

Insuficiencia glucocorticoidea en pacientes críticos

GRACIELA B CUETO, MARGARITA TORRES BODEN, VIRGINIA PICOLLA, ALDO CARUSO, ARMANDO ARATA, LUCIA FUZS, SILVANA ROVETO, DANIEL RIMOLDI

Terapia Intensiva Hospital GCBA "Cosme Argerich" Alte Brown 240 Buenos Aires-
Endocrinología Instituto Alfredo Lanari UBA Avda Combatientes de Malvinas
3150 - Buenos Aires Argentina
gracielaquito@fibertel.com.ar

Palabras clave

- cortisol
- falla adrenal
- pacientes críticos
- prueba de ACTH

Resumen

Objetivo: Describir la respuesta glucocorticoidea en los pacientes admitidos en Terapia Intensiva y su correlación pronóstica.

Diseño: Prospectivo, observacional en 2 Unidades de Terapia Intensiva de adultos polivalente de la ciudad de Buenos Aires Argentina: Hospital Cosme Argerich del GCBA e Instituto A Lanari, de la Universidad de Buenos Aires. Período comprendido: diciembre 2006 hasta abril 2007.

Material y métodos: Pacientes adultos admitidos consecutivamente a Terapia Intensiva que no presentaron condición clínica previa o terapéutica que altere los dosajes de cortisol.

Se establecieron tres grupos, a partir de la determinación basal de cortisol.

- Grupo A: cortisol basal < de 15 µg/dl
- Grupo B: cortisol basal > de 34 µg/dl
- Grupo C: cortisol basal entre 15 µg/dl y 34 µg/dl

Se consideró respuesta adecuada al incremento en 9 µg/dl o mayor de cortisol a los 30' o 60' de administrada 25 Unidades Internacionales (UI) de ACTH semi-sintética. La variable dependiente fue la mortalidad en UTI/hospitalaria.

Resultados: 58 pacientes, edad: 74 años (21-94). El 58,62% sexo masculino. El Apache II fue 14 (6-28). La internación en UTI fue de 4 días (1-31). Fallecieron 9 pacientes (15,52%). Según los niveles de cortisol de ingreso, 18 pacientes pertenecían al *grupo A*: (31,03%), Apache II 10,5 (8-14), Cortisol basal: 9 (8,5-12), Cortisol 30': 20 (18-26), Cortisol 60': 26 µg/dl (23-32) Delta > 9 a los 30': 13 (72,22%), Delta > 9 a 60': 18 (100%), fallecidos: 0. *Grupo B*: 17p (29,31%), Apache II: 18(14-23) Cortisol basal: 49 (40-95), Cortisol 30': 62 (49-75), Cortisol 60': 70 µg/dl (52-96), Delta > 9 a 30': 7 (41,18%), Delta > 9 a los 60': 11 (64,71%), Fallecidos: 7 (41,18%). *Grupo C*: 23 pacientes (39,66%), Apache II: 15 (10-19), Cortisol basal: 23 (21-29,5), Cortisol 30': 36 (30-39), Cortisol 60': 38,5 µg/dl (32,5-44), Delta > 9 a los 30': 11 (47,83%), Delta > 9 a los 60': 15 (65,22%), Fallecidos: 2 (8,7%). La diferencia entre los grupos de Apache II II, la mortalidad y el delta > de 9 a los 60' fue significativa.

Conclusión: 1) A mayor gravedad por Apache II mayor cortisol basal y mayor mortalidad; 2) No hay diferencias significativas en la respuesta a la estimulación con ACTH entre el grupo C y el grupo B con niveles basales elevados de cortisol; 3) la prueba de estimulación con ACTH llega a los valores máximos a los 60' haciendo innecesaria la determinación a los 30'.

Key words

- cortisol
- adrenal failure
- critically ill patients
- adrenocorticotropin test

Summary

Objective: To describe the glucocorticoid response in patients admitted to intensive care and their prognostic correlation.

Design and setting: Prospective, observational study conducted from December 2006 to April 2007 in two hospitals.

Material and Methods: We included all adults patients who had no previous condition affecting cortisol secretion and which were admitted in a medical-surgical Intensive Care Unit during the mentioned period.

The patients were classified in three groups based on basal cortisol determination.

- Group A: basal cortisol level: < 15 µg/dl
- Group B: basal cortisol level: > 34 µg/dl
- Group C: basal cortisol level: between 15 µg/dl and 34 µg/dl

The adrenal response was considered normal or appropriate when the cortisol level increased more than 9 µg/dl at 30´ or 60´ after the administration of 25 µg of semisynthetic ACTH. The dependent variable was mortality.

Results: 58 patients (pts) were included, mean age: 74 years (21-94). Male: 58 (62%), Apache II on admission was 14 (6-28). Length of stay was 4 days (rank=1-31); 9 patients died (15, 52%). According to basal cortisol levels, 18 pts belong to *Group A*: (31,03%), APACHE II: 10,5 (8-14), basal cortisol level: 9 (8.5-12), Cortisol 30´: 20 (18-26), Cortisol 60´: 26 µg/dl (23-32) Delta > 9 at 30´: 13 pts (72,22%), Delta > 9 at 60´: 18 pts (100%), mortality: 0. *Group B*: 17 pts (29,31%) APACHE II: 18 (14-23), basal cortisol level 49 (40-95), Cortisol 30´: 62 (49-75), Cortisol 60´: 70 µg/dl (52-96), Delta > 9 at 30´: 7 pts (41,18%), Delta > 9 at 60´: 11 pts (64, 71%); mortality: 7 (41,18%). *Group C*: 23 pts (39,66%), APACHE II: 15 (10-19), Basal cortisol level: 23 (21-29,5), Cortisol 30´: 36 (30-39), Cortisol 60´: 38,5 µg/dl (32,5-44), Delta > 9 at 30´: 11 pts (47,83%), Delta > 9 at 60´: 15 pts (65,22%); mortality: 2 (8,7%). There were significant differences in mortality rate and cortisol delta > 9 µg/dl, depending the Apache II group.

Conclusion: 1) In this population a high plasma cortisol level as a high Apache II indicate severity of disease and poor survival. 2) There were not significant differences in the response to the stimulation with ACTH between group C and group B; both with elevated basal cortisol levels 3) Stimulation test with ACTH reach the maximum value at 60´ making the determination at 30´ unnecessary.

Introducción

En los últimos años ha habido un gran interés en la evaluación de la función adrenal y el uso de corticoides en los pacientes críticos. La insuficiencia glucocorticoidea relacionada a la respuesta inflamatoria sistémica está siendo reconocida cada vez con mayor frecuencia, su incidencia es variable, dependiendo de la población estudiada y de los criterios diagnósticos utilizados^{1, 2, 10}.

La enfermedad crítica y el stress activan el eje hipotálamo hipofisario a través de la liberación de corticotrofina (CRH) por el hipotálamo y subsecuentemente adrenocorticotrofina (ACTH) por la hipófisis que estimula la secreción de cortisol. El aumento de los niveles séricos de cortisol es una importante respuesta adaptativa al stress, perdiéndose el ritmo

circadiano. Hay un aumento en la producción de cortisol proporcional a la severidad de la enfermedad, en ocasiones se acompaña de resistencia tisular a los glucocorticoides^{18, 19, 21}.

La producción de cortisol basal es estimada en 8-25 mg en 24 hs¹², puede aumentar hasta 6 veces en la enfermedad crítica y posee ritmo circadiano que se altera con el stress. Tiene una vida media de 70-120´, se metaboliza en hígado y se elimina por filtración glomerular. El metabolismo hepático es estimulado por drogas como difenilhidantoina, rifampicina y fenobarbital, mientras que estrógenos, embarazo, enfermedad hepática, lactancia, hipotiroidismo lo reducen. Drogas como etomidato, fluconazol disminuyen su producción^{10, 16}. El 70% de los corticoides circulan unido a las globulinas (transcortina), también aunque en menor proporción a la albúmina y sólo 10%

en forma libre. Las concentraciones del cortisol unido a las globulinas (CBG) disminuyen en los pacientes críticos, aumentando las concentraciones de cortisol libre y el índice de cortisol libre calculado ($\text{cortisol nmol/l} \div \text{CBG nmol/l} \times 100$) puede reflejar las concentraciones de cortisol más precisamente, pero su utilidad clínica no está todavía probada. El cortisol libre y el índice están aumentados a pesar de que existe cortisol total bajo y las proteínas, incluida la albúmina, están reducidas²².

Muchos trabajos han demostrado que una respuesta inadecuada al stress se asocia a un aumento de la mortalidad. Se cita el uso de corticoides exógenos en pacientes con shock séptico, especialmente en aquellos con evidencia bioquímica de insuficiencia glucocorticoidea funcional^{1, 12, 14}.

El test más comúnmente utilizado para evidenciar la insuficiencia glucocorticoidea es el test de estimulación con ACTH^{1, 9, 12, 17}, luego de medir el cortisol basal se administra 25 Unidades de ACTH semi-sintética y se mide la respuesta a los 30' y 60' considerándose insuficiente cuando el delta es \leq de 9 $\mu\text{g/dl}$ de cortisol sérico. Esta respuesta al ACTH ha servido para identificar a aquellos pacientes que no tenían insuficiencia glucocorticoidea, con respecto cortisol basal y podían beneficiarse con la administración de corticoides.

¿Cuántos de los pacientes admitidos en terapia intensiva la presentan? es difícil sospecharlo porque sus síntomas no son específicos y pueden confundirse con su enfermedad de base. En este estudio nosotros investigamos el nivel de cortisol basal y evaluamos la respuesta glucocorticoidea al test de estimulación con ACTH en los pacientes admitidos en terapia intensiva y su correlación pronóstica.

Objetivo

Describir la respuesta glucocorticoidea en los pacientes admitidos en terapia intensiva y su correlación pronóstica.

Material y Métodos

Estudio prospectivo observacional. Período 4 meses diciembre 2006-abril 2007 Las muestras fueron obtenidas de dos Unidades de Terapia Intensiva polivalente de adultos de hospitales de la Ciudad de Buenos Aires, Argentina (Hospital Cosme Argerich e Instituto A. Lanari) y analizadas por el Departamento de Endocrinología Clínica del Instituto A Lanari.

Fueron incluidos todos los pacientes mayores de 21 años admitidos consecutivamente en Terapia In-

tensiva excluyendo los que cumplían los siguientes criterios: a) embarazo b) lactancia c) insuficiencia hepática d) albúmina $<$ de 2.5mg% por sobreestimar la insuficiencia glucocorticoidea e) drogas que alteren la secreción de cortisol: etomidato, difenilhidantoina, ketoconazol, estrógenos e) administración de corticoides en los últimos 6 meses f) alteración previa del eje hipotálamohipofisario.

Datos registrados: edad, sexo, motivo de admisión, tiempo de estadía en Terapia Intensiva. La severidad de la enfermedad fue evaluada con el Apache II global y estratificado en grupos de gravedad creciente (0-9, 10-19, 20-29, \geq 30). El score fue obtenido con los más bajos registros del primer día de admisión y la evolución fue medida en términos de mortalidad en UTI y hospitalaria.

Intervención: a todos los pacientes y dentro de las 48hs de su admisión se les extrajo 5ml de sangre en tubo seco para determinar cortisol basal (T0) y posteriormente se administró 25 UI de ACTH semi-sintética por vía endovenosa realizándose a los 30' (T1) y 60' (T2) nueva extracción de 5ml de sangre para la obtención del cortisol bajo estimulación.

La sangre fue obtenida en cualquier momento del día, aunque en esta población todas las pruebas fueron realizadas antes de las 16 hs. Las muestras fueron centrifugadas y congeladas a -18° hasta realizar dosaje de cortisol por quimioluminiscencia. Fueron definidos tres grupos de pacientes, a partir de la determinación basal de cortisol.

- Grupo A: cortisol basal $<$ de 15 $\mu\text{g/dl}$
- Grupo B: cortisol basal $>$ de 34 $\mu\text{g/dl}$
- Grupo C: cortisol basal entre 15 $\mu\text{g/dl}$ y 34 $\mu\text{g/dl}$

Se consideró respuesta adecuada o normal, delta $>$ 9 $\mu\text{g/dl}$ de cortisol a los 30 o 60 minutos con respecto a la concentración basal.

Resguardos éticos

El protocolo fue aprobado por el Comité de Ética y Docencia e Investigación de ambos hospitales. Los pacientes fueron incluidos luego de firmar un representante de la familia el consentimiento informado.

Estadística

Las variables categóricas se informan como porcentajes. Las variables numéricas continuas se informan como media \pm desvío estándar o mediana y percentiles 25 y 75 según la distribución de la variable en los grupos.

Para evaluar si la distribución era normal en los diferentes grupos se utilizó prueba de Wilk-Shapiro.

Para comparar porcentajes se utilizó test de Chi cuadrado. Para comparar medias en dos grupos se utilizó test de student y en tres grupos ANOVA de una vía. Para comparar variables ordinales o numéricas con distribución no normal, en dos grupos se utilizó

el test de Mann-Whitney y en tres grupos el test de Kruskal Wallis.

En todos los casos se consideró significativo un valor $p < 0,05$.

Resultados

Se estudiaron 58 pacientes con mediana de edad de 74 años (rango=21-94). El 58,62% eran de sexo masculino. La mediana del Apache II de ingreso fue 14 (rango = 6-28). La mediana de días de internación en UTI fue de 4 días (rango=1-31). Fallecieron 9 pacientes (15,52%). 7 pacientes estaban hipotensos al momento de la extracción: 1 pertenecía al grupo A con Apache II: 25, 5 al grupo B con los siguientes Apache II: 24, 14, 27, 28 y 1 al grupo C con Apache 14.

Según los niveles de cortisol de ingreso, 18 pacientes pertenecían al grupo A (31,03%), 17 al grupo B (29,31%) y 23 al grupo C (39,66%). El grupo A tuvo una mediana de 9 $\mu\text{g/dl}$ de cortisol basal, que subió a 20 a los 30' post ACTH y a 26 a los 60'. El 100% de los pacientes tuvo a los 60' una respuesta adecuada y no hubo fallecidos en este grupo. El APACHE II mediana fue de 10,5 (8-14).

El grupo B tuvo una mediana de cortisol basal de 49 $\mu\text{g/dl}$, que subió a 62 a los 30' post ACTH y a 70 a los 60', sólo el 64% de los pacientes tuvo un delta > 9 a los 60' del estímulo. La mediana del APACHE II fue de 18 (14-23) y fallecieron 7 pacientes (41,18%).

El grupo C tuvo un cortisol basal de 23 $\mu\text{g/dl}$, a los 30' de 36 y 38,5 a los 60' minutos. A los 60 minutos tuvieron respuesta adecuada a la prueba el 65,22% de los pacientes. La mediana del APACHE II fue de 15 y fallecieron 2 pacientes (8,7%) Ver tabla 1.

Cuando estratificamos por gravedad de acuerdo al valor del Apache II: en el subgrupo de pacientes con

valor = 10 puntos ($n = 16$) la mediana de cortisol basal fue 13 $\mu\text{g/dl}$ y no presentaron fallecimientos. El correspondiente entre 11 y 20 puntos de Apache II ($n = 29$), la mediana de cortisol fue de 26 $\mu\text{g/dl}$ y falleció solamente un paciente con respuesta inadecuada. En el subgrupo con Apache II entre 21 y 30 puntos ($n = 13$) la mediana de cortisol basal fue de 33 $\mu\text{g/dl}$. Resaltamos que, la mediana de cortisol basal en los 5 individuos vivos fue de 20 $\mu\text{g/dl}$ y en los 8 que fallecieron fue de 44 $\mu\text{g/dl}$ ($p = 0,01$) (Gráfico 1).

Mortalidad y cortisol sérico en cada subgrupo según APACHE II

Al comparar los vivos con los fallecidos hubo significativas diferencias en el Apache II, en la tensión arterial, uso de Asistencia respiratoria mecánica, cortisol basal, a los 30' y a los 60' pero no en el delta > 9 de cortisol a los 30 y 60'. Ver Tabla 2.

Cuando se analizó en cada grupo la respuesta al estímulo con ACTH y mortalidad pudimos observar que en los pacientes que no tuvieron un delta > 9 $\mu\text{g/dl}$ esta respuesta no tuvo significación estadística en la mortalidad, probablemente influida por el bajo tamaño de la muestra (Tabla 3).

Discusión

La activación del eje hipotálamo-hipofisario-adrenal representa una de muchas respuestas a eventos estresantes y enfermedades críticas. A pesar que se ha publicado mucho del tema, las controversias y el debate continúan ¿cómo se define la respuesta adrenal normal, el concepto de la insuficiencia relativa y el uso de corticoides en situaciones críticas?^{13, 20}. La insuficiencia suprarrenal puede ser causada por daño estructural de la glándula adrenal, de la hipófisis ó del hipotálamo, aunque en la enfermedad crítica, la ma-

TABLA 1. Grupos según cortisol basal

	Grupo A (n=18)	Grupo B (n=17)	Grupo C (n=23)	Significación
Apache II* (puntos)	10,5 (8-14)#	18 (14-23)#	15 (10-19)	0,0053
Cortisol basal* ($\mu\text{g/dl}$)	9 (8,5-12)	49 (40-95)	23 (21-29,5)	-
Cortisol 30'*	20 (18-26)	62 (49-75)	36 (30-39)	-
Cortisol 60'*	26 (23-32)	70 (52-96)	38,5 (32,5-44)	-
Delta > 9 30' - basal	13 (72,22%)	7 (41,18%)	11 (47,83%)	NS
Delta > 9 60' - basal	18 (100%) #	11 (64,71%)	15 (65,22%)	0,016
Fallecidos (n-%)	0	7 (41,18%) #	2 (8,7%)	0,002

*Mediana (Percentil25-Percentil75)

NS = No significativo

#grupos que difieren significativamente.

yoría de las veces es una falla reversible del eje hipotálamo hipofisario¹⁰⁻¹⁶. Se ha estudiado particularmente en la sepsis y específicamente en el shock séptico. No obstante, hay muchas otras condiciones donde esta patología esta subdiagnosticada a pesar de tener correlación con el pronóstico^{7, 24, 25}. Por otro lado, también es necesaria una cuidadosa evaluación de las indicaciones del uso de corticoides, para balancear los beneficios y los riesgos de su administración, debiendo identificarse apropiadamente, a los pacientes que realmente se benefician con su administración^{11, 13, 15}.

A diferencia de otros trabajos publicados nosotros incluimos todos los pacientes admitidos en terapia intensiva que no tuvieran criterios de exclusión, uno

de ellos fue la albúmina sérica. La hipoalbuminemia sobreestima la insuficiencia glucocorticoidea¹⁷. El estudio fue realizado en las primeras 48 hs de admisión.

El grupo A con respecto al cortisol basal presenta gran porcentaje de respuestas adecuadas post ACTH, reflejada clínicamente en la sobrevida de todos los pacientes. Bouachaur y colab⁴⁻⁶ aluden a esta contradicción cuando ellos describen las variaciones temporales de la secreción de cortisol durante la enfermedad crítica; en una fase precoz los niveles están sustancialmente elevados y luego decaen a niveles variables. También la reanimación de volumen puede hacer caer los valores de cortisol plasmático³. Pero coincidentemente, estos pacientes eran de menor gravedad puesta de manifiesto por el puntaje de Apache II.

El 65,22% de los pacientes del grupo C tuvieron respuesta adecuada a la prueba. Este grupo tenía una gravedad intermedia marcada por APACHE II y su mortalidad fue moderada: 8,7%. En este grupo, aquellos que no respondieron serían los potenciales beneficiarios de una terapia sustitutiva. Dado el bajo numero de pacientes fallecidos, no tiene significancia estadística.

El grupo B fue el que tuvo mayores valores de cortisol en todas sus mediciones y nuevamente el 64% de los pacientes presentó respuesta adecuada. Es decir que a pesar de sus altos valores hubo seis sin respuesta adecuada al ACTH, de los cuales 2/6 (33,3%) fallecieron. Eran los pacientes en UTI mas graves, de

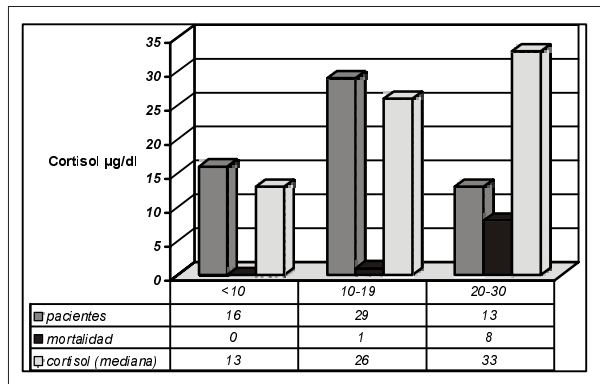


Gráfico 1

TABLA 2. Comparación entre subgrupos de vivos y muertos

	Vivos (n = 49)	Fallecidos (n = 9)	Significación
Edad* (años)	71 (57-82)	75(64-82)	NS
Sexo Masculino	28 (57,14%)	6 (66,67%)	NS
TAS [§] (mmHg)	135,17±27	102,44±24	0,0017
TAD [§] (mmHg)	77,96±18	61,25±15	0,0016
(sin intervenciones)			
Ventilación Mecánica (n) (%)	9 (18,37%)	4 (44,44%)	0,085
APACHE II*	13 (10-17)	24 (22-27)	<0,0001
Cortisol Basal* (µg/dl)	21 (12-31)	47 (38-49)	0,002
Cortisol a 30'* (µg/dl)	35 (25-40)	57 (41-62)	0,0061
Cortisol a 60'* (µg/dl)	37 (29-47)	52 (42-66)	0,025
Valor máximo de cortisol	38,5(29-47)	57(42-66)	0,02
Delta > 9 µg/dl	27 (55,10%)	4 (44,44%)	NS
30' - basal			
Delta >9 µg/dl	38 (77,55%)	6 (66,67%)	NS
60' - basal			

*Mediana (Percentil25-Percentil75)

§ Media ± desvío estándar.

TABLA 3. Prueba de ACTH: delta de respuesta y mortalidad

Grupo	Delta >9	N pacientes	Muertes (número-N) (%)
A	no	0	-
	si	18	0
B	no	6	2 (33,33)
	si	11	5 (45,45)
C	no	8	1 (12,5)
	si	15	1 (6,57)
Total		58	9 (15,52)

Pearson χ^2 (4) = 13.2310 Pr = 0.010

TABLA 4. Diagnósticos de Ingreso a UTI

Posquirúrgicos:	17
Abdominal	8
Endocrino	1
Nefrourológico	2
Vascular p	6
Trauma:	8
Cardiovasculares:	23
Coronarios	8
Arritmias	5
ACV	5
Falla de bomba	5
Sepsis	8
Otros	2

mayor estadía y mortalidad. Esto plantea la posibilidad de que hubiera otro mecanismo sumado a la insuficiencia suprarrenal, como la resistencia tisular periférica. Se ha atribuido la misma, a la disminución del acceso del cortisol al sitio inflamatorio por reducción de las proteínas, a una reducción en el número y afinidad de los receptores glucocorticoides y al incremento de la conversión del cortisol a cortisona inactiva por la acción de distintos mediadores². Surge el concepto que el nivel de cortisol independientemente que sea normal o alto sigue siendo inadecuado al stress actual y el paciente es incapaz de responder a este stress adicional.

Qué nivel de glucocorticoide es el adecuado ó constituye un predictor independiente de mortalidad permanece controvertido. Muchos estudios demostraron que a mayor nivel de cortisol peor pronóstico para el paciente^{1, 7, 8}. Un nivel de 34 $\mu\text{g}/\text{dl}$ de cortisol ha sido sugerido como el mejor punto de corte para discriminar sobrevivientes de no sobrevivientes en shock séptico¹. Es posible que el tiempo transcurrido entre la admisión en terapia intensiva y el dosaje de cortisol con prueba de estimulación tenga un gran impacto en

los valores observados. En la sepsis y shock puede haber una enorme variación en la producción de cortisol, los niveles pueden cambiar rápidamente y en corto tiempo y es posible que el test de ACTH también^{3, 13}.

En cuanto al test de estimulación con ACTH el grupo A respondió el 100%, y esto tuvo implicancia pronóstica, ningún fallecido en el grupo, claro está que esto coincidió con los pacientes menos graves de acuerdo al APACHE II. El grupo B teóricamente suficientes respondieron 65% a los 60' y partían de un basal de cortisol mediana 49 $\mu\text{g}/\text{dl}$. Esta respuesta podría corresponder a una glándula que está produciendo al máximo y mucho más no puede aumentarlo. Los que respondieron bien y tenían sospecha de insuficiencia adrenal caracterizada por shock, requerimiento de inotrópicos son los sugestivos de resistencia tisular a corticoides. El grupo C son los pacientes más estudiados en la literatura. La prueba de ACTH identificaría a los que el suplemento de corticoides impacta en el pronóstico^{1, 14-16, 20, 23}. En nuestro estudio 8/23 (34%) no respondieron, pero sólo uno de ellos falleció, pero no se pueden establecer consideraciones dado el escaso tamaño de la muestra.

Conclusiones

En este grupo de pacientes admitidos en Terapia Intensiva el dosaje de cortisol plasmático basal tuvo una correlación pronóstica con respecto a la mortalidad y estadía. También al estratificar por gravedad de acuerdo al APACHE II evidenció que a mayor puntaje mayor cortisol.

La prueba de ACTH tuvo implicancia pronóstica en el grupo con cortisol basal < 15 (grupo A); todos respondieron, pero eran insuficientes absolutos y tenían menor gravedad de enfermedad. La falta de respuesta a la prueba en el grupo B y C no demostró estadísticamente tener peso en la evolución.

La prueba de estimulación con ACTH llega a los valores máximos a los 60 minutos en grupo A, estadísticamente significativa con respecto al grupo B y C, haciendo innecesaria la determinación a los 30 minutos.

Agradecimientos: Las ampollas de ACTH liofilizadas fueron donadas por el laboratorio Elea. Los equipos de cortisol fueron donados por Tokatlian SA.

A los residentes de Terapia Intensiva en especial Juan Pouyenne y Candelaria Risso por su ayuda en la recolección de pacientes.

Personal que colaboro en el proyecto

Dra. Patricia Indaburu Bioquímica Jefa del Laboratorio de Guardia

Dra. Solange Diez Jefa de residentes Bioquímicos
 periodo 2006-2007
 Residentes Médicos
 Licenciado en enfermería Sr. Tulio Cardich

Bibliografía

- Annane D, Sebille V, Troche G, et al. A 3-level prognostic classification in septic shock based on cortisol levels and cortisol response to corticotropin. *JAMA* 2000; 283: 1038-45.
- González H, Annane D Relative Adrenal Failure in the ICU. *Crit Care Clin* 2006; 22: 105-18.
- Loisa P, Usaro A, Ruokonen E. A Single Adrenocorticotrophic Hormone Stimulation Test Does Not Reveal Adrenal Insufficiency in Septic Shock. *Anaesth Analg* 2005; 101: 1792-8.
- Bouachour G, Tirot P, Gouello JP, Mathieu E, Vincent JF, Alquier P. Adrenocortical function during septic shock. *Intensive Care Med*. 1995; 21: 57-62.
- Bouachour G, Roy PM, Guiraud MP. The repetitive short corticotropin stimulation test in patients with septic shock. *Ann Intern Med*. 1995; 123: 962-3.
- Rydvall A, Brandstrom AK, Banga R, et al. Plasma cortisol is often decreased in patients treated in an intensive care unit. *Intensive Care Med* 2000; 26: 545-51.
- Rothwell PM, Lawer PG. Prediction of outcome in Intensive Care using endocrines parameter. *Crit Care Med* 1995; 23: 78-83.
- Span FR, Hermus AR, Bartelink. Adrenocortical function: An indicator of severity of disease and survival in chronic critically ill patients. *Intensive Care Med* 1992; 18: 93-6.
- De Jong M, Beishuizen A, Spijkstra JJ, et al. Predicting a low cortisol response to ACTH in the critically ill: a retrospective cohort study. *Critical Care* 2007, 11 (3): R61.
- Murugan Raghavan and Paul E. Marik. Stress Hyperglycemia and Adrenal Insufficiency in the Critically Ill. *Seminars in Respiratory and Critical Care Medicine/ Vol 27, N° 3* 2006.
- Rady MY, Johnson DJ, Larson PB, Helmers R. Cortisol Levels and corticosteroid administration fail to predict mortality in critical illness: the confounding effects of organ dysfunction and sex. *Arch Surg* 2005; 140: 661-8.
- Jacobi J. Corticosteroid Replacement in Critically Ill Patients. *Crit Care Clin* 2006; 22: 245-53.
- Arafah BM. Review hypothalamic Pituitary Adrenal Function during Critical Illness: Limitations of Current Assessment Methods. *Journal Clin Endocrinology Metab* 2006 91: 3725-45.
- de Jong MF, Beishuizen A, Spijkstra JJ, Groeneveld AB. Relative adrenal insufficiency as a predictor of disease severity, mortality, and beneficial effects of corticosteroid treatment in septic shock. *Crit Care Med* 2007; 35: 1896-903.
- Briegel J, Kilger E, Schelling G. Indications and practical use of replacement dose of corticosteroids in critical illness. *Curr Opin in Crit Care* 2007; 13: 370-5.
- Marik Paul. Mechanisms and clinical consequences of critical illness associated adrenal insufficiency. *Curr Opin in Crit Care* 2007; 13: 363-9.
- Christ-Crain M, Jutla S, Widmer I et al. Measurement of serum free cortisol shows discordant responsivity to stress and dynamic evaluation. *J Clin Endocrinol Metab*. 2007; 92(5): 1729-35.
- Annane D, Maxime V, Ibrahim F, Alvarez JC, Abe E, Boudou P Diagnosis of Adrenal Insufficiency in Severe Sepsis and Septic Shock. *Am J Respir Crit Care Med*. 2006; 174: 1319-26.
- Cooper MS, Stewart PM. Corticosteroid insufficiency in acutely ill patients. *N Engl J Med* 2003; 348: 727-34.
- Annane D, Sebille V, Charpentier C. Effect of treatment with low doses of hydrocortisone and fludrocortisone on mortality in patients with septic shock. *JAMA* 2002; 288: 862-71.
- Burchard K. A review of the adrenal cortex and severe inflammation: quest of the "eucorticoid" state. *J Trauma* 2001; 51: 800-14.
- Hamrahan AH, Oseni TS, Arafah BM. Measurements of serum free cortisol in critically ill patients. *N Engl J Med* 2004; 350: 1629-38.
- Moran JL, Chapman MJ, O'Fatharaigh MS, et al. Hypocortisolaemia and adrenocortical responsiveness at onset of septic shock. *Intensive Care Med* 1994; 20: 489-95.
- Oppert M, Reincke A, Graf KJ, et al. Plasma cortisol levels before and during hydrocortisone therapy and their relationship to hemodynamic improvement in patients with septic shock. *Intensive Care Med* 2000; 26: 1747-55.
- Marik P, Zaloga G. Prognostic value of cortisol response in septic shock. *JAMA* 2000; 284:3 08-9.