

## Artículo Original

### Respuesta adrenal en pacientes críticos del Hospital de Clínicas de Asunción, Paraguay

### Adrenal response in critically ill patients of the Hospital de Clínicas of Asuncion, Paraguay

Vera de Ruffinelli J<sup>1\*</sup>, Bueno E<sup>2</sup>, Benítez A<sup>1</sup>, Fretes A<sup>1</sup>, Jiménez F<sup>1</sup>, Cáceres M<sup>1</sup>, Bianco H<sup>3</sup>, Acosta N<sup>4</sup>.

<sup>1</sup> Segunda Cátedra de Clínica Médica. Facultad de Ciencias Médicas – Universidad Nacional de Asunción, <sup>2</sup> Departamento de Endocrinología y Diabetes, IICCM, <sup>3</sup> Unidad de Cuidados Intensivos de Adultos, Hospital de Clínicas, <sup>4</sup> Laboratorio de Endocrinología, Instituto de Investigaciones en Ciencias de la Salud, Universidad Nacional de Asunción.

#### RESUMEN

El pronóstico de los pacientes críticos depende en gran medida de una interacción entre el sistema endocrino, nervioso e inmune. El eje hipotálamo – hipofiso - adrenal constituye el paradigma de estas interacciones, con respuestas secretorias variables. Por ello, este estudio de cohorte fue realizado con el objetivo de determinar el nivel medio de cortisol sérico en pacientes críticos al momento de su ingreso, a fin de analizar la relación entre dichos niveles y el pronóstico que tuvieron los mismos. Se incluyeron 122 sujetos ingresados a UCIA de junio de 2005 a enero de 2006 que fueron distribuidos en tres grupos (G1,G2,G3) de acuerdo al nivel de cortisol sérico que presentaban. El nivel medio de cortisol fue de 55.46ug-dL. Fallecieron 42.3% (12/29) de los pacientes con niveles de cortisol más bajos (G1) y el 33.3% (17/51) de los que presentaban niveles de cortisol intermedio (G2) RR:1.91,(p=0.5 ),así como el 61.90% (26/42) de los que tenían los niveles más elevados(G3)RR:1.78, (p=0.01).Si bien, el nivel medio de cortisol fué elevado, como era de esperar, los peores pronósticos estuvieron asociados a niveles bajos de cortisol (inferiores a 20ug-dL)como así también a aquellos que presentaron niveles superiores a 40 ug-dL, donde observamos una mortalidad significativamente mayor.

**Palabras clave:** Niveles de cortisol - pacientes críticos

#### ABSTRACT

The prognosis of critically ill patients mainly depends on an interaction between the endocrinous, nervous and immune systems. The hypothalamic-pituitary-adrenal axis constitutes the paradigm of these interactions with variable secretory responses. Due to this, this cohort study was carried out in order to determine the mean serum cortisol level in critically ill patients at their hospital admission and to analyze the relation between those levels and the patient prognosis. One hundred and twenty two patients that entered the AICU from June 2005 to January 2006 were included and distributed in three groups (G1,G2,G3) according to their serum cortisol level. The mean cortisol level was 55.46 µg/dL. In the group with the lowest cortisol levels (G1), 42.3% of the patients (12/29) died, as well as 33.3% (17/51) of the patients with medium cortisol levels (G2) (RR:1.91, (p=0.5) and 61.90% (26/42) of the patients with the

---

\* Autor correspondiente: **Prof. Dra. Jazmín Vera de Ruffinelli**  
Cnel. Mongelós 441, Villa Aurelia, Asunción – Paraguay  
E-mail: jazruve@hotmail.com

highest levels (G3) (RR:1.78, (p=0.01). Although the mean cortisol level was high, as expected the worse prognoses were associated to low cortisol levels (lower than 20 µg/dL) as well as to those that presented levels higher than 40 µg/dL in whom a significantly higher mortality was observed.

**Keywords:** Cortisol levels, critical ill patients

## INTRODUCCION

La mortalidad en las unidades de cuidados intensivos sigue siendo muy alta a pesar de la alta tecnología y la farmacoterapia cada vez más costosa y sofisticada. Por ello, reconocer los pacientes de mayor riesgo, conlleva un acto médico trascendental a fin de diseñar mejor los protocolos de intervención (1,2).

La sobrevivencia de los pacientes críticos depende de la respuesta armónica de los tejidos especializados para el stress impuesto por la enfermedad crítica. En este contexto, dependen en gran medida de tres sistemas de comunicación celular: El nervioso, el endocrino y el inmune (1,2). La adaptación a las circunstancias patológicas es generada como resultado de la información que fluye de estos elementos y se traduce en fenómenos metabólicos y hemodinámicos que tienen por objetivo mantener la perfusión tisular, sostener el sustrato de energía, conservar el volumen intravascular, mantener la disponibilidad de oxígeno, minimizar el dolor y prevenir el sangrado (3).

En la medida que estos son sobrepasados por la magnitud, la prolongación de la lesión, o por ejercer una menor acción debida a condiciones previas de disfunción orgánica, las posibilidades de sobrevivencia serán significativamente menores (4).

La literatura médica está invadida de publicaciones que han abordado tanto los sistemas de evaluación de la severidad del estado crítico (1-7) así como los cambios neuroendocrinos que se suceden en dichos pacientes (8).

Desde el punto de vista endocrino, se han comprobado cambios hormonales diversos en respuesta al estrés (5, 8-12).

También, se ha demostrado que bajar los niveles de glucemia, reducía la mortalidad de los pacientes críticos, sobre todo cuando la estancia hospitalaria en la unidad intensiva, era mayor de 3 días (13). De hecho, una experiencia local, recientemente reportada, encontró cierta evidencia que la hiperglucemia en asociación con niveles extremos de insulinemia estarían asociados con mayor mortalidad que en aquellos pacientes con niveles de insulinemia intermedia, lo que abonaría la idea, que tanto la resistencia a la insulina, como la falla de célula beta jugarían un rol en la sobrevivencia de estos pacientes (14).

El eje hipotálamo-hipofiso-adrenal constituye un paradigma de intercomunicación entre las hormonas, las citoquinas y los neurotransmisores, en un sistema de integración tal, que es capaz de producir respuestas inmediatas o mediadas ante la enfermedad crítica (15). El cortisol es el corticosteroide predominante secretado por la glándula adrenal humana. En una persona saludable, no estresada, el cortisol es secretado de acuerdo a un patrón de secreción diurna influenciada por la ACTH ó corticotrofina, que a su vez está influenciada por el hipotálamo a través de la hormona liberadora de corticotrofina (CRH). El cortisol circulante se une a la globulina fijadora de corticosteroides, quedando una forma biodisponible solo en un 10%. Con las infecciones severas, el trauma, quemaduras, ó cirugía hay un aumento de producción de cortisol, hasta seis veces el valor normal, que es proporcional a la severidad de la enfermedad. También la variación diurna se pierde. Estos efectos son debidos a aumento de la producción de la hormona liberadora de corticotrofina (ACTH), de la propia ACTH y a una reducción del efecto de retroalimentación negativa producida por el cortisol tanto en el hipotálamo, como en la hipófisis (15,16).

La respuesta adrenal a la ACTH exógena esta conservada durante la enfermedad aguda (17-19). Además los niveles de globulina fijadora de corticosteroides disminuyen rápidamente, llevando a un aumento de cortisol libre. La elastasa de los neutrófilos hace que esta globulina se disocie más del cortisol, permitiendo mayor liberación de esta en sitios de inflamación (18,19). A más de los efectos sistémicos, las citoquinas inflamatorias pueden aumentar el cortisol tisular por cambios, tanto en el metabolismo periférico como en la afinidad de los receptores al mismo (2).

Por otro lado, durante la enfermedad severa, muchos factores pueden alterar la respuesta normal a los corticosteroides. Estos factores incluyen factores preexistentes que afectan el eje hipotálamo-hipofiso-adrenal, pero también puede ocurrir insuficiencia corticosteroidea en el curso de la enfermedad aguda. La respuesta de la hormona liberadora de corticotrofina y la propia corticotrofina puede alterarse en el traumatismo de cráneo, con utilización de depresores del SNC, y en los infartos hipofisarios (18,19). La síntesis de cortisol adrenal puede alterarse por múltiples mecanismos. Por ejemplo, el etomidato y el ketoconazole inhiben las enzimas envueltas en la síntesis del cortisol. Puede ocurrir hemorragia adrenal especialmente en pacientes sépticos y con coagulopatía. Además el alto nivel de citoquinas en pacientes con sepsis puede inhibir directamente la síntesis de cortisol (2).

La terapia exógena con corticoides puede inducir a atrofia adrenal que puede persistir meses después de la discontinuación del tratamiento. El efecto depende de la dosis y duración del tratamiento y varía grandemente de persona a persona, pero debería anticiparse en pacientes que recibieron 30 mg de hidrocortisona (ó 7,5 mg de prednisona o 7,5 mg de dexametasona por día) por más de tres semanas (18, 20,21). El metabolismo hepático del cortisol puede acelerarse con la rifampicina y la fenitoina. En contraste con los bajos niveles de citoquinas, el excesivo nivel de las mismas durante la sepsis puede inducir resistencia específica a los corticosteroides, haciendo que la respuesta normal sea insuficiente para controlar la inflamación (2).

Clásicamente se acepta, que el hallazgo de niveles de cortisol sérico inferiores a 4 µg/dL, en pacientes estables, pero con sintomatología de insuficiencia adrenal, son suficientes para esclarecer el diagnóstico de dicha disfunción (22). Por otro lado niveles superiores a 25 µg/dL en pacientes con sospecha clínica de hiperfunción adrenal o Síndrome de Cushing, sugieren la presencia de enfermedad, pero requiere de pruebas definitivas (16,18, 23).

Pero la mayor controversia está centrada sobre los individuos “presumiblemente normales” (en cuanto a la correlación que existe entre la evolución clínica con los niveles de cortisol), cuyas cortisolemias fueron medidas en estado crítico (15, 24).

Esta producción subnormal de cortisol, durante la enfermedad crítica, ha merecido la denominación de insuficiencia adrenal “funcional” o “relativa” (1,15,18).

Por otro lado, conceptualmente, la elevación de los niveles de cortisol han resultado insuficientes para mantener la respuesta inflamatoria y la presión arterial (2,19).

El nivel de cortisol en pacientes críticos no está firmemente establecido (18,23). Por otro lado, se ha observado que niveles de 34 µg/d, en estos pacientes, se han asociado a casos de insuficiencia adrenal relativa (15).

Como hemos visto, establecer el pronóstico de los pacientes críticos alrededor de estas variantes de hipocortisolemia relativa ó absoluta son cuestiones parcialmente respondidas.

Parecería lógico pensar que todos los sistemas hormonales inmiscuidos en la adaptación al stress de la enfermedad crítica se comportarían de la misma manera. Si esto es relevante desde el punto clínico, es una pregunta a la cual se intenta dar una respuesta parcial, con este trabajo.

Por todo lo expuesto, y como parte de una línea de trabajo iniciada hace seis años sobre la evaluación endocrina en pacientes críticos en la Unidad de Cuidados Intensivos Adultos (UCIA) de nuestro Hospital escuela, este estudio se ha limitado a enfocar la respuesta adrenal mediante la determinación de los niveles de cortisolemia así como su impacto sobre la evolución final en este tipo de pacientes. De ahí los objetivos fueron: determinar el nivel medio del cortisol sérico en pacientes críticos y establecer la relación existente entre los niveles séricos de cortisol y la mortalidad o sobrevida de los pacientes críticos de la Unidad de Cuidados Intensivos del Hospital de Clínicas (UCIA, FCM - UNA).

## **MATERIAL Y METODOS**

Estudio observacional y analítico, con muestreo de cohorte, no probabilístico, de casos consecutivos. Incluyó 122 pacientes críticos ingresados a la UCIA del Hospital de Clínicas, con patología polivalente, de ambos sexos, mayores a 15 años, con una internación prevista mínima de 72 horas y que fueron evaluados de acuerdo a la severidad de la enfermedad mediante los índices proporcionados por el score APACHE II (5). El periodo de reclutamiento se extendió desde junio de 2005 a enero de 2006. Fueron

excluidos aquellos pacientes con enfermedad hipotalámico –hipofisaria o suprarrenal previa o que recibieron glucocorticoides o estrógenos así como aquellos medicados con inhibidores de la esteroidogénesis: Variables de interés: Edad,- Sexo,- Motivo de ingreso a UCIA. Variables predictoras: - Niveles de cortisol sérico al ingreso y el puntaje del Score APACHE II. Variables resultantes: Mortalidad o sobrevida.

Se determinaron los niveles de cortisol sérico ( $\mu\text{g/dL}$ ), por el método de radioinmunoanálisis (RIA), procesados en el Laboratorio de Endocrinología del Instituto de Investigaciones en Ciencias de la Salud (IICS-UNA).

Los datos obtenidos fueron cargados y procesados en un programa de informática EPI INFO V-6. Se aplicó estadística descriptiva para analizar las variables de interés y además se utilizaron cruces de variables con el objetivo de determinar las posibles tendencias de asociaciones por medio de tablas de contingencia 2x2.

Se aplicó test de Fisher, prueba T, tablas de regresión y pruebas para el cálculo de la sensibilidad y especificidad. El tamaño de muestra estuvo constituido por el universo de pacientes ingresados a UCIA en el periodo de estudio.

## RESULTADOS

Se analizaron 122 pacientes, 64 (52,5%) de ellos de sexo femenino y 58 (47,5%) de sexo masculino. En la **tabla 1** se puede observar el detalle de las características de la población estudiada.

**Tabla 1. Características generales de la población  
n=122**

<b>Edad (media)</b>		53 ( $\pm 19$ )
<b>Sexo (N%)</b>	Femenino	64 (52,5%)
	Masculino	58 (47,5%)
<b>Apache (media)(DE)</b>		13 ( $\pm 9$ )
<b>Tiempo medio de internación</b>		7 días
<b>Mortalidad global (N %)</b>		55 (45,8%)

81 pacientes (66,39%) ingresaron por cuadros clínicos y 41 (33,61%) pacientes lo hicieron para monitoreo pos-operatorio. En la **tabla 2**, se puede ver el detalle de los diferentes motivos de ingreso.

**Tabla 2. Respuesta adrenal en pacientes críticos. Motivos de ingreso de la población estudiada**

<b>MOTIVO GENERAL</b>	<b>DETALLE</b>	<b>N</b>	<b>%</b>
Post-operatorio	Cirugías de Urgencia	24	19,67
	Cirugías Programadas	17	13,93
Subtotal		<b>41</b>	<b>33,6</b>
Clínico	Síndrome Coronario Agudo	14	11,47
	Insuficiencia Respiratoria	17	13,94
	Shock séptico	34	27,9
	Shock Hipovolémico	3	2,45
	Cerebro Agudo	6	4,91
	Otras causas	7	5,73
Subtotal		<b>81</b>	<b>66,4</b>
<b>TOTAL</b>		<b>122</b>	<b>100</b>

Los motivos de ingreso a la unidad de cuidados intensivos, muestran patologías polivalentes. Puede apreciarse un mayor porcentaje de casos por shock séptico (27,9%) e insuficiencia respiratoria (20%) entre los ingresos clínicos.

Los pacientes fueron divididos en tres grupos según los puntos de corte establecidos en base al hallazgo de una diferencia apreciable en cuanto a la mortalidad en relación a los niveles de cortisol sérico.

El grupo 1 (G1) se correspondió con niveles de cortisol inferior a 20 µg/dL y el grupo 3 (G3) con niveles superiores a 40 µg/dL. El nivel medio del cortisol sérico en la población estudiada fue de 55,46 µg/dL, tal como puede apreciarse en la **tabla 3**.

**Tabla 3. Niveles de cortisol sérico en los 3 grupos de pacientes críticos  
n=122**

Pacientes	Nivel
Grupo 1 (G1)	< 20 µg/dL
Grupo 2 (G2)	20 a 40 µg/dL
Grupo 3 (G3)	> a 40 µg/dL

$$\bar{X} = 55.46 \mu\text{g/dL} (\pm 81)$$

No se observaron diferencias significativas entre los 3 grupos en cuanto a las variables sexo, edad, y los puntajes del score APACHE II. **Tabla 4**.

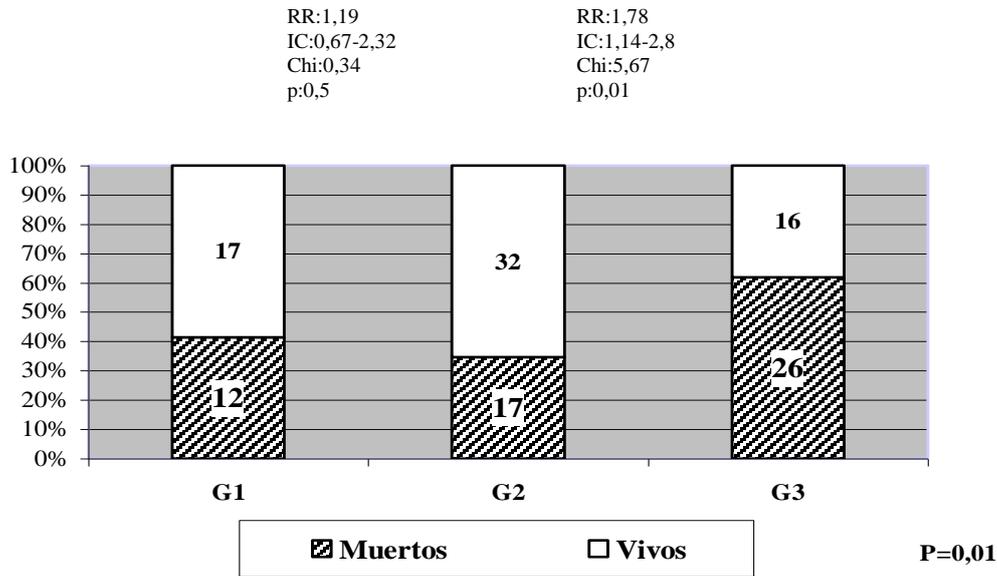
**Tabla 4. Características según nivel de cortisolemia de la población  
n=122**

	G1	G2	G3
Sexo Femenino	6 (54,5%)	18 (62,1%)	7 (43,8%)
Sexo Masculino	5 (45,5%)	11 (37,9%)	9 (56,2%)
Edad	53,1	52,7	54
Apache (medio)	14 (±8)	14 (±7)	17 (±7)

Se analizó la mortalidad de los pacientes de acuerdo al nivel de cortisolemia de ingreso a la unidad de cuidados intensivos. En el rango de cortisolemia inferior a 20 µg/dL (G1), fallecieron 12 de 29 pacientes (42,37%), en el rango comprendido entre 20 y 40 µg/dL (G2): 17 de 51 pacientes (33,33%) y en el rango de cortisolemia superior a 40 µg/dL (G3) fallecieron 26 de 42 pacientes (61,90%).

La diferencia entre G1 y G2 arrojó un RR: 1,91 IC: 0,67-2,32 Chi: 0,34 (p: 0,5). La diferencia entre G3 y G2 arrojó un RR: 1,78 IC: 1,14-2,8 Chi: 5,67 (p: 0,01). Para mayor claridad se pueden observar estos resultados en el **Gráfico 1**.

**Gráfico 1. Mortalidad de la población estudiada según cortisolemia**

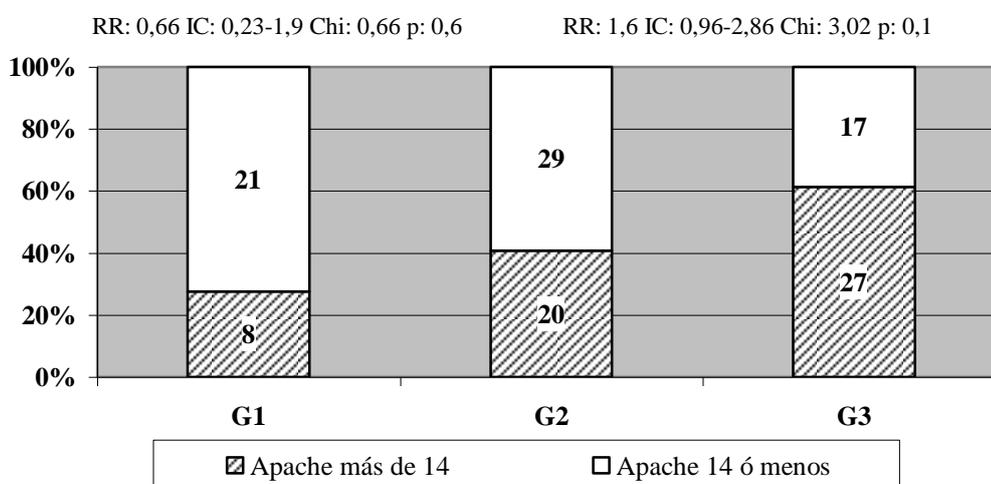


Cuando se analizó la relación entre los niveles de cortisolemia y la gravedad de los pacientes expresadas en el score APACHE II, se encontró que entre los pacientes del G1 había 8 de 29 (27,5%) pacientes con puntuación mayor a 14, entre los pacientes del G2 , 20 de 49 (40,80%) y entre los pacientes del G3, 27 de 44 (61,36%). Para mayor claridad se puede observar estos resultados en la **Tabla 5** y **Gráfico 2**. La diferencia entre G1 y G2 arrojó un RR: 0,66 IC: 0,23-1,9 Chi: 0,66 (p: 0,6) y la diferencia entre G3 y G2 un RR: 1,6 IC: 0,96-2,86 Chi: 3,02 (p: 0,1).

**Tabla 5. APACHE II según nivel de cortisolemia**

Apache II Puntaje	G1	G2	G3
14 ó menos	8 (72,7%)	17 (58,6%)	5 (31,3%)
Más de 14	3 (27,3%)	12 (41,4%)	11 (68,7%)
<b>TOTAL</b>	11	29	16
	RR: 0,66 IC: 0,23-1,9 Chi: 0,66 p: 0,6	RR: 1,6 IC: 0,96-2,86 Chi: 3,02 p:0,1 p: 0,1	RR: 1,66 IC: 0,96-2,86 Chi: 3,02 p: 0,08

**Gráfico 2. Gravedad de pacientes expresadas en el Score APACHE según cortisolemia**



G1: Cortisol < 20 µg/dL      G2: Cortisol 20 a 40 µg/dL      G3: Cortisol > 40 µg/dL

## DISCUSION

Esta experiencia nos ha mostrado como el dosaje de cortisol al ingreso, puede ser de valor para clasificar a los pacientes de riesgo. Si bien el pronóstico de los pacientes internados se mide en términos de morbilidad y mortalidad, esta última es más sensible en este sentido y decidimos tomar solo este elemento, en este trabajo.

Es de mencionar que, existen referencias de que los niveles de cortisol sérico total se encuentran alrededor de 15 µg/dL (413,9 nmol/L) y que serían un punto de referencia en pacientes críticos para identificar una posible insuficiencia adrenal (18), lo cual es solamente aplicable para aquellos pacientes que tienen una concentración normal de globulinas fijadoras de cortisol (17), lo cual no fue posible medir en este trabajo.

Por ello debe tenerse en cuenta que aquellos pacientes que cursan con hipoproteinemias, pueden presentar niveles mucho más bajos de los que presentan en realidad (2). Por ello otros autores recomiendan medir el cortisol sérico libre (2,7,20), que aún no se ha implementado en nuestro medio.

En aquellos pacientes en estado crítico, los niveles de cortisol libre exceden los niveles habitualmente reportados en pacientes normales. El hallazgo de unas concentraciones basales de 2,0 µg/dL de cortisol libre, pueden considerarse útiles para identificar aquellos pacientes con riesgo de insuficiencia adrenal durante su estancia en una unidad de cuidados intensivos (17).

Nuestros resultados muestran como los niveles altos de cortisolemia al ingreso, por encima de 40 µg/dL se han asociado en forma significativa a mayor mortalidad, esto en coincidencia con el hecho que el mayor porcentaje de estos pacientes tenía puntuación APACHE mayor a 14. Este grupo de pacientes de hecho tenía prevista mayor mortalidad como lo indicaba su score de gravedad, representando el nivel de cortisolemia un indicador más de gravedad y siendo la respuesta fisiológica lógica a la gravedad de esta población.

Evidentemente esta situación también señala cómo la severidad sobrepasa las respuestas adaptativas del organismo, pudiendo significar además el estado de resistencia del organismo a la respuesta adrenal en particular, por mecanismos ya comentados. Por otro lado, encontramos una tendencia no significativa, de mayor mortalidad, en pacientes con cortisolemia inferior a 20 µg/dL. Si bien desde el punto de vista estadístico este resultado parece cuestionable, adquiere cierta relevancia al relacionarlo con el score APACHE, dado que coinciden con niveles inferiores de gravedad, indicando cierta independencia del compromiso de la función adrenal como factor en la sobrevida de esta población.

Por lo tanto, debemos, aclarar que para interpretar en su justa magnitud el papel de la insuficiencia corticosteroide, la cortisolemia total no es aceptada como un parámetro óptimo (22,23), ya que en primer lugar los fluctuantes niveles de globulina fijadora podrían ser diferentes a los de la hormona biodisponible activa y libre y dar una visión no precisa de la función adrenal y de hecho esta parece ser mejor evaluada con pruebas dinámicas de estimulación como el test de ACTH (21.). Sin embargo, la primera de ellas no está disponible en nuestro medio y las pruebas dinámicas están fuera del alcance habitual para uso rutinario por su costo, por lo que a pesar de las dificultades en el contexto de un protocolo de intervención, el dosaje del mismo quizás pueda tener algún valor.

Los avances recientes en el conocimiento de la respuesta neuroendocrina a una enfermedad grave y de su interrelación con las alteraciones periféricas, hormonales y metabólicas durante el estrés abren la posibilidad de obtener nuevas perspectivas terapéuticas para contrarrestar sin riesgos el síndrome de consunción y para mejorar la supervivencia (2,17,19.).

Creemos que estos ensayos podrían optimizar en el futuro una intervención terapéutica racional, y de esta forma, adicionar una herramienta más, destinada a mejorar la elevada morbi-mortalidad que caracteriza a nuestra sala de cuidados intensivos.

Hemos visto que en la mayoría de los casos de estos enfermos críticos, la secreción de glucocorticoides aumentaba notoriamente con un nivel medio mucho más alto que aquel observado habitualmente en la población no crítica. Sin embargo este aumento, insistimos, no puede ser discernible, ya que solamente hemos podido medir en el suero de estos pacientes la concentración del cortisol total.

En conclusión, el nivel medio de cortisol en el grupo estudiado fue considerablemente elevado (55.46 µg/dL), como es habitual en pacientes en situación de máximo stress, como lo constituye la población estudiada. Hemos visto que tanto los niveles de cortisol sérico mayores a 40 µg/dL como los niveles inferiores 20 µg/dL, se asociaron a una mayor mortalidad en pacientes críticos en nuestra unidad de cuidados intensivos.

## REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Van den Berghe G, de Zegher F, Bouillon R. Acute and prolonged critical illness as different neuroendocrine paradigms. *J Clin Endocrinol Metab* 1998;83:1827-34
2. Van den Berghe G. Evaluación de la función endocrina en pacientes graves. En: Burch HB (ed). Vol 2. *Endocrinología especializada. Clínicas de Endocrinología y Metabolismo de Norteamérica*. Madrid: Mc Graw Hill Interamericana 2003:381-406
3. Rothwell PM, Lawler PG. Prediction of outcome in intensive care patients using endocrine parameters. *Critical Care Medicine* 1995; 23:78-83
4. Streat SJ, Beddoe AH, Hill GL. Aggressive nutritional support does not prevent protein loss despite fat gain in septic intensive care patients. *J Trauma* 1987;27:262-6
5. Knaus WA, Draper EA, Wagner DP, et al. APACHE II: A severity of disease classification system. *Crit Care Med* 1985;13:818-29
6. Thorner MO, Vance ML, Laws ER, Horvath E, Kovacs K. The anterior pituitary. In: Wilson ID, Foster D, editors. *Williams Textbook of Endocrinology*. 9th edition. Philadelphia: W.B. Saunders Co 1998: 249-340
7. Van den Berghe G, Wouters P, Weekers F, et al. Reactivation of pituitary hormone release and metabolic improvement by infusion of growth hormone releasing peptide and thyrotropin-releasing hormone in patients with protracted critical illness. *J Clin Endocrinol Metab* 1999;84:1311-23
8. Wartofsky L, and Burman KD. Alterations in thyroid function in patients with systemic illness: The euthyroid sick syndrome. *Endocrine Rev* 1982;3:164-217
9. Vera de Ruffinelli J, Benítez A, Bianco H, Acosta N. Valor pronóstico del síndrome de T3 baja en pacientes críticos. *Anales de la Facultad de Ciencias Médicas* 2000;33 (1-2):130-43
10. Nicoloff JT, Lo Presti J. Nonthyroidal Illness. In: De Groot L ed. *Endocrinology*. 3rd ed. Philadelphia: WB. Saunders Co. 1995 : 665-75

11. Jubiz W. Función tiroidea en las enfermedades no tiroideas. En: Jubiz W. Endocrinología Clínica. Ed. El Manual Moderno. México DF1998: 125-6
12. Greenspan F. Efectos de enfermedad aguda y crónica en la función tiroidea (Síndrome del enfermo eutiroideo). En Greenspan F, Strewler G. Endocrinología básica y clínica Ed. El Manual Moderno. México DF 1998: 247-48
13. Van den Berghe G, Wouters P, Weekers F. Intensive insulin therapy in critically ill patients. N Engl J Med 2001;345:1357-67
14. Bueno E. Valor pronóstico de los niveles de glucemia – insulinemia en el pronóstico de los pacientes críticos. Tesis. Facultad de Ciencias Médicas (UNA) Asunción Paraguay. 2006
15. Van den Berghe G. Novel insights into the neuroendocrinology of critical illness. Eur J Endocrinol 2000;143:1-13
16. Parker LN, Levin Er, Lifrak E. Evidence for adrenocortical adaptations to severe illness. J Clin Endocrinol Metab 1985;60:947-52
17. Hamrahian AH, Oseni TS and Arafah BM. Measurements of serum free cortisol in critically ill patients. N Engl J Med 2004;350:1629-38
18. Cooper MS, Stewart PM. Corticosteroid insufficiency in acutely ill patients. N Engl J Med 2003;348:727-34
19. Streeten DHP. What test for hypothalamic-pituitary adrenocortical insufficiency?. Lancet 1999;354:179-80
20. Widmer IE, Puder JJ, König C, Pargger H, Zerkowski HR, Girard J, et al. Cortisol response in relation to the severity of stress and illness. The corressi study. J Clin Endocrinol Metab 2005;90(8):4579-86
21. Annane D, Sebille V, Troché G, Raphael JC, Gajdos P, Bellissant E. A 3-level prognostic classification in septic shock based on cortisol levels and cortisol response to corticotropin JAMA. 2000;283:1038-45
22. Beishuizen A, Thijs LG, Vermes I. Patterns of corticosteroid-binding globulin and the free cortisol index during septic shock and multitrauma. Intensive Care Med 2001;27:1584-91
23. Salem M, Tainsh RE, Bromberg J, Loriaux DL, Chernow B. Perioperative glucocorticoid coverage: a reassessment 42 years after emergence of a problem. Ann Surg 1994;219:416-25

