

## Shock séptico e insuficiencia suprarrenal relativa

M. CASARES VIVAS<sup>a</sup>, J.M. RAURICH PUIGDEVALL<sup>a</sup>, I. AYESTARÁN ROTA<sup>a</sup>,  
E. LLOMPART SANTAMARÍA<sup>b</sup> Y J. IBÁÑEZ JUVÉ<sup>a</sup>

<sup>a</sup>Servicio de Cuidados Intensivos. Hospital Son Dureta. Palma de Mallorca. <sup>b</sup>Análisis Clínicos. Hospital Son Dureta. Palma de Mallorca. España.

**Objetivos.** Valorar en un grupo de pacientes con shock séptico si existe relación entre el valor basal de cortisol en suero y su incremento tras la estimulación de la glándula suprarrenal con hormona adrenocorticotropa (ACTH) sintética, y conocer la incidencia de insuficiencia suprarrenal relativa (ISR) y su repercusión sobre la mortalidad.

**Pacientes y método.** Se ha estudiado a 29 pacientes, no consecutivos, con el diagnóstico de shock séptico. Para valorar la funcionalidad del eje hipotalámico-pituitario-suprarrenal se utilizó el test de estimulación corto de la glándula suprarrenal mediante la administración intravenosa de 250 µg de ACTH sintética. Se determinó en suero el cortisol basal y a los 30 y 60 min de la administración de la ACTH. Se consideró como disfunción del eje hipotalámico-pituitario-suprarrenal (HPS) un incremento del cortisol basal igual o inferior a 9 µg/dl a los 30 o 60 min.

**Resultados.** No hubo relación estadísticamente significativa ( $r^2 = 0,10$ ;  $p = 0,09$ ) entre el valor basal de cortisol en suero y el incremento de cortisol tras la estimulación de la glándula suprarrenal con ACTH sintética. Dieciocho pacientes (62%) presentaron un incremento del cortisol  $\leq 9$  µg/dl a los 30 y 60 min de la administración de la ACTH sintética. La mortalidad fue más elevada en los pacientes con ISR que en los que no la presentaban (9/18 [50%] frente a 1/11 [9,1%]; riesgo relativo: 10; intervalo de confianza (IC) del 95%: 1,05-95;  $p = 0,02$ ).

**Conclusiones.** No hemos observado relación entre el valor basal de cortisol y la falta de res-

puesta al test corto de estimulación de la glándula suprarrenal con ACTH sintética. La incidencia de insuficiencia suprarrenal relativa es elevada en los pacientes en shock séptico y se asocia con una mayor mortalidad.

**PALABRAS CLAVE:** insuficiencia suprarrenal, shock séptico, cortisol.

### SEPTIC SHOCK AND RELATIVE ADRENAL INSUFFICIENCY

**Objectives.** To evaluate whether there is a relation between basal serum cortisol level and its increase after adrenal gland stimulation with synthetic adrenocorticotrophic hormone (ACTH) in a group of patients with septic shock and to determine the incidence of relative adrenal insufficiency and its impact on mortality.

**Patients and method.** We studied 29 nonconsecutive patients with a diagnosis of septic shock. To evaluate the functioning of the hypothalamic-pituitary-adrenal (HPA) axis, a short ACTH stimulation test was used through endovenous administration of 250 µg of synthetic ACTH. Serum cortisol was determined at baseline and 30 and 60 minutes after administration. HPA dysfunction was defined as an increase in basal cortisol equal to or lower than 9 µg/dl at 30 or 60 minutes.

**Results.** No statistically significant difference ( $r^2=0.10$ ;  $P=.09$ ) was found between basal serum cortisol level and increase in cortisol after adrenal gland stimulation with synthetic ACTH. Eighteen patients (62%) presented an increase in cortisol of  $\leq 9$  µg/dl at 30 and 60 minutes after synthetic ACTH administration. Mortality was higher in patients with relative adrenal insufficiency [9/18 (50%) versus 1/11 (9.1%); RR=10, 95%IC = 1.05-95;  $P=.02$ ].

**Conclusions.** No relation was found between basal cortisol level and lack of response to the

Correspondencia: Dr. M. Casares.  
Hospital Son Dureta.  
Andrea Doria, 55. 07014 Palma de Mallorca. España.  
Correo electrónico: jibanez@hsd.es

Manuscrito aceptado el 12-III-2003

**short ACTH stimulation test. The incidence of relative adrenal insufficiency is high in patients in septic shock and is associated with greater mortality.**

**KEY WORDS:** *adrenal insufficiency, septic shock, cortisol.*

## INTRODUCCIÓN

El shock séptico es la causa más común de muerte de los pacientes ingresados en las unidades de cuidados intensivos no cardiológicos<sup>1</sup>. Varios factores clínicos se han relacionado con la mortalidad en esta afección<sup>2,3</sup>: la presencia de alguna enfermedad de base, la gravedad del paciente valorada con los sistemas SAPS II (Simplified Acute Physiology Score)<sup>4</sup> o APACHE II (Acute Physiology and Chronic Health Evaluation II)<sup>5</sup>, el número de órganos afectados<sup>6</sup> y las alteraciones del eje hipotalámico-pituitario-suprarrenal (HPS)<sup>3,7</sup>.

La integridad del eje HPS es el mayor determinante de la adecuada respuesta al estrés<sup>8-10</sup> y se puede valorar por el cortisol basal en suero y por su incremento con un test de estimulación suprarrenal, con hormona adrenocorticotropa (ACTH) sintética, para detectar la insuficiencia suprarrenal relativa (ISR)<sup>11</sup>. Sin embargo, en los pacientes en shock séptico no existe acuerdo sobre qué valores de cortisol en suero son los adecuados<sup>12,13</sup> y cuál es el valor del test de estimulación suprarrenal<sup>11,14</sup>. Se ha propuesto que, dado que el valor basal de cortisol en suero está elevado en muchos pacientes con shock séptico, los incrementos sucesivos tras la estimulación suprarrenal con ACTH podrían ser pequeños, ya que el eje HPS ya está cerca de su estimulación máxima<sup>11,15</sup>.

A pesar de que no hay acuerdo sobre la relación entre la mortalidad y los valores de cortisol en suero en los pacientes con shock séptico, ya que en algunos estudios la mortalidad se asocia a concentraciones elevadas de cortisol<sup>3,18,19</sup> y en otros no existen diferencias<sup>20,21</sup>, en estudios recientes sí se ha observado que la ISR se asocia a una mayor mortalidad<sup>3,20</sup>.

Los objetivos de este estudio han sido valorar, en un grupo de pacientes con shock séptico, si existe relación entre el valor basal de cortisol en suero y su incremento tras la estimulación con ACTH sintética y determinar la incidencia de ISR y su repercusión sobre la mortalidad.

## PACIENTES Y MÉTODO

### Pacientes

Se ha estudiado a 29 pacientes no consecutivos con el diagnóstico de shock séptico, ingresados en una unidad de cuidados intensivos entre marzo de 1996 y enero de 2000. El diagnóstico de shock séptico se hizo según los siguientes criterios clínicos de la conferencia de consenso del American College of

Chest Physicians/Society of Critical Care Medicine<sup>22</sup>:

1. La presencia de una respuesta inflamatoria sistémica definida por dos o más de los siguientes datos clínicos: una temperatura corporal mayor de 38 °C o menor de 35 °C; una frecuencia cardíaca mayor de 90 lat/min; una frecuencia respiratoria mayor de 20 respiraciones/min, una PaCO<sub>2</sub> menor de 32 mmHg o la necesidad de ventilación mecánica, y una cifra de leucocitos mayor de 12.000 o menor de 4.000/μl, o más del 10% de formas inmaduras.

2. La evidencia de un foco de infección documentado o un hemocultivo positivo.

3. La presencia de hipotensión arterial, definida por una presión arterial sistólica menor de 90 mmHg o una reducción superior a 40 mmHg respecto a la basal, a pesar de un adecuado aporte de fluidos, o la necesidad de utilizar fármacos vasopresores o inotrópicos.

4. Signos de disfunción orgánica o de hipoperfusión, que pueden incluir, pero que no son los únicos, oliguria, acidosis láctica o una alteración aguda del estado mental.

### Valoración clínica

Se registraron las siguientes variables desde el inicio del shock séptico: *a)* características generales: edad, sexo, peso y talla; *b)* el grado de gravedad de los pacientes en las primeras 24 h, con el sistema SAPS II; *c)* los datos de laboratorio del hemograma y la gasometría, y los datos hemodinámicos; *d)* el grado de disfunción de cada órgano conforme al sistema SOFA descrito por Vincent et al<sup>6</sup>, que valora cada órgano con una puntuación de 0 a 4 indicativa de disfunción creciente (se valoró al inicio del shock séptico y en el día que se practicó el test de estimulación adrenal); *e)* el fracaso de cada órgano/sistema: se consideró fracaso cardiovascular la necesidad de fármacos vasopresores, fracaso pulmonar la necesidad de ventilación mecánica durante más de 2 días, fracaso renal la necesidad de hemofiltración veno-venosa continua (HVVC) o una creatinina sérica > 3,5 mg/dl, fracaso hepático una bilirrubina total > 3 mg/dl y una elevación de la alanina aminotransferasa (ALT) de más del doble del valor normal, fracaso hematológico un recuento plaquetario < 50.000/μl o leucocitario ≤ 3.000/μl, y fracaso neurológico una puntuación en la Escala de Coma de Glasgow < 6 puntos, y *f)* el tiempo de tratamiento de los pacientes con fármacos vasopresores, ventilación mecánica y HVVC.

### Laboratorio

Durante la primera semana de shock séptico el cortisol en suero se determinó por la técnica de inmunoquimioluminiscencia directa (ACS Centaur,

Bayer). Para la determinación de la variabilidad analítica se utilizó el control interno LIGAN de Bayer en tres niveles de concentración. Los valores séricos normales de cortisol en nuestro laboratorio oscilan entre 4,3 y 22,4 µg/dl.

Para valorar la funcionalidad del eje HPS se utilizó el test de estimulación corto de la glándula adrenal mediante la administración intravenosa de 250 µg de ACTH sintética (Synacthen®). Se determinó en suero el cortisol basal y a los 30 y 60 min de la administración de la ACTH. Se consideró disfunción del eje HPS un incremento del cortisol basal igual o inferior a 9 µg/dl a los 30 y 60 min, al igual que en los estudios de Rothwell et al<sup>20</sup> y de Annane et al<sup>3</sup>.

### Estadística

Los resultados se expresan con el valor medio (desviación estándar [DE]). Se utilizó el test de la t de Student para las muestras independientes en las variables continuas y el test de la  $\chi^2$  para las variables discontinuas. Se consideró estadísticamente significativo un valor de  $p < 0,05$ .

### RESULTADOS

La edad media de los 29 pacientes (15 mujeres y 14 varones) con shock séptico fue de 58 (16) años. El foco primario de la infección fue: pulmonar en 20 pacientes, abdominal en 6, tejidos blandos en 2 y urogenital en un caso. En 15 pacientes los cultivos fueron negativos. La infección fue por causa de bacterias grampositivas en 7 pacientes, por gramnegativas en 3 y por hongos en otros 3.

El test de estimulación suprarrenal se realizó a los 3 (2,5) días de inicio del shock séptico. El valor medio del cortisol basal en suero fue de 16,4 (10,8) µg/dl. Cinco pacientes (17,2%) presentaron valores de cortisol  $> 22,4$  µg/dl y 18 (62%) presentaron un incremento del cortisol  $\leq 9$  µg/dl a los 30 y 60 min de la administración de la ACTH sintética. No hubo diferencias estadísticamente significativas en las cifras de cortisol basal en suero entre los grupos de pacientes con y sin ISR (tabla 1). Tampoco hubo relación estadísticamente significativa ( $r^2 = 0,10$ ;  $p = 0,09$ ) entre el valor de cortisol basal en suero y el incremento de cortisol tras la estimulación de la glándula adrenal con ACTH sintética (fig. 1).

Entre los pacientes en shock séptico con y sin ISR no hubo diferencias estadísticamente significativas

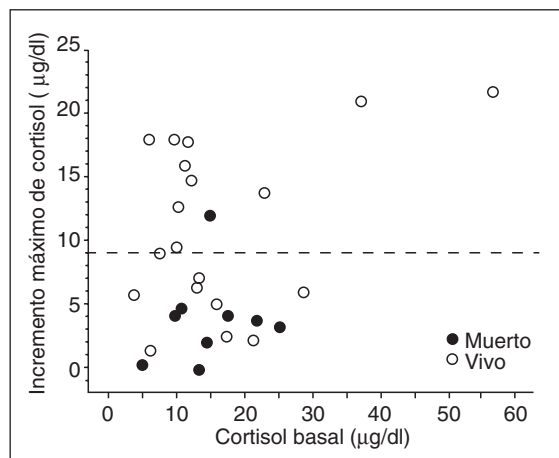


Figura 1. Relación entre el cortisol basal en suero y el incremento máximo de cortisol a los 30 o 60 min de la administración de 250 mg de hormona adrenocorticotropa (ACTH) sintética.

en los datos clínicos de sexo, edad, peso y talla; en el grado de afección multiorgánica, valorada por el SOFA (Sepsis-related Organ Failure Assessment) tanto en el ingreso como en el día del test de estimulación; en la temperatura corporal; en el hemograma; en la concentración de hidrogeniones (pH) y la relación  $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$ , y en los parámetros hemodinámicos de presión capilar pulmonar e índice cardíaco (tabla 2). La gravedad de los pacientes, valorada por el SAPS II, fue mayor en los pacientes con ISR (52 [12] frente a 42 [8] puntos;  $p = 0,03$ ) (tabla 2).

La mortalidad fue más elevada en los pacientes con ISR que en los que no la padecían (9/18 [50%] frente a 1/11 [9,1%]; riesgo relativo [RR]: 10, intervalo de confianza [IC] del 95%: 1,05-95;  $p = 0,02$ ). No hubo diferencias estadísticamente significativas entre los pacientes supervivientes y los no supervivientes en los valores séricos de cortisol basal (16,8 [12,8] frente a 15,5 [6,2] µg/dl, respectivamente;  $p = 0,78$ ). El incremento máximo de cortisol en suero a los 30 o 60 min de la estimulación suprarrenal con ACTH sintética fue más elevado en los supervivientes que en los no supervivientes (10,8 [6,6] frente a 3,5 [3,3] µg/dl, respectivamente;  $p < 0,001$ ).

El fracaso de los distintos órganos o sistemas se exponen en la tabla 3. Todos los pacientes fueron tratados con fármacos vasopresores: 25 con noradrenalina y 4 con dopamina. Además, a 8 pacientes (4

TABLA 1. Valores séricos de cortisol basal y a los 30 y 60 min de la administración intravenosa de 250 µg de ACTH sintética

	Total (n = 29)	ISR (n = 18)	No ISR (n = 11)	p
Cortisol basal (µg/dl)	16,4 (10,8)	14,9 (7,1)	18,7 (15,3)	0,46
Cortisol 30 min (µg/dl)	22,2 (11,8)	17,8 (7,2)	29,4 (14,5)	0,008
Cortisol 60 min (µg/dl)	24,3 (14,5)	18,1 (7,3)	34,4 (17,8)	0,002

ACTH: hormona adrenocorticotropa; ISR: insuficiencia suprarrenal relativa.

TABLA 2. Datos clínicos de los pacientes al inicio del shock séptico

	Total (n = 29)	ISR (n = 18)	No ISR (n = 11)	P
Sexo (V/M)	14/15	9/9	5/6	0,56
Edad (años)	58 (16)	58 (17)	59 (14)	0,86
Peso (kg)	73 (16)	76 (20)	68 (8)	0,20
Talla (cm)	164 (9)	164 (10)	164 (7)	0,97
SAPS II (puntos)	48 (12)	52 (12)	42 (8)	0,03
SOFA, ingreso (puntos)	9,1 (2,4)	9,5 (2,7)	8,5 (1,9)	0,31
SOFA, test (puntos)	8,1 (3,1)	8,6 (3,4)	7,2 (2,3)	0,26
Temperatura axilar (°C)	38,3 (1,2)	38,3 (1,4)	38,3 (0,8)	0,99
Leucocitos ( $\times 10^3/\mu\text{l}$ )	18,4 (18,7)	22,5 (22,4)	11,6 (6,4)	0,13
Plaquetas ( $\times 10^3/\mu\text{l}$ )	173 (92)	148 (69)	212 (113)	0,07
pH (u)	7,32 (0,14)	7,34 (0,12)	7,29 (0,16)	0,39
PaO <sub>2</sub> /FiO <sub>2</sub> (mmHg)	177 (122)	182 (134)	169 (104)	0,78
PAM (mmHg)	60 (17)	60 (16)	59 (16)	0,96
PCP (mmHg)	14 (5)	13 (4)	14 (7)	0,60
IC (l/min/m <sup>2</sup> )	3,8 (1,4)	3,6 (1,4)	4,1 (1,3)	0,41

ISR: insuficiencia suprarrenal relativa; PAM: presión arterial media; PCP: presión capilar pulmonar; IC: índice cardíaco.

TABLA 3. Fracaso de órganos/sistemas y número de pacientes, y tiempo de tratamiento con fármacos vasopresores, ventilación mecánica y hemofiltración veno-venosa continua

	Total	ISR	No ISR	p
Cardiovascular: vasopresores				
N.º de pacientes (%)	29 (100)	18 (100)	11 (100)	
Días, media (DE)	7,8 (5,8)	7,3 (5,2)	8,6 (6,8)	0,55
Pulmonar: ventilación mecánica				
N.º de pacientes (%)	27 (93,1)	17 (94,4)	10 (90,1)	
Días, media (DE)	17,6(13,6)	15,7 (13,8)	20,7 (13,5)	0,37
Renal: HVVC				
N.º de pacientes (%)	10 (34,5)	8 (44,4)	2 (18,2)	
Días, media (DE)	6,7 (6,2)	5,1 (4,6)	13,0 (9,9)	0,11
Hepático: BT $\geq 3$ mg/dl				
N.º de pacientes (%)	3 (10,3)	3 (16,6)	0	0,20
Hematológico: plaquetas $< 5 \times 10^3/\mu\text{l}$				
N.º de pacientes (%)	3 (10,3)	2 (11,1)	1 (9,1)	0,68

ISR: insuficiencia suprarrenal relativa; HVVC: hemofiltración veno-venosa continua; BT: bilirrubina total; DE: desviación estándar.

con ISR y 4 sin ISR) se les administró dobutamina. No hubo diferencias estadísticamente significativas en el tiempo de shock entre los pacientes supervivientes con y sin ISR (tabla 3). En los pacientes supervivientes el tiempo de shock fue de 6,3 (5,2) días en el grupo con ISR y de 7,6 (6,8) días en el grupo sin ISR ( $p = 0,51$ ). Ningún paciente presentó una puntuación inferior a 6 en la Escala de Coma de Glasgow.

## DISCUSIÓN

Los resultados del estudio muestran que en este grupo de pacientes con shock séptico no hay relación entre el valor basal de cortisol en suero y el incremento de cortisol tras la estimulación de la glándula suprarrenal con ACTH sintética, y que la incidencia de ISR es elevada (62%) y se asocia a una mayor mortalidad.

La insuficiencia suprarrenal absoluta es poco frecuente en los pacientes críticos<sup>11,19</sup> y se define por un valor plasmático de cortisol igual o inferior a 3  $\mu\text{g}/\text{dl}$ <sup>1,17</sup>. Sin embargo, para valorar las alteraciones del eje HPS causadas por enfermedades preexistentes, factores concomitantes o complicaciones, que sólo reducen parcialmente la capacidad

adrenocortical de producir cortisol<sup>11,15</sup>, se han propuesto pruebas dinámicas, entre las que destaca el test corto de estimulación de la glándula suprarrenal con 250  $\mu\text{g}$  de ACTH sintética por ser la más utilizada<sup>1,17</sup>. Del resultado de este test nace el concepto de ISR, o insuficiencia suprarrenal oculta, que se define por un incremento del cortisol basal en suero a los 30 o 60 min de la estimulación suprarrenal igual o inferior a 9  $\mu\text{g}/\text{dl}$ <sup>3,20</sup>. La mejoría en los valores de la hemodinámica de algunos pacientes con shock séptico tras la administración de hidrocortisona<sup>1,7,23-25</sup> sugiere la importancia de esta disfunción suprarrenal<sup>26</sup>.

En el paciente crítico no hay consenso sobre cuál debe ser el límite inferior de cortisol basal en suero: se han propuesto valores tan bajos como 10  $\mu\text{g}/\text{dl}$ <sup>12</sup> o tan elevados como 20  $\mu\text{g}/\text{dl}$ <sup>13,27</sup>. En los pacientes críticos en shock séptico son frecuentes valores de cortisol basal superiores a 20  $\mu\text{g}/\text{dl}$ <sup>3,21</sup>; en estos enfermos la relativa falta de respuesta de la glándula suprarrenal a la administración de ACTH sintética podría ser debida al hecho de que el eje HPS está cerca de su estimulación máxima<sup>11,15-17</sup>. En nuestro estudio no hemos hallado relación entre el valor de cortisol basal en suero y el incremento máximo de cortisol a los 30 y 60 min

de la estimulación con ACTH. Además, los 2 pacientes con valores de cortisol basal más elevados fueron los que presentaron mayor incremento con el test de estimulación, al igual que en el estudio de Sibbald et al<sup>7</sup>.

El valor medio de cortisol basal en suero en pacientes con shock séptico de nuestro estudio es comparable al observado en algunos ensayos<sup>7,20,28,29</sup> e inferior a otros<sup>3,21,30</sup>. Estas diferencias no pueden atribuirse al momento de la extracción de la muestra para la determinación del cortisol, ya que en los pacientes con shock séptico se pierde el ritmo circadiano<sup>31</sup> y los valores séricos de cortisol se mantienen elevados durante más de una semana<sup>30</sup>. Los resultados contradictorios en el valor basal de cortisol podrían explicarse por la inclusión de pacientes en fase terminal, en la que se observan valores muy elevados de cortisol<sup>7</sup>, así como a diferencias en el tratamiento, como la aplicación de ventilación mecánica y la administración de sedación-analgésia con opiáceos<sup>32</sup> o etomidato<sup>14,33</sup> que pueden reducir el valor de cortisol en suero. Los incrementos de cortisol sérico por la estimulación suprarrenal con ACTH de nuestro estudio sí fueron similares a los de otros estudios que oscilaron entre 5 y 11 µg/dl<sup>3,20,21,28</sup>.

La incidencia de ISR del 62% de nuestro estudio es intermedia respecto a las obtenidas en 2 estudios de Annane et al, que fueron del 54<sup>3</sup> y del 77%<sup>29</sup>. La elevada incidencia de ISR de nuestro estudio puede deberse a que los pacientes con shock séptico seleccionados no fueron consecutivos. La mortalidad de los pacientes con ISR (50%) fue superior a la de los pacientes sin esta afección (9,1%), al igual que en otros estudios<sup>3,20,28,34</sup>.

En los pacientes supervivientes al shock séptico, no hemos hallado diferencias en el tiempo de shock séptico entre los pacientes con y sin ISR (6,3 [5,2] frente a 7,6 [6,8] días), considerado como tiempo de shock el período durante el que los pacientes precisaron fármacos vasopresores. Sin embargo, Briegel et al<sup>24</sup>, en un estudio aleatorizado y doble ciego de pacientes con shock séptico, observaron una reducción del tiempo de administración de fármacos vasoactivos en el grupo que recibió hidrocortisona respecto al control, sin hallar reducción de la mortalidad, aunque no valoraron qué pacientes tenían ISR.

Annane et al<sup>29</sup>, en un estudio reciente, demostraron una reducción significativa de la mortalidad en los pacientes con shock séptico e ISR tratados precozmente (< 8 h del inicio del shock séptico) con 50 mg hidrocortisona cada 6 h y 50 µg de fludrocortisona diaria, durante 7 días, respecto al grupo que recibió placebo. También observaron una reducción del tiempo de shock en los pacientes con ISR tratados con corticoides respecto al grupo placebo. Estos resultados apoyan la administración de corticoides en los pacientes con shock séptico, aunque antes debe practicarse el test de estimulación de la glándula suprarrenal, y si el incremento del cortisol en suero es mayor de 9 µg/dl el tratamiento con corticoides no debe iniciarse o debe suspenderse<sup>35</sup>. Sin

embargo, hay que reseñar que otras estrategias, como el tratamiento temprano dirigido a conseguir una saturación venosa central de oxígeno  $\geq 70\%$ , también han conseguido reducir la mortalidad en el shock séptico<sup>36</sup>.

El estudio presenta varias limitaciones: por un lado es observacional, con un número escaso de pacientes, y por otro, no se estableció en qué momento del shock séptico debía practicarse el test de estimulación suprarrenal.

En resumen, no hemos observado ninguna relación entre el valor basal de cortisol en suero y la falta de respuesta al test corto de estimulación de la glándula suprarrenal con ACTH sintética, por lo que en este grupo de pacientes con shock séptico no se observa que el eje HPS esté cerca de la estimulación máxima. Además, la incidencia de ISR es elevada en los pacientes con shock séptico y se asocia con una mayor mortalidad.

## BIBLIOGRAFÍA

1. Bone RC. A critical evaluation of new agents for the treatment of sepsis. *JAMA* 1991;266:1686-91.
2. Brun-Buisson C, Doyon F, Carlet J, Dellamonica P, Gouin F, Lepoutre A, et al. Incidence, risk factors, and outcome of severe sepsis and septic shock in adults. *JAMA* 1995;274:968-74.
3. Annane D, Sébille V, Troché G, Raphaël JC, Gajdos P, Bellissant E. A 3-level prognostic classification in septic shock based on cortisol levels and cortisol response to corticotropin. *JAMA* 2000;283:1038-45.
4. Le Gall JR, Lemeshow S, Saulner F. A new Simplified Acute Physiology Score (SAPS II) based on a European/North American multicenter study. *JAMA* 1993;270:2957-63.
5. Knaus WA, Draper EA, Wagner DP, Zimmerman JE. APACHE II: a severity of disease classification system. *Crit Care Med* 1995;13:818-29.
6. Vincent JL, Moreno R, Takala J, Willatts S, De Mendonca A, Bruining H, et al, on behalf of the Working Group on Sepsis-Related Problems of the European Society of Intensive Care Medicine. The SOFA (Sepsis-related Organ Failure Assessment) score to describe organ dysfunction/failure. *Intensive Care Med* 1996;22:707-10.
7. Sibbald WJ, Short A, Cohen MP, Wilson RF. Variations in adrenocortical responsiveness during severe bacterial infections: unrecognized adrenocortical insufficiency in severe bacterial infections. *Ann Surg* 1977;186:29-33.
8. Reichlin S. Neuroendocrine-immune interactions. *N Engl J Med* 1993;329:1246-53.
9. Ghrousos GP. The hypothalamic-pituitary-adrenal axis and immune-mediated inflammation. *N Engl J Med* 1995;332:1351-62.
10. Gómez Tello V, García de Lorenzo A, Añón Elizalde JM, López Martínez J. Patrón hormonal hipofisario anterior y tiroideo en el paciente crítico. *Med Intensiva* 2000;24:307-15.
11. Lamberts SWJ, Bruining HA, De Jong FH. Corticosteroid therapy in severe illness. *N Engl J Med* 1997;337:1285-92.
12. Knowlton AI. Adrenal insufficiency in the intensive care setting. *J Intensive Care Med* 1989;4:35-41.
13. Braams R, Koppeschaar HPF, van de Pavoordt HDWM, van Vroomhoven TJMV. Adrenocortical function in patients with ruptures aneurysm of the abdominal aorta. *Intensive Care Med* 1998;24:124-7.
14. Jong FH, Mallios C, Jansen C, Scheck PAE, Lamberts SWJ. Etomidate suppresses adrenocortical function by inhibition of 11 $\beta$ -Hydroxylation. *J Clin Endocrinol Metab* 1984;59:1143-7.
15. Shenker Y, Skatrud JB. Adrenal insufficiency in critically ill patients. *Am J Respir Crit Care Med* 2001;163:1520-3.
16. Knighton JD, Woodcock TE. Adrenal failure in the critically ill. *Br J Anaesth* 1999;82:152-3.
17. Grinspoon SK, Biller BMK. Laboratory assessment of

adrenal insufficiency. *J Clin Endocrinol Metab* 1994;79:923-31.

18. Jarek MJ, Legare EJ, McDermott MT, Merenich JA, Kollef MH. Endocrine profiles for outcome prediction from the intensive care unit. *Crit Care Med* 1993;21:543-50.

19. Jurney TH, Cockrell JL, Lindberg JS, Lamiell JM, Wade CE. Spectrum of serum cortisol response to ACTH in ICU patients. *Chest* 1987;92:292-5.

20. Rothwell PM, Udwardia ZF, Lawler PG. Cortisol response to corticotropin and survival in septic shock. *Lancet* 1991;337: 582-3.

21. Bouachour G, Tirot P, Gouello JP, Mathieu E, Vincent JF, Alquier PH. Adrenocortical function during septic shock. *Intensive Care Med* 1995;21:57-62.

22. Bone RC, Balk RA, Cerra FB, Dellinger RP, Fein AM, Knaus WA, et al. American College of Chest Physicians/Society of Critical Care Medicine Consensus Conference. Definitions for sepsis and organ failure and guidelines for the use of innovative therapies in sepsis. *Crit Care Med* 1992;20:864-74.

23. Schneider AJ, Voerman HJ. Abrupt hemodynamic improvement in late septic shock with physiological doses of glucocorticoids. *Intensive Care Med* 1991;17:436-7.

24. Briegel J, Forst H, Kellermann W, Haller M, Peter K. Haemodynamic improvement in refractory septic shock with cortisol replacement therapy. *Intensive Care Med* 1992;18:318.

25. McKee JJ, Finlay WEI. Cortisol replacement in severely stressed patients. *Lancet* 1983;1:484.

26. Baldwin WA, Allo M. Occult hypoadrenalism in critically ill patients. *Arch Surg* 1993;128:673-6.

27. Schein RMH, Sprung CL, Marcial E, Napolitano L, Chernow B. Plasma cortisol levels in patients with septic shock. *Crit Care Med* 1990;18:259-63.

28. Aygen B, Inan M, Doganay M, Kelestimur F. Adrenal

functions in patients with sepsis. *Exp Clin Endocrinol Diabetes* 1997;105:182-6.

29. Annane D, Sébille V, Charpentier C, Bollaert PE, François B, Korach JM, et al. Effect of treatment with low doses of hydrocortisone and fludrocortisone on mortality in patients with septic shock. *JAMA* 2002;288:862-8.

30. Vermes I, Beishuizen 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: 1238-42.

31. Voerman HJ, Strack van Schijndel RJM, Groeneveld ABJ, De Boer H, Nauta JP, Thijs LG. Pulsatile hormone secretion during severe sepsis: accuracy of different blood sampling regimens. *Metabolism* 1992;41:934-40.

32. Gutstein H, Akil H. Opioid analgesics. En: Hardman JG, Limbird LE, editors. *The pharmacological basis of therapeutics*. 10th ed. New York: McGraw-Hill, 2001; p. 569-619.

33. Fellows IW, Bastow MD, Byrne AJ, Allison SP. Adrenocortical suppression in multiply injured patients: a complication of etomidate treatment. *Br Med J* 1983;287:1835-7.

34. 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; 20:489-95.

35. Abraham E, Evans T. Corticosteroids and septic shock. *JAMA* 2002;288:886-7.

36. Rivers E, Nguyen B, Havstad S, Ressler J, Muzzin A, Knoblich B, et al. Early goal-directed therapy in the treatment of severe sepsis and septic shock. *N Engl J Med* 2001;345:1368-77.