

ARTICULO DE PUBLICACION

**SUPLEMENTACIÓN DE HORMONA TIROIDEA EN PACIENTES
PEDIÁTRICOS CRÍTICOS CON SÍNDROME EUTIROIDEO ENFERMO**

Paul Leonardo Trigos Pallares

Universidad Colegio Mayor De Nuestra Señora Del Rosario

Facultad de Medicina

Departamento de Pediatría

Bogotá, Colombia

2010

**SUPLEMENTACIÓN DE HORMONA TIROIDEA EN PACIENTES
PEDIÁTRICOS CRÍTICOS CON SÍNDROME EUTIROIDEO
ENFERMO**

Autor

Paul Leonardo Trigós Pallares

**Trabajo de grado para optar por el título de especialista en cuidado
intensivo pediátrico**

Asesor Metodológico

Gonzalo Vega la Rotta

Asesor Epidemiológico

Jhonny Beltrán

Universidad Colegio Mayor De Nuestra Señora Del Rosario

Facultad de Medicina

Departamento de Pediatría

Bogotá, Colombia

2010

**“ La universidad del Rosario no se hace responsable de los
concepto emitidos por los investigadores en su trabajo, solo
velará por el rigor científico, metodológico y ético del mismo
en aras de la búsqueda de la verdad y la justicia”**

AGRADECIMIENTOS

Las palabras generalmente son cortas para agradecer a aquellos que nos han brindado con su apoyo incondicional, una luz que guía nuestros pasos en la oscuridad de los tiempos difíciles. Hoy en el amanecer de una mañana resplandeciente solo podemos volver nuestros pensamientos llenos de felicidad sobre aquellos que labraron con su cariño la bondad en nuestra alma.

Gracias a mi esposa y a toda mi familia, sin ellos estos triunfos no tendrían ningún valor.

***SUPLEMENTACIÓN DE HORMONA TIROIDEA EN PACIENTES
PEDIÁTRICOS CRÍTICOS CON SÍNDROME EUTIROIDEO
ENFERMO***

Paul Leonardo Trigos Pallares, MD*

Gonzalo Vega, MD**

Jonny Beltrán, MD ***

Milciades Ibáñez ***

* Md. Pediatra. Residente programa de Especialización en Cuidado Intensivo Pediátrico. Facultad de Medicina, Universidad del Rosario. Bogotá. Colombia.

** Md. Pediatra. Docente del programa de Especialización en Cuidado Intensivo Pediátrico. Hospital Simón Bolívar.

*** Md. Epidemiólogo. Docente Departamento de Epidemiología Universidad del Rosario

RESUMEN

Introducción

El síndrome del eutiroidismo enfermo en enfermedades graves es factor de pobre pronóstico. La suplementación con hormona tiroidea mejora la contractibilidad miocárdica y estimula la producción de surfactante pulmonar; sin embargo existe controversia debido a las complicaciones secundarias, ausencia de efectos a nivel hemodinámico y de estancia hospitalaria.

Objetivo

Determinar el efecto de la suplementación oral de hormonas tiroideas en pacientes con choque refractario y necesidad de más de dos inotrópicos con respecto a estabilidad hemodinámica, arritmias, requerimientos de inotrópicos y mortalidad asociada al tratamiento.

Metodología

Estudio longitudinal observacional de variables repetidas con análisis previo y posterior a la intervención. Realizado en pacientes con choque refractario de la unidad de cuidado intensivo pediátrico del Hospital Simón Bolívar, desde el 1 de enero del 2007 hasta 1 enero del 2009

Resultados

La suplementación tiroidea mostró una disminución significativa en el requerimiento de los inotrópicos adrenérgicos: dopamina, adrenalina y noradrenalina con rangos de [4,78-2.4], [3.92 - 2.98] y [3.58- 2.24] ($p < 0.001$) respectivamente, sin haber diferencia en los vasodilatadores, inodilatadores y diuréticos. No se encontró asociación entre su uso y la presencia de arritmias.

Discusión y Conclusiones

La hormona tiroidea mostró efecto benéfico en términos de disminución de soporte inotrópico. resultado en concordancia con la literatura y relacionado con la función moduladora de la hormona tiroidea favoreciendo la inotropía miocárdica y los índices de contractilidad ventricular izquierda

Palabras clave

Sick Euthyroid Syndrome, Non-Thyroidal Illness Syndrome, Low T3 Syndrome
Síndrome eutiroidismo enfermo, Síndrome de t4 alto, Síndrome de t3 bajo

SUMMARY

Background

The Euthyroid Sick Syndrome, and it has been considered as predicting factor of poor outcome . And the supplementation of thyroid hormone (T3) improves the myocardial contractility, stimulate the production of pulmonary surfactant. Nevertheless the hormone supplementation has been objet of controversy because the risk of secondary complications, lack of hemodynamic effects, or hospital stay.

Objectives

Determine the effect of the oral supplementation of thyroid hormones in critically ill patients with no response to crystalloids reanimation and need of two inotropic agents with respect to the arrhythmias, hemodynamic stability, requirements of inotropics, stay in pediatric intensive care, and mortality associated to the treatment.

Methodology

Descriptive, retroprospective of pediatric patients with refractory shock to cristaloides in the (PICU) Pediatric Intensive Care Unit. At Hospital Simon Bolivar of Bogota Colombia from 1 of January of the 2007 to 1 January of the 2009

Results

Supplementation of thyroid hormone in euthyroid sick syndrome, is related with a significative decrease in needs of adrenergic agents: dopamine, epinephrine and norepinephrine with rangs of [4,78-2.4], [3.92 - 2.98] and [3.58- 2.24] ($p < 0.001$) respectively without difference in diuretic, inodilators and vasodilators .

Conclusion

Thyroid hormone administration had a beneficial effect and allowed decrease inotropic support in patients with refractory shock and euthyroid sick syndrome

There is not relation between the presence of arrhythmias and the use of hormone thyroid.

Introducción

Las hormonas tiroideas tienen funciones endocrinas, ejercen acción calorígena y termorreguladora, aumentan el consumo de oxígeno, estimulan la síntesis y degradación de proteínas, regulan las mucoproteínas y el agua extracelular, estimulan la síntesis y degradación de las grasas, síntesis de glucógeno, favorecen la utilización de glucosa y el crecimiento celular e intervienen en la síntesis de vitamina A y en procesos de contracción muscular y motilidad intestinal (1-3).

En caso de enfermedad grave los niveles plasmáticos de T3 se reducen con mantenimiento de los niveles de TSH, este fenómeno ha sido definido como síndrome eutiroideo enfermo y es una patología usual en pacientes críticamente enfermos (4). Esta disminución de la actividad se ha correlacionado como factor predictor de pobre pronóstico en pacientes quemados (5), así como de alteración del estado cognitivo, somnolencia, letargia, íleo intestinal, efusiones pleurales y pericardicas, intolerancia a la glucosa con resistencia a la insulina, hiponatremia y anemia. (6)

El hipotiroidismo funcional en la unidad de cuidados intensivos pediátricos es usual en nuestro medio. Se ha informado que puede llegar al 62,7% de los pacientes críticamente enfermos con falla terapéutica al soporte instaurado (7) La corrección del hipotiroidismo funcional a través de suplementación con hormona tiroidea mejora la contractibilidad miocárdica en modelos animales, (8) incrementa el volumen cardíaco y la resistencia vascular sistémica y pulmonar en pacientes con revascularización coronaria (9,10) su administración temprana en sepsis podría estimular la producción de surfactante pulmonar atenuando el deterioro de la compliance pulmonar pero sin cambios en los niveles de oxigenación (11-14), sin embargo esta terapéutica es controversial pues no ha mostrado resultados en morbilidad y mortalidad(15).

Este estudio busca mejorar los conocimientos del síndrome eutiroideo enfermo y del efecto terapéutico alcanzado por la corrección del déficit hormonal, y el objetivo es determinar el efecto de la suplementación oral de hormonas tiroideas en pacientes críticamente enfermos con falla terapéutica a los cristaloides y con necesidad de más de dos inotrópicos en relación a la estabilidad hemodinámica, arritmias, requerimientos de inotrópicos y mortalidad asociada al tratamiento.

Materiales y métodos

Este es un estudio longitudinal de observaciones repetidas en dos momentos antes y después de la suplementación de hormona tiroidea con el fin de evaluar el resultado de una intervención. La población del estudio se escogió de los pacientes de la unidad de cuidados intensivos del hospital Simón Bolívar de Bogotá desde 1 de enero del 2007 hasta 1 enero del 2009. La recolección se hizo de manera no probabilística por casos consecutivos, se evaluó la concentración de TSH, T4 y T3. Los criterios de inclusión fueron pacientes pediátricos admitidos en la unidad de cuidados intensivos con choque refractario a cristaloides, uso de más de 2 tipos de soporte presor o inotropo y diagnóstico de síndrome eutiroideo enfermo definiciones detalladas a continuación:

Síndrome Eutiroideo Enfermo: Es la alteración de la función tiroidea en ausencia de enfermedad tiroidea subyacente en presencia de una enfermedad general que se expresa en la disminución de los niveles séricos de T3 con alteración de los valores de T4 y/o TSH según el grado y duración de la enfermedad de base (6)

Choque Refractario:

Síndrome caracterizado por un gasto cardiaco inadecuado para las necesidades tisulares con disfunción circulatoria hipo perfusión y disoxia que se manifiesta con taquicardia, asociado a signos de disminución de la perfusión, que incluye: disminución de los pulsos periféricos comparados con los centrales; alteración del estado de alerta; relleno capilar tipo "flash" o mayor de 2 segundos, extremidades frías o "moteadas"; o disminución de la diuresis en presencia de disfunción cardiovascular definida como la persistencia de tensión arterial sistólica 2 desviaciones estándar por debajo para la edad o la necesidad de sustancias vasoactivas para mantener la presión arterial en rango normal después de la administración de 40 ml/kg en 1 hora de líquidos isotónicos

Los criterios de exclusión fueron presencia de enfermedad tiroidea trastornos de la coagulación y arritmias cardiacas previos a su ingreso a la unidad pediátrica o síndrome de down. En el análisis estadístico las variables se describieron en términos de porcentajes cuando se trató de variables nominales u ordinales y las variables cuantitativas fueron descritas en términos de medidas de tendencia central y medidas de dispersión. Se realizó la base de datos en SPSS versión 15. Para evaluar los cambios antes y después de la línea de base (utilización de hormona tiroidea) en cuanto al uso de inotrópicos, inodilatadores,

vasodilatadores, diurético y signos vitales (frecuencia cardiaca, tensión arterial) se utilizaron las pruebas estadísticas de Kolmogorov-Smirnouy, Shapiro Wilks que permitieron evaluar la normalidad de las variables, por tratarse de distribuciones diferentes a lo normal se utilizó el anova no paramétrico para medidas repetidas de Friedman, teniéndose en cuenta todos los momentos evaluados con división antes y después de la intervención a realizar, encontrándose diferencias significativas por lo que posteriormente se hizo la prueba de comparaciones múltiples de Friedman teniendo en cuenta las diferencias con la línea de base en cada una de las variables del estudio para saber el punto exacto donde se presentaron estas diferencias.

Las pruebas estadísticas se evaluaron con un nivel de significancia del 95% ($p > 0.05$).

Para control de sesgo de selección se aplicaron estrictamente los criterios de exclusión, de los 26 pacientes elegibles se excluyó un paciente por tener un trastorno del ritmo cardiaco y de coagulación congénito tuvieron en cuenta los criterios de exclusión que permitió controlar, como parte del control del sesgo de información debido a que la información se obtuvo de una fuente secundaria que fue la historia clínica se confrontó los datos extractados con las fuentes primarias (los registros internos del laboratorio clínico institucional y el registro de enfermería)

Aspectos éticos

Teniendo en cuenta la declaración de Helsinki adoptada por la 18ª Asamblea Médica Mundial, Helsinki, Finlandia, junio 1964 y reafirmada en la 59ª Asamblea General, Seúl, Corea, octubre 2008 el objetivo de esta investigación no interferirá en el cumplimiento del deber primordial de la práctica médica. Dadas sus características no requiere consentimiento informado por escrito. El presente estudio cuenta con la aprobación del comité de ética del Hospital Simón Bolívar y de la Universidad del Rosario

Resultados

Durante el año de estudio se evaluaron los registros clínicos de la unidad de cuidados intensivos del Hospital Simón Bolívar en los cuales se identificaron 90 pacientes con sospecha de síndrome eutiroideo enfermo y choque refractario a cristaloides. Se confirmó el diagnóstico en 26 niños y se excluyó un paciente por tener arritmia cardíaca y trastorno de la coagulación previamente, los 25 restantes conformaron la muestra final.

El 64% de los pacientes son de sexo masculino, sus edades oscilaron entre 1 mes y 12.9, con una mediana de $1,2 \pm 3.6$ años siendo el 64% menor de 2 años; la estancia promedio de hospitalización en la unidad de cuidados intensivos pediátricos fue 16 ± 12 días. (Tabla 1)

De los 25 pacientes con síndrome eutiroideo enfermo, 15 estaban en estadio leve a moderado de la enfermedad con mortalidad del 26% y 10 pacientes tenían estadio severo y de ellos falleció el 30 %, no existiendo diferencias significativas en este tópico entre los dos grupos.

El 72% de los pacientes que fallecieron no presentaron ningún tipo de arritmia, por lo tanto no se encontró relación entre este evento y la muerte.

En la evaluación de las dosis de los inotrópicos, mediante la prueba de friedman se calcularon los rangos promedio de la dosis de dopamina desde su inicio hasta su retiro, encontrando una diferencia significativa en ella ($p < 0.001$), al evaluar lo ocurrido antes y después del uso de hormona tiroidea observándose un ascenso en su dosis previo a la suplementación con rango de [1,54 - 3.04] ($p < 0.001$) y un descenso posterior con rango de [4,78-2.4] ($p < 0.001$). Al realizar la prueba de comparaciones múltiples teniendo en cuenta las diferencias con la línea de base se encontró que este cambio ocurrió 24 horas posterior al inicio de la hormona tiroidea.

Siguiendo la metodología expuesta se encontró que la noradrenalina y la adrenalina tenían un comportamiento similar, con un ascenso en su dosis previo al uso de hormona tiroidea rangos de [2.12, 2.82] y [2,06 - 3.1] ($p < 0.001$) respectivamente y posteriormente una disminución progresiva de sus dosis con rangos de [3.92 - 2.98] y [3.58- 2.24] ($p < 0.001$). Los cambios significativos en el descenso de la dosis de la noradrenalina y adrenalina ocurrieron a las 96 y 72 horas después de la primera dosis de hormona tiroidea.

El milrinone antes del uso de hormona tiroidea tuvo un rango de [2,2 a 2.92] ($p < 0.001$) y después de su uso de [3.62 a 3.16] ($p 0.17$), el comportamiento de la nitroglicerina y la furosemida tampoco mostró cambios en su dosis posterior al uso del medicamento.

La vasopresina tuvo rangos promedio desde su inicio hasta su retiro de [4,92 - 5.1] ($p 1.00$) al igual que la dobutamina sin evidencia de diferencia significativa en sus dosis, probablemente debido a los pocos pacientes a quienes se les colocó estos medicamentos.

Las variables hemodinámicas evaluadas (frecuencia cardiaca y tensión arterial) no presentaron diferencias significativas en su comportamiento a lo largo de las 96 horas posteriores a la administración de hormona tiroidea (p 0.45) y (p 0.158) respectivamente.

Discusión

Este estudio mostró que la suplementación con hormona tiroidea oral afecta el requerimiento de inotrópicos beta y alfa adrenérgicos, en especial la dopamina que presentó el efecto más temprano después de la intervención (24 horas). Este resultado está en concordancia con estudios previos en niños en estado posoperatorio de cirugía cardiaca (18) y se relaciona con la función moduladora de la hormona tiroidea que mejora la inotropia miocárdica y los índices de contractilidad ventricular izquierda al favorecer la disponibilidad del calcio en la sarcolema, prolongar el tiempo de activación de los canales de calcio y sensibilizar los receptores b- adrenérgicos, (8,19-27) lo que favorece el manejo de la precarga (estudios realizados en la fase de recuperación de la circulación extracorpórea en adultos) (26); No se evidenció efecto sobre la dosis de inodilatadores (dobutamina y milrinone) y vasodilatadores (nitroglicerina). En el caso específico de la dobutamina y vasopresina la pequeña cantidad de pacientes en los que se utilizaron no permite dar conclusiones definitivas. El tiempo en el cual la dopamina, adrenalina y noradrenalina mostró descenso significativo en su dosificación fue a las 24, 72 y 96 horas respectivamente, posterior al uso de hormona tiroidea ($p < 0.05$) (gráfico 1). Con lo anterior corroboramos así su beneficio limitado al efecto coadyuvante en la terapéutica inotrópica acorde con la literatura (28,29)

Es motivo de controversia en diferentes estudios la presencia de arritmias letales, cardiomiopatía isquémica e infarto al miocardio en los pacientes con suplementación de hormona tiroidea (30-31), sin embargo el presente estudio no mostró relación entre la presencia de arritmias y la muerte, lo que favorece su uso en cuidado intensivo pediátrico

En cuanto a las variables hemodinámicas medidas (frecuencia cardiaca y tensión arterial) no se presentaron diferencias significativas en su comportamiento posterior a la suplementación de hormona tiroidea dadas las múltiples intervenciones medicas que estaban orientadas a mantenerlas estables .

En el presente estudio la detección de mayor grado de deficiencia hormonal en los pacientes con síndrome eutiroideo enfermo no se correlacionó con mortalidad, como sí ocurrió en pacientes hospitalizados con enfermedad cardiaca (32) y en quemados (5) donde la presencia de síndrome eutiroideo enfermo fue marcador de pobre pronóstico y mayor mortalidad.

Un punto importante a resaltar es que esta investigación se realizó con suplementación oral de T4, debido a la ausencia de tratamiento endovenoso en Colombia lo que podría afectar su biodisponibilidad y en cuanto a la dosis

utilizada fue de 5-10 mcg/kg/día de acuerdo con las mediciones diarias de TSH, t3 y t4 libre.

Teniendo en cuenta que hay poca claridad en la dosificación, la vía de administración y cuál es la terapéutica más efectiva, se han propuesto regímenes de suplementación en diferentes artículos tanto endovenosos como orales con T4 sola o en combinación con T3 por ejemplo: 300-500 mcgrs de T4 endovenoso seguido de 50 a 100 mcgrs diarios (33-34) o 100-200 mcgrs de T4 endovenoso en bolo por 24 horas combinado con T3 0.6 mcg /kg por 24 horas hasta obtener valores normales (9) sin haber hasta el momento evidencia concluyente para soportar un esquema en específico (35) e incluso se ha sugerido que la suplementación con T4 sola no genera beneficios clínicos (36,37) dado que el síndrome eutiroideo enfermo consiste en la inactivación de rT3 (38-42), sin embargo nuestro estudio mostró diferencias significativas en el requerimiento de inotrópicos con el uso de T4 oral.

CONCLUSION

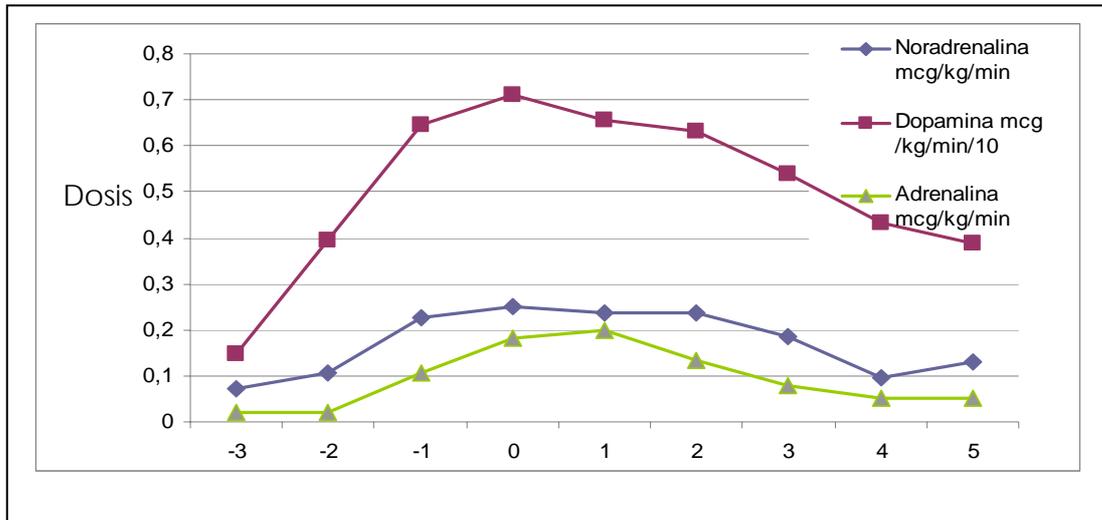
La suplementación de hormona tiroidea en condiciones de choque refractario mostró utilidad disminuyendo los requerimientos de los agonistas beta y alfa adrenérgicos, sin incrementar morbimortalidad en cuanto a eventos arritmogénicos, no se evidenció disminución en los requerimientos de inodilatadores, vasodilatadores y diurético tipo furosemida. Tampoco se encontró relación entre la presencia de síndrome eutiroideo enfermo leve - moderado y severo con mayor mortalidad. En cuanto a estancia hospitalaria no podemos dar conclusiones, solamente se puede decir que los pacientes tuvieron estancia promedio similar a las estadísticas de la unidad. Es importante realizar un ensayo clínico posteriormente donde se puedan comparar dos grupos con características similares para evaluar dosis, vía de administración, estancia hospitalaria y mortalidad general.

ARTICULO DE PUBLICACION

Tabla 1. Características de los pacientes ingresados a la unidad de cuidado intensivo pediátrico del Hospital Simón Bolívar

<i>Variable</i>	<i>Pacientes (n = 25)</i>	<i>Porcentaje</i>
Genero		
Masculino	16	64.0%
Edad en meses al momento del ingreso		
0-12 meses	10	40.0%
13-24 meses	6	24.0%
2-5 años	5	20.0%
5-8 años	1	4.0%
9-14 años	3	12.0%
Clasificación del Sx Eutiroides Enfermo		
Leve	15	60.0%
Severo	10	40.0%
Principal Diagnostico al ingreso		
Patología Respiratoria	15	60.0%
Patologías infecciosas	5	20.0%
Traumatismo	4	16.0%
Casi ahogamiento	1	4.0%
Clasificación del tipo de choque		
Septico	18	72.0%
Neurológico	4	16.0%
Cardiogénico	13	52.0%
Presencia de SDRA		
Si	5	20.0%
Disfunción miocárdica por ecocardiograma		
Si	13	52.0%
Anemia para la edad		
Si	10	40.0%
Hiponatremia		
Si	5	20.0%
Insuficiencia Suprarrenal		
Si	4	16.0%
Arritmias		
Taquicardia supraventricular	9	36.00%
Taquicardia sinusal	1	4.0%
Extrasistoles ventriculares	1	4.0%
Ritmo nodal	1	4.0%
Muerte		
Si	7	28.0%
Promedio Estancia Hospitalaria en días UCI		
	16	DE ±12

Gráfico 1. Comportamiento del soporte inotrópico antes y después del uso de hormona tiroidea (T0=1 dosis de hormona tiroidea)



Bibliografía

1. Guyton A. Hormonas metabólicas tiroideas. En: Guyton, editor. Tratado de fisiología médica. Mexico: McGraw-Hill, 2001. pp. 1031-43
2. Sadler TW. Thyroid gland. In: Lagman, editions. Medical Embriology .Philadelphia: 9th Edition 2005. pp. 384 -86.
3. Ramos Rivero S. Interacción entre hormonas tiroideas y el sistema IGFs-IGFBPs : mecanismos moleculares (Tesis Doctoral). Madrid: Universidad Complutense de Madrid; 1999
4. Zaloga GP, Chernow B, Smallridge R, Zajtchuk R, Hargraves R, Lake R, et al. A longitudinal evaluation of thyroid function in critically ill surgical patients. *Ann surg* 1985;201:456–464.
5. Gangemi E, Garino F, Berchiolla P, Martinese M, Arecco F, Orlandi F, et al. Low triiodothyronine serum levels as a predictor of poor prognosis in burn patients . *BURNS* 2008;34: 817 –24.
6. Van den Berghe G. Euthyroid sick syndrome. *Current Opinion in Anaesthesiology* 2000; 13:89-91
7. Bresciani S, Corredor AM, Cortés M. Factores asociados a la presentación de hipotiroidismo funcional en pacientes hospitalizados en la UCIP del Hospital Simón Bolívar. *Revista E.C.M. Division de investigaciones* 2003; 8:59-64
8. Novitzky D, Human P, Cooper Kc. Effect of triiodothyronine on myocardial high energy phosphates and lactate after ischemia and cardiopulmonary bypass. *J thorac cardiovasc surg* 1988;96:600–07.
9. Van den Berghe G. Endocrine evaluation of patients with critical illness *Endocrinology Metabolism Clinics of North America* 2003;32:385-410
10. Novitzky D, Human PA, Cooper DK. Inotropic effect of triiodothyronine following myocardial ischemia and cardiopulmonary bypass: an experimental study in pigs. *Ann thorac surg* 1988;45:50–55.
11. Gore D, Dyke C, Dalton J, DeMaria E. Triiodothyronine (t3) administration in patients with sepsis induced euthyroid sick syndrome: hemodynamic and metabolic effects sepsis 1998;2:163–169
12. Dulchavsky S, Henrick S, Dutta S. Pulmonary biophysical effects of triiodothyronine augmentation during sepsis induced hypothyroidism. *J Trauma* 1993; 35(1):104–9.
13. Dulchavsky sa, Bailey J. Triiodothyronine treatment maintains surfactant synthesis during sepsis. *Surgery* 1992;112 (2): 475–479.
14. Dulchavsky SA, Kennedy PR, Geller ER, Maitra S, Foster M, Langerbeck E. T3 preserves respiratory function in sepsis. *J Trauma* 1991;31(6):753–59.
15. Bjorn E, Yves D, Van den Berghe G. Endocrine interventions in the ICU. *European Journal of Internal Medicine* 2005;16:71-82
16. Brahm G. International pediatric sepsis consensus conference: Definitions for sepsis and organ dysfunction in pediatrics. *Pediatr Crit Care Med* 2005; 6(2).
17. Goldstein B, zimmerman J. Shock new horizons *Pediatr Crit Care Med* 1998; 6(2).
18. Bettendorf M, Schmidt KG, Grulich-Henn J, et al. Triiodothyronine treatment in children after cardiac surgery: a double-blind, randomized, placebo-controlled study. *Lancet* 2000;356:529–34.
19. Walker, J D. Crawford, FA. Jr. Mukherjee, R., Spinale, F G The direct effects of 3,5,3'-triiodo-L-thyronine (t₃) on myocyte contractile processes: insights into mechanisms of action *J Thorac Cardiovasc Surg* 1995;110:1369-1380
20. Novitzky D, Cooper DK, Barton CI, et al. Triiodothyronine as an inotropic agent after open heart surgery. *J THORAC CARDIOVASC SURG* 1989;98:972-8.
21. Haas NA, Camphausen CK, Kececioglu D. Clinical review: thyroid hormone replacement in children after cardiac surgery- is it worth a try. *Critical care* 2006;10: issue 3: 213
22. Walker JD, Crawford FA, Mukherjee R, Zile MR, Spinale FG. The direct effects of acute administration of 3,5,3'-triiodo-L-thyronine on myocyte contractile function and β -adrenergic responsiveness. *Ann Thorac Surg* 1994;58:851-6
23. Walker JD, Crawford FA, Spinale FG. Pretreatment with 3,5,3'-triiodo-L-thyronine: Effects on myocyte contractile function after hypothermic cardioplegic arrest and rewarming. *J. Thorac cardiovasc surg* 1995;110:315-27
24. Snow TR, Deal MT, Connelly TS, Yokoyama Y, Novitzky D. Acute inotropic response of rabbit papillary muscle to triiodothyronine. *Cardiology* 1992;80:112-7.
25. Dyke CM, Yeh T, Lehman JD, Abd-Elfattah AA, Ding M, Wechsler AS. Triiodothyronine-enhanced left ventricular function after ischemic injury. *Ann Thorac Surg* 1991; 52: 14 - 9 .

26. Wechsler AS, Kadletz M, Ding M, Abd-Elfattah A, Dyke C. Effects of triiodothyronine on stunned myocardium. *J Card Surg* 1993;8:338-41.
27. Dyke CM, Ding M, Abd-Elfattah AS, et al. Effects of triiodothyronine supplementation after myocardial ischemia. *Ann Thorac Surg* 1993;56:215-22.
28. Bennett-Guerrero E, Jimenez JL, White W, Baldwin B, Schwinn D, D'Amico E. Cardiovascular effects of intravenous triiodothyronine in patients undergoing coronary artery bypass graft surgery: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Jama* 1996;275:687-92.
29. Klemperer JD, Klein I, Gomez M, Hel, R, Ojamaa K, Thomas S, Isom W, et al. Thyroid hormone treatment after coronary-artery bypass surgery. *Nejm* 1995;333:1522-7.
30. Bergeron GA, Goldsmith R, Schiller NB. Myocardial infarction, severe reversible ischemia, and shock following excess thyroid administration in a woman with normal coronary arteries. *Arch intern med* 1988;148:1450-3.
31. Bhasin N, Wallace W, Lawrence J, Lesh M. Sudden death associated with thyroid hormone abuse. *Am j med* 1981;71:887-90
32. Lervasi G, Pingitore A, Landi P, Raciti M, Ripoli A, Scarlattini M, Donato L, et al. Low t3 syndrome: a strong prognostic predictor of death in patients with heart disease. *Circulation* 2003;107:708-13.
33. Nicoloff JT. Thyroid storm and myxedema coma. *Med Clin North Am* 1985;69:1005-17.
34. Kaptein EM, Quion-Verde H, Swinney RS, Egodage PM, Massry SG. Acute hemodynamic effects of levothyroxine loading in critically ill hypothyroid patients. *Arch Intern Med* 1986;146:662-6.
35. Wiersinga WM. Thyroid hormone replacement therapy. *Horm Res* 2001;56:74-81.
36. Brent GA, Hershman JM. Thyroxine therapy in patients with severe nonthyroidal illnesses and low serum thyroxine concentration. *J Clin Endocrinol Metab*. 1986; 63:1-8.
37. Becker RA, Vaughan GM, Ziegler MG, et al. Hypermetabolic low triiodothyronine syndrome of burn injury. *Crit Care Med* 1982;10: 870- 5
38. den Brinker M, Joosten KFM, Visser TJ, Hop WCJ, de Rijke YB, Hazelzet JA, et al. Euthyroid sick syndrome in meningococcal sepsis: the impact of peripheral thyroid hormone metabolism and binding proteins. *J Clin Endocrinol Metab* 2005;90:5613-20.
39. Kakucska I, Romero LI, Clark BD, Rondeel JM, Qi Y, Alex S, et al. Suppression of thyrotropin-releasing hormone gene expression by interleukin-1-beta in the rat: implications for nonthyroidal illness. *Neuroendocrinology* 1994;59:129-37.
40. van der Poll T, Romijn JA, Wiersinga WM, Sauerwein HP. Tumor necrosis factor: a putative mediator of the sick euthyroid syndrome in man. *J Clin Endocrinol Metab* 1990;71:1567-72.
41. Stouthard JM, van der Poll T, Endert E, Bakker PJ, Veenhof CH, Sauerwein HP, et al. Effects of acute and chronic interleukin-6 administration on thyroid hormone metabolism in humans. *J Clin Endocrinol Metab* 1994;79:1342-6.
42. LoPresti JS, Eigen A, Kaptein E, Anderson KP, Spencer CA, Nicoloff JT. Alterations in 3,3',5'-triiodothyronine metabolism in response to propylthiouracil, dexamethasone, and thyroxine administration in man. *J Clin Invest* 1989;84:1650-6.