



**UNIVERSIDAD NACIONAL
AUTÓNOMA DE MÉXICO**

FACULTAD DE MEDICINA

**DIVISIÓN DE ESTUDIO DE POSGRADO E
INVESTIGACIÓN**

**INSTITUTO DE SEGURIDAD Y SERVICIOS SOCIALES DE LOS
TRABAJADORES DEL ESTADO**

**HIPOTIROIDISMO COMO FACTOR DE RIESGO PARA
MORTALIDAD EN PACIENTES CON SEPSIS Y ENFERMEDAD
RENAL CRÓNICA.**

**TRABAJO DE INVESTIGACIÓN QUE PRESENTA:
OCTAVIO OCAMPO VALDEZ**

**PARA OBTENER EL DIPLOMA DE LA ESPECIALIDAD
MEDICINA INTERNA**

**ASESOR DE TESIS:
DRA. RUTH IXEL RIVAS BUCIO**

**NO. DE REGISTRO DE PROTOCOLO:
157.2018**

CIUDAD DE MÉXICO, 2018



ISSSTE



Universidad Nacional
Autónoma de México



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

AGRADECIMIENTOS

A mi Padres, Sara Valdez Sánchez y Noé Ocampo Contreras, por darme la vida y su apoyo incondicional siempre. Sin sus enseñanzas, esfuerzo, dedicación y cariño nada hubiese sido posible. Toda mi vida para honrarlos.

A Evelyn García Grimaldo; mi amor, mi cómplice, gracias por caminar de mi mano, por tu cariño, por tu paciencia, por tu apoyo, por todo; Siempre contigo, siempre conmigo.

A Noé Ocampo Valdez y Eduardo Ocampo Valdez, Mis hermanos, mis colegas, mis aliados.

A mi Abuelita Amelia Contreras Guevara, siempre presente.

A mis Maestros; Dr. José Francisco Anaya Niño, Dr. Noé Aguilera, Dr. Gerardo Martínez, Dr. Arturo Olvera, Dr. Carlos Lenin Pliego, Dr. Ricardo Santiago, Dr. Rubén Barba, Dr. Alfredo Nava, Dr. Francisco Hidalgo, Dr. José Luis Urbina. Gracias por compartir sus conocimientos y experiencia,

A mis compañeros de residencia, Roberto García, Gabriel Fuentes, Hiram Vela, Francisco López, Andrés Basante, Marco Tobar, Lillana Pacchiano, María Guerrero, Shagra Arana, Rodrigo Gopar, Israel Destruye, Nancy Chávez, Javier Anchondo, Eduardo Espinoza, Denisse Veliz, Pedro Castorena, Gracias por su motivación, un gusto coincidir en esta vida.

Y sobre todo a cada uno de mis pacientes.

DR. DANIEL ANTONIO RODRIGUEZ ARAIZA
COORDINADOR DE ENSEÑANZA E INVESTIGACIÓN

DRA. FLOR MARÍA DE GUADALUPE
ÁVILA FEMAT
JEFE DE ENSEÑANZA MÉDICA

DRA. MARTHA EUNICE RODRÍGUEZ
ARELLANO
JEFE DE INVESTIGACIÓN

DR. RICARDO SANTIAGO RAMÍREZ
PROFESOR TITULAR

DRA. RUTH IXEL RIVAS BUCIO
ASESOR DE TESIS

ÍNDICE

1. RESUMEN.....	06
2. ABSTRACT.....	08
3. INTRODUCCIÓN / ANTECEDENTES.....	10
4. JUSTIFICACIÓN.....	18
5. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA.....	19
6. OBJETIVOS.....	20
7. HIPÓTESIS.....	21
8. MATERIAL Y MÉTODOS.....	22
9. RESULTADOS.....	29
10. ANALISIS.....	31
11. CONCLUSIONES.....	47
12. REFERENCIAS	48

RESUMEN

Introducción: En la actualidad existe un número creciente de pacientes con enfermedad renal crónica, mismos que por múltiples comorbilidades y complicaciones inherentes a su patología de base requieren atención hospitalaria; durante la cual se identifican patologías de Novo, que influyen directamente en la evolución, pronóstico y mortalidad durante su estancia intrahospitalaria.

Una de las principales causas de morbimortalidad en el paciente con enfermedad renal crónica, son la infecciones adquiridas en la comunidad y medio hospitalario, generando un estado de Sepsis que perse es una patología con un alto índice de mortalidad, con variabilidad en la evolución y respuesta al tratamiento, siendo posible identificar diversos factores que pudieran influir durante la estancia hospitalaria.

Objetivos: El objetivo de este estudio es evaluar al hipotiroidismo concurrente con enfermedad renal crónica en una población de pacientes críticamente enfermos con sepsis y choque séptico como factor de mortalidad durante la hospitalización.

Metodología: Para llevar a cabo este trabajo, se realizó un estudio, de Cohorte prospectivo y prolectivo, observacional y analítico. Donde el universo se conformó de una muestra representativa constituida por 114 sujetos a estudiar en el Hospital regional Lic. Adolfo López Mateos, durante el periodo comprendido entre los meses de enero a julio del año 2017; dentro de los cuales se les dio seguimiento hasta la causa de egreso hospitalario. El análisis estadístico se realizó mediante SPSS versión 24 Las variables cuantitativas se expresan en medias y desviaciones estándar y las variables no paramétricas en medianas. La diferencia para las variables cuantitativas entre los diferentes grupos será realizada por medio de T-student, las diferencias para las variables cualitativas con la prueba de Chi- Cuadrado según corresponda. Se realizó una regresión logística.

Resultados: Se realizó un análisis bivariado, correspondiente al objetivo final del estudio determinar riesgo de mortalidad para pacientes hipotiroideos validando nuestra hipótesis nula, refiriéndose a que un paciente con antecedente de enfermedad renal crónica con diagnóstico de Sepsis/Choque séptico concurrente con hipotiroidismo tiene un riesgo relativo de muerte de 0.728 con un valor de p de 0.172 (IC 95% .497-1.066) sin demostrar significancia estadística. De igual manera al realizar el ajuste por edad, sexo y presencia de choque séptico.

Se encontró como causa de mortalidad de nuestra población en estudio; la presencia de choque séptico con un riesgo relativo de muerte de 11.0 con valor de p 0.000 (3.230-37.849 IC 95%), representando una adecuada significancia estadística, el cual al realizar el ajuste por edad, sexo, foco infeccioso peritoneal y modalidad de diálisis peritoneal alcanza un riesgo

relativo de muerte de 85.847 con un valor de p de 0.000 (7.829-941.337 IC 95%).

Conclusiones: El hipotiroidismo no es un factor de riesgo para mortalidad durante la hospitalización en pacientes con antecedente de enfermedad renal crónica que ingresa con diagnóstico de sepsis.

La presencia de Choque séptico durante la hospitalización en pacientes con enfermedad renal crónica y sepsis es un determinante de mortalidad.

Palabras clave: Hipotiroidismo, Enfermedad renal crónica, Sepsis, Choque séptico.

ABSTRACT

Introduction: Currently there is a growing number of patients with chronic kidney disease, which due to multiple comorbidities and complications inherent to their underlying pathology require hospital care; during which Novo pathologies are identified, which directly influence the evolution, prognosis and mortality during their inpatient stay.

One of the main causes of morbidity and mortality in patients with chronic kidney disease are acquired infections in the community and hospital environment, generating a state of Sepsis that perse is a pathology with a high mortality rate, with variability in the evolution and response to treatment, being possible to identify various factors that could influence during the hospital stay.

Objectives: The objective of this study is to evaluate concurrent hypothyroidism with chronic kidney disease in a population of critically ill patients with sepsis and septic shock as a mortality factor during hospitalization.

Methodology: To carry out this work, a prospective, prolective, observational and analytical cohort study was conducted. Where the universe was made up of a representative sample constituted by 114 subjects to study in the Regional Hospital Lic. Adolfo López Mateos, during the period between the months of January to July of the year 2017; within which they were followed up to the cause of hospital discharge.

Results: A bivariate analysis was performed, corresponding to the final objective of the study to determine mortality risk for hypothyroid patients validating our null hypothesis, referring to a patient with a history of chronic kidney disease diagnosed with sepsis / septic shock concurrent with hypothyroidism. relative of death of 0.728 with a p-value of 0.172 (95% CI .497-1.066) without showing statistical significance. Similarly, when adjusting for age, sex and presence of septic shock.

It was found as a cause of mortality in our study population; the presence of septic shock with a relative risk of death of 11.0 with a value of p 0.000 (3.230-37.849 95% CI), representing an adequate statistical significance, which when adjusting for age, sex, peritoneal infectious focus and modality of Peritoneal dialysis achieves a relative risk of death of 85,847 with a p-value of 0.000 (7.829-941.337 IC 95%).

Conclusions: Hypothyroidism is not a risk factor for mortality during hospitalization in patients with a history of chronic kidney disease who is admitted with a diagnosis of sepsis.

The presence of septic shock during hospitalization in patients with chronic kidney disease and sepsis is a determinant of mortality.

Keywords: Hypothyroidism, Chronic kidney disease, Sepsis, Septic shock.

INTRODUCCIÓN / ANTECEDENTES

El hipotiroidismo considerado como una reducción o ausencia en la producción de hormonas tiroideas, es una patología observada comúnmente en los pacientes con enfermedad renal crónica, la etiología es multifactorial y la relevancia que implica es en relación al deterioro en la evolución de los pacientes que cursan con Sepsis ya descrita.

Definición:

El hipotiroidismo se define como un reducción o ausencia en la producción de hormonas tiroideas por la glándula tiroides, que en consecuencia ocasiona la aparición de síntomas como piel seca, intolerancia al frío, calambres musculares, incremento ponderal, estreñimiento, así como algunos de mayor severidad como la presencia de síndrome de túnel del carpo, bradicardia, apnea del sueño e hiperplasia hipofisaria (Garber, J. R., Cobin, R. H., Gharib, H, & et al. 2012). El diagnóstico se realiza mediante la determinación de un perfil tiroideo.

La Enfermedad renal crónica (ERC) se define como una disminución de la función renal, expresada por un filtrado glomerular (FG) o por un aclaramiento de creatinina estimados $< 60 \text{ ml/min/1,73 m}^2$, o como la presencia de daño renal de forma persistente durante al menos 3 meses.

La sepsis se define como una disfunción orgánica que pone en peligro la vida causada por una respuesta desregulada del huésped a la infección, para la operacionalización clínica, la disfunción orgánica puede representarse por un aumento en la puntuación de la evaluación secuencial de falla orgánica (SOFA) de 2 puntos o más, que se asocia con una mortalidad intrahospitalaria mayor del 10 %. (Mervyn Singer, MD, FRCP; Clifford S. Deutschman, MD, MS; Christopher Warren Seymour, MD,. 2016).

El shock séptico se debe definir como un subconjunto de sepsis en el que anomalías circulatorias, celulares y metabólicas particularmente profundas se asocian con un mayor riesgo de mortalidad que con la sepsis sola. Los pacientes con shock séptico pueden ser clínicamente identificados por un requerimiento de vasopresores para mantener una presión arterial media de 65 mm Hg o más y un nivel de lactato sérico mayor de 2 mmol / L ($> 18 \text{ mg / dL}$) en ausencia de hipovolemia. (Mervyn Singer, MD, FRCP; Clifford S. Deutschman, MD, MS; Christopher Warren Seymour, MD,. 2016).

Epidemiología

La prevalencia de hipotiroidismo en la población general es alrededor del 5 – 10%, sin embargo, en relación a la diferencia entre hipotiroidismo subclínico y el establecido, la prevalencia varía siendo del 4.3% y del 0.3% respectivamente (NHANES III) (Hollowell, J. G., Staehling, N. W., Flanders, W. D., & et al. 2002) o hasta de un 8.5% a un 0.4% entre el subclínico y el establecido (Colorado Thyroid Disease Prevalence), siendo evidente el predominio del hipotiroidismo subclínico como la alteración más frecuente en los estudios de control; habiendo un incremento en su prevalencia en los pacientes con enfermedad crónica, relacionándose con el filtrado glomerular (FG), considerándose que a menor tasa de filtrado hay un incremento en los valores de TSH.

Es frecuente que en los pacientes con ERC en estado de predialisis presentan algunas alteraciones tiroideas y entre ellas la más frecuente es el hipotiroidismo subclínico.

Fisiopatología

El riñón juega un rol determinante en el metabolismo, degradación y excreción de las hormonas tiroideas, por lo que un deterioro en la función renal condiciona alteraciones en la fisiología tiroidea, alterando la producción, distribución y excreción de las hormonas tiroideas (Lim, V. S. 2001).

La función del riñón tiene estrecha relación en el metabolismo de las hormonas tiroideas, contribuyendo a la depuración de yodo; en pacientes con enfermedad renal la excreción de este metabolito se ve disminuida, ocasionando un incremento en la cantidad de yodo inorgánico corporal y con ello una sobrecarga de la glándula, disminuyendo la captación ocasionando un efecto de Wolff-Chaikoff que produce una reducción en la cantidad de hormona tiroidea producida y además un incremento del tamaño de la glándula condicionando bocio (Van Hoek, I., Daminet, S. 2009).

Otra de las alteraciones observadas en este grupo de pacientes es la reducción en los niveles de T3 libre la presencia de esta alteración esta ocasionada por múltiples factores como la disminución de la acción de las deionidasas por reducción en los niveles de selenio en pacientes con enfermedad renal crónica, además existe una reducción en las proteínas transportadoras principalmente la globulina de unión a hormonas tiroideas, explicando una reducción de los niveles de T4 (Iglesias, P., Bajo, M. A., Selgas, R., Díez J. J. 2017). La reducción de los niveles de T3 ocasionan un incremento en la mortalidad de este tipo de pacientes debido a la presencia de incremento de eventos cardiovasculares (Zoccali, C.,

Mallamaci, F., Tripeti, G., & et al. 2006) además de considerarse un marcador de mal pronóstico en múltiples estudios en pacientes con patologías variadas como enfermedad pulmonar, cirrosis hepática y falla cardíaca (Fragidis, S., Sombolos, K., Thodis, E., & et al. 2015).

Una de las alteraciones también observadas en el contexto de la enfermedad renal es la regulación anormal entre la TSH y la TRH, condicionando una respuesta anormal, que retrasa la secreción de TSH, sin embargo, esta alteración solo se presenta durante la tarde y guarda relación con la uremia en los pacientes con deterioro súbito de la función renal, su liberación se ve incrementada de forma normal cuando se presentan niveles bajos de hormonas tiroideas, presentación clásica del hipotiroidismo (Iglesias, P., Bajo, M. A., Selgas, R., Díez J. J. 2017).

Existe otra patología asociada a alteraciones en el perfil tiroideo con patrón hormonal muy característico pero que debe diferenciarse del hipotiroidismo en el paciente con enfermedad renal crónica y es el síndrome denominado eutiroideo enfermo, en esta patología podemos ver una similitud con el perfil tiroideo existiendo una reducción en los niveles de T3 libre, sin embargo, la diferencia radica en que esta alteración esta ocasionada por un incremento en la conversión hacia T3 reversa (metabólicamente inactiva), parámetros que en los pacientes con ERC esta disminuido, además de que este cuadro no cuenta con elevaciones en los valores de TSH hasta estadios mas avanzados de la enfermedad y generalmente la etiología es asociada a la presentación de una enfermedad grave.

Etiología

Esta es determinada dependiendo el tipo de hipotiroidismo que se presenta, ya sea primario o secundario, es denominado primario cuando la falla en la producción de hormonas tiroideas es asociado a alguna alteración directa de la glándula tiroides, restringiendo su funcionalidad; en el caso del hipotiroidismo secundario este hace referencia a una falla a nivel hipofisario, ocasionando un reducción en la producción de TSH lo cual provoca que no haya una estimulación adecuada para la producción de hormonas tiroideas; el cuadro clínico es similar, pero la etiología dependerá del sitio de falla.

Se considera que la deficiencia de yodo es la causa más frecuente a nivel mundial de hipotiroidismo primario, esto principalmente en las zonas yodo deficientes, actualmente esto se ha limitado y por el contrario en aquellas zonas con suficiencia de yodo la causa es asociada a un proceso de autoinmunidad, principalmente la tiroiditis de Hashimoto, considerándose como una de las principales etiologías de esta enfermedad, con una incidencia aumentada de 5 – 10 veces en mujeres en relación a los

hombres, además de ello teniendo un predominio en pacientes con otras enfermedades de origen autoinmune tanto en ellos como en familiares de primer grado. Existen otras causas que originan falla tiroidea como la radioterapia a cuello, cirugía tiroidea o fármacos que bloquean su función, todas ellas ocasionando una reducción en los valores de hormonas tiroidea con incremento de los valores de TSH (Garber, J. R., Cobin, R. H., Gharib, H., & et al. 2012).

En el caso del hipotiroidismo secundario, este hace referencia a una falla a nivel hipofisario ocasionando una reducción en la producción de TSH por consiguiente provoca una producción reducida de hormonas tiroideas, no existen diferencias clínicas con el hipotiroidismo primario, la diferencia radica en el perfil bioquímico encontrando hormonas tiroideas bajas a expensas de TSH disminuida, dentro de las causas más frecuentes están los adenomas a nivel hipofisarios, apoplejía hipofisaria, cirugía transesfenoidal, así como otros tumores del sistema nervioso central.

Presentación clínica

Las manifestaciones clínicas varían dependiendo de la edad, de la edad de inicio así como de la severidad y el tiempo de deficiencia de hormonas tiroideas. Esta patología tiene dos presentaciones una en la cual el hipotiroidismo es franco o establecido y la otra denominada subclínico; una de las diferencias entre estas dos está en relación al perfil tiroideo, en el caso del hipotiroidismo subclínico existe una elevación de los valores de tirotropina (TSH) por fuera del rango de referencia, con valores hormonales dentro de la normalidad, principalmente tiroxina libre (T4I); otra de las diferencias esta en relación a la necesidad de tratamiento en el caso del hipotiroidismo franco la sustitución con hormona tiroidea principalmente con levotiroxina está indicada y en el caso del hipotiroidismo franco (Garber, J. R., Cobin, R. H., Gharib, H., & et al. 2012).

En relación a los síntomas observados en estos pacientes el cuadro es más discreto que en el hipertiroidismo, presentándose con resequead de piel, astenia, fatiga, intolerancia al frío, caída de cabello, onicolisis, estreñimiento, incremento ponderal, edema, somnolencia, intolerancia al frío y depresión, cuando se tratan de cuadros más severos aparecen datos como síndrome del túnel del carpo, apnea del sueño, deterioro neurológico e hiperplasia hipofisaria. Muchas veces su presentación en el contexto de un paciente con enfermedad renal es desapercibido, debido a la presencia de datos similares asociados a la uremia, por lo que su identificación o sospecha no es de forma inmediata y retrasa el diagnóstico del mismo (Rhee, C. M., Brent, G. A., Kovesdy, C. P., & et al. 2015).

A la exploración física existen ciertos hallazgos relacionados con el hipotiroidismo uno de ellos pero no el más frecuente es la presencia de bocio, además de bradicardia, enlentecimiento de los reflejos osteotendinosos, hipertensión (diastólica, por retención de líquidos), edema, entre otros.

Diagnóstico

El abordaje de estos pacientes se hace mediante la determinación del perfil tiroideo bajo la sospecha clínica de hipotiroidismo, una de las pruebas más sensibles y que se realiza como primer abordaje es la determinación de los valores de hormona estimulante del tiroides o tirotropina (TSH), sin embargo, la determinación de este valor de forma aislada no brinda un panorama amplio sobre la función tiroidea; por ello es necesario la complementación con la determinación de tiroxina y triyodotironina tanto la fracción unida a proteínas (totales) como aquellas que no se encuentran unidas a las mismas (libres), debido a los múltiples patrones existentes por ejemplo en el hipotiroidismo establecido con TSH elevada y hormonas tiroideas (T4 y T3) bajas y que se diferencia del hipotiroidismo subclínico con TSH elevada y hormonas tiroideas normales, por lo que la determinación solo del valor de TSH no sería útil para poder diferenciar uno del otro; además como se comentó anteriormente en el caso de los pacientes con ERC el patrón de presentación es variable y podría encontrarse únicamente una reducción en los valores de T3 sin afectación en la TSH (Lo, J. C., Chertow, G. M., Go, A. S., & et al. 2005), siendo de utilidad en estos casos la determinación de T3 reversa (con disponibilidad limitada para algunos centros), que auxiliaría debido a que un incremento en este rubro es característico de los pacientes que desarrollan síndrome de eutiroideo enfermo.

Otros estudios puede complementar la valoración son los anticuerpos antitiroideos: antitiroglobulina (Ab AntiTg) y antitiroperoxidasa tiroidea/antimicrosomales (Ab AntiTPO), ambos tienen relación con la presentación de hipotiroidismo de origen autoinmune, los cuales presentan un incremento en hasta el 75% de los paciente, por lo que su determinación es importante para poder considerar esta condición como la etiología, sin embargo, debe tenerse en cuenta que cierto porcentaje de la población (10%), sin relacionarse con alteraciones a nivel de la función tiroidea, pueden tener una elevación. En el caso del hipotiroidismo subclínico la presencia de anticuerpos positivos ayuda en la toma de decisiones con respecto al tratamiento ya que predicen la evolución y desarrollo de hipotiroidismo franco con un riesgo de 4.3% más por año en aquellos con elevación de Ab AntiTPO (Garber, J. R., Cobin, R. H., Gharib, H., & et al. 2012).

Debido a la falta de especificidad de las manifestaciones clínicas típicas, el diagnóstico de hipotiroidismo se basa principalmente en pruebas de laboratorio.

El hipotiroidismo primario se caracteriza por una concentración alta de TSH sérica y una baja concentración de T4 libre en suero.

Los pacientes con una concentración sérica alta de TSH y una concentración de T4 libre de suero normal se definen como hipotiroidismo subclínico.

El hipotiroidismo central se caracteriza por una baja concentración sérica de T4 y una concentración sérica de TSH que no está adecuadamente elevada. En este contexto, se debe diferenciar entre trastornos hipofisarios (hipotiroidismo secundario) e hipotalámicos (hipotiroidismo terciario).

Actualmente existe una considerable controversia en cuanto al límite superior apropiado de la TSH sérica. La mayoría de los laboratorios han utilizado valores de aproximadamente 4,5 a 5,0 mU / L.

En información publicada por la Academia Nacional de Bioquímica Clínica sostiene que el límite superior de la normalidad del rango de referencia eutiroideo debe reducirse a 2.5 mU/L porque el 95 por ciento de los voluntarios eutiroideos sometidos a selección rigurosa tienen valores séricos entre 0.4 y 2.5 mU/L.

El uso de 2.5 mU/L como el límite superior de la normal para la TSH sérica aumentará sustancialmente el número de pacientes diagnosticados con hipotiroidismo subclínico. En la actualidad, existe controversia sobre si los pacientes con valores de TSH sérica entre 5 y 10 mU/L requieren tratamiento.

Los rangos normales basados en la edad para TSH son importantes, como lo ilustra la Encuesta Nacional de Salud y Nutrición III (NHANES III). En este informe, hubo un cambio relacionado con la edad hacia mayores concentraciones de TSH en pacientes mayores, que persistió cuando se excluyeron aquellos con anticuerpos antitiroideos positivos.

El percentil 97.5 para TSH en sujetos de 20 a 29 años o mayores de 80 años fue de 3.56 y 7.49 mU/L, respectivamente. El setenta por ciento de los sujetos en el grupo más viejo con una TSH mayor a 4.5 mU/L se encontraban dentro del rango normal para su edad. También se ha informado un cambio relacionado con el peso en el rango de referencia para TSH entre pacientes obesos y obesos mórbidos.

Tratamiento

El tratamiento del hipotiroidismo está basado en la sustitución de la función tiroidea, las indicaciones para iniciar el mismo están claramente establecidas en pacientes con presencia de valores de TSH por arriba de 10 mUI/L, en aquellos pacientes con valores entre 4.5 – 10 mUI/L la indicación no es tan clara y dependerá del contexto clínico del paciente, aunque el beneficio aun parece incierto, existe mucha controversia entre el inicio del mismo y la aparente reducción de eventos cardiovasculares asociados. La indicaciones claras de inicio de tratamiento en pacientes con hipotiroidismo subclínico están bien establecidas para mujeres embarazadas debido a que reducen las complicaciones periparto; en el caso de los niños por los efectos relacionados con el crecimiento y el desarrollo del sistema nervioso central, así como en aquellos con presencia de comorbilidades que incrementan el riesgo cardiovascular como dislipidemia y obesidad.

Hipotiroidismo en la Enfermedad Renal Crónica

El desarrollo de hipotiroidismo en los pacientes con falla renal sigue considerándose multifactorial, no determinándose de manera precisa algún factor que juegue un rol determinante en la presentación, teniendo una implicación bidireccional en relación a sus efectos debido que una reducción en la función tiroidea, tiene repercusión en la funcionalidad renal debido a alteraciones estructurales que ocasionan deterioro en la función del mismo. La etiología de esta patología se ha explicado por múltiples factores como la presencia de desnutrición asociándose la deficiencia de selenio, hiperfiltración de las hormonas tiroideas, incremento en los niveles de yodo con sobrecarga de la glándula, inflamación, medicamentos, etc. (Zoccali, C., Mallamaci, F., Tripeti, G., & et al. 2012).

La asociación de estas 2 patologías condiciona un incremento del riesgo cardiovascular, así como un incremento en la aparición de complicaciones asociadas a la misma, principalmente por incremento en la resistencias vasculares, alteraciones en la contractilidad miocárdica y aterosclerosis, condicionando desarrollo de cardiopatía isquémica, falla cardiaca y muerte súbita, que no son explicados de forma completa por los factores de riesgo cardiovascular (Nacpil-Dominguez, P., Rivera Arkoncel, M., Ryan Ardeña, G., & Jimeno, C. 2014).

Hipotiroidismo y Sepsis.

Se han descrito múltiples trastornos endocrinos en pacientes críticamente enfermos. Estos incluyen anomalías en los niveles de hormonas tiroideas, hormonas suprarrenales, hormona de crecimiento y hormonas sexuales.

La importancia clínica de varios cambios en los niveles de la hormona tiroidea y la conveniencia de la intervención endocrina es controvertida. Maldonado et al. Mostraron que un alto nivel de tirotrópica (TSH) es un importante predictor independiente, de no supervivencia en pacientes críticamente enfermos. (Maldonado LSMurata GHHershman JMBraunstein GD Do.1992).

El hipotiroidismo subclínico, definido como el aumento de las concentraciones de TSH asociadas con la tiroxina libre normal (T4) y las concentraciones libres de triyodotironina (T3), ha demostrado tener efectos negativos significativos sobre la función cardíaca que son reversibles cuando se reestablece el eutiroidismo (Brenta GMutti LASchnitman MFretes OPerrone AMatute *Cardiol* 2003).

El hipotiroidismo, además de la insuficiencia suprarrenal, puede contribuir a la inestabilidad hemodinámica de pacientes críticamente enfermos. Dado que se ha informado que el tratamiento de pacientes con glucocorticoides reduce los niveles totales de T3, T4 total y TSH, puede estar indicado realizar una prueba simultánea de TSH en el momento de las pruebas suprarrenales para prevenir el enmascaramiento del hipotiroidismo una vez que se inicia el tratamiento con glucocorticoides (Bernadette Palmieri EALombardi GFazio 2002).

El objetivo de este estudio es evaluar al hipotiroidismo concurrente con enfermedad renal crónica en una población de pacientes críticamente enfermos con sepsis y choque séptico como factor de mortalidad durante la hospitalización.

JUSTIFICACIÓN

Se requiere determinar el comportamiento de los pacientes con hipotiroidismo y enfermedad renal crónica con diagnóstico de sepsis durante la hospitalización, para implementar medidas diagnósticas y terapéuticas encaminadas a la reducción de mortalidad y complicaciones asociadas a una estancia hospitalaria prolongada, que además impacta en los costos en la atención a dichos pacientes.

PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

En la actualidad existe un número creciente de pacientes con enfermedad renal crónica, mismos que por múltiples comorbilidades y complicaciones inherentes a su patología de base requieren atención hospitalaria; durante la cual se identifican patologías de Novo, que influyen directamente en la evolución, pronóstico y mortalidad durante su estancia intrahospitalaria.

Una de las principales causas de morbimortalidad en el paciente con enfermedad renal crónica, son las infecciones adquiridas en la comunidad y medio hospitalario, generando un estado de Sepsis que per se es una patología con un alto índice de mortalidad, con variabilidad en la evolución y respuesta al tratamiento, siendo posible identificar diversos factores que pudieran influir durante la estancia hospitalaria.

El propósito de este estudio es evaluar la incidencia de los pacientes con Sepsis y enfermedad renal crónica que presentan hipotiroidismo, como factor de riesgo para mortalidad durante el internamiento

OBJETIVO GENERAL

Identificar al hipotiroidismo con un factor de riesgo para mortalidad en pacientes con enfermedad renal crónica y sepsis

OBJETIVOS ESPECÍFICOS

1. Evaluar el desenlace del paciente con Hipotiroidismo, enfermedad renal crónica y sepsis al final de la hospitalización.
2. Evaluar el desenlace del paciente con Hipotiroidismo subclínico, enfermedad renal crónica y sepsis al final de la hospitalización.
3. Evaluar el desenlace del paciente Sin enfermedad tiroidea, enfermedad renal crónica y sepsis al final de la hospitalización.

HIPÓTESIS

Los pacientes con hipotiroidismo, enfermedad renal crónica y sepsis tienen un riesgo aumentado para fallecer durante su hospitalización con respecto a los pacientes que no presenten hipotiroidismo.

HIPÓTESIS NULA

Los pacientes con hipotiroidismo, enfermedad renal crónica y sepsis no tienen un riesgo aumentado para fallecer durante su hospitalización con respecto a los pacientes que no presenten hipotiroidismo.

MATERIAL Y MÉTODOS

Para llevar a cabo este trabajo, se realizó un estudio, de Cohorte prospectivo y prolectivo, observacional y analítico. Donde el universo se conformó de una muestra representativa constituida por 114 sujetos a estudiar en el Hospital regional Lic. Adolfo López Mateos, durante el periodo comprendido entre los meses de enero a julio del año 2017; dentro de los cuales se les dio seguimiento hasta la causa de egreso hospitalario.

Se calculó el tamaño de muestra con base a la fórmula de diferencia de proporciones. Se calculó a dos colas, con una probabilidad de error alfa de 0.05 con un poder de 0.95. Con un tamaño de individuos por grupo de 33 y un total de 66.

The image shows a screenshot of a sample size calculation tool. On the left, there is a 'Determine' button and several input fields: 'Tail(s)' set to 'Two', 'Proportion p1' set to '0', 'Proportion p2' set to '0.3', 'α err prob' set to '0.05', 'Power (1-β err prob)' set to '0.95', and 'Allocation ratio N2/N1' set to '1'. On the right, there is a table of results:

Sample size group 1	33
Sample size group 2	33
Total sample size	66
Actual power	0.9586118
Actual α	0.0254266

Unidades de observación

Expedientes clínicos de pacientes de 40 a 85 años de edad, con antecedente de enfermedad renal crónica cuyo motivo de internamiento es la presencia de Sepsis/Choque séptico, que contaban con análisis a su ingreso de Perfil tiroideo, durante los meses de enero a julio de 2017.

Criterios de inclusión

- Paciente ambos sexos.
- Edad entre 40 y 85 años
- Antecedente de enfermedad renal crónica diagnosticada antes del ingreso (Cualquier estadio)
- Diagnóstico de ingreso Sepsis/Choque séptico (SOFA).
- Contar con perfil tiroideo al momento del ingreso.
- Derechohabiente vigente del ISSSTE.
- Contar con expediente clínico completo.

Criterios de exclusión

- Paciente con proceso Oncológico Conocido.
- Paciente con diagnóstico de cardiopatía isquémica crónica establecido.
- Paciente con diagnóstico de síndrome coronario agudo.
- Diagnostico al ingreso diferente a sepsis /Choque séptico

Criterios de eliminación

- Presentar síndrome coronario agudo durante la hospitalización.
- Establecer diagnostico Oncológico durante la hospitalización.
- Alta voluntaria.
- Datos incompletos del expediente.
- Transferencia hospitalaria.

VARIABLES Y UNIDADES DE MEDIDA

Variable	Definición operacional	Unidad de medida	Tipo de variable	Temporalidad de recolección	Prueba estadística
Edad	Años cumplidos desde el nacimiento hasta el ingreso.	Años	Cuantitativa continua	Al inicio del estudio	T student
Sexo	Clasificación masculino o femenino	0: Mujer 1: Hombre	Cualitativa	Al inicio del estudio	Ji cuadrada
Diabetes mellitus 2	Diagnóstico de Diabetes Mellitus tipo 2	0= NO 1= Si	Cualitativa	Al inicio del estudio	Ji cuadrada
Dm 2 tiempo de diagnostico	Años del diagnóstico al ingreso.	Años	Cuantitativa	Al inicio del estudio	T student
Hipertensión arterial sistémica	Diagnostico establecido de Hipertensión arterial sistémica previo.	0: NO 1: Si	Cualitativa	Al inicio del estudio	Ji cuadrada
Hipertensión tiempo de diagnostico	Años del diagnóstico al ingreso.	Años	Cuantitativa	Al inicio del estudio	T student
Tasa de filtración glomerular.	Tasa de filtración calculada por formula CKD-EPI	TASA EN ML/MIN/1.72M2S C POR CKD_EPI	Cuantitativa	Al inicio del estudio	Ji cuadrada
Terapia de sustitución de la función renal.	Tipo de terapia de sustitución renal.	0: NIGUNA 1: DIALISIS PERITONEAL 2:HEMODIALISIS 3: TRANSPLANTE.	Cualitativa.	Al inicio del estudio	Ji cuadrada

Foco séptico	Evidencia Clínica y paraclínica del sitio de la infección.	0:PULMONAR 1:URINARIO 2:PERITONEAL 3: ACCESO VASCULAR 4: TEJIDOS BLANDOS	Cualitativa.	Al inicio del estudio	Ji cuadrada
Choque	Presencia de Choque Séptico con uso de aminas vasoactivas.	0: No 1: Si	Cualitativa.	Transcurso del estudio	Ji cuadrada
Creatinina sérica	Valor de creatinina sérica al ingreso.	Expresada en Mg/dL	Cuantitativa	Al inicio del estudio	T student
BUN	Valor de BUN sérico al ingreso.	Expresado en mg/dL.	Cuantitativa	Al inicio del estudio	T student
TSH	Valor de TSH a su ingreso.	Expresada en μ UI/mL	Cuantitativa	Al inicio del estudio	T student
T3 total	Valor de T3 total a su ingreso.	Expresada en ng/mL	Cuantitativa	Al inicio del estudio	T student
T3 libre	Valor de T3 Libre a su ingreso	Expresada en pg/mL	Cuantitativa	Al inicio del estudio	T student
T4 total	Valor de T4 total a su ingreso	Expresada en μ g/dL	Cuantitativa	Al inicio del estudio	T student
T4 libre	Valor de T4 libre a su ingreso.	Expresada en ng/dL	Cuantitativa	Al inicio del estudio	T student
Caso	HPT: T4 libre por debajo de 0.93 ng/dL y TSH fuera del rango 0.27-4.2 μ UI/mL. Normal. T4 libre y TSH	0: NORMAL 1: HPT	Cualitativa	Al final del estudio.	Ji cuadrada

	dentro de rangos normales.				
Motivo de egreso	Motivo de egreso hospitalario.	0: Mejoría 1: Defunción	Cualitativa.	Al final del estudio	Ji cuadrada
Días de hospitalización	Número de días que transcurrieron desde el ingreso hasta su egreso hospitalario.	Expresado en número de días.	Cuantitativa .	Al final del estudio	T student

Análisis Estadístico

El análisis estadístico se realizó mediante SPSS versión 24. Las variables cuantitativas se expresan en medias y desviaciones estándar y las variables no paramétricas en medianas. La diferencia para las variables cuantitativas entre los diferentes grupos será realizada por medio de T-student, las diferencias para las variables cualitativas con la prueba de Chi- Cuadrado según corresponda. Se realizó una regresión logística.

RESULTADOS

Se realizó una base de datos en SPSS, de los pacientes que cumplieron criterios de inclusión, con las siguientes características demográficas:

Con un total de 114 pacientes con edad media en años de 62.62 años, de los cuales 52 correspondieron al género femenino y 62 masculino, con presencia de diabetes en el 84.2% e hipertensión arterial sistémica en el 86% de la población, antecedentes de enfermedad renal crónica estadio V en un 85.3%, de los cuales el 76.4% se encontraba en algún tipo de terapia de sustitución renal. Con diagnóstico de ingreso cumpliendo criterios por SOFA con 79.8% Sepsis, y 20.2% Choque séptico. En el análisis de trastorno tiroideo el 54.4% presentó hipotiroidismo, contra el 45.6% clasificados como eutiroideos. Motivo de egreso por mejoría en 87.7% y defunción en 12.3%, con una media de 13.51 días de estancia hospitalaria.

1. Tabla. Características demográficas del total de pacientes.

Variable	Resultado
Total de pacientes. n (%)	114 (100%)
Edad (años)	62.62 ± 9.5
Genero M/H	52/62
Diabéticos n (%)	96 (84.2%)
Hipertensos n (%)	98 (86%)
Pacientes con enfermedad renal crónica estadio V n (%)	95 (83.3%)
Pacientes con terapia de sustitución de la función renal n (%)	72 (76.4%)
Diagnóstico de Ingreso:	
Sepsis n (%)	91 (79.8%)
Choque Séptico n (%)	23 (20.2%)
Pacientes con trastorno tiroideo:	
Hipotiroidismo n (%)	62 (54.4%)
Eutiroideo n (%)	52 (45.6%)
Motivo de egreso:	
Mejoría n (%)	100 (87.7%)
Defunción n (%)	14 (12.3%)
Días de hospitalización n (%)	13.51 ± 8.2

ANALISIS

Se realizó análisis por grupos, Representado por el análisis de función tiroidea, correspondiente a Eutiroides e Hipotiroides, de los cuales se describen las siguientes características por grupo, edad en años de 61.19 ± 7.3 En eutiroides contra 63.82 ± 10.92 de Hipotiroides con un valor de $p = 0.142$, Genero de ambos grupos con la presencia de del sexo femenino en el 46.2 % y 45.2% con valor $p = 0.916$, antecedentes de Diabetes mellitus tipo 2 en el 88.5 % y 80.5 % con valor $p = 0.254$, Hipertensión arterial sistémica en el 90.4 % y 82.3% con valor $p = 0.213$, presencia de obesidad en el 25 % y 17.7 % respectivamente. De acuerdo al valor de P realizado por Chi Cuadrada y T de student para variables categóricas y continuas respectivamente no se demostró diferencia estadística significativa en las variables ya descritas de ambos grupos.

Cabe destacar las variables con diferencia estadística significativa, por grupos correspondiente a los valores de TSH, T4 Libre y T3 Libre, con valores de $p = 0.001$, 0.039 y 0.020 respectivamente. Diferencias esperadas al tratarse de correlación de grupos con hipotiroidismo y con función tiroidea normal.

2. Tabla de características demográficas por grupos.

	EUTIROIDEOS n. 52 (100%)	HIPOTIROIDEOS n. 62 (100%)	P
EDAD (años)	61.19 ± 7.3	63.82 ± 10.92	0.142+
MUJER n (%)	24 (46.2%)	28 (45.2%)	0.916*
DIABETICOS n (%)	46 (88.5%)	50 (80.6%)	0.254*
HIPERTENSOS n (%)	47 (90.4%)	51 (82.3%)	0.213*
OBESIDAD n (%)	13 (25%)	11 (17.7%)	0.344*
ENFERMEDAD RENAL CRONICA			
ESTADIO III n (%)	1 (1.9%)	2 (3.2%)	0.665*
ESTADIO IV n (%)	4 (7.7%)	12 (19.4%)	0.074*
ESTADIO V n (%)	47 (90.4%)	48 (77.4%)	0.064*
Tipo de terapia de sustitución renal.			
Diálisis peritoneal n (%)	37 (71.2%)	35 (56.5%)	0.105*
Hemodiálisis n (%)	8 (15.4%)	7 (11.3%)	0.519*
Sin terapia n (%)	7 (13.5%)	20 (32.3%)	0.019*
Choque séptico n (%)	12 (23.1%)	11 (17.7%)	0.480*

Sitio de Infección			
Pulmón n (%)	12 (23.1%)	17 (27.4%)	0.596*
Urinario n (%)	17 (32.7%)	19 (30.6%)	0.815*
Peritoneal n (%)	21 (40.4%)	21 (33.9%)	0.473*
Acceso vascular n (%)	1 (1.9%)	2 (3.2%)	0.665*
Tejidos Blandos n (%)	1 (1.9%)	3 (4.8%)	0.339*
CREATININA mg/dL	7.85 ± 3.75	6.6 ± 3.62	0.075+
BUN mg/dL	58.68 ± 24.98	58.26 ± 23.59	0.928+
TSH µIU/MI	2.52 ± 1.16	11.20 ± 19.13	0.001+
T4 LIBRE ng/ml	1.14 ± 0.19	1.03 ± 0.34	0.039+
T3 LIBRE pg/ml	1.80 ± 0.75	1.50 ± 0.59	0.020+
DIAS HOSPITALIZACION	14 ± 8.6	13 ± 7.9	0.517+
*Chi-Cuadrado			
+T student			
IC: Intervalo de confianza.			

ANÁLISIS BIVARIADO

Se realizó un análisis bivariado, correspondiente al objetivo final del estudio determinar riesgo de mortalidad para pacientes hipotiroideos validando nuestra hipótesis nula, refiriéndose a que un paciente con antecedente de enfermedad renal crónica con diagnóstico de Sepsis/Choque séptico concurrente con hipotiroidismo tiene un riesgo relativo de muerte de 0.728 con un valor de p de 0.172 (IC 95% .497-1.066) sin demostrar significancia estadística. De igual manera al realizar el ajuste por edad, sexo y presencia de choque séptico.

HIPOTIROIDISMO Y MORTALIDAD

3. Modelo 1 Hipotiroidismo como causa de mortalidad

	EUTIROIDEOS n. 52 (100%)	HIPOTIROIDEOS n. 62 (100%)	RR	p	IC 95%
MORTALIDAD n (%)	4 (7.7%)	10 (16.1%)	0.728	0.172	(.497-1.066)

4. Modelo 2. Hipotiroidismo como causa de mortalidad ajustada a edad

	EUTIROIDEOS n. 52 (100%)	HIPOTIROIDEOS n. 62 (100%)	RR	p	IC
MORTALIDAD n (%)	4 (7.7%)	10 (16.1%)	0.916	0.191	IC 95% (0.633-9.847)

5. Modelo 3. Hipotiroidismo como causa de mortalidad ajustada a edad y sexo.

	EUTIROIDEOS n. 52 (100%)	HIPOTIROIDEOS n. 62 (100%)	RR	p	IC 95%
MORTALIDAD n (%)	4 (7.7%)	10 (16.1%)	0.824	0.247	(.564-9.212)

6. Modelo 4. Hipotiroidismo como causa de mortalidad ajustada a edad, sexo y presencia de Choque séptico.

	EUTIROIDEOS n. 52 (100%)	HIPOTIROIDEOS n. 62 (100%)	RR	p	IC 95%
MORTALIDAD n (%)	4 (7.7%)	10 (16.1%)	3.769	0.181	(.539-26.35)

Durante el análisis se encontró como causa de mortalidad de nuestra población en estudio; la presencia de choque séptico con un riesgo relativo de muerte de 11.0 con valor de p 0.000 (3.230-37.849 IC 95%), representando una adecuada significancia estadística, el cual al realizar el ajuste por edad, sexo, foco infeccioso peritoneal y modalidad de diálisis peritoneal alcanza un riesgo relativo de muerte de 85.847 con un valor de p de 0.000 (7.829-941.337 IC 95%).

CHOQUE SEPTICO Y MORTALIDAD

7. Modelo 1 Choque como causa de mortalidad

	CHOQUE SEPTICO n. 23 (100%)	SIN CHOQUE SEPTICO n. 91 (100%)	RR	p	IC 95%
MORTALIDAD n (%)	9(39.13%)	5(5.49%)	11.0	0.000	(3.230-37.849)

8. Modelo 2. Choque como causa de muerte ajustada a edad

	CHOQUE SEPTICO n. 23 (100%)	SIN CHOQUE SEPTICO n. 91 (100%)	RR	p	IC 95%
MORTALIDAD n (%)	9(39.13%)	5(5.49%)	48.89	0.000	(7.649-312.554)

9. Modelo 3. Choque como causa de muerte ajustada a edad y sexo

	CHOQUE SEPTICO n. 23 (100%)	SIN CHOQUE SEPTICO n. 91 (100%)	RR	p	IC 95%
MORTALIDAD n (%)	9(39.13%)	5(5.49%)	48.226	0.000	(7.381-315.088)

10. Modelo 4. Choque como causa de muerte ajustada a edad, sexo, foco infeccioso (pulmonar) y tipo de terapia sustitutiva renal (hemodiálisis).

	CHOQUE SEPTICO n. 23 (100%)	SIN CHOQUE SEPTICO n. 91 (100%)	RR	p	IC 95%
MORTALIDAD n (%)	9(39.13%)	5(5.49%)	53.195	0.000	(6.362-444.771)

11. Modelo 5. Choque como causa de muerte ajustada a edad, sexo, foco infeccioso (pulmonar) y tipo de terapia sustitutiva renal (Diálisis peritoneal).

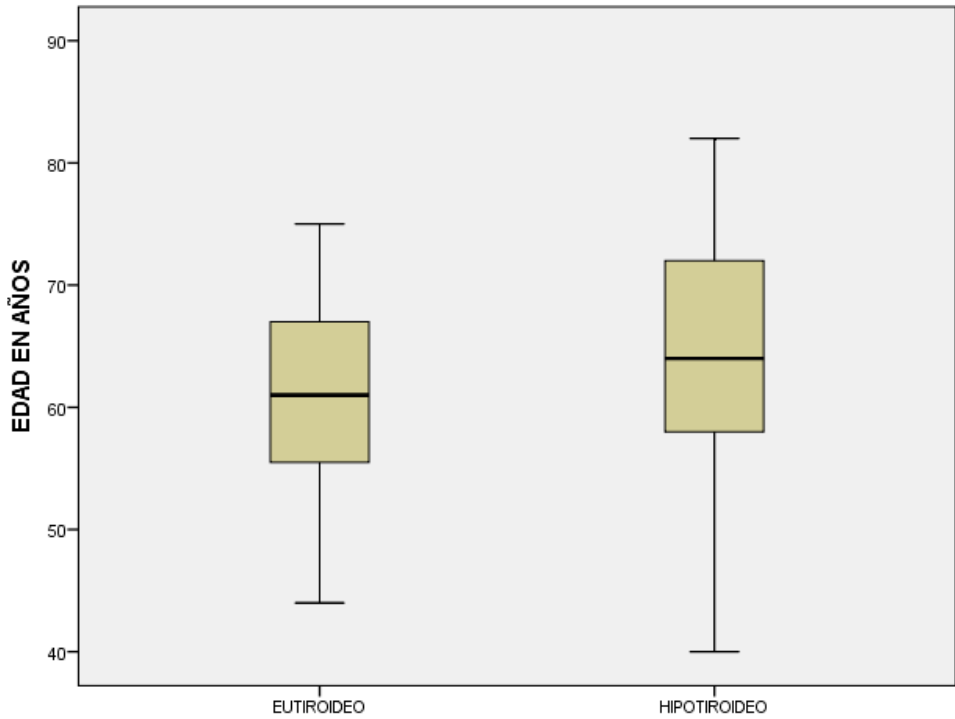
	CHOQUE SEPTICO n. 23 (100%)	SIN CHOQUE SEPTICO n. 91 (100%)	RR	p	IC 95%
MORTALIDAD n (%)	9(39.13%)	5(5.49%)	70.534	0.000	(7.719-644.506)

12. Modelo 6. Choque como causa de muerte ajustada a edad, sexo, foco infeccioso (peritoneal) y tipo de terapia sustitutiva renal (Diálisis peritoneal).

	CHOQUE SEPTICO n. 23 (100%)	SIN CHOQUE SEPTICO n. 91 (100%)	RR	p	IC 95%
MORTALIDAD n (%)	9(39.13%)	5(5.49%)	85.847	0.000	(7.829-941.337)

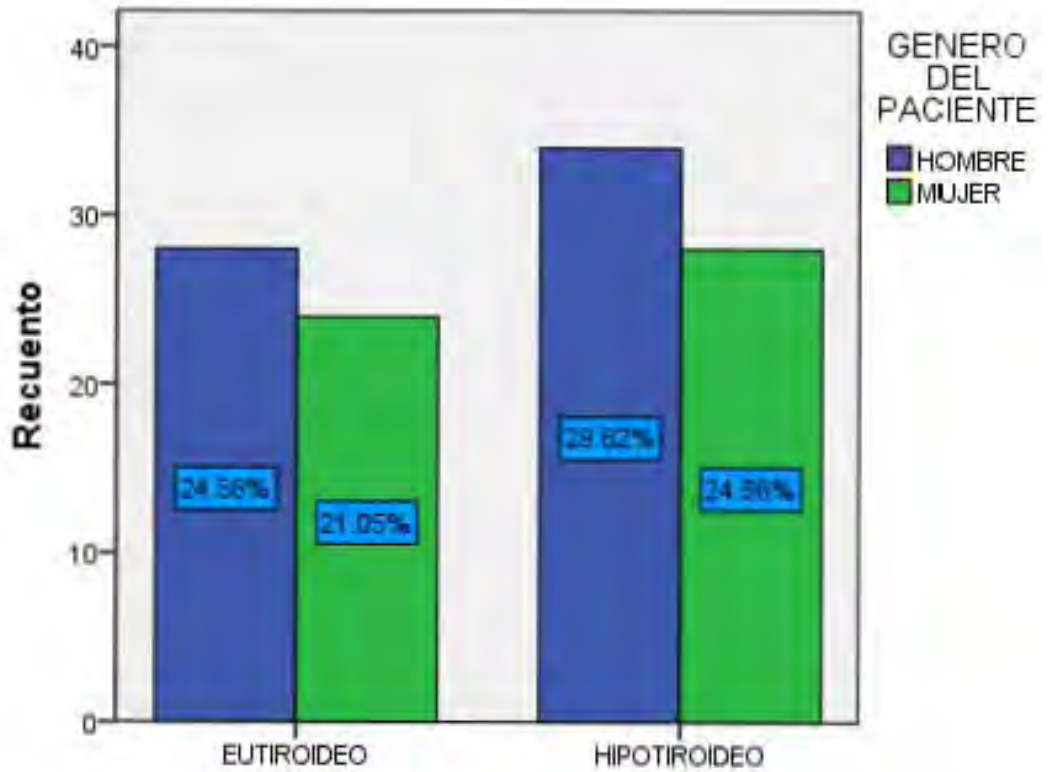
GRAFICAS.

Gráfica 1. Edad en años de los grupos en estudio.



p 0.142

Grafica 2. Distribución por sexo de ambos grupos.



Grafica 3. Porcentaje de diabéticos y no diabéticos en ambos grupos.

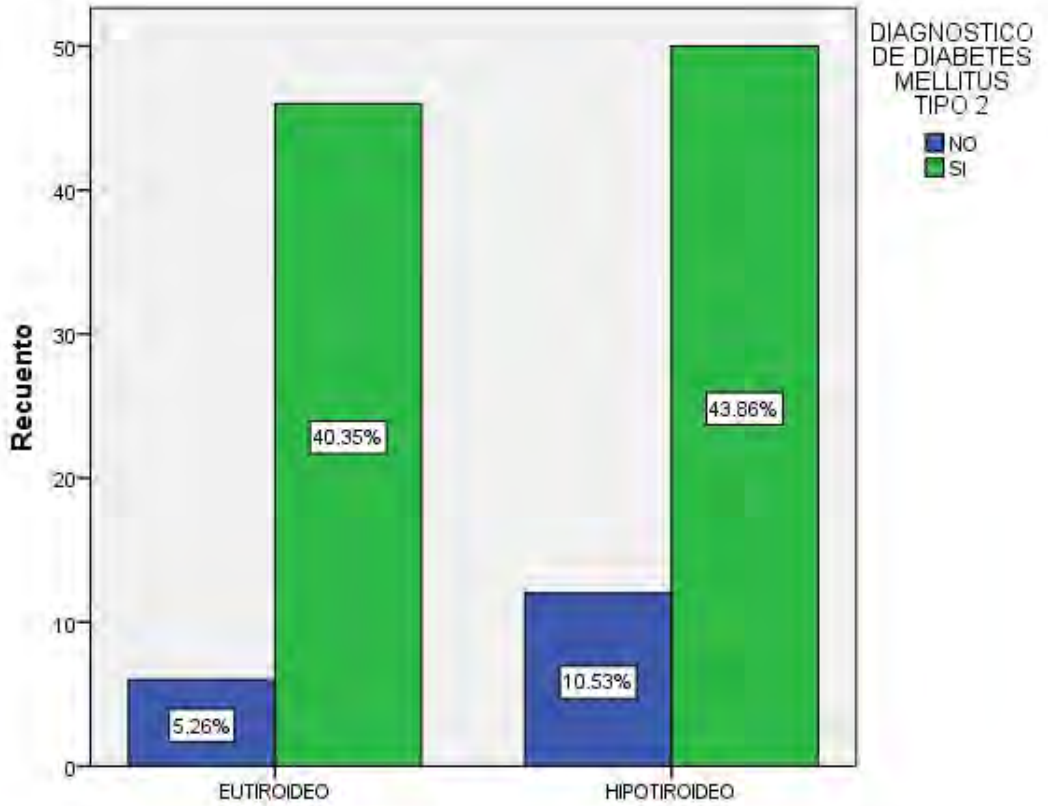
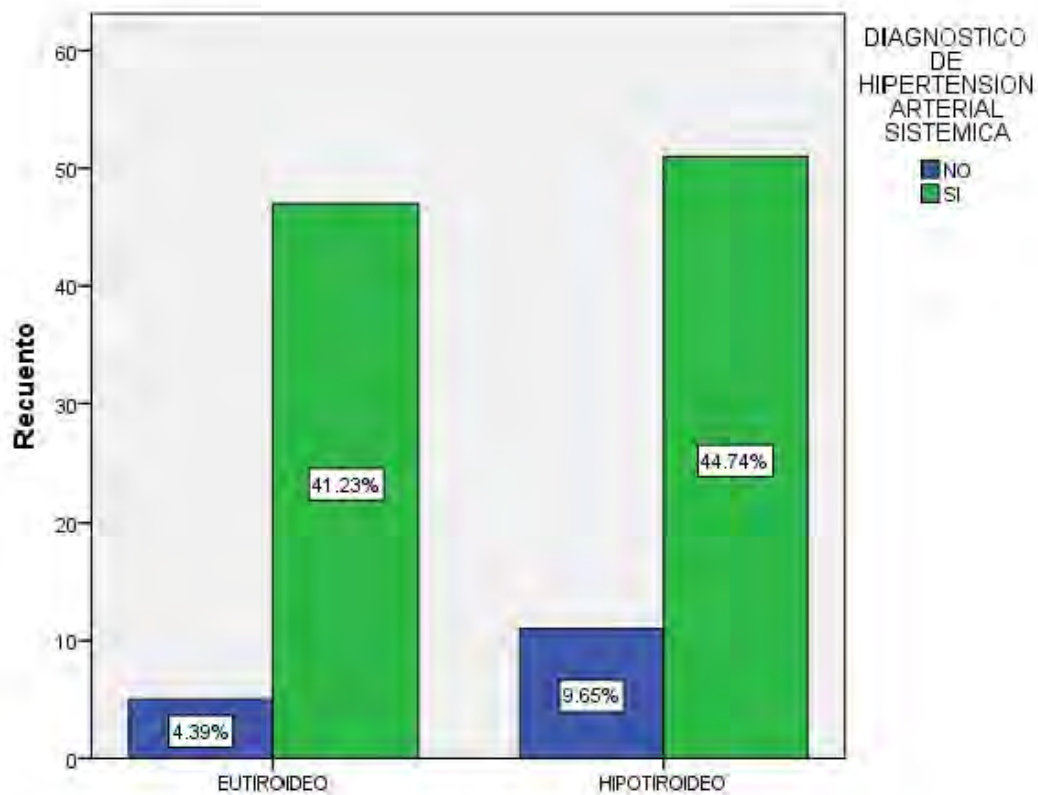
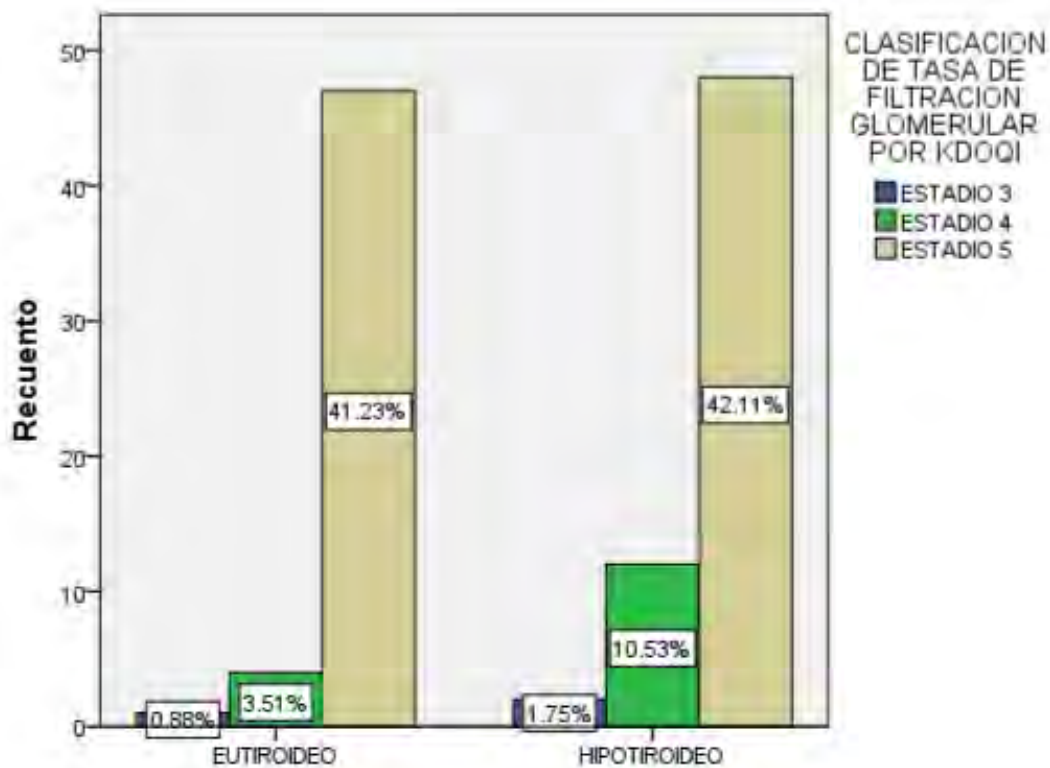


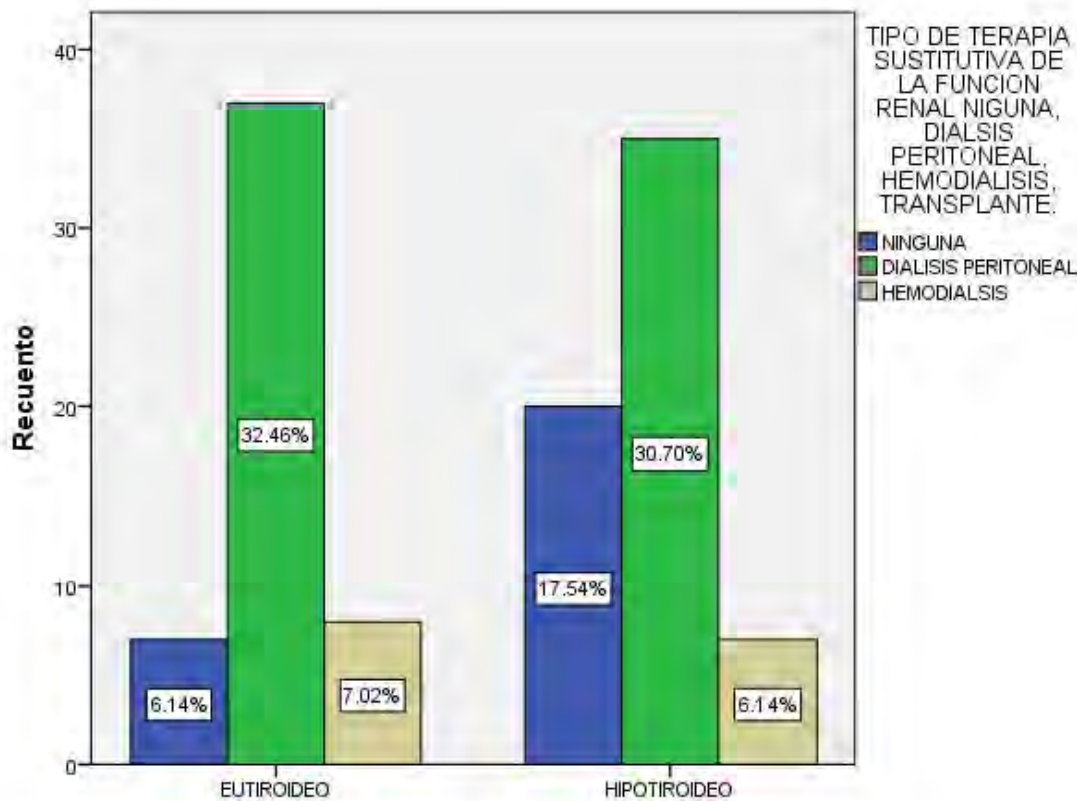
Grafico 4. Porcentaje de Hipertensos y no hipertensos en ambos grupos.



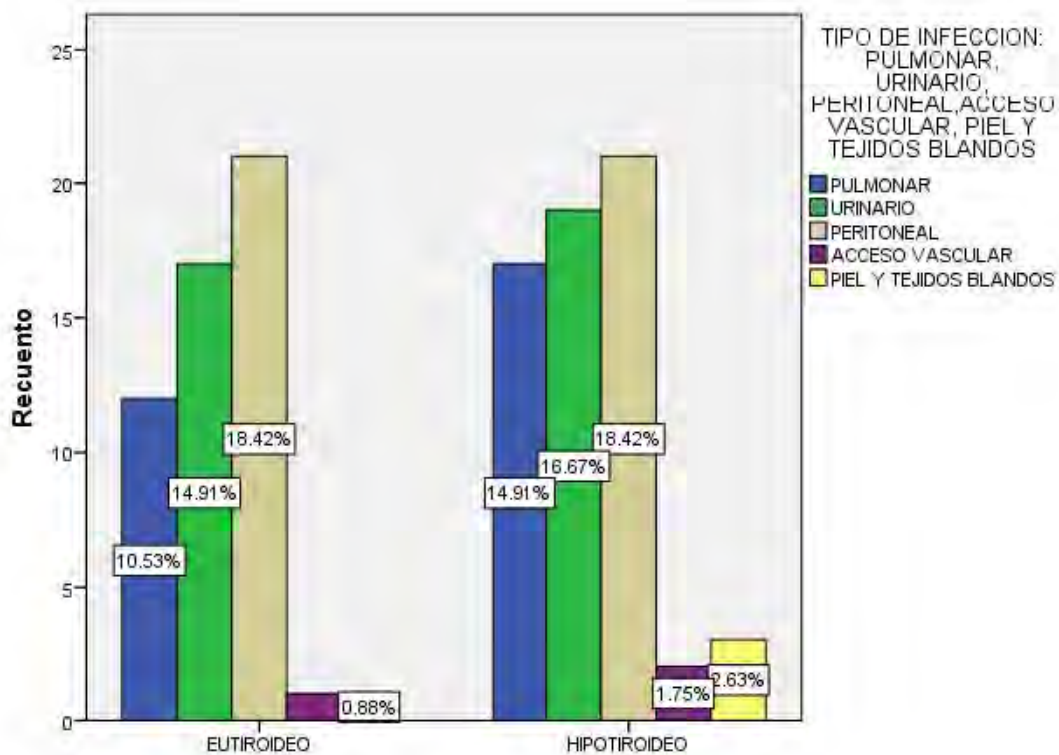
Grafica 5. Estado de función renal por KDOQI en cada grupo.



Grafica 6. Tipo de terapia sustitutiva de la función renal por grupo.



Grafica 7. Sitio de infección por grupo.



Grafica 8. Presencia de Choque séptico por grupo.

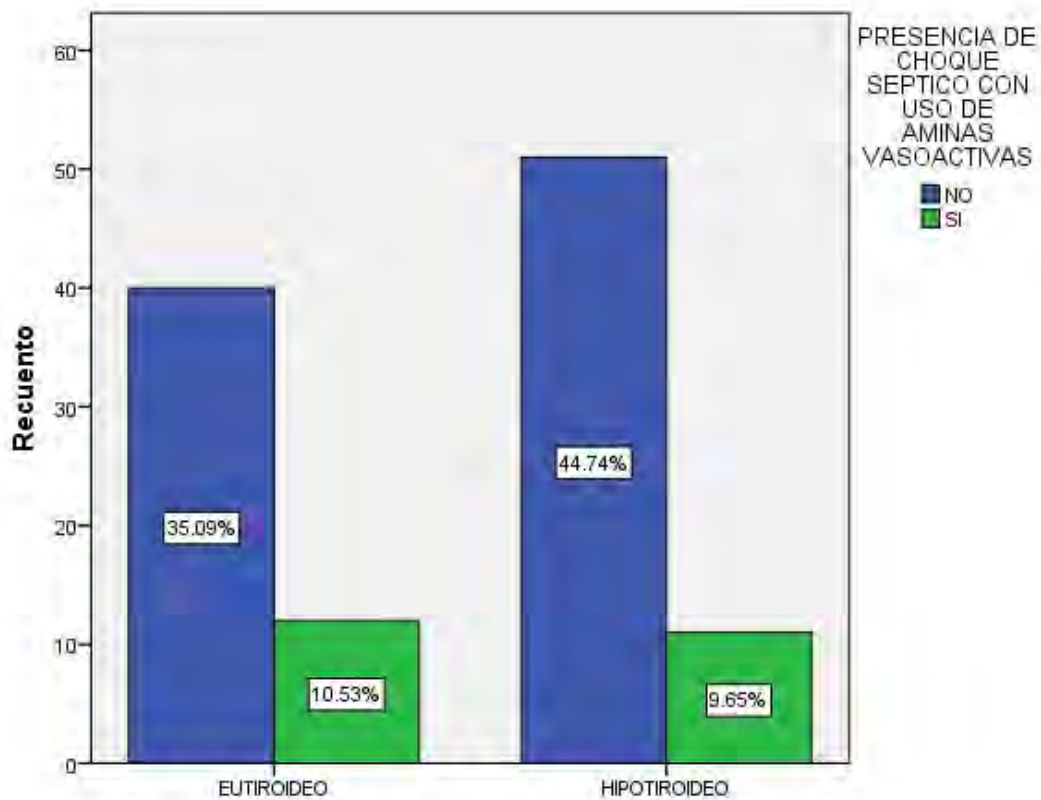
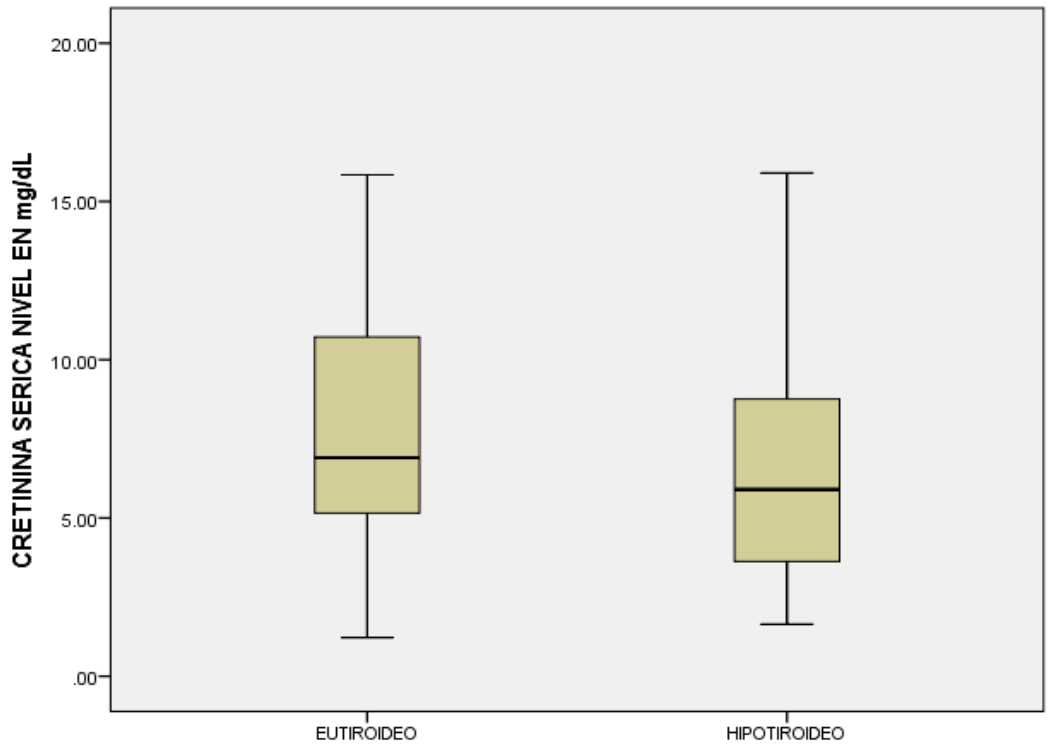
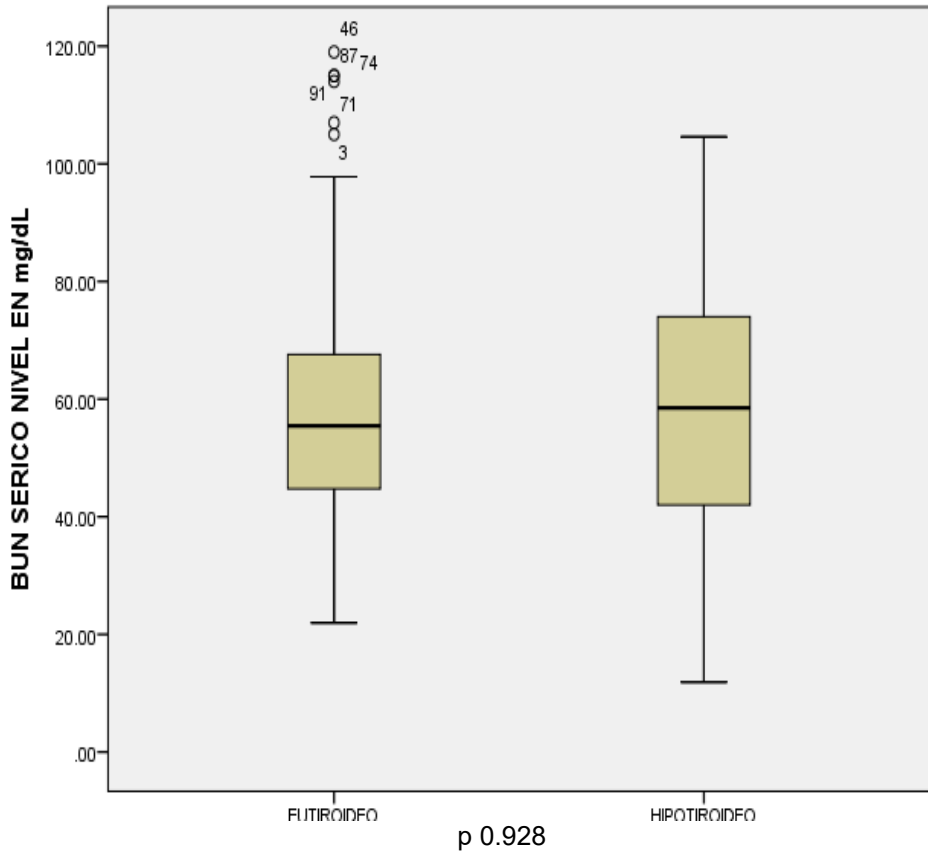


Gráfico 9. Nivel de creatinina sérica en pacientes Hipotiroideos y Eutiroideos.

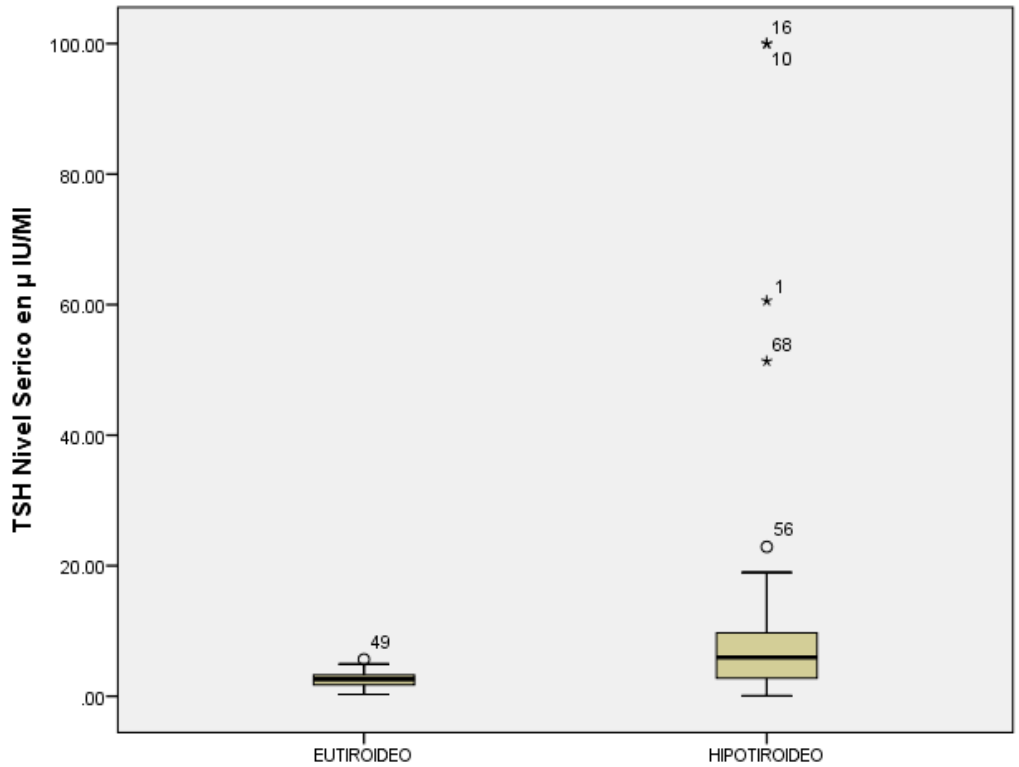


p 0.075

Grafica 10. Nivel de BUN sérico en Hipotiroideos y Eutiroideos.

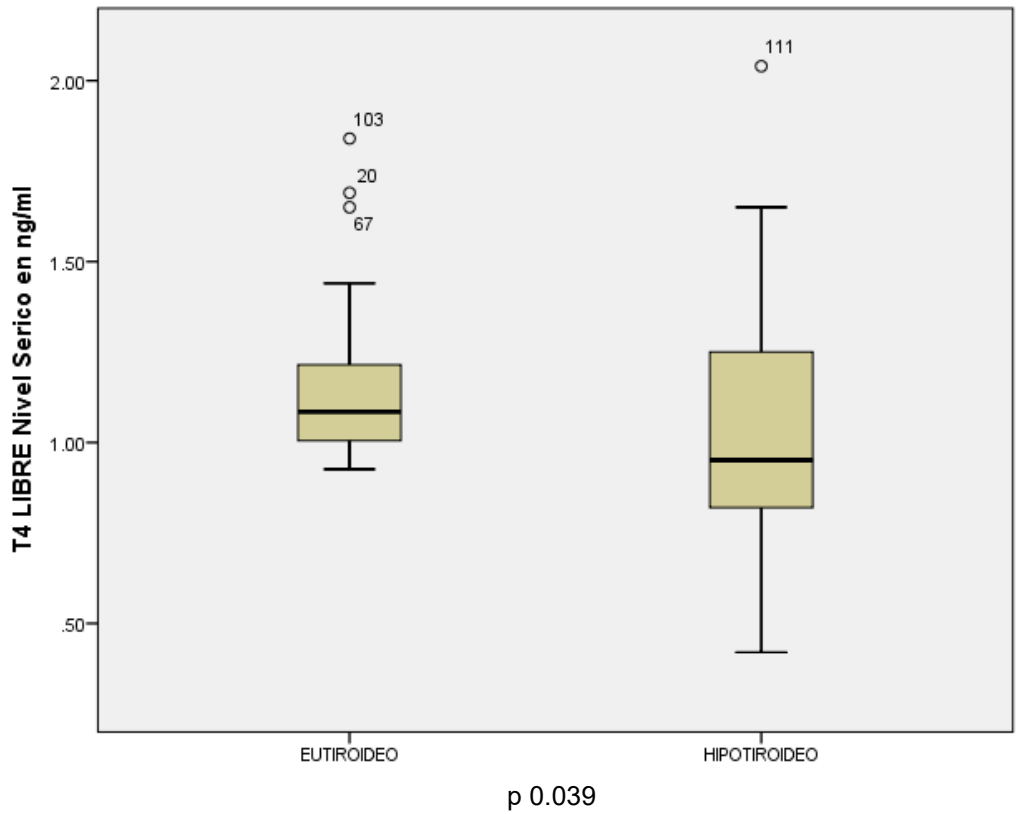


Grafica 11. Nivel de TSH sérica en pacientes Hipotiroideos y Eutiroides.



p 0.001

Grafica 12. Nivel de T4 Libre en pacientes Hipotiroideos y Eutiroides.



Conclusiones.

El hipotiroidismo no es un factor de riesgo para mortalidad durante la hospitalización en pacientes con antecedente de enfermedad renal crónica que ingresa con diagnóstico de sepsis.

La presencia de Choque séptico durante la hospitalización en pacientes con enfermedad renal crónica y sepsis es un determinante de mortalidad.

REFERENCIAS

1. Garber, J. R., Cobin, R. H., Gharib, H, & et al. (2012). ATA/AACE Guidelines for Hypothyroidism in Adults. *Endocr Pract.* 2012; 18 (No. 6)
2. Hollowell, J. G., Staehling, N. W., Flanders, W. D., & et al. (2002). Serum TSH, T(4), and thyroid antibodies in the United States population (1988 to 1994): National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES III). *J Clin Endocrinol Metab.*;87(2):489.
3. Van Hoek, I., Daminet, S. (2009). Interactions between thyroid and kidney function in pathological conditions of these organ systems: A review. *General and Comparative Endocrinology* 160 205–21
4. Lim, V. S.(2001)Thyroid Function in Patients With Chronic Renal Failure, *American Journal of Kidney Diseases*, Vol 38, No 4, Suppl 1 (October): S80-S84
5. Iglesias, P., Bajo, M. A., Selgas, R., Díez J. J. (2017). Thyroid dysfunction and kidney disease: An update. *Rev Endocr Metab Disord.* Mar;18(1):131-144.
6. Rhee, C. M. (2015). Low-T3 Syndrome in Peritoneal Dialysis: Metabolic Adaptation, Marker of Illness, or Mortality Mediator? *Clinical Journal of the American Society of Nephrology : CJASN*, 10(6), 917–919.
7. Rhee, C. M., Brent, G. A., Kovesdy, C. P., & et al. (2015). Thyroid functional disease: an under-recognized cardiovascular risk factor in kidney disease patients. *Nephrol Dial Transplant* (2015) 30: 724–737.

8. Fragidis, S., Sombolos, K., Thodis, E., & et al. (2015). Low T3 syndrome and long-term mortality in chronic hemodialysis patients. *World Journal of Nephrology*, 4(3), 415–422.
9. Nacpil-Dominguez, P., Rivera Arkoncel, M., Ryan Ardeña, G., & Jimeno, C. (2014). Prevalence and Impact of Subclinical Thyroid Dysfunction on Mortality among Patients Presenting with Cardiovascular Events. *Journal of the ASEAN Federation of Endocrine Societies*, 29(1), 65
10. Lo, J. C., Chertow, G. M., Go, A. S., & et al. (2005). Increased prevalence of subclinical and clinical hypothyroidism in persons with chronic kidney disease. *Kidney International*, Vol. 67, pp. 1047–1052
11. Zoccali, C., Mallamaci, F., Tripeti, G., & et al. (2012). Thyroid Function and Clinical Outcomes in Kidney Failure. *Clin J Am Soc Nephrol* 7: 12–14
12. Zoccali, C., Mallamaci, F., Tripeti, G., & et al. (2006). Low triiodothyronine and survival in end-stage renal disease. *Kidney International*. 70, 523–528
13. Maldonado LSMurata GHHershman JMBraunstein GD Do thyroid function tests independently predict survival in the critically ill? *Thyroid* 1992;2119- 123
14. Camacho PMDwarkanathan AA Sick euthyroid syndrome: what to do when thyroid function tests are abnormal in critically ill patients. *Postgrad Med*1999;105215- 21
15. Burman KDWartofsky L Thyroid function in the intensive care unit setting. *Crit Care Clin* 2001;1743- 57.

16. Bernadette BPalmieri EALombardi GFazio S Effects of subclinical thyroid dysfunction on the heart. *Ann Intern Med* 2002;137904-914.
17. Brenta GMutti LASchnitman MFretes OPerrone AMatute ML Assessment of left ventricular diastolic function by radionuclide ventriculography at rest and exercise in subclinical hypothyroidism, and its response to L-thyroxine therapy. *Am J Cardiol* 2003;911327- 1330
18. Mervyn Singer, MD, FRCP; Clifford S. Deutschman, MD, MS; Christopher Warren Seymour, MD, MSc; Manu Shankar-Hari, MSc, The Third International Consensus Definitions for Sepsis and Septic Shock (Sepsis-3)MD, FFICMJAMA. 2016;315(8):801-810.