



BENEMÉRITA UNIVERSIDAD AUTÓNOMA DE PUEBLA
VICERRECTORÍA DE INVESTIGACIÓN Y
ESTUDIOS DE POSGRADO
DIRECCIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO
DEL ÁREA DE LA SALUD



INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL
COORDINACIÓN DE UMAE
UNIDAD MÉDICA DE ALTA ESPECIALIDAD
CENTRO MÉDICO NACIONAL
GENERAL DE DIVISIÓN “MANUEL ÁVILA CAMACHO”
HOSPITAL DE ESPECIALIDADES PUEBLA

SERVICIO DE MEDICINA INTERNA

CORRELACIÓN DE LAS HORMONAS TIROIDEAS CON EL APACHE II PARA EL
PRONÓSTICO DE MORTALIDAD EN EL INFARTO AGUDO AL MIOCARDIO

TESIS

Que para obtener el diploma en la especialidad de Medicina Interna presenta:

DR. JUAN ALEJANDRO EVIA CABRAL

DIRECTORES

Dr. Gonzalo Tolosa Dzul

Medico No Familiar /Cardiología

Dr. Ramírez Sosa David

Medico No Familiar /Endocrinología

Dr. Meléndez Mena Daniel Erasmo

Medico No Familiar /Gastroenterología

Número de registro nacional:

Puebla, Pue. 2015

AUTORIZACIÓN DE TESIS

El Doctor Gonzalo Tolosa Dzul, El Dr. Ramírez Sosa David, Y el Dr. Meléndez Mena Daniel, directores de la tesis titulada: **CORRELACIÓN DE LAS HORMONAS TIROIDEAS CON EL APACHE II PARA EL PRONÓSTICO DE MORTALIDAD EN EL INFARTO AGUDO AL MIOCARDIO** del Dr. Juan Alejandro Evia Cabral, hacemos constar que hemos revisado el contenido científico y la estructura metodológica, por lo que autorizamos su impresión.

A T E N T A M E N T E

Puebla, Pue.

Octubre 2014

DIRECTORES DE LA TESIS

Dr. Gonzalo Tolosa Dzul

Medico No Familiar Cardiología

Dr. Ramírez Sosa David

Medico No Familiar Endocrinología

Dr. Meléndez Mena Daniel Erasmo

Medico No Familiar Gastroenterología

La Vida Es aquello que te va sucediendo mientras te empeñas en hacer otros planes.

John Lennon

Tanta Prisa tenemos por hacer, escribir, y dejar oír nuestra voz en el silencio de la eternidad, que olvidamos lo único realmente importante: vivir.

Robert Louis Stevenson

AGRADECIMIENTOS

A Dios, por todos los presentes que me ha dado y las enseñanzas que me ha dejado.

A mis padres por toda la educación que me han dado y la cual no se enseña en la escuela o las instituciones, mi Madre Bertha me ha brindado esa tranquilidad con sus palabras, aun estando desde hace muchos años fuera de casa, a mi padre Juan Ramón el cual me enseñó con su pasión a la medicina para hacer esta profesión, parte de mi vida, a mis hermanos Bertha, Ramón y Luis, de los cuales con sus personalidades me permiten observar la vida desde otros puntos de vista. A mi amor Patricia, la cual sirve de inspiración y con quien me ha tocado vivir muy buenos momentos de esta residencia médica. A mi familia en Villahermosa, Yucatán y Guadalajara, quienes me han acompañado durante esta etapa de mi vida. Mis compañeros que se convirtieron en mis hermanos adoptivos, a mis profesores que me han mostrado lo bueno y hasta en ocasiones lo malo de la medicina que ayudan a formar un mejor criterio, ellos son maestros de la vida y de la medicina.

CORRELACIÓN DE LAS HORMONAS TIROIDEAS CON EL APACHE II PARA EL PRONÓSTICO DE MORTALIDAD EN EL INFARTO AGUDO AL MIOCARDIO

Evia Cabral Juan Alejandro¹, Gonzalo Tolosa Dtuzl², Ramírez Sosa David³, Meléndez Mena Daniel Erasmo⁴

¹ Residente de Medicina Interna, ²Hospital de especialidades Centro Médico Nacional “Gral. Div. Manuel Ávila Camacho”, IMSS-Puebla; Departamento de Cardiología, ¹Hospital de especialidades Centro Médico Nacional “Gral. Div. Manuel Ávila Camacho”, IMSS-Puebla; Departamento de Endocrinología, ¹Hospital de especialidades Centro Médico Nacional “Gral. Div. Manuel Ávila Camacho”, IMSS-Puebla; Departamento de Gastroenterología.

INTRODUCCIÓN: El cuerpo humano presenta cambios en los niveles de hormonales como respuesta fisiológica a los factores que alteren la homeostasia, cambios ya observados en diversas enfermedades, estas alteraciones hormonales se han correlacionado con la gravedad y en algunos casos el pronóstico. La medicina avanza buscando nuevos biomarcadores asociados a la respuesta en el tratamiento, evolución y pronóstico de las patologías.

OBJETIVO: correlacionar los niveles plasmáticos de las hormonas tiroideas y el puntaje del score APACHE II como pronóstico de mortalidad, en los pacientes con infarto agudo al miocardio.

MATERIAL Y MÉTODOS: Se realizó un estudio observacional de correlación, prospectivo, unicéntrico, y donde se incluyeron pacientes con infarto agudo al miocardio de menos de 24 hrs de evolución desde el inicio de sintomatología, se calculó su score APACHE II a su ingreso y se procedió a realizar cuantificación de niveles hormonales tiroideas lo más pronto de hospitalizado. El estudio comprendió el periodo del 1 de diciembre del 2013 al 01 de febrero del 2014. Se realizó el análisis estadístico con el software Statical Product and service versión 20.0 empleando la correlación de Spearman para variables aleatorias y continuas realizo

RESULTADOS: se estudiaron un total de 8 pacientes, de los cuales 7 de ellos presento niveles bajos de T3Total (87.5%) con un promedio de 59.16ng/dL (Valores Normales: 84.0 -172.0 ng/dL) y el 100% con niveles normales de TSH, el coeficiente de correlación entre hormonas tiroideas y el Score APACHE II calculado a su ingreso a terapia intensiva, sin resultados significativos con para nivel de confianza de 95% (0.05), con el valor más próximo a correinarse fue con los niveles de TSH con un nivel de confianza del 92% (0.084)

Índice

1. ANTECEDENTES	
1.1 Generales	8
1.2 Específicos.....	39
2. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA	42
3. JUSTIFICACIÓN.....	42
4. PREGUNTA CIENTÍFICA	42
5. HIPÓTESIS.	43
6. OBJETIVOS	43
6.1 General.....	43
6.2 Específicos.....	43
7. MATERIAL Y MÉTODOS.....	44
7.1 Diseño del estudio	44
7.2 Ubicación espaciotemporal	44
7.3 Universo del trabajo.....	44
7.3.1 Población fuente.....	44
7.3.2 Población elegible.....	40
7.4 Criterios de selección	44
7.4.1 Criterios de inclusión.....	44
7.4.2 Criterios de exclusión.....	44
7.4.3 Criterios de eliminación.....	44
7.5 Estrategias de muestreo	44
7.5.1 Tipo de muestreo.....	44
7.5.2 Tamaño de la muestra.....	44

7.6 Variables de población y escala de medición	45
7.7 Variables del estudio y escala de medición	45
7.8 Definición de variables.....	47
7.9 Métodos de recolección de datos:	51
7.10 Técnica y procedimiento:.....	51
7.11 Análisis de datos:	51
8. LOGISTICA:	52
8.1 Recursos Humanos.....	52
8.2 Recursos Materiales.....	52
8.3 Recursos Financieros	52
8.4 Consideraciones éticas.....	52
9. CRONOGRAMA DE ACTIVIDADES	53
10.FLUJOGRAMA	54
11. RESULTADOS.....	56
12. DISCUSIÓN.....	67
13. CONCLUSIÓN.....	70
14.-REFERENCIAS	71
12. ANEXOS:.....	72
13. CARTA DE CONSENTIMIENTO INFORMADO.....	73

Antecedentes Generales

Hormonas Tiroideas

La respuesta neuroendocrina al trauma y a la enfermedad aguda (estrés) es una cascada de fenómenos bien conocidos, como los observados en el eje hipófisis-adrenal con incremento rápido del cortisol sérico (1). La prolongación de esta elevación es relacionada con la severidad de la enfermedad y la supervivencia (1).

A nivel del eje hipotálamo – hipófisis – tiroides ocurre igualmente cambios y se encuentra asociado a cambios en los niveles séricos de T3 por lo que se ha hecho referencia al termino del síndrome de T3 baja (1,2).

Las hormonas tiroideas juegan un rol importantes en la homeostasis energética en la vida, la señal para llevar a cabo su producción, secreción de las hormonas tiroideas (T3 y T4) depende de la hormona estimulante de tiroides (TSH) en la hipófisis y por hormona liberadora de tirotropina (TRH) a nivel del hipotálamo (2).

La principal hormona tiroidea producida en la tiroides es la protohormona inactiva de tetrayodotironina (T4), la cual es convertida a triyodotironina (T3), la forma activa de las hormonas tiroideas, su conversión se realiza mediante la eliminación del anillo fenólico externo por las enzimas conocidas como Desyodinasas de yodotironina (perteneciente a la familia de selenoenzimas) tienen una zona específica de acción, y además de convertir a la T4 a T3 también puede convertir la T4 a Triyodotironina reversa (rT3) y estas a diyodotironina (T2). Existen 3 variedades de estas enzimas, siendo las principales la desyodinasas 1 (D1) y desyodinasas 2 (D2) (2-5).

Durante la enfermedad el metabolismo de las hormonas tiroideas cambia, el cual es conocido como síndrome enfermedad no tiroidea. Lo característico de este síndrome es el decremento sérico de las hormonas tiroideas sin incremento en la TSH y TRH, indicando la ausencia de la retroalimentación negativa (2-5).

Estos cambios quizá representen una adaptación del cuerpo para contrarrestar el excesivo catabolismo observado en las enfermedades, considerado además como parte de la respuesta

aguda, sin embargo durante enfermedades críticas en terapia intensiva estas características podrían ser una mala adaptación (3).

Los nuevos estudios han determinado que las alteraciones en los niveles hormonales tiroideos se acompañan de cambios significativos en la expresión de la desyodinasas en los diversos tejidos y órganos de pacientes y animales en experimentación (3-5).

A nivel del Hipotálamo aumenta la expresión de D2 con decremento de D3 con resultado neto de incremento local de T3 que previene la activación de las neuronas en hipotálamo que expresan TRH del hipotálamo y la posterior supresión persistente del eje hipotalámico-hipófisis-tiroideo (4).

A nivel Hepático en todos los modelos SEE el decremento de la desyodinasa 1(D1), así como las variaciones en Desyodinasa 3 (D3) varía de acuerdo igualmente al tipo de patología (4, 5).

En músculo la D2 disminuye con incremento de D3 en pacientes sépticos y en modelos animales con ratones infectados con *S. Pneumoniae*. Se ha observado en contraste la expresión de D2 aumenta en el post mortem en las biopsias de músculo en pacientes con enfermedad crítica crónica, además del decremento de D3. En los ratones con inflamación crónica local D2 y D3 incrementan simultáneamente (6,7).

En resumen cambios a nivel de hipotálamo, hígado y músculo de la expresión de la desyodinasas son dependientes del tipo y severidad de la enfermedad y posiblemente de acuerdo a la especie estudiada (7).

El síndrome del eutiroideo enfermo, síndrome de la enfermedad no tiroidea o síndrome de T3 baja, es caracterizado por bajos niveles séricos de las hormonas tiroideas sin la esperada respuesta de su hormona estimulante (7). El cual ocurre en la mayoría de las enfermedades crónicas o agudas (7-9). Se documenta este síndrome en cuadros como: sepsis, quemaduras, cirugías mayores, infarto al miocardio, trasplante de medula ósea, cirugía cardiopulmonar, y trauma físico (9).

Pacientes con enfermedad crónica, aguda los niveles séricos de hormona tiroidea T3 baja son considerados clínicamente como eutiroideos, como consecuencia el termino eutiroideo enfermo fue empleado ampliamente en el pasado. Actualmente es más adecuado emplear el

término síndrome de la enfermedad no tiroidea, para describir los cambios en las concentraciones de las hormonas asociadas a alguna enfermedad crónica o aguda, que no es causado por alguna anomalía en la función tiroidea intrínseca (10). En nuestra lengua castellana aún se emplea bajo el término de Síndrome del Eutiroideo Enfermo (SEE).

Ha sido muy debatido los cambios a nivel del eje hipotálamo hipófisis tiroides (HHT), se debe a una enfermedad propiamente o a una adaptación al estrés, así como determinar si requiere sustitución hormonal o si el decremento del metabolismo en la enfermedad representa un beneficio al paciente respectivamente (10).

Se conocen múltiples mecanismos responsables en los cambios hormonales observados en SEE, los que afectan el eje endocrino, en la unión a proteínas, el ingreso de la hormona tiroidea a los tejidos, alteraciones en el metabolismo de la hormona con diversas desyodinasas, y cambios en el receptor de la hormona (10).

Cambios típicos en las pruebas de función tiroidea en la enfermedad

La enfermedad tiroidea leve es muy común y se presenta con síntomas no específicos, particularmente en cuadro de reciente inicio, estos pacientes pueden ser identificados con el uso de pruebas de función tiroidea, con medición de Tirotropina (TSH) Tiroxina (T4) y T3. Sin embargo puede llegar a ser problemático cuando los test se realizan en pacientes con una enfermedad coexistente (orgánica o psiquiátrica) ya que la propia enfermedad puede llevar a cambios en los resultados de las pruebas de función tiroidea y mimetizar un desorden tiroideo (10-12).

El decremento de T3 es el más común hallazgo en pacientes “eutiroideos” enfermos, el cual ocurre en el más leves formas de SEE, pacientes con enfermedades de moderadas a severas quizá muestren alteraciones en TSH y T4. A nivel sérico TSH es clínicamente considerado como el más sensible y específico para evaluar la función tiroidea, en hospitales de urgencias cerca de un 3% pueden presentar concentraciones menores de 0.1mU/l y cerca del 75% de estos pacientes este descenso puede ser atribuido a SEE, al uso de esteroides o dopamina que causa supresión de TSH. (8), durante la recuperación de una enfermedad la TSH puede incrementar transitoriamente sobre los rangos de referencia, similarmente niveles altos normales o bajos de T4 pueden ocurrir en pacientes enfermos. En la unidad de cuidados

intensivos la **prevalencia** de pruebas de función tiroidea anormales es extremadamente elevado, con más del 70% de los pacientes presentan T3 total bajo y cerca del 50% tienen T4 bajo (10).

La anomalía en la función tiroidea no se limita a enfermedades orgánicas, ya que se pueden manifestar en los pacientes admitidos a unidad de psiquiatría, en estos pacientes la elevación de T4 es más frecuente encontrado, junto a TSH normal o elevada, sugiriendo una activación central del eje Hipotálamo-hipófisis-tiroides. Las pruebas tiroideas normalizan a las 2 semanas de la admisión, la supresión de TSH asociado usualmente a T4 libre normal también se ha descrito igualmente en esta clase de pacientes (10,11).

Para las mediciones séricas de T3 y T4 libres su análisis es un poco más complicado por el hecho de que los cambios en la concentración libre de la hormona en la enfermedad varían de acuerdo a método analítico empleado (10-12).

Los cambios en el eje hipotálamo-hipófisis en la enfermedad orgánica

En la enfermedad así como en el hipotiroidismo central, la TSH sérica es a menudo normal, pero puede ser suprimida a pesar del hecho de que los niveles de T3 sean bajos. Ambas patologías dan como resultado una disminución similar en los picos nocturnos habituales así como de la amplitud de la TSH. A pesar de ello se puede producir TSH con acción biológica alterada (10-12).

Fisiología de las hormonas Tiroideas

La tiroides produce T4 en mayor cantidad que la hormona biológicamente activa T3, aunque se liberan ambas en una proporción de 17:1 los niveles circulantes de cada hormona dependen también de la conversión extra tiroidea (tejidos), la transformación de T4 a T3 que en condiciones normales produce en más del 80% la T3 (10).

La activación e inactivación de las hormonas tiroideas se llevan a cabo por un grupo de 3 iodotironina desiodasas, cada una de las cuales es una selenoproteína codificada por genes separados. Las desiodasas D1, D2 y D3 tienen distinta distribución en los tejidos, substratos, afinidades y roles físicos (10).

Todas las desyodinasas son proteínas integradas a la membrana y aunque su localización celular varía todos sus dominios catalíticos se encuentran con el citosol celular. D1 y D2 activan T4 removiendo un átomo de yodo del anillo externo (5´deionización) formando T3, por otro lado D3 inactiva ambas hormonas T3 y T4 remueve un átomo de yodo del anillo interno (deiodinasion) generando T2 y rT3 respectivamente la reacción se puede catalizar por D1. Las isoenzimas D1 y D3 son localizadas en la membrana plasmática (10-13).

En el humano se ha observado que la D2 no contribuye en el síndrome de T3 bajo ya sea una enfermedad prolongada o aguda, a pesar que se duplica o triplica la expresión de D2 en el musculo (10). Se ha observado en modelos animales de laboratorio respuestas paroxísticas en la respuesta de la expresión de D2 en el musculo ya que en la inflamación con turpentine incrementa pero en la infección con estreptococo pneumoniae conduce a una disminución (10). Se ha correlacionado a la existencia de diferentes vías de señalización de la cascada de la inflamación, en una la activación se lleva a cabo por aAMP (turpentine) y la otra vía por disminución del aporte calórico y de la liberación de IL-1B (10-13).

- Un decremento en T3 quizá también se deba a un catabolismo por la D3, ya que la expresión de D3 ocurre a nivel hepático y musculo esquelético los cuales no tienen usualmente deiodinasas en la vida adulta, la presencia de D3 se ha correlacionado con el aumento de rT3 e inversamente proporcional a T3, por lo que se ha planteado la posibilidad que su expresión se correlacione con los niveles bajos en SEE en humanos.
- La importancia de los canales de potasio para el mantenimiento de una adecuada producción de hormonas tiroideas ha sido recientemente descrito, sin embargo no existe datos de que la enfermedad influya sobre estos canales.
- Se cuestiona las observaciones del rol de la D1 y D2 en la patogénesis los niveles bajos de T3 observado en SEE o al menos durante las fases agudas.

Los niveles bajos del selenio en plasma son frecuentemente bajos en los pacientes enfermos especialmente los que tienen patologías severas o sepsis, esto ha sido sugerido ya que la expresión de las seloenzimas D1, D2 y D3 pueden ser limitadas por el bajo aporte de selenio en estos pacientes, representando un mecanismo fisiopatológico del T3 bajo en NITS, existe poca evidencia de este punto de vista ya que solo se ha

correlacionado que la disminución del selenio se debe a un descenso de selenoproteínas en plasma como consecuencia de una respuesta aguda (10,11).

Proteínas transportadoras de hormonas tiroideas

Las hormonas tiroideas se unen, de forma reversible, a la globulina transportadora de tiroxina (TBG), la transtiretina (anteriormente conocido como pre-albúmina transportadora de tiroxina) y la albúmina. Transtiretina es la principal proteína T4/T3-fijadora en el plasma de los roedores, mientras que en los seres humanos la TBG transporta la mayor parte de la hormona tiroidea en la sangre. Transtiretina y TBG son proteínas de fase aguda y su concentración puede caer marcadamente en una amplia gama de enfermedades (10,13).

En circunstancias normales <0.05% de las hormonas circulantes son libres en plasma, y es únicamente esta pequeña proporción de hormonas es la que está disponible para entrar a la célula e interactuar con su núcleo para conferirle acción biológica. Por lo que la concentración de T3 y T4 dependen de las concentraciones de estas proteínas transportadoras, mientras que las hormonas libres debiera ser en gran medida independientes de las concentraciones de proteínas transportadoras (10).

En el SEE severo las concentraciones proteína transportadora de hormona disminuyen en la fase de respuesta aguda, ya que existe rápida descomposición y movimiento en el plasma, se ha observado disminución del 60% de TBG a las 12 horas posterior a un cirugía (10,13).

En algunos pero no todos los pacientes con enfermedades crónicas una forma de TBG es sintetizada por el hígado y esta proteína al parecer tiene afinidad por la hormona tiroidea aproximadamente a una décima parte de la TGB normal, se conoce como TGB lenta, por sus propiedades de movimiento electroforético. Esto trae secundariamente disminución de los niveles de hormonas tiroideas por unión a esta proteína (10).

Se ha documentado en ratones con sometimiento a ayuno, e inflamación producen una disminución de la transtiretina, la cual también se une a la hormona tiroidea (10,11).

Otra asociación documentada es que la presencia de ácidos grasos no esterificados se acumula en el plasma inhibiendo la unión de T4 y T3 a las proteínas (10).

Drogas como FUROSEMIDE, FENOFLENAC, CARBAMAZEPINA Y SALICILATOS compiten con las proteínas las cuales se unen a las hormonas tiroideas, aun cuando se encuentran dosis terapéuticas, esto permite una disminución en T3 y T4 total (10).

Medicamentos que Alteran la Función Tiroidea (10, 4)

Causan Hipotiroidismo

Inhibición de las hormonas tiroideas y/o liberación: Tionamidas, litio, perclorato, aminoglutetimida, talidomida, iodo, o medicamentos que contengan iodo como: amiodarona, agentes radiográficos, expectorantes, tabletas de algas, yoduro de potasio, povidona y antisépticos tópicos.

Decremento en la absorción de T4: colestiramina, colestipol, colesevelam, hidróxido de aluminio, carbonato de calcio, sulcrafato, sulfato de hierro, raloxifeno, omeprazol, lanzoprazol, sevelamer, carbonato de lantano, cromo.

Inmuno desregulación: interferón alfa, interleucina 2

Supresión de TSH: Dopamina

Posibilidad de tiroiditis destructiva: Sunitinib

Incremento de desyodinación: sorafenib

Incremento de aclaramiento de T4 y supresión de TSH: bexaroteno.

Causan Hipertiroidismo

Estimulación de la síntesis de la hormona tiroidea y/o liberación: iodo, Amiodarona

Inmuno desregulación: interferón alfa, interleucina 2, *Denileukin* diftitox, Ipilimumab, Alemtuzumab.

Causas alteraciones en las pruebas función tiroidea sin disfunción de la tiroides

Globulina fijadora de tiroxina bajas en suero: andrógenos, danazol, glucocorticoides, ácido nicotinámico, I asparaginasa.

Globulina fijadora de tiroxina alta en suero: estrógenos, tamoxifeno, reloxifeno, metadona, 5-fluoracilo, clofibrato, heroína, mitotano.

Decremento de fijación de T4 a globulina fijadora de tiroxina: salicilatos, furosemida, heparina y ciertos AINES

Incremento del aclaramiento de T4: fenitoina, carbamacepina, rifampicina, fenobarbital.

Supresión de la secreción de TSH: dobutamina, glucocorticoides y ocreotida.

Bloqueo de conversión de T4 a T3: amiodarona, glucocorticoides, agentes de contrastes orales, propiltiouracilo, propranolol, nadolol.

La captación de hormona tiroidea por el tejido en el SEE; el papel de los transportadores de la hormona tiroidea.

Aunque los cambios en las concentraciones circulantes de las hormonas tiroideas son comúnmente discutidos en referencia al SEE, el estado tiroideo en los tejidos se rige por la presencia intracelular de T3, ya que es la que principalmente interactúa con los THR en el núcleo (10,13).

La presencia intracelular de T3 y T4 es dependiente no sólo de la variación local en la actividad de D1, D2 y D3, sino también en la capacidad de la célula para el transporte de la hormona tiroidea (10).

Claramente, si la captación celular de hormona tiroidea se ve afectada, a continuación, deiodación intracelular de T4 no puede tener lugar, dando lugar a la producción periférica disminuida de T3 y también hipotiroidismo potencialmente local (10,13).

La captación celular de las hormonas tiroideas no es simplemente el resultado de la difusión pasiva a través de la bicapa lipídica, implica procesos de transporte dependientes de ATP. Los transportadores de hormonas de Tiroides son necesarias para la entrada y salida de

hormona tiroidea de la célula, y estos transportadores tienen diferentes distribuciones en los tejidos y las afinidades de ligandos (10).

Proteínas de transporte de Tiroides incluyen al: cotransportador de Na-taurocolato polipéptido, translocasa de ácido graso. Proteínas relacionadas con resistencia a múltiples fármacos, transportadores de aminoácidos, y miembros del polipéptido transportador de aniones orgánicos (OATP) y (MCT) familias transportador monocarboxilasa. La mayoría de los transportadores de la hormona tiroidea muestran una baja especificidad y una aparente baja afinidad para la hormona de la tiroides (10,13).

Hasta el momento sólo se han identificado tres transportadores clave los cuales tienen una alta afinidad y una alta especificidad para la hormona tiroidea: OATP1C1 se localiza y transporta T4 y rT3 en los capilares del cerebro. MCT8, localizado en el cerebro, hipotálamo, glándula pituitaria, hígado, corazón, la placenta, músculo esquelético y riñón (10,13).

MCT 10, que se encuentra en los intestinos, hígado, riñón, músculo esquelético y en la placenta tanto para el transporte de T4 y T3.

La importancia fisiológica de los transportadores de la hormona tiroidea se ejemplifica por mutaciones en el gen MCT8. Las mutaciones en este transportador se han asociado con una forma de retraso mental ligado X en 20 familias diferentes. Además de los efectos psicomotores, estos pacientes presentan niveles de hormonas tiroideas en suero anormales, con elevaciones importantes de T3, disminución de T4 y TSH normal (10,13).

En la supresión MCT8 del ratón, estas mismas anomalías en las hormonas tiroideas son encontrados, pero sin evidencia de deterioro neurológico. Es importante destacar que, el impacto de la delección MCT8 es específico de tejido. No se encontró afección en la entrada de T3 ni de la T4 en el hígado, no es de extrañar quizá, por la gran expresión de múltiples transportadores de la hormona tiroidea que se expresan aquí (10)

La captación hepática de hormona tiroidea no se ve perjudicada, los niveles séricos altos de T3 se traducen en altos niveles de T3 intracelulares, como se ha demostrado por un aumento

de la expresión de D1 hepáticas. De hecho, se cree que estos hígados pueden estar en un estado de hipertiroidismo (10,13).

Aunque no es crucial para transporte de la hormona tiroidea en el hígado, parece que MCT8 tiene un papel fundamental para el transporte de T3 en el cerebro, ya que en el modelo de supresión, la captación de T3 en el cerebro era casi ausente. T4 no se vio afectada, ya que se ha atribuido a la presencia de otros transportadores tales como TH OATP1C1 en la barrera hemato-encefálica que exhibe una especificidad hacia T4 (10).

Se ha sugerido que la alteración en la captación de T3 en el cerebro puede ser el evento primario en la generación de los altos niveles de T3, ya que reduce la inactivación significativa por D3 localizada a nivel cerebral (10).

En el SEE, el transporte de la hormona tiroidea en los tejidos es disminuido pero esto no parece ser debido a una regulación a la baja de la expresión de transportadores de la hormona tiroidea, de hecho la expresión de estos transportadores parece aumentar en la enfermedad tanto crónica como aguda (10,11).

Se encontró que un aumento en MCT8 pero no de la expresión de MCT10 la cual se produce en el hígado y músculo esquelético de los pacientes ingresados a una unidad de cuidados intensivos con enfermedad crítica prolongada. La expresión del gen MCT8 demostró una fuerte correlación inversa con la circulación y el T3 T4. (10)

El uso de un modelo de conejo de enfermedad crítica prolongada (lesiones por quemadura), se observó un aumento en MCT8 hepática, una inducción de MCT10 en el músculo esquelético y un aumento en MCT10 y OATP1C1 en el hipotálamo. En este modelo animal, el tratamiento con T3 y T4 produjo una subsiguiente regulación a la baja de la expresión de MCT8 en el hígado y en MCT10 muscular, de nuevo la expresión del transportador se correlacionada inversamente con las concentraciones circulantes de la hormona tiroidea. Estas observaciones sugieren que los cambios en la expresión de los transportistas de hormonas de la tiroides son una consecuencia y no una causa de los cambios en la concentración de la hormona tiroidea plasmática encontrado en el SEE (10-13).

En contraste con las observaciones la expresión de MCT8 se mantuvo sin cambios en el músculo esquelético de pacientes con shock séptico, pero declinó en el tejido adiposo subcutáneo(10,13).

La evidencia actual sugiere así que la regulación a la baja de transportadores de hormona tiroidea no se produce en el SEE, y otros mecanismos deben ser responsables de la alteración la captación de la hormona tiroidea que se manifiesta en la enfermedad (10,11).

Tales mecanismos pueden incluir el agotamiento de ATP hepática o la presencia en plasma de sustancias que deterioran la captación hepática de hormona tiroidea. NEFA y numerosas sustancias que se acumulan en el plasma de pacientes con insuficiencia renal o hepática disfunción inhibe el transporte celular de T4 en cultivo hepatocitos (12,13).

Expresión de Receptores de la hormona tiroidea (THR's) en la enfermedad

La acción de la hormona tiroidea es dependiente en gran medida de unión a THR's, que son factores de transcripción regulados por ligando que se unen a los Elementos de Respuesta a Hormonas Tiroideas (TRE) en genes diana (13).

THR residen tanto en el núcleo como en el citoplasma de la célula, encerrados dentro de estos receptores entre los dos compartimientos. (13)

THR en el núcleo forma heterodímeros con receptores de retinoides X (RXR) que son otro miembro de la superfamilia de receptores nucleares. Estos dímeros THR / RXR se unen secuencias de 3 para formar un complejo en el ADN diana, lo que permite un reclutamiento de coactivadores transcripcionales y expresores de superficie. Los THR están codificadas por dos genes, thrA, thrB y que dan lugar a varias de las principales isoformas THR, THRA1 (THRa2 no se une TH), THRb1 y THRb2, que obliga a T3 con afinidad similar y que tiene similar actividad transcripcional. Esta actividad transcripcional es modulada por co expresores y coactivadores (13)

En la ausencia de T3, THR unirse a tres y reprimir la transcripción basal de forma positiva genes diana regulados a través de la asociación con una variedad de corepressors, que

incluyen el receptor nuclear coreceptor (NCoR1), y el silenciamiento mediador de receptor de ácido retinoico y THR (13).

Coactivadores incluyen coactivador receptor esteroideo (SRC-1). Complejo que es uno de los principales complejos involucrados en la transcripción dependiente de ligando a la activación de los receptores de hormonas nucleares. Un número de estudios han examinado los cambios en la expresión de THR's en los modelos en el SEE, con algo resultados contradictorios. Los primeros trabajos en pacientes con insuficiencia hepática o insuficiencia renal crónica mostraron un aumento thrA y thrB mRNA expresión en células mononucleares periféricas y el hígado tejido examinado de biopsia. Más recientemente, se han publicado datos en modelos de enfermedad aguda, que han incluido los ratones tratados con LPS o citoquinas y pacientes con shock séptico y en cada modelo, la expresión THR se ve disminuida. (10)

En el modelo del ratón tratado con LPS, una rápida y marcada disminución en thrA y thrB se produce acompañado por una disminución en la expresión de las isoformas de RXR. SRC-1 y otras coactivadores en el corazón. De acuerdo con estos estudios, pero en contraste con los resultados se informaron de una disminución rápida de la hígado Thrb1 mRNA después de la administración de LPS. En el modelo de conejo donde se prolonga lesión (7 días) con lesiones por quemadura, THR's se mantuvieron sin cambios. Por lo tanto, en general, parece que en enfermedad crónica la expresión THR se incrementa, mientras que en aguda enfermedad la expresión THR es disminuida su regulación (10).

En los seres humanos con shock séptico, una disminución de la expresión de THRb1 fue visto después de 5 días, pero sin cambios asociados en THRA1, mientras que los descensos se observaron en ambos receptores en tejido adiposo subcutáneo. No se encontraron diferencias en NCoR1 o SRC-1, ya cualquiera de los tejidos. El RXR mostró ambas isoforma y cambios en tejidos específicos de la expresión de estos pacientes. Por ejemplo, en el músculo liso, RXRa ARNm aumentó, RXRB ARNm se mantuvo sin cambios y RXRG disminuyo (8).

THRb1 es considerado como el principal regulador de la expresión de D1 en el hígado. Con el aumento de los niveles de T3 y actuando a través de THRb1, se induce D1 hepáticas.

En ausencia de Trb1, D1 expresión del ARNm de hígado se redujo, aunque THRA1 en parte puede asumir el papel de Trb1 para inducir D1 de T3. Como tal, los cambios en la expresión de que se esperarían es que THRB tiene efectos profundos en la expresión de D1 en el hígado y quizás también la circulación en las concentraciones de T3 (13).

Estas observaciones han conducido a la conclusión de que la disminución en D1 hígado ARNm y actividad observada en la enfermedad no está mediada a través de THRB1. La implicación de los cambios en coactivador y coexpresor en el SEE también debe ser considerado. Es ejemplificado por los efectos de la IL-1 y IL-6, el cual daña la capacidad de T3 para inducir la expresión D1 en cultivos de hepatocitos de rata. Este efecto podría ser parcialmente superado por la cotransfección del coactivador SRC-1. Del mismo modo, en un modelo de ratón, la disminución en D1 y hepáticas T3 de plasma causado por LPS podría prevenirse por forzada expresión de SRC-1. Estas observaciones son consistentes con la idea de que las citoquinas inducen la competencia para limitar la cantidad de coactivadores, lo cual puede ser uno de los mecanismos detrás de la expresión hepática disminuida D1 visto en el SEE (10,13).

Reemplazo de hormona tiroidea en SEE?

La controversia rodea la necesidad de la terapia de reemplazo de hormona tiroidea en el SEE. Han sido muy pocos estudios clínicos diseñados para abordar si el reemplazo produce ventajas, y si es así cual que la preparación (T3 o T4) se debe utilizar (13,14)

En ocasiones se argumenta, los cambios hormonales representan una adaptación fisiológica, los intentos de restaurar los niveles de hormona tiroidea podría incluso tener efectos adversos en la evolución del paciente (13).

En un estudio de pacientes en cuidados intensivos, aleatorizado asignados tratamiento con T4 o un placebo durante 2 semanas determino no se observar alguna mejoría en la supervivencia. El uso de T3 como tratamiento principal de los pacientes con quemaduras ha mostrado de manera similar ausencia de mejoría en los resultados (13,14).

El más nuevo enfoque para el reemplazo hormonal en pacientes críticamente enfermos se ha realizado empleado una infusión continua de TRH junto con un GH secretagogo y restaurado

con éxito tanto la hormona tiroidea y la concentración de TSH, encontrando mejorías en los parámetros catabólicos (13-14).

Dado que las hormonas tiroideas tienen efectos significativos sobre la función cardíaca, por lo que se ha procedido a estudiar el reemplazo de la hormona tiroidea en pacientes con cardiopatía en alteraciones como cirugía cardíaca, insuficiencia cardíaca y el trasplante cardíaco. Sugiriendo que la T3 quizá pueda producir una estabilización o mejoría de la función cardíaca en donadores antes del trasplante cardíaco (14).

El consenso durante diversas conferencias en EE.UU. y Canadá ha recomendado que la T3 se incluya en el grupo de hormonas que se dirija a la reanimación cardíaca, cuando la fracción de eyección es menor del 45%. Los estudios a corto plazo donde se ha empleado tratamiento con T4 y T3 en pacientes con insuficiencia cardíaca muestran también resultados prometedores, siendo uno de los beneficios observados, el aumento del gasto cardíaco. Hasta ahora ningún estudio ha examinado el uso a largo plazo en estos pacientes (14).

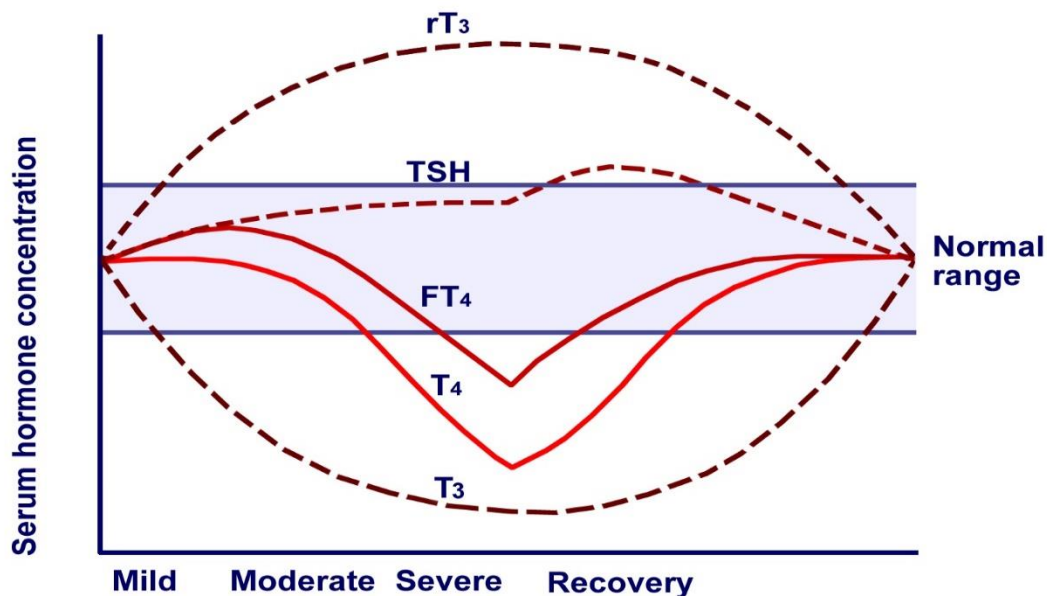
A pesar de algunos resultados prometedores en trabajos en modelos animales y humanos, todavía no hay evidencia suficiente para el uso del reemplazo hormonal en los pacientes con SEE, sin embargo una única excepción podrían ser los pacientes con insuficiencia cardíaca (14).

Los cambios en las pruebas de la función tiroidea durante la recuperación de la enfermedad

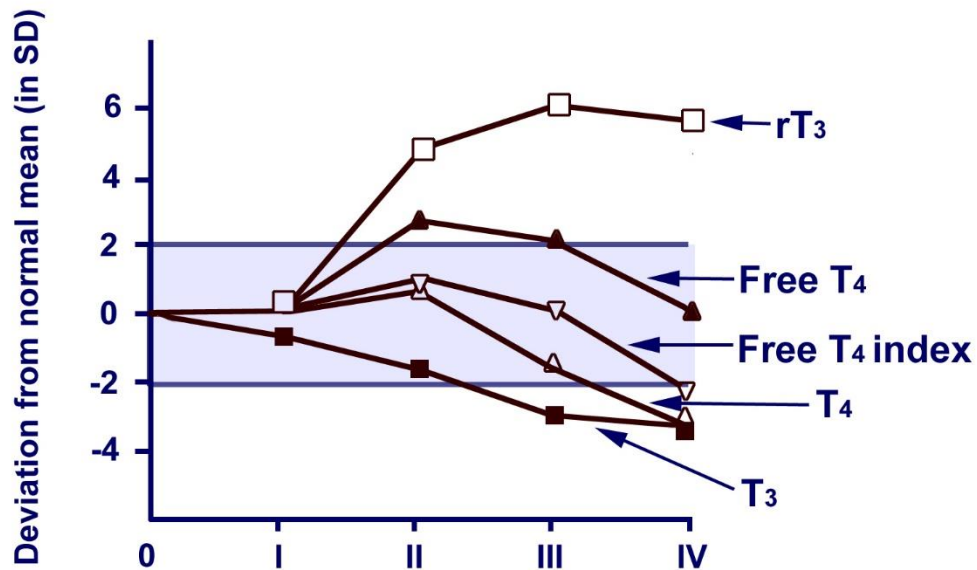
Cuando un paciente se recupera de la enfermedad, las alteraciones en el suero TSH y concentraciones de la hormona tiroidea eventualmente se corrigen. En algunos pacientes, sin embargo, las concentraciones de TSH pueden subir transitoriamente por encima del rango de referencia en esta fase de recuperación. En pacientes hospitalizados, es probable que se deba una TSH elevada a la recuperación de SEE, siendo esencial que los médicos identifiquen y entiendan este trastorno con el fin de evitar diagnósticos erróneos que podrían conducir a la terapia de reemplazo de T4 permanente inapropiado (14,15).

Los estudios prospectivos en pacientes en estado crítico con quemaduras, sepsis y la insuficiencia renal aguda mostró que el aumento de la TSH durante recuperación precede consistentemente el aumento de T3 y T4, lo que sugiere que este aumento de TSH es esencial en algunos pacientes al volver la homeostasis de la hormona tiroidea a la normalidad durante la fase de recuperación (14,15).

Los cambios en las pruebas de la función tiroidea se pueden representar esquemáticamente en la siguiente imagen, de acuerdo a la gravedad de la enfermedad y posterior a su resolución durante el momento de recuperación y normalización de las alteraciones (15).



La TSH se ve afectada en grados variables, pero, en la inmensa mayoría de los pacientes, la TSH está por encima de $0,05 \mu \text{UI} / \text{ml}$. En la enfermedad grave, crítica, la mayoría de los pacientes han reducido los niveles de T4. En pacientes hospitalizados por NTI, alrededor del 10% tienen valores anormalmente bajos de TSH; la incidencia más alta se produce en el grupo más gravemente enfermos. En los pacientes más enfermos que manifiestan baja T4, TSH se eleva a niveles de hipotiroidismo en la fase de recuperación, volviendo a los niveles de referencia alcance con recuperación completa, como se muestra en la siguiente imagen (15).



Number of patients	249	120	95	40
Mortality	0.8%	8%	22%	30%
Hospital days	12	15	19	29

Severity of illness mild → moderate → severe



Las hormonas se deben medir ante la sospecha de disfunción tiroidea en pacientes con enfermedad crítica, siendo inadecuado únicamente la medición de TSH, requiriendo una valoración del panel hormonal tiroideo completo: con T4, T4libre, T3, T3 libre, TSH (15-18).

La mortalidad de los pacientes en estado crítico ingresados a la terapia intensiva sigue siendo elevada a pesar de los avances en la atención médica. Gracias al desarrollado de la intervención endocrina, basado en terapia con insulina para controlar la hiperglucemia al estrés, logró reducir la mortalidad y ha devuelto la esperanza a mejorar sustancialmente los resultados (16,17).

Un reto crucial, es la identificación de pacientes de alto riesgo a través de un marcador. Al respecto, la lista de potenciales marcadores biológicos han aumentado en fechas actuales, como son los marcadores hormonales (cortisol, hormonas tiroideas), marcadores metabólicos (glucosa , lípidos), marcadores inmunológicos (citoquinas, proteína C reactiva, precursores de calcitonina y procalcitonina, factor inhibidor de migración de monocitos, factor de activación plaquetario, activación del receptor en células mieloides), marcadores endoteliales (marcadores de coagulación, endotelina 1, óxido nítrico y dimetilarginina, marcadores de complemento) (16).

Infarto Agudo al Miocardio

El infarto agudo al miocardio (IAM) es la principal causa de muerte y de incapacidad en todo el mundo, su término deberá ser empleado únicamente cuando exista la evidencia de necrosis del miocardio. En el entorno clínico consistente en una isquemia cardiaca aguda.

El IAM quizá sea la primera manifestación de una enfermedad arterial coronaria (CAD) (19).

El infarto al miocardio puede ser reconocido por las características clínicas, los hallazgos del electrocardiograma (EKG), elevación de los biomarcadores de necrosis miocárdico, estudio de imagen o por los estudios finales de patología (19).

El termino infarto al miocardio quizá tenga mayor implicaciones psicológicas y legales para el individuo y la sociedad, es un indicador de uno de los principales problemas de salud en el mundo y es una medida de resultado en los ensayos clínicos, estudios observacionales estudios y programas de garantía de calidad, por lo que se requiere de una definición concisa y precisa de IAM (19).

En el pasado y en los estudios de prevalencia de IAM, la Organización Mundial Organización de la Salud (OMS) definió los síntomas de IAM, las anomalías ECG y de cambios en enzimas cardiacas. Sin embargo el desarrollo de biomarcadores cardiacos más sensibles y específicos, como de las técnicas de imagen, nos permite actualmente la detección de pequeñas cantidades de lesión miocárdica o necrosis, así como la mejoría en el manejo de los pacientes con IAM que se traduce en una menor lesión y necrosis miocárdica, la necesidad

de distinguir diferentes condiciones que causan IAM, (origen espontaneo y el relacionado a los procedimientos). Ha requerido una actualización constantemente de la definición de IAM por médicos y otros profesionales de la salud (19).

La primera agrupación mundial con objetivo operativo para IAM en realizar un consenso para una nueva definición de IAM se llevó a cabo en el año 2000, en el cual determinaron que cualquier necrosis posterior a la isquemia miocárdica debería ser llamada como IAM. Esta misma agrupación llevó a realizar una definición universal más refinada en el 2007, enfatizando en las condiciones que podían conducir a un infarto. Este documento, fue aprobado por la sociedad europea de cardiología, la fundación del colegio americano de cardiología, la asociación americana de cardiología, y la federación mundial del corazón, la cual se ha aceptado por la comunidad médica y adoptada por la OMS. El desarrollo ensayos con mayor sensibilidad por los marcadores en la necrosis miocárdica, requiere de una nueva revisión de las definiciones previamente establecidas, particularmente cuando aquella necrosis ocurre en condiciones diferentes como en enfermedades críticas, después de los procedimiento coronarios percutáneos, o después de cirugía cardiaca. Una tercera reunión operativa para IAM por las asociaciones mundiales de cardiología, ha continuado realizando esfuerzos por mantener integrado estos señalamientos y nuevos datos en los actuales documentos, así como reconocer a los pequeños cambios en lesiones o necrosis que pueden detectarse por marcadores bioquímicos o de imagen (19).

El termino IAM deberá ser usado cuando exista evidencia de necrosis miocárdica en presencia de una clínica consistente de isquemia miocárdica aguda. Bajo estas condiciones alguno de los siguientes criterios cumple el diagnostico de IAM (19).

Detección de elevación y/o caída de valores de marcadores cardiacos (preferentemente troponina cardiaca (cTn)) con al menos un valor por arriba del percentil 99 del límite de referencia (URL) y con al menos uno de los siguientes (19):

- Síntomas de isquemia
- Nueva elevación significativa del segmento ST (ST-T) cambios o nuevo bloqueo de rama izquierda (LBBB)
- Desarrollo de ondas Q patológicas en el EKG

- Evidencia por estudio de imagen de una nueva pérdida de miocardio viable o una anomalía de movilidad en una nueva región de las paredes.
- Identificación de un trombo en la angiografía o en la autopsia.
- *Muerte cardíaca con síntomas sugestivos de isquemia miocárdica y nuevos cambios isquémicos en el ECG o presuntamente nuevos, así como nuevo BRI, si la muerte se produjo antes de obtener biomarcadores los cuales pudieran estar incrementados.
- La intervención coronaria percutánea (PCI) relacionada a IAM se define arbitrariamente por elevación de los valores de cTn ($> 5 \times 99^{\circ}$ URL percentil) en pacientes con niveles normales de los valores de referencia ($\leq 99^{\circ}$ percentil URL) o un aumento de los valores de cTn $> 20\%$ de los valores iniciales con elevación estable o si estos se encontraban ya en disminución.
 - Además, cualquiera de: 1.- síntomas sugerente de isquemia miocárdica o 2.- nuevos cambios isquémicos en el ECG o 3.- los hallazgos angiográficos consistentes con una complicación de procedimiento o 4.- demostración de imágenes de una nueva pérdida de miocardio viable o nuevo movimiento anormal de la pared.
- *La trombosis del stent asociado con IAM se determina cuando se detecta por la angiografía coronaria o autopsia con características de isquemia miocárdica y con una subida y / o caída de los valores de los biomarcadores cardíacos con al menos un valor por encima de la URL percentil 99
- *Cirugía de revascularización coronaria (CABG) relacionado a IAM se define arbitrariamente por la elevación de los valores de los biomarcadores cardíacos ($> 10 \times 99^{\circ}$ URL percentil) en pacientes con los valores basales normales Tn ($\leq 99^{\circ}$ percentil URL). Además, ya sea la presencia de: 1.- de nuevas ondas Q patológicas o nuevo BRI, o 2.- documentación angiográfica de oclusión del nuevo injerto nuevo o una nueva oclusión de la arteria coronaria nativa, o 3.- las pruebas de imagen de nueva pérdida de miocardio viable o nuevo movimiento anormal de una región de la pared.

Características patológicas de la isquemia y el infarto miocárdico.

El IAM es definido desde el punto de vista patológico como muerte de las células miocárdicas debido a una prolongada isquemia, la muerte celular no es inmediata, toma en algunos modelos animales tan solo 20 minutos o menos. Transcurren horas antes de que se pueda identificar de forma microscópica o macroscópicamente en el estudio post mortem. La necrosis completa de las células miocárdicas en riesgo en un IAM, requieren de un lapso de al menos 2-4 hrs o más, dependiendo de las ramas arteriales colaterales de la zona isquémica, persistencia u oclusión coronaria arterial intermitente, la sensibilidad de los miocitos a la isquemia, condiciones previas del miocardio, y las demandas por oxígeno y nutrientes, posteriormente al completar el proceso en al menos 5-6 semanas se da lugar a una cicatriz generada por el infarto. La presencia de reperfusión puede alterar la apariencia macroscópica o microscópica (19).

Detección con Biomarcadores en la lesión con infarto miocárdico

La lesión miocárdica es detectada cuando en los niveles sanguíneos se incrementan los marcadores sensibles y específicos como troponinas (cTn) o la fracción MB del creatina fosfoquinasa (CPK). La troponina I y T son componentes del aparato contráctil de las células miocárdicas y se expresan casi exclusivamente en el corazón, y aunque su elevación en estos marcadores en sangre refleja una lesión que conduce a necrosis en las células miocárdicas, estas determinan el mecanismo subyacente que genera el infarto. Pero pueden existir otras posibles causas de su elevación; como la renovación normal de las células del miocardio, la apoptosis, la liberación celular de productos de la degradación de la troponina, aumento de la permeabilidad de la pared celular, la formación y la liberación de vesículas membranosas y la necrosis de los miocitos (19).

Independientemente de la fisiopatología, la necrosis del miocardio debido a isquemia miocárdica es designado como Infarto al miocardio (19).

La evidencia histológica de lesión miocárdica con necrosis, se puede detectar igualmente en condiciones clínicas asociadas a lesiones no isquémicas del miocardio, como la observada en la falla cardiaca, falla renal, miocarditis, arritmias, embolismo pulmonar y procedimiento

coronarios o quirúrgicos. Por lo que no se deberá diagnosticar como IAM secundario a una complicación de los procedimientos, sino por una lesión únicamente miocárdica (19).

Circunstancias clínicas asociadas a la elevación en los valores de cTn (19):

- Lesión relacionada con isquemia miocárdica primaria
- Ruptura plaquetaria
- Formación de trombo dentro de la luz coronaria
- Lesión isquémica miocárdica relacionada en el desequilibrio aporte y demanda
- Arritmias
- Disección aortica o valvulopatía aortica severa
- Cardiomiopatía hipertrófica
- Choque carcinogénico, séptico o hipovolémico
- Falla respiratoria severa
- Anemia severa
- Hipertensión con o sin hipertrofia del ventrículo izquierdo
- Espasmo coronario
- Embolismo o vasculitis coronaria
- Disfunción endotelial coronaria
- Lesión no relacionada con isquemia miocárdica
- Traumatismo, cirugía ablación, marcapasos o y desfibrilación
- Rabdomiolisis con afección cardiaca
- Miocarditis
- Cardiotóxicos (antraciclina)
- Lesión miocárdica multifactorial o indeterminada
- Falla cardiaca
- Cardiomiopatía de Takotsubo
- Embolismo pulmonar severo o hipertensión pulmonar
- Sepsis y enfermedades graves
- Falla renal

- Enfermedad neurológica aguda y severa (EVC, hemorragia subaracnoidea)
- Enfermedades infiltrativas (sarcoidosis, amiloidosis)
- Ejercicio extremo.

De los biomarcadores (sobre todo para cada categoría en particular para IAM) es el cTn el cual tiene alta especificidad tisular miocárdica, como también una alta sensibilidad clínica. La detección de elevación y/o caída de las mediciones es esencial para el diagnóstico del infarto Agudo al miocardio. Un incremento en las concentraciones es definido como un valor que excede la percentil 99th de la referencia normal poblacional, esta discriminación del percentil 99th es designado como el nivel de decisión para diagnóstico de IAM y deberá ser determinado para cada ensayo específico, con el apropiado control de calidad en cada laboratorio (19).

Los valores deben presentarse en nanogramos por litro (ng/L) o en picogramos por mililitro (pg/ml) (19).

Muestras de sangre con medición de cTn deberán ser elaborados en la primera evaluación y repetirse a las 3-6 hrs posteriores del cuadro, muestras más tardías deberán requerirse si se producen nuevos episodios isquémicos o cuando el cuadro de los síntomas iniciales es incierto. Para establecer el diagnóstico de IAM, se requiere de una elevación y/o caída de los valores sobre el nivel decisivo, además de la sospecha clínica (19).

La demostración de un patrón de elevación y o caída es necesaria para distinguir entre agudo vs crónico en las elevaciones de concentraciones de cTn, las cuales se asocian a enfermedad cardíaca estructural (19).

Los niveles elevados cTn en enfermedades crónicas no sufren modificaciones de forma aguda, sin embargo el patrón de elevación o caída no es absolutamente necesario para hacer el diagnóstico de IAM, se sugiere cuando el paciente tiene alto riesgo para IAM antes del estudio (19).

Los valores quizá permanezcan elevados por 2 semanas o más posterior al inicio de necrosis del miocito. Una elevación cTn con o sin un patrón dinámico en los valores, o en ausencia de sintomatología de isquemia, deberá buscarse otros diagnósticos asociados a lesión cardíaca (19)

Cuando el estudio de cTn no se encuentra disponible, la mejor alternativa es CPK MB (medido por ensayo de masa). Como en las troponinas un incremento en los valores se define

como la medición sobre la percentil 99th URL, el cual está designado como el nivel de decisión para diagnóstico de IAM (19).

Características clínicas de isquemia o infarto miocárdico

La presentación de isquemia miocárdica es el paso inicial al desarrollo de IAM y resulta del desequilibrio entre la oxigenación aportada y la demanda, la isquemia miocárdica en las características clínicas usualmente son identificadas en la historia clínica y en los EKG (19). Los síntomas isquémicos probables, incluye una gama de combinaciones de malestar en el pecho, extremidad superior, región mandibular o epigastrio (con esfuerzo o en reposo) o un equivalente isquémico como disnea o fatiga. El malestar asociado con IAM usualmente tiene una duración mayor de 20 min, frecuentemente es difuso (no localizado sin modificación a la posición, no se afecta por el movimiento de la región) y es quizá acompañado de diaforesis, náusea o síncope. Estos síntomas no son específicos de isquemia miocárdica, por lo que pueden ser mal diagnosticados y atribuidos al aparato gastrointestinal, neurológico, pulmonar o desordenes musculo esqueléticos. En algunos casos de IAM quizá ocurran síntomas atípicos (como palpitaciones o falla cardíaca) e incluso pueden cursar asintomáticos (19).

Clasificación clínico del infarto agudo al miocardio

Por el bien de las estrategias de un tratamiento inmediato como la terapia de reperfusión, es una práctica usual designar IAM en pacientes con malestar en el pecho, o de otros síntomas isquémicos, que desarrollan Elevación del ST. En contraste pacientes sin elevación del ST son designados como IAM sin elevación de ST. Algunos pacientes tienen desarrollo de ondas Q (ondas Q de IAM). Pacientes sin elevación de los valores en los biomarcadores pueden ser diagnosticados como angina inestable. En adición de esas categorías, el IAM se clasifica en varios tipos, de acuerdo a la patología, clínica y pronóstico, y durante diferentes estrategias terapéuticas (19).

- IAM tipo 1: infarto miocárdico espontáneo: este es un evento relacionado a la ruptura de una placa de aterosclerosis, ulceración, fisura, erosión o disección, con consecuente formación de un trombo intraluminal en una o en varias arterias

coronarias, llevando a una disminución de flujo sanguíneo miocárdico o a un embolo plaquetario distal con la consiguiente necrosis de miocitos.

Los paciente quizá tienen un CAD subclínica y severa, pero en ocasiones (5-20%) no se encuentra en la angiografía CAD u obstrucción. Particularmente en mujeres.

- IAM tipo 2: infarto al miocardio secundario a un desequilibrio isquémico.

En las instancias de lesión miocárdico con necrosis, donde las condiciones diferentes a CAD contribuyen a un desequilibrio entre la oxigenación aportada y /o la demanda. En los pacientes críticamente enfermos, o pacientes sometidos a una cirugía (no cardiaca) con posible elevación de los niveles en los biomarcadores, debido a efectos tóxicos directos endógenos o exógenos de niveles altos de catecolaminas. También el vasoespasma y/o la disfunción endotelial tienen el potencial de causar IAM.

- Muerte cardiaca debido a IAM: los pacientes que sufren muerte cardiaca, con síntomas sugestivos de isquemia miocárdica acompañado por cambios isquémicos en el EKG o nuevo BRI, (sin valores de biomarcadores disponibles). representan un cambio en el diagnóstico, ya que estos individuos quizá mueran antes de tener muestras sanguíneas para realización de biomarcadores, o antes de poder identificar elevación de los biomarcadores. Si el paciente presenta características clínicas de isquemia miocárdica o con cambios en EKG de nueva isquemia, ellos deberán ser atribuidos a un IAM fatal aunque no existan pruebas de biomarcadores cardiacos para IAM.
- IAM tipo 4 y 5: Lesión o infarto miocárdico asociado a procedimientos quizá ocurran en algunos estadios de la instrumentación del corazón que son requeridos en los procedimientos de la revascularización mecánica, en cualquiera de los casos de PCI o puente con injerto de la arteria coronaria (CABG).

Detección por electrocardiograma (EKG) de infarto al miocardio

El EKG es una parte integral de abordaje diagnóstico en pacientes con sospecha de IAM y deberá ser adquirido e interpretado lo más pronto posible (objetivo en los primeros 10min) posterior a la presentación clínica (19).

Los cambios dinámicos en las formas de las ondas en el EKG durante los episodios del IAM, requiere la adquisición de múltiples EKG, especialmente si el primer EKG no es diagnóstico, estudios seriados en pacientes sintomáticos sin un diagnóstico inicial por EKG deberán realizarse en intervalos de 15 a 30 min del primero, y si es posible monitorización continua con 12 derivaciones. El inicio nuevamente de síntomas posterior a periodos asintomáticos es una indicación de repetir el trazo, y en pacientes con anomalías en el EKG en su evolución un EKG previo podría ser un estudio para futuras comparaciones (19).

Cambios agudos en su evolución en el segmentos ST, ondas T y ondas Q, permiten al clínico al momento del evento, identificar la arteria relacionada el infarto, estimar la cantidad de tejido miocárdico en riesgo y el pronóstico, así como determinar la estrategia terapéutica.

Mayor profundidad de los segmentos ST o inversión de la onda T en múltiples territorios se asocia con un mayor grado de isquemia miocárdica y peor pronóstico. Otros signos en el EKG asociados con isquemia miocárdica aguda, incluyen arritmias, bloqueos atrioventricular o intraventricular. La pérdida de la amplitud en la onda R precordial, el tamaño de la arteria coronaria, la distribución de sus segmentos, vasos colaterales, localización, extensión y severidad de la estenosis coronaria y necrosis miocárdica previa pueden todos ellos impactar en las manifestaciones en el EKG en la isquemia miocárdica. Por lo mismo el EKG debería siempre ser comparado con trazos previos cuando se encuentra disponible (19).

El EKG por si solo es frecuentemente insuficiente para el diagnóstico de isquemia miocárdica aguda o infarto, desde que la desviación del ST puede ser observado en otras condiciones, como pericarditis aguda, hipertrofia ventricular, bloqueo de rama izquierda, sx de Brugada, cardiomiopatía por stress, patrones tempranos de repolarización. Una elevación prolongada del segmento ST (> 20 min) particularmente asociado con depresión recíproca del segmento ST, usualmente refleja oclusión coronaria y resulta en lesión miocárdica con necrosis. En la cardiomiopatía, puede encontrarse ondas Q debido a fibrosis miocárdica en ausencia de CAD (19).

Las anomalías en el EKG durante la isquemia o infarto del miocardio pueden ser inscritas en el segmento PR, el complejo QRS, el segmento ST o la onda T. Las manifestaciones más tempranas de la isquemia miocárdica son cambios normalmente onda T y del segmento ST. Aumento en la amplitud de la onda T, con prominentes ondas T simétricas en al menos dos derivaciones contiguas, es una señal temprana de que puede preceder a la elevación del

segmento ST. Pueden observarse ondas Q transitorias durante un episodio de isquemia aguda o (raramente) durante el infarto agudo de miocardio con reperfusión exitosa. El punto J se utiliza para determinar la magnitud de los el desplazamiento del segmento ST. Una nueva o una presunta nueva elevación del punto J $\geq 0,1$ mV se requiere en todas las derivaciones que no sea V2 y V3. En los hombres sanos menores de 40 años, elevación del punto J. pueden ser de hasta 0,25 mV en las derivaciones V2 o V3, pero disminuye con el aumento de la edad. Las diferencias de género requerir diferentes puntos de corte para las mujeres, ya que la corte del punto J en mujeres sanas en las derivaciones V2 y V3 es menor que los hombres. "Derivaciones contiguas "se refiere a realizar grupos como derivaciones anteriores (V1-V6), derivaciones inferiores (II, III, aVF) o laterales / apical (I, aVL). Derivaciones suplementarias como V3R y V4R reflejan la pared libre del el ventrículo derecho y V7-V9 la pared ínfero-basal. Los criterios indica que se requiere que el cambio de ST estar presente en dos o más derivaciones contiguas. Sin embargo, $\geq 0,1$ mV y 0,2 mV de la elevación del ST, visto sólo en las derivaciones V2-V3 en los hombres (o, 0.15mV en las mujeres), puede representar hallazgos normales. Cabe señalar que, de vez en cuando, la isquemia miocárdica aguda puede crear suficiente desplazamiento del segmento ST para satisfacer los criterios en uno de los conductores, pero tienen un menor intensidad para realizar un cambio en el ST en derivaciones contiguas. Menor grado del desplazamiento del ST o inversión de la onda T no excluyen la isquemia miocárdica aguda o IAM en evolución, ya que una sola grabación estática puede hacer perder cambios dinámicos en el EKG, estos cambios que podrían detectarse con grabaciones de seriadas (19).

Elevación del ST u ondas Q diagnósticas en grupos de derivaciones contiguas son más específicas que la depresión del segmento ST en la localización del sitio de la isquemia miocárdica o necrosis. Derivaciones suplementarias, así como grabaciones de EKG en serie, siempre se deben de considerar en los pacientes que presentan con dolor torácico y EKG inicial no diagnóstico (19).

La evidencia electrocardiográfica de isquemia miocárdica en la distribución de una arteria circunfleja izquierda a menudo se pasa por alto y es mejor capturado con derivaciones posteriores en el quinto espacio intercostal (V7 en la línea axilar posterior izquierda, V8 a izquierda escapular media line y V9 en la frontera paravertebral izquierda). La obtención de

estas derivaciones es muy recomendable en pacientes con alta sospecha clínica para la oclusión aguda circunfleja (por ejemplo, sin diagnóstico inicial EKG, o depresión del segmento ST en las derivaciones V1 - 3). A un punto de corte de 0,05 mV de elevación del ST, se recomienda en las derivaciones V7-V9, la especificidad se aumenta en un punto de corte $\geq 0,1$ mV elevación del segmento ST en pacientes menores de 40 años. La depresión del ST en las derivaciones V1-V3 puede ser sugestiva de isquemia miocárdica inferior-basal (infarto posterior), especialmente cuando la onda T es positivo (Elevación del ST equivalente), sin embargo esto no es específico. Los pacientes con infarto ventricular derecho inferior y sospecha, se deberá registrar las derivaciones precordiales derechas V3R y V4R, ya que elevación del ST $\geq 0,05$ mV ($\geq 0,1$ mV en los hombres, 30 años) ofrece criterios de apoyo para el diagnóstico (19).

Durante un episodio de dolor torácico agudo, la seudonormalización de las ondas T invertidas previamente puede indicar isquemia miocárdica aguda. La embolia pulmonar, procesos intracraneales, alteraciones electrolíticas, hipotermia, o peri-/miocarditis también puede resultar en anomalías del ST-T y se debe considerar en el diagnóstico diferencial (19).

El diagnóstico de infarto de miocardio es más difícil en presencia de bloqueo de rama izquierda (LBBB). Sin embargo, la concordante elevación del segmento ST o de un EKG anterior pueden ser útiles para determinar la presencia de infarto agudo de miocardio en este contexto. En pacientes con bloqueo de rama derecha (BRD), anomalías del ST-T en las derivaciones V1-V3 son comunes, por lo que es difícil evaluar la presencia de la isquemia en estas derivaciones, pero cuando existe una nueva elevación del ST o se encuentran ondas Q, se debe considerar como isquemia miocárdica o infarto (19).

Infarto de miocardio en la unidad de cuidados intensivos.

Las elevaciones de los valores de cTn son comunes en los pacientes en la unidad intensiva y se asocian con un pronóstico adverso, independientemente de la enfermedad subyacente, Algunas elevaciones pueden reflejar IAM tipo 2 debido a que puede existir CAD subclínico y el aumento en la demanda de oxígeno. Otros pacientes pueden tener valores elevados de

biomarcadores cardíacos, debido a una lesión del miocardio con necrosis inducida por el efecto tóxico de catecolaminas o directamente de toxinas presentes en la circulación sistémica. También puede ocurrir en algunos pacientes IAM tipo 1. Es un reto para el clínico el cuidado de un paciente en estado crítico para decidir sobre un plan de acción cuando el paciente ha elevado los valores de cTn cuando solo un órgano está afectado gravemente o presenta una patología multiorgánica (19).

APACHE II

La escala pronóstica APACHE del acrónimo Acute Physiology and Chronic Health Evaluation II, pertenece a uno de los sistemas de evaluación de la severidad de las enfermedades empleados dentro de las unidades de terapia intensiva (20).

APACHE II usa puntuación de valores iniciales de 12 mediciones fisiológicas de rutina, edad, y estado de salud previo para determinar una medición general de la severidad de la enfermedad (20,21).

Un incremento de la puntuación (rangos entre 0 a 71) esta correlacionado estrechamente con el riesgo de muerte hospitalaria por 5815 admisiones hospitalarias en 13 hospitales, esta relación se encontró también en varias enfermedades comunes (20).

Cuando el apache se combina con una descripción de la enfermedad que se estudia, puede estratificar el pronóstico de los pacientes gravemente enfermos, y ayudar a los investigadores en comparar los éxitos de los nuevos procedimientos terapéuticos, también se puede emplear en evaluar los recursos hospitalarios y la eficacia de los tratamientos establecidos en UCI en diferentes hospitales y en diferentes periodos de tiempo (20).

En su estudio inicial Knaus y su grupo incluyeron 582 admisiones a una UCI de un hospital universitario, y 223 pacientes admitidos en un hospital comunitario. APACHE se integró con los datos revisados de todos estos expedientes y se demostró su utilidad como escala pronóstica en pacientes graves (20, 21)

A partir de este primer estudio se realizaron muchas investigaciones en Estados Unidos de Norteamérica y en otros países. Esta valoración de Acute Physiology Chronic Health Evaluation, más conocida como APACHE y diseñada por Knaus y su grupo en 1981, fue aceptada y utilizada por los especialistas en cuidados intensivos desde su publicación. La recogida de las 34 variables incluidas en APACHE I, debería de ser colectada en las primeras 32 horas de estancia en la UCI para que tuviera una validez apropiada. En un intento por facilitar las mediciones de esta escala, se diseñaron las versiones II y III de APACHE en 1985 y 1991, respectivamente. El modelo que sobrevivió a esta evolución fue APACHE II, y es con mucho la escala más usada por su facilidad de registro ya que se redujo a tan solo 14 variables, incluyendo 12 variables fisiológicas de las primeras 24 horas de estancia en la UCI, más la edad y el estado de salud previo (20).

El sistema de puntuación APACHE II se divide en dos componentes. El primero consta de las doce variables fisiológicas. A 11 de estas variables se asignan valores de 0 a 4 puntos según el grado de desviación respecto al estándar de la normalidad, que se califica como cero. La puntuación correspondiente a la variable restante, la escala de coma de Glasgow (GCS), se calcula restando de 15 el valor GCS para el paciente en estudio. La determinación tiene lugar en las primeras 24 horas del ingreso, escogiendo el valor más desfavorable de cada variable durante ese periodo. La suma resulta en este primer componente o Acute Physiology Score, y representa la gravedad del enfermo (21)

La segunda parte se compone por la edad y el estado previo de salud (enfermedad crónica cardiovascular, pulmonar, hepática, renal y del sistema inmune). Estas variables se contabilizan en la segunda escala que se ha llamado Chronic Health Evaluation (21).

La definición de insuficiencia sistémica orgánica severa e inmunocompromiso consta de las afecciones Hepáticas: en biopsia en pacientes cirróticos con hipertensión portal, episodios previos de sangrado gastrointestinal, atribuidos a hipertensión portal, o episodios previos de falla hepática, encefalopatía o coma (21)

Cardiovascular definido como los pacientes con NYHA (Estadificación de la New York Heart Association) IV (21).

Respiratorio: enfermedad restrictiva u obstructiva, o enfermedad vascular que se asocie con restricción al ejercicio, documentación de hipoxia crónica, hipercapnia, policitemia secundaria, hipertensión arterial pulmonar (>40mm Hg) o dependencia respirador.

Renal: diálisis crónica (21).

Inmunocomprometidos: pacientes que reciben tratamiento que suprime la resistencia a las infecciones (21).

La suma de ambos componentes resulta en la puntuación APACHE. La suma máxima posible es de 71 puntos. Cuando un enfermo alcanza 55 puntos es muy difícil que sobreviva (21).

En nuestro país se ha intentado promover su uso en la investigación como marcadores predictivos (21).

Puntuación APACHE II									
APS	4	3	2	1	0	1	2	3	4
Tª rectal (°C)	> 40,9	39-40,9		38,5-38,9	36-38,4	34-35,9	32-33,9	30-31,9	< 30
Pres. arterial media	> 159	130-159	110-129		70-109		50-69		< 50
Frec. cardíaca	> 179	140-179	110-129		70-109		55-69	40-54	< 40
Frec. respiratoria	> 49	35-49		25-34	12-24	10-11	6-9		< 6
Oxigenación:	> 499	350-499	200-349		< 200				
Si FIO2 ≥ 0.5 (AaDO2)					> 70	61-70		56-60	< 56
Si FIO2 ≤ 0.5 (paO2)									
pH arterial	> 7,69	7,60-7,69		7,50-7,59	7,33-7,49		7,25-7,32	7,15-7,24	< 7,15
Na plasmático (mmol/l)	> 179	160-179	155-159	150-154	130-149		120-129	111-119	< 111
K plasmático (mmol/l)	> 6,9	6,0-6,9		5,5-5,9	3,5-5,4	3,0-3,4	2,5-2,9		< 2,5
Creatinina * (mg/dl)	> 3,4	2-3,4	1,5-1,9		0,6-1,4		< 0,6		
Hematocrito (%)	> 59,9		50-59,9	46-49,9	30-45,9		20-29,9		< 20
Leucocitos (x 1000)	> 39,9		20-39,9	15-19,9	3-14,9		1-2,9		< 1
Suma de puntos APS									
Total APS									
15 - GCS									
EDAD	Puntuación	ENFERMEDAD CRÓNICA		Puntos APS (A)	Puntos GCS (B)	Puntos Edad (C)	Puntos enfermedad previa (D)		
≤ 44	0	Postoperatorio programado	2						
45 - 54	2	Postoperatorio urgente o Médico	5	Total Puntos APACHE II (A+B+C+D)					
55 - 64	3	Enfermedad crónica:							
65 - 74	5	Hepática: cirrosis (biopsia) o hipertensión portal o episodio previo de fallo hepático							
		Cardiovascular: Disnea o angina de reposo (clase IV de la NYHA)							
		Respiratoria: EPOC grave, con hipercapnia, policitemia o hipertensión pulmonar							
		Renal: diálisis crónica							
≥ 75	6	Inmunocomprometido: tratamiento inmunosupresor inmunodeficiencia crónicos							

Antecedentes Específicos

Ya se cuenta con diversos estudios donde identifico la asociación existente entre las alteraciones en hormonas tiroideas y su correlación con el pronóstico, en diversos escenarios clínicos.

En el estudio titulado hormonas tiroideas y recuperación de la función tiroidea en pacientes con IAM: una fuerte asociación? Se estudiaron a 47 pacientes con IAM y terapia de reperfusión temprana, donde se analizó el daño miocárdico con el pico CPK-MB y la función cardiaca con ecocardiograma con la fracción de eyección del ventrículo izquierdo, a la diferencia encontrada en el ecocardiograma entre las 48 hrs. y a los 6 meses se definió como porcentaje de recuperación. Además se realizó medición de perfil de hormonas tiroideas a las 24hrs, 48hrs, 5 días y 6 meses. Dentro de los criterios de exclusión se encontraron: disfunción tiroidea, uso de amiodarona, evidencia de sepsis, caquexia, u otra enfermedad sistémica severa, y pacientes con conocimiento de enfermedad arterial coronal .Se concluyó que existe correlación entre la función ventricular izquierda con los niveles de hormona tiroidea T3 a las 48 hrs de instaurado el IAM. Y una fuerte correlación entre el grado de recuperación del ventrículo izquierdo y el total de T3 a los 6 meses (3).

Otro estudio comparó la relación existente entre la función tiroidea y la mortalidad en UCI sin importar el diagnóstico de ingreso, y sin antecedentes de enfermedad tiroidea. Se recolectó a cada paciente el APACHE II, hormonas tiroideas, Péptido natriurético cerebral, proteína C reactiva. Como primer objetivo fue determinar la mortalidad en UCI y la asociación que podría existir entre las hormonas tiroideas junto al apache II para predecir la mortalidad. Se estudió a una población de 480 pacientes los cuales no debían tener enfermedades tiroideas conocidas y que ingresaron de forma consecutiva a la terapia intensiva (UCI).Los resultados indicaron que es la fracción libre de T3 la que se correlaciono con mayor poder predictivo de mortalidad en UCI. Únicamente por debajo del APACHE II, pero mayor al péptido natriurético cerebral o que los niveles de proteína C reactiva (7).

En el estudio realizado en Malasia donde se dio seguimiento por 6 meses a los pacientes ingresados al estudio, con determinaciones de hormonas tiroideas al 1ero, 5to y 42vo día del de su ingreso hospitalario con síndrome agudo coronario. Las mediciones realizadas además de la función tiroidea, fueron: antitiroides peroxidasas, anticuerpos antitiroglobulinas,

glucosa, hemoglobina glucosilada, tira reactiva para perfil de lípidos. Se documentó la mortalidad, el estatus con clasificación de Killip y clasificación de la New York Association (NYHA) así como los reinternamientos posteriores o las arritmias documentadas. Se completó el seguimiento a 92 pacientes, los cuales cumplían con los criterios de inclusión, exclusión o eliminación. La prevalencia de SEE fue del 53% y se dividió en 48% en angina inestable, 54 % en infarto sin elevación del segmento ST, y 56% en pacientes con infarto con elevación del segmento ST. Se logró correlacionar niveles de FT3 con la severidad del daño miocárdico medido por CPK MB y troponina T. niveles bajos de TSH se observó en pacientes no sobrevivientes y en aquellos con arritmias ventriculares. La forma de presentación más frecuente de SEE FT3 baja en el 43,5%, seguida de TSH baja en un 12.9% y FT4 en 4.7% y ninguno de los factores predisponentes analizados se asoció con el desarrollo de SEE (9).

Se conoce el poder inotrópico que tienen las hormonas tiroideas, su eficacia en el apoyo a en la hemodinámica de la fase aguda en isquemia y la reperfusión (sin empeorar la lesión por reperfusión) sigue siendo en gran medida desconocido. Se llevó a cabo una investigación donde se evaluaron los efectos de la triyodotironina (T3) en las lesiones isquémicas durante etapa de reperfusión en un modelo de corazón de rata. Se midieron los niveles de CPK intracelulares y DHL como indicador de reperfusión. Medición por sonda fluorescente para detección de apoptosis en los corazones encontrando menor señal en los corazones con aplicación de T3, además se valoraron la presencia de Caspasa 3, fosfato p38 MAPK, Fosfo AKt. En conclusión, la administración de T3 en la reperfusión puede mejorar la recuperación de la función post isquémica, al tiempo que limita la apoptosis. Esto puede constituir un paradigma de un agente inotrópico positivo con acción anti-apoptótica adecuado para soportar la hemodinámica en el entorno clínico de isquemia-reperfusión (14).

La relación del eje Hipotálamo, Hipófisis Tiroides durante cuadros leves de enfermedad tiene cambios iniciales en concentraciones bajas de T3 (síndrome de T3 baja), en enfermedades más severas se observa descenso también de T4 (síndrome de T4 baja) donde se ha observado una mortalidad de hasta el 84% al encontrarse valores menores de 3mcg/dl y una mortalidad del 15 % en rangos mayores de 5mcg/dl. En una cohorte de 451 pacientes críticamente enfermos que permanecieron en UCI durante más de 5 días, y mediante aleatorización, se sometieron a terapia convencional versus tratamiento de

insulina. Además de confirmar el papel pronóstico de T3 y T4, la elevación rT3 y la disminución relación T3 / rT3 funcionaron como pronóstico al ingreso de los pacientes no sobrevivientes (16).

En el estudio de Coceani et al, se investigaron la presencia de niveles de T3 baja en pacientes eutiroideos y su asociación con la presencia y el pronóstico de la enfermedad arterial coronaria, con un seguimiento de 31 meses de 1047 pacientes. Concluyó que los niveles bajos de T3 libre, y el síndrome de T3 baja, en pacientes sin historia de infarto al miocardio o falla cardiaca crónica, se asocian con la presencia de Enfermedad Arterial Coronaria así como un pronóstico adverso (22).

En un estudio prospectivo, observacional, donde se investigó el valor predictivo de las hormonas tiroideas en el primer día de admisión a UCI en pacientes con síndrome de distress respiratorio y su comparación con el APACHE II y el SOFA. Se incluyó una muestra de 206 pacientes, a los cuales se les realizó el APACHE II dentro de las primeras 24 hrs a su ingreso a Terapia intensiva, además de medir niveles hormonas tiroideas. De todos los pacientes el 47.6% sobrevivió y 52.4% fallecieron. Se encontró una diferencia significativa entre ambos grupos de pacientes, donde se observó niveles más elevados de FT3 en el grupo de los sobrevivientes. Los resultados de APACHE II, SOFA junto con la edad de los pacientes tienen además un poder discriminativo adicional a FT3 para predecir a corto termino la mortalidad en este grupo de pacientes (23).

Planteamiento del Problema

Se reconoce la existencia de los cambios de los valores de las hormonas tiroideas en un gran número de enfermedades críticas, asociándose una importante correlación entre los cambios plasmáticos de las hormonas tiroideas con el pronóstico de mortalidad en diversos contextos clínicos (sepsis, quemados, postquirúrgicos, enfermedad cardiovascular, traumatizados).

En el infarto agudo al miocardio al igual que en diversos escenarios patológicos, deberá existir una correlación de los cambios en las hormonas tiroideas con el pronóstico de los pacientes sobre la mortalidad, como lo hace el APACHE II.

Justificación

En la actualidad, se continúa la búsqueda de un marcador bioquímico que pueda predecir la mortalidad en los pacientes ingresados a la unidad de terapia intensiva. Debido a que los cambios en las hormonas tiroideas se modifican en múltiples patologías y han mostrado correlación con el estándar de oro (APACHE II), podrían existir cambios en los pacientes con infarto agudo al miocardio que ayuden a identificar la mortalidad, esto evitaría realizar todos los laboratorios que se requieren para el cálculo del APACHE II

Dicho marcador sería útil para categorizar el riesgo de los pacientes, o su probable inclusión dentro de los parámetros del APACHE II en estudios comparativos subsecuentes y como posible nuevo parámetro de referencia en futuros ensayos experimentales, donde se podría valorar su correlación con el daño miocárdico, la recuperación y el estado funcional final en el infarto agudo al miocardio.

Ayudar a definir si la correlación entre la mortalidad y las alteraciones en las hormonas tiroideas, aportará más datos que permitan concluir la posibilidad de empleo en las patologías críticas como biomarcador predictor de mortalidad.

Pregunta científica

¿Hay una correlación entre los cambios en los niveles plasmáticos de hormonas tiroideas y la puntuación APACHE II para determinar la mortalidad en los pacientes con Infarto agudo al miocardio?

Hipótesis:

HO: No hay correlación entre los cambios plasmáticos en las hormonas tiroideas con la puntuación APACHE II en los pacientes con infarto agudo al miocardio.

HI: Existe una correlación entre los cambios plasmáticos en las hormonas tiroideas con la puntuación APACHE II en los pacientes con infarto agudo al miocardio.

Objetivos:

Correlacionar las hormonas tiroideas con el APACHE II, para el pronóstico de mortalidad en el infarto agudo al miocardio.

Objetivos específicos:

- Cuantificar los niveles plasmáticos de T3 y TL3 libre en pacientes con IAM en las primeras 48 hrs de inicio de cuadro clínico.
- Cuantificar los niveles plasmáticos de T4 y TL4 libre en pacientes con IAM en las primeras 48 hrs de inicio de cuadro clínico.
- Cuantificar los niveles de TSH en pacientes con IAM en las primeras 48 hrs de inicio de cuadro clínico.
- Calcular el SCORE APACHE II en pacientes con IAM en las primeras 48 hrs de ingreso a terapia intensiva.
- Correlacionar los niveles de T3 Total y T3 Libre, con el puntaje obtenido por el score APACHE II en pacientes con IAM.
- Correlacionar los niveles de T4 Total y T4 Libre, con el puntaje obtenido por el score APACHE II en pacientes con IAM.
- Correlacionar los niveles de TSH, con el puntaje obtenido por el score APACHE II en pacientes con IAM.

Material y Métodos

Diseño del estudio:

Prospectivo, observacional, longitudinal, Correlacional, Unicentrico,

Ubicación Espacio Temporal:

Hospital Medica alta especialidad “Manuel Ávila Camacho” en el servicio de terapia intensiva.

Universo de Trabajo

Población Fuente:

Pacientes afiliados al IMSS.

Población Elegible

En este trabajo se estudiaron a los pacientes derechohabientes, con ingreso al servicio de terapia intensiva, o cardiología medica de nuestra unidad “Manuel Ávila Camacho, con diagnóstico de Infarto Agudo al Miocardio.

Fecha de elaboración:

Del 1 Diciembre del 2013 a 1 de Febrero del 2014

Criterios de Selección

Criterios de Inclusión:

Mayores de 18 años

Cuadro de IAM agudo (<48 hrs de inicio de sintomatología)

Aceptar consentimiento informado

Paciente de ambos géneros

Criterios de Exclusión

Patología endocrinológica tiroidea conocida.

En terapia hormonal, excepto insulina.

Embarazo en los últimos 6 meses.

Ingesta de medicamentos que alteren función tiroidea.

Ingreso reciente a terapia intensiva en el último mes.

Pacientes no derechohabientes

Infarto cardíaco Previo.

Pacientes con infección concomitante

Pacientes conocidos con daño renal o hepático.

Criterio de Eliminación

Deseo de los familiares o paciente de no continuar en el estudio

Muerte antes de toma de muestras sanguíneas.

Cuadro de Reinfarto

Variables de Población				
Variable	Tipo	Escala	Unidad de medición	Equipo
Edad	Cuantitativa	Discreta	Años	Evaluador
Genero	Cualitativa	Nominal binaria	Masculino Femenino	Evaluador

Variables del Estudio				
TSH (Hormona estimulante de Tiroides)	Cuantitativa	Discreta	TSH: 0.35 a 5.50mlU/l	Laboratorio
T3 Total	Cuantitativa	Discreta	TT3: 0.60 a 1.81ng/ml	Laboratorio
T3 Libre	Cuantitativa	Discreta	T3 Libre: 3.5 a 6.5 pmol/l	Laboratorio
T4 Total	Cuantitativa	Discreta	TT4: 45 a 109ng/ml	Laboratorio
T4 Libre	Cuantitativa	Discreta	T4 Libre: 11.5 a 22.7pmol/l	Laboratorio
APACHE II	Cuantitativa	Discreta	0 a 71 puntos (%mortalidad) 0 a 4: 4% 5 a 9: 8% 10 a 14:15% 15 a 19: 25% 20 a 24:40% 25 a 29:55% 30 a 34:75% + de 34:85%	Score
Enzimas cardiacas CPK-MB	Cuantitativa	Discreta	CPK-MB: < del 6% de la CK total. 0 a 25 UI/L	Laboratorio
Localización de lesión miocárdica por Electrocardiograma	Cualitativa	Nominal No Binaria	Derivaciones EKG Inferior (DII, DIII, aVF) Lateral Alto (DI, aVL) Lateral (DI,aVL,V5,V6) Anteroseptal (V1 a V3) Anterior Extenso (V1 a V6) Posterior (V7 y V8) Anterolateral (V3 a V6, DI aVL) Inferolateral (DII,DIII,aVF, V5, V6)	Equipo de Electrocardiograma

			Inferoposterior (DII,DIII,aVF, V7, V8) Posterolateral (DI aVL,V5 a V8) Inferoposterolateral (DII, DIII, aVF, DI aVL, V5 a V8) Ventrículo derecho V4R (V1 a V6R)	
Tipo de Infarto	Cualitativa	Nominal Binaria	Con elevación ST Sin elevación ST	Electrocardiógrafo Y Evaluador

Variables de Confusión				
Tiempo Cuadro clínico - APACHE II y Perfil Tiroides	Cuantitativa	Continua	Horas	Evaluador
Terapia de reperfusión inicial (antes de ingreso al servicio)	Cualitativa	Nominal No binaria	ICP Trombolisis Ninguno Ambos	Evaluador
Tiempo Cuadro clínico Terapia de reperfusión	Cuantitativa	Continua	Horas	Evaluador.

Estrategia de muestreo

Tipo de muestreo:

Aleatorizado

Tamaño de la muestra:

Conveniente para el estudio

DEFINICIÓN DE VARIABLES

Variable Independiente:

Puntuación del score APACHE II en pacientes con diagnóstico de IAM ingresados a UCI.

Requerimos Gasometría arterial la cual se toma de forma rutinaria al ingreso de los pacientes a nuestra unidad de cuidados intensivos. Se registró el pH arterial, Fracción inspirada de oxígeno (FiO₂), Presión arterial de oxígeno (PaO₂).

Biometría Hemática (Hematocrito, Leucocitos), Química sanguínea (creatinina sérica) y electrolitos séricos (Sodio, Potasio): todos estos laboratorios son solicitados a todos pacientes que ingresan a UCI.

Signos vitales: Formato de Enfermería y nota de ingreso médica: Temperatura, Frecuencia respiratoria, Frecuencia Cardíaca, Presión Arterial Media (Presión Sistólica + 2 x Presión Diastólica / 3).

Edad y Enfermedades concomitantes: se obtuvo de la historia clínica.

Glasgow: se empleó escala de Glasgow: Apertura ocular, Respuesta verbal, Respuesta motora.

Variable Dependiente:

Niveles de hormonas Tiroideas.

Se realizó determinación de hormonas tiroideas de las muestras sanguíneas obtenidas como protocolo de estudio al ingreso a UCI, se procedió a realizar centrifugación y mantuvo en refrigeración hasta su realización de su análisis, las muestras se procesaron en el laboratorio del hospital, con el equipo Siemens Immulite 2000 Immunoassay Analyzer y se analizaron con la técnica de quimioluminiscencia. Con las especificaciones que se muestran en el siguiente recuadro.

Procesador de Muestras para Hormonas Tiroideas IMMULITE 2000 Immunoassay System (Siemens Healthcare Diagnostics) Temperatura de Operación: 18-32°C Luminómetro: Tubo Fotomultiplicador de conteo de Fotones							
Estudio	Principio de Análisis	Valores de Referencia	Conversión	Sensibilidad	Conservación	Volumen Requerido	Recomendaciones
TSH	Inmunométrico con 2 sitios de unión, Quimioluminiscente en fase sólida	0.4 a 4.0 uIU/ml	----- --	0.004uIU/ml	5 días: 2 a 8 °C 1 mes: -20°C	75mcl de suero	Ultra filtrar *Sin EDTA *Centrifugar posterior a formación de coagulo
T3 Total	Inmunoensayo Enzimático Quimioluminiscente Competitivo	84 a 172 ng/dl (Rango 95%)	ng/dl * 0.01536 = nmol/L	19ng/dl	7 días: 2 a 8°C 2 meses: -20°C	25mcl de suero	Ultra filtrar *Sin EDTA *Centrifugar posterior a formación de coagulo
T4 Total	Inmunoensayo Enzimático Quimioluminiscente Competitivo	4.5 a 12.5mcg/dl	1mcg/dl * 12.87 = 1nmol/L	0.3mcg/dl	7 días: 2 a 8°C 2 meses: -20°C	15mcl de suero	*Ultra filtrar *Sin EDTA *Centrifugar posterior a formación de coagulo
T3 Libre	Inmunoensayo competitivo basado en análogo	1.8 a 4.2 pg/ml	1pg/ml * 1.536 = 1 pmol/l	1.0 pg/ml	2 días: 2 a 8°C 2 meses: -20°C	100 mcl suero	Ultra filtrar *Sin EDTA *Centrifugar posterior a formación de coagulo
T4 Libre	Inmunoanálisis Quimioluminiscente enzimático competitivo en fase solido	0.89 a 1.76 ng/dl	1 ng/dl * 12.87 = pmol/L	0.25 ng/dl	2 días: 2 a 8°C 2 meses :-20°C	10mcl suero o plasma con Heparina	Ultra filtrar *Sin EDTA *Centrifugar posterior a formación de coagulo

Definición de variables

Genero

Definición Conceptual: Categoría a la cual se asigna a un individuo según al sexo que pertenece.

Definición Operacional: categoría asignada según corresponde a hombre o mujer

Edad

Definición Conceptual: tiempo transcurrido a partir del nacimiento de un individuo

Definición Operacional: Número de años cumplidos del paciente con infarto agudo al miocardio.

Niveles de CPK MB

Definición Conceptual: proteína que forma parte de la estructura de la célula miocárdica, la cual se obtiene a niveles sanguíneos en momento de la destrucción del miocardio.

Definición Operacional: cuantificación por laboratorio de la creatinin fosfoquinasa en sangre.

Localización de lesión miocárdica por Electrocardiograma

Definición Conceptual: derivaciones electrocardiográficas donde se observa cambios en el segmento ST durante el estudio electrofisiológico.

Definición Operacional: medición con equipo de electrocardiógrafo y ubicación de los cambios en la conducción eléctrica que corresponden a lesión miocárdica en las derivaciones electrocardiográficas.

Tipo de Infarto al Miocardio

Definición Conceptual: lesión de tejido miocárdico afectado que compromete únicamente una zona de tejido subepicardico o zona subepicardica y tejido adyacente subepicardico.

Definición Operacional: elevación o descenso del segmento ST en derivaciones cardiacas del electrocardiograma.

APACHE II

Definición Conceptual: conjunto de parámetros clínicos, de laboratorio y antecedentes patológicos, los cuales se agrupan para formar el score, el cual es el estándar de oro para determinar el porcentaje de mortalidad en pacientes ingresados a terapia intensiva.

Definición Operacional: cuantificación por laboratorio de gases arteriales , níeveles de electrolitos séricos, biometría hemática, signos vitales valorados por termómetro, baumanómetro, pulso radial y respiraciones por minuto, historia clínica para antecedentes hepáticos, renales u oncológicos.

Perfil Tiroideo

Definición Conceptual: hormonas circulantes en plasma sanguíneo, libres o unidas a proteínas, elaboradas por la hormona tiroidea (T3 y T4) o Hipófisis (TSH) y que produce efectos en los tejidos orgánicos para su metabolismo celular, o estimula a la glándula tiroides, respectivamente.

Definición Operacional: cuantificación por laboratorio de TSH, T3 libre y total, T4 libre y total.

Tiempo Transcurrido: Cuadro clínico – calculo APACHE II y Perfil Tiroides

Definición Conceptual: tiempo transcurrido entre síntomas del pacientes y la obtención de perfil tiroideo y cálculo del apache II

Definición Operacional: tiempo transcurrido en horas y minutos desde que el paciente refiere inicio de cuadro de infarto al miocardio y la obtención de muestras sanguíneas y parámetros para cálculo de APACHE II y Perfil tiroideo.

Terapia de reperfusión inicial (antes de ingreso hospitalario)

Definición Conceptual: la aplicación de terapia trombolítica y/o la angioplastia son los procedimientos conocidos para favorecer una reperfusión arterial de las arteria o arterias coronarias ocluidas, debe emplearse lo más pronto posible del diagnóstico con IAM.

Definición Operacional: terapia empleada de reperfusión realizada antes de cálculo APACHE II y toma de muestras para realizar Perfil Tiroideo.

Tiempo Transcurrido: Cuadro clínico – aplicación Terapia de reperfusión

Definición Conceptual: Tiempo transcurrido desde el inicio de la sintomatología del pacientes con IAM y la realización de terapia trombolítica y/o angioplastia para eliminar obstrucción a nivel de arteria coronaria afectada.

Definición Operacional: tiempo transcurrido en horas y minutos desde el inicio de la sintomatología de infarto al miocardio referido por el pacientes y hora de nota de realización procedimiento reperfusión.

Método de recolección de datos

Fuente de información: Directa

Instrumento de medición: SCORE APACHE II, Niveles de Hormonas Tiroideas.

Técnica y procedimientos

Se estudió un total de 8 pacientes los cuales cumplían con los criterios de inclusión, de los 25 pacientes que a su ingreso presentaban IAM durante el periodo de tiempo comprendido por el estudio.

Se realizó a su ingreso de los pacientes las tomas de muestras sanguíneas, como parte del protocolo de evaluación de los pacientes hospitalizados a nuestra unidad, se procesó en el momento de acuerdo a disponibilidad del laboratorio, solo se guardaron las muestras bajo refrigeración previa centrifugación antes de su procesamiento en el caso de la medición de hormonas tiroideas, si estas se obtuvieron los fines de semana.

Se calculó el score APACHE II con estos resultados de laboratorio, los antecedentes se obtuvieron de la historia clínica y los signos vitales de la nota de ingreso.

7 de los 8 pacientes estudiados ingresaron a terapia intensiva, y únicamente un paciente se hospitalizó a piso hospitalario a cargo de cardiología.

Análisis Estadístico

Con los resultados obtenidos, se realizó una correlación lineal simple entre el puntaje de APACHE II con cada una de las hormonas tiroideas cuantificadas. Se representaron gráficamente con diagramas de dispersión, se calculó el coeficiente de correlación de Pearson ya que esta se aplica para variables aleatorias y cualitativas, Midiendo la covariación y el grado de aproximación de los puntos a la recta que representa la correlación máxima. Se consideró una significancia estadística con valores menores de P: 0.05.

Se utilizó para el análisis de datos el software: Statistical Product and Service (SPSS versión 20.0). Análisis de Pearson para variables cuantitativas. Y representación gráfica con puntos de dispersión.

LOGISTICA

Recursos Humanos

- Investigador principal.
- Asesores expertos
- Médicos Residentes UCI (R3MI)

Recursos Materiales

- Expedientes clínicos
- Material bibliográfico recopilado
- Hojas de recolección de datos
- Jeringas, agujas, kit procesamiento perfil tiroideo
- IPAD 2, Programa MedCalc Pro versión 2.7.3 (3174), Score APACHE II

Recursos Financieros

- Recursos propios del Investigador Principal .
- Recursos del Hospital de Especialidades Puebla.

Consideraciones Éticas

El presente protocolo de ajusta a los lineamientos de la ley general de salud de México promulgada en 1986 y al código de Helsinki de 1975 y modificado en 1989, respecto a la confidencialidad de los participantes en el estudio, por lo que se solicitará consentimiento informado por escrito y firmado.

CRONOGRAMA DE ACTIVIDADES																				
	2012			2013				2014												
ACTIVIDADES	MAR	ABR	MA	JUN	JUL	AGO	SEP	OCT	NOV	DIC	ENE	FEB	MAR	ABR	MA	JUN	JUL	AGO	SEP	OCT
RECOPILACIÓN BIBLIOGRÁFICA	■	■	■																	
ELABORACIÓN DEL PROTOCOLO	■	■	■	■	■	■	■	■	■											
DESARROLLO DE LA INVESTIGACIÓN										■	■	■								
CAPTURA DE LA INFORMACIÓN												■								
ANÁLISIS DE DATOS													■							
OBTENCIÓN DE RESULTADOS														■	■					
REDACCIÓN DE TESIS																■	■	■	■	■

Flujograma

Previo al Ingreso a UCI

- Diagnóstico de IAM
- EKG inicial
- CPK MB iniciales
- Cuadro clínico (Fecha, hora de inicio de sintomatología)
- Tratamiento establecido previo a ingreso (cateterismo – trombolisis – ninguno - Ambos)

Ingreso a Terapia intensiva o Cardiología

- Perfil tiroideo (muestra al ingreso)
- Calculo de APACHE II (ingreso)
 - Gasometría arterial (bicarbonato, Fracción inspiratoria de oxígeno (FiO₂), Presión arterial de Oxígeno (PaO₂)).
 - Biometría hemática (hematocrito, Leucocitos), Química sanguínea (creatinina) Electrolitos séricos (Sodio, Potasio).
 - Signos vitales: Temperatura, Frecuencia cardiaca, frecuencia respiratoria, Presión arterial media.
 - Estado neurológico: Escala de Glasgow

Estancia en Terapia intensiva o Cardiología

- Revisión de antecedentes (expediente clínico – Historia clínica)

1

- Diagnostico de IAM e Ingreso Hospitalario
- Manejo previo a su ingreso a nuestra unidad

2

- Laboratorios y Gasometria: Protocolo de Ingreso
- Perfil tiroideo: Ingreso
- APACHE II primeras 24hrs Ingreso
- Niveles CPK MB y Hallazgos Electrocardiograficos
- Calculo de Tiempo de evolucion del cuadro clinico.
- Tipo de terapia de reperfusión empleada previa a ingreso

3

- Revision expediente Clinico

Resultados

Características demográficas de los pacientes hospitalizados con infarto agudo al miocardio.

Género de los pacientes hospitalizados con IAM

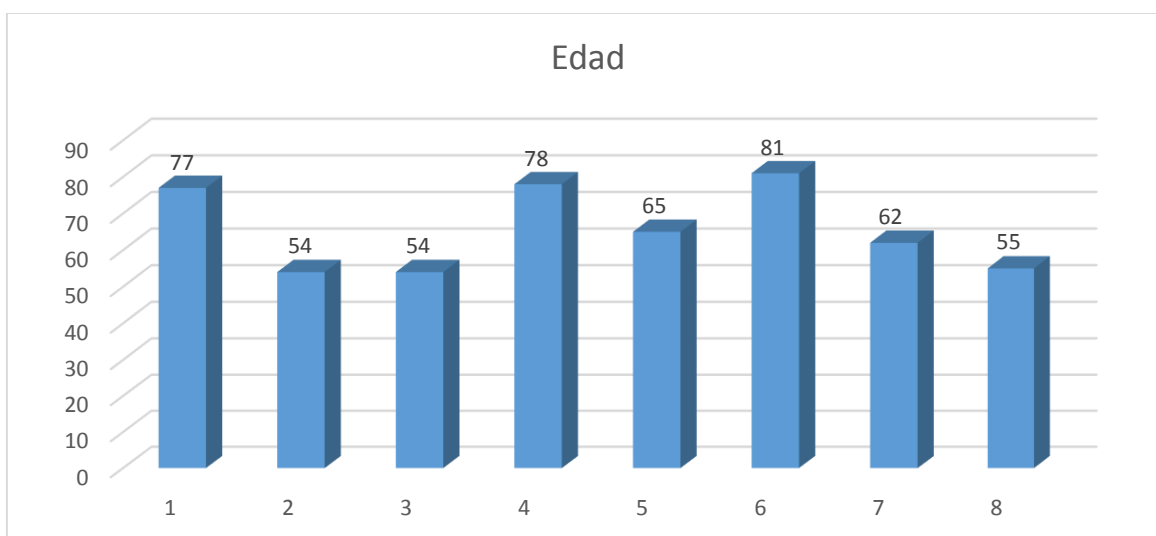
De los 8 pacientes con IAM el 87.5% de los pacientes pertenecían al género masculino, y únicamente 12.5% al femenino. Con una relación Hombre: Mujer de 7:1



GRAFICA 1. Porcentaje de Género de los pacientes con IAM

Edad de los pacientes hospitalizados con IAM

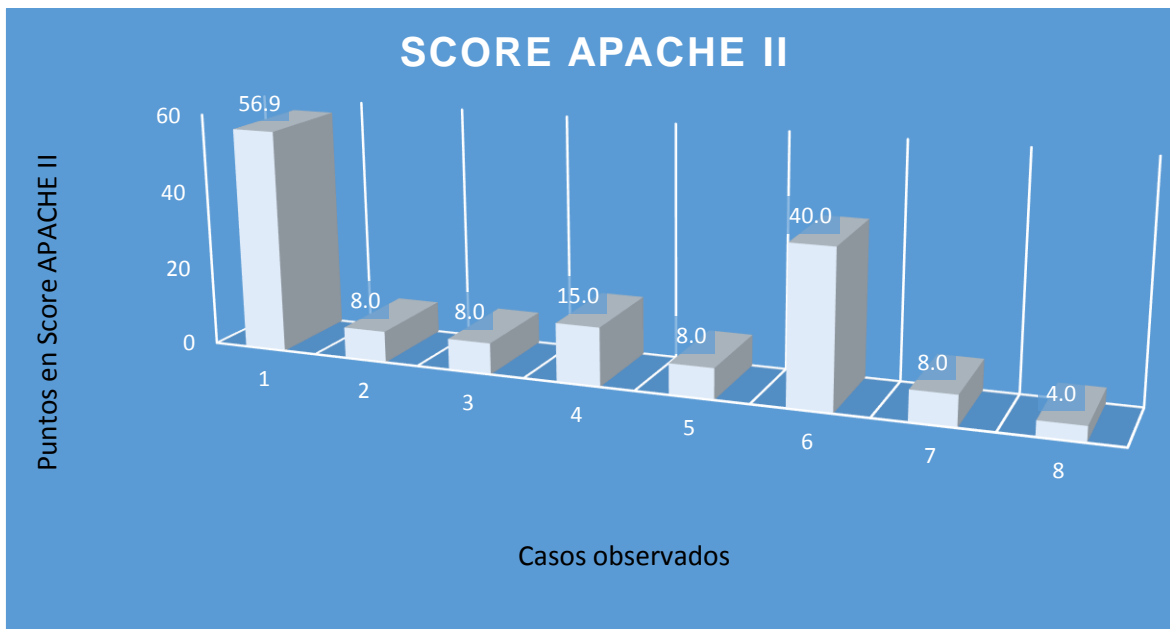
La edad Promedio fue de 65.75 años y una desviación estándar 11.4 años, con una mediana de 63.5 años y una edad mínima de 54 años y máxima 81 años.



GRAFICA 2. Edad de los pacientes con IAM

SCORE APACHE II en los pacientes hospitalizados con IAM

En promedio se obtuvo una mortalidad del 25% (puntaje score entre 15 y 19) y desviación estándar de 27.9%, con el pronóstico de mayor mortalidad de 85% (más de 34 puntos) y riesgo mínimo de 4% (0 a 4 puntos de score).



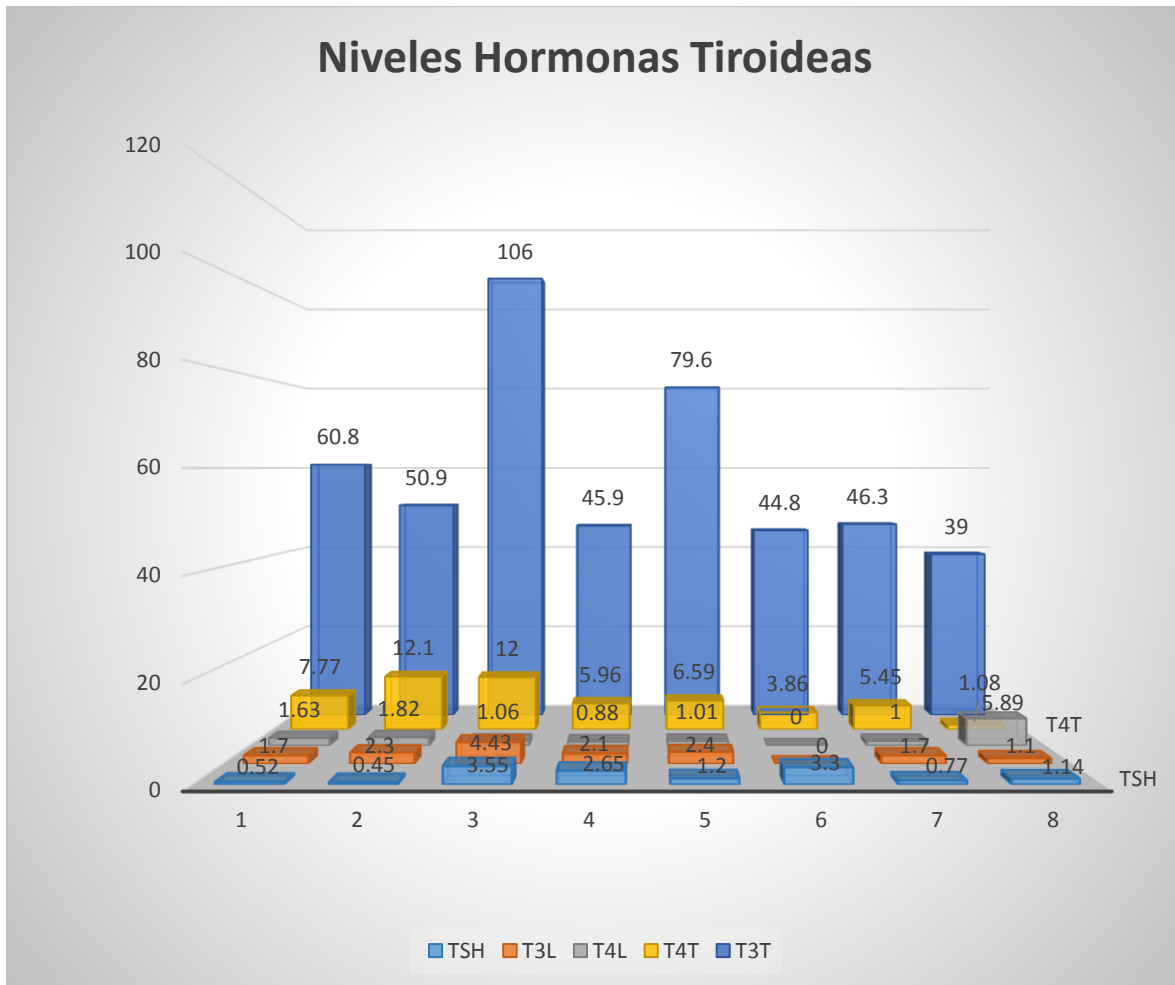
GRAFICA 3. Score APACHE II de los pacientes con IAM

Perfil Tiroideo de los pacientes hospitalizados con IAM

	TSH	T3 Libre	T4 Libre	T4 Total	T3 Total
	mIU/ml	pg/ml	ng/ml	mrg/dl	ng/dl
Promedio	1.6975	2.24714286	1.89857143	6.85125	59.1625
Mediana	1.17	2.1	1.06	6.275	48.6
Desviación Estándar	1.26876487	1.26184601	1.79290218	3.779344	22.7926641

Tabla 1: Medidas de tendencia central y desviación estándar hormonas tiroideas plasmáticas medidas en los pacientes con infarto al miocardio.

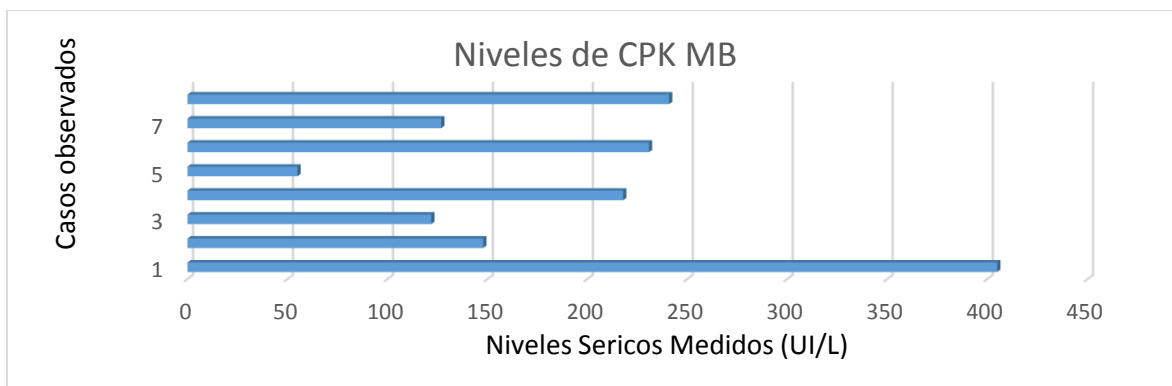
En los resultados de Hormonas tiroideas, no se procesó T3 y T4 libre en uno de los pacientes



GRAFICA 4. Niveles plasmáticos de hormonas tiroideas en pacientes con IAM

CPK Fracción MB en los pacientes con IAM

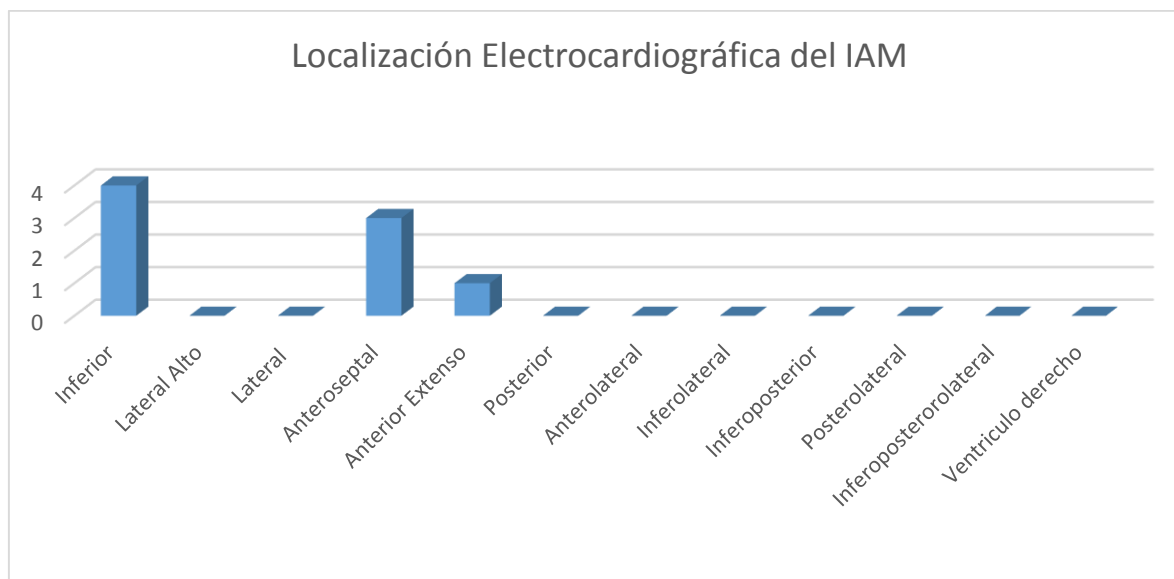
Se obtuvieron en promedio niveles de 193.36 UI/L, con desviación estándar 106.7 UI/L, con niveles mínimos observados de 55 UI/l hasta niveles máximos de 405 UI/L.



GRAFICA 5. Niveles de CPK MB en pacientes con IAM

Cambios Electrocardiográficos en pacientes con IAM.

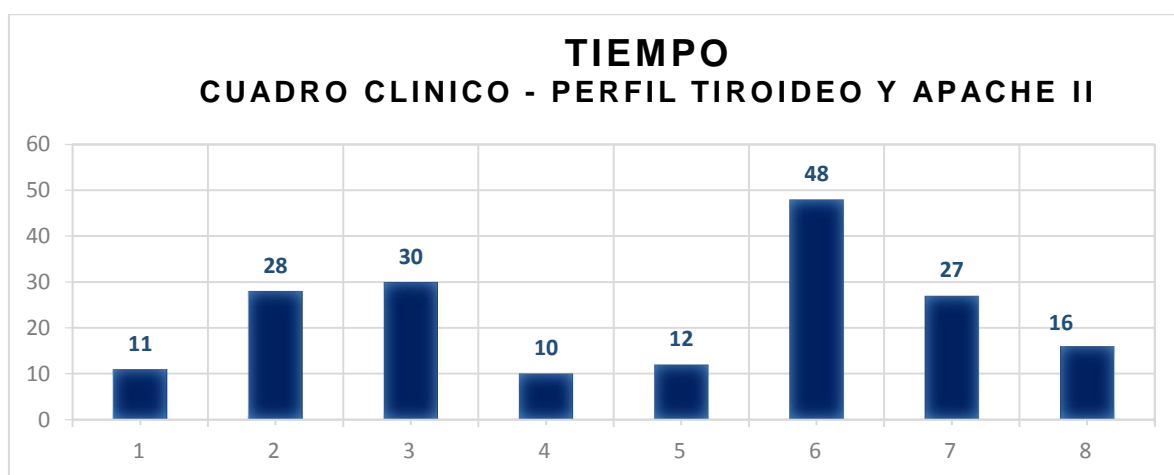
La localización electrocardiográfica de la lesión miocárdica se ubicó: lesión inferior en 4 casos (50%), anteroseptal 3 casos (37.5) y solo 1 caso anterior extenso (12.5%).



GRAFICA 6. Localización de lesión miocárdica por electrocardiograma en pacientes con IAM

Tiempo transcurrido: Inicio de Cuadro Clínico de IAM al cálculo APACHE II y la obtención de muestra para Perfil tiroideo

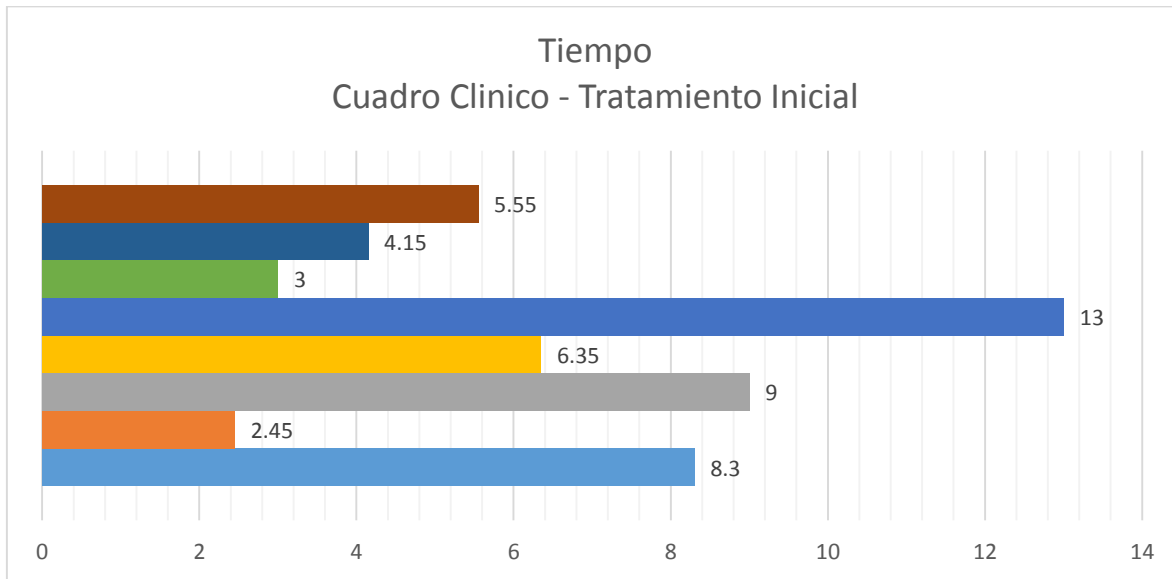
El promedio fue de 22 horas y 45 min, con desviación estándar 13.07hrs, el tiempo máximo fue de 48hrs y el menor de 10hrs.



GRAFICA 7. Tiempo transcurrido (horas) entre inicio de cuadro clínico, obtención del perfil tiroideo y calculo APACHE II en pacientes con IAM.

Tiempo Trascurrido: Inicio del Cuadro Clínico de IAM y aplicación de Terapia de reperfusión.

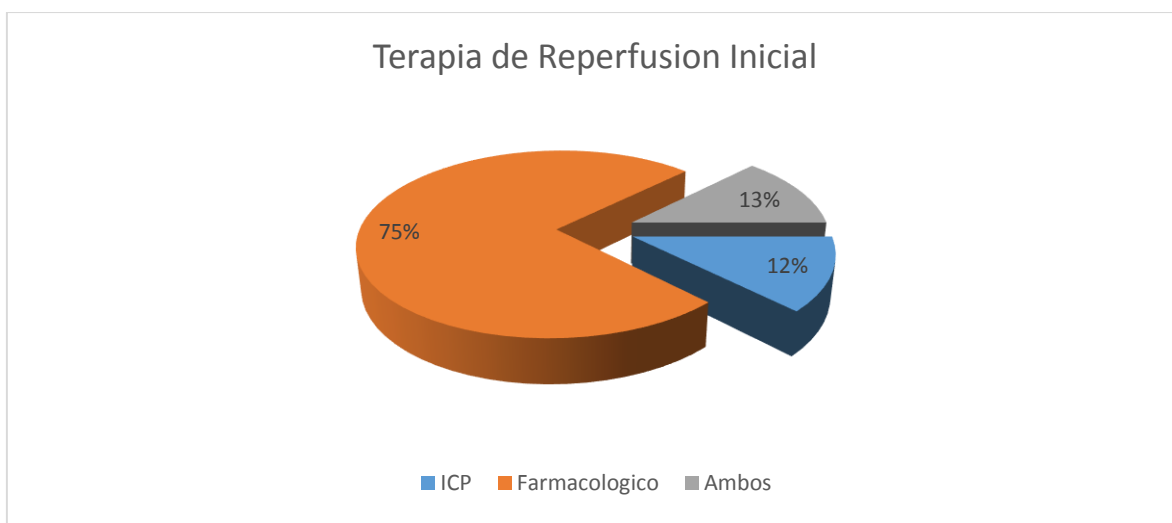
Promedio de instauración de tratamiento del 6 horas y 28 min y una desviación estándar de 5.95 horas (5hrs y 57 minutos), siendo el periodo mayor de instauración de tratamiento de 13 hrs y el mínimo de 2hrs con 45 min.



GRAFICA 8. Tiempo (horas) de evolución a partir del inicio del cuadro clínico de IAM y el tratamiento inicial.

Tratamiento de reperfusión Empleado Previo a Hospitalización en pacientes con IAM

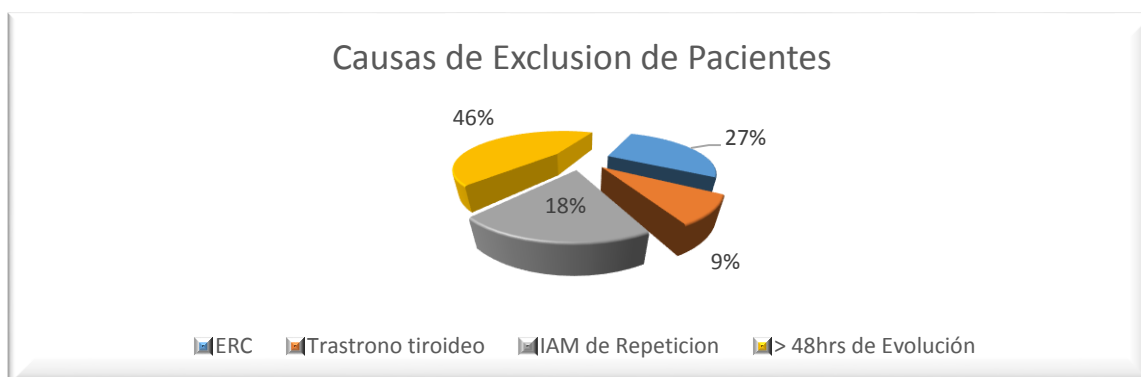
En el 75% de los pacientes, se realizó tratamiento trombolítico. A un 12.5% se le practico angioplastia y al otro 12.5% obtuvo ambos tratamientos.



GRAFICA 9 Tipo de Tratamiento de reperfusión previo a determinación de hormonas tiroideas y cálculo de APACHE II en los pacientes con IAM

Causas de Exclusión de pacientes con IAM en el Estudio

Se excluyeron a 17 pacientes de los 25 que ingresaron a nuestra unidad con diagnóstico de infarto agudo al miocardio en el periodo de tiempo comprendido del estudio, las causas fueron: cuadro de infarto al miocardio de más 48 hrs de evolución en el 46% de los casos. Enfermedad renal crónica conocida (TFG <60ml/min) de 27%, antecedentes de enfermedad tiroidea y empleo de levotiroxina en 9%, y pacientes con enfermedad vascular cardiaca, con infarto e ingreso previo conocido 18%.



GRAFICA 10 causas de exclusión de pacientes con IAM hospitalizados a nuestra unidad.

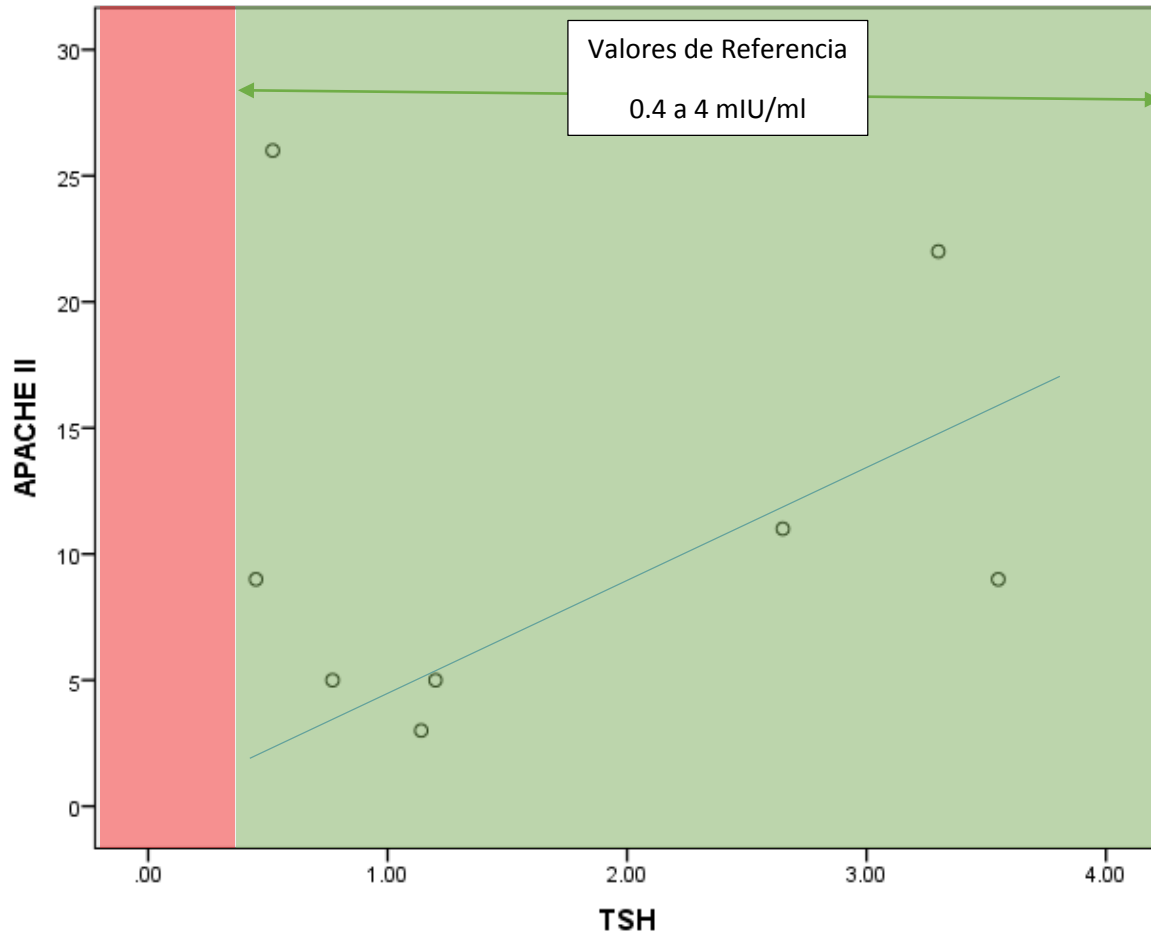
Resultados del Análisis Estadístico

Correlación de Pearson

		T3 Total	T3 Libre	T4 Libre	T4 Total	TSH
APACHE II	Correlación de Pearson	-.078	-.023	.532	-.132	.158
	Sig. (bilateral)	.855	.961	.219	.756	.708
	Suma de cuadrados y productos cruzados	-102.975	-1.136	8.893	-23.455	11.765
	Covarianza	-14.711	-.189	1.482	-3.351	1.681
	N	8	7	7	8	8

Tabla 2: Correlación de Pearson entre APACHE II y T3 total, T3 libre, T4 total, T4libre y TSH en pacientes con IAM

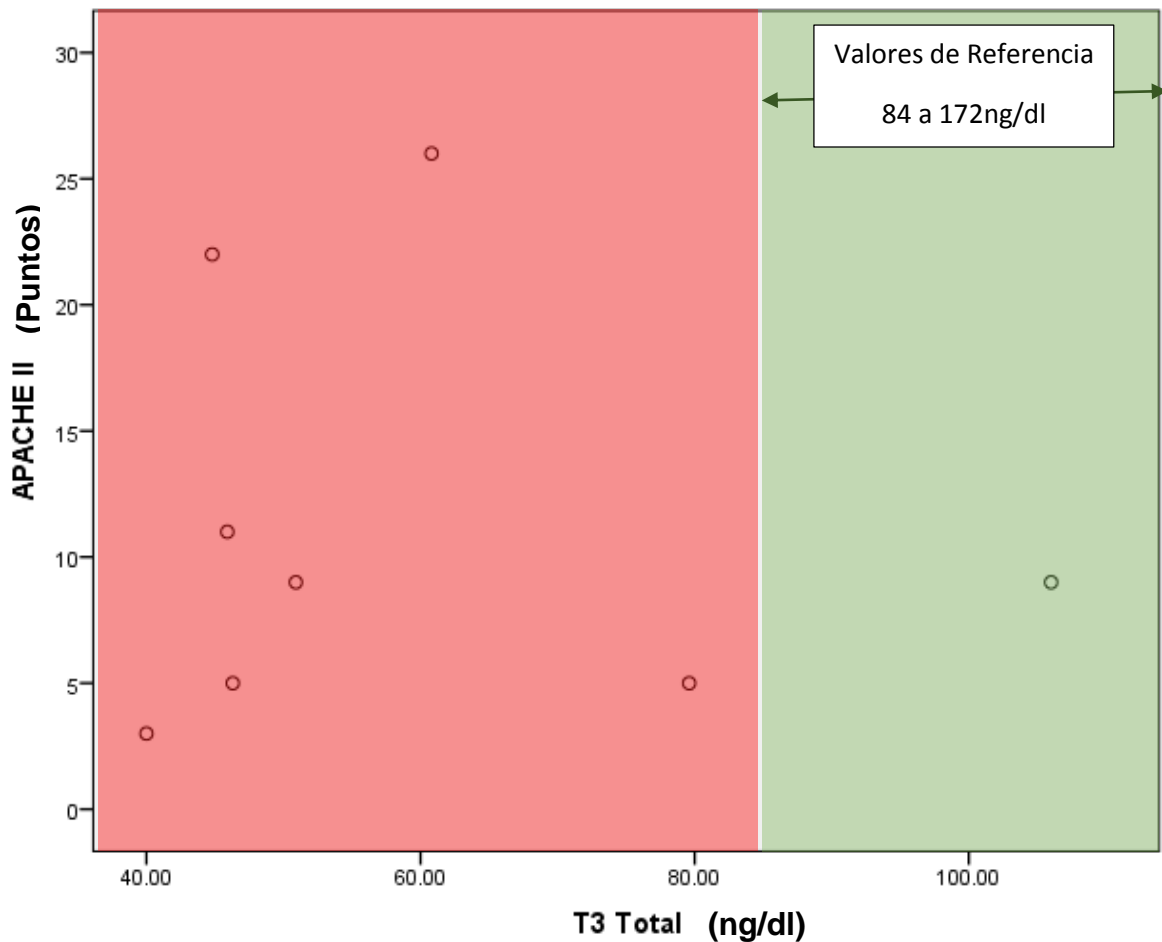
Diagrama de dispersión de correlación lineal entre APACHE II Y Niveles de TSH



Grafica 11.-Representación gráfica de dispersión entre las variables Score APACHE II y niveles de Hormona estimulante de tiroides (TSH).

Se observa patrón lineal ascendente (positivo)

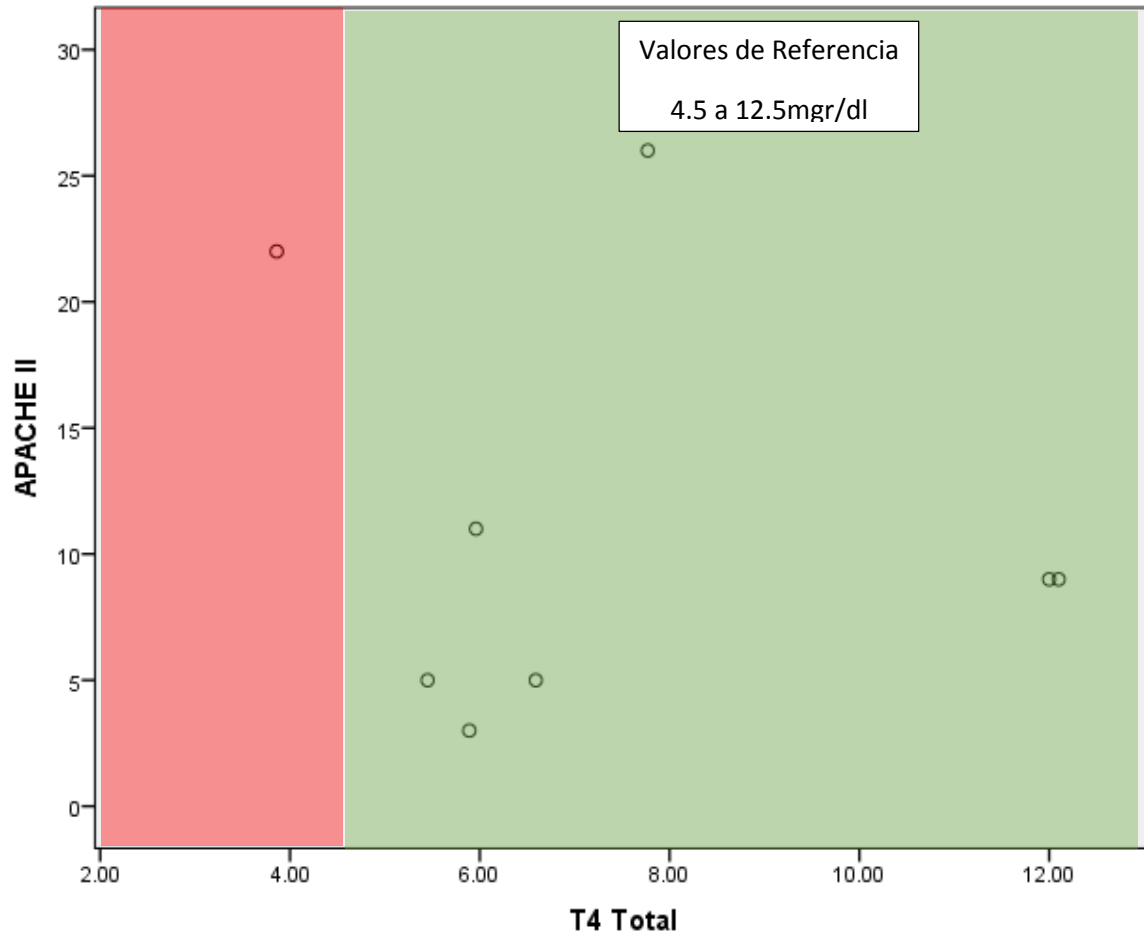
Diagrama de dispersión de correlación lineal entre APACHE II Y Niveles de T3 Total



Grafica 12.-Representación gráfica de dispersión entre las variables Score APCHE II y niveles de Hormona Triyodotironina total (T3T).

Se observó patrón lineal positivo débil, la mayoría de las observaciones por debajo de los valores de referencia.

Diagrama de dispersión de correlación lineal entre APACHE II Y Niveles de T4 Total



Grafica 13.-Representación gráfica de dispersión entre las variables Score APCHE II y niveles de Hormona Tetrayodotironina total (T4T).

Discusión

Los cambios en los niveles de hormonas tiroideas durante alteraciones en la homeostasis corporal ante diferentes agentes, se conocen como síndrome de la enfermedad no tiroidea, previamente conocido como síndrome del eutiroides enfermo, síndrome T3 baja o T4 baja. En la cual la función de la glándula tiroidea permanece funcional y son los cambios en su metabolismo en los tejidos periféricos, lo que modifica las concentraciones plasmáticas durante las enfermedades, sin que se afecte de forma secundaria a la glándula tiroidea. (1,2).

Se han asociado diversas cardiopatías al síndrome NITS y se ha estudiado cambios plasmáticos de hormonas tiroideas como biomarcadores en la enfermedad coronaria, e insuficiencia cardíaca, sin embargo desconocemos su asociación pronóstica en el infarto agudo al miocardio.

Se observó que los casos estudiados correspondieron principalmente al género masculino, como es conocido esta variable pertenece a uno de los factores de riesgo cardiovascular para desarrollar infarto agudo al miocardio. La mayor prevalencia en el IAM en hombres se debe a que en la mujer existe un efecto protector de los estrógenos hasta antes de la menopausia (aproximadamente 47 años), esta protección desaparece posteriormente para tener un riesgo similar en ambos géneros. En nuestra muestra solo un paciente pertenecía al género femenino (19).

También se considera como un factor de riesgo cardiovascular a partir de los 45 años de edad, y se conoce que se producen hasta 4 de cada 5 muertes por enfermedad cardíaca en edades por arriba de los 65 años. Se iguala el riesgo entre el género masculino y femenino cuando las pacientes ya son mayores a 65 años (19). En nuestro estudio los pacientes tuvieron en 65.75 años \pm 11.4 por arriba de la edad para los eventos de mayor mortalidad.

El score APACHE II se estableció como variable independiente del estudio contra la cual se realizó la asociación probable entre el porcentaje de sobrevida, y las hormonas tiroideas. Ya que hasta la fecha se considera como el estándar de oro para determinar la mortalidad en los pacientes ingresados a terapia intensiva, sin importar la enfermedad por la cual se ingresa a este servicio (20, 21). Las muestras gasométricas y los niveles séricos de electrolitos como sodio, biometría hemática y química sanguínea comprenden parte de los estudios iniciales que se solicitan a al ingreso a terapia intensiva en todos los pacientes. Los signos vitales se tomaron de la nota de ingreso. Se obtuvo en promedio como porcentaje de mortalidad: 18.4% y desviación estándar de: 19.27 %.

El Cálculo de la muestra de nuestro estudio de acuerdo a la incidencia de infarto agudo al miocardio fue de 357 pacientes, pero debido a que los estudios se realizaron a nivel institucional solo se autorizaron por parte de jefatura de laboratorio clínico 20 las cuales debían ser tomadas en forma aislada, con la finalidad de evitar estadísticas altas de costos en insumos, durante nuestro estudio se autorizaron únicamente 10 muestras.

Las muestras para su estudio se obtuvieron, de las tomas sanguíneas de los laboratorios que normalmente se solicitan como parte del protocolo de estudio, estas se procesaron

inmediatamente o dentro de las primeras 48 hrs, ya que nuestro hospital solo realiza su cuantificación los días laborales, las muestras que no pudieron estudiarse inmediatamente se centrifugaron y mantuvieron en refrigeración, las muestras se mantienen viables por 48 hrs bajo estas condiciones, y sin variaciones en las concentraciones plasmáticas.

Se observó que de acuerdo a la definición de síndrome de la enfermedad no tiroidea; la TSH debe permanecer dentro de los rangos de referencia en la mayoría de los casos (1,5). Se observó los niveles de TSH normal en el 100% de los pacientes, además que la presencia dentro de los niveles normales orienta a descartar una afección tiroidea subclínica importante, aunque no se recomienda el estudio de la función de la glándula tiroidea durante estos procesos de adaptación durante patologías sistémicas.

Los primeros cambios esperados en el síndrome NTIS se asocia al descenso de la hormona T3 y estos se observaron en el 75% de nuestro pacientes. Estos cambios se asocian a un cambio en el metabolismo de T4 a T3 en los tejidos periféricos por la 5 iododesyoniada y forma parte a un cambio adaptativo en la disminución del metabolismo tisular cuando se encuentra bajo estrés y afecta la homeostasis corporal. La vía hacia la cual se dirige el metabolismo tisular es a la formación de T3 reversa y la cual no es biológicamente funcional (2,3). Esta constituye un buen indicador en el NTIS pero no es posible medir en nuestra unidad ya que no se cuenta con el kit para medir en nuestro hospital.

Se eliminaron pacientes principalmente por ingresar a nuestra unidad con más de 48 hrs de evolución del cuadro clínico y diagnóstico de IAM, esto debido a que somos una unidad hospitalaria de referencia de clínicas de primer contacto, la distancia, aceptación administrativa del paciente, y su traslado demoran la valoración en nuestro hospital. Otra causa de exclusión fue la enfermedad renal crónica ya conocida, ya que su presencia induce a cambios en las proteínas plasmáticas y del metabolismo tisular del organismo (2), en nuestro estudio fue causa de exclusión de 6 pacientes, la lesión renal se encuentra asociada a varios factores de riesgo cardiovascular, por lo que es frecuente que se encuentre ya presente incluso antes de un evento de infarto al miocardio. Así también se excluyeron pacientes con enfermedades tiroideas conocidas, en el caso de nuestro estudio fue el hipotiroidismo en 2 pacientes los cuales se encontraban empleando tratamiento hormonal tiroideo. No se excluyó a ningún paciente por empleo de fármacos de tipo: antiarrítmicos (especialmente amiodarona), diuréticos de asa o aminas vasoactivas, ya que estas inducen por si mismas cambios en los niveles plasmáticos de las hormonas tiroideas (8), si se observó su uso en varios de los pacientes ya excluidos por otras causas previa.

Al igual que en otras enfermedades graves en la correlación del APACHE II y el perfil tiroideo, son las variaciones en la hormona de la T3 (descenso) la primeros cambios observados (7,24).

De acuerdo a los resultados obtenido por el APACHE II los pacientes con IAM presentaron baja probabilidad de mortalidad en promedio (25%), y se vio que la más alta alteración fue el descenso de los niveles de T3, similar a lo conocido en estudios previos, donde la gravedad de la afección es leve(16).

Solo se observó el descenso de T4 en un paciente, pero este caso no correspondió al individuo con peor pronóstico por APACHE II en el estudio, como habría de esperarse pues en otras investigaciones estos cambios se observan en cuadros con gravedad moderada a grave (16).

Se encuentra asociada la lesión arterial coronaria con niveles bajos de T3, independientemente de la presencia o no de infarto al miocardio (22), nuestro estudio no puede descartar por los métodos empleados que los pacientes tuvieran una lesión coronaria previa y que los cambios correspondan a esta causa. Los cambios tiroideos en T3 total también se han asociado hasta en un 56% en IAM con elevación del segmento ST (25), en nuestro estudio esta prevalencia se observó 87.5% de todos nuestros pacientes, los cuales todos tuvieron elevación del segmento ST, siendo mayor a lo conocido previamente.

Las asociaciones fueron de magnitud débil y negativas entre APACHE II y Hormonas tiroideas en T4 Total, T3 total y T3 libre (-0.132 , -0.078 y -0.023, respectivamente y en orden decreciente de magnitud)) y una correlación positiva débil con TSH (de 0.158). A excepción solo la T4 libre que tenía un carácter positivo (+0.532), y de intensidad moderada, sin embargo no fue estadística significativa, por lo que su probabilidad de que se repita en nuevas observaciones es menor del 95% de probabilidad.

La medición de la fracción MB se empleó como criterio diagnóstico de IAM en un cuadro clínico muy sugestivo, su presencia en sangre tiene alta especificidad en el daño al miocárdico, y se emplea cuando no se cuenta con determinación de niveles de troponinas (las cuales no se realizan a todos los pacientes en nuestras unidades) ya que este último es el biomarcador preferido, (19). La fracción MB empieza elevar desde las primeras 2 a 6 hrs del inicio de la sintomatología, la muestra se tomó del suero obtenido de los laboratorios solicitados al ingreso a nuestra unidad y se procesó al momento, ya que se cuenta con reactivos disponibles las 24 hrs del día. Se confirmó la elevación de este marcador en todos los pacientes que se incluyeron en el estudio. En promedio se obtuvieron niveles plasmáticos de 193.36UI/L cuando los rangos de normalidad son de, 2.3 a 9.5 UI/L lo cual correspondió a más de 3 desviaciones estándar de las medidas de normalidad y estas son diagnósticas de IAM (19). Independiente de los niveles obtenidos, se confirmó la afección coronaria en todos los pacientes a los que se practicó cateterismo cardiaco.

Dentro de los criterios para determinar un infarto agudo al miocardio se encuentra la elevación o descenso del segmento ST o un nuevo bloqueo de rama izquierda, en todos los pacientes estudiados se observó una elevación del segmento ST, con una localización principal en derivaciones inferiores (aVF, DII y DIII) compatible con lesión de ubicación en cara diafragmática (50%), y en menor frecuencia lesión anteroseptal (V1 a V3) 37.5% y Anterior extensa (V1 a V6) en un 12.5% (19).

El tiempo juega un papel fundamental en los cambios adaptativos del organismo, se conocen cambios agudos y crónicos dependiendo de la persistencia del factor desequilibrante. El tiempo asociado a los cambios en las hormonas tiroideas en los eventos agudos tiene su cenit al cumplir las primeras 24 a 48 hrs y posterior declinación de estas alteraciones (3). En

nuestro estudio se emplearon como criterio de inclusión la evolución clínica menor de 48 hrs, así como la toma de muestras para analizar hormonas tiroideas dentro de este mismo lapso de tiempo. Se eliminaron 10 pacientes con evolución mayor de 48 hrs de cuadro clínico.

En nuestro estudio todas las lesiones por infarto al miocardio se localizaron en el ventrículo izquierdo, los cambios en T3 se han correlacionado con el grado de función del ventrículo izquierdo lesionado durante el un IAM (3), y que en nuestro estudio fueron las variaciones en la hormona T3 las más frecuentes observadas, lo cual es similar a lo observado previamente.

El periodo transcurrido entre cuadro Clínico y la terapia de reperfusión Inicial: la atención oportuna para resolución de la obstrucción en el infarto agudo al miocardio se traduce en menor lesión miocárdica (19), de acuerdo a las guías actuales se recomienda terapia trombolítica en un tiempo menor a las 6 hrs de iniciado el cuadro clínico y cuando la terapia con angioplastia se retrasaría por más de 120 min, sin embargo cuando se encuentra disponible en menos de 90 min es el tratamiento de elección a realizar como terapia de reperfusión (19). En el 100% los pacientes estudiados recibieron tratamiento trombolítico y/o Angioplastia como terapia inicial. El tiempo promedio para aplicación de alguna de las 2 terapias iniciales fue de 6 horas y 28 min + o menos 5 horas y 57 minutos (5.95hrs) en general. La terapia trombolítica se administró en los 7 pacientes que la recibieron un tiempo menor de 6.35hrs. En los casos donde se practicó la ICP (2 pacientes) solo uno de los pacientes se practicó en un tiempo de evolución mayor a 12 hrs (13hrs), sin embargo este ya contaba con terapia trombolítica previa. Para fines de este estudio asocio el APACHE 2 y los niveles de hormonas tiroideas, se podría contemplar nuevos estudios buscando una asociación entre la cantidad de tejido miocárdico dañado durante los hallazgos del cateterismo, los niveles de troponinas y el perfil tiroideo de los pacientes.

Conclusión

- 1.- No existe una correlación lineal entre el APACHE II y los niveles plasmáticos de las hormonas tiroideas en las primeras 48 hrs de evolución, en los pacientes con infarto agudo al miocardio.
- 2.- Todos los pacientes en el estudio presentaron los cambios característicos del NTIS.
- 3.- Los resultados observados se aplican únicamente a la población estudiada, debido al número de individuos incluidos en el estudio, no permite extrapolar los resultados a toda la población con infarto agudo al miocardio, no pudiendo excluir con toda certeza la existencia de una asociación entre los cambios en las hormonas tiroideas y el APACHE II.
- 4.- No encontramos resultados significativos para indicar realizar perfil tiroideo en pacientes con IAM para determinar su pronóstico de mortalidad.
- 5.- Nuevos estudios en los cuales se realice comparando perfil tiroideo con otros indicadores de mortalidad podrían considerarse para encontrar una probable asociación, así como que estas alteraciones se encuentren en otro periodo de tiempo en las mediciones del perfil tiroideo por lo que se podrían emplear mediciones seriadas.

Bibliografía:

1. - Warner M, Beckett G. Mechanisms behind the non-thyroidal illness syndrome: Journal of Endocrinology.2010;205:1–13
2. - Kwakkel J, Fliers E, Boelen A, et al. Illness-induced changes in thyroid hormone metabolism: focus on the tissue level. Netherlands Journal of Medicine.2011;69:224-228
- 3.- Lymvaios I, Mourouzis I, Cokkinos D, et al. Thyroid hormone and recovery of cardiac function in patients with acute myocardial infarction: a strong association? European Journal of Endocrinology.2011;165:107-114
- 4.- Ross D, Cooper D, Mulder J, et al. Thyroid Function in nonthyroidal illness. uptodate.2013:1-11
- 5.- Serhat A, Griffing G, et al. Euthyroid Sick Syndrome. Medscape.2013:1-9
- 6.- Economidou F, Douka E, Tzanela M, et al. Thyroid function during critical illness. Hormones (Athens).2011;10:117-24.
7. - Wang F, Wenzhi P, Hairong W, et al. Relationship between thyroid function and ICU mortality: a prospective observation study. Critical Care 2012;16:1-11
- 8.- Bello G, Ceaichisciuc I, Silva S, et al. The role of thyroid dysfunction in the critically ill: a review of the literature. Minerva Anestesiol.2010;76:919-28.
- 9.- Adawwiyah J, Norasyikin A, Mat N, et al. The non-thyroidal illness syndrome in acute coronary syndrome is associated with increased cardiac morbidity and mortality. *HeartAsia* 2010;2:1 11-14
10. - Warner M, Beckett G. Mechanisms behind the non-thyroidal illness syndrome: Journal of Endocrinology.2010;205:1–13
- 11.- Boelen A, Kwakkel J, Fliers E. et al. Beyond Low plasma T3: Local Thyroid Hormone Metabolism during inflammation and infection. Endocrine Reviews.2011;32:670-693
- 12.- Dietrich J, Stachon A, Antic B, et al. The AQUA-FONTIS study: protocol of a multidisciplinary cross-sectional and prospective longitudinal study for developing standardized diagnostics and classification of non-thyroidal illness syndrome. BMC Endocrine Disorders.2008;8:1-9

13. - Magagnin S, Maia A. New insights toward the acute non thyroidal illness syndrome. *Frontiers in Endocrinology*.2012;3:1-7
14. -Pantos C, Mourouzis J, Saranteas T, et al. Thyroid hormone improves postischaemic recovery of function while limiting apoptosis: a new therapeutic approach to support hemodynamics in the setting of ischaemia-reperfusion. [Basic Research in Cardiology](#).2009;104:69-77
15. - Myers S, Wartofsky L. The Nonthyroidal Illness Syndrome. *Endocrinol Metab Clin N Am*.2007;36:657-672
16. - Nyle E, Seam N, Khosla R, et al. Endocrine Markers of Severity and Prognosis in Critical Illness. *Crit care clin*.2006:161-179
- 17.- Sattar A, Asif M, Dawood M, et al. Euthyroid Sick Syndrome A. *JPMA*.2003;53:3-7.
18. - Kwakkel J, Fliers E, Boelen A, et al. Illness-induced changes in thyroid hormone metabolism: focus on the tissue level. *Netherlands Journal of Medicine*.2011;69:224-228
19. - Thygesen K, Alpert J, Jaffe A, et al. Third universal definition of myocardial infarction, *Eur Heart J*,2012;33:2551–2567.
20. - Knaus W, Draper E, Wagner D, et al. APACHE II: a severity of disease classification system. *Crit Care Med*.1985;13:818-29.
21. - Whizar V. Anestesia en México.2005;17:94-95
22. - Coceani M, Lervasi G, Pingitore A, et al. Thyroid hormone and coronary artery disease: from clinical correlations to prognostic implication. *Clin Cardiol*. Jul 2009;32:380-385
- 23.- Türe M, Memis D, Kurt I, et al. Predictive value of thyroid hormones on the first day in adult respiratory distress syndrome patients admitted to ICU: comparison with SOFA and APACHE II score. *Ann Saudi Med*.2005;26:466-472
24. - Ross D, Cooper D, Mulder J, et al. Laboratory assessment thyroid function. *UpToDate*.2013:1-13
- 25.-Isidoro J, Gomes J, Masashi M, et al. Severity and prognosis in intensive care: prospective application of the Apache II index. *Rev Paul Med*.1999;117:205-14

ANEXOS

Hoja de Recolección de Datos

Fecha: _____

Nombre: _____

Afiliación: _____

Edad: _____

Genero: Masculino

Femenino

Diagnostico IAM

Fecha y Hora de inicio cuadro clínico: _____

Manejo Inicial

Tratamiento Establecido: Trombolisis

Cateterismo Cardiaco

Ninguno

Hora y Fecha de Realización: _____

Ingreso UCI

Fecha y Hora _____

Tiempo transcurrido desde el inicio de cuadro clínico: _____

Marcadores CPK: _____

CPK –MB: _____

Troponina: _____

APACHE II:

Perfil Tiroideo

T3: _____

T3 Libre(FT3): _____

T4: _____

T4 Libre (FT4): _____

TSH: _____

Estancia en UCI 5to día (120hrs)

Perfil Tiroideo

T3: _____

T3 Libre(FT3): _____

T4: _____

T4 Libre (FT4): _____

TSH: _____

Terapéutica empleada: Cateterismo

Cirugía Cardiovascular

Ninguno

Egreso UCI

Tiempo de estancia en UCI: _____

Motivo de Egreso: Defunción

Mejoría

Máximo Beneficio

Consentimiento Informado



**INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL
UNIDAD DE EDUCACIÓN, INVESTIGACIÓN
Y POLÍTICAS DE SALUD
COORDINACIÓN DE INVESTIGACIÓN EN SALUD
CARTA DE CONSENTIMIENTO INFORMADO
(ADULTOS)**

CARTA DE CONSENTIMIENTO INFORMADO PARA PARTICIPACIÓN EN PROTOCOLOS DE INVESTIGACIÓN

Nombre del estudio: Correlación del valor predictivo en la mortalidad de las hormonas tiroideas con el APACHE II en el infarto agudo al miocardio.

Patrocinador externo (si aplica): NO

Lugar y fecha: HEP UMAE CMN Gral. "Manuel Ávila Camacho", Puebla, Diciembre 2013 a Febrero 2014 Puebla de Zaragoza, Puebla.

Número de registro: Correlacionar niveles de hormonas tiroideas con el score APACHE II en pacientes con Infarto Agudo al Miocardio.

Justificación y objetivo del estudio: Toma de muestra sanguínea venosa periférica.

Procedimientos: Dolor en sitio de punción, infección, hematoma.

Posibles riesgos y molestias: Valorar el pronóstico de mortalidad al ingreso a terapia intensiva.

Posibles beneficios que recibirá al participar en el estudio: No

Información sobre resultados y alternativas de tratamiento: Si

Participación o retiro: Si

Privacidad y confidencialidad: No autoriza que se tome la muestra.

En caso de colección de material biológico (si aplica): Si autorizo que se tome la muestra solo para este estudio.

Si autorizo que se tome la muestra para este estudio y estudios futuros.

Disponibilidad de tratamiento médico en derechohabientes (si aplica): _____

Beneficios al término del estudio: _____

En caso de dudas o aclaraciones relacionadas con el estudio podrá dirigirse a:

Investigador Responsable: _____

Colaboradores: Dr. Juan Alejandro Evia Cabral

En caso de dudas o aclaraciones sobre sus derechos como participante podrá dirigirse a: Comisión de Ética de Investigación de la CNIC del IMSS: Avenida Cuauhtémoc 330 4º piso Bloque "B" de la Unidad de Congresos, Colonia Doctores. México, D.F., CP 06720. Teléfono (55) 56 27 69 00 extensión 21230, Correo electrónico: comision.etica@imss.gob.mx

Nombre y firma del sujeto

Nombre y firma de quien obtiene el consentimiento

Testigo 1

Testigo 2

Nombre, dirección, relación y firma

Nombre, dirección, relación y firma

Este formato constituye una guía que deberá completarse de acuerdo con las características propias de cada protocolo de investigación, sin omitir información relevante del estudio

Clave: 2810-009-013

I