ratcliffe WA, Mc Collk. Thyroid-Hormone Levels and Prognosis in Patients with Serious Nonthyroidal Illness. *Lancet* 1975; 2245: 43-45.
 33. Griffin J: Review. Hypothyroidism in the Elderly. *Am J Med Sci* 1990; 299: 334-345.
 34. Spaulding S. Age and the Thyroid. *Endocrinol Metab Clin Northy Am* 1987; 16: 1012-1025.
 35. Bagchi N, Brown T, Parish R. Thyroid Dysfunction in Adults Over Age 55 Years. *Arch Intern Med* 1990; 150: 785-787.
 36. Sawin C, Castelli W, Hershman J, McNamara P, Bacharach P. The aging thyroid deficiency in the Framingham Study. *Arch Intern Med* 1985; 145: 1386-1388.
 37. Simons R, Simon J, Demers L, Santer R. Thyroid Dysfunction in Elderly Hospitalized Patients. *Arch Intern Med* 1990; 150: 1249-1253.
 38. Livingston E, Hershman J, Sawin C, Yohikawa T. Prevalence of thyroid disease and abnormal thyroid tests in older hospitalized and ambulatory persons. *J Am Geriatr Soc* 1987; 35: 109-114.
 39. Kenney RA: Physiology of Aging a Synopsis. 2nd Ed. 1982, Ed. Year Book Medical Publishers Inc. Chicago, pp3.
 40. Halabe J, Nellen H, Gordon F, Barón M, Lifshitz A. Pruebas de Función Tiroidea en una muestra de pacientes hospitalizados. *Arch Inv Med (Méx)* 1989; 20: 327-333.
 41. Halabe-Cherem J, Lifshitz A, Cervantes A, Nellen H. Pruebas de Función Tiroidea en Ancianos Sanos y Enfermos. *En Prensa.*
 42. Nellen J, Halabe J, Díaz de León M, Lifshitz A. Alteraciones en las Pruebas de Función Tiroidea en el paciente en Estado Crítico. *Rev Asoc Mex Méd Crit y Ter Int* 1990; IV: 28-29.