

M. ALBAREDA^a y R. CORCOY^b

^aServeis d'Endocrinologia i Nutrició. Hospital de la Creu Roja. Barcelona.

^bHospital de la Santa Creu i Sant Pau. UAB. Barcelona.

Una enfermedad crítica conlleva respuestas endocrinas que difieren según la duración del estrés. En las situaciones agudas, se produce un aumento de secreción de prolactina, cortisol, glucagón, catecolaminas y hormona de crecimiento (GH) con valores disminuidos de factor de crecimiento similar a la insulina tipo 1 (IGF-1) y descenso de la actividad β pancreática, tiroidea y gonadal. Se considera que estos cambios son adaptativos y no específicos del tipo de estrés, y van dirigidos a adecuar el volumen intravascular, la presión de perfusión y la disponibilidad de sustratos. Si el proceso crítico se prolonga, se produce un estado de hipercatabolismo proteico que se acompaña de hiperglucemia, hiperinsulinemia, insulinoresistencia, hipoproteinemia y depleción de agua y potasio intracelular. Esta respuesta se ha valorado como inadecuada y puede dificultar la recuperación de los sistemas, contribuyendo, además, a una mayor necesidad de cuidados intensivos.

NORMAL CHANGES IN CRITICAL ILLNESS

Critical illness results in endocrine responses which depend on the duration of the stress. The initial endocrine response includes hypersecretion of prolactin, cortisol, catecholamines, glucagon and growth hormone (GH) with low insulin-like growth factor (IGF-1) and a reduced of the β cell and thyroid and gonadal axis. These changes have been considered adaptative and non-specific and provide optimal intravascular volume, pressure perfusion and substrate availability. If the stress is prolonged, protein hypercatabolism becomes important and it is accompanied by hyperglycemia, hypertriglyceridemia, insulin resistance, hypoproteinemia and intracellular water and potassium depletion. This response is considered inappropriate does not assist to the recovery of the dysfunctioning systems, and can contribute to prolong the intensive care dependency.

Key words: Catabolism. Stress. Hypothalamic-pituitary-adrenocortical axis. Hypothalamic-pituitary-thyroid axis. Somatotropic axis. Carbohydrate metabolism. Calcium metabolism. Catecholamines. Renin-angiotensin-aldosterone axis.

La respuesta metabólica a las enfermedades críticas conlleva un aumento del catabolismo con lisis de las proteínas musculares esqueléticas, intolerancia a la glucosa e insulinoresistencia¹. El grado de respuesta guarda relación con la intensidad del estímulo y los cambios se consideran adaptativos y sirven para adecuar el volumen intravascular, la presión de perfusión y la disponibilidad de sustratos a las necesidades. Sin embargo, si el estrés es prolongado o si la respuesta es inadecuada puede producirse un empeoramiento de la situación clínica². Asimismo, un proceso agudo o una enfermedad crítica prolongada implican distintas respuestas endocrinas, siendo controvertido si son adecuadas o patológicas³. En general, la respuesta aguda se considera adaptativa, siendo más probable la posibilidad de que sea patológica en las situaciones críticas crónicas. Uno de los argumentos para esta última aseveración es que, actualmente, la medicina intensiva permite la supervivencia en situaciones en que previamente ésta no era posible, por lo que debe considerarse la posibilidad de que la naturaleza no haya desarrollado mecanismos adaptativos para las fases crónicas de estas situaciones⁴.

En las situaciones agudas, la disminución del consumo de glucosa, aminoácidos y ácidos grasos aumenta su disponibilidad para los órganos vitales. Estos cambios son adaptativos y no específicos del tipo de estrés, y suponen una reducción y redirección del consumo de energía, con una posposición del anabolismo y una activación de la respuesta inmune. Ello se debe en parte al aumento en la secreción de prolactina y hormonas de estrés (cortisol, glucagón, catecolaminas, hormona de crecimiento [GH])

Palabras clave: Catabolismo. Estrés. Eje hipotálamo-hipófiso-adrenal. Eje hipotálamo-hipófiso-tiroideo. Eje somatotrópico. Metabolismo hidrocarbado. Metabolismo fosfocálcico. Catecolaminas. Sistema renina-angiotensina-aldosterona.

Correspondencia: Dra. M. Albareda. Servei d'Endocrinologia i Nutrició. Hospital Creu Roja de Barcelona. Dos de Maig, 301. 08025 Barcelona.

Manuscrito recibido el 4-9-2000; aceptado para su publicación el 13-11-2000.

junto con la disminución de la actividad tiroidea y gonadal.

Cuando el proceso crítico se prolonga, puede producirse una pérdida mantenida de proteínas de los órganos vitales y de los tejidos (tanto por aumento de la degradación como por supresión de la síntesis), que se acompaña de hiperglucemia, hipertrigliceridemia, insulinoresistencia, hipoproteíemia y depleción de agua y potasio intracelular. Si el hipermetabolismo proteico se prolonga varias semanas, se dificulta la recuperación de los sistemas (atrofia muscular, debilidad, fallo de la musculatura ventilatoria, disminución de la motilidad intestinal y atrofia de la mucosa), implicando una perpetuación de la necesidad de cuidados intensivos⁴. La aparición de este síndrome no depende tanto de la patología de base como de la duración de la situación crítica⁵⁻⁷.

Hay que tener en cuenta, además, que cada una de las hormonas hipofisarias tiene un efecto directo o indirecto en la respuesta inmune a través de su acción o la de las hormonas producidas en sus órganos diana⁸. Así, la prolactina y la GH se unen a receptores específicos en las células inmunocompetentes estimulando su proliferación. En sentido contrario, la hormona adrenocorticotropa (ACTH) actúa estimulando la secreción de cortisol que suprime la proliferación de linfocitos y la secreción de mediadores de la inflamación.

Nos proponemos revisar las modificaciones que acontecen en los diferentes ejes endocrinos en el contexto de las enfermedades críticas.

EJE HIPOTÁLAMO-HIPÓFISO-ADRENAL

Glucocorticoides (tabla 1)

Una respuesta adecuada de cortisol es necesaria para la supervivencia en las enfermedades críticas^{9,10}. En situación normal, la secreción de hormona liberadora de corticotropina (CRH) producida por el hipotálamo está modulada por el estrés tanto físico como psicológico. Esta hormona actúa sobre la hipófisis anterior estimulando la secreción de ACTH, con una variabilidad circadiana (patrón diurno), que a su vez estimulará la secreción de cortisol por la corteza suprarrenal con un patrón similar. La ADH es un secretagogo débil de la ACTH pero aumenta su poder en presencia de

CRH¹¹.

En las situaciones de estrés, la respuesta de este eje es bifásica¹². En la *fase aguda* se produce un aumento de la ACTH y posteriormente del cortisol, secundario a una elevación del CRH y de la ADH activados por citocinas (interleucina-1, interleucina 6, factor de necrosis tumoral alfa [TNF-α]) y por el sistema adrenérgico¹²⁻¹⁷. Ello se acompaña de una pérdida de la variabilidad circadiana, de la pulsatilidad de la ACTH¹⁸ y de la retroalimentación negativa del eje hipotálamo-hipófiso-suprarrenal^{19,20}, aunque se mantiene la respuesta al CRH²⁰. La hipercortisolemia produce un cambio en el metabolismo de los hidratos de carbono, grasas y proteínas, con una disminución del anabolismo, y una redistribución de estos sustratos hacia los órganos vitales^{2,4}. Además, facilita la secreción y la respuesta a las catecolaminas² y una inhibición de la respuesta inmune, lo que se ha interpretado como un bloqueo de la cascada inflamatoria para evitar una respuesta excesiva^{8,10}.

El grado de elevación del cortisol no estimulado se correlaciona mejor con el grado que con el tipo de estrés y se asocia también con la supervivencia²⁰⁻²⁴, aunque no en todos los estudios^{25,26}. Así, por ejemplo, Jarek et al observan que los valores basales de cortisol y triyodotironina (T₃) a las 48 h del ingreso en una unidad de cuidados intensivos son mejores discriminadores de la evolución que la puntuación APACHE II, y los supervivientes presentan cortisolemias basales menores que los no supervivientes²². Sin embargo, Bouachour et al describen que las concentraciones de cortisol, en pacientes con shock séptico y necesidad de soporte hemodinámico que no sobreviven, aumentan durante los primeros 3 días de observación y son más altos que en el grupo de supervivientes, pero no son predictores útiles de la evolución²⁵. Otros estudios también describen una relación positiva entre la cortisolemia basal y la gravedad de la enfermedad, apoyando la hipótesis que valores disminuidos de cortisol basal no indicarían insuficiencia suprarrenal si no hay evidencia de alteración de la respuesta a la ACTH^{21,24}. De la observación de estos estudios podría deducirse que la relación de los valores de cortisol basal y la supervivencia tiene forma de "U", encontrándose en ambos extremos (cortisolemias muy disminuidas o muy aumentadas) los sujetos

TABLA 1. Respuesta del eje hipotálamo-hipófiso-suprarrenal al estrés: causas, efectos y utilidad

Cambios hormonales	Causas	Efectos	Utilidad como marcador	Indicación de tratamiento sustitutivo (?)
Estrés agudo - ↑ ACTH - ↑ cortisol - v ↑ CRH y ADH - Pérdida de variabilidad circadiana - Insuficiencia suprarrenal en un subgrupo de pacientes	Citocinas - ↑ Interleucina-1 - ↑ Interleucina-6 - ↑ TNF-α ↑ sistema adrenérgico Pérdida retroalimentación negativa	Disminución del anabolismo Redistribución de sustratos Inhibición respuesta inmune Facilitación secreción y respuesta a las catecolaminas	Patrón en U mortalidad-cortisol basal (???)	No justificado en ausencia de insuficiencia: - No mejora la supervivencia - Aumenta el catabolismo - Susceptibilidad a la infección
Estrés prolongado - ↓ ACTH - ↑ cortisol	PNA??? Endotelina-1(???) Sustancia P(???) Fase adrenal: desviación del metabolismo de la pregnanolona a la síntesis de cortisol	Efecto hemodinámico beneficioso Susceptibilidad a la infección (?) Empeoramiento cicatrización (?) Miopatía (?)	↑ cortisol estimulado en supervivientes (???)	- Úlceras gastroduodenales - Alteraciones de la cicatrización - Psicosis

↑: aumento; ↓: disminución; ACTH: hormona adrenocorticotropa; CRH: hormona liberadora de corticotropina; TNF-α: factor de necrosis tumoral alfa; PNA: péptido natriurético atrial.

que no sobrevivirán.

En cambio, se ha descrito en pacientes con shock séptico, que el incremento de cortisol tras el estímulo agudo con ACTH se correlaciona negativamente con el cortisol basal^{27,28}, y que en los pacientes que no sobreviven se encuentran respuestas más pobres^{17,27,28}, aunque no todos los autores están de acuerdo en el primer¹⁷ o segundo puntos^{25,26}.

En algunos pacientes se observa una insuficiencia suprarrenal que no era previamente conocida^{17,24,29-31}, situación especialmente frecuente en los pacientes con shock séptico^{17,28}. La insuficiencia absoluta es infrecuente^{21,24} y en la mayor parte de casos se trata de un déficit funcional^{25,26}, aunque también hay autores que refieren lo contrario³¹. La posibilidad de insuficiencia suprarrenal debe sospecharse en pacientes en situación de shock que no responden a la repleción volumétrica y a dosis altas de inotropos¹⁷, situación en la que se ha descrito una prevalencia del 19%³¹. En estos casos, la mortalidad es alta y puede llegar a ser del 100%^{17,27,29}. El grado de sospecha debe ser mayor en sujetos con antecedentes de sangrado, tratamiento corticoide crónico o con otros fármacos supresores adrenales, tuberculosis, metástasis, sida o enfermedades autoinmunes¹⁷.

Cuando la *situación se prolonga*, las concentraciones de cortisol permanecen elevadas pero las de ACTH son bajas, sugiriendo la existencia de otra vía de estimulación¹². No parece que el secretagogo sean las citocinas¹² y se ha sugerido que se trata del péptido natriurético atrial (PNA), la sustancia P o la endotelina-1^{12,14,32}. En concordancia con lo anterior, se ha observado durante esta fase la presencia de unos valores descendidos tanto de aldosterona como de andrógenos suprarrenales³³⁻³⁶, lo que se ha interpretado como una desviación del metabolismo de la pregnenolona del córtex suprarrenal hacia la vía del cortisol^{34,37}. El hipercortisolismo en esta fase continúa siendo beneficioso hemodinámicamente, pero la inhibición del proceso inmune puede aumentar la susceptibilidad a la infección, dificultar la cicatrización de las heridas y producir miopatía⁴.

El uso sistemático de corticoides en el tratamiento de pacientes críticos sin insuficiencia suprarrenal no está justificado dado que, aunque en algunos estudios se han observado mejoras hemodinámicas³⁸, no ha demostrado mejorar la supervivencia³⁹⁻⁴¹. Además, podría causar un aumento del catabolismo, de la susceptibilidad a la infección y a las úlceras gastroduodenales, alteraciones de la cicatrización y psicosis, por lo que la mayoría de autores no lo recomiendan².

El problema se centra básicamente en el diagnóstico de la función adrenal durante las enfermedades críticas, dado el amplio rango descrito para los valores de cortisol y a la difícil interpretación del test de ACTH corto por la ausencia de valores de normalidad en las situaciones críticas^{28,42-44}. Bouachour et al recomiendan tratar a aquellos sujetos que presentan valores basales de cortisol < 15 µg/dl e < 18 µg/dl a los 60 min de la estimulación con ACTH²⁵.

Sulfato de dehidroepiandrosterona (SDHEA)

Este andrógeno es el que secreta preferentemente la glándula suprarrenal en respuesta a la estimulación por la ACTH y se convierte periféricamente en DHEA, que es un potente modulador de la respuesta inmune^{35,45-47}. Su concentración disminuye de forma aguda en las enfermedades críticas^{34,48} y también es suprimida por la infusión de dopamina³⁶, contribuyendo a la disminución de la respuesta inmune.

EJE SOMATOTRÓPICO (tabla 2)

En situaciones de estrés, se produce *inicialmente* una elevación de los valores de GH con unos períodos interpulso relativamente elevados⁴⁹⁻⁵¹, y unas concentraciones de factor de crecimiento similar a la insulina tipo 1 (IGF-1) descendidos^{50,52,53}, lo que se ha interpretado como una resistencia a la

TABLA 2. Respuesta del eje somatotropo al estrés: causas, efectos y utilidad del tratamiento

Cambios hormonales	Causas	Efectos	Utilidad como marcador	Indicación de tratamiento sustitutivo (?)
Estrés agudo - ↑ GH - ↑ períodos interpulso - ↓ IGF-1 - ↓ IGFBP-3 - ↓ subunidad ácido-lábil	Resistencia a la acción de GH - Descenso de la expresión del receptor de GH	Redistribución de sustratos (↑ GH) - Lipólisis - Resistencia a la insulina Atenuación efectos somatotrópicos - Reducción del anabolismo	↓ GH: Mayor gravedad (?) Mayor mortalidad (?)	Tratamiento con GH - Base: disminución de la excreción de nitrógeno → atenuación catabolismo proteico - Resultados: Beneficioso en niños con quemaduras severas (???) ↑ mortalidad en adultos (???)
Estrés prolongado - Secreción errática de GH - ↓ fracción pulsátil GH - ↓ GH media - ↓ IGF-1 - ↓ IGFBP-3 - ↓ subunidad ácido-lábil - Respuesta mantenida a secretagogos de la GH	Fisiológicas - Déficit de péptido endógeno GHRP-like (?) - Mantenimiento de algún efecto del GHRH (?) - Reducción del tono somatostatínérgico Farmacológicas - Dopamina - Glucocorticoides - Somatostatina	Empeoramiento de la cicatrización Atrofia de la mucosa intestinal Debilidad del paciente → Mayor necesidad de UCI		

↑: aumento; ↓: disminución; GH: hormona de crecimiento; IGF-1: factor de crecimiento similar a la insulina tipo 1; IGFBP-3: proteína de transporte de la IGF-1 tipo 3; GHRP: péptido endógeno GH-releasing; GHRH: hormona liberadora de GH.

acción de la GH, que se ha relacionado con un descenso en la expresión del receptor⁵³. Los valores bajos de IGF-1 se asocian a concentraciones descendidas de la proteína de transporte de la IGF-1 tipo 3 (IGFBP-3) y de la subunidad ácido-lábil^{52,54}. Asimismo, en las situaciones agudas se produce un aumento de la actividad proteasa IGFBP-3 en plasma, con un aumento de la disociación de la IGF-1 del complejo ternario que forma con IGFBP-3 y la subunidad ácido-lábil y una disminución de su vida media^{52,54}. En consecuencia, los efectos somatotrópicos indirectos de la GH resultan atenuados, pero el aumento de su secreción ejerce un efecto directo lipolítico e insulinoantagonista, así como cambios asociados a la provisión de sustratos esenciales y a la posposición del anabolismo⁴. En los cambios descritos probablemente influyan las citocinas inflamatorias y la malnutrición probablemente asociada^{53,55,56}.

En situaciones críticas *prolongadas*, se produce un cambio en la secreción de GH que parece realizarse de forma errática, con un número elevado de pulsos de amplitud reducida y una disminución de la fracción pulsátil mientras que la no pulsátil se mantiene elevada⁵⁷. El resultado final es un descenso de la concentración integrada de GH⁵⁷. Además, la reducción de la secreción de los pulsos de GH se correlaciona con valores bajos de IGF-1, IGFBP-3 y subunidad ácido-lábil^{57,58}. Dado que tanto la IGF-1 como la subunidad ácido-lábil son marcadores de la pérdida de proteínas^{7,54}, se ha sugerido la participación de este eje en la patogenia del síndrome consuntivo. En esta fase, la administración de secretagogos de GH produce un aumento de ésta y de IGF-1, IGFBP-3 y subunidad ácido-lábil^{57,58}, lo que indica que no se trata de una situación de resistencia a la GH como ocurre en la fase aguda. Las modificaciones del eje somatotropo en esta fase se atribuyen al déficit del péptido endógeno GH-releasing (GHRP)-like ligand, que junto con la reducción del tono somatostatinérgico y del mantenimiento de algún efecto del GHRH, explicaría la reducción en la secreción espontánea de GH y su respuesta pronunciada a secretagogos^{57,59}. Se han descrito diferencias entre los dos sexos y se ha observado una menor acción del GHRH endógeno con una menor pulsatilidad y regularidad en la se-

creción de GH y valores más bajos de IGF-1 y de subunidad ácido-lábil en los varones, lo que se ha atribuido en parte al hipoandrogenismo concomitante⁶⁰. La infusión de dopamina también se ha relacionado con una atenuación de los pulsos de GH y su administración prolongada, con valores disminuidos de IGF-1⁶¹. Por su parte, los glucocorticoides y la somatostatina exógenos y endógenos también pueden suprimir la GH⁶²⁻⁶⁴.

En situaciones catabólicas, la supresión prolongada de GH puede contribuir a la debilidad del paciente, a empeorar la cicatrización y a retrasar la recuperación de la mucosa intestinal atrofica⁶³⁻⁶⁷, factores determinantes de la necesidad de cuidados mayores⁶⁶⁻⁶⁹.

Se ha asociado un descenso en los valores de GH con un estrés más grave y una mayor mortalidad⁷⁰, mientras que las concentraciones de IGF-1 se correlacionan con índices nutricionales como el balance nitrogenado, y el IGF-1 y la subunidad ácido-lábil con la pérdida de proteínas^{54,71}.

En consecuencia, se ha valorado la utilidad del tratamiento con GH en pacientes críticos y se ha observado en los estudios realizados una disminución en la generación de urea y en la excreción de nitrógeno, potasio y fósforo⁷², lo que indica que se atenúa el catabolismo proteico^{51,73}. Sin embargo, si bien los resultados en niños con quemaduras graves son alentadores, recientemente en dos ensayos clínicos de tratamiento con GH en adultos críticos se ha puesto de manifiesto una doble mortalidad y mayor morbilidad (mayor estancia hospitalaria y en la UCI y mayor duración de la ventilación mecánica) en el grupo tratado con GH⁷⁴. Otra posibilidad sería la administración de GHRP-2 (GH releasing peptide-2) solo o junto con GHRH⁵⁷. En cambio, el tratamiento con IGF-1 no parece aportar ventajas debido a su efecto hipoglucemiante y a la retroalimentación negativa sobre la GH que después repercute en una disminución de los valores de proteínas transportadoras de IGF-1⁷⁵.

EJE HIPOTÁLAMO-HIPÓFISO-TIROIDEO (tabla 3)

En pacientes sin antecedentes de enfermedad tiroidea, los valores hormonales acostumbran a estar alterados durante

TABLA 3. Respuesta del eje hipotálamo-hipófiso-tiroideo al estrés: causas, efectos y utilidad del

Cambios hormonales	Causas	Efectos	Utilidad como marcador	Indicación de tratamiento sustitutivo (?)
Estrés agudo - ↓ T ₃ total - ↓ T ₃ libre - ↓ N ↑ T ₄ total - ↓ N ↑ T ₄ libre - N ↓ TSH - ↑ T ₃ reversa	↓ conversión T ₄ → T ₃ ↓ n.º ocupación receptores nucleares de T ₃ (animales) ↑ recambio T ₃ ↓ recambio T _{3r} ↓ unión a proteínas transportadoras Alteración de la retroalimentación negativa/ ↓ sensibilidad TRH	Disminución del gasto de energía	↓ T ₃ , ↓ T ₄ , ↓ TSH se relacionan con: - Gravedad - Duración - Supervivencia siendo la T ₃ el mejor marcador	No tratamiento con T ₄ No beneficioso No aumenta T ₃ Tratamiento con T3 (???) Resultados variables (no beneficioso frente a mejoría) Problemas: ↑ balance nitrogenado negativo, disminución de la TSH
Estrés prolongado - ↓ TSH - ↓ T ₃ - N ↓ T ₄	Origen neuroendocrino			
Fase de recuperación - N ↑ T ₄ total - N ↑ T ₄ libre - N T ₃ - N ↑ TSH				

↑: aumento; ↓: disminución; N: normal; T₃: triyodotironina; T₄: tiroxina; TSH: hormona estimuladora del tiroides; TRH: hormona liberadora de tirotrópina.

TABLA 4. Respuesta del eje hipotálamo-hipófiso-gonadal al estrés: causas, efectos y utilidad del

Cambios hormonales	Causas	Efectos	Utilidad como marcador	Indicación de tratamiento sustitutivo (?)
<p>Estrés agudo</p> <ul style="list-style-type: none"> • Varones <ul style="list-style-type: none"> ↓ testosterona N ↑ LH ↓ N FSH N inhibina • Mujeres <ul style="list-style-type: none"> ↓ estradiol ↓ gonadotropinas 	<p>Respuesta N de gonadotropinas a GnRH (alteración hipotalámica)</p> <ul style="list-style-type: none"> - Citocinas (?) - Opioides y dopamina endógenos y exógenos - Hiperkortisolismo (?) 	<p>Reducción del consumo de energía y sustratos</p> <p>Evitar la reproducción en sujetos enfermos</p>	<p>El hipogonadismo se correlaciona con:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Gravedad de la enfermedad/ - Supervivencia 	<p>Estudios preliminares de tratamiento con andrógenos</p> <p>→ ausencia de beneficios clínicos</p>
<p>Estrés prolongado</p> <ul style="list-style-type: none"> • Varones <ul style="list-style-type: none"> ↓ gonadotropinas ↓ fracción pulsátil, sobre todo LH ↓ testosterona • Mujeres <ul style="list-style-type: none"> ↓ gonadotropinas ↓ fracción pulsátil ↓ estradiol 	<p>Inhibición esteroidogénesis</p> <ul style="list-style-type: none"> - Citocinas 			

↑: aumento; ↓: disminución; N: normal; LH: hormona luteoestimulante; FSH: hormona foliculoestimulante; GnRH: hormona liberadora de gonadotropina.

los procesos críticos, lo que se ha denominado “síndrome del eutiroides enfermo”⁷⁶, y se normalizan con la resolución de la afección causante⁷⁷. La magnitud de la alteración en las concentraciones de tiroxina (T₄) y T₃ no parece relacionarse con la enfermedad de base sino con su gravedad⁷⁸, mientras que los valores de T₃ reversa (T₃r) sí pueden variar según el proceso causante. La disminución en la concentración de hormonas tiroideas se ha interpretado como un intento de disminuir el gasto de energía⁷⁹, aunque otros autores sugieren la posibilidad de una respuesta maladaptativa perjudicial⁸⁰.

Durante la fase inicial de las situaciones estresantes se producen cambios en el metabolismo periférico de las hormonas tiroideas y los valores circulantes de T₃ total y libre descienden rápidamente al igual que su producción⁸¹. Sin embargo, la concentración plasmática de T₄ total y libre es normal y también su producción⁸²⁻⁸⁵, lo que refleja una disminución de la conversión de T₄ en T₃ o un aumento del recambio de T₃^{86,87}. Además, en modelos animales se ha observado un descenso del número y ocupación de los receptores nucleares de T₃^{88,89}. Sin embargo, es destacable que en un estudio reciente en el que se midió la T₃ libre por diálisis en equilibrio directo/RIA, se observó que únicamente tienen valores descendidos de T₃ libre el 29% de los sujetos con síndrome del eutiroides enfermo cuya enfermedad de base era diversa, lo que explicaría que habitualmente estos pacientes estuvieran clínicamente eutiroides. La razón de las discrepancias en las concentraciones circulantes de T₃ sería metodológica⁹⁰. Las concentraciones de T₃r aumentan por la disminución de su degradación y de la captación tisular, sin observarse un aumento en su producción^{87,91}, y ayudan a distinguir el cuadro de T₃ baja de situaciones de hipotiroidismo secundario, ya que en este último caso los valores de T₃r estarían disminuidos². Las excepciones serían los pacientes con sida avanzado⁹², enfermedades renales o traumatismo cerebral^{93,94} que también pueden presentar T₃r baja. La ausencia de elevación de los valores de hormona estimuladora del tiroides (TSH) en situaciones de T₃ baja refleja una alteración de la retroalimentación en el eje hipotálamo-hipofisario^{95,96} que en modelos experimentales se ha relacionado con una reducción de la expresión del gen TRH, así como un aumento de la ocupación del receptor nuclear de T₃ en las células tiroideas.

tálamo-hipofisario^{95,96} que en modelos experimentales se ha relacionado con una reducción de la expresión del gen TRH, así como un aumento de la ocupación del receptor nuclear de T₃ en las células tiroideas.

El síndrome de T₃ baja es el más frecuente (70%)², pero también se han observado situaciones de T₃ y T₄ totales bajas que se producen en pacientes con patología más grave⁹⁷. Estos pacientes presentan en la mayoría de estudios una concentración de hormona libre normal, aunque los resultados de T₄ libre dependen del método utilizado que, a su vez, puede verse influido por múltiples variables⁸⁵. Entre ellas está la disminución de la unión de las hormonas tiroideas a proteínas por ácidos grasos libres, fármacos, alteraciones de las proteínas transportadoras o aumento de su degradación^{97,98}. En contra de esta hipótesis está el hecho de que la administración de T₄ a estos pacientes normaliza los valores de T₄⁹⁹. Al igual que en los pacientes con síndrome de T₃ baja, los pacientes con T₄ y T₃ baja tienen una menor sensibilidad al gen TRH¹⁰⁰.

En enfermedades psiquiátricas agudas y en algunos pacientes en situación crítica¹⁰¹⁻¹⁰³ también se ha observado la presencia de valores de T₄ total elevados con T₄ libre normal o alta, T₃ total normal, T₃ libre en el límite bajo de la normalidad o disminuida y TSH normal o elevada, patrón frecuentemente transitorio que se resuelve en algunas semanas^{97,103}. En estas situaciones y ante la sospecha de enfermedad tiroidea, el test de TRH sería el más discriminativo, ya que la ausencia de respuesta sería un marcador de tirotoxicosis¹⁰¹. Los mecanismos propuestos para explicar este patrón son la descarga excesiva del sistema nervioso central con aumento de la secreción de TSH que conlleva el aumento de la secreción de T₄¹⁰², la inhibición del paso de T₄ a T₃ (agentes colecistográficos, amiodarona, propranolol) que aumenta la T₄ libre¹⁰⁴ y el aumento de proteínas transportadoras (TBG) en porfirias y enfermedades hepáticas^{105,106}, situación que cursa con fracción hormonal libre normal^{101,104}. Otro mecanismo para la elevación de la T₄ libre en pacientes en situaciones críticas es el tratamiento con heparina: la heparina produce una interferencia *in vitro* que favorece la

TABLA 5. Cambios del metabolismo hidrocarbonado en los procesos críticos: causas, efectos y utilidad

Cambios metabólicos	Causas	Efectos	Utilidad como marcador	Indicación de tratamiento sustitutivo (?)
<p>Estrés agudo</p> <ul style="list-style-type: none"> • ↑ glucemia: <ul style="list-style-type: none"> - ↑ producción endógena de glucosa - ↑ flujo corporal de glucosa - ↓ captación de glucosa mediada por insulina • ↑ ácidos grasos libres <ul style="list-style-type: none"> ↑ lipólisis ↓ oxidación <p>Estrés prolongado</p> <ul style="list-style-type: none"> ↑ mantenido de glucemia 	<ul style="list-style-type: none"> • Retraso en la secreción + ↓ absoluta/relativa (?) de insulina <ul style="list-style-type: none"> - Catecolaminas • ↑ resistencia a la insulina <ul style="list-style-type: none"> - Catecolaminas - Glucagón - Cortisol - GH • ↑ aclaramiento de insulina <p>Menor alteración de la secreción insulínica Resistencia a la insulina Nutrición parenteral</p>	<p>↑ disponibilidad para los tejidos</p>	<p>Hiper glucemia (> 8 mmol/l): Signo de mal pronóstico en pacientes con accidentes cerebrovasculares</p>	<p>Necesidad de estudios aleatorizados del tratamiento de la hiper glucemia</p>

↑: aumento; ↓: disminución; N: normal.

generación de ácidos grasos libres que, al desplazar la hormona tiroidea de las proteínas de unión, producen un aumento de la hormona libre. Ello explicaría que estos pacientes estén clínicamente eutiroides¹⁰⁷.

Los pacientes con infección por el HIV presentan un patrón peculiar: el síndrome de T₃ baja es menos marcado y puede producirse una disminución paradójica de T₃r¹⁰⁸. Algunos de los cambios son indicativos del estado de la enfermedad; así, se ha descrito un aumento de la proteína transportadora (TBG) y de la T₄ total en pacientes con estadio IV¹⁰⁹ y la disminución en las concentraciones de T₃ y T₃r se ha asociado a malnutrición proteica¹¹⁰.

En la patogenia del síndrome del eutiroides enfermo se han implicado: a) la disminución de la conversión de T₄ en T₃ en tejidos extratiroides; b) la disminución de la captación de T₄ por los tejidos, que no se ha relacionado con los valores de T₄ libre; c) la alteración de la unión a proteínas transportadoras, y d) una alteración hipotálamo-hipofisaria en la secreción de TSH^{77,85,97,111}. Se han propuesto varios mecanismos responsables de ello, como son: a) déficit de cofactores como NADPH o glutatión, que reduciría la actividad de la 5' desyodasa periférica; b) citocinas (IL-1, IL-6, TNF-α) que actuarían en varios ámbitos: inhiben la secreción de TRH y aumentan la de somatostatina^{4,96,112,113}. El TNF-α disminuye la respuesta de la TSH al TRH¹¹⁴, la unión de las hormonas periféricas a las proteínas transportadoras y la conversión de T₄ a T₃^{87,115} y las IL-1 y 6 inhiben la secreción de TSH por mecanismos paracrin⁸, aunque sus antagonistas no revierten el efecto^{116,117}; c) análogos endógenos de las hormonas tiroideas, que inhiben la secreción de TSH y compiten periféricamente por la unión a las proteínas transportadoras^{118,119}, y d) la elevación de los ácidos grasos libres y de la bilirrubina, que actúan desplazando las hormonas de las proteínas transportadoras sobre todo cuando estas últimas están disminuidas¹²⁰. Sin embargo, la posible participación neuroendocrina en la patogenia del síndrome de T₃ baja es desconocida. Se ha postulado la posibilidad de un aumento intrapituitario de la conversión de T₄ en T₃, lo que explicaría el no aumento de la TSH en presencia de valores disminuidos de hormona periférica, o la presencia de otros metabolitos de la T₄ que interferirían en la respuesta hipofisaria⁸⁵. También se han involucrado como causas probables la dopamina endógena y exógena y

el hipercortisolismo^{3,57,121,122}, aunque no todos los estudios son concordantes¹²³. La infusión de dopamina actuaría directamente inhibiendo la secreción de TSH y la desyodación periférica dependiendo de la gravedad del cuadro y de la duración del tratamiento. Van den Berghe y De Zegher refieren que el síndrome de T₃ baja en pacientes tratados con dopamina debe orientarse como un hipotiroidismo yatrogénico más que como una respuesta adaptativa³. Los corticoides, a su vez, pueden también actuar centralmente (inhibiendo la respuesta hipofisaria del TSH al TRH), o periféricamente (inhibiendo la conversión de T₄ en T₃)³, pero no parece que la activación del eje hipotálamo-hipófiso-adrenal sea la causa de este síndrome¹²⁴. Otros fármacos como la somatostatina y la dobutamina también disminuyen la TSH, y pueden contribuir a las alteraciones observadas en estos pacientes^{3,125}. También se ha relacionado este síndrome con la presencia de malnutrición, siendo el valor de albúmina sérica un marcador de su existencia (se asocia a concentraciones de albúmina inferiores a 3,5 g/dl)¹²⁶.

En la fase crónica se produce una disminución de la secreción de TSH, con valores en el rango normal-bajo, abolición de la elevación nocturna y disminución de su fracción secretoria pulsátil, que se acompaña de concentraciones disminuidas de T₃^{58,127}. Ello sugiere que los valores reducidos de T₃ en las situaciones estresantes crónicas tienen un origen neuroendocrino. El hecho de que la expresión hipotalámica del gen del TRH esté reducida¹²⁸ y el que el eje pueda ser reactivado con la infusión de TRH⁹⁷ apoyan la hipótesis anterior. La administración de este péptido conlleva un aumento de la secreción de TSH, T₄ y T₃ y parece que, además, es necesaria la combinación con GH para aumentar la fracción pulsátil de la secreción de TSH y evitar el aumento de los valores circulantes de T₃⁵⁸. En situaciones con TSH baja los valores de T₄ libre también pueden estar disminuidos⁹⁷.

En la fase de recuperación los valores de T₄ total y libre vuelven a la normalidad seguidos por los de T₃ y T₃r^{78,99,129,130}. Ello puede acompañarse de una elevación transitoria de la TSH^{95,99,130} que se considera marcador de recuperación⁹⁵. Cuando los valores de T₃ se han recuperado, las concentraciones de T₄ libre y total pueden incluso estar elevadas¹³⁰.

La magnitud de la caída de T₃ refleja la gravedad de la enfermedad¹³¹⁻¹³⁴. Así, valores por debajo de 20 ng/dl se asocian a falta de supervivencia²². Al igual que las concentraciones de

Cambios hormonales	Causas	Efectos	Utilidad como marcador	Indicación de tratamiento sustitutivo (?)
Sistema renina-angiotensina-aldosterona ↑ renina ↑ angiotensina ↑ aldosterona	{ Hipotensión arterial Disminución de volumen { ↑ ACTH Dopamina (?)	Mantenimiento hemodinámico	Indicador de gravedad Observaciones contradictorias en cuanto a su relación con la gravedad y la supervivencia	(?)
20% hipoaldosteronismo hiperreninémico en estrés prolongado	{ Alteración de la esteroidogénesis de la zona glomerulosa suprarrenal TNF (?) PNA (?) Mecanismos neurales (?)			
Péptido natriurético atrial • IAM – ↑ PNA inicial y ↓ posterior • Sepsis y politraumáticos – ↑ PNA mantenido durante 8 días • Respiración asistida con PEEP ≥ 10 cmH ₂ O – ↓ PNA	(?)	Contrarresta los efectos de la vasoconstricción y retención de líquidos (?) Inhibición de la secreción de ACTH (?)	(?)	(?)
Vasopresina ↑ ADH	Hipovolemia ↑ Osmolalidad	Restauración de la volemia Hiponatremia	(?)	(?)
Catecolaminas Estrés agudo En paro cardiorrespiratorio ↑ adrenalina (× 300) ↑ noradrenalina (× 32) Estrés prolongado ↑ adrenalina (× 4) ↑ noradrenalina (× 2)	Activación del sistema nervioso simpático por: – Dolor – Hipotensión arterial – Hipovolemia – Acidosis – Hipoxia – Hipercapnia – Hipoglucemia	Mantenimiento hemodinámico – ↑ presión arterial – ↑ frecuencia cardíaca – ↑ contractilidad miocárdica – ↑ gasto cardíaco – ↑ respiración y tono bronquial – ↑ retención renal de sodio Redistribución sanguínea Redistribución de sustratos – Lipólisis – Glucogenólisis – Gluconeogénesis – ↑ glucagón – Efecto antiinsulínico	Ausencia de relación con la supervivencia	No estudiado

↑: aumento; ↓: disminución; N: normal; IAM: infarto agudo de miocardio; PNA: péptido natriurético atrial; ACTH: hormona adrenocorticotropa; TNF: factor de necrosis tumoral.

T₃, las de T₄ total y TSH también se han relacionado con la gravedad y duración de la enfermedad y su evolución. Ambas hormonas periféricas son predictoras de evolución, pero la concentración de T₃ tiene mayor capacidad discriminatória^{22,76,133,135,136}. En cuanto a la T₄, se ha descrito una probabilidad de muerte del 50% cuando la T₄ es inferior a 4 µg/dl y del 80% si este valor desciende por debajo de 2 µg/dl⁸⁵.

A pesar de que, en general, se considera que estos pacientes están eutiroides, en algunos estudios en sujetos fallecidos por enfermedades no tiroideas se han demostrado una disminución de los valores tisulares de hormonas tiroideas

(en cerebro, hígado, riñón y pulmón) en relación con sujetos control que fallecieron por una muerte súbita¹³⁷. También se ha observado una disminución de los índices de acción hormonal a escala tisular, como por ejemplo una disminución de los valores de la enzima conversiva de la angiotensina¹³⁸. Sin embargo, en general es difícil documentar la existencia de hipotiroidismo en estos pacientes dada la dificultad para valorar parámetros clínicos y de laboratorio^{80,85}.

Dada la necesidad de valores normales de T₃ para la síntesis proteica, la lipólisis, la utilización de sustratos por el músculo y la secreción y respuesta a la GH, se ha sugerido que su defici-

cit contribuye al estado catabólico de los procesos críticos⁴. De ahí que algunos autores sugieran la conveniencia de realizar tratamiento sustitutivo^{85,139,140}. Los pacientes con enfermedades críticas que han recibido tratamiento con T_4 continúan con valores bajos de T_3 atribuibles a la disminución de la conversión periférica y no mejora su mortalidad⁹⁹. El tratamiento con T_3 (con mayor base fisiopatológica) ofrece resultados variables: en algunos estudios no se observa beneficio¹⁴⁰ y en otros se describe una mejoría apreciable^{139,141-143}. En otro estudio, el tratamiento con T_3 durante un período corto en sujetos con insuficiencia cardíaca avanzada no evidenció efectos adversos ni cambios hemodinámicos sustanciales, exceptuando un aumento del gasto cardíaco en algunos pacientes¹⁴⁴. Por otro lado, debe tenerse en cuenta que, en humanos, la restauración de los valores de T_3 aumenta la excreción de nitrógeno y el balance nitrogenado negativo^{79,145}, y que la supresión del eje hipotálamo-hipofisario secundaria al tratamiento puede empeorar su recuperación posterior^{95,130}. El beneficio de la administración de TRH también permanece sin elucidar^{4,58}. En una revisión reciente, De Groot concluye que no hay evidencia de que el tratamiento con T_3/T_4 sea ventajoso y, en espera de datos definitivos, sugiere la posibilidad de tratamiento cuando las concentraciones de T_4 sean inferiores a 4 $\mu\text{g}/\text{dl}$ (y por tanto asociadas a una elevada mortalidad) o en caso de pacientes claramente hipotiroideos, tratados con dopamina o con TSH elevada⁸⁵. Sin embargo, esto no es aceptado por otros autores¹⁴⁶⁻¹⁴⁸. Si se decide tratamiento, se realizaría con T_3 por vía oral o intravenosa cuando la primera no fuera posible, a dosis de 50 $\mu\text{g}/\text{día}$ administrada de forma fraccionada y se iniciaría simultáneamente tratamiento sustitutivo con T_4 . La monitorización del tratamiento se haría determinando valores de T_3 y T_4 cada 48 h, y se ajustaría la dosis según los valores de T_3 , que deberían estar en el límite bajo de la normalidad antes de la administración de una nueva dosis. Si el tratamiento es efectivo, se disminuiría la dosis de T_3 aumentando la de T_4 ⁸⁵.

EJE GONADAL (tabla 4)

En situaciones críticas las mujeres presentan anovulación y amenorrea, y los varones, disminución de la espermatogénesis y de las concentraciones de testosterona⁸, y puede observarse un patrón de hipogonadismo tanto primario como secundario¹⁴⁹.

Los valores de testosterona en varones, y los de estrógenos en mujeres (pre y posmenopáusicas) disminuyen en las primeras 24 h de la enfermedad aguda¹⁵⁰⁻¹⁵⁷ y se mantienen disminuidos hasta semanas después de la recuperación¹⁵³, cambios que no son atribuibles a un descenso de la unión a proteínas transportadoras¹⁵⁷. En los varones, primero se produce una supresión de la función de las células de Leydig, de mecanismo desconocido, con una menor afección de las células de Sertoli: los valores de testosterona son bajos a pesar de una hormona luteoestimulante (LH) elevada, mientras que los valores de hormona foliculoestimulante (FSH) y de inhibina se mantienen normales^{150,151,158}. Otros autores describen concentraciones disminuidas de gonadotropinas, ya en esta fase¹⁵⁷.

La medición de gonadotropinas en mujeres tras la cirugía muestra una disminución en el primer día postintervención, recuperándose los valores de LH en 4-5 días¹⁵⁹. En varones, la cirugía produce una disminución de la testosterona y de la FSH con valores normales de LH¹⁵⁷. En estos pacientes, la administración de hormona liberadora de gonadotropina (GnRH) provoca una respuesta normal de gonadotropinas, lo que indicaría una alteración hipotalámica¹⁵⁷.

Cuando la situación se prolonga, se produce una disminución progresiva de las gonadotropinas en ambos sexos, con un nadir entre el cuarto y el sexto día^{151,157,158,160,161}. Predomi-

na la atenuación de la fracción pulsátil de LH, con disminución de la amplitud de los pulsos y un aumento de su frecuencia¹⁵⁶.

Por lo que se refiere a la patogenia, el hipercortisolismo asociado al estrés puede empeorar la función reproductora¹⁶², y en algunos estudios se han demostrado reducciones de la testosterona en pacientes tratados con corticoides^{163,164}. Sin embargo, según Barbarino et al el efecto del estrés sobre la disminución de las gonadotropinas se debería a la elevación del CRH, más que al propio cortisol, que actuaría a través de los opioides endógenos¹⁶⁵. De forma esperable, los opioides exógenos producirían un efecto similar¹⁶⁶. En contra de ello estarían los estudios de Spratt et al, que no encuentran relación entre el grado de activación adrenal y la supresión de este eje¹⁶¹, y el de Woolf et al, que no observan modificaciones en los parámetros gonadales en los pacientes tratados con dexametasona¹⁵⁷. De forma paralela a lo que sucede con el eje tiroideo, en varones se ha observado que la dopamina produce supresión del eje gonadal, reduciendo la secreción de LH y su respuesta a GnRH^{156,167}. Estudios experimentales han sugerido la participación de las citocinas IL-1 y 2^{168,169} que además de actuar a escala central inhibirían la esteroidogénesis en ovarios y testes^{170,171}.

Algunos autores han interpretado estos cambios en el eje gonadal como dirigidos a la disminución del consumo de energía y sustratos⁴ y otros como una forma de prevención de la reproducción en personas enfermas⁸.

Las alteraciones del eje gonadal también se han relacionado con la supervivencia^{158,161} y se correlacionan con la gravedad de la agresión tras descartar factores conocidos que suprimen el eje gonadal (fallo hepático o renal, lesiones cerebrales, cirugía, alcoholismo, inmunosupresión)¹⁶¹. Sin embargo, no se han demostrado beneficios clínicos del tratamiento con andrógenos durante los procesos críticos prolongados¹⁷².

PROLACTINA

La prolactina es secretada por la hipófisis anterior en respuesta a varios estímulos entre los que se encuentra el estrés agudo tanto físico como psíquico⁴⁹, actuando como mediadores distintos factores como el péptido intestinal vasoactivo, oxitocina, dopamina, opioides, somatostatina y serotonina^{8,173}.

En situaciones prolongadas se produce una reducción de su secreción y de su fracción pulsátil^{58,127} que se ha atribuido al aumento de los glucocorticoides¹⁷⁴. Se ha propuesto que puede tener un papel en la activación de la cascada inflamatoria⁴, en la disfunción inmune o en el aumento de la susceptibilidad a las infecciones que se observa en estas situaciones^{175,176}.

METABOLISMO FOSFOCÁLCICO

La hipocalcemia es un hallazgo común en pacientes críticos, siendo su causa desconocida. Se han especulado varios mecanismos como la resistencia a la acción de la parathormona (PTH) en hueso y riñón, la acumulación de calcio en el espacio intra o extracelular, el aumento de la calcitonina, la hiperfosfatemia, el déficit de producción de vitamina D₃ y la hiper/hipomagnesemia.

Parathormona

Los pacientes en situaciones críticas (sepsis, cirugía mayor) presentan, en un porcentaje elevado de casos, un aumento de PTH secundario a déficit de vitamina D, hipocalcemia y aumento de las catecolaminas, lo que conlleva una hiperreabsorción ósea^{177,178}. La acción de la PTH en estas situaciones está alterada o es insuficiente para restaurar los

valores de calcio, y pueden contribuir a ello las citocinas (TNF- α , IL-1, IL-6)^{179,180}. Otras acciones de la PTH en las situaciones de estrés serían una inhibición de la producción de inmunoglobulinas¹⁸¹ y un empeoramiento de la función de las células T¹⁸². Tanto la hipocalcemia como el aumento de PTH se relacionan con la gravedad de la enfermedad y el aumento de PTH se asocia también a un peor pronóstico¹⁷⁸.

Hay un subgrupo de pacientes en los que se observa una PTH suprimida y ello se ha relacionado con una hiperabsorción ósea secundaria a la inmovilización¹⁷⁷.

Vitamina D

De forma frecuente los pacientes ingresados en unidades de cuidados intensivos presentan un déficit de vitamina D de origen multifactorial: déficit previo al ingreso, insuficiente satisfacción de sus necesidades durante la estancia, descenso de la absorción enteral, escasa exposición solar, disminución de la conversión hepática a 25 hidroxivitamina D, disfunción renal con disminución de la conversión a 1,25 dihidroxivitamina D y aumento del catabolismo de dicha vitamina¹⁷⁷.

LEPTINA

No hay muchos estudios que relacionen la leptina y las enfermedades críticas. Sus valores aumentan en respuesta a diferentes citocinas como IL-1 y TNF- α ¹⁸³⁻¹⁸⁶ y está relacionada con el catabolismo proteico de las infecciones¹⁸⁷ y con la actividad del eje GH/IGF-1¹⁸⁸.

También se ha evaluado su papel como indicador pronóstico. Así, Bornstein observó que, en pacientes con sepsis aguda, los que sobrevivían tenían unos valores de leptina de tres a cuatro veces superiores a los que no lo hacían¹⁸⁹.

ERITROPOYETINA

La eritropoyetina es una hormona secretada por el riñón en situaciones de anemia e hipoxemia que favorece la producción de hematíes. Una hemorragia aguda en individuos previamente sanos conlleva un aumento de las concentraciones de eritropoyetina detectable en minutos y que persiste hasta 33 h después de la hemorragia¹⁹⁰. La hipoxemia también produce un aumento de la eritropoyetina en 2-8 h, dependiendo el pico de ésta del grado de hipoxemia. Se ha observado que la respuesta de la eritropoyetina es proporcionalmente superior en los individuos con anemia ferropénica, enfermedades hematopoyéticas primarias y niños con anemia crónica sin procesos agudos concomitantes que en pacientes con anemia por otras causas¹⁹¹.

La anemia es frecuente en los pacientes críticos en relación con extracciones sanguíneas frecuentes, sangrado gastrointestinal, uremia, sepsis o menor supervivencia de los hematíes^{191,192}. En estos pacientes la respuesta de la eritropoyetina está disminuida, y ello posiblemente contribuye a la anemia, siendo el fenómeno todavía más pronunciado si coexiste sepsis o insuficiencia renal aguda¹⁹³. Exceptuando las enfermedades renales, los mecanismos patogénicos permanecen poco claros, y se ha sugerido que las citocinas (IL-1 α , TNF- α , IL- β) podrían tener un papel en la infrarrespuesta de la eritropoyetina¹⁹⁴⁻¹⁹⁶.

METABOLISMO HIDROCARBONADO (tabla 5)

Insulina

El metabolismo de los hidratos de carbono sufre cambios considerables durante el estrés debido a cambios en las con-

centraciones de catecolaminas, GH, glucagón y cortisol¹⁹⁷⁻¹⁹⁹. Probablemente las catecolaminas constituyen la principal causa de hiperglucemia temprana²⁰⁰. El efecto de estas hormonas sobre la glucemia es sinérgico dado que la infusión por separado de estas sustancias en sujetos sanos se acompaña de una elevación de la glucemia leve y transitoria que, asumiendo un modelo aditivo, no explicaría el efecto global²⁰¹. Las elevaciones prolongadas de estas hormonas contrarreguladoras causan hiperglucemia con aumento de la producción endógena de glucosa y del flujo corporal total de glucosa, con una producción hepática acelerada que se mantiene mientras persiste la alteración hormonal^{197,202}. Además, la respuesta del cuerpo al estrés conlleva una redistribución selectiva de los nutrientes a los tejidos en reparación, lo que se acompaña de una disminución de la captación de glucosa mediada por insulina por el resto del organismo. La alimentación parenteral también contribuye a la hiperglucemia²⁰³. El resultado final es que, en las situaciones críticas, se produce un aumento de la glucemia a cifras que pueden superar los 17 mmol/l¹⁹⁹⁻²⁰⁴.

En estudios realizados en sujetos sanos mediante la infusión conjunta de adrenalina, hidrocortisona, glucagón y GH, la respuesta de insulina a la infusión de glucosa se retrasa de forma similar a lo que sucede en sujetos en situaciones críticas^{199,205}, y ello probablemente se debe a la supresión de la secreción endógena de insulina por parte de la adrenalina^{199,206-208}. Esta supresión de insulina en las primeras horas se asocia a un aumento de ácidos grasos libres y glucemia, aumentando la secreción de insulina tras varias horas de hiperglucemia significativa²⁰⁹. En sujetos sanos se ha podido determinar que este aumento de la secreción se debe a la propia hiperglucemia y no a las hormonas de estrés¹⁹⁹. Otros datos como el aumento de los valores de lactato y piruvato indican glucólisis no suprimida y son también indicativos del déficit relativo de insulina¹⁹⁹.

La respuesta a la insulina también está alterada, produciéndose una menor utilización de la glucosa²⁰² con una supresión no completa de la producción endógena de glucosa y una disminución de la oxidación de ácidos grasos, que se ha atribuido al ambiente hormonal¹⁹⁸. La insulinoresistencia se sitúa en tejidos periféricos, probablemente en el músculo esquelético, y parece deberse a un defecto postreceptor²⁰². En individuos con quemaduras graves, la insulinoresistencia y la hiperglucemia persisten durante 1-2 semanas⁹. El deterioro progresivo de la sensibilidad a la insulina que se produce en estos sujetos también explicaría las grandes dosis de insulina que se requieren para corregirla¹⁹⁹. A ello se añade un aumento del aclaramiento de insulina que dobla el observado en situación estable²⁰².

En ancianos, se ha observado una mayor intolerancia a la glucosa con menor utilización de la misma y de la secreción de insulina, siendo ambas más importantes en pacientes con enfermedades crónicas o limitaciones funcionales previas²¹⁰.

Existe poca información referente al efecto de la hiperglucemia sobre el pronóstico en estos pacientes, pero, por ejemplo, en pacientes con accidentes vasculares cerebrales, la hiperglucemia es un predictor independiente de mortalidad y morbilidad²¹¹.

La inhibición de la secreción de insulina también contribuye al catabolismo proteico y a la pérdida de nitrógeno¹. Con esta base, se ha sugerido la posibilidad de tratamiento insulínico para minimizar el catabolismo proteico, pero en pacientes tratados con nutrición parenteral no se han observado beneficios²¹².

Glucagón

El glucagón se secreta en las células alfa de los islotes

pancreáticos en respuesta a la ingesta proteica, ejercicio, descenso de la glucemia y aumento del tono betaadrenérgico, y su liberación es inhibida por el aumento de glucemia, ácidos grasos libres, insulina y somatostatina. Esta hormona actúa estimulando la glucogenólisis, la gluconeogénesis, la cetogénesis e inhibiendo la lipogénesis.

En las situaciones de estrés, sus valores están elevados a pesar de la hiperglucemia²¹³⁻²¹⁵ y ello parece estar mediado por las catecolaminas²¹⁶ aunque la GH, la ADH y las betaendorfinas también pueden elevar sus concentraciones. Además de contribuir a la hiperglucemia de las situaciones de estrés, el glucagón podría ser el responsable del elevado cociente metabólico de las enfermedades críticas^{200,215}.

HORMONAS RESPONSABLES DEL MANTENIMIENTO DE LA VOLEMIA (tabla 6)

Catecolaminas

Estas sustancias son mediadores importantes de los cambios adaptativos al estrés y tienen muchas funciones homeostáticas. Se secretan en respuesta a múltiples estímulos como dolor, hipotensión arterial, hipovolemia, acidosis, hipoxia, hipercapnia e hipoglucemia. Estos estímulos activan el sistema nervioso simpático, que en la médula suprarrenal aumenta la secreción de adrenalina y, en menor proporción, la de noradrenalina. Estas hormonas mantienen la presión arterial, la frecuencia cardíaca, la contractilidad miocárdica, el gasto cardíaco, la respiración y el tono bronquial. También dirigen el flujo sanguíneo muscular, y posteriormente el de la piel, las vísceras y el riñón, y estimulan la retención de sodio, actuando sobre el sistema renina-angiotensina-aldosterona y directamente en el túbulo renal.

La adrenalina aumenta las concentraciones de glucosa directamente por inhibición de la insulina y disminución de la sensibilidad a la misma e, indirectamente, por aumento del glucagón. Es, además, la mayor hormona catabólica: induce lipólisis, glucogenólisis y gluconeogénesis²¹⁶, lo que contribuye a la pérdida de nitrógeno y la disminución de los aminoácidos plasmáticos^{197,217}. Además, se produce un sinergismo entre las catecolaminas y el cortisol: la administración de esteroides aumenta la secreción de catecolaminas en animales, y la presencia de éstas parece sensibilizar los tejidos a la acción del cortisol, además del efecto estimulador de la adrenalina sobre la liberación de ACTH⁹.

La respuesta al estrés es marcada, rápida y transitoria. En las situaciones agudas (paro cardiorrespiratorio) la concentración de adrenalina aumenta 300 veces por encima de su valor basal y la de noradrenalina 32, mientras que en situaciones crónicas (pacientes ingresados en unidades de cuidados intensivos) el incremento es de cuatro y dos veces, respectivamente, aunque las diferencias interindividuales son marcadas²¹⁸. Los valores plasmáticos de adrenalina al ingreso en la unidad de cuidados intensivos se han correlacionado con el volumen de sangre transfundida²¹⁹, pero no son útiles como indicadores pronósticos²¹⁸.

Sistema renina-angiotensina-aldosterona

La secreción de renina por el aparato yuxtaglomerular renal estimula la formación de angiotensina I que es transformada en angiotensina II por la enzima conversiva de la angiotensina. La angiotensina II posee un efecto vasoconstrictor además de estimular la secreción de aldosterona por la zona glomerulosa del córtex suprarrenal. Esta última actúa sobre el túbulo renal, produciendo una retención de sodio y agua, manteniendo también el balance de

potasio.

Entre los factores estimuladores de la aldosterona se incluyen el sistema renina-angiotensina, el potasio plasmático, la ACTH y niveles bajos de sodio plasmático, y entre los inhibidores, el PNA y valores elevados de sodio plasmático. Además, parece haber un control neural mediado por dopamina.

En los procesos críticos, la hipotensión arterial y la disminución de volumen estimulan la secreción de renina activando la cascada, y además aumenta la ACTH que estimulará directamente la secreción de aldosterona, independientemente de la volemia². El patrón de secreción de la aldosterona se relaciona en el tiempo con los cambios del balance de Na/K y la gravedad del proceso²²⁰. En situaciones prolongadas, un 20% de los pacientes presenta una disociación entre la renina y la aldosterona, con un aumento de las concentraciones de la primera y una disminución de la aldosterona (hipoaldosteronismo hiperreninémico)^{33,221-223}. Este proceso se caracteriza por normopotemia, hipercortisolemia apropiada, aclaramiento normal de aldosterona, producción normal de angiotensina II y disminución de los valores de 18 hidrocorticosterona²²². La poca respuesta a la infusión de ACTH o angiotensina II indica que su origen está en la zona glomerulosa^{2,33,222,224}. El mantenimiento de respuesta de la aldosterona a la administración de metoclopramida sugiere que este proceso es reversible²²⁴ y también que la supresión de la zona glomerulosa puede estar causada por mecanismos neurales²²⁴. También se ha sugerido la participación del PNA^{225,226} y el TNF²²⁷. Ante la sospecha de hipoaldosteronismo hiperreninémico deberá primero descartarse un déficit de glucocorticoides.

Se han descrito observaciones dispares por parte de los mismos autores respecto a la relación de la aldosterona con la gravedad y la mortalidad de los pacientes críticos^{33,221,222,224}.

Péptido natriurético atrial

El PNA se produce en la aurícula en respuesta a la estimulación de receptores localizados en la pared atrial por el volumen y la frecuencia cardíaca. Actúa favoreciendo la natriuresis y la diuresis, el paso de líquido al espacio intersticial, la disminución del gasto cardíaco por disminución del retorno venoso, e inhibiendo la secreción de ADH, renina y aldosterona.

En cuanto a su comportamiento durante las situaciones de estrés no se ha descrito un patrón homogéneo. En pacientes con infarto de miocardio se produce un aumento temprano con una disminución posterior²²⁸ de sus valores y se ha sugerido la posibilidad de que actuara contrarrestando los efectos de la vasoconstricción y de la retención de líquidos producidas por otras hormonas. También se han encontrado valores disminuidos en sujetos tratados con ventilación asistida y PEEP ≥ 10 cmH₂O, lo que podría explicar la disminución de la natriuresis²²⁹.

En pacientes con sepsis y politraumatizados se han observado concentraciones elevadas de PNA durante un período de 8 días tras la admisión en la unidad de cuidados intensivos. Dado que, en este estudio, los niveles de PNA se correlacionan con los de ACTH, se ha sugerido la posibilidad de que el PNA intervenga en la inhibición de la secreción de ACTH¹².

Vasopresina

La ADH producida por los núcleos supraóptico y paraventricular del hipotálamo se almacena en la hipófisis posterior desde donde se secreta y ejerce su efecto vasocons-

trictor y reductor del aclaramiento de agua libre. Sus estímulos son la hiperosmolaridad y la hipovolemia, siendo la contracción de volumen el principal estímulo en las situaciones estresantes²³⁰. También lo son el dolor, las náuseas, la cefalea, la adrenalina y diversos fármacos (nicotina, vincristina, fenotiacinas, clorpropamida, antidepresivos tricíclicos y litio). Su secreción es inhibida por la hiponatremia, la expansión de volumen, el etanol, la noradrenalina y fármacos como haloperidol, clonidina, carbamazepina y fenitoína².

En las situaciones de estrés, la ADH podría ser la responsable de la hiponatremia que presentan algunos de estos pacientes². La hipotonía del plasma se asocia a una orina concentrada, pareciendo, si se tiene en cuenta la osmolaridad, una situación de antiuresis paradójica. Ello se debe a que el efecto estimulador de la disminución de volumen sobre la ADH predomina sobre el efecto inhibitorio de la disminución de la osmolaridad⁹. La pérdida de sangre es el principal estímulo y tras cirugía u otros daños, los valores aumentan y persisten elevados durante 4-5 días⁹.

BIBLIOGRAFÍA

- Bessey PQ, Lowe KA. Early hormonal changes affect the catabolic response to trauma. *Ann Surg* 1993; 218: 476-491.
- Rohli CA, Ober KP. The endocrine response to critical illness. *Med Clin North Am* 1995; 79: 211-224.
- Van den Berghe G, De Zegher F. Anterior pituitary function during critical illness and dopamine treatment. *Crit Care Med* 1996; 24: 1580-1590.
- Vab den Berghe G, De Zegher F, Bouillon R. Acute and prolonged critical illness as different neuroendocrine paradigms. *J Clin Endocrinol Metab* 1998; 83: 1827-1834.
- 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: 262-266.
- Gamrin L, Essén P, Forsberg AM, Hultman E, Werneman J. A descriptive study of skeletal muscle metabolism in critically ill patients: free aminoacids, energy-rich phosphates, protein, nucleic acids, fat, water, and electrolytes. *Crit Care Med* 1996; 24: 575-583.
- Madoff RD, Sharpe SM, Fath JJ, Simmons RL, Cerra FB. Prolonged surgical intensive care. A useful allocation of medical resources. *Arch Surg* 1985; 120: 698-702.
- Reichlin S. Neuroendocrine-immune interactions. *N Engl J Med* 1993; 329: 1246-1253.
- Johnston ID. The endocrine response to trauma. *Adv Clin Chem* 1972; 15: 255-285.
- Munck A, Guyre PM, Holbrook NJ. Physiological functions of glucocorticoids in stress and their relation to pharmacologic actions. *Endocr Rev* 1984; 5: 25-44.
- DeBold CR, Sheldon WR, DeCherney GS, Jackson RV, Alexander AN, Vale W et al. Arginine vasopressin potentiates adrenocorticotropin release induced by ovine corticotropin releasing factor. *J Clin Invest* 1984; 73: 533-538.
- Vermes I, Bieshuizen A, Hampsink RM, Haanen C. Dissociation of plasma adrenocorticotropin and cortisol levels in critically ill patients: possible role of endothelin and atrial natriuretic hormone. *J Clin Endocrinol Metab* 1995; 80: 1238-1242.
- Rivier C, Vale W. Modulation of stress induced ACTH release by corticotropin-releasing factor, catecholamines and vasopressin. *Nature* 1983; 305: 325-327.
- Dallman MF. Stress update: adaptation of the hypothalamic-pituitary-adrenal axis to chronic stress. *Trends Endocrinol Metab* 1993; 4: 62-69.
- Chrousos GP. The hypothalamic-pituitary adrenal axis and immunomediated inflammation. *N Engl J Med* 1995; 332: 1351-1362.
- Sapolsky R, Rivier C, Yamamoto G, Plotsky P, Vale W. Interleukin-1 stimulates the secretion of hypothalamic corticotropin-releasing factor. *Science* 1987; 238: 522-524.
- Soni A, Pepper GM, Piotr M, Wyrwinski PM, Ramírez NE, Simon R et al. Adrenal insufficiency occurring during septic shock: incidence, outcome, and relationship to peripheral cytokine levels. *Am J Med* 1995; 98: 266-271.
- Udelsman R, Norton JA, Jelenich SE, Goldstein DS, Linehan WM, Loriaux DL et al. Responses of the hypothalamic-pituitary-adrenal and renin-angiotensin axis and the sympathetic system during controlled surgical and anesthetic stress. *J Clin Endocrinol Metab* 1987; 64: 986-994.
- Perrot D, Bonneton A, Dechaud H, Motin J, Pugeat M. Hypercortisolism in septic shocks is not suppressible by dexamethasone infusion. *Crit Care Med* 1993; 21: 396-401.
- Reincke M, Allolio B, Wurth G, Winkelmann W. The hypothalamic-pituitary-adrenal axis in critical illness: Response to dexamethasone and corticotropin-releasing hormone. *J Clin Endocrinol Metab* 1993; 77: 151-156.
- Span LF, Hermus AR, Bartelink AK, Hoitsma AJ, Gimbrere JS, Smals AG et al. Adrenocortical function: An indicator of severity of disease and survival in chronic critically ill patients. *Intensive Care Med* 1992; 18: 93-96.
- Jarek MJ, Legare EJ, McDermott MT, Merenich JA, Kollef MH. Endocrine profiles for outcome prediction from the intensive care unit. *Crit Care Med* 1993; 21: 543-550.
- Schultz CH, Rivers EP, Feldkamp CS, Goad EG, Smithline HA, Martin GB et al. A characterization of hypothalamic-pituitary-adrenal axis function during and after human cardiac arrest. *Crit Care Med* 1993; 21: 1339-1347.
- Jurney TH, Cockrell JL Jr, Lindberg JS, Lamiell JM, Wade CE. Spectrum of serum cortisol response to ACTH in ICU patients: Correlation with degree of illness and mortality. *Chest* 1987; 92: 292-295.
- Bouachour G, Tirot P, Gouello JP, Mathieu E, Vincent JF, Alquier PH. Adrenocortical function during septic shock. *Intensive Care Med* 1995; 21: 57-62.
- Briegel J, Schelling G, Haller M, Mraz W, Forst H, Peter K. A comparison of the adrenocortical response during septic shock and after complete recovery. *Intensive Care Med* 1996; 22: 894-899.
- Rothwell PM, Udawadia ZF, Lawler PG. Cortisol response to corticotropin and survival in septic shock. *Lancet* 1991; 337: 582-583.
- Moran JL, Chapman MJ, O'Fathartaigh MS, Peisach AR, Pannall PR, Leppard P. Hypocortisolemia and adrenocortical responsiveness at onset of septic shock. *Intensive Care Med* 1994; 20: 489-495.
- McKee JI, Finlay WE. Cortisol replacement in severely stressed patients. *Lancet* 1983; 1: 438.
- Barquist E, Kirton O. Adrenal insufficiency in the surgical intensive care unit patient. *J Trauma* 1997; 42: 27-31.
- Rivers EP, Blake HC, Dereczyk B, Ressler JA, Talos EL, Patel R et al. Adrenal dysfunction in hemodynamically unstable patients in the emergency department. *Acad Emerg Med* 1999; 6: 626-630.
- Flier JS, Underhill LH. The hypothalamic-pituitary-adrenal axis and immune-mediated inflammation. *N Engl J Med* 1995; 332: 1351-1362.
- Zipser RD, Davenport MW, Martin KL, Tuck ML, Warner NE, Swinney RR et al. Hyperreninemic hypoaldosteronism in the critically ill: a new entity. *J Clin Endocrinol Metab* 1981; 53: 867-873.
- Parker LN, Levin ER, Lifrak ET. Evidence for adrenocortical adaption to severe illness. *J Clin Endocrinol Metab* 1985; 60: 947-952.
- Suzuki T, Susuzi N, Daynes RA, Engleman EG. Dehydroepiandrosterone enhances IL2 production and cytotoxic effector function of human T-cells. *Clin Immunol Immunopathol* 1991; 61: 202-211.
- Van den Berghe G, De Zegher F, Schetz M, Verwaest C, Ferdinande P, Lauwers P. Dehydroepiandrosterone sulphate in critical illness: effect of dopamine. *Clin Endocrinol (Oxf)* 1995; 43: 457-463.
- Druker D, McLaughlin J. Adrenocortical dysfunction in acute medical illness. *Crit Care Med* 1986; 14: 789-791.
- Schneider AJ, Voerman HJ. Abrupt hemodynamic improvement in late septic shock with physiological doses of glucocorticoids. *Intensive Care Med* 1991; 17: 436-437.
- Luce JM, Montgomery AB, Marks JD, Turner J, Metz CA, Murray JF. Ineffectiveness of high dose methylprednisolone in preventing parenchymal lung injury and improving mortality in patients with septic shock. *Am Rev Respir Dis* 1988; 138: 62-68.
- Bernard GR, Luce JM, Sprung CL, Rinaldo JE, Tate RM, Sibbald WJ et al. High-dose corticosteroids in patients with the adult respiratory distress syndrome. *N Engl J Med* 1987; 317: 1565-1570.
- Bone RC, Fisher CJ Jr, Clemmer TP, Slotman GJ, Metz CA, Balk RA. A controlled clinical trial of high-dose methylprednisolone in the treatment of severe sepsis and septic shock. *N Engl J Med* 1987; 317: 653-658.
- Schein RMH, Sprung CL, Marcial E, Napolitano L, Chernow B. Plasma cortisol levels in patients with septic shock. *Crit Care Med* 1990; 18: 259-263.
- Masterson GR, Mostafa SM. Adrenocortical function in critical illness. *Br J Anaesthesia* 1998; 81: 308-310.
- Absalom AR, Scott NB. Adrenocortical function and steroid therapy in critical illness. *Br J Anaesthesia* 1999; 82: 474-475.
- Daynes RA, Meikle AW, Araneo BA. Locally active steroid hormones may facilitate compartmentalization of immunity by regulating the types of lymphokines produced by T-helper cells. *Res Immunol* 1991; 142: 40-45.
- Blauer KL, Poth M, Rogers WM, Bernton EW. Dehydroepiandrosterone antagonizes the suppressive effects of dexamethasone on lymphocyte proliferation. *Endocrinology* 1991; 129: 3174-3179.
- Araneo BA, Shelby J, Li GZ, Ku W, Daynes RA. Administration of DHEA to burned mice preserves normal immunological competence. *Arch Surg* 1993; 128: 318-325.
- Lephart ED, Baxter CR, Parker CR. Effect of burn trauma on adrenal and testicular steroid hormone production. *J Clin Endocrinol Metab* 1986; 64: 842-848.
- Noel GL, Suh HK, Stone SJG, Frantz AE. Human prolactin and

- growth hormone release during surgery and other conditions of stress. *J Clin Endocrinol Metab* 1972; 35: 840-851.
50. Ross R, Miell J, Freeman E, Jones J, Matthews D, Preece M et al. Critically ill patients have high basal growth hormone levels with attenuated oscillatory activity associated with low levels of insulin-like growth factor I. *Clin Endocrinol (Oxf)* 1991; 35: 47-54.
 51. Voerman HJ, Strack van Schijndel RJM, De Boer H, Van der Veen EA, Thijs LG. Growth hormone: secretion and administration in catabolic adult patients, with emphasis on the critically ill patient. *Neth J Med* 1992; 41: 229-244.
 52. Timmins AC, Cotterill AM, Hughes SC, Holly JM, Ross RJ, Blum W et al. Critical illness is associated with low circulating concentrations of insulin-like growth factors-I and -II, alterations in insulin-like growth factor binding proteins, and induction of an insulin-like growth factor binding protein 3 protease. *Crit Care Med* 1996; 24: 1460-1466.
 53. Hermansson M, Wickelgren RB, Hamnerqvist F, Bjarnason R, Wennström I, Wernerman J et al. Measurement of human growth hormone receptor messenger ribonucleic acid by a quantitative polymerase chain reaction-based assay: demonstration of reduced expression after elective surgery. *J Clin Endocrinol Metab* 1997; 82: 421-428.
 54. Baxter RC. Acquired growth hormone insensitivity and insulin-like growth factor bioavailability. *Endocrinol Metab* 1997; 4 (Supl B): 65-69.
 55. Hartman ML, Veldhuis JD, Johnson ML, Lee MM, Albert KG, Samojli KE et al. Augmented growth hormone (GH) secretory burst frequency and amplitude mediate enhanced GH secretion during a two day fast in normal men. *J Clin Endocrinol Metab* 1992; 74: 757-765.
 56. Thissen JP, Ketelslegers J-M, Underwood LE. Nutritional regulation of insulin-like growth factors. *Endocr Rev* 1994; 15: 80-101.
 57. Van den Berghe G, De Zegher F, Veldhuis JD, Wouters P, Awouters M, Verbruggen W et al. The somatotrophic axis in critical illness: Effects of continuous growth hormone (GH)-releasing hormone and GH-releasing peptide-2 infusion. *J Clin Endocrinol Metab* 1997; 82: 590-599.
 58. Van den Berghe G, De Zegher F, Baxter RC, Veldhuis JS, Wouters P, Schetz M et al. Neuroendocrinology of prolonged critical illness: effects of exogenous thyrotropin-releasing hormone and its combination with growth hormone secretagogues. *J Clin Endocrinol Metab* 1998; 83: 309-319.
 59. Van der Berghe G, De Zegher F, Bowers CY, Wouters P, Muller P, Soetens F et al. Pituitary responsiveness to growth hormone GH-releasing hormone, GH-releasing peptide-2 and thyrotropin releasing hormone in critical illness. *Clin Endocrinol (Oxf)* 1996; 45: 341-351.
 60. Van den Berghe G, Baxter RC, Weekers F, Wouters P, Bowers CY, Veldhuis JD. A paradoxical gender dissociation within the growth hormone/insulin-like growth factor I axis during protracted critical illness. *J Clin Endocrinol Metab* 2000; 85: 183-192.
 61. Van den Berghe G, De Zegher F, Lauwers P, Veldhuis JD. Growth hormone secretion in critical illness: Effect of dopamine. *J Clin Endocrinol Metab* 1994; 79: 1141-1146.
 62. Burguera B, Muruais C, Peñalva A, Diéguez C, Casanueva FF. Dual and selective actions of glucocorticoids upon basal and stimulated growth hormone release in man. *Neuroendocrinology* 1990; 51: 51-58.
 63. Reichlin S. Somatostatin (part I). *N Engl J Med* 1983; 309: 1495-1501.
 64. Reichlin S. Somatostatin (part II). *N Engl J Med* 1983; 309: 1556-1563.
 65. Herndon DN, Barrow RE, Kunkel KR, Broemeling L, Rutan RL. Effects of recombinant human growth hormone on donor-site healing in severely burned children. *Ann Surg* 1990; 12: 424-431.
 66. Wilmore DW. Catabolic illness: strategies for enhancing recovery. *N Engl J Med* 1991; 325: 695-702.
 67. Kupfer SR, Underwood LE, Baxter RC, Clemons DR. Enhancement of the anabolic effects of growth hormone and insulin-like growth factor I by use of both agents simultaneously. *J Clin Invest* 1993; 91: 391-396.
 68. Wilmore DW. Growth hormone and growth factors in catabolic illness. *Endocrinol Metab* 1995; 2 (Supl B): 77-84.
 69. Van den Berghe G, De Zegher F, Vanhaecke J, Verleden G, Lauwers P. Growth hormone as rescue treatment after heart-lung or double lung transplantation. *Endocrinol Metab* 1994; 1: 187-190.
 70. Dahn MS, Mitchell RA, Smith S, Lange MP, Whitcomb MP, Kirkpatrick JR. Altered immunologic function and nitrogen metabolism associates with depression of plasma growth hormone. *J Parenter Enteral Nutr* 1984; 8: 690-694.
 71. Hawker FH, Stewart PM, Baxter RC, Borkmann M, Tan K, Caterson ID et al. Relationship of somatomedin-C/insulin-like growth factor I levels to conventional nutritional indices in critically ill patients. *Crit Care Med* 1987; 15: 732-736.
 72. Ziegler TR, Young LS, Ferrari Baliviera E, Demling RH, Wilmore DW. Use of human growth hormone combined with nutritional support in a critical care unit. *J Parenter Enteral Nutr* 1990; 14: 574-581.
 73. Chwals WJ, Bistrain BR. Role of exogenous growth hormone and insulin-like growth factor I in malnutrition and acute metabolic stress: a hypothesis. *Crit Care Med* 1991; 19: 1317-1322.
 74. Takala J, Ruokonen E, Webster NR, Nielsen MS, Zandstra DF, Vundelinckx G et al. Increased mortality associated with growth hormone treatment in critically ill adults. *N Engl J Med* 1999; 341: 785-792.
 75. Wolf SE, Barrow RE, Herndon DN. Terapia con hormona de crecimiento e IGF-I en el paciente hipercatabólico. *Rev Horm Factores Crecim* 1997; 2: 2-16.
 76. Wartofsky L, Burman KD. Alterations in thyroid function in patients with systemic illness: The "euthyroid sick syndrome". *Endocr Rev* 1982; 3: 164-217.
 77. Docter R, Krenning EP, De Jong M, Hennemann G. The sick euthyroid syndrome: changes in thyroid hormone serum parameters and hormone metabolism. *Clin Endocrinol* 1993; 39: 499-518.
 78. Kaptein EM. Thyroid hormone metabolism in illness. En: Hennemann G, editor. *Thyroid hormone metabolism*. Nueva York: Marcel Dekker, 1986; 297-334.
 79. Gardner DF, Kaplan MM, Stanley CA, Utiger RD. Effect of triiodothyronine replacement on the metabolic and pituitary responses to starvation. *N Engl J Med* 1979; 300: 579-584.
 80. McIver B, Gorman CA. Euthyroid sick syndrome: an overview. *Thyroid* 1997; 7: 125-132.
 81. Chopra IJ, Taing P, Mikus L. Direct determination of free triiodothyronine (T3) in undiluted serum by equilibrium dialysis/radioimmunoassay. *Thyroid* 1996; 6: 255-259.
 82. Chopra IJ. An assessment of daily turnover and significance of thyroidal secretion of reverse T3 in man. *J Clin Invest* 1976; 58: 32-40.
 83. Eisenstein Z, Hagg S, Vagenakis AG, Fang SL, Ransil B, Burger A et al. Effect of the starvation on the production and peripheral metabolism of 3,3',5'-triiodothyronine in euthyroid obese subjects. *J Clin Endocrinol Metab* 1978; 47: 889-893.
 84. Nelson JC, Tomei RT. Direct determination of free thyroxine in undiluted serum by equilibrium dialysis/radioimmunoassay. *Clin Chem* 1988; 34: 1737-1744.
 85. DeGroot LJ. Dangerous dogmas in medicine: the nonthyroidal illness syndrome. *J Clin Endocrinol Metab* 1999; 84: 151-164.
 86. Kaptein EM, Grieb DA, Spencer C, Wheeler WS, Nicoloff JT. Thyroxine metabolism in the low thyroxine state of critical non-thyroidal illnesses. *J Clin Endocrinol Metab* 1981; 53: 764-771.
 87. Chopra IJ, Hung TS, Beredo A, Solomon DH, Chua Teco GN, Mead JF. Evidence for an inhibitor of extrathyroidal conversion of thyroxine to 3,5,3'-triiodothyronine in sera of patients with non-thyroidal illness. *J Clin Endocrinol Metab* 1985; 60: 666-672.
 88. Thompson Jr P, Burman KD, Lukes YG, McNeils JS, Jackson BD, Latham KR et al. Uremia decreases nuclear 3,5,3'-triiodothyronine receptors in rats. *Endocrinology* 1980; 107: 1081-1084.
 89. Carr FE, Seelig S, Mariash CN, Schwartz HL, Oppenheimer JH. Starvation and hypothyroidism exert an overlapping influence on rat hepatic messenger RNA activity profiles. *J Clin Invest* 1983; 72: 154-163.
 90. Chopra IJ. Simultaneous measurement of free thyroxine and free 3,5,3'-triiodothyronine in undiluted serum by direct equilibrium dialysis/Radioimmunoassay: evidence that free triiodothyronine and free thyroxine are normal in many patients with low triiodothyronine syndrome. *Thyroid* 1998; 8: 249-257.
 91. Chopra IJ, Chopra U, Smith SR, Reza M, Solomon DH. Reciprocal changes in serum concentration of 3,3',5'-triiodothyronine (reverse T3) 3,3',5'-triiodothyronine (T3) in systemic illnesses. *J Clin Endocrinol Metab* 1975; 41: 1043-1049.
 92. LoPresti JS, Fried JC, Spencer CA, Nicoloff JT. Unique alterations of thyroid hormone indices in the acquired immunodeficiency syndrome (AIDS). *Ann Intern Med* 1989; 110: 970-975.
 93. Kaptein EM, Feinstein EI, Massry SG. Thyroid hormone metabolism in renal disease. *Contrib Nephrol* 1982; 33: 122-135.
 94. Woolf PD, Lee LA, Hamill RW, McDonald JV. Thyroid test abnormalities in traumatic brain injury: Correlation with neurologic impairment and sympathetic nervous system activation. *Am J Med* 1988; 84: 201-208.
 95. Bacci V, Schussler GC, Kaplan TC. The relationship between serum triiodothyronine and thyrotropin during systemic illness. *J Clin Endocrinol Metab* 1982; 54: 1229-1235.
 96. Kakucska I, Romero LI, Clark BD, Rondeel JM, Alex S, Emerson CH et al. Suppression of thyrotropin-releasing hormone gene expression by interleukin-1-beta in the rat: implications for nonthyroidal illness. *Neuroendocrinology* 1994; 59: 129-137.
 97. Chopra IJ. Euthyroid sick syndrome: Is it a misnomer? *J Clin Endocrinol Metab* 1997; 82: 329-334.
 98. Chopra IJ, Chua Teco GN, Nguyen AH, Solomon DH. In search of an inhibitor of thyroid hormone binding to serum proteins in nonthyroidal illnesses. *J Clin Endocrinol Metab* 1979; 49: 63-69.
 99. Brent GA, Hershman JM. Thyroxine therapy in patients with severe nonthyroidal illness and low serum thyroxine concentration. *J Clin Endocrinol Metab* 1986; 63: 1-8.
 100. Mechanick JI, Sacks HS, Cobin RH. Hypothalamic-pituitary axis dysfunction in critically ill patients with a low free thyroxine index. *J Endocrinol Invest* 1997; 20: 462-470.
 101. Borst GC, Eil C, Burman KD. Euthyroid hyperthyroxinemia. *Ann Intern Med* 1982; 98: 366-378.
 102. Chopra IJ, Solomon DH, Huang T-S. Serum thyrotropin in hospitalized psychiatric patients: Evidence for hyperthyrotropinemia as measured by and ultrasensitive thyrotropin assay. *Metabolism* 1990; 39: 538-543.
 103. Cohen KL, Swigar ME. Thyroid function screening in psychiatric patients. *JAMA* 1979; 242: 254-257.

104. Gavin LA. The diagnostic dilemmas of hyperthyroxinemia and hypothyroxinemia. *Adv Intern Med* 1988; 33: 185-203.
105. Hollander CS, Scott RL, Tschudy DP, Perlroth M, Waxman A, Sterling K. Increase iodine and thyroxine binding in acute porphyria. *N Engl J Med* 1967; 177: 995-1000.
106. Schussler GC, Schaffner F, Korn F. Increased serum thyroid hormone binding and decreased free hormone in chronic active liver disease. *N Engl J Med* 1978; 299: 510-515.
107. Jaume JC, Mendel CM, Frost PH, Greenspan FS, Laughton CW. Extremely low doses of heparin release lipase activity into the plasma and can thereby cause artifactual elevations in the serum free thyroxine concentration as measured by equilibrium dialysis. *Thyroid* 1996; 6: 79-84.
108. Lambert M. Thyroid dysfunction in HIV infection. *Baillières Clin Endocrinol Metab* 1994; 8: 825-835.
109. Lambert M, Zech F, De Nayer P, Jomez J, Vandercam B. Elevation of serum thyroxine-binding globulin (but not of cortisol-binding globulin and sex hormone-binding globulin) associated with the progression of human immunodeficiency virus infection. *Am J Med* 1990; 89: 748-751.
110. Ricart-Engel W, Fernández-Real JM, González-Huix F, Del Pozo M, Mascaró J, García-Bragado F. The relation between thyroid function and nutritional status in HIV-infected patients. *Clin Endocrinol* 1996; 44: 53-58.
111. Duntas LH, Nguyen TT, Keck FS, Nelson DK, DiStefano III JJ. Changes in metabolism of TRH in euthyroid sick syndrome. *Eur J Endocrinol* 1999; 141: 337-341.
112. Lechan RM. Update on thyroid releasing hormone. *Thyroid Today* 1993; 16: (1).
113. Scarborough DE, Lee SL, Dinarello CA, Reichlin S. Interleukin-1 stimulates somatostatin biosynthesis in primary cultures of fetal rat brain. *Endocrinology* 1989; 124: 549-551. [Fe de errores: *Endocrinology* 1989; 124: 2022.]
114. Pang XP, Hershman JM, Mirell CJ, Pekary AE. Impairment of hypothalamic-pituitary-thyroid function in rats treated with human recombinant tumor necrosis factor- α (cachectin). *Endocrinology* 1989; 125: 76-84.
115. Van der Poll T, Romijn JA, Wiersinga WM, Saverwein HP. Tumor necrosis factor: A putative mediator for the sick euthyroid syndrome in man. *J Clin Endocrinol Metab* 1990; 71: 1567-1572.
116. Van der Poll T, Van Zee K, Endert E, Coyle SM, Stiles DM, Pribble JP et al. Interleukin-1 receptor blockade does not affect endotoxin-induced changes in plasma thyroid hormone and thyrotropin concentration in man. *J Clin Endocrinol Metab* 1995; 80: 1341-1346.
117. Boelen A, Platvoet-ter, Schiphorst MC, Bakker O, Wiersinga WM. The role of cytokines in the LPS-induced sick euthyroid syndrome in mice. *J Endocrinol* 1995; 146: 475-483.
118. Carlin K, Carlin S. Possible etiology for euthyroid sick syndrome. *Med Hypotheses* 1993; 40: 38-43.
119. Everts ME, Visser TJ, Moerings EP, Docter R, Van Toor H. Update of triiodothyroacetic acid and its effect on thyrotropin secretion in cultured anterior pituitary cells. *Endocrinology* 1994; 135: 2700-2707.
120. Lin CF, Docter R, Visser TJ, Krenning EP, Bernard B, Van Toor H et al. Inhibition of thyroxine transport into cultured rat hepatocytes by serum of nonuremic critically ill patients: effects of bilirubin and nonsterilized fatty acids. *J Clin Endocrinol Metab* 1993; 76: 1165-1172.
121. Van den Berghe G, De Zegher F, Lauwers P. Dopamine and the sick euthyroid syndrome in the critical illness. *Clin Endocrinol (Oxf)* 1994; 41: 731-737.
122. Van den Berghe G, De Zegher F, Vlasselaers D, Schetz M, Verwaest C, Ferdinande P et al. Thyrotropin releasing hormone in critical illness: from a dopamine-dependent test to a strategy for increasing low serum triiodothyronine, prolactin and growth hormone. *Crit Care Med* 1996; 24: 590-595.
123. Wehmann RE, Gregerman RI, Burns WH, Saral R, Santos GW. Suppression of thyrotropin in the low-thyroxine state of severe nonthyroidal illness. *N Engl J Med* 1985; 312: 546-552.
124. Mönig H, Arendt T, Meyer M, Kloehn S, Bewig B. Activation of the hypothalamo-pituitary-adrenal axis in response to septic or non-septic diseases-implications for the euthyroid sick syndrome. *Intensive Care Med* 1999; 25: 1402-1406.
125. Lee E, Chen P, Rao H, Lee J, Burmeister LA. Effect of acute high dose dobutamine administration on serum thyrotrophin (TSH). *Clin Endocrinol* 1999; 50: 487-492.
126. Girvent M, Maestro S, Hernández R, Carajol I, Monné J, Sancho JJ et al. Euthyroid sick syndrome, associated endocrine abnormalities, and outcome in elderly patients undergoing emergency operation. *Surgery* 1998; 123: 560-567.
127. Van den Berghe G, De Zegher F, Veldhuis JD, Wouters P, Gouwy S, Stockman W et al. Thyrotrophin and prolactin release in prolonged critical illness: dynamics of spontaneous secretion and effects of growth hormone-secretagogues. *Clin Endocrinol* 1997; 47: 599-612.
128. Fliers E, Guldenaar SEF, Wiersinga WM, Swaab DF. Thyrotrophin-releasing hormone gene expression the human hypothalamus in relation to non-thyroidal illness. *Proceedings of the 79th Annual Meeting of the Endocrine Society*, 1997; 129.
129. Alexander CM, Kaptein EM, Lum SMC, Spencer CA, Kumar D, Nicoloff JT. Patterns of recovery of thyroid hormone indices associated with treatment of diabetes mellitus. *J Clin Endocrinol Metab* 1982; 54: 362-366.
130. Hamblin PS, Dyeer SA, Mohr VS, Le Grand BA, Lim C-F, Tuxen DV et al. Relationship between thyrotropin and thyroxine changes during recovery from severe hypothyroxinemia of critical illness. *J Clin Endocrinol Metab* 1986; 62: 717-722.
131. Schlienger JL, Spain R, Capgras T, Gasser F, Monassier JP, Hauer B et al. Evaluation of thyroid function after myocardial infarction. *Ann Endocrinol (Paris)* 1991; 52: 283-288.
132. Mendel CM, Laughton CW, McMahon FA, Cavalieri RR. Inability to detect an inhibitor of thyroxine-serum protein binding in sera from patients with nonthyroid illness. *Metabolism* 1991; 40: 491-502.
133. Maldonado LS, Murata GH, Hershman JM, Braunstein GD. Do thyroid function tests independently predict survival in the critically ill? *Thyroid* 1992; 2: 119-123.
134. Rotwell PM, Lawer PG. Prediction of outcome in intensive care patients using endocrine parameters. *Crit Care Med* 1995; 23: 78-83.
135. Vaughan GM, Mason AD, McManus WF, Pruitt BA. Alterations of mental status and thyroid hormones after thermal injury. *J Clin Endocrinol Metab* 1985; 60: 1221.
136. De Marinis L, Mancini A, Masala R, Torlontano M, Sandric S, Barbarino A. Evaluation of pituitary-thyroid axis response to acute myocardial infarction. *J Endocrinol Invest* 1985; 8: 597.
137. Arem R, Wiener GJ, Kaplan G, Kim HS, Reichlin SW, Kaplan MM. Reduced tissue thyroid hormone in fatal illness. *Metabolism* 1993; 42: 1102-1108.
138. Brent GA, Hershman JM, Reed AW, Sastre A, Lieberman J. Serum angiotensin converting enzyme in severe nonthyroidal illness associated with low serum thyroxine concentration. *Ann Intern Med* 1986; 100: 680-683.
139. Hesch RD, Husch M, Koding R, Hoffken B, Meyer T. Treatment of dopamine-dependent shock with triiodothyronine. *Endocr Res Commun* 1981; 8: 229-301.
140. Becker RA, Vaughan GM, Ziegler MG, Seraile LG, Goldfarb JW, Mansour EH et al. Hypermetabolic low triiodothyronine syndrome of burn injury. *Crit Care Med* 1982; 10: 870-875.
141. Dulchavsky SA, Maitra SR, Maurer J, Kennedy PR, Geller EG, Dreis DJ. Beneficial effects of thyroid hormone administration on metabolic and hemodynamic function in hemorrhagic shock. *FASEB J* 1990; 4: A952.
142. Dulchavsky SA, Kennedy PR, Geller ER, Maitra SR, Foster WM, Langenbach EG. T3 preserves respiratory function in sepsis. *J Trauma* 1991; 31: 753-759.
143. Novitzky D, Cooper DK, Reichart B. Hemodynamic and metabolic responses to hormonal therapy in brain-dead potential organ donors. *Transplantation* 1987; 43: 852-855.
144. Hamilton MA, Stevenson LW. Thyroid hormone abnormalities in heart failure: possibilities for therapy. *Thyroid* 1996; 6: 527-529.
145. Burman KD, Wartofsky L, Dinterman RE, Kesler P, Wannemacher RW. The effect of T3 and reverse T3 administration on muscle protein catabolism during fasting as measured by 3-methylhistidine excretion. *Metabolism* 1979; 28: 805-813.
146. Wartofsky L, Burman KD, Ringel MD. Trading one "Dangerous Dogma" for another? Thyroid hormone treatment of the "Euthyroid sick syndrome". *J Clin Endocrinol Metab* 1999; 84: 1759-1760.
147. Ghioner D. Comment on dangerous dogmas in medicine - The nonthyroidal illness syndrome. *J Clin Endocrinol Metab* 1999; 84: 2262.
148. Caplan RH. Comment on dangerous dogmas in medicine - The nonthyroidal illness syndrome. *J Clin Endocrinol Metab* 1999; 84: 2261-2262.
149. Spratt DI, Bigos ST, Beitins I, Cos P, Longcope C, Orav J. Both hyper- and hypogonadotropic hypogonadism occur transiently in acute illness: bio- and immunoactive gonadotropins. *J Clin Endocrinol Metab* 1992; 75: 1562-1570.
150. Wang C, Chan V, Yeung RTT. Effect of surgical stress on pituitary-testicular function. *Clin Endocrinol (Oxf)* 1978; 9: 255-266.
151. Wang C, Chan V, Tse TF, Yeung R. Effect of acute myocardial infarction on pituitary testicular function. *Clin Endocrinol (Oxf)* 1978; 9: 249-253.
152. Klibanski A, Beitens IZ, Badger TM, Little R, McArthur J. Reproductive function during fasting in man. *J Clin Endocrinol Metab* 1981; 53: 258-266.
153. Vogel AV, Peake GT, Rada RT. Pituitary-testicular axis dysfunction in burned men. *J Clin Endocrinol Metab* 1985; 60: 658-665.
154. Kreutz LD, Rose RM, Jennings JR. Suppression of plasma testosterone levels and psychological stress: a longitudinal study of young men in officer candidate school. *Arch Gen Psychiatry* 1972; 26: 479-482.
155. Aakvaag A, Bental O, Quigstad K, Walstad P, Ronningen H, Fonnum F. Testosterone and testosterone binding globulin in young men during prolonged stress. *Int J Androl* 1978; 1: 22-31.
156. Van de Berghe G, De Zegher F, Lawers P, Veldhuis JD. Luteinizing hormone secretion and hypogonadism in critically ill men: effect of dopamine. *Clin Endocrinol (Oxf)* 1994; 41: 563-569.
157. Woolf PD, Hamill RW, McDonald JV, Lee LA, Kelly M. Transient hypogonadotropic hypogonadism caused by critical illness. *J Clin Endocrinol Metab* 1985; 60: 444-450.
158. Dong Q, Hawker F, McWilliams D, Bangah M, Burger H, Handels-

- man DJ. Circulating immunoreactive inhibin and testosterone levels in men with critical illness. *Clin Endocrinol (Oxf)* 1992; 36: 399-404.
159. Charters AC, Odell WD, Thompson JC. Anterior pituitary function during surgical stress and convalescence. Radioimmunoassay of blood TSH, LH, FSH and growth hormone. *J Clin Endocrinol Metab* 1969; 29: 63-66.
 160. Warren MP, Siris ES, Petrovich C. The influence of severe illness on gonadotropin secretion in the postmenopausal female. *J Clin Endocrinol Metab* 1976; 45: 99-104.
 161. Spratt DI, Cox P, Orav J, Moloney J, Bigos T. Reproductive axis suppression in acute illness in relation to disease severity. *J Clin Endocrinol Metab* 1993; 76: 1548-1554.
 162. Rivier C, Rivest S. Effect of stress on the activity of the hypothalamic-pituitary-gonadal axis: peripheral and central mechanisms. *Biol Reprod* 1991; 45: 523-532.
 163. MacAdams MR, White RH, Chipps BE. Reduction of serum testosterone levels during chronic glucocorticoid therapy. *Ann Int Med* 1986; 104: 648-651.
 164. Turner HE, Wass JAH. Gonadal function in men with chronic illness. *Clin Endocrinol* 1997; 47: 379-403.
 165. Barbarino A, De Marinis L, Tofani A, Della Casa S, D'Amico C, Mancini A et al. Corticotropin-releasing hormone inhibition of gonadotropin release and the effect of opioid blockade. *J Clin Endocrinol Metab* 1989; 68: 523-528.
 166. Cirero TJ, Bell RD, Wiest WG, Allison JH, Polakoski K, Robins E. Function of the male sex organs in heroin and methadone users. *N Engl J Med* 1975; 292: 882-887.
 167. Huseman CA, Kugler JA, Schneider IG. Mechanism of dopaminergic suppression of gonadotropin secretion in men. *J Clin Endocrinol Metab* 1980; 51: 209-214.
 168. Rivier C, Vale W. In the rat, interleukin 1- α acts at the levels of the brain and the gonads to interfere with gonadotropin and sex steroid secretion. *Endocrinology* 1989; 124: 2105-2109.
 169. Guo H, Calkins JH, Sigel MM, Lin T. Interleukin-2 is a potent inhibitor of Leydig cell steroidogenesis. *Endocrinology* 1990; 127: 1234-1239.
 170. Adashi EY. The potential relevance of cytokines to ovarian physiology: the emerging role of resident ovarian cells of the white blood cells series. *Endocr Rev* 1990; 11: 454-464.
 171. Skinner MK. Cell-cell interactions in the testis. *Endocr Rev* 1991; 12: 45-77.
 172. Tweedle D, Walton C, Johnston IDA. The effect on an anabolic steroid on postoperative nitrogen balance. *Br J Clin Pract* 1972; 27: 130-132.
 173. Ben-Jonathan N. Dopamine: a prolactin-inhibiting hormone. *Endocr Rev* 1985; 6: 564-589.
 174. DuRuisseau P, Taché Y, Selye H, Ducharme JR, Collu R. Effects of chronic stress on pituitary hormone release induced by hemi-ectomy of the thyroid, adrenal and ovary in rats. *Neuroendocrinology* 1977; 24: 169-182.
 175. Goins WA, Reynolds HN, Nyanjom D, Dunhama CM. Outcome following prolonged intensive care unit stay in multiple trauma patients. *Crit Care Med* 1991; 19: 339-345.
 176. Meakins JL, Pietsch JB, Bubenick O, Kelly R, Rode H, Gordon J et al. Delayed hypersensitivity: indicator of acquired failure of host defenses in sepsis and trauma. *Ann Surg* 1977; 186: 241-250.
 177. Nierman DM, Mechanick JI. Bone hyperresorption is prevalent in chronically critically ill patients. *Chest* 1998; 114: 1122-1128.
 178. Carlstedt F, Lind L, Rastad J, Stjernström H, Wide L, Ljunghall S. Parathyroid hormone and ionized calcium levels are related to the severity of illness and survival in critically ill patients. *Eur J Clin Invest* 1998; 28: 898-903.
 179. Katz MS, Gutiérrez GE, Mundy GR, Hymer TK, Caulfield MP, McKee RL. Tumor necrosis factor and interleukin 1 inhibit parathyroid hormone-responsive adenylate cyclase in clonal osteoblast-like cells by down-regulating parathyroid hormone receptors. *J Cell Physiol* 1992; 153: 206-213.
 180. Greenfield EM, Shaw SM, Gornik SA, Banks MA. Adenylcyclase and interleukin 6 are downstream effectors of parathyroid hormone resulting in stimulation of bone resorption. *J Clin Invest* 1995; 96: 1238-1244.
 181. Jiang Y, Yoshida A, Ishioka C, Kimata H, Mikawa H. Parathyroid hormone inhibits immunoglobulin production without affecting cell growth in human B cells. *Clin Immunol Immunopathol* 1992; 65: 286-293.
 182. Klingler M, Alexiewicz JM, Linker-Israeli IM, Pitts TO, Gaciong Z, Fadda GZ et al. Effect of parathyroid hormone on human T cell activation. *Kidney Int* 1990; 37: 1543-1551.
 183. Grunfeld C, Zhao C, Fuller J, Pollack A, Moser A, Friedman J et al. Endotoxin and cytokines induce expression of leptin, the ob gene product, in hamsters. *J Clin Invest* 1996; 97: 2152-2157.
 184. Sarraf P, Frederich RC, Turner EM, Ma G, Jaskowiak NT, Rivet DJ III et al. Multiple cytokines and acute inflammation raise mouse leptin levels: potential role in inflammatory anorexia. *J Exp Med* 1997; 185: 171-175.
 185. Janik JE, Curti BD, Considine RV, Rager HC, Powers GC, Alvord WG et al. Interleukin 1 α increases serum leptin concentrations in humans. *J Clin Endocrinol Metab* 1997; 82: 3084-3086.
 186. Mantzoros CS, Moschos S, Avramopoulos I, Kaklamani V, Liolios A, Douglarakis DE et al. Leptin concentrations in relation to body mass index and the tumor necrosis factor- α system in humans. *J Clin Endocrinol Metab* 1997; 82: 3408-3413.
 187. Schwartz MW, Seeley RJ. Neuroendocrine responses to starvation and weight loss. *N Engl J Med* 1997; 336: 1802-1811.
 188. Van den Berghe G, Wouters P, Carlsson L, Baxter RC, Bouillon R, Bowers CY. Leptin levels in protracted critical illness: effects of growth hormone-secretagogues and thyrotropin-releasing hormone. *J Clin Endocrinol Metab* 1998; 83: 3062-3070.
 189. Bornstein SR, Licinio J, Tauchnitz R, Engelmann L, Negrao AB, Gold P et al. Plasma leptin levels are increased in survivors of acute sepsis: associated loss of diurnal rhythm in cortisol and leptin secretion. *J Clin Endocrinol Metab* 1998; 83: 280-283.
 190. Jelkmann W. Erythropoietin: structure, control of production, and function. *Physiol Rev* 1992; 72: 449-489.
 191. Krafte-Jacobs B, Levetown ML, Bray GL, Ruttimann UE, Pollack MM. Erythropoietin response to critical illness. *Crit Care Med* 1994; 22: 821-826.
 192. Chernow B, Salem M, Stacey JA. Blood conservation – a critical care imperative. *Crit Care Med* 1991; 19: 313-314.
 193. Rogiers P, Zhang H, Leeman M, Nagler J, Neels H, Mélot C et al. Erythropoietin response is blunted in critically ill patients. *Int Care Med* 1997; 23: 159-162.
 194. Faquin WC, Schneider TJ, Goldberg MA. Effect of inflammatory cytokines on hypoxia-induced erythropoietin production. *Blood* 1992; 79: 1987-1994.
 195. Jelkmann W, Pagel H, Wolff M, Fandrey J. Monokines inhibiting erythropoietin production in human hepatoma cultures and in isolated perfused rat kidneys. *Life Sci* 1991; 50: 301-308.
 196. Blanchard KL, Schneider TJ, Acquaviva A, Goldberg MA. Studies on the mechanism of tumor necrosis factor α inhibition of the hypoxia-induced erythropoietin production. *Blood* 1992; 80 (Supl 1): A151.
 197. Gelfand RA, Matthews DE, Bier DM, Sherwin RS. Role of counter-regulatory hormones in the catabolic response to stress. *J Clin Invest* 1984; 74: 2238-2248.
 198. Bessey PQ, Aoki TT, Wilmore DW. Fuel utilization following injury: Relationship to hormonal environment. *J Surg Res* 1985; 38: 484-493.
 199. Heise T, Heinemann L, Starke AR. Simulated postaggression metabolism in healthy subjects. Metabolic changes and insulin resistance. *Metabolism* 1998; 47: 1263-1268.
 200. Dahn MS, Lange P. Hormonal changes and their influence on metabolism and nutrition in the critically ill. *Intens Care Med* 1982; 8: 209-213.
 201. Shamooh H, Hendler R, Sherwin RS. Synergistic interactions among anti-insulin hormones in the pathogenesis of stress hyperglycemia in humans. *J Clin Endocrinol Metab* 1981; 52: 1235-1241.
 202. Black PR, Brooks DC, Bessey PQ, Wolfe RR, Wilmore DW. Mechanism of insulin resistance following injury. *Ann Surg* 1982; 196: 420-435.
 203. Klein CJ, Stanek GS, Wiles CE III. Overfeeding macronutrients to critically ill adults: metabolic complications. *J Am Diet Assoc* 1998; 98: 795-806.
 204. Béger HG, Kraas E, Bittner R, Lohmann FW. Plasma catecholamines, insulin and glucose in the postoperative phase. Cause and duration of the post-stress syndrome after abdominal surgery. *Chirurg* 1981; 52: 225-230.
 205. Stremmel W, Schollosser V, Koehnlein HE. Effect of open-heart surgery with hemodilution perfusion upon insulin secretion. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1972; 64: 263-270.
 206. Porte DJ. A receptor mechanism for the inhibition of insulin release by epinephrine in man. *J Clin Invest* 1967; 46: 86-94.
 207. Rizza R, Haymond M, Cryer P, Gerich J. Differential effects of epinephrine on glucose production and disposal in man. *Am J Physiol* 1979; 237: E356-E362.
 208. Gray DE, Lickley HL, Vranic M. Physiologic effects of epinephrine on glucose turnover and plasma free fatty acid concentrations mediated independently of glucagon. *Diabetes* 1980; 29: 600-608.
 209. Grunert A. Pathobiochemical functions and their relation to carbohydrate metabolism after trauma. *Acta Chir Scand* 1980; 498 (Supl): 123-129.
 210. Watters JM, Moulton SB, Clancey SM, Blaklee JM, Monaghan R. Aging exaggerates glucose intolerance following injury. *J Trauma* 1994; 37: 786-791.
 211. Weir CJ, Murray GD, Dyker AG, Lees KR. Is hyperglycaemia an independent predictor of poor outcome after acute stroke? Results of a long term follow up study. *Br Med J* 1997; 314: 1303-1306.
 212. Ross RJM, Rodríguez-Arnao J, Bentham J, Coakley JH. The role of insulin, growth hormone and IGF-I as anabolic agents in the critically ill. *Intensive Care Med* 1993; 19: S54-S57.
 213. Lindsey A, Santeusano F, Braaten J, Faloona GR, Unger RH. Pancreatic alpha-cell function in trauma. *JAMA* 1974; 227: 757-761.
 214. Rocha DM, Santeusano F, Faloona GR, Unger RH. Abnormal pancreatic alpha-cell function in bacterial infections. *N Engl J Med* 1973; 288: 700-703.
 215. Vaughan GM, Becker RA, Unger RH, Ziegler MG, Siler-Khodr TM, Pruitt BA Jr et al. Nonthyroidal control of metabolism after burn injury: Possible role of glucagon. *Metabolism* 1985; 34: 637-641.
 216. Halter JB, Beard JC, Porte D Jr. Islet function and stress hyperglycemia: plasma glucose and epinephrine interaction. *Am J Physiol* 1984; 247: E47.

217. Wenerman J. Effect of growth hormone on muscle and protein in critically ill patients. *Acta Endocrinol (Copenh)* 1993; 128: 19-22.
218. Worstman J, Frank S, Cryer PE. Adrenomedullary response to maximal stress in humans. *Am J Med* 1984; 77: 779-784.
219. Jäättelä A, Alho A, Avikainen V, Karaharju E, Kataja J, Lahdensuu M et al. Plasma catecholamines in severely injured patients: a prospective study on 45 patients with multiple injuries. *Br J Surg* 1975; 62: 177-181.
220. Casey JH, Bickel E, Zimmermann B. The pattern and significance of aldosterone excretion by the postoperative surgical patient. *Surg Gynecol Obstet* 1957; 105: 179-184.
221. Davenport MW, Zipser RD. Association of hypotension with hyperreninemic hypoaldosteronism in the critically ill patient. *Arch Intern Med* 1983; 143: 735-737.
222. Findling JW, Waters VO, Raff H. The dissociation of renin and aldosterone during critical illness. *J Clin Endocrinol Metab* 1987; 64: 592-595.
223. Luger A, Graf H, Prager R, Stummvoll HK. Alterations in the renin-angiotensin-aldosterone system in the critically ill. *Horm Metab Res* 1984; 16: 213-214.
224. Raff H, Findling JW, Díaz SJ, Majmudar MH, Waters VO. Aldosterone control in critically ill patients: ACTH, metoclopramide, and atrial natriuretic peptide. *Crit Care Med* 1990; 18: 915-920.
225. Anderson JV, Struthers AD, Payne NN, Slater JD, Bloom SR. Atrial-natriuretic peptide inhibits the aldosterone response to angiotensin II in man. *Clin Sci* 1986; 70: 507-512.
226. Cuneo RC, Espiner EA, Nicholls MG, Yandle TG, Livesey JH. Effect of physiological levels of atrial natriuretic peptide on hormone secretion: Inhibition of angiotensin-induced aldosterone secretion and renin release in normal man. *J Clin Endocrinol Metab* 1987; 65: 765-772.
227. Horton R, Nadler J, Wang Y, Ploszaj S, Antonipillai I, Natarajan R. The syndrome of hyperreninemic hypoaldosteronism may be induced by tumor necrosis factor and interleukin I. *Clin Res* 1989; 37: A151.
228. Gutiérrez-Marcos FM, Fernández-Cruz A, Gutkowska J, Herrero C, Blesa A, Estrada V et al. Atrial natriuretic peptide in patients with acute myocardial infarction without functional heart failure. *Eur Heart J* 1991; 12: 503-507.
229. Frass M, Watschinger B, Traindl O, Popovic R, Podolsky A, Gisslinger H et al. Atrial natriuretic peptide release in response to different positive end-expiratory pressure levels. *Crit Care Med* 1993; 21: 343-347.
230. Dreyfuss D, Levieil F, Sperandio M, Paillard M, Marty J, Coste F. Does the stress of admission to an intensive care unit influence argini-