



ORIGINAL

## Prevalencia y valor pronóstico del síndrome del enfermo eutiroideo en niños críticos



Sohair Sayed Abu El-Ella, Muhammad Said El-Mekkawy\*  
y Mohamed Abdelrahman El-Dihemey

Departamento de Pediatría, Facultad de Medicina, Universidad de Menufia, Shibin El-Kom, Menufia, Egipto

Recibido el 22 de noviembre de 2017; aceptado el 16 de enero de 2018

Disponible en Internet el 5 de abril de 2018

### PALABRAS CLAVE

Hormonas tiroideas;  
Función tiroidea;  
Síndrome del  
enfermo eutiroideo;  
Niños críticos;  
Síndrome de  
enfermedad no  
tiroidea;  
Síndrome de T3 baja;  
Pronóstico

### Resumen

**Introducción:** Se ha sugerido que las alteraciones en las hormonas tiroideas ocurridas en pacientes con enfermedad crítica, fenómeno conocido como síndrome del enfermo eutiroideo (SEE), pueden tener valor pronóstico. No obstante, los datos en población pediátrica son escasos. El objetivo del estudio fue evaluar la prevalencia y el valor pronóstico del SEE en niños críticos.

**Materiales y métodos:** Estudio prospectivo observacional en 70 niños críticos ingresados en la unidad de cuidados intensivos pediátricos (UCIP). Se determinaron los niveles de triyodotironina libre (T3L), tiroxina libre (T4L) y tirotropina (TSH) en las primeras 24 horas de ingreso. La variable de resultado principal fue la mortalidad a los 30 días.

**Resultados:** Se observó SEE en el 62,9% de los pacientes, aunque adoptó formas diversas. El patrón más frecuente fue un nivel bajo de T3L con niveles normales de T4L y TSH (25,7% de los pacientes). La combinación de valores bajos de T3L, T4L, y TSH ocurrió en el 7,1% de los pacientes. Hubo un hallazgo inusual de TSH elevada en 3 pacientes que podría estar asociado a la gravedad de la enfermedad. Los valores bajos de T4L se observaron con una frecuencia significativamente mayor en pacientes fallecidos en comparación con supervivientes (50% versus 19,2%,  $p=0,028$ ). El SEE predijo la mortalidad de manera independiente (OR = 3,91; IC 95% = 1,006-15,19;  $p=0,0491$ ). La combinación de niveles bajos de T3L, T4L, y TSH fue el mejor factor pronóstico independiente de mortalidad (OR = 16,9; IC 95% = 1,40-203,04;  $p=0,026$ ). Se observó una correlación negativa entre la TSH y la duración de la estancia en la UCIP ( $r_s = -0,35$ ;  $p=0,011$ ). El valor de T3L fue significativamente menor en pacientes tratados con perfusión de dopamina, comparados con pacientes que no la recibieron ( $2,1 \pm 0,66$  versus  $2,76 \pm 0,91$  pg/ml,  $p=0,011$ ).

**Conclusión:** El SEE es común en niños críticos y parece estar asociado a la mortalidad y la gravedad de la enfermedad.

© 2017 Asociación Española de Pediatría. Publicado por Elsevier España, S.L.U. Este es un artículo Open Access bajo la licencia CC BY-NC-ND (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

\* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: [mekkawy55@gmail.com](mailto:mekkawy55@gmail.com) (M.S. El-Mekkawy).

**KEYWORDS**

Thyroid hormones;  
Thyroid function;  
Euthyroid sick  
syndrome;  
Critically ill children;  
Non-thyroid illness  
syndrome;  
Low T3 syndrome;  
Prognosis

**Prevalence and prognostic value of non-thyroidal illness syndrome among critically ill children****Abstract**

*Introduction:* Alterations in thyroid hormones during critical illness, known as non-thyroidal illness syndrome (NTIS), were suggested to have a prognostic value. However, pediatric data is limited. The aim of this study was to assess prevalence and prognostic value of NTIS among critically ill children.

*Materials and methods:* A prospective observational study conducted on 70 critically ill children admitted into pediatric intensive care unit (PICU). Free triiodothyronine (FT3), free thyroxine (FT4), and thyroid stimulating hormone (TSH) were measured within 24 hours of PICU admission. Primary outcome was 30-day mortality.

*Results:* NTIS occurred in 62.9% of patients but it took several forms. The most common pattern was low FT3 with normal FT4 and TSH (25.7% of patients). Combined decrease in FT3, FT4, and TSH levels occurred in 7.1% of patients. An unusual finding of elevated TSH was noted in three patients, which might be related to disease severity. Low FT4 was significantly more prevalent among non-survivors compared with survivors (50% versus 19.2%,  $P = .028$ ). NTIS independently predicted mortality (OR = 3.91; 95% CI = 1.006-15.19;  $P = .0491$ ). Concomitant decrease in FT3, FT4, and TSH was the best independent predictor of mortality (OR = 16.9; 95% CI = 1.40-203.04;  $P = .026$ ). TSH was negatively correlated with length of PICU stay ( $r_s = -0.35$ ,  $P = .011$ ). FT3 level was significantly lower among patients who received dopamine infusion compared with those who did not receive it ( $2.1 \pm 0.66$  versus  $2.76 \pm 0.91$  pg/mL,  $P = .011$ ).

*Conclusion:* NTIS is common among critically ill children and appears to be associated with mortality and illness severity.

© 2017 Asociación Española de Pediatría. Published by Elsevier España, S.L.U. This is an open access article under the CC BY-NC-ND license (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

**Introducción**

En situaciones de enfermedad aguda tienen lugar varias alteraciones en las hormonas tiroideas que colectivamente se conocen como síndrome del enfermo eutiroideo (SEE) o síndrome de enfermedad no tiroidea<sup>1</sup>.

El SEE se ha descrito en pacientes con infecciones, traumatismos, quemaduras, infarto de miocardio y cáncer<sup>2</sup>. También se ha observado en pacientes sanos en situación de ayuno<sup>3</sup>.

El hallazgo más frecuente en el SEE es un declive en el nivel de triyodotironina (T3), que se produce rápidamente tras el inicio de la situación de estrés, por lo que se conoce como «síndrome de T3 baja». Es asociable a un incremento en el nivel sérico de la T3 reversa (rT3) y, en casos graves, a niveles bajos de tiroxina (T4)<sup>4</sup>. Un aspecto llamativo de este síndrome es que la bajada de los niveles de T3 y T4 no se asocia a una elevación concomitante en el nivel de tirotrópina (TSH). Por el contrario, el nivel de TSH puede llegar a descender debido a la inhibición del eje hipotálamo-hipófiso-tiroideo (HHT)<sup>5</sup>.

Actualmente se considera que la patogenia del SEE implica la inducción de la desyodasa tipo III, que degrada la T4 a rT3 en lugar de T3 y que se acompaña de una reducción en la expresión de la desyodasa tipo I, que normalmente transforma la T4 en T3<sup>1</sup>. También hay inhibición del eje HHT como resultado de una producción menor de leptina en ayunas<sup>6</sup> o por la regulación positiva de la desyodasa tipo II en el tercer ventrículo, con el subsiguiente incremento en la transformación de T4 en T3 en el hipotálamo, que a su

vez conlleva una reducción en la producción de hormona liberadora de TSH<sup>7</sup>. Además, se da una disminución en los niveles de las proteínas fijadoras de hormonas tiroideas, con inhibición del transporte de la T4 en tejidos productores de T3<sup>8</sup>.

El SEE podría reflejar un intento por parte del cuerpo de reducir el gasto energético, en cuyo caso sería una respuesta adaptativa que no debería tratarse<sup>9</sup>. No obstante, hay quienes consideran que el SEE es una respuesta perjudicial que requiere tratamiento, habiéndose demostrado su asociación con un pronóstico desfavorable<sup>10,11</sup>. Este aspecto aún no ha sido esclarecido.

Aunque es bien conocido en pacientes adultos, el SEE ha recibido escasa atención de investigadores en pediatría, y los estudios pediátricos que abordan este tema son pocos y de pequeñas dimensiones. Al mismo tiempo, muchos intensivistas pediátricos desconocen este síndrome. A ello se suma la falta de consistencia en los estudios en cuanto a la asociación de las hormonas tiroideas con la evolución clínica.

Se evaluó la función tiroidea en una cohorte de niños críticos con objeto de determinar la prevalencia y el posible valor pronóstico del SEE.

**Materiales y métodos**

Se llevó a cabo un estudio observacional prospectivo en una unidad de cuidados intensivos pediátricos (UCIP) de un hospital universitario entre enero y septiembre de 2017. El estudio incluyó a 70 niños críticos ingresados en la UCIP.

El protocolo de estudio fue aprobado por el Comité de Ética en Investigación de la Facultad de Medicina de la Universidad de Menufia. Se incluyeron por muestreo consecutivo niños con enfermedad crítica de un mes a 18 años de edad tras obtenerse el consentimiento informado de sus padres. Los criterios de exclusión fueron: presencia de enfermedad de tiroides de base, antecedentes de quimioterapia o radioterapia en los últimos 6 meses, sospecha de enfermedad hipotalámica o hipofisaria de base, o falta de consentimiento informado de los padres.

Se realizó un estudio diagnóstico exhaustivo al ingreso de cada paciente que incluyó hemograma, determinación de proteína C reactiva (PCR), gasometría y otras exploraciones rutinarias. También se realizó cribado de sepsis. El diagnóstico de sepsis se basó en la presencia de síndrome de respuesta inflamatoria sistémica asociado a infección confirmada o sospechada<sup>12</sup>. También se recogieron las puntuaciones de la escala de riesgo pediátrico de mortalidad (*Paediatric Risk of Mortality* [PRISM])<sup>13</sup> y del índice pediátrico de mortalidad 2 (*Paediatric Index of Mortality* [PIM2])<sup>14</sup> en cada paciente.

La función tiroidea se evaluó mediante una sola prueba con determinación de niveles séricos de T3 libre (T3L), T4 libre (T4L) y TSH en las primeras 24 horas de ingreso en la UCIP, comparándose los resultados con intervalos de referencia ajustados por edad<sup>15</sup>. Los valores hormonales se consideraron bajos si el resultado obtenido correspondía o era inferior al percentil 2,5, y altos si el resultado correspondía o era superior al percentil 97,5. Los valores normales de la T3L varían en función de la edad y el sexo, mientras que los de la T4L y la TSH no muestran diferencias en base al sexo.

Se definió SEE como cualquier alteración en las pruebas de función tiroidea en contexto de enfermedad crítica y en ausencia de alteraciones preexistentes en el eje HHT. Esta definición permite la detección de patrones usuales e inusuales de SEE.

Se observó a los pacientes estrechamente, y la variable de resultado principal fue la mortalidad a los 30 días.

## Métodos de laboratorio

La determinación de los niveles séricos de T3L, T4L y TSH se realizó mediante análisis enzimático ligado a fluorescencia (ELFA) con un analizador Mini VIDAS (Biomerieux; Marcy-l'Étoile, Francia). Los límites de detección para la T3L, T4L y la TSH fueron de 0,46 pg/ml, 0,076 ng/dl, y 0,05  $\mu$ UI/ml, respectivamente.

## Métodos estadísticos

Las variables continuas se expresan como media  $\pm$  desviación estándar o mediana y rango dependiendo de si su distribución es normal o no, respectivamente. Las variables cualitativas se expresan en términos de frecuencias absolutas y porcentajes. La asociación entre variables cualitativas se analizó mediante la prueba chi cuadrado o el test exacto de Fisher, según correspondiera. Se utilizó la prueba t de Student para comparar las medias de variables continuas con distribución normal y la U de Mann-Whitney para comparar aquellas

cuya distribución no era normal. Las correlaciones entre variables con distribución normal y variables con distribución no normal se comprobaron mediante los coeficientes de Pearson y Spearman, respectivamente. La asociación de distintas variables con la mortalidad se evaluó mediante regresión logística univariante. Las variables con una asociación significativa en el modelo univariante se incluyeron en un análisis multivariante mediante regresión logística con objeto de detectar predictores independientes de mortalidad. Se han considerado estadísticamente significativos los resultados con una  $p < 0,05$ . Los análisis estadísticos se llevaron a cabo con la aplicación SPSS versión 20 (SPSS Inc.; Chicago, IL, EE. UU.).

## Resultados

### Características de los pacientes

Se reclutaron 70 pacientes. Las principales características demográficas y clínicas de los pacientes se muestran en la [tabla 1](#). El motivo más frecuente de ingreso en la UCIP fue la enfermedad infecciosa.

El valor medio de la T3L en nuestros pacientes fue de  $2,619 \pm 0,9$  pg/ml. El valor mediano de la T4L fue de 0,99 ng/dl (rango = 0,44-2,2 ng/dl). El valor mediano de TSH fue de 1,99  $\mu$ UI/ml (rango = 0,08-32  $\mu$ UI/ml).

### Prevalencia y patrones del síndrome del enfermo eutiroideo

Se detectó SEE en el 62,9% de los pacientes. Algunos de ellos tenían alteraciones en una sola hormona, mientras que otros tenían distintas combinaciones de alteraciones hormonales. El patrón más frecuente consistió en una disminución aislada de los valores de T3L, y el menos frecuente en una disminución aislada de los valores de TSH ([tabla 2](#)). La [tabla 3](#) muestra la frecuencia de las alteraciones en la T3L, la T4L y la TSH en nuestros pacientes.

### Valor pronóstico del síndrome del enfermo eutiroideo

La prevalencia de SEE fue significativamente mayor en los pacientes fallecidos que en los supervivientes ([tabla 2](#)). La prevalencia de niveles bajos de T4L fue significativamente mayor en fallecidos en comparación con supervivientes ([tabla 3](#)).

En el análisis de regresión logística univariante ([tabla 4](#)), el *odds ratio* (OR) correspondiente al SEE en la predicción de la mortalidad fue superior a los *odds ratios* correspondientes al PRISM y el PIM2. El *odds ratio* más alto correspondió a la combinación de niveles bajos de T3L, T4L y TSH.

En el análisis multivariante ([tabla 4](#)), el SEE continuó siendo un predictor independiente de mortalidad. El mejor predictor independiente de mortalidad fue la combinación de valores bajos de T3L, T4L y TSH.

**Tabla 1** Características de los pacientes

Variable	Sobrevivientes (n = 52)	Fallecidos (n = 18)	Total pacientes (n = 70)	p
Edad, meses	18 (1,3-180)	22,5 (1,5-144)	19,5 (1,3-180)	0,701
Sexo femenino, n (%)	27 (51,9)	13 (72,2)	40 (57,2)	0,13
Peso, kg	10 (2,8-35)	10,5 (3-30)	10 (2,8-35)	0,447
Motivo principal de ingreso en la UCIP, n (%)				
Infección	20 (38,5)	8 (44,4)	28 (40)	0,96
Enfermedad del sistema nervioso central	9 (17,3)	3 (16,7)	12 (17,1)	
Enfermedad cardiovascular	5 (9,6)	3 (16,7)	8 (11,4)	
Enfermedad metabólica	4 (7,7)	0 (0)	4 (5,7)	
Cirugía	4 (7,7)	0 (0)	4 (5,7)	
Otros <sup>a</sup>	10 (19,2)	4 (22,2)	14 (20)	
Sepsis, n (%)	17 (32,7)	5 (27,8)	22 (31,4)	0,69
Sepsis grave, n (%)	4 (7,7)	4 (22,2)	8 (11,4)	0,19
Shock, n (%)	13 (25)	9 (50)	22 (31,4)	0,049*
SDRA, n (%)	3 (5,8)	2 (11,1)	5 (7,1)	0,59
Riesgo de mortalidad PRISM, %	2,3 (0,6-29)	11,35 (1,4-94,7)	2,8 (0,60-94,7)	<0,001*
Riesgo de mortalidad PIM2, %	1,9 (0,8-19,7)	6,7 (1-98,8)	2,55 (0,8-98,8)	<0,001*
PCR, mg/dl	9,6 (0-262)	17,6 (0-256)	13 (0-262)	0,65
Leucocitos ( $\times 1.000/ml$ )	13,65 (0,9-59)	12,85 (4,3-51,9)	13,45 (0,9-59)	0,84
Plaquetas ( $\times 1.000/ml$ )	309,98 $\pm$ 146,47	285,77 $\pm$ 138,63	305,84 $\pm$ 142,56	0,544
Hemoglobina, g/dl	10,5 (2-14,1)	10,4 (5,1-13,1)	10,5 (2-14,1)	0,82

Datos expresados como media  $\pm$  DE, mediana (máximo-mínimo), o frecuencia absoluta (porcentaje).

DE: desviación estándar; PCR: proteína C reactiva; PIM2: *Paediatric Index of Mortality 2*; PRISM: *Paediatric Risk of Mortality*; SDRA: síndrome de dificultad respiratoria aguda; UCIP: unidad de cuidados intensivos pediátricos.

<sup>a</sup> Incluyendo traumatismo, anafilaxis, ahogamiento, envenenamiento, y enfermedades autoinmunes, hematológicas u oncológicas.

\* Estadísticamente significativo.

**Tabla 2** Prevalencia y patrones de síndrome del enfermo eutiroideo en la muestra bajo estudio

Tipo de alteración hormonal	Pacientes			p
	Sobrevivientes (n = 52)	Fallecidos (n = 18)	Total (n = 70)	
[Disminución aislada de T3L], n (%)	14 (26,9)	4 (22,2)	18 (25,7)	0,69
[Disminución aislada de T4L], n (%)	1 (1,9)	2 (11,1)	3 (4,3)	0,097
[Disminución aislada de TSH], n (%)	1 (1,9)	0 (0)	1 (1,4)	0,57
[T3L y T4L bajas], n (%)	8 (15,4)	3 (16,7)	11 (15,7)	0,89
[T3L, T4L y TSH bajas], n (%)	1 (1,9)	4 (22,2)	5 (7,1)	0,004*
[T3L y TSH bajas], n (%)	3 (5,8)	0 (0)	3 (4,3)	0,71
[T3L baja, TSH elevada], n (%)	1 (1,9)	2 (11,1)	3 (4,3)	0,097
Total pacientes con SEE	29 (55,8)	15 (83,3)	44 (62,9)	0,037*

SEE: síndrome del enfermo eutiroideo; T3L: triyodotironina libre; T4L: tiroxina libre; TSH: tirotrópina.

\* Estadísticamente significativo.

### Asociación del síndrome del enfermo eutiroideo con indicadores de gravedad

Se observó una correlación negativa estadísticamente significativa entre el nivel de TSH y la duración de la estancia en la UCIP (coeficiente de correlación de Spearman [ $r_s$ ] = -0,35;  $p = 0,011$ ).

Se observaron niveles bajos de T3L en 12 (80%) de los 15 pacientes tratados con dopamina, en comparación con el 50,9% de los pacientes que no la recibieron ( $p = 0,044$ ). El nivel sérico medio de T3L fue significativamente menor en los pacientes que recibieron dopamina que en aquellos que no la recibieron. No se encontraron diferencias significativas

en los valores de T4L o TSH entre estos dos subgrupos (tabla 5).

También encontramos una correlación negativa significativa entre el recuento leucocitario y tanto el nivel de T3L ( $r_s = -0,36$ ;  $p = 0,002$ ) como el de T4L ( $r_s = -0,34$ ;  $p = 0,005$ ), pero no se observó ninguna asociación entre las hormonas tiroideas y la PCR.

### Discusión

En nuestro estudio, aproximadamente el 63% de los enfermos críticos presentaron cambios hormonales consistentes con el SEE. La existencia de este síndrome ya se ha

**Tabla 3** Prevalencia de alteraciones en los valores de T3L, T4L y TSH en los pacientes

Hormona	Sobrevivientes (n = 52)	Fallecidos (n = 18)	Total (n = 70)	p
<b>T3L, n (%)</b>				
Normal	25 (48,1)	5 (27,8)	30 (42,9)	0,13
Baja	27 (51,9)	13 (72,2)	40 (57,1)	
<b>T4L, n (%)</b>				
Normal	42 (80,8)	9 (50)	51 (72,9)	0,028*
Baja	10 (19,2)	9 (50)	19 (27,1)	
<b>TSH, n (%)</b>				
Normal	46 (88,5)	12 (66,7)	58 (82,9)	0,08
Baja	5 (9,6)	4 (22,2)	9 (12,9)	
Elevada	1 (1,9)	2 (11,1)	3 (4,3)	

T3L: triyodotironina libre; T4L: tiroxina libre; TSH: tiotropina.

\* Estadísticamente significativo.

**Tabla 4** Asociación del SEE, la combinación de valores bajos de T3L, T4L y TSH, el PRISM y el PIM2 con la mortalidad

Variable	Análisis univariante		Análisis multivariante	
	OR cruda (IC 95%)	p	OR ajustada (IC 95%)	p
SEE	3,96 (1,023-15,37)	0,046*	3,91 (1,006-15,19)	0,0491*
Combinación de valores bajos de T3L, T4L, y TSH	14,57 (1,51-141)	0,021*	16,9 (1,40-203,04)	0,026*
PRISM	1,133 (1,029-1,24)	0,011*	1,13 (1,01-1,26)	0,029*
PIM2	1,128 (1,013-1,255)	0,027*	1,09 (0,96-1,25)	0,19

IC 95%: intervalo de confianza del 95%; OR: *odds ratio*; PIM2: *Paediatric Index of Mortality 2*; PRISM: *Paediatric Risk of Mortality*; SEE: síndrome del enfermo eutiroideo; T3L: triyodotironina libre; T4L: tiroxina libre; TSH: tiotropina.

\* Estadísticamente significativo.

**Tabla 5** Comparación de niveles hormonales en pacientes que recibieron dopamina y pacientes que no la recibieron

	Muestra total (n = 70)		p
	Dopamina (n = 15)	No dopamina (n = 55)	
T3L, pg/ml	2,1 ± 0,66	2,76 ± 0,91	0,011*
T4L, ng/dl	0,98 ± 0,22	1,03 ± 0,36	0,59
TSH, µUI/ml	1,81 (0,08-32)	1,99 (0,08-7,76)	0,74

Datos expresados como media ± DE o mediana (rango).

DE: desviación estándar; T3L: triyodotironina libre; T4L: tiroxina libre; TSH: tiotropina.

\* Estadísticamente significativo.

demostrado en los pacientes críticos adultos, y en una medida considerablemente menor en los niños, pero hay variaciones importantes en la prevalencia descrita. Así, se ha diagnosticado SEE en un 57% de niños con cetoacidosis diabética<sup>16</sup>, un 60,7% de recién nacidos a término con sepsis<sup>17</sup>, un 100% de niños con sepsis meningocócica<sup>18</sup> y un 100% de los niños sometidos a cirugía de bypass coronario<sup>19</sup>.

Esta gran variabilidad podría deberse a diferencias entre los estudios en las enfermedades críticas de base, el tamaño muestral, los métodos analíticos empleados u otros factores como la etnia o la yodación de la sal. Tampoco se pueden ignorar los efectos de los fármacos comúnmente

utilizados en las UCIP. Por ejemplo, la dopamina y los glucocorticoides inhiben la secreción de TSH. La fenitoína y el fenobarbital aumentan el metabolismo hepático de las hormonas tiroideas, con la correspondiente disminución de sus niveles plasmáticos. La amiodarona y los betabloqueantes inhiben la actividad de las desyodasas y por tanto la producción de T3. Por el contrario, la furosemida, la heparina y los antiinflamatorios no esteroideos producen una elevación transitoria en los niveles de hormonas tiroideas libres mediante la inhibición de su fijación a proteínas transportadoras en la sangre<sup>20</sup>.

La T3L fue la hormona cuyos niveles fueron anormales con mayor frecuencia en nuestros pacientes, seguida de la T4L y a continuación la TSH, lo que concuerda con la concepción extendida de que el SEE es un estado que afecta principalmente a la T3, de lo que deriva la denominación de «síndrome de T3 baja»<sup>5</sup>. Un estudio similar en pacientes pediátricos críticos encontró niveles bajos de T3 total, T4 total y TSH en el 80, 50 y 6,7%, respectivamente, de su muestra de pacientes pediátricos críticos<sup>21</sup>.

Sorprendentemente, 3 de nuestros pacientes tenían niveles elevados de TSH, a pesar de que el eje HHT suele estar inhibido en situaciones de enfermedad crítica. La elevación en los niveles de TSH en contexto de SEE se atribuye generalmente a la recuperación del eje HHT<sup>5</sup>, pero esta explicación parece improbable en nuestros pacientes, ya que la determinación de TSH se realizó al ingreso, cuando el cuadro no estaba resuelto. Esta observación habría de interpretarse a la luz de reportes previos de una elevación similar en la

TSH en los pacientes más críticos con insuficiencia tiroidea significativa<sup>22,23</sup>. El hecho de que 2 de los 3 pacientes con TSH elevada en nuestro estudio acabaron falleciendo apoya esta posible asociación. Otra explicación alternativa es que puede haber una elevación breve y transitoria de la TSH en la fase temprana de situaciones de estrés<sup>24</sup>.

Un dato llamativo en nuestro estudio fue que, aunque el hallazgo característico en el SEE es un nivel disminuido de T3, 4 de los 44 pacientes con alteraciones de la función tiroidea tenían niveles normales de T3. Esto podría deberse a que en contexto de SEE, casi siempre hay alteraciones en la fijación de T3 a proteínas plasmáticas, lo que podría resultar en un nivel bajo de T3 total con un nivel normal de T3L<sup>23</sup>.

El presente estudio también ha explorado el posible valor pronóstico del SEE. La prevalencia del SEE fue significativamente mayor en los pacientes fallecidos en comparación con los que no fallecieron. Además, la probabilidad de fallecer fue 3,9 veces mayor en niños con SEE, y 16,9 veces mayor en niños con una disminución combinada de los niveles de T3L, T4L, y TSH. Esta última observación fue consistente con un estudio previo en el que fallecieron 5 de los 8 recién nacidos críticos con una deficiencia combinada de estas tres hormonas<sup>25</sup>.

Cabe mencionar que las alteraciones de la función tiroidea predijeron mejor la mortalidad en nuestros pacientes que el PRISM y el PIM2.

También se estudió el valor pronóstico de las hormonas tiroideas por separado. Se observó que la proporción de niños con niveles disminuidos de T4L era significativamente mayor en el grupo de pacientes fallecidos que en el grupo de supervivientes, aunque no hubo una prevalencia significativamente mayor de T3L baja o TSH baja en los fallecidos. Los resultados de estudios previos son contradictorios en cuanto a la asociación de las hormonas tiroideas con la mortalidad. Algunos han reportado niveles significativamente menores de T3L, T4L y TSH en los no supervivientes en comparación con los supervivientes<sup>26</sup>, mientras que otros encontraron niveles significativamente menores de T4 total<sup>18</sup> o T3 y T4 totales<sup>27</sup> en los pacientes fallecidos. En cambio, otros no encontraron diferencias significativas entre ambos grupos en ninguna de las hormonas<sup>28</sup>.

Entre las posibles explicaciones de la inconsistencia de los datos publicados se encuentran las diferencias en el momento en que se obtuvieron las muestras para la determinación de las hormonas. Por ejemplo, Peeters et al.<sup>10</sup> observaron que los valores de la T3, la T4 y la TSH solo fueron significativamente menores en los pacientes que fallecieron a partir del quinto día de ingreso. También es posible que los niveles totales de T3 y T4 sean mejores indicadores pronósticos que los de las hormonas libres, ya que estas últimas pueden elevarse durante la enfermedad crítica debido a una disminución en su unión a proteínas transportadoras<sup>23</sup>.

Además de su valor en la predicción de la mortalidad, se evaluó la posible asociación de los valores séricos de T3L, T4L y TSH con indicadores de gravedad de enfermedad. La TSH mostró una correlación negativa con la duración de la estancia en la UCIP. También se observó que el nivel medio de T3L fue significativamente menor en pacientes tratados con perfusión de dopamina en comparación con aquellos que no recibieron dicho tratamiento. Es probable que los niveles inferiores de T3L en el subgrupo tratado con dopamina se deban a la gravedad de la enfermedad más que

al efecto inhibitorio de la dopamina sobre la liberación de TSH<sup>29</sup>, pues el nivel de TSH no fue significativamente menor en los pacientes tratados con dopamina. En cuanto al hecho de no haber encontrado niveles disminuidos de TSH en el subgrupo tratado con dopamina, podría deberse a que en algunos pacientes la determinación de TSH se realizó antes de instaurarse dicho tratamiento.

Así pues, nuestros datos indican que el SEE está asociado a dos indicadores de gravedad de enfermedad, que son la duración de la estancia en la UCIP y la presencia de un shock lo suficientemente grave para requerir perfusión de dopamina. De manera similar, estudios previos han evidenciado la asociación de las hormonas tiroideas con algunos indicadores de la gravedad de enfermedad. Se ha constatado que los valores de T3L y T4L están inversamente relacionados con el anión gap y directamente relacionados con el nivel de bicarbonato en niños con cetoacidosis diabética<sup>16</sup>. Otro estudio pediátrico objetivó una asociación entre la T3 total y la duración de la ventilación mecánica y de la estancia en la UCI tras la cirugía cardíaca<sup>19</sup>.

También encontramos correlaciones inversas significativas entre los niveles de T3L y de T4L y el recuento leucocitario, aunque no se observó asociación con la PCR. Es posible que el inicio y el pico de la elevación de la PCR no coincidan temporalmente con los cambios en las hormonas tiroideas. Un estudio pediátrico publicado anteriormente tampoco encontró correlación entre las hormonas tiroideas y la PCR<sup>18</sup>. En cambio, otros estudios sí que han descrito una correlación negativa entre los niveles de T3L y de PCR<sup>26,30</sup>.

La asociación del SEE con la mortalidad y con indicadores de gravedad de enfermedad sugiere que el síndrome representa una respuesta fisiológica perjudicial, aunque la cuestión de si debería o no tratarse no se ha esclarecido aún de manera concluyente.

Entre las limitaciones del presente estudio se incluye su pequeño tamaño muestral, característica habitual de los estudios previos sobre el SEE en pacientes pediátricos. Esto no quiere decir que los estudios pequeños sean inútiles, ya que pueden incluirse más adelante en metaanálisis de los que se pueden extraer conclusiones más rigurosas. Otra limitación es que no se realizaron pruebas seriadas de función tiroidea. Tampoco se midieron los valores totales de la T3 o la T4, ni la rT3. Por último, no se excluyeron pacientes tratados con fármacos que podrían afectar la función tiroidea, ya que estos se emplean con gran frecuencia en la UCIP y es difícil evitarlos en la práctica clínica habitual.

## Conclusión

El SEE es frecuente en niños críticos, aunque se manifiesta con patrones variables. La presencia de SEE es un predictor de mortalidad. En particular, la combinación de valores bajos de T3L, T4L, y TSH fue el mejor predictor independiente de mortalidad en nuestro estudio. El SEE se asoció a dos indicadores de gravedad de enfermedad, a saber, la duración de la estancia en la UCIP y la necesidad de perfusión de dopamina. Se requieren estudios más amplios para evaluar con mayor profundidad el valor pronóstico del SEE en niños críticos.

## Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener ningún conflicto de intereses.

## Bibliografía

- Boelen A, Kwakkel J, Fliers E. Beyond low plasma T3: local thyroid hormone metabolism during inflammation and infection. *Endocr Rev.* 2011;32:670–93.
- Wiersinga WM, van den Berghe G. Nonthyroidal illness syndrome. En: Braverman LE, Cooper DS, editores. *Werner & Ingbar's. The thyroid: a fundamental and clinical text.* 10th ed. Philadelphia: Lippincott Williams and Wilkins; 2013. p. 203–17.
- Boelen A, Wiersinga WM, Fliers E. Fasting-induced changes in the hypothalamus-pituitary-thyroid axis. *Thyroid.* 2008;18:123–9.
- De Groot LJ. Non-thyroidal illness syndrome is a manifestation of hypothalamic-pituitary dysfunction, and in view of current evidence, should be treated with appropriate replacement therapies. *Crit Care Clin.* 2006;22:57–86.
- Fliers E, Bianco AC, Langouche L, Boelen A. Thyroid function in critically ill patients. *Lancet Diabetes Endocrinol.* 2015;3:816–25.
- Légrádi G, Emerson CH, Ahima RS, Flier JS, Lechan RM. Leptin prevents fasting-induced suppression of prothyrotropin-releasing hormone messenger ribonucleic acid in neurons of the hypothalamic paraventricular nucleus. *Endocrinology.* 1997;138:2569–76.
- Lechan RM, Fekete C. Infundibular tanycytes as modulators of neuroendocrine function: hypothetical role in the regulation of the thyroid and gonadal axis. *Acta Biomed.* 2007;78:84–98.
- Lim CF, Docter R, Visser TJ, Krenning EP, Bernard B, van Toor H, et al. Inhibition of thyroxine transport into cultured rat hepatocytes by serum of nonuremic critically ill patients: effects of bilirubin and nonesterified fatty acids. *J Clin Endocrinol Metab.* 1993;76:1165–72.
- 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.
- 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.
- Lechan RM. The dilemma of the nonthyroidal illness syndrome. *Acta Biomed.* 2008;79:165–71.
- Goldstein B, Giroir B, Randolph A. International pediatric sepsis consensus conference: definitions for sepsis and organ dysfunction in pediatrics. *Pediatr Crit Care Med.* 2005;6:2–8.
- Pollack MM, Ruttimann UE, Getson PR. Pediatric risk of mortality (PRISM) score. *Crit Care Med.* 1988;16:1110–6.
- Slater A, Shann F, Pearson G. PIM2: a revised version of the Paediatric Index of Mortality. *Intensive Care Med.* 2003;29:278–85.
- Kapelari K, Kirchlechner C, Högl W, Schweitzer K, Virgolini I, Moncayo R. Pediatric reference intervals for thyroid hormone levels from birth to adulthood: a retrospective study. *BMC Endocr Disord.* 2008;8:15.
- Hu YY, Li GM, Wang W. Euthyroid sick syndrome in children with diabetic ketoacidosis. *Saudi Med J.* 2015;36:243–7.
- Silva MH, Araujo MC, Diniz EM, Ceccon ME, Carvalho WB. Nonthyroidal illnesses syndrome in full-term newborns with sepsis. *Arch Endocrinol Metab.* 2015;59:528–34.
- Den Brinker M, Joosten KF, Visser TJ, Hop WC, de Rijke YB, Hazelzet JA, et al. Euthyroid sick syndrome in meningococcal sepsis: the impact of peripheral thyroid hormone metabolism and binding proteins. *J Clin Endocrinol Metab.* 2005;90:5613–20.
- Marks SD, Haines C, Rebeyka IM, Couch RM. Hypothalamic-pituitary-thyroid axis changes in children after cardiac surgery. *J Clin Endocrinol Metab.* 2009;94:2781–6.
- Surks MI, Sievert R. Drugs and thyroid function. *N Engl J Med.* 1995;333:1688–94.
- Suvarna JC, Fande CN. Serum thyroid hormone profile in critically ill children. *Indian J Pediatr.* 2009;76:1217–21.
- Bacci V, Schussler GC, Kaplan TB. The relationship between serum triiodothyronine and thyrotropin during systemic illness. *J Clin Endocrinol Metab.* 1982;54:1229–35.
- Tibaldi JM, Surks MI. Effects of nonthyroidal illness on thyroid function. *Med Clin North Am.* 1985;69:899–911.
- Michalaki M, Vagenakis AG, Makri M, Kalfarentzos F, Kyriazopoulou V. Dissociation of the early decline in serum T(3) concentration and serum IL-6 rise and TNFalpha in nonthyroidal illness syndrome induced by abdominal surgery. *J Clin Endocrinol Metab.* 2001;86:4198–205.
- Goldsmith GS, Valdes M, Herzovich V, Rodriguez S, Chaler E, Golombek SG, et al. Evaluation and clinical application of changes in thyroid hormone and TSH levels in critically ill full-term newborns. *J Perinat Med.* 2011;39:59–64.
- Wang F, Pan W, Wang H, Wang S, Pan S, Ge J. Relationship between thyroid function and ICU mortality: a prospective observation study. *Crit Care.* 2012;16:R11.
- Ray DC, Macduff A, Drummond GB, Wilkinson E, Adams B, Beckett GJ. Endocrine measurements in survivors and non-survivors from critical illness. *Intensive Care Med.* 2002;28:1301–8.
- Quispe EÁ, Li XM, Yi H. Comparison and relationship of thyroid hormones, IL-6 IL-10 and albumin as mortality predictors in case-mix critically ill patients. *Cytokine.* 2016;81:94–100.
- Van den Berghe G, de Zegher F, Lauwers P. Dopamine suppresses pituitary function in infants and children. *Crit Care Med.* 1994;22:1747–53.
- Tognini S, Marchini F, Dardano A, Polini A, Ferdeghini M, Castiglioni M, et al. Non-thyroidal illness syndrome and short-term survival in a hospitalised older population. *Age Ageing.* 2010;39:46–50.