

**UNIVERSIDAD AUTONOMA DE NUEVO LEON**

**FACULTAD DE MEDICINA**



**“FUNCIÓN TIROIDEA EN EL PACIENTE CRÍTICAMENTE ENFERMO CON  
TRAUMATISMO CRANEOENCEFÁLICO Y CON MUERTE CEREBRAL.”**

**Por**

**DR. JOSÉ MIGUEL HINOJOSA AMAYA**

**COMO REQUISITO PARCIAL PARA OBTENER EL GRADO DE  
ESPECIALISTA EN ENDOCRINOLOGÍA**

**FEBRERO, 2017**

**“Función tiroidea en el paciente críticamente enfermo con traumatismo craneoencefálico y con muerte cerebral.”**

**Aprobación de la tesis:**



---

**Dr. Juan Montes Villarreal**  
**Director de la tesis**



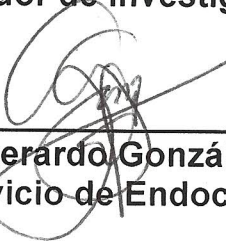
---

**Dr. Fernando Javier Lavalle González**  
**Coordinador de Enseñanza**



---

**Dr. René Rodríguez Gutiérrez**  
**Coordinador de Investigación**



---

**Dr. med. José Gerardo González González**  
**Jefe del Servicio de Endocrinología**



---

**Dr. med. Felipe Arturo Morales Martínez**  
**Subdirector de Estudios de Posgrado**

## **DEDICATORIA Y/O AGRADECIMIENTOS**

Agradezco al Dr. Juan Montes Villarreal por su asesoría y guía a través de este trabajo de investigación, así como de la endocrinología y, mas importantemente, la filosofía que algunos ya han olvidado enseñar.

# TABLA DE CONTENIDO

Capítulo I	Página
1. RESÚMEN . . . . .	1
Capítulo II	
2. INTRODUCCIÓN . . . . .	3
Capítulo III	
3. HIPÓTESIS . . . . .	7
Capítulo IV	
4. OBJETIVOS . . . . .	8
Capítulo V	
5. MATERIAL Y MÉTODOS . . . . .	9
Capítulo VI	
6. RESULTADOS. . . . .	13
Capítulo VII	
7. DISCUSIÓN . . . . .	18
Capítulo VIII	
8. CONCLUSIÓN . . . . .	21

Capítulo IX

9. ANEXOS (ejemplo) .....	22
9.1 Protocolo .....	22

Capítulo X

10. BIBLIOGRAFÍA .....	31
------------------------	----

Capítulo XI

11. RESUMEN AUTOBIOGRÁFICO .....	35
----------------------------------	----

## INDICE DE TABLAS

<b>Tabla</b>	<b>Página</b>
1.Tabla 1. Datos Demográficos Generales.....	15
2. Tabla 2. Niveles Séricos Basales.....	16
3. Tabla 3. Niveles Séricos Basales contra MC.....	16
4.Tabla 4. Uso Concomitantes de Fármacos .....	17

## LISTA DE ABREVIATURAS

<b>ADH:</b>	Hormona Antidiurética / Vasopresina
<b>MC:</b>	Muerte Cerebral
<b>LT3:</b>	Liotironina
<b>LT4:</b>	Levotiroxina
<b>T3:</b>	Triyodotironina
<b>T3r:</b>	Triyodotironina reversa
<b>T4:</b>	Tetrayodotironina / Tiroxina
<b>TCE:</b>	Traumatismo Craneoencefálico
<b>UNOS:</b>	United Network for Organ Sharing

## CAPÍTULO I

### 1.- RESUMEN

**Introducción.-** Ya que la muerte cerebral progresa a la muerte somática en 10 a 20% de los casos, el tratamiento del potencial donador es crítico, por lo que se han utilizado algoritmos y guías para mantener su estabilidad. A pesar de que existen estudios que evalúan los niveles de hormonas tiroideas en pacientes con muerte cerebral, estos se han hecho en pacientes con muerte cerebral secundaria a múltiples diagnósticos, y ninguno de éstos ha realizado una clasificación sindromática de los mismos.

**Material y Métodos.-** Se estudiaron 28 pacientes con traumatismo craneoencefálico severo sin antecedentes de uso de hormonas tiroideas. Se midió T3 reversa, tiro globulina y perfil tiroides al ingreso y se siguió al paciente durante toda la hospitalización. En caso de progresión a muerte cerebral, se repetían los laboratorios. Se compararon los niveles basales de los sujetos sin muerte cerebral contra los que progresaron a muerte cerebral y, de los que progresaron, los niveles basales contra los niveles posterior a la muerte cerebral.

**Resultados.-** No se encontró diferencia significativa en ninguno de los parámetros hormonales entre los grupos. No hubo diferencia significativa entre los niveles previos contra los posteriores a la muerte cerebral de los que progresaron. En todos los sujetos, la T3 reversa se encontró francamente elevada.

**Discusión.-** Los resultados confirman al síndrome del eutiroideo enfermo como causa de las modificaciones de las hormonas tiroideas en el traumatismo craneoencefálico severo y en los que progresaron a muerte cerebral.

**Conclusiones.-** El patrón de alteraciones hormonales tiroideas mas frecuente en los sujetos con traumatismo craneoencefálico severo es el del síndrome del eutiroideo enfermo. Se encontró un patrón similar en los pacientes con TCE severo que progresaron a muerte cerebral.

## CAPÍTULO II

### 2. INTRODUCCIÓN

Se define como muerte cerebral a aquel estado en el que se encuentra ausencia de los reflejos del tallo encefálico, de la función motora y del impulso respiratorio, en un paciente comatoso, normotérmico, no medicado y que tenga una lesión cerebral irreversible, pero sin alteraciones que pudieran contribuir a la misma. Un donador potencial es definido como aquel individuo con una lesión cerebral catastrófica que lleva a muerte cerebral, en el cual los médicos y familiares planean suspender el soporte vital.<sup>1</sup>

Ya que la muerte cerebral progresa a la muerte somática en 10 a 20% de los casos, el tratamiento del potencial donador es crítico, por lo que se han utilizado algoritmos y guías para mantener su estabilidad.<sup>1</sup> Como producto de esta necesidad, se han realizado múltiples estudios para entender los cambios hormonales que ocurren tras la muerte cerebral, algunos en animales<sup>2,3,4</sup>, así como ensayos clínicos no controlados y no aleatorizados<sup>5-20</sup>, con escasos estudios controlados y aleatorizados<sup>11-14</sup>.

Es interesante notar que todos los autores de los estudios no controlados ni aleatorizados concluyeron que la terapia con hormona tiroidea aportaba beneficio a la estabilidad hemodinámica de los potenciales donadores, mientras que todos los autores de los estudios aleatorizados concluyeron que no existía evidencia de beneficio alguno en este grupo de pacientes.<sup>15</sup>

Aún así, los lineamientos de manejo del paciente potencial donador desde el año 2004 hasta la actualidad recomiendan el uso de terapia de “resucitación hormonal” combinada, conducta que ha sido adoptada en diversos países<sup>1,16,17</sup>. Esto fundamentado en un estudio retrospectivo de cohortes realizado por la United Network for Organ Sharing (UNOS)<sup>18</sup>.

Se han realizado dos revisiones sistemáticas de los estudios relacionados a la terapia de resucitación hormonal, con un metanálisis de los estudios aleatorizados<sup>12,19</sup>. El primero de ellos encontró 37 artículos elegibles para análisis, de los cuales la mayoría eran estudios retrospectivos, heterogeneos y de mala calidad, mientras que sólo 7 eran ensayos clínicos controlados y aleatorizados. En el metanálisis con Forest Plot no se mostró beneficio alguno en el índice cardiaco de los potenciales donadores ni en su estabilidad hemodinámica, comparado con placebo, por lo que el estudio no apoya el uso de hormona tiroidea sola o en combinación con otras hormonas y declara que la evidencia de las recomendaciones de manejo, incluso en el paciente inestable, es de baja calidad<sup>15</sup>. El segundo estudio realizó una revisión sistemática para análisis cualitativo de 20 artículos elegibles, 8 de los cuales se incluyeron en el metanálisis cuantitativo. Se evaluó el uso de desmopresina y hormona tiroidea en contra de placebo, sin embargo en el análisis no se encontró diferencia significativa a favor del uso de las dos hormonas, no encontrando evidencia para respaldar la estrategia de reemplazo hormonal y declarando que la implementación de protocolos agresivos de resucitación hemodinámica y hormonal están débilmente respaldadas<sup>19</sup>.

Un año posterior al último metanálisis, Novitzky y sus colaboradores publicaron un análisis retrospectivo de 63,593 donadores de órganos en 10 años, ya no argumentando el impacto de la resucitación hormonal en la estabilidad hemodinámica, sino en la cantidad de órganos donados, así como la sobrevida a un mes y al año, tanto del injerto como del receptor. En este estudio se desacreditan los metanálisis previos, argumentando que se debe tomar cualquier intervención que incremente la cantidad número de órganos donados y que el número de su muestra tiene el poder suficiente para mostrar resultados claros, a pesar de los resultados de los estudios prospectivos aleatorizados. En sus resultados refiere un incremento de 12.8% ( $p=0.0001$ ) de órganos donados, con mejor sobrevida de injertos de riñón, corazón y pulmón, pero no de hígado. Concluye en que la terapia con T3/T4 debe ser considerada en todos los donadores potenciales, particularmente combinada con corticosteroides y ADH, y que esto se traduce a un incremento de los órganos procurados. Sin embargo la debilidad de este estudio es que es retrospectivo, no cuenta con un buen diseño de estudio, la muestra del grupo tratado es mayor que en el no tratado (23,022 vs 17,102), tiene datos incompletos de muchos donadores y utiliza como objetivo primario el número de órganos procurados, lo cual no lleva un proceso objetivo y está sujeto a múltiples factores que influyen en los desenlaces<sup>20</sup>. Además, con los datos que presenta, se calcula un número necesario a tratar de X pacientes para incrementar un solo órgano procurado.

A pesar de que existen estudios que evalúan los niveles de hormonas tiroideas en pacientes con muerte cerebral, estos se han hecho en pacientes con muerte

cerebral secundaria a múltiples diagnósticos, y ninguno de éstos ha realizado una clasificación sindrómica de los mismos.

El presente estudio pretende estudiar los cambios en los niveles de hormonas tiroideas y de la reserva adrenal en sujetos críticamente enfermos con un diagnóstico uniforme (traumatismo craneoencefálico severo), así como en aquellos con el mismo diagnóstico que cumplen criterios de muerte cerebral.

## **CAPÍTULO III**

### **3.- HIPÓTESIS**

#### 3.1.- Hipótesis Nula:

El síndrome de deficiencia de hormona tiroidea que predomina en los pacientes críticamente enfermos por traumatismo craneoencefálico severo es el síndrome del eutiroides enfermo.

#### 3.2.- Hipótesis Alternativa:

El síndrome de deficiencia de hormona tiroidea que predomina en los pacientes críticamente enfermos por traumatismo craneoencefálico severo es distinto del síndrome del eutiroides enfermo.

## **CAPÍTULO IV**

### **4.- OBJETIVOS**

*Objetivo primario:*

- Evaluar y clasificar por síndromes a las alteraciones hormonales tiroideas en pacientes críticamente enfermos por traumatismo craneoencefálico severo y por muerte cerebral

*Objetivos secundarios:*

- Determinar incidencia de hipotiroidismo secundario
- Determinar incidencia de síndrome de paciente eutiroideo enfermo
- Determinar incidencia de otras alteraciones tiroideas
  - Hipotiroidismo primario
  - Tiroiditis post traumática
  - Hipertiroidismo
- Describir la incidencia de alteraciones tiroideas en pacientes que progresan a muerte cerebral.

## CAPÍTULO V

### 5.- MATERIAL Y MÉTODOS

#### 5.1.- *Diseño del estudio:*

Estudio observacional, longitudinal y comparativo de una cohorte.

#### 5.2.- *Población*

-Criterios de inclusión

- Mayores de 16 años
- Sin tratamiento previo con hormonas tiroideas
- Diagnóstico de Traumatismo Craneoencefálico Severo
- Escala de Coma de Glasgow menor o igual a 8

-Criterios de exclusión

- \* Uso de Hormonas Tiroideas previo a la toma de las muestras
- \* Uso de corticosteroides previo a la toma de las muestras

\* Embarazo

\* Muerte Cerebral al ingreso

-Criterios de eliminación

\*Registro incompleto

### 5.3.- Descripción

Se solicitará una muestra de 3cc de sangre coagulada, durante la siguiente punción para toma de muestras de rutina del paciente, para procesar un perfil tiroideo completo, tiroglobulina y T3r al ingreso a nuestro hospital a los pacientes que cumplan los criterios de inclusión.

Los pacientes serán manejados según los protocolos convencionales de traumatismo craneoencefálico severo y serán seguidos durante toda la hospitalización. Se realizarán pruebas clínicas para determinar muerte cerebral tres veces al día. En caso de cumplir los criterios clínicos, se procederá a realizar la prueba de apnea.

Se diagnosticará Muerte Cerebral si el paciente presenta los siguientes datos compatibles con muerte cerebral:

- Ojos de Muñeca

- Pruebas calóricas
- Ausencia de reflejos del tallo
- Prueba de apnea

En caso de que alguno de los pacientes cumpla criterios clínicos de muerte cerebral, se solicitará una nueva muestra según la metodología anterior y se repetirá por única vez:

- Perfil Tiroideo Completo
- Tiroglobulina
- T3 reversa

En caso de que el paciente haya recibido terapia de reemplazo hormonal tiroidea se excluirán del estudio principal, pero se realizarán las pruebas para ser analizadas en un grupo aparte.

Los datos demográficos y las muestras se rotularán, utilizando un número de folio que será idéntico al número de expediente clínico del paciente.

Las muestras tomadas se centrifugarán, se separará el suero y, de ser necesario, se almacenará en un congelador a -80 grados centígrados en el laboratorio del Servicio de Endocrinología.

Las muestras de perfil tiroideo se procesarán por la técnica de electroquimioluminiscencia en el equipo Cobas 600.

Las muestras para tiroglobulina por la técnica de quimioluminiscencia, utilizando el equipo Immulite 100.

El suero para T3 reversa se almacenará en un vial de plástico con tapa de rosca y se enviará al laboratorio Quest Diagnostics a temperatura ambiente , donde será procesado por la técnica de cromatografía líquida / espectrometría de masas en tandem.

## **CAPÍTULO VI**

### **6.- RESULTADOS**

Los datos demográficos de los pacientes se ilustran en la TABLA 1, los estudios hormonales basales entre el grupo de muerte cerebral (MC) y de sólo TCE severo (no MC) se muestran en la TABLA 2 y la comparación de los estudios hormonales basales contra los posteriores a la muerte cerebral en el grupo MC se encuentran en la TABLA 3. Los medicamentos utilizados se resumen en la TABLA 4.

Fueron recabados los datos de 28 pacientes. De tales pacientes, 4 desarrollaron muerte cerebral durante el seguimiento. La mediana de edad general fue de 27.5 años (16-57).

Entre los fallecimientos registrados, 4 fueron debido a muerte cerebral, 1 a meningitis posquirúrgica, 1 caso de contusión vertebromedular y un caso de fibrilación ventricular.

Se registraron 3 casos de diabetes insípida; de tales casos, 2 se presentaron en el grupo con posterior desarrollo de muerte cerebral.

En los estudios hormonales basales no encontramos diferencia estadística significativa en los niveles de TSH, T4 libre, T3 total o T3 reversa entre el grupo de

pacientes que cumplió criterios de muerte cerebral contra el grupo de pacientes con traumatismo craneoencefálico severo que no desarrolló MC. Aún así cabe mencionar que el promedio de los niveles de T4L en el grupo de MC se encontraba dentro de parámetros normales, mientras que el del grupo sin MC se encontraba ligeramente subnormal. En ambos grupos, el promedio de T3T se encontraba por debajo de los niveles de corte de nuestro laboratorio y el promedio de T3 reversa fue mas de 10 veces mayor que el nivel de corte superior para este parámetro.

En la comparación de los niveles hormonales de TSH, T4 libre, T3 total o T3 reversa basales de los pacientes que cumplieron criterios de muerte cerebral, contra los niveles medidos al momento del diagnóstico de MC.

TABLA 1

DATOS DEMOGRÁFICOS GENERALES

**Tabla 1. Características demográficas y clínicas según el grupo de estudio**

	No MC	MC	p
<b>Edad</b>	28 (16-57)	26 (18-48)	*0.73
<b>Género</b>			°0.55
Femenino	3 (12.5)	0	
Masculino	21 (87.5)	4 (100)	
<b>Puntaje Glasgow</b>			
Inicial	7 (3-12)	6 (3-9)	°0.64
Nadir	3 (3-7)	3	°0.38
<b>Lesión principal por TAC</b>			°0.66
Hematoma subdural agudo	9 (37.5)	2 (50)	
Hemorragia subaracnoidea	6 (25)	2 (50)	
Contusión cerebral	5 (20.8)	0	
Hematoma epidural	3 (12.5)	0	
Fractura hundimiento	1 (4.2)	0	
<b>Muerte</b>			°0.02
Si	3 (12.5)	4 (100)	
No	21 (87.5)	0	

\* T de Student; ° Chi cuadrada

TABLA 2

NIVELES SÉRICOS BASALES

Tabla 2. Comparación de niveles séricos basales de las diferentes hormonas de estudio, según el desarrollo o no de muerte cerebral.

	MC	No MC	*p
<b>TSH</b>	2.1 (3.2)	1.6 (1.5)	0.55
<b>T4L</b>	1.0 (0.6)	0.8 (0.2)	0.36
<b>T3T</b>	70.8 (35.6)	68.0 (21.0)	0.82
<b>T3R</b>	429.3 (64.2)	525.9 (413.0)	0.65
<b>Tg</b>	13.4 (8.2)	9.9 (11.2)	0.55
<b>T3C</b>	29.6 (6.7)	28.8 (3.0)	0.70

\*T de Student para muestras relacionadas; Los valores indican media y desviación estándar

TABLA 3

NIVELES SÉRICOS BASALES CONTRA MC

Tabla 3. Comparación de niveles séricos de las diferentes hormonas de estudio, nivel basal y posterior a MC

	Basal	Post-MC	*p
<b>TSH</b>	2.1 (3.2)	1.8 (1.8)	0.75
<b>T4L</b>	1.0 (0.6)	1.0 (0.6)	0.78
<b>T3T</b>	70.8 (35.6)	70.0 (27.9)	0.95
<b>T3R</b>	429.3 (64.2)	423.4 (79.6)	0.56
<b>Tg</b>	13.4 (8.2)	9.9 (5.1)	0.30
<b>T3C</b>	29.6 (6.7)	29.7 (6.9)	0.69

\*T de Student para muestras relacionadas; Los valores indican media y desviación estándar

TABLA 4

USO CONCOMITANTE DE FÁRMACOS

**Tabla 4. Uso concomitante de fármacos según el grupo de estudio**

<b>Fármaco</b>	<b>No MC N=24</b>	<b>MC N=4</b>	<b>*p</b>
Uso de heparina	5 (20.8)	1 (25)	1.0
Anticonvulsivantes	3 (12.5)	1 (25)	0.48
Vasopresores	2 (8.3)	4 (100)	1.0
Opioides	13 (54.2)	2 (50)	1.0
Esteroides	3 (12.5)	3 (75)	0.02
Sedantes	16 (66.7)	1 (25)	0.26
Vasopresina	1 (4.2)	2 (50)	0.04
Otros	1 (4.2)	0	1.0

La tabla indica frecuencias y porcentajes; \*Chi cuadrada

## CAPÍTULO VII

### 7.- DISCUSIÓN

#### 7.1.- Comparación con metodología de estudios previos

Malekpour et al. estudió el efecto de los niveles de hormonas tiroideas con la severidad y la mortalidad de los pacientes con traumatismo craneoencefálico, argumentando en sus conclusiones que la severidad del traumatismo correlacionaba directamente con niveles mas bajos de T3 y T4, mientras que había mayor mortalidad en pacientes con T4 disminuída. Sin embargo es importante señalar que en la metodología del estudio se midió simplemente T3, T4, TSH y TBG, mientras que se desconocían los niveles de T3 reversa.<sup>21</sup> De esta manera en la cohorte estudiada no se hubieran podido distinguir los casos de hipotiroidismo secundario, significando una deficiencia verdadera de hormona tiroidea, del síndrome del eutiroido enfermo, que se caracteriza por mayor actividad de la desyodinasas tipo 3 y es un mecanismo regulador fisiológico en respuesta a la enfermedad. El presente estudio mide la T3 reversa de todos los pacientes incluidos y la reevalúa en aquellos que cumplieron criterios de muerte cerebral.

Por otro lado, el estudio de Masson et al. Incluyó a 20 pacientes con muerte cerebral, a los cuales se midió T3 reversa, además del resto de las hormonas tiroideas.<sup>22</sup> Sin embargo, contrario a nuestra metodología, dicho estudio midió solamente fracciones libres de T3, lo cual hace difícil su interpretación, además de

que los sujetos estudiados tenían distintos diagnósticos que les habían llevado a la muerte cerebral. Cabe señalar que 16 de los pacientes habían presentado traumatismo craneoencefálico y que los resultados del estudio sugerían un síndrome del eutiroido enfermo en la mayoría de los sujetos. Otra de las desventajas que este estudio fue que no clasificaba las alteraciones de las hormonas tiroideas con un diagnóstico específico.

## 7.2 Comparación de resultados con estudios previos

El síndrome del paciente eutiroido enfermo se caracteriza por ser un mecanismo adaptativo del organismo en respuesta a la enfermedad aguda. Se caracteriza por T3 disminuida, T4 y TSH que pueden ser normales o estar también disminuidas, en el contexto de un paciente que no tenga signos o síntomas de enfermedad tiroidea y que esté cursando con una enfermedad aguda.

Usualmente no se requiere la medición de T3 reversa para hacer su diagnóstico, sino que éste se realiza de forma clínica y con los parámetros previamente mencionados, sin embargo, la T3r elevada puede distinguir el síndrome del eutiroido enfermo sobre el paciente con hipotiroidismo secundario, así como la TSH elevada distingue al hipotiroidismo primario de los otros síndromes.

En el presente estudio, el patrón hormonal encontrado es compatible con aquel del paciente eutiroido enfermo, lo cual fue comprobado con una T3 reversa más de 10 veces elevada sobre su corte superior en todos los pacientes estudiados, independientemente del grupo al que pertenecían.

Estos hallazgos son consistentes con el estudio que Malekpour et al.<sup>21</sup> publicaron en el 2011, con la diferencia de que su estudio no reportó los niveles de T3 reversa en su cohorte de pacientes. De igual manera nuestros resultados confirman los publicados en 1990 por Masson et al.<sup>22</sup> en un estudio de pacientes potenciales donadores y en los que se probó una T3 reversa elevada; sin embargo este estudio no se centró en un diagnóstico específico y se trabajo con múltiples causas que llevaron al paciente a la muerte cerebral.

En el presente trabajo se probó la hipótesis nula y se descartó la hipótesis alternativa.

### 7.3 Fortalezas y Limitaciones del Estudio

Una de las ventajas que ofrece el presente estudio es la medición de niveles de T3 reversa en los pacientes con TCE severo, ya que estudios previos medían sólo niveles de T3, T4 y TSH, con resultados sugestivos del síndrome del eutiroido enfermo o síndrome de enfermedad no tiroidea. Al tener al 100% de la muestra con niveles de T3r mas de 10 veces elevada sobre su nivel de corte superior, el estudio también sugiere que en la muerte cerebral ocurre un fenómeno similar al del síndrome de enfermedad no tiroidea.

La principal limitación de nuestro estudio es el pequeño tamaño de muestra en el grupo de pacientes que progresó a muerte cerebral ya que, aún cuando los niveles hormonales resultaran no significativos, el número de pacientes evaluados no permite obtener conclusiones sólidas acerca de este hallazgo.

## **CAPÍTULO VIII**

### **8.- CONCLUSIÓN**

El patrón de alteraciones hormonales tiroideas mas frecuente en los sujetos con traumatismo craneoencefálico severo es el del síndrome del eutiroideo enfermo.

Se encontró un patrón similar en los pacientes con TCE severo que progresaron a muerte cerebral.

## **CAPÍTULO IX**

### **9.- ANEXOS**

#### 9.1 Protocolo de Investigación

Función tiroidea en el paciente críticamente enfermo con traumatismo craneoencefálico y con muerte cerebral.

Montes-Villarreal Juan, Hinojosa-Amaya José Miguel, Cuellar-Monterrubio Eduardo, Portillo-Sánchez Paola, Ibarra-Núñez Gabriel G.

Investigador principal: Juan Montes Villarreal

Date: \_\_\_\_\_ Ver. 2.0

Universidad Autónoma de Nuevo León, Madero y Gonzalitos. Colonia Mitras Centro, Monterrey, Nuevo León, México. Código postal 64460.

Teléfono móvil +52 181 83963749; Oficina +52 81 83487871, +52 81 83485764; Fax: +52 81 83487871.

E-mail: [jmontes00@yahoo.com.mx](mailto:jmontes00@yahoo.com.mx)

## **Introducción**

Se define como muerte cerebral a aquel estado en el que se encuentra ausencia de los reflejos del tallo encefálico, de la función motora y del impulso respiratorio, en un paciente comatoso, normotérmico, no medicado y que tenga una lesión cerebral irreversible, pero sin alteraciones que pudieran contribuir a la misma. Un donador potencial es definido como aquel individuo con una lesión cerebral catastrófica que lleva a muerte cerebral, en el cual los médicos y familiares planean suspender el soporte vital.<sup>1</sup>

Ya que la muerte cerebral progresa a la muerte somática en 10 a 20% de los casos, el tratamiento del potencial donador es crítico, por lo que se han utilizado algoritmos y guías para mantener su estabilidad.<sup>1</sup> Como producto de esta necesidad, se han realizado múltiples estudios para entender los cambios hormonales que ocurren tras la muerte cerebral, algunos en animales<sup>2,3,4</sup>, así como ensayos clínicos no controlados y no aleatorizados<sup>5-20</sup>, con escasos estudios controlados y aleatorizados<sup>11-14</sup>.

Es interesante notar que todos los autores de los estudios no controlados ni aleatorizados concluyeron que la terapia con hormona tiroidea aportaba beneficio a la estabilidad hemodinámica de los potenciales donadores, mientras que todos los autores de los estudios

aleatorizados concluyeron que no existía evidencia de beneficio alguno en este grupo de pacientes.<sup>15</sup>

Aún así, los lineamientos de manejo del paciente potencial donador desde el año 2004 hasta la actualidad recomiendan el uso de terapia de “resucitación hormonal” combinada, conducta que ha sido adoptada en diversos países<sup>1,16,17</sup>. Esto fundamentado en un estudio retrospectivo de cohortes realizado por la United Network for Organ Sharing (UNOS)<sup>18</sup>.

Se han realizado dos revisiones sistemáticas de los estudios relacionados a la terapia de resucitación hormonal, con un metanálisis de los estudios aleatorizados<sup>12,19</sup>. El primero de ellos encontró 37 artículos elegibles para análisis, de los cuales la mayoría eran estudios retrospectivos, heterogeneos y de mala calidad, mientras que sólo 7 eran ensayos clínicos controlados y aleatorizados. En el metanálisis con Forest Plot no se mostró beneficio alguno en el índice cardiaco de los potenciales donadores ni en su estabilidad hemodinámica, comparado con placebo, por lo que el estudio no apoya el uso de hormona tiroidea sola o en combinación con otras hormonas y declara que la evidencia de las recomendaciones de manejo, incluso en el paciente inestable, es de baja calidad<sup>15</sup>. El segundo estudio realizó una revisión sistemática para análisis cualitativo de 20 artículos elegibles, 8 de los cuales se incluyeron en el metanálisis cuantitativo. Se evaluó el uso de desmopresina y hormona tiroidea en contra de placebo, sin embargo en el análisis no se encontró diferencia significativa a favor del uso de las dos hormonas, no encontrando evidencia para respaldar la estrategia de reemplazo hormonal y declarando que la implementación de protocolos agresivos de resucitación hemodinámica y hormonal están débilmente respaldadas<sup>19</sup>.

Un año posterior al último metanálisis, Novitzky y sus colaboradores publicaron un análisis retrospectivo de 63,593 donadores de órganos en 10 años, ya no argumentando el impacto

de la resucitación hormonal en la estabilidad hemodinámica, sino en la cantidad de órganos donados, así como la sobrevida a un mes y al año, tanto del injerto como del receptor. En este estudio se desacreditan los metanálisis previos, argumentando que se debe tomar cualquier intervención que incremente la cantidad número de órganos donados y que el número de su muestra tiene el poder suficiente para mostrar resultados claros, a pesar de los resultados de los estudios prospectivos aleatorizados. En sus resultados refiere un incremento de 12.8% ( $p=0.0001$ ) de órganos donados, con mejor sobrevida de injertos de riñón, corazón y pulmón, pero no de hígado. Concluye en que la terapia con T3/T4 debe ser considerada en todos los donadores potenciales, particularmente combinada con corticosteroides y ADH, y que esto se traduce a un incremento de los órganos procurados. Sin embargo la debilidad de este estudio es que es retrospectivo, no cuenta con un buen diseño de estudio, la muestra del grupo tratado es mayor que en el no tratado (23,022 vs 17,102), tiene datos incompletos de muchos donadores y utiliza como objetivo primario el número de órganos procurados, lo cual no lleva un proceso objetivo y está sujeto a múltiples factores que influyen en los desenlaces<sup>20</sup>. Además, con los datos que presenta, se calcula un número necesario a tratar de X pacientes para incrementar un solo órgano procurado.

A pesar de que existen estudios que evalúan los niveles de hormonas tiroideas en pacientes con muerte cerebral, estos se han hecho en pacientes con muerte cerebral secundaria a múltiples diagnósticos, y ninguno de éstos ha realizado una clasificación sindrómica de los mismos.

El presente estudio pretende estudiar los cambios en los niveles de hormonas tiroideas y de la reserva adrenal en sujetos críticamente enfermos con un diagnóstico uniforme

(traumatismo craneoencefálico severo), así como en aquellos con el mismo diagnóstico que cumplen criterios de muerte cerebral.

### **Hipótesis**

Hipótesis Nula:

El síndrome de deficiencia de hormona tiroidea que predomina en los pacientes críticamente enfermos por traumatismo craneoencefálico severo es el síndrome del eutiroido enfermo.

Hipótesis Alternativa:

El síndrome de deficiencia de hormona tiroidea que predomina en los pacientes críticamente enfermos por traumatismo craneoencefálico severo es distinto del síndrome del eutiroido enfermo.

### **Métodos**

*Diseño del estudio:* Estudio observacional, transversal, comparativo.

*Objetivo primario:*

- Evaluar y clasificar por síndromes a las alteraciones hormonales tiroideas en pacientes críticamente enfermos por traumatismo craneoencefálico severo y por muerte cerebral

*Objetivos secundarios:*

- Determinar incidencia de hipotiroidismo secundario
- Determinar incidencia de síndrome de paciente eutiroideo enfermo
- Determinar incidencia de otras alteraciones tiroideas
  - Hipotiroidismo primario
  - Tiroiditis post traumática
  - Hipertiroidismo
- Describir la incidencia de alteraciones tiroideas en pacientes que progresan a muerte cerebral.

Se ofrecerá participar en nuestro estudio, a aquellos pacientes que cumplan con los criterios propuestos y acudan al servicio de Urgencias, Quirófano y Terapia Intensiva de nuestro hospital. Por las características de nuestro hospital como centro de referencia, esperamos pacientes de toda el área noreste del país.

#### *Población*

##### -Criterios de inclusión

- Mayores de 18 años
- Sin tratamiento previo con hormonas tiroideas
- Diagnóstico de Traumatismo Craneoencefálico Severo
- Escala de Coma de Glasgow menor o igual a 8

-Criterios de exclusión

- \* Uso de Hormonas Tiroideas previo a la toma de las muestras
- \* Uso de corticosteroides previo a la toma de las muestras
- \* Embarazo
- \* Muerte Cerebral al ingreso

-Criterios de eliminación

- \*Registro incompleto
- \*Negativa a dar asentimiento

*Descripción*

Se solicitará una muestra de 3cc de sangre coagulada, durante la siguiente punción para toma de muestras de rutina del paciente, para procesar un perfil tiroideo completo, tiroglobulina y T3r al ingreso a nuestro hospital a los pacientes que cumplan los criterios de inclusión.

Los pacientes serán manejados según los protocolos convencionales de traumatismo craneoencefálico severo y serán seguidos durante toda la hospitalización. Se realizarán pruebas clínicas para determinar muerte cerebral tres veces al día. En caso de cumplir los criterios clínicos, se procederá a realizar la prueba de apnea.

Se diagnosticará Muerte Cerebral si el paciente presenta los siguientes datos compatibles con muerte cerebral:

- Ojos de Muñeca
- Pruebas calóricas
- Ausencia de reflejos del tallo
- Prueba de apnea

En caso de que alguno de los pacientes cumpla criterios clínicos de muerte cerebral, se solicitará una nueva muestra según la metodología anterior y se repetirá por única vez:

- Perfil Tiroideo Completo
- Tiroglobulina
- T3 reversa

En caso de que el paciente haya recibido terapia de reemplazo hormonal tiroidea se excluirán del estudio principal, pero se realizarán las pruebas para ser analizadas en un grupo aparte.

Los datos demográficos y las muestras se rotularán, utilizando un número de folio que será idéntico al número de expediente clínico del paciente.

Las muestras tomadas se centrifugarán, se separará el suero y, de ser necesario, se almacenará en un congelador a -80 grados centígrados en el laboratorio del Servicio de Endocrinología.

Las muestras de perfil tiroideo se procesarán por la técnica de electroquimioluminiscencia en el equipo Cobas 600.

Las muestras para tiroglobulina por la técnica de quimioluminiscencia, utilizando el equipo Immulite 100.

El suero para T3 reversa se almacenará en un vial de plástico con tapa de rosca y se enviará al laboratorio Quest Diagnostics a temperatura ambiente , donde será procesado por la técnica de cromatografía líquida / espectrometría de masas en tandem.

### **Análisis estadístico**

Se llevará a cabo el análisis estadístico por medio del paquete estadístico SPSS versión 17.0. Para la descripción de las variables demográficas, utilizaremos media con desviación estándar y mediana con rango. Para establecer contrastes entre grupos, utilizaremos en el caso de variables continuas, pruebas de normalidad por medio de Kolmogorov Smirnov y posteriormente T de Student o U de Mann Whitney según corresponda. Para las variables categóricas, utilizaremos chi cuadrada. Se utilizará análisis por Kaplan Meier para determinar probabilidad de respuesta al tratamiento.

Calculo de la muestra: Dadas las características del padecimiento a tratar, aspiramos a una muestra obtenida por conveniencia; ésto es, en relación al número de pacientes que acudan a nuestra consulta en el periodo de tiempo especificado.

### **Comité de ética**

El proyecto será sometido para aprobación por el comité de ética de esta institución. Se llevará a cabo explicación detallada y se solicitará el asentimiento informado a cada familiar responsable o legal del participante del estudio.

## CAPÍTULO X

### 10.- BIBLIOGRAFÍA

1. Wood et al. Care of the Potential Organ Donor. N Engl J Med 351;26. 2004
2. Ranasinghe et al. Endocrine changes in brain death and transplantation. B Prac & Research Clinical Endocr & Met 25 (2011) 799–812
3. Wicomb et al. Impairment of renal slice function following brain death, with reversibility of injury by hormonal therapy [Transplantation](#). 1986 Jan;41(1):29-33.
4. Novitzky et al. Improved cardiac function following hormonal therapy in brain dead pigs: relevance to organ donation. [Cryobiology](#). 1987 Feb;24(1):1-10.
5. Novitzky et al. Value of triiodothyronine (T3) therapy to brain-dead potential organ donors. [J Heart Transplant](#). 1986 Nov-Dec;5(6):486-7.
6. Novitzky et al. Hemodynamic and metabolic responses to hormonal therapy in brain-dead potential organ donors. [Transplantation](#). 1987 Jun;43(6):852-4.

7. Taniguchi et al. Effects of hormonal supplements on the maintenance of cardiac function in potential donor patients after cerebral death. *Eur J Cardio-thorac Surg* (1992) 6:96-102.
8. Jeevanandam et al. Use of triiodothyronine replacement therapy to reverse donor myocardial dysfunction: creating a larger donor pool. *Transplant Proc.* 1993 Dec;25(6):3305-6.
9. Jeevanandam et al. Reversal of donor myocardial dysfunction by triiodothyronine replacement therapy. *J Heart Lung Transplant.* 1994 Jul-Aug;13(4):681-7
10. Wheeldon et al. Transforming the "unacceptable" donor: outcomes from the adoption of a standardized donor management technique. *Journal of Heart and Lung Transplantation* 1995; 14(4): 734–742.
11. Randell TT & Hockerstedt KA. Triiodothyronine treatment in brain-dead multiorgan donors—a controlled study. *Transplantation* 1992 Oct; 54(4): 736–738.
12. Jeevanandam V. Triiodothyronine: spectrum of use in heart transplantation. *Thyroid* 1997; 7(1): 139–145.
13. Goarin JP, Cohen S, Riou B et al. The effects of triiodothyronine on hemodynamic status and cardiac function in potential heart donors. *Anesthesia Analgesia* 1996; 83(1): 41–47.

14. Venkateswaran RV, Dronavalli V, Lambert PA et al. The proinflammatory environment in potential heart and lung donors: prevalence and impact of donor management and hormonal therapy. *Transplantation* 2009 Aug 27; 88(4): 582–588.
15. Macdonald et al. A systematic review and meta-analysis of clinical trials of thyroid hormone administration to brain dead potential organ donors. *Crit Care Med* 2012 Vol. 40, No. 5
16. Kotloff et al. Management of the Potential Organ Donor in the ICU: Society of Critical Care Medicine/American College of Chest Physicians/Association of Organ Procurement Organizations Consensus Statement. *Transplantation*. 2015 Sep;99(9):1743
17. Shemie et al. Organ donor management in Canada: recommendations of the forum on Medical Management to Optimize Donor Organ Potential. *CMAJ*. 2006 Mar 14;174(6):S13-32
18. Rosendale JD, Kauffman HM, McBride MA, et al. Hormonal resuscitation associated with more transplanted organs with no sacrifice in survival. *Transplantation* 2004;78(2) suppl 1:17
19. Rech et al. Management of the Brain-Dead Organ Donor: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Transplantation*. 2013 Apr 15;95(7):966-74

20. Novitzky et al. Thyroid Hormone Therapy in the Management of 63,593 Brain-Dead Organ Donors: A Retrospective Analysis. *Transplantation* 2014;98: 1119-27
21. Malekpour B1, Mehrafshan A, Saki F, Malekmohammadi Z, Saki N. Effect of posttraumatic serum thyroid hormone levels on severity and mortality of patients with severe traumatic brain injury. *Acta Med Iran.* 2012;50(2):113-6.
22. Masson F. Thyroid function in brain-dead donors. *Transplant Int.* 1990; 3:226-233.

## CAPÍTULO XI

### 11.- RESUMEN AUTOBIOGRÁFICO

**José Miguel Hinojosa Amaya**

Candidato para el Grado de  
Especialista en Endocrinología

**Tesis: Función tiroidea en el paciente críticamente enfermo con traumatismo craneoencefálico y con muerte cerebral.**

Campo de Estudio: Ciencias de la Salud

#### **Biografía:**

**Datos Personales:** Nacido en Monterrey, Nuevo León, México el día 10 de diciembre de 1984. Hijo de José Miguel Hinojosa Lezama y Leonor Guadalupe Amaya Guerra, actualmente residente de Monterrey, Nuevo León.

**Educación:** Egresado de la Universidad Autónoma de Nuevo León, grado obtenido Médico Cirujano y Partero en 2010 con mención honorífica, décimo quinto lugar en la generación. Posteriormente cursó la residencia de Medicina Interna, recibiendo el grado de Especialista en Medicina Interna en Febrero de 2015.

**Experiencia Profesional:** Residente de Medicina Interna del Hospital Universitario “José Eleuterio González” de la Universidad Autónoma de Nuevo León, desde el año 2011 al 2015. Posteriormente Residente de Endocrinología del Hospital Universitario “José Eleuterio González” de la Universidad Autónoma de Nuevo León, desde Marzo de 2015 hasta Febrero de 2017.