



Síndrome eutiroideo enfermo

Sick euthyroid syndrome

María José Ortega Chavarría,¹ Daniel A Seniscal Arredondo,¹
Enrique Díaz Greene,² Federico L Rodríguez Weber³

Resumen

El síndrome eutiroideo enfermo es una entidad de presentación frecuente en pacientes hospitalizados, sobre todo en los críticamente enfermos. Desde su descripción en la década de los setenta, ha sido motivo de estudio, ya que su mecanismo fisiopatológico es complejo. Los cambios en el perfil tiroideo parecen ser secundarios al estado agudo de la enfermedad. En todos los casos, existen alteraciones en la actividad de la desionidasa tiroidea, la unión de hormonas tiroideas a proteínas plasmáticas, la transformación de hormonas tiroideas en tejidos periféricos, la actividad del receptor nuclear de hormonas tiroideas y la secreción de la hormona estimuladora de la tiroideas (TSH) y de la hormona liberadora de tirotropina (TRH). Se sabe que su presentación y la disminución de T4 a cifras por debajo de 2 µg/dL aumenta hasta en 80% el riesgo de mortalidad en los pacientes en unidades de terapia intensiva. El tratamiento hormonal de sustitución tiroidea con T3 y/o T4 no ha demostrado un beneficio concreto, y su indicación es motivo de polémica. Se realiza la revisión del tema, comprendida por las características del síndrome, su fisiopatología, cuadro clínico, terapéutica y diagnósticos diferenciales.

Palabras clave: Eutiroideo, perfil tiroideo.

Summary

Euthyroid sick syndrome (ESS) is a clinical entity that presents frequently in hospitalized patients, most importantly in critically ill ones. Since it was described, in the 1970s, it has attracted vast interest because it presents itself with a complex physiopathological mechanism. Changes in thyroid function tests (TFT) may be secondary to the acute state of illness. In all cases, we can find alterations in the activity of thyroid deiodinases, union of thyroid hormones to plasmatic proteins and secretion of thyroid stimulating hormone (TSH) and thyrotropin release hormone (TRH). It is known that its presentation, along with the lowering of T4 values to under 2 µg/dL, increases the risk of mortality in up to 80% in intensive care unit (ICU) patients. Hormone substitution with T3, T4, or both has not shown a concrete benefit, its prescription being controversial to this day. This is a systematic review that comprehends the main characteristics of the syndrome, physiopathology, clinical manifestations, treatment and differential diagnosis.

Keywords: Euthyroid, thyroid profile.

INTRODUCCIÓN

Desde su descripción en la década de los setenta, se ha descrito que el perfil tiroideo muestra una disminución en los niveles séricos de triyodotironina (T3) e incremento de los niveles séricos de triyodotironina reversa (T3r) en pacientes que cursan con un cuadro de enfermedad aguda sin antecedente de enfermedad tiroidea. Debido a estos

cambios, esta entidad también se conoce como "síndrome T3 baja".¹⁻³ Los cambios en el perfil tiroideo parecen ser secundarios al estado de enfermedad aguda y son considerados un mecanismo compensador en respuesta al estrés oxidativo.⁴ En todos los casos se encuentran alteraciones en la actividad de la desionidasa tiroidea, la unión hormonal a proteínas plasmáticas, la transformación de hormonas tiroideas en los tejidos periféricos, la actividad del receptor

¹ Residente de Medicina Interna.

² Profesor titular del curso de Medicina Interna.

³ Profesor adjunto del curso de Medicina Interna.

Hospital Ángeles del Pedregal.

Facultad Mexicana de Medicina de la Universidad La Salle.

Ciudad de México.

Correspondencia:

María José Ortega Chavarría

Correo electrónico: dra.mariajose.ortega@gmail.com.

Aceptado: 27-09-2018.

Este artículo puede ser consultado en versión completa en:

www.medigraphic.com/actamedica

nuclear de hormonas tiroideas y secreción de la hormona estimuladora de tiroides (TSH) y de la hormona liberadora de tirotropina (TRH). Los cambios previamente mencionados dependen del grado de severidad de la enfermedad; tienen un espectro amplio de presentación, resultado del curso clínico y el momento en que se obtienen las muestras séricas (*Figura 1*). Con frecuencia se han relacionado con otras alteraciones endocrinológicas como la disminución en las concentraciones de hormonas sexuales y gonadotropina e incremento en las concentraciones séricas de hormona adrenocorticotropa (ACTH) y los niveles de cortisol sérico. Hay que tener en cuenta que este síndrome también puede observarse en pacientes ambulatorios con enfermedades crónicas. Debido a lo anterior, este síndrome no debe verse como una entidad aislada, sino como parte de un cuadro que incluye afección del sistema inmune y endocrinológico.⁵

Se ha postulado como un mecanismo de adaptación encargado de disminuir el metabolismo durante períodos de enfermedad aguda; en este caso, el tratamiento hormonal con fines sustitutivos no parecería ser benéfico. Si los cambios son secundarios a tratamiento farmacológico o enfermedad tiroidea previamente conocida, estaría indicado el tratamiento hormonal, con resultados positivos para el paciente. La evidencia actual refiere que esta patología es la combinación de ambos (mecanismo de adaptación y patológico), con lo que no se puede unificar la postura acerca del tratamiento farmacológico con fines sustitutivos.³

FISIOPATOLOGÍA

Se hará mención de las principales alteraciones identificadas en la fisiopatología del síndrome eutiroideo enfermo.

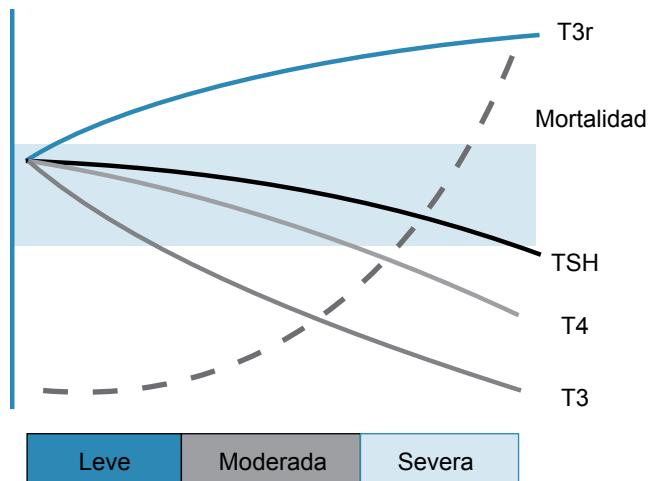
Alteración en la secreción de la hormona estimulante de la tiroíde (TSH)

Las concentraciones de TSH suelen permanecer en rangos séricos normales durante las fases tempranas; sin embargo, con la progresión de la enfermedad, presentan un decremento como resultado de múltiples factores, enlistados en la *Figura 2*.^{6,7} También se ve implicada la producción excesiva de 3,5,3'-ácido triyodotiroacético durante fases agudas de la enfermedad, con efecto directo inhibitorio en la síntesis de TSH. Existe extensa evidencia de la disminución de la producción de TRH, y por consiguiente, de TSH.^{2,5} Es importante mencionar que la secreción de TRH se ve influenciada por los niveles de leptina; esta hormona es secretada por los adipocitos y se encuentra disminuida en períodos de ayuno y en pacientes de edad avanzada, con consiguiente baja en los niveles de TSH. Todo esto funciona como un mecanismo de adaptación para reducir el catabolismo presente en cuadros agudos.^{1,8-10}

Alteración en la unión a proteínas

Las hormonas tiroideas se unen a proteínas transportadoras para su distribución; la globulina transportadora de tiroxina (TGB) es la más importante, seguida de la albúmina. Debido a que los cuadros de enfermedad, aguda o crónica, típicamente se encuentran asociados a estados de malnutrición y catabolismo incrementado, las proteínas de unión con frecuencia se encontrarán disminuidas.¹¹ La unión de T4 a TGB se ve alterada por múltiples factores; los más frecuentes son enlistados en la *Figura 3*.⁵

Figura 1: Muestra los cambios en los niveles hormonales en relación con la severidad de la patología. El área amarilla representa el rango de normalidad de las cifras de T3, T4 y TSH.



Esquema modificado de J Endocrinol April 1, 2010 205 1-13.

Figura 2: Factores que alteran la secreción de TSH.

- Disminución:
- Enfermedad crónica o aguda.
 - Agonistas adrenérgicos.
 - Restricción postquirúrgica.
 - Estrés postquirúrgico.
 - Glucocorticoides, agonista dopamínérgicos, carbamazepina, opiáceos, fenitoína.
 - Depresión.

Aumento:

- Litio.
- Medios de contraste (iodados).
- Metoclopramida.
- Haloperidol.
- Clorpromazina.
- Antagonistas dopamínérgicos.

Figura 3: Factores que alteran la unión de T4 a TBG.

Alteración en los transportadores de hormonas tiroideas

La deiodinasa es la enzima encargada de catalizar la conversión de yodotironinas, su principal función es activar o desactivar la producción hormonal de tiroxina (T4) dentro de la glándula tiroidea. Existen tres tipos descritos de deiodinasas: tipo 1 o D1, tipo 2 o D2 5'-deiodinasas —que catalizan la reacción de activación de T4 a 3,5,3'-triyodotironina (T3) mediante la eliminación de un anillo externo de yodo— y tipo 3 (D3) 5-desyodinasa —que cataliza la reacción de desactivación de T4 a 3,3', 5'-triyodotironina (inversa T3 o rT3) mediante la eliminación de un anillo interno de yodo—. Se creía que la disminución aguda en T3 y el aumento en T3r se debía a la inhibición de D1 en el tejido renal y hepático;¹² sin embargo, se ha reportado el aumento en la actividad de D3 y la acción de células inflamatorias en modelos animales y en pacientes hospitalizados con enfermedad aguda.¹³ El incremento de la actividad de las vías enzimáticas, como la sulfoconjugación y desaminación/descarboxilación de la cadena lateral de alanina, también está presente en los individuos con síndrome eutiroideo enfermo.^{5,14} La actividad de D2 se eleva a nivel de la hipófisis; aumenta la producción local de T3 y disminuye la síntesis de TSH.^{15,16}

Alteración en los transportadores de hormonas tiroideas

Las hormonas tiroideas requieren de transportadores específicos para su paso a través de la membrana plasmática. En los casos de ayuno prolongado o en síndrome eutiroideo enfermo, se encuentra alterado este mecanismo a nivel renal y hepático principalmente, lo que disminuye la dispon-

nibilidad de T4 para su conversión en T3.¹⁷ A nivel nuclear se requiere la acción del receptor específico para hormonas tiroideas (RT), el cual tiene dos isoformas: RT-alfa y RT-beta; la concentración de cada isoforma varía dependiendo del tejido: RT-alfa está de manera predominante en el cerebro y TR-beta en el hígado; ambos están presentes en el músculo cardiaco.^{18,19} Se ha demostrado en estudios humanos que la expresión de RT (ambas isoformas) se incrementa en las células mononucleares en casos de enfermedad hepática y renal, en tanto que en casos de choque séptico se encuentran disminuidas las concentraciones de RT-beta, sobre todo en el tejido adiposo.^{2,20}

Los pacientes con este problema no tendrán un cuadro clínico característico. El síndrome eutiroideo enfermo se distingue por un proceso continuo y secuencial; el abordaje solo debe hacerse en casos de sospecha de disfunción tiroidea, con medición inicial de los niveles séricos de TSH. De encontrarse en rangos anormales, se debe repetir la prueba. De hallarse nuevamente alteradas las concentraciones de TSH séricas, con cifras mayores a 20 microU/mL, es poco probable que se asocie a síndrome eutiroideo enfermo y se deben considerar otras patologías. Más adelante se mencionan los diagnósticos diferenciales.¹

En la totalidad de los casos, las concentraciones séricas de T3 se encuentran disminuidas; esto se puede presentar dentro de las primeras 24 horas del inicio del cuadro agudo. Existe evidencia de que hasta 50% de los individuos que son admitidos a los servicios médicos tienen disminución de las concentraciones séricas de T3 total.²¹ Los títulos bajos de T3 se han descrito como predictores de mortalidad en pacientes críticos con insuficiencia cardíaca descompensada.²² Los niveles séricos de T4 se pueden ver incrementados en las primeras fases de enfermedad aguda, secundario a una inhibición aguda de D1 o una reducción de los niveles de TBC; esto es más frecuente en personas con trastornos psiquiátricos y en casos de edad avanzada. Si la duración y la severidad del cuadro aumentan, los niveles séricos de T4 disminuyen a un rango subnormal, secundario a una baja de los niveles de TSH, reducción de la unión a proteínas transportadoras y aumento de las vías alternas de degradación de T4. El descenso de la concentración sérica de T4 se correlaciona con incremento de la mortalidad en los pacientes en unidades de terapia intensiva, llegando a ser de hasta 80% con cifras menores de 2 microg/dL.^{1,23} La presencia de niveles bajos de T4 no es el resultado de un estado de deficiencia hormonal, sino un marcador de fallo sistémico, sobre todo en pacientes críticamente enfermos. Hay que tener en cuenta que una vez resuelto el cuadro agudo de la enfermedad, se verán normalizados los niveles séricos de las hormonas tiroideas y se observará un incremento modesto de las cifras de TSH en las semanas posteriores al egreso hospitalario.^{24,25}

TRATAMIENTO

Continúa siendo motivo de controversia si las alteraciones en los niveles séricos de las hormonas tiroideas son secundarias a un proceso fisiológico de adaptación o a un proceso patológico.^{3,5} Múltiples estudios han demostrado que existe una correlación entre los niveles séricos bajos de T3, los niveles incrementados de T3r y un pronóstico desfavorable; esto es más evidente en pacientes con enfermedad renal crónica en estadios avanzados o en sustitución renal, ya sea hemodiálisis o diálisis peritoneal. La elevación de la mortalidad se encuentra asociada también al aumento de factores de riesgo cardiovascular vinculado a la disminución de la fracción de eyeción del ventrículo izquierdo y mayor puntaje en escalas de calcificación coronaria.^{26,27} A continuación se hablará de patologías específicas asociadas al síndrome de eutiroideo enfermo.

- Los cambios en los estados de ayuno o malnutrición son secundarios a una respuesta adaptativa (estado catabólico aumentado); la restricción calórica se reconoce como un factor inhibitorio de D1, con disminución de las concentraciones séricas de T3 y aumento de T3r, estando presente desde las primeras 24 horas de ayuno; este aspecto parece ser un cambio fisiológico y no requiere tratamiento de sustitución hormonal, ya que el abordaje con T3 aumentaría el catabolismo de proteínas, con el consiguiente incremento de la excreción de productos nitrogenados.²⁸
- No se ha demostrado beneficio con el uso de hormonas tiroideas exógenas en pacientes hospitalizados, enfermos críticos en unidades de terapia intensiva, individuos quemados, personas con enfermedad renal aguda o aquellas que vayan a ser trasplantadas de riñón.²⁹⁻³¹
- En pacientes con historia de trauma o cuadros de sepsis aumenta la expresión de D2 en el hipotálamo, con el consiguiente incremento en el suministro de T3, lo que suprime la producción de TRH. La producción periférica de citocinas proinflamatorias (factor de necrosis tumoral alfa, interferón gamma e interleucina 6) tiene un efecto supresor directo sobre la liberación de la TSH al disminuir la expresión de D3 en el hipotálamo.^{16,32} De igual forma, el decremento de las cifras de TSH se presenta en enfermedades autoinmunes, en el uso de glucocorticoides y fármacos dopaminérgicos.³³
- En pacientes en los que se realiza una derivación cardíaca se encuentran niveles séricos de T4 y T3 disminuidos y aumento de T3r en los primeros 30 minutos de inicio del procedimiento y persisten por varios días; no existe evidencia contundente de que el tratamiento hormonal con T3 tenga un efecto benéfico.³

- La presencia de niveles de T3 disminuidos sin alteración en los niveles de TSH en casos de insuficiencia cardiaca congestiva se asocia con aumento de la mortalidad.³⁴ A pesar de que se ha reportado beneficio en el uso de hormonas tiroideas (T4) en estudios poblacionales pequeños,³⁵ con mejoría de la función miocárdica y reducción de las resistencias vasculares, aún no se cuenta con estudios de mayores proporciones que le den validez al uso de hormonas tiroideas.
- En casos de donadores de órganos, específicamente donadores de corazón que presenten muerte cerebral asociada, las conferencias de Canadá y Estados Unidos recomiendan la administración de cuatro hormonas para el mantenimiento: vasopresina, metilprednisolona, insulina y T3, esto en pacientes con fracción de eyeción del ventrículo izquierdo < 45% y/o con inestabilidad hemodinámica.^{36,37} Sin embargo, no existe evidencia concreta para estandarizar el protocolo con uso de T3.³⁸

La mayoría de los estudios realizados hasta el momento no han encontrado que el tratamiento de sustitución hormonal mejore el pronóstico del paciente, pero tampoco han mostrado un efecto deletéreo. No existe evidencia para indicar un tratamiento farmacológico con el objetivo de mejorar los niveles séricos de las hormonas tiroideas en el contexto del síndrome eutiroideo enfermo.

DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL

Las patologías que se deben incluir en el diagnóstico diferencial del síndrome eutiroideo enfermo son la tiroiditis de Hashimoto, hipertiroidismo primario y secundario, tirotoxicosis, panhipopituitarismo y disfunción de las hormonas tiroideas secundaria al tratamiento con amiodarona.³⁹

CONCLUSIONES

Hay que tener en consideración que los pacientes con patologías agudas o que se encuentren críticamente enfermos han de presentar cambios en el perfil tiroideo y estarán relacionados en gran medida con la gravedad del proceso; es característico que las concentraciones séricas presenten una disminución en los niveles de triyodotironina (T3) e incremento de los niveles séricos de triyodotironina reversa (T3r), esto en casos sin evidencia de enfermedad tiroidea previa. Una vez resuelto el cuadro agudo, estos valores se verán normalizados, con un incremento modesto de las cifras de TSH en las siguientes semanas. Se sabe que concentraciones menores de 2 microg/dL de T4 libre aumentan la mortalidad hasta 80% en pacientes críticamente enfermos. Al momento no existe evidencia

contundente de que el tratamiento de sustitución tiroidea haya demostrado un beneficio en el manejo de estos casos y su indicación sigue siendo motivo de polémica. El perfil tiroideo en el paciente críticamente enfermo puede mostrar alteraciones y su utilidad es como predictor pronóstico. Es conveniente, en los casos en que se identifican cambios en el perfil tiroideo dentro de la etapa crítica, realizar un nuevo perfil tiroideo una vez que se presenta la recuperación para diferenciar de enfermedad tiroidea previa, o bien, si después del episodio crítico evolucionó con alguna secuela endocrina. Hasta el momento, esta alteración hormonal no requiere tratamiento, excepto en las condiciones mencionadas.

REFERENCIAS

- Van den Berghe G. Non-thyroidal illness in the ICU: a syndrome with different faces. *Thyroid*. 2014; 24 (10): 1456-1465.
- Boelen A, Kwakkel J, Fliers E. Beyond low plasma T3: local thyroid hormone metabolism during inflammation and infection. *Endocr Rev*. 2011; 32 (5): 670-693.
- Farwell AP. Thyroid hormone therapy is not indicated in the majority of patients with the sick euthyroid syndrome. *Endocr Pract*. 2008; 14 (9): 1180-1187.
- Selvaraj N, Bobby Z, Sridhar MG. Is euthyroid sick syndrome a defensive mechanism against oxidative stress? *Med Hypotheses*. 2008; 71 (13): 404-405.
- Haddady S, Farwell AP. Non-thyroidal illness and the management of thyroid disorders in the Intensive Care Unit. En: Irwin RS, Rippe JM, editors. *Intensive care medicine*. Philadelphia, PA: Lippincott Williams & Wilkins; 2011. pp. 1182-1194.
- Van den Berghe G, de Zegher F, Lauwers P. Dopamine and the sick euthyroid syndrome in critical illness. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 1994; 41 (6): 731-737.
- Boonen E, Van den Berghe G. Endocrine responses to critical illness: Novel insights and therapeutic implications. *J Clin Endocrinol Metab*. 2014; 99 (5): 1569-1582.
- Boelen A, Wiersinga WM, Fliers E. Fasting-induced changes in the hypothalamus-pituitary-thyroid axis. *Thyroid*. 2008; 18 (2): 123-129.
- Hsieh CJ, Wang PW, Wang ST, Liu RT, Tung SC, Chien WY et al. Serum leptin concentrations of patients with sequential thyroid function changes. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2002; 57 (1): 29-34.
- Corsonello A, Buemi M, Artemisia A, Giorgianni G, Mauro VN, Corica F. Plasma leptin concentrations in relation to sick euthyroid syndrome in elderly patients with nonthyroidal illnesses. *Gerontology*. 2000; 46 (2): 64-70.
- Benvenega S. Thyroid hormone transport proteins and the physiology of hormone binding. En: Braverman LE, Cooper DS. *Werner and Ingbar's the thyroid: a fundamental and clinical text*. Philadelphia, PA: Wolters Kluwer Health/Lippincott Williams & Wilkins; 2013. pp. 93-103.
- Bianco AC, Kim BW. Intracellular pathways of iodothyronine metabolism/implications of deiodination for thyroid hormone action. In: Braverman LE, Cooper DS, editors. *Werner and Ingbar's the thyroid: a fundamental and clinical text*. Philadelphia, PA: Lippincott Williams & Wilkins; 2013. pp. 103-126.
- Huang SA, Bianco AC. Reawakened interest in type III iodothyronine deiodinase in critical illness and injury. *Nat Clin Pract Endocrinol Metab*. 2008; 4 (3): 148-155.
- Chopra IJ, Santini F, Wu SY, Hurd RE. The role of sulfation and desulfation in thyroid hormone metabolism. En: Wu SY, Visser TJ; Veterans Administration Medical Center (Long Beach, Calif.); Southwest Regional Medical Education Center (É-U). *Thyroid hormone metabolism: molecular biology and alternate pathways*. Boca Raton: CRC Press; 1994. pp. 119-138.
- Fekete C, Gereben B, Doleschall M, Harney JW, Dora JM, Bianco A et al. Lipopolysaccharide induces type 2 iodothyronine deiodinase in the mediobasal hypothalamus: Implications for the nonthyroidal illness syndrome. *Endocrinology*. 2004; 145 (4): 1649-1655.
- Fekete C, Lechan RM. Negative feedback regulation of hypophysiotropic thyrotropin-releasing hormone (TRH) synthesizing neurons: Role of neuronal afferents and type 2 deiodinase. *Front Neuroendocrinol*. 2007; 28 (2-3): 97-114.
- Hennemann G, Krenning EP. The kinetics of thyroid hormone transporters and their role in non-thyroidal illness and starvation. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab*. 2007; 21 (2): 323-338.
- Oetting A, Yen PM. New insights into thyroid hormone action. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab*. 2007; 21 (2): 193-208.
- Feingold K, Kim MS, Shigenaga J, Moser A, Grunfeld C. Altered expression of nuclear hormone receptors and coactivators in mouse heart during the acute-phase response. *Am J Physiol Endocrinol Metab*. 2004; 286 (2): E201-E207.
- Williams GR, Franklyn JA, Neuberger JM, Sheppard MC. Thyroid hormone receptor expression in the "sick euthyroid" syndrome. *Lancet*. 1989; 2 (8678-8679): 1477-1481.
- Spencer CA. Clinical utility and cost-effectiveness of sensitive thyrotropin assays in ambulatory and hospitalized patients. *Mayo Clin Proc*. 1988; 63 (12): 1214-1222.
- Chuang CP, Jong YS, Wu CY, Lo HM. Impact of triiodothyronine and N-terminal pro-B-type natriuretic peptide on the long-term survival of critically ill patients with acute heart failure. *Am J Cardiol*. 2014; 113 (5): 845-850.
- Novitzky D. Novel actions of thyroid hormone: the role of triiodothyronine in cardiac transplantation. *Thyroid*. 1996; 6 (5): 531-536.
- Economidou F, Douka E, Tzanela M, Nanas S, Kotanidou A. Thyroid function during critical illness. *Hormones (Athens)*. 2011; 10 (2): 117-124.
- Iglesias P, Díez JJ. Thyroid dysfunction and kidney disease. *Eur J Endocrinol*. 2009; 160 (4): 503-515.
- Drechsler C, Schneider A, Gutjahr-Lengsfeld L, Kroiss M, Carrero JJ, Krane V et al. Thyroid function, cardiovascular events, and mortality in diabetic hemodialysis patients. *Am J Kidney Dis*. 2014; 63 (6): 988-996.
- Meuwese CL, Carrero JJ, Cabezas-Rodríguez I, Heimburger O, Barany P, Lindholm B et al. Nonthyroidal illness: a risk factor for coronary calcification and arterial stiffness in patients undergoing peritoneal dialysis? *J Intern Med*. 2013; 274: 584-593.
- Byerley LO, Heber D. Metabolic effects of triiodothyronine replacement during fasting in obese subjects. *J Clin Endocrinol Metab*. 1996; 81 (3): 968-976.
- Acker CG, Flick R, Shapiro R, Scantlebury VP, Jordan ML, Vivas C et al. Thyroid hormone in the treatment of posttransplant acute tubular necrosis (ATN). *Am J Transplant*. 2002; 2 (1): 57-61.
- Becker RA, Vaughan GM, Ziegler MG, Seraile LG, Goldfarb IW, Mansour EH et al. Hypermetabolic low triiodothyronine syndrome of burn injury. *Crit Care Med*. 1982; 10 (12): 870-875.
- Acker CG, Singh AR, Flick RP, Bernardini J, Greenberg A, Johnson JP. A trial of thyroxine in acute renal failure. *Kidney Int*. 2000; 57 (1): 293-298.
- Boelen A, Kwakkel J, Platvoetter Schiphorst M, Mentrup B, Baur A, Koehrle J et al. Interleukin-18, a proinflammatory cytokine, contributes to the pathogenesis of non-thyroidal illness mainly via the central part of the hypothalamus-pituitary-thyroid axis. *Eur J Endocrinol*. 2004; 151 (4): 497-502.

33. Fliers E, Guldhaar SE, Wiersinga WM, Swaab DF. Decreased hypothalamic thyrotropin-releasing hormone gene expression in patients with nonthyroidal illness. *J Clin Endocrinol Metab.* 1997; 82 (12): 4032-4036.
34. Frey A, Kroiss M, Berliner D, Seifert M, Allolio B, Güder G et al. Prognostic impact of subclinical thyroid dysfunction in heart failure. *Int J Cardiol.* 2013; 168: 300-305.
35. Pingitore A, Galli E, Barison A, Iervasi A, Scarlattini M, Nucci D et al. Acute effects of triiodothyronine (T3) replacement therapy in patients with chronic heart failure and low-T3 syndrome: a randomized, placebo-controlled study. *J Clin Endocrinol Metab.* 2008; 93 (4): 1351-1358.
36. Cooper DK, Novitzky D, Wicomb WN, Basker M, Rosendale JD, Myron Kauffman H. A review of studies relating to thyroid hormone therapy in brain-dead organ donors. *Front Biosci (Landmark Ed.).* 2009; 14: 3750-3770.
37. Novitzky D, Cooper DK, Rosendale JD, Kauffman HM. Hormonal therapy of the brain-dead organ donor: experimental and clinical studies. *Transplantation.* 2006; 82 (11): 1396-1401.
38. Dikdan GS, Mora-Esteves C, Koneru B. Review of randomized clinical trials of donor management and organ preservation in deceased donors: opportunities and issues. *Transplantation.* 2012; 94 (5): 425-441.
39. Krysiak R, Kędzia A, Kowalcze K, Okopień B. Euthyroid sick syndrome: an important clinical problem. 2017; 70 (2 pt 2): 376-385.