

# La T3 baja marcaría peor evolución en pacientes internados por insuficiencia cardíaca descompensada

## *Low T3 Would Indicate Adverse Outcomes for Inpatients with Decompensated Heart Failure*

LUCRECIA SECCO<sup>®</sup>, SILVANA METTINI, ENF. CECILIA CEJAS, ENF. CECILIA BIGLIA, DARÍO A. FERNÁNDEZ, STELLA M PEREIRO GONZÁLEZ

### RESUMEN

**Introducción:** El síndrome de T3 baja se asocia con niveles elevados de interleucinas y citoquinas circulantes, lo que refuerza la hipótesis de una estrecha relación entre el sistema neuroendocrino y ciertos mecanismos inflamatorios e inmunológicos, involucrados en la insuficiencia cardíaca.

**Objetivo:** Evaluar la evolución de pacientes ingresados por insuficiencia cardíaca descompensada según niveles de T3 al ingreso, y eventos durante la hospitalización y en el seguimiento.

**Material y métodos:** Estudio prospectivo, observacional, analítico de 524 pacientes internados por primera vez con diagnóstico de insuficiencia cardíaca descompensada. Se evaluó la mortalidad intrahospitalaria, y al seguimiento y readmisiones de acuerdo con niveles de T3 normal o disminuida al ingreso. Se excluyeron 91 pacientes con distiroidismo conocido, hipotiroidismo o hipertiroidismo, cirugía tiroidea previa, sepsis o síndrome coronario agudo. Se realizó un análisis de subgrupo de pacientes según recibieran crónicamente amiodarona y se evaluaron variables pronósticas.

**Resultados:** De 433 pacientes analizados, el 40,0% presentaban bajos niveles de T3 (BT3). La edad, albúmina, TFG y edad mayor de 75 años, fueron predictores independientes de BT3. Si bien se observó un aumento en ambos grupos en la adecuación de tratamientos recomendados por las guías, el grupo de BT3 mostró significativamente tasas menores de estos con respecto a aquellos con T3 normal (BT3 vs. NT3: betabloqueantes 81,5% vs. 89,4%,  $p = 0,02$ ; IECA/ARAII 78,5% vs. 87,9%  $p < 0,001$ ; antialdosterónicos 29,2% vs. 40,5%  $p = 0,019$ ). La mortalidad hospitalaria fue mayor en BT3 (5,8% vs. 1,5%) sin diferencias en readmisiones o mortalidad en el seguimiento. Del subgrupo de pacientes sin amiodarona al ingreso (353), 37,8% tenían BT3. Se halló que los pacientes de este subgrupo presentaron diferencias significativas en cuanto a mortalidad intrahospitalaria y mortalidad en seguimiento (5,3% en BT3 vs. 0,9% NT3;  $p = 0,03$  y 40,2% vs. 26,6%;  $p = 0,023$ ), respectivamente.

**Conclusiones:** Los pacientes ingresados por insuficiencia cardíaca descompensada con T3 baja al ingreso representarían un subgrupo de pacientes con enfermedad más grave y peor pronóstico durante la internación.

**Palabras clave:** Insuficiencia cardíaca - Pronóstico - Hormonas tiroideas - Síndromes del eutiroido enfermo

### ABSTRACT

**Background:** Low T3 syndrome is associated with elevated circulating levels of cytokines and interleukins, reinforcing the hypothesis of a close relation between the neuroendocrine system and certain inflammatory and immunological mechanisms involved in heart failure.

**Objective:** To assess the progress of patients admitted for decompensated heart failure according to T3 levels on admission, and events during hospitalization and follow-up.

**Materials and methods:** It was a prospective, observational, analytical study of 524 patients hospitalized for the first time with a diagnosis of decompensated heart failure. In-hospital and follow-up mortality and readmissions were evaluated according to normal or low T3 levels on admission. Ninety-one patients with known dysthyroidism, hypo or hyperthyroidism, previous thyroid surgery, sepsis or acute coronary syndrome were excluded. A subgroup analysis of patients receiving chronic amiodarone therapy was conducted, and prognostic variables were evaluated.

**Results:** Of the 433 patients analyzed, 40.0% had low T3 (LT3) levels. Age, albumin level, age >75 years, and glomerular filtration rate (GFR) were independent predictors of LT3. While adaptation of guideline-recommended treatments increased in both groups, treatment rates in the LT3 group were significantly lower than those in the normal T3 (NT3) group (LT3 vs. NT3: Betablockers 81.5% vs. 89.4%,  $p=0.02$ ; ACEI/ARA II 78.5% vs. 87.9%,  $p=0.001$ ; anti-aldosterone agents 29.2% vs. 40.5%;  $p=0.019$ ). Hospital mortality was higher in the LT3 group (5.8 vs. 1.5%), with no difference in rehospitalizations or mortality rates at follow-up. Of the subgroup of patients without amiodarone on admission (353), 37.8% had LT3. Patients in this subgroup were found to have significant differences in follow-up and in-hospital mortality (5.3% in LT3 vs. 0.9% in NT3,  $p=0.03$ , and 40.2% vs. 26.6%,  $p=0.023$ ) respectively.

**Conclusions:** Decompensated heart failure patients with LT3 on admission would represent a subgroup with more severe disease and worse prognosis during hospitalization.

**Key words:** Heart Failure - Prognosis - Thyroid hormones- Euthyroid Sick Syndromes

REV ARGENT CARDIOL 2020;88:142-148. <http://dx.doi.org/10.7775/rac.es.v88.i2.14832>

Recibido: 06/09/2019 - Aceptado: 30/10/2019

## Abreviaturas

BNP	Péptido natriurético tipo B	ICD	Insuficiencia cardíaca descompensada
Hb	Hemoglobina	TSH	Hormona estimulante de la tiroides
IC	Insuficiencia cardíaca		

## INTRODUCCIÓN

La insuficiencia cardíaca (IC) representa un importante problema de salud pública en los países desarrollados y una de las principales causas de morbilidad y mortalidad. (1) Durante los últimos años, se planteó que en la IC se produce un déficit endocrinológico múltiple, dentro del cual, se encuentra la disfunción tiroidea. Existen variados datos clínicos y experimentales que ponen de manifiesto que la hormona tiroidea desempeña un papel fundamental en la modulación de la frecuencia, contractilidad cardíaca y resistencia vascular sistémica. (2, 3)

Tanto el hipotiroidismo como el hipertiroidismo tienen la capacidad de generar IC y, así mismo, la IC es responsable de la generación de alteraciones tiroideas. (4) La triiodotironina (T3) es la forma metabólica más activa de este grupo de hormonas. (5, 6) Esta regula la expresión de genes que intervienen tanto en la estructura como en la función miocitaria. (7) Su acción influye en la función sistólica y diastólica de forma directa e indirecta. Los estados de distiroidismo, aun aquellos que no tengan manifestación clínica, se encuentran asociados con mayor tasa de complicaciones cardiovasculares. (8) Para el diagnóstico de disfunción tiroidea se emplea de manera fundamental, el dosaje de la hormona estimulante de la tiroides (TSH) con un amplio rango de normalidad. Estos varían entre 0,45 mUI/L y 4,49 mUI/L. Si nos encontramos frente a discretas elevaciones de TSH con dosajes de T3 y T4 normales, a esto, no sin controversia, lo denominamos hipotiroidismo subclínico debido a la escasez de signos y síntomas.

El síndrome de T3 bajo, conocido también como “síndrome del eutiroides enfermo”, dado que aparece en pacientes sin desórdenes tiroideos previos ni aparente enfermedad glandular primaria, se caracteriza por la alteración bioquímica con dosaje de TSH normal, niveles de T4 normales o levemente disminuidos, T3 libre baja y alta concentración de rT3. Este estado se asocia con niveles circulantes elevados de interleucinas y citoquinas, lo cual refuerza la hipótesis de una relación muy estrecha entre sistemas neuroendocrinos y los mecanismos inflamatorios e inmunológicos involucrados en la IC. (8) Se plantea que este sería el resultado de un mecanismo de adaptación del organismo frente a enfermedades crónicas, que derivaría en una disminución del gasto total de energía y del catabolismo proteico, con disminución de la masa corporal, y, como consecuencia, una alteración de la función del músculo esquelético que perjudica también la función del miocardio. (8) Según diferentes series, la presencia de T3 baja en pacientes con IC ronda el 30%. (9-11)

En el mundo, no está bien estudiada esta relación, sus consecuencias y la necesidad o no de realizar tratamiento. Fue así que surgió la inquietud de conocer nuestra realidad poblacional en relación con este síndrome.

El objetivo del presente trabajo fue evaluar si los valores disminuidos de T3 al ingreso de una descompensación por insuficiencia cardíaca influyen en la evolución intrahospitalaria (mortalidad), y en el seguimiento (mortalidad y rehospitalizaciones) de nuestros pacientes. Así mismo, evaluar las diferencias entre ambas poblaciones.

## MATERIAL Y MÉTODOS

Se realizó un estudio unicéntrico, prospectivo, observacional y analítico que incluyó 524 pacientes hospitalizados internados en forma consecutiva en el Servicio de Cardiología de nuestro hospital con diagnóstico de insuficiencia cardíaca descompensada (ICD) tanto inicial como al alta. Se incluyeron pacientes entre junio de 2012 y octubre de 2017. Los criterios de inclusión abarcaron pacientes mayores de 18 años con diagnóstico de ICD que cumplieran los criterios de Framingham sin internaciones previas. Se excluyeron pacientes con patología tiroidea preexistente o tratamiento de reemplazo hormonal, cirugía tiroidea previa, síndrome coronario agudo, sepsis, endocarditis infecciosa, síndrome aórtico agudo, IC secundaria a enfermedad coronaria descompensada y comorbilidades que afectaran la función tiroidea. No se excluyó a aquellos que tuvieron tratamiento con amiodarona.

Al ingreso, todos los pacientes fueron valorados clínicamente y con analítica (protocolo de rutina en nuestro Servicio) donde se evaluaron biomarcadores, péptidos natriuréticos, TSH, T3 y T4, función renal, ionograma entre las determinaciones habituales. El análisis de perfil tiroideo se realizó por laboratorio central a la mañana siguiente del ingreso.

Los pacientes fueron tratados y dados de alta según la decisión del médico tratante. La evaluación a largo plazo se realizó vía telefónica en aquellos pacientes que no presentaban seguimiento en la Sección de IC y presencial en aquellos que eran concurrentes habituales de la sección. En todos los casos, también se revisaron los datos de las historias clínicas para corroborar si habían tenido reinternaciones o habían fallecido. Se destaca que se trata de una población cuya atención médica se realiza únicamente en nuestro centro (población cerrada).

Los pacientes fueron organizados en dos grupos de acuerdo con valores de T3: T3 normal (NT3) 0,8-2 nmol/L (80 ng/dL a 200 ng/dL) y T3 baja (BT3) menor de 0,8 nmol/L (80 ng/dL). La mediana de seguimiento fue 39 meses (rango intercuartil 24-54), y se evaluaron la mortalidad y las reinternaciones.

Los eventos por evaluar fueron mortalidad intrahospitalaria, mortalidad en el seguimiento y reinternaciones por IC en el seguimiento.

## Análisis estadístico

Se utilizó el *software* Statistix 7,0. Las variables cuantitativas con distribución normal se expresaron en media (m) y desvia-

ción estándar (DS) y se analizaron mediante la prueba de Fisher. Las variables con distribución no normal se expresaron en mediana, rango intercuartilo y se analizaron por la prueba de Mann Whitney. Las variables dicotómicas fueron expresadas como porcentajes y se analizaron mediante Chi<sup>2</sup>. Se realizó curva de supervivencia de Kaplan Meier y análisis por la prueba de Cox Mantel para análisis de mortalidad y reinternaciones. Se realizaron análisis univariados y multivariados en ambos grupos, prueba de regresión lineal y logística según el tipo de variables. Se definió como valor de *p* estadísticamente significativa a aquellos <0,05.

### Consideraciones éticas

El estudio se realizó según las normativas legales vigentes para proteger la privacidad y confidencialidad de los pacientes. Los datos se obtuvieron de epicrisis computarizadas y de historias clínicas de forma retrospectiva, dado que no se reportaron datos identificatorios de los pacientes, no se obtuvo consentimiento informado. Este fue aprobado por el Comité de Ética del Hospital Churrucá Visca.

### RESULTADOS

De los 524 pacientes ingresados se excluyeron 91 pacientes, debido a enfermedad tiroidea preexistente (T3 >3 nmol/L), tratamiento de reemplazo hormonal o por falta de datos, y quedaron para el análisis 433 pacientes. Estos fueron clasificados en dos grupos de acuerdo con los niveles de T3 en la admisión hospitalaria: T3 normal (NT3) 0,8-2 nmol/L (80 ng/dL a 200 ng/dL) (*n*: 260) y T3 bajo (BT3) menor de 0,8 nmol/L (80 ng/dL) (*n*: 173). La mediana de seguimiento fue 39 meses (rango intercuartil 24-54).

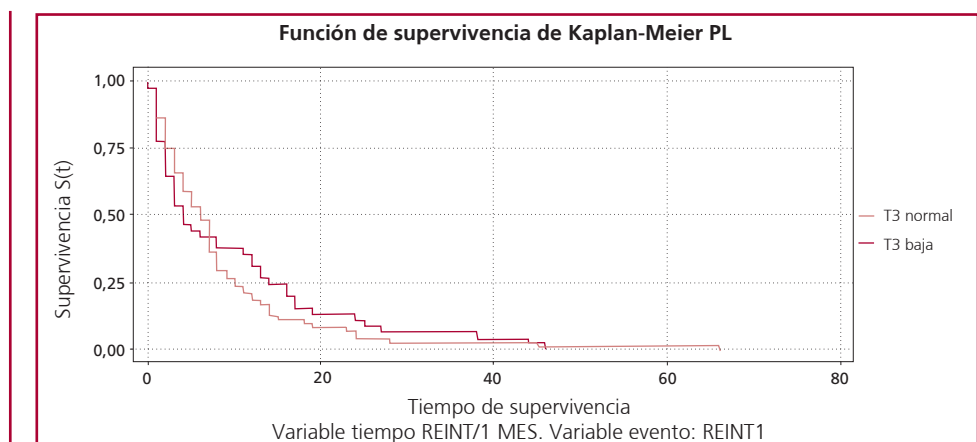
En el grupo BT3, se observó una población más anciana con una mediana de edad de 79 años (69 años para el grupo NT3), y se hizo, además, evidente el mayor porcentaje de pacientes mayores de 75 años en el grupo BT3. Este grupo, involucraba por igual a hombres y mujeres, a diferencia del grupo NT3 donde predominaban los hombres, con una estadía hospitalaria más prolongada (5 vs. 4 días, respectivamente). La presencia de pacientes fumadores era menor en el grupo de BT3 que en el grupo NT3 (34,7 vs. 49%).

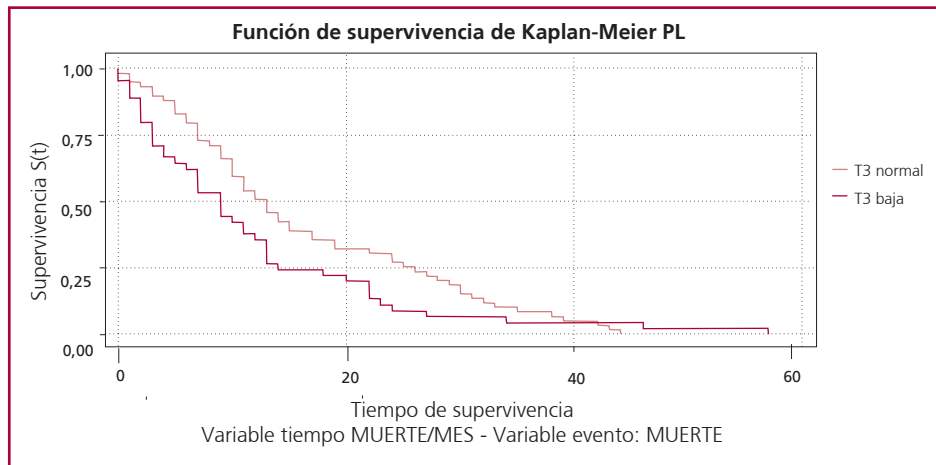
Al evaluar parámetros ecocardiográficos, se pudo observar, que el grupo BT3 presentó diámetros sistólicos y diastólicos del ventrículo izquierdo menores y fracción de eyección (FEy) por método de Simpson mayor (Tabla 1).

Al analizar la clasificación de IC de acuerdo con la FEy, hallamos que el grupo BT3 mostró, con respecto a NT3, 46% vs. 54,2% de ICFe reducida; 14,7% vs. 18,1% de FEy de rango medio y 39,3% vs. 27,8% de FEy preservada. Un porcentaje mayor de pacientes eran portadores de marcapasos o tenían fibrilación auricular en el grupo BT3 (Tabla 1 y Figura 1).

La etiología prevalente fue la enfermedad coronaria. El tratamiento inadecuado y las arritmias fueron las causas de descompensaciones más frecuentes, pero sin diferencias significativas entre ambos grupos. Tampoco hubo diferencias significativas en cuanto al tratamiento para IC con el que ingresaron, mostrando baja utilización de fármacos que modifican la evolución de IC (BT3 vs. NT3: betabloqueantes 56,7% vs. 58,7%; IECA/ARAII 57,9% vs. 59,9%; antialdosterónicos 13,5% vs. 15,9%; amiodarona 22,2% vs. 15,1%; diuréticos 49,7% vs. 45,1%). Al alta se observó una asociación entre BT3 y menor tasa de pacientes en los que se alcanzaron tratamientos recomendados por las guías (BT3 vs. NT3: betabloqueantes 81,5% vs. 89,4%, *p* = 0,02; IECA/ARAII 78,5% vs. 87,9% *p* <0,001; antialdosterónicos 29,2% vs. 40,5% *p* = 0,019)

Se observaron diferencias significativas en las determinaciones bioquímicas; se encontró que los pacientes del grupo BT3 presentaban niveles de péptido natriurético tipo B (BNP) significativamente más altos al ingreso (1305 ng/mL vs. 922 ng/mL), menor hemoglobina (Hb) (12,6 g/dL vs. 13,3 g/dL), cifras más elevadas de creatinina (1,21 mg/dL vs. 1,10 mg/dL), y una menor tasa de filtrado glomerular al ingreso (55 vs. 66 mL/min/1,73 m<sup>2</sup>). Sin embargo, un menor porcentaje de pacientes de este grupo presentaba deterioro de la función renal durante la internación (29,4% vs. 40,2%), el cual se definió como aumento de creatinina sérica >0,3 mg/dL, aumento del 25% del valor de ingreso o





	NT3	BT3	p
Edad	69 (61; 78)	79(68; 85)	<0,001
Estadía hospitalaria (días)	4	5	0,011
DDVI (cm)	5,7	5,3	0,0016
DSVI (cm)	4,3	3,8	<0,001
FEy VI (%)	38	40	0,032
Portador de marcapasos	5%	14%	0,0012
FA	31,4%	41,3%	0,034
BNP ng/mL	922 (496; 1735)	1305 (678; 3570)	0,0034
Hb g/dL	13,3	12,6	<0,001
Creatinina mg/dL	1,10	1,21	<0,001
TFG MDRD (mL/min/1,73 m <sup>2</sup> )	66	55	<0,001
Deterioro TFG en internación	40,2%	29,4%	0,023
Albumina g/dL	3,4	3,1	<0,001
Proteínas g/dL	6,35	6,2	0,020

\* Las variables dicotómicas están expresadas en porcentaje, y las variables continuas en mediana y rango intercuartil. DDVI: Diámetro diastólico de ventrículo izquierdo. DSVI: Diámetro sistólico de ventrículo izquierdo. FEVI: Fracción de eyección de ventrículo izquierdo. FA: Fibrilación auricular, BNP: Péptido natriurético tipo B; Hb: Hemoglobina. TFG: Tasa de filtrado glomerular.

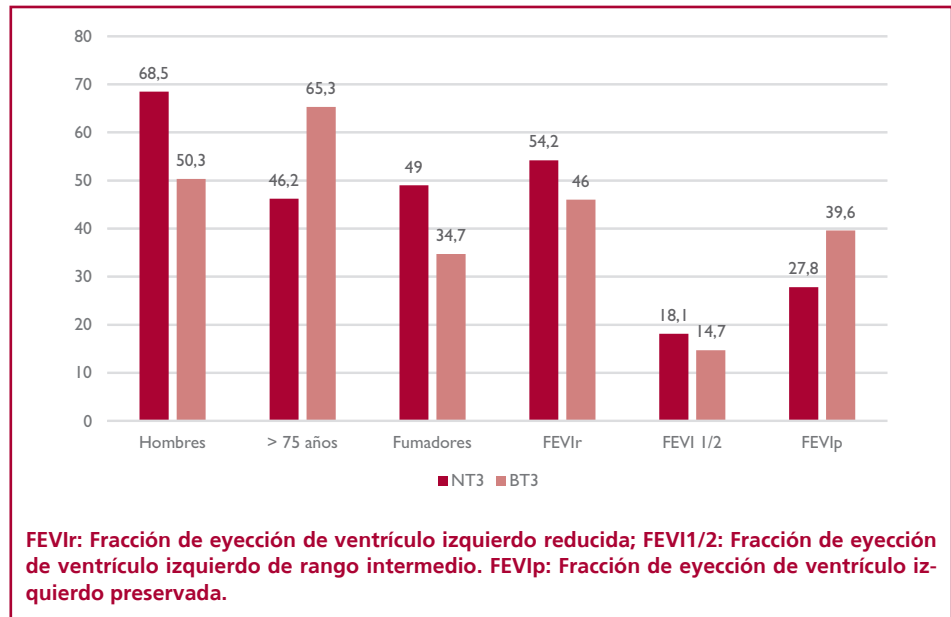
**Tabla 1.** Características basales al ingreso\*

disminución del aclaramiento de creatinina >10 mL/min/1,73 m<sup>2</sup>. Se observó que tanto la albúmina como las proteínas en sangre eran menores en el grupo BT3 (3,1 g/dL vs. 3,4 g/dL y 6,2 g/dL vs. 6,35 g/dL, respectivamente) (Tabla 1).

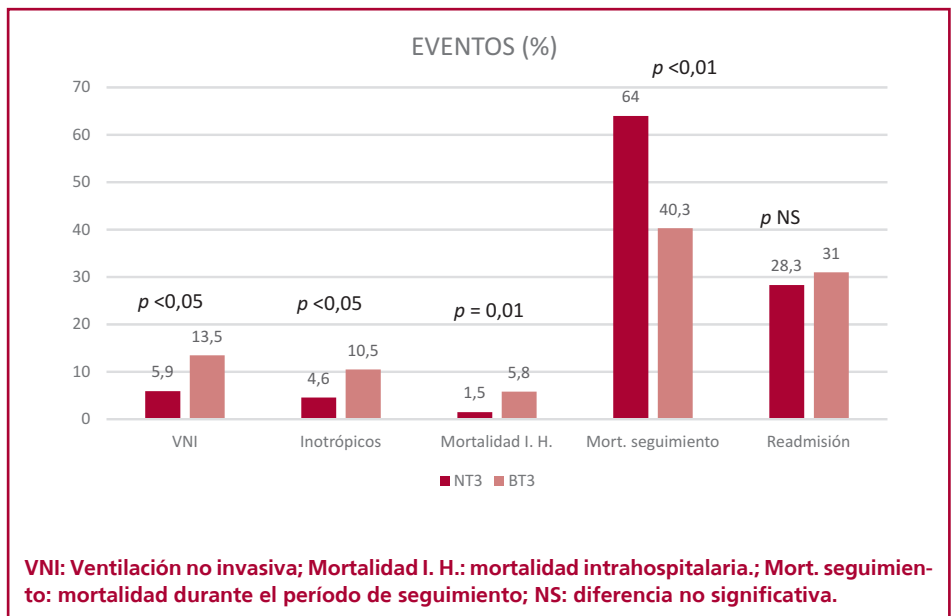
El análisis multivariado mostró que la edad, la albúmina, la tasa de filtrado glomerular, el ritmo cardíaco y la edad mayor de 75 años fueron predictores independientes de T3 baja. Con una mediana de seguimiento de 39 meses (rango intercuartil 24-54), se evaluaron la mortalidad y las reinternaciones, los pacientes del grupo BT3 tuvieron una mayor mortalidad hospitalaria estadísticamente significativa (5,8% vs. 1,5%  $p < 0,01$  OR 3,92 IC95% 1,21%-

12,7%), pero, durante el seguimiento, la mortalidad fue mayor en los pacientes del grupo NT3 (64% vs. 40,3%  $p < 0,01$ ) (Figura 2). En el análisis multivariado, se pudo observar que el valor de T3 baja al ingreso se comportó como predictor independiente de mortalidad hospitalaria, junto con otros factores como la dosis máxima de furosemida utilizada y la necesidad de utilización de inotrópicos durante la internación. Otros datos significativos fueron la necesidad de utilización de ventilación no invasiva (13,5% vs. 5,9%) y la de inotrópicos (5,8% vs. 1,5%), lo que fue más frecuente en el grupo BT3. No se observaron diferencias significativas respecto de la tasa de readmisiones (31% vs. 28,3%).

**Fig. 1.** Características basales



**Fig. 2.** Variables destacadas de evolución intrahospitalaria y seguimiento



Sabiendo que el consumo de amiodarona puede producir distiroidismo, evaluamos eventos en pacientes que no recibían amiodarona al ingreso. De esta forma, se analizaron 353 pacientes sin amiodarona. Tenían NT3 220 (62,32%) y 133 (37,67%), BT3. En este grupo de pacientes sin amiodarona, se observó una asociación significativa en mortalidad intrahospitalaria y mortalidad en el seguimiento que representó 5,3% en BT3 vs. 0,9% NT3 ( $p = 0,03$ ) y 40,2% vs. 26,6% ( $p = 0,023$ ), respectivamente. No hubo diferencias significativas en reinternaciones (28,4% vs. 26%). En el grupo de

pacientes que recibían amiodarona al ingreso, no se observaron diferencias en estos eventos que tuvieran valores normales o bajos de T3.

**DISCUSIÓN**

No existe un perfecto conocimiento de las causas que desencadenan el síndrome de T3 bajo en este grupo de pacientes. Los elevados niveles de activación neurohormonal característicos de la IC estarían estrechamente vinculados con el desarrollo de este tipo particular de

disfunción tiroidea. En la IC, el síndrome de T3 baja está asociado con procesos catabólicos que pueden incluir resistencia a la insulina, aumento de cortisol y disminución de lípidos, de albúmina y de masa muscular.

En sus inicios, fue interpretado como un mecanismo compensador del cuadro de IC, debido a que esta condición disminuye el gasto total de energía y del catabolismo proteico. Sin embargo, como ocurrió desde la década del ochenta hasta la actualidad, con la visión de los mecanismos neurohormonales de la IC en los que también se demostró que su activación conlleva un mal pronóstico y, además, interviene en la fisiopatología de la enfermedad, pareciera que el síndrome de T3 bajo, si bien puede inicialmente ser un mecanismo compensador, a largo plazo desempeñaría un papel importante en el empeoramiento y perpetuación de la IC. Los niveles disminuidos de T3 podrían no ser solamente un marcador de gravedad, sino que podrían constituir un determinante de mala evolución. En enfermedades graves, se produce una disminución de conversión de T4 a T3, que es la forma biológicamente activa. La enzima responsable de esta deiodinación, la monodeiodinasa 5', lo hace en el tejido periférico. El tipo I está ampliamente distribuido en el organismo, especialmente en hígado y riñones, por lo que el deterioro de estos órganos en la IC debido a la congestión o a la mala perfusión podría ser la causa de T3 baja, y esto ser más evidente en pacientes más graves.

En nuestra población, observamos que, de los pacientes internados con IC, 39,95% mostraron BT3 al ingreso y presentaron peor evolución hospitalaria. Este dato, asociado a que los pacientes tenían mayores niveles al ingreso de péptidos natriuréticos y de creatinina (con tasa de filtrado glomerular más deteriorada), mayor edad y coexistencia de FA, menor hemoglobina, albumina y proteínas totales, y mayor estadía hospitalaria, nos indicaría que son pacientes más graves, por lo que la conversión de T4 a T3 estaría alterada y, por ende, podría explicar el mal pronóstico durante la internación debido a mayor congestión o hipoperfusión al ingreso. De hecho, se observó interacción entre BT3 y requerimiento de agentes inotrópicos.

Solo unos pocos estudios han demostrado que el síndrome de T3 bajo se asocia con un pronóstico adverso en pacientes con IC. (5, 6) En aquellos con enfermedad cardíaca, se informó que la presencia del síndrome de T3 bajo se asocia con una mayor mortalidad, (6) mayor duración de la estadía hospitalaria, y una tasa más alta de ingreso en la unidad de cuidados intensivos. (5) En un estudio reciente, (12) los pacientes con IC y BT3 mostraron una mayor mortalidad cardíaca y mortalidad por todas las causas con algunas interacciones. Teniendo en cuenta su patogénesis, la T3 baja es probablemente un "marcador" para una enfermedad más grave. Sin embargo, se informó que los niveles más bajos de T3 en suero podrían empeorar la función cardíaca. (6-9) Además, hubo ventajas y desventajas del

beneficio de la terapia de reemplazo hormonal. (9-11) Por lo tanto, todavía hay espacio para debatir si la baja T3 puede ser una "causa" de mal pronóstico.

Una de las limitaciones de este trabajo es la falta de dosaje de perfil tiroideo en el seguimiento de todos los pacientes, por lo que no podemos valorar qué niveles manejaron posteriormente al alta, para poder discriminar entre aquellos que sufrieron una disminución transitoria por la descompensación, de los que continuaron con niveles disminuidos o, incluso, aquellos que llegaron a requerir un tratamiento sustitutivo. Esto podría explicar la misma tasa de readmisiones, debido a que ambas poblaciones no mostraron diferencias de BNP al egreso, por lo que se podría inferir que, en cuanto a congestión, ambas poblaciones eran semejantes. Pero, por otro lado, no podemos explicar *a priori*, la diferente mortalidad en el seguimiento entre ambos grupos, y que es mayor en el NT3. Tampoco pudimos explicar la diferencia en el empeoramiento de la función renal en el grupo NT3, ya que no hubo diferencias en las dosis máximas de diuréticos, tensión arterial, pérdida de peso o clase funcional al egreso.

## CONCLUSIÓN

Nuestra población de pacientes ingresados por empeoramiento de la IC con BT3 mostró ser un subgrupo con enfermedad más grave asociado con un peor pronóstico durante la internación (mortalidad), a pesar de mostrar peor pronóstico en el seguimiento aquellos pacientes con NT3. No se observaron diferencias en reinternaciones. Creemos que es importante detectar a este subgrupo de pacientes para ajustar el tratamiento, debido a que sabemos que van a tener una peor evolución intrahospitalaria. El reemplazo hormonal sigue siendo materia de controversia.

## Declaración de Conflicto de Intereses:

Conflicto de interés con Laboratorio Bayer Msl del Área de hipertensión pulmonar.

## BIBLIOGRAFÍA

1. Ascheim DD, Hryniewicz K. Thyroid hormone metabolism in patients with congestive heart failure: The low triiodothyronine state. *Thyroid* 2002;12:511-5. <http://doi.org/10.1089/105072502760143908>
2. Giorgio Iervasi, Alessandro Pingitore, Patrizia Landi, Mauro Raciti, Andrea Ripoli, Maria Scarlattini, et al. Low-T3 Syndrome. A Strong Prognostic Predictor of Death in Patients with Heart Disease. *Circ*.2002;107:708-13. <http://doi.org/10.1161/01.CIR.0000048124.64204.3F>
3. Biondi B. Review. Heart failure and thyroid dysfunction. *Eur J Endocrinol* 2012;167:609-18. <http://doi.org/10.1530/EJE-12-0627>
4. Fairman E, Pereiro González SM. Disfunción tiroidea en insuficiencia cardíaca. Comorbilidades en la insuficiencia Cardíaca crónica. En: Comorbilidades en la insuficiencia cardíaca crónica / Fernández, Alberto; Barisani, José Luis; Fairman, Enrique. 1ª ed. Buenos Aires: Inter-Médica, 2017; VII, 94-104.
5. Rothberger GD, Gadhvi S, Michelakis N, Kumar A, Calixte R, Shapiro LE. Usefulness of Serum Triiodothyronine (T3) to Predict Outcomes in Patients Hospitalized With Acute Heart Failure. *Am J Cardiol* 2017;119:599-603. <http://doi.org/10.1016/j.amjcard.2016.10.045>

6. Wang W, Guan H, Gerdes AM, Iervasi G, Yang Y, Tang YD. Thyroid Status, Cardiac Function, and Mortality in Patients With Idiopathic Dilated Cardiomyopathy. *J Clin Endocrinol Metab.* 2015;100:3210-8. <https://doi.org/10.1210/jc.2014-4159>
7. Klein I, Ojamaa K. Thyroid hormone and the cardiovascular system. *N Engl J Med.* 2001;344:501-9. <http://doi.org/10.1056/NEJM200102153440707>.
8. Dillmann WH. Cellular action of thyroid hormone on the heart. *Thyroid* 2002;12:447-52. <http://doi.org/10.1089/105072502760143809>
9. Galli E, Pingitore A, Iervasi G. The role of thyroid hormone in the pathophysiology of heart failure: clinical evidence. *Heart Fail Rev.* 2010;15:155-69. <http://doi.org/10.1007/s10741-008-9126-6>
10. 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;93:1351-8. <http://doi.org/10.1210/jc.2007-2210>
11. Farwell AP. Thyroid hormone therapy is not indicated in the majority of patients with the sick euthyroid syndrome. *Endocr Pract* 2008;14:1180-7. <http://doi.org/10.4158/EP14.9.1180>
12. Sato Y, Yoshihisa A, Kimishima Y, Kiko T, Kanno Y, Yokokawa T, et al. Low T3 Syndrome Is Associated With High Mortality in Hospitalized Patients With Heart Failure. *J Card Fail* 2019;25:195-203 <https://doi.org/10.1016/j.cardfail.2019.01.007>