

Alteraciones tiroideas: ¿Predictores de mortalidad en Cuidados Intensivos?

JUAN HIGUERA, DAVID CABESTRERO, GABRIELA NARVÁEZ, ÁLVARO CABALLERO, LARA REY, MARÍA AROCA, JOSÉ RENGIFO, SERGIO SAÉZ, RAÚL DE PABLO

Servicio de Medicina Intensiva, Hospital Ramón y Cajal, Madrid, España

Correspondencia:

Dr. Juan Higuera Lucas

jhiguera.151@gmail.com

Los autores no declaran conflictos de intereses.

Palabras clave

- Tiroides
- Alteraciones endocrinas
- Mortalidad
- Puntajes

Resumen

Introducción: El objetivo del estudio es describir y analizar la función tiroidea en el paciente crítico. Describir si algún patrón se asocia a una mayor tasa de mortalidad.

Métodos: Se analizó a todos los pacientes ingresados en nuestra Unidad de Cuidados Intensivos, entre enero de 2015 y agosto de 2016, y que permanecieron allí, al menos, siete días.

Resultados: Se incluyeron 242 pacientes. Se hallaron diferencias significativas en los valores medios de los índices de gravedad entre los no supervivientes y los supervivientes: SOFA (10,45 vs. 7,9); APACHE II (24,42 vs. 20,71); SAPS II (63,14 vs. 50,69). Se encontraron diferencias estadísticamente significativas en los valores medios de T_3 en el grupo de supervivientes y no supervivientes: 1,5 pg/ml vs. 1,15 pg/ml ($p < 0,001$; IC95% 0,224 \pm 0,487). No hubo diferencias estadísticamente significativas en los valores medios de T_4 y TSH. Al realizar el subanálisis según grupo de ingreso, no se hallaron diferencias estadísticamente significativas entre las cifras de TSH, T_3 o T_4 . Sí hubo diferencias significativas en los valores medios de T_3 en la mayor parte de los subgrupos.

Conclusiones: Se hallaron diferencias estadísticamente significativas entre los valores medios de T_3 en el grupo de supervivientes y no supervivientes. Los valores de T_3 parecen asociarse a la mortalidad. Su descenso no parece asociarse a la enfermedad subyacente, sino a su gravedad.

Key words

- Thyroid
- Endocrine disease
- Mortality
- Scores

Abstract

Introduction: The aim of this study is to describe and analyse the thyroid function in the critically ill patient, and to describe if any pattern is associated with a higher mortality rate.

Methods: Patients admitted to the Intensive Care Unit, between January 2015 and August 2016, with a stay of seven days or more, were enrolled.

Results: Two hundred and forty-two patients were included. Significant differences were observed in the severity scores related to mortality during their stay in the Intensive Care Unit (no survivors vs. survivors): SOFA (10.45 vs. 7.9); APACHE II (24.42 vs. 20.71); SAPS II (63.14 vs. 50.69). Statistically significant differences were observed in the mean values of T₃ between survivors and non-survivors: 1.5 pg/ml vs. 1.15 pg/ml (p < 0.001; CI95% 0.224 ± 0.487). There were no statistically significant differences in the mean values of T₄ and TSH. After subgroup analysis according to the admission group, no significant differences among the TSH, T₃ and T₄ values were detected. However a statistically difference in T₃ average value was found in most subgroups.

Conclusions: A statistically significant difference was found in mean T₃ values in survivors and non-survivors. T₃ concentration appears to be associated with mortality. Decrease of this thyroid hormone does not seem to associate with the underlying disease, but with its severity.

Introducción

Los equilibrios hormonal, metabólico y electrolítico son fundamentales en el enfermo crítico y, con frecuencia, están alterados.

Las alteraciones endocrinas tienen repercusiones sistémicas directas sobre el organismo. Su manejo requiere un amplio conocimiento acerca de su síntesis, liberación, transporte, metabolismo y función. En ocasiones, se puede realizar un análisis cuantitativo; no obstante, la clínica es el factor determinante para su análisis. Muchas de las alteraciones analíticas con repercusión clínica se resuelven con suplemento hormonal, pero hay situaciones en las cuales el momento de la introducción de la terapia sustitutiva es difícil. El síndrome eutiroides enfermo es una patología muy frecuente en este tipo de paciente y conviene analizarla con detenimiento.¹⁻³ Esta alteración se produce, a menudo, en pacientes sin patología tiroidea previa.^{4,5} El 11-18% de los pacientes hospitalizados tiene este síndrome, pero puede llegar hasta el 60-70% en el enfermo crítico.^{6,7}

La glándula tiroidea está compuesta por dos lóbulos unidos por el istmo. Su papel fundamental, a grandes rasgos, es la producción de la conocida hormona tiroidea T₄. Esta hormona es liberada a la circulación sistémica y, en su mayor parte, se une a proteínas, o se convierte en su factor activo T₃ mediante un proceso de desyodación. A su vez, se encuentra estimulada por una hormona de liberación hipofisaria (TSH) que es estimulada por otra hormona

de producción hipotalámica (TRH). Entre ellas existe un proceso de autorregulación para mantener unas concentraciones determinadas.⁸

Para que la hormona tiroidea cumpla con su función, reguladora, anabólica, catabólica, de diferenciación, etc., deben encadenarse todos los procesos hasta la existencia de su forma periférica activa en una concentración equilibrada. Las alteraciones en las hormonas estimuladoras de la tiroides, aumento o descenso, en la síntesis de T₄, en su unión a proteínas o en su desyodación periférica, modifican el medio interno y su equilibrio.^{9,10} Esto se traduce en alteraciones sistémicas importantes.¹¹⁻¹³

En el enfermo crítico, la producción y la función tiroideas se ven muy influenciadas por la patología grave subyacente; se produce un estado hipermetabólico que afecta, de forma directa o indirecta, a todos los pasos de este ciclo.¹⁴ Además, los fármacos administrados a este tipo de enfermos (corticoides, amiodarona, vasopresores) juegan un papel fundamental.⁹ Las urgencias tiroideas y los cuadros tiroideos crónicos tienen un tratamiento y un seguimiento predecibles. Sin embargo, son difíciles de detectar cuando el paciente no presenta una patología de esta glándula inicialmente y es sometido a un estrés grave por la nueva enfermedad. En ocasiones, puede tener repercusiones graves sobre la morbimortalidad y alargar la estancia hospitalaria.¹⁵

En el enfermo crítico, las alteraciones se deben a una disminución en la enzima encargada de la desyodación periférica en el paso de T₄ a T₃ (a 5'-deio-

dinasa),¹⁶⁻¹⁸ a una disminución en la producción de TSH, a síndrome eutiroideo enfermo¹⁹ o una reducción del transporte por falta de proteínas en la habitual desnutrición del enfermo crítico,²⁰ aparte de las causas habituales.^{21,22}

El objetivo de este estudio es analizar el comportamiento de la función tiroidea en el enfermo crítico, describir su comportamiento en nuestros enfermos, si su falta o exceso implica mayor o menor tasa de mortalidad y describir si sus alteraciones se basan en la gravedad de la patología o están relacionadas con la enfermedad.

Materiales y Métodos

Se incluyó a los enfermos que ingresaron en una Unidad de Cuidados Intensivos Polivalente de un Hospital Terciario Universitario, desde enero de 2015 hasta agosto de 2016, y que permanecieron internados, al menos, siete días. No se excluyó a ningún enfermo.

El estudio cuenta con la aprobación del Comité Ético de Investigación Clínica del Hospital Ramón y Cajal. El tratamiento de los datos se ha realizado con las medidas de seguridad establecidas en cumplimiento de la Ley Orgánica 15/1999 de Protección de datos de carácter personal.

Se recogieron las determinaciones de TSH, T₃, T₄ y su evolución. Los pacientes fueron agrupados según el motivo de ingreso en Medicina Intensiva, los índices de gravedad, la estancia media, si se administró o no terapia sustitutiva y la mortalidad.

El análisis estadístico se realizó con la herramienta IBM® SPSS Statistics 23.0. La normalidad de las variables se estableció mediante el test de Komogorov-Smirnov. Las variables cuantitativas con distribución normal se expresan como media \pm desviación estándar (rango). Estas han sido comparadas usando el test t de Student o ANOVA. Las distribuciones cuantitativas que no seguían una distribución normal se compararon utilizando el test de Wilcoxon y se expresan como mediana y rango intercuartílico. Las variables cuantitativas son mostradas como números y porcentajes. Se comparan mediante las pruebas de McNemar y ji al cuadrado. El nivel de significación estadística se estableció en $p < 0,05$. Los resultados se expresan como intervalos de confianza del 95% (IC95%).

Resultados

Se incluyeron 242 pacientes: 158 hombres (65,3%) y 84 mujeres (34,7%), con una media de la edad de $60,5 \pm 13,9$ (rango 20-88), SOFA $8,4 \pm 4,2$ (rango 1-20), APACHE II $21,6 \pm 11,7$ (rango 3-140), SAPS II 53 ± 18 (rango 13-115), media de la estancia $20 \pm 15,8$ días

(rango 8-113); TSH media $3,8 \pm 10,9$ uUI/ml (rango 0,001-126), T₃ media $1,4 \pm 0,4$ pg/ml (rango 1-2,6) y T₄ media $0,9 \pm 0,3$ ng/dl (rango 0,4-2,1). Cincuenta y cuatro pacientes (22,3%) murieron.

Analizando los resultados mediante el test t de Student, no se hallaron diferencias significativas en cuanto a la media de la edad entre el grupo supervivientes y el de no supervivientes. Tampoco se encontraron diferencias significativas en los días de estancia, en el grupo de no supervivientes (18,8 días) y en el grupo de supervivientes (20,4 días).

Sí hubo diferencias significativas en los índices de gravedad. Al analizar el puntaje SOFA en el grupo de no supervivientes vs. el de supervivientes (10,5 vs. 7,9) y mediante el test t para igualdad de medias, se obtuvo significación estadística ($p < 0,00$; IC95% -3,9- -1,2). Con respecto al puntaje APACHE II en el grupo de no supervivientes vs. el de supervivientes (24,4 vs. 20,7) y realizando el test t para igualdad de medias, se obtuvo significación estadística ($p < 0,05$; IC95% -7,4-0,15). En cuanto al puntaje SAPS II en estos dos grupos (63,1 vs. 50,7) y empleando el test t para igualdad de medias, se obtuvo significación estadística ($p < 0,001$; IC95% -18,857-6,039) (Figura 1).

La media de TSH de los enfermos era de $3,8 \pm 10,9$ uUI/ml (rango 0,001-126). La media era de $1,4 \pm 2,4$ uUI/ml en el grupo de no supervivientes y de $4,4 \pm 12$ uUI/ml en el otro grupo. Al aplicar el test t para igualdad de medias se obtuvo un valor $p < 0,182$ (IC95% -1,42+7,42).

Los valores medios de T₃ eran de $1,4 \pm 0,4$ pg/ml (rango 1-2,6). En el grupo de no supervivientes, se obtuvo una media de $1,15 \pm 0,2$ pg/ml. Sin embargo, en el otro grupo, fue de $1,5 \pm 0,4$ pg/ml. Al realizar el análisis estadístico mediante el test t, se obtuvo significación estadística ($p < 0,001$; IC95% 0,2-+0,5).

Los valores medios de T₄ eran de $0,9 \pm 0,3$ ng/dl (rango 0,4-2,1). La media fue de $0,8 \pm 0,2$ ng/dl en el grupo de no supervivientes y de $0,9 \pm 0,3$ ng/dl, en el otro grupo. Con el test t para comparar medias, no se obtuvo significación ($p < 0,054$; IC95% -0,0019-+0,233) (Figura 2, Tabla 1).

A 27 pacientes (11%) se les diagnosticó hipotiroidismo al alta del Hospital. En 51 pacientes (21%), no se pudo completar el seguimiento y los 162 restantes (67%) evolucionaron hacia la normalidad. Durante su estancia en la Unidad de Cuidados Intensivos, 25 (10,5%) requirieron tratamiento sustitutivo con levotiroxina.

Según el motivo de ingreso, se dividió a los pacientes en los siguientes grupos: alteraciones neurológicas (64/242), insuficiencia respiratoria (81/242), infección grave (39/242), trauma grave (10/242), cardiológico (4/242), alteraciones gastrointestinales (21/242), quirúrgicos (8/242), paro cardiorrespiratorio (11/242) y alteraciones electrolíticas (4/242) (Figura 3).

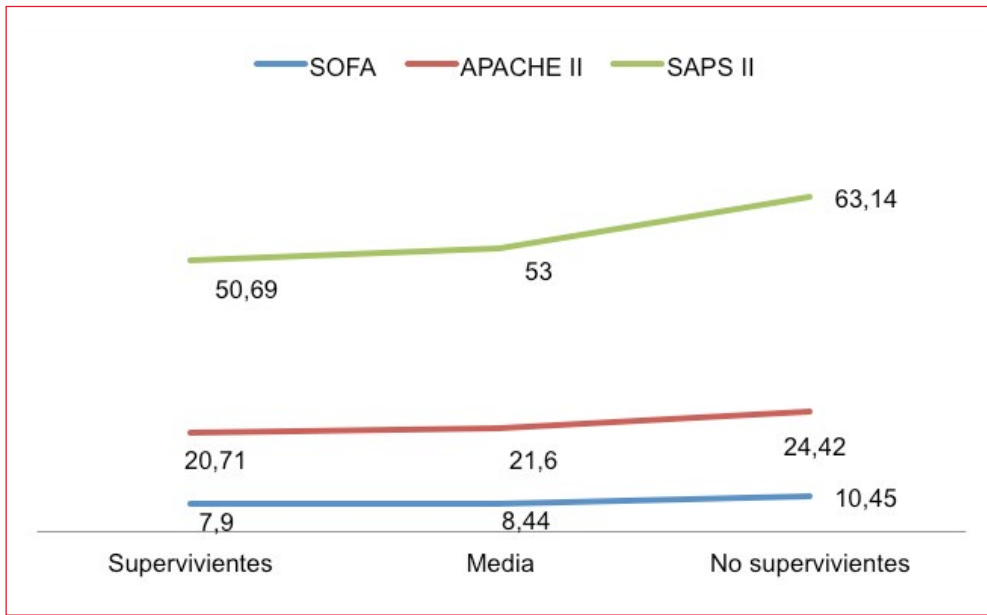


Figura 1. Valores medios en los índices de gravedad SOFA, APACHE II y SAPS II en los grupos de supervivientes, total y de no supervivientes.

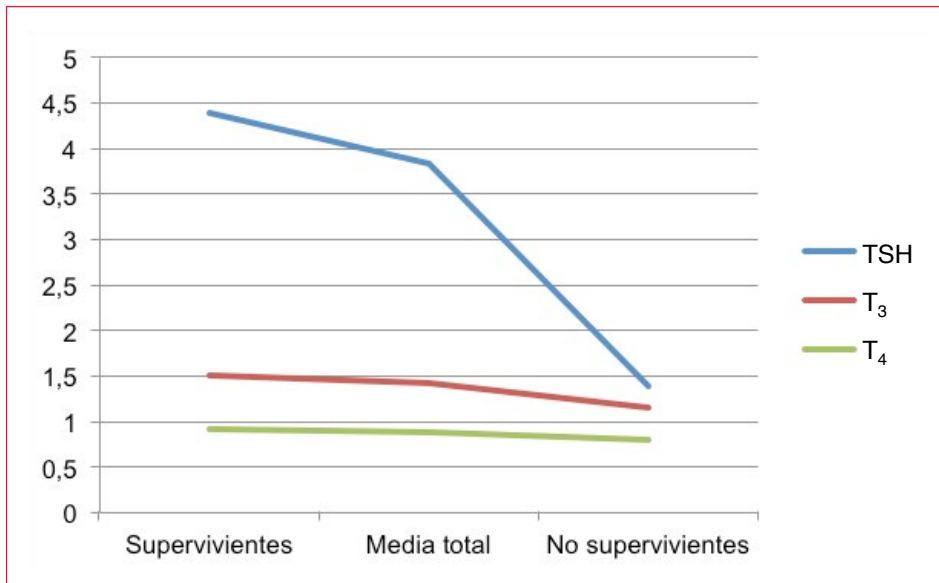


Figura 2. Representación gráfica de los valores de T₃, T₄ y TSH en los grupos total, de supervivientes y de no supervivientes.

Se llevó a cabo un segundo análisis seleccionando los grupos con mayor representación de enfermos. En el grupo cuyo motivo de ingreso fueron las alteraciones neurológicas, pacientes neurocríticos, se recolectaron los siguientes datos: media de la edad 61.3 ± 11.8 (rango 21-82), SOFA $6,9 \pm 3,9$ (rango 1-17), APACHE II $20,3 \pm 8$ (rango 6-42), SAPS II $50,2 \pm 16,1$ (rango

17-94), TSH $2 \pm 3,2$ uUI/ml (rango 0,0199-18,14), T₃ $1,5 \pm 0,4$ pg/ml (rango 12,2), T₄ $0,9 \pm 0,3$ ng/dl (rango 0,4-1,4); tasa de mortalidad 20% (13/64).

Al analizar los valores medios de TSH, T₃ y T₄ en este grupo, entre el grupo de supervivientes y no supervivientes, los resultados fueron, respectivamente: TSH media $2,2 \pm 3,4$ uUI/ml y $1,02 \pm 2$ uUI/ml; T₃

■ Alteraciones tiroideas: ¿Predictores de mortalidad en Cuidados Intensivos?

TABLA 1
Valores medios de TSH, T₃ y T₄ en los grupos total, de supervivientes y de no supervivientes. Resultado del análisis estadístico

	TSH	T ₄	T ₃
No Supervivientes	1,39 uUI/ml	0,795 ng/dl	1,15 pg/ml
Supervivientes	4,39 uUI/ml	0,91 ng/dl	1,5 pg/ml
Media	3,83 uUI/ml	0,88 ng/dl	1,42 pg/ml
p	0,18	0,054	0,001

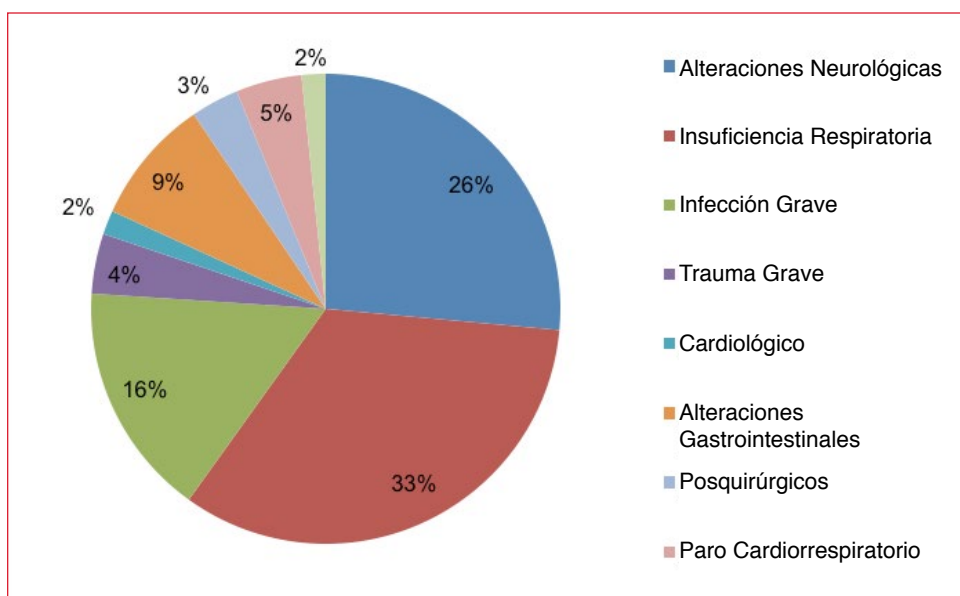


Figura 3. Clasificación de los pacientes según el motivo de ingreso. Total: 242.

media $1,6 \pm 0,4$ pg/ml y $1,2 \pm 0,3$ pg/ml; T₄ media $1 \pm 0,3$ ng/dl y $0,8 \pm 0,2$ ng/dl.

Existen diferencias significativas respecto a la diferencia de medias de T₃ mediante el test t de Student. No se hallaron diferencias significativas en la diferencia de medias de T₄ y TSH.

En el grupo cuyo motivo de ingreso fue insuficiencia respiratoria, se efectuó el mismo proceso. Al analizar los valores medios de TSH, T₃ y T₄ en este grupo, entre los supervivientes y no supervivientes, se obtuvieron los siguientes resultados, respectivamente: TSH media $4,2 \pm 6,9$ uUI/ml y $2,1 \pm 0,5$ uUI/ml; T₃ media $1,5 \pm 0,4$ pg/ml y $1,1 \pm 0,2$ pg/ml; T₄ media $0,8 \pm 0,2$ ng/dl y $0,8 \pm 0,2$ ng/dl.

Existen diferencias significativas respecto a la diferencia de medias de T₃ mediante el test t de Student. No se encontraron diferencias significativas en la diferencia de medias de T₄ y TSH.

En el grupo cuyo motivo de ingreso fue infección grave, se objetivan los siguientes datos: edad media $57,5 \pm 12,7$ (rango 34-85), SOFA $10,2 \pm 3,9$ (rango 1-19), APACHE II $24 \pm 9,7$ (rango 5-55), SAPS II $55,5 \pm 18,6$ (rango 21-115), TSH $9,3 \pm 25,3$ uUI/ml (rango 0,001-126), T₃ $1,3 \pm 0,5$ pg/ml (rango 1-2,5), T₄ $0,8 \pm 0,3$ ng/dl (rango 0,4-1,7), tasa de mortalidad 20,5% (8/39). Al analizar los valores medios de TSH, T₃ y T₄ en este grupo, entre supervivientes y no supervivientes, los resultados fueron, respectivamente: TSH media $10,1 \pm 27$ uUI/ml y $3,3 \pm 5,7$ uUI/ml; T₃ media $1,4 \pm 0,5$ pg/ml y $1 \pm 0,1$ pg/ml; T₄ media $0,8 \pm 0,3$ ng/dl y $0,7 \pm 0,3$ ng/dl.

No hubo diferencias significativas respecto a la diferencia de medias de T₃, TSH y T₄ en el grupo de supervivientes y el de no supervivientes mediante el test t de Student. Tampoco se hallaron diferencias significativas entre las medias de TSH, T₃ y T₄ en los diferentes grupos diagnósticos (Tabla 2).

TABLA 2
Resumen de los valores medios de TSH, T₃ y T₄ en todos los enfermos y en cada subgrupo*

Pacientes	Grupo	TSH	T ₄	T ₃
Todos	No supervivientes	1,39 uUI/ml	0,795 ng/dl	1,15 pg/ml
	Supervivientes	4,39 uUI/ml	0,91 ng/dl	1,5 pg/ml
	Media	3,83 uUI/ml	0,88 ng/dl	1,42 pg/ml
	p	0,182	0,054	0,001
Neurocríticos	Supervivientes	2,1798 uUI/ml	0,97 ng/dl	1,5866 pg/ml
	No supervivientes	1,024 uUI/ml	0,794 ng/dl	1,174 pg/ml
	Media	1,97 uUI/ml	0,93 ng/dl	1,49 pg/ml
	p	0,398	0,21	0,047
Insuficiencia respiratoria	Supervivientes	2,106 uUI/ml	0,843 ng/dl	1,50 pg/ml
	No supervivientes	4,21 uUI/ml	0,771 ng/dl	1,128 pg/ml
	Media	3,43 uUI/ml	0,8199 ng/dl	1,3844 pg/ml
	p	0,131	0,28	0,003
Infección grave	Supervivientes	10,11 uUI/ml	0,8277 ng/dl	1,3999 pg/ml
	No supervivientes	3,34 uUI/ml	0,7266 ng/dl	1,04 pg/ml
	Media	9,26 uUI/ml	0,8133 ng/dl	1,33 pg/ml
	p	0,675	0,581	0,252

* Se representa, además, el resultado del análisis estadístico mencionado.

Discusión

La hormona T₃ es la fracción biológicamente activa de la tiroides. El 80-90% de su total se debe a la desyodación de T₄ por medio de la acción catabolizadora de la 5' monodeiodinasa. El 10-20% restante se debe a la producción directa de la glándula tiroidea.⁸ Muchos de los fármacos utilizados en Medicina Intensiva (corticoides, amiodarona, propranolol, contrastes yodados) disminuyen la conversión periférica de T₄ a T₃. En el enfermo crítico, es frecuente que el paso de T₄ a rT₃ se vea incrementado, con disminución de T₃. Además, la disminución de T₄ también ocasionará su reducción. En nuestra muestra, se observó que los enfermos con peor evolución tienen valores medios menores que aquellos que sobreviven, con diferencias significativas. Asimismo, los valores bajos de T₃ se asociaron con mayor mortalidad de forma estadísticamente significativa.

La tiroxina sérica total, T₄, puede resultar afectada de varias formas en el enfermo crítico: desde la reducción de proteínas transportadoras hasta el uso de fármacos, como fenitoína, carbamacepina, furosemida.^{9,10} Sin embargo, su forma libre suele mantenerse

dentro de rangos normales. Cuando se produce la supresión del eje hipotalámico-hipofisario en pacientes con enfermedad grave muy prolongada (hipotiroidismo secundario o síndrome eutiroideo enfermo) puede estar alterada. En nuestra muestra, al igual que en el caso de la T₃, aquellos enfermos con peor pronóstico tenían una media inferior a la del otro grupo. Sin embargo, estos resultados no son estadísticamente significativos.

La TSH también puede estar alterada en los enfermos críticos. Por lo general, las concentraciones son estables, pero los fármacos, como la dopamina o la somatostatina, inhiben su síntesis. Asimismo, los enfermos críticos suelen tener niveles algo más disminuidos de lo habitual, porque presentan una inhibición central conocida como síndrome eutiroideo enfermo.¹⁻³ Esta alteración ha sido muy estudiada y descrita. También, en algunos de nuestros enfermos, se detectó una elevación de esta hormona, en muchas ocasiones, relacionada con la disminución de la T₃ y T₄ mediante *feedback*. Las medias de TSH en los enfermos con peor desenlace son también menores que en el grupo de supervivientes (no estadísticamente significativo).

El síndrome eutiroido enfermo explica muchas de las alteraciones mencionadas. Las alteraciones de la hormona tiroidea son frecuentes en los enfermos con peor pronóstico. Los valores medios de TSH, T₄ y T₃ son inferiores en el grupo de no supervivientes; sin embargo, sólo en los valores medios de T₃ se obtienen valores estadísticamente significativos. Las concentraciones bajas de T₃ parecen asociarse con la muerte de igual forma que los puntajes de gravedad SOFA, APACHE II y SAPS II.²³⁻²⁵

En raras ocasiones, se pautó tratamiento en los pacientes con alteración tiroidea, y aquellos a quienes se lo indicó, rara vez, requirieron tratamiento domiciliario. Esto coincide con lo publicado hasta ahora. Las alteraciones hormonales tiroideas en el enfermo crítico suelen desaparecer cuando se resuelve la enfermedad aguda.⁷

Las recomendaciones actuales indican que no se debe solicitar la determinación de hormonas tiroideas en los enfermos críticos, a menos que la sospecha de su alteración sea alta. Así mismo, el tratamiento empírico sustitutivo no parece mejorar la supervivencia según la bibliografía publicada.²⁶⁻²⁸

Hemos realizado además un análisis por grupo de enfermo: neurológico, respiratorio y séptico, y se obtuvieron idénticos resultados. La media de T₃ es estadísticamente significativa en el grupo de supervivientes y el de no supervivientes, pero no la TSH ni la T₄. Estos resultados señalan que las alteraciones tiroideas no se asocian al tipo de enfermo, sino a la gravedad de su patología.²³⁻²⁵

Conclusiones

Las alteraciones tiroideas son muy frecuentes en el enfermo crítico. Los valores medios de TSH, T₄ y T₃ son inferiores en el grupo de no supervivientes frente al de supervivientes. Sin embargo, se obtuvieron diferencias estadísticamente significativas sólo en las concentraciones de T₃. Los valores de T₃ bajos se asocian a una tasa de mortalidad más alta al igual que los puntajes de gravedad SOFA, APACHE II y SAPS II.

Al analizar las alteraciones hormonales por grupo de enfermo, no se hallaron diferencias significativas según el tipo de enfermedad. Los valores de T₃, por otro lado, son significativamente menores en el grupo de no supervivientes frente al de supervivientes en todos los grupos. Esto apoya la teoría de que las alteraciones hormonales no se asocian a una patología concreta, sino a la gravedad de esta.

Bibliografía

1. Rubenfeld S. Euthyroid sick syndrome. *NEJM* 1978; 299: 1414.
2. Wartofsky L, Burman KD. Alterations in thyroid function in patients with systemic illness: the "euthyroid sick syndrome". *Endocr Rev* 1982; 3: 164-217.
3. Chopra IJ. Euthyroid sick syndrome: abnormalities in circulating thyroid hormones and thyroid hormone physiology in nonthyroid illness (NTI). *Med Grand Rounds* 1982; 1: 201-212.
4. Bermudez F, Surks MI, Oppenheimer JH. High incidence of decreased serum triiodothyronine concentration in patients with nonthyroidal disease. *JCEM* 1975; 41: 27-40.
5. Kaplan MM, Larsen PR, Crantz FR, Dzau VJ, Rossing TH, Haddow JE. Prevalence of abnormal thyroid function test results in patients with acute medical illnesses. *Am J Med* 1982; 72: 9-16.
6. Adler SM, Wartofsky L. The nonthyroidal illness syndrome. *Endocrinol Metab Clin North Am* 2007; 36: 657-672.
7. Chopra IJ. Clinical review 86: Euthyroid sick syndrome: is it a misnomer? *JCEM* 1997; 82(2): 329-334.
8. Jameson JL, Weetman AP. Disorders of the thyroid gland. En: Longo DL, et al. *Harrison's Principles of Internal Medicine*, 18th eds. New York, NY: McGraw Hill; 2012.
9. Economidou F, Douka E, Tzanela M, Nanas S, Kotanidou A. Thyroid function during critical illness. *Hormones* 2011; 10(2): 117-124.
10. Chopra IJ, Solomon DH, Teco GN, Eisenberg JB. An inhibitor of the binding of thyroid hormones to serum proteins is present in extrathyroidal tissues. *Science* 1982; 215: 407-409.
11. Angelousi AG, Karageorgopoulos DE, Kapaskelis AM, Falagas ME. Association between thyroid function tests at baseline and the outcome of patients with sepsis or septic shock: a systematic review. *Eur J Endocrinol* 2011; 164(2): 147-155.
12. Bello G, Pennisi MA, Montini L, et al. Nonthyroidal illness syndrome and prolonged mechanical ventilation in patients admitted to the ICU. *Chest* 2009; 135: 1448-1454.
13. Ture M, Memis D, Kurt I, Pamukcu Z. Predictive value of thyroid hormones on the first day in adult respiratory distress syndrome patients admitted to ICU: comparison with SOFA and APACHE II scores. *Ann Saudi Med* 2005; 25: 466-472.
14. Plank LD, Connolly AB, Hill GL. Sequential changes in the metabolic response in severely septic patients during the first 23 days after onset of peritonitis. *Ann Surg* 1998; 228: 146-158.
15. Rothwell PM, Lawler PG. 1995 Prediction of outcome in intensive care patients using endocrine parameters. *Crit Care Med* 1995; 23: 78-83.
16. Peeters RP, Wouters PJ, Van Toor H, Kaptein E, Visser TJ, Van den Berghe G. Serum 3,3',5'-triiodothyronine (rT3) and 3,5,3'-triiodothyronine/rT3 are prognostic markers in critically ill patients and are associated with postmortem tissue deiodinase activities. *JCEM* 2005; 90: 4559-4565.
17. Peeters RP, Kester MHA, Wouters PJ, et al. Increased thyroxine sulfate levels in critically ill patients as a result of a decreased hepatic type I deiodinase activity. *JCEM* 2005; 90: 6460-6465.
18. Chopra IJ, Huang TS, Beredo A, Solomon DH, Chua Teco GN, Mead JF. Evidence for an inhibitor of extrathyroidal conversion of thyroxine to 3,5,3'-triiodothyronine in sera of patients with nonthyroidal illnesses. *JCEM* 1985; 60: 666-672.
19. Arem R, Wiener GJ, Kaplan SG, Kim HS, Reichlin S, Kaplan MM. Reduced tissue thyroid hormone levels in fatal illness. *Metabolism* 1993; 42: 1102-1108.
20. Ricart-Engel W, Fernandez-Real JM, Gonzalez-Huix F, del Pozo M, Mascaro J, Garcia-Bragado F. The relation between thyroid function and nutritional status in HIV-infected patients. *Clin Endocrinol* 1996; 44: 53-58.

21. Chopra IJ, Williams DE, Orgiazzi J, Solomon DH. Opposite effects of dexamethasone on serum concentrations of 3,3',5'triiodothyronine (reverse T3) and 3,3'5-triiodothyronine (T3). *JCEM* 1975; 41: 911-920.
 22. Afandi B, Vera R, Schussler GC, Yap MG. Concordant decreases of thyroxine and thyroxinebinding protein concentrations during sepsis. *Metabolism* 2000; 49: 753-754.
 23. Chinga-Alayo E, Jaime Villena J, Arthur T, Evans AT, Mirko Zimic M. Thyroid hormone levels improve the prediction of mortality among patients admitted to the intensive care unit. *Intensive Care Med* 2005; 31(10): 1356-1361.
 24. Slag MF, Morley JE, Elson MK, Crowson TW, Nuttall FQ, Shafer RB. Hypothyroxinemia in critically ill patients as a predictor of high mortality. *JAMA* 1981; 245: 43-45.
 25. Takala J, Ruokonen E, Webster NR, et al. Increased mortality associated with growth hormone treatment in critically ill adults. *NEJM* 1999; 341: 785-792.
 26. Brent GA, Hershman JM. Thyroxine therapy in patients with severe nonthyroidal illnesses and low serum thyroxine concentration. *JCEM* 1986; 63(1): 1-8.
 27. Van den Berghe G, de Zegher F, Baxter RC, et al. Neuroendocrinology of prolonged critical illness: effects of exogenous thyrotropin-releasing hormone and its combination with growth hormone secretagogues. *JCEM* 1998; 83(2): 309-319.
 28. Mebis L, Van den Berghe G. Thyroid axis function and dysfunction in critical illness. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab* 2011; 25: 745-757.
-