

Patrón hormonal hipofisario anterior y tiroideo en el paciente crítico

V. GÓMEZ TELLO, A. GARCÍA DE LORENZO Y MATEOS*, J.M. AÑÓN ELIZALDE**
Y J. LÓPEZ MARTÍNEZ***.

Servicio de Medicina Intensiva. Clínica Moncloa. *Hospital Universitario La Paz. Madrid.
Hospital Virgen de la Luz. Cuenca y *Hospital Severo Ochoa. Leganés. Madrid.

Objetivo. La enfermedad crítica induce cambios extensos y complejos que involucran a los sistemas simpático-adrenal, al eje hipotálamo-hipofisario y a las glándulas tiroidea, adrenal y gonadal. En esta revisión sistemática, se evaluarán los resultados que diversos estudios han ofrecido sobre el perfil hormonal en pacientes críticos, su papel pronóstico, y las influencias que el momento evolutivo y determinadas intervenciones terapéuticas (sedación, analgesia, catecolaminas exógenas) ejercen sobre este patrón.

Fuente de datos. Búsqueda en base de datos MEDLINE desde 1966 hasta 1999. Se empleó metodología booleana usando los términos hormonas hipofisarias (**pituitary hormones**), enfermedad crítica (**critical illness**), traumatismo (**trauma**), y traumatismo craneoencefálico (**head injury**).

Resultados. Se seleccionaron por su relevancia 85 estudios.

Conclusiones. No se ha establecido un patrón hormonal característico en la enfermedad crítica, refiriendo patrones no ya faltos de homogeneidad sino absolutamente discrepantes. Ello es explicable por la diversidad de pacientes, métodos de medida y tipos de lesión estudiados. No obstante, parece existir una respuesta distinta según la lesión sea aguda o crónica, discutiéndose si las alteraciones encontradas son una respuesta proporcionada y adecuada al estrés agudo. En función de esta hipótesis, la suplementación hormonal, el efecto de las hormonas hipofisarias

sobre la mortalidad y la modificación de factores terapéuticos que las influyen, podrían resultar discutibles.

PALABRAS CLAVE: *hormonas hipofisarias, enfermedad crítica, traumatismo, traumatismo craneoencefálico.*

ANTERIOR PITUITARY AND THYROID HORMONAL PATTERN IN THE CRITICALLY ILL PATIENTS

Objective. The Critical illness causes complex and wide changes in sympathetic nervous and endocrine systems. These variations have not been completely clarified. In this review, a great variety of studies about the pituitary hormonal pattern in trauma patients will be evaluated. Also, the influence of these hormones on outcome and their modification by the chronology of lesion and therapeutic maneuvers are considered.

Source of data. Appropriated studies were retrieved in MEDLINE database from 1966. Boolean strategy was applied using MESH terms as "pituitary hormones", "trauma", "critical illness" and "head injury".

Results. 85 studies were selected due to their relevance.

Conclusions. It is not possible to establish a characteristic hormonal pattern in Critical illness, because the results of these works are not only heterogeneous but also indeed discrepant. It is due to differences in design, sample, moment of study, methods of measurement, and type of Critical illness. Notwithstanding, a distinct response seems to be related with chronological aspects of the illness. It is possible that these alterations make up a proportional and proper response to acute stress.

Correspondencia: Dr. V. Gómez Tello.
Unidad de Cuidados Intensivos. Clínica Moncloa.
Av. Valladolid, 83. 28008 Madrid.

Manuscrito aceptado el 7-II-2000.

In agreement with this hypothesis, the supplementation of pituitary hormones, their relation with morbidity and mortality, and variation in therapeutic agents would be questionable.

KEY WORDS: Pituitary hormones, critical illness, trauma, head injury.

(Med Intensiva 2000; 24: 307-315)

INTRODUCCIÓN

El papel de la respuesta simpática a la agresión fue descrito en 1929 por W. Cannon. Posteriormente, la actuación de cada una de las partes del sistema endocrino y sus complejas relaciones con el metabolismo intermediario han sido progresivamente descritas durante las últimas cuatro décadas¹.

Los diferentes aspectos endocrinos y metabólicos que concurren en los pacientes críticos no han sido del todo entendidos. Este hecho puede ser debido a la novedad de la Medicina Intensiva como disciplina, a la complejidad y diversidad etiológica de la enfermedad crítica, y a las intervenciones a las que son sometidos estos enfermos.

A pesar de estas dificultades iniciales, en los últimos quince años se ha investigado de manera intensa para dilucidar las interacciones entre los sistemas neural, inmune y endocrino y su actuación conjunta ante la inflamación aguda o crónica². Uno de los principales mecanismos de esta respuesta al estrés es el eje hipotálamo-hipofisario-suprarrenal (HPA). El comportamiento del eje HPA en la situación de estrés no es bien conocido³. Dado que las hormonas regularían los cambios metabólicos en estas situaciones⁴, su determinación debería relacionarse con el estrés y su intensidad, incluso de modo pronóstico.

En este trabajo se evaluarán los resultados que diversos trabajos han ofrecido sobre el perfil hormonal en pacientes críticos, su posible papel pronóstico, así como las influencias que determinados factores extrínsecos (sedación, analgesia y catecolaminas exógenas) ejercen sobre este patrón.

RESPUESTA HORMONAL DEL EJE HPA TRAS EL TRAUMATISMO

La función del eje HPA está marcadamente afectada por la enfermedad crítica. La respuesta neuroendocrina es esencial en la respuesta general al estrés. En un reciente artículo, Van den Berghe et al⁵ diferencian bien entre las situaciones críticas agudas y crónicas. En la fase aguda se puede objetivar una marcada liberación de hormonas de la hipófisis anterior e inactivación periférica de hormonas anabólicas, mecanismo cuya finalidad parece ser la de proporcionar al huésped sustratos adecuados para la supervivencia y activar mecanismos inmunes de defensa. Puede observarse habitualmente un aumento de las cifras séricas de cortisol y glucemia, y un des-

censo de hormonas sexuales, tiroideas, dando lugar al síndrome de hormona triyodotironina (T₃) baja (ST₃B)⁶. No se conoce si este patrón es propio de fallo orgánico o una respuesta de adaptación a la agresión.

En la fase crónica de la enfermedad crítica se observa una afectación uniforme de la secreción pulsátil de hormonas hipofisarias, de probable origen hipotalámico, que parece asociarse a disminución de la actividad de los órganos diana. Una complicación aguda en la fase crónica puede ocasionar patrones mixtos difíciles de interpretar, y que explican los paradójicos resultados obtenidos en la literatura.

Una entidad bien estudiada es el traumatismo craneoencefálico (TCE). En ella se observan alteraciones significativas en la respuesta del eje HPA⁷. Se estima que en él existe una prevalencia del 22% al 62% de necrosis isquémica e infartos hemorrágicos en la región hipotálamo-hipofisaria^{8,9} aunque este efecto puede ser reversible¹⁰. Los niveles bajos de hormonas pituitarias encontrados, asociadas a respuestas normales con pruebas de provocación, apuntan a un origen hipotalámico¹¹. Respuestas alteradas del HPA se han descrito en estudios con pacientes que sufrieron TCE grave^{12,13}. Esta respuesta puede verse en otros procesos patológicos agudos como quemaduras^{14,15}, aunque en menor medida que en el TCE.

De modo similar, la respuesta paradójica de la hormona del crecimiento (GH) a la administración de glucosa es una prueba de disfunción hipotalámica, principalmente en pacientes con disfunción endocrina tardía tras lesión cerebral⁷. Por ello es posible que la respuesta hormonal hipofisaria no sea la misma en pacientes con traumatismo craneal que sin él. Estas diferencias explicarían cambios hormonales con importantes implicaciones metabólicas y terapéuticas.

Chioléro et al¹⁶ dividieron a 32 pacientes traumatizados tras los primeros cinco días de ingreso en tres grupos: TCE puro, traumatismo combinado y traumatismo corporal sin TCE. No se administraron esteroides. Aquellos con traumatismo corporal sin TCE o combinado tuvieron menor hormona estimulante del tiroides (TSH) y prolactina (PRL) que los pacientes con TCE, objetivándose una relación inversa entre el valor de estas hormonas, el grado de agresión y la severidad del TCE.

King et al¹⁷ evaluaron, de manera seriada, los ritmos de secreción de las hormonas hipofisarias cada cuatro horas en pacientes con TCE no complicado. Hubo una gran variabilidad en las respuestas con elevaciones de GH, prolactina, hormona luteinizante (LH) y hormona foliculoestimulante (FSH); la TSH fue normal. No hubo, sin embargo, patrón hormonal discernible. La sobrecarga de glucosa produjo una elevación paradójica de la GH sugiriendo disfunción hipotalámica.

García de Lorenzo et al^{18,19} objetivaron como dato más significativo una disminución de la FSH y la LH, siendo el resto de las hormonas normales. Sólo se halló disminuida la GH en el grupo de traumatis-

mo sin afectación craneal. Igualmente, el patrón hormonal precoz no mostró una correlación significativa con variables descriptivas de la lesión encefálica o periférica.

Estos autores encontraron, además, variaciones hormonales significativas en relación con el sexo¹⁹. Los niveles séricos de todas las hormonas hipofisarias fueron más elevados en mujeres de manera estadísticamente significativa. De igual modo, al incrementarse la severidad del traumatismo periférico, se observó una mayor disminución de los niveles de GH en mujeres que en hombres, y niveles inferiores de hormonas gonadotrópicas en los hombres. Asimismo, hubo variaciones en la edad, ya que los niveles séricos de gonadotropinas están aumentados en los pacientes de mayor edad, pero la GH disminuye de acuerdo a un patrón fisiológico.

Todos estos estudios muestran la evidencia de una función alterada del eje HPA en pacientes críticos, principalmente a nivel hipotalámico, aunque no parece deducirse por estos resultados un patrón típico. El sustrato fisiopatológico de esta lesión se explicaría mediante la acción de citocinas (tabla 1), neurotransmisores cerebrales (tabla 2) o neuropéptidos (tabla 3) liberados durante la fase aguda de la agresión. Sin embargo, los datos obtenidos del estudio de estos mediadores no han sido concluyentes, y en ocasiones resultaron dispares^{20,21}. En la tabla 4 puede observarse la marcada variabilidad de resultados que describen diferentes autores. Ello es explicable por la diversidad de pacientes, métodos de medida y tipos de lesión estudiadas.

TABLA 1. Efectos de las citoquinas sobre la función neurohumoral e inmunitaria

Citocina	Efecto
Interleucina 1	Fiebre. Sueño de onda lenta. Liberación de CRH, ACTH y endorfina. Elevación de glucocorticoides. Estimula la GH y la prolactina. Estimula la secreción de somatostatina. Inhibe la síntesis de TRH. Estimula la secreción de vasopresina y de IL-6
Interleucina 2	Estimula la liberación de ACTH, glucocorticoides, PRL y GH. Estimula la síntesis de TNF e IL-1
Interleucina 6	Estimula la liberación de ACTH, glucocorticoides, PRL y GH en las células foliculares de la hipófisis
Factor de necrosis tumoral (TNF)	Inhibe la liberación de GH. Estimula la ACTH adrenal. Inhibe la secreción de TSH, T3 y T4. Inhibe la respuesta tiroidea a la TSH. Incrementa la liberación de prolactina
Interferon- α o τ	Inducción de la esteroidogénesis adrenal. Incrementa la captación de I por el tiroides. Estimulador neuronal. Suprime los síntomas de abstinencia de la morfina. Causa catalepsia y analgesia
Timosina	Eleva el ACTH y los niveles de glucocorticoides

CRH: corticotropina; ACTH: hormona adrenocorticotropa; PRL: prolactina; GH: hormona de crecimiento; TSH: hormona estimulante del tiroides.

TABLA 2. Neurotransmisores y secreción hipofisaria

	Noradrenalina	Dopamina	Serotonina	Acetilcolina	GABA
ACTH	=↓	=↓	↑	↑	↓
GH	↑	↑	↑	=	↑
PRL	↑↓	↓	↑	↑↓	↑↓
TSH	↑	↓	↓	=	?
FSH-LH	↑	↑↓	=↓	↑	↑

=: sin cambio; ↑: elevado; ↓: bajo; ?: desconocido.

ACTH: hormona adrenocorticotropa; GH: hormona del crecimiento; PRL: prolactina; TSH: hormona estimulante del tiroides; FSH: hormona foliculoestimulante; LH: hormona luteizante

A continuación, se describirá el comportamiento de cada una de las hormonas en el paciente crítico.

Patrón de respuesta de la hormona adrenocorticotropa en la enfermedad crítica

Inicialmente se observa un aumento de su secreción, junto con una hipercortisolemia marcada²². El cortisol ejerce un menor efecto retroalimentador de lo esperado quizá debido a un defecto del receptor de glucocorticoide a nivel central y periférico²³. Quizá esta respuesta signifique una adaptación a nivel celular para protegerse de los altos niveles de cortisol.

El aumento inicial de la hormona adrenocorticotropa (ACTH) sería un efecto de una mayor liberación del factor liberador de corticotropina (CRH), posiblemente estimulado por la secreción de las interleucinas 1 y 6²⁴. La respuesta de la ACTH a la estimulación con CRH es mayor que en pacientes sin enfermedad crítica, y su valor podría tener algún valor pronóstico según Reincke et al²⁵. Sin embargo su nivel sérico disminuye después de tres o cinco días²⁶ para posteriormente permanecer baja, independientemente de los niveles de cortisol. Esta respuesta bifásica, podría explicarse por la presencia de factor atrial natriurético o endotelina que estimularían la secreción de cortisol, independientemente de la ACTH²⁶.

TABLA 3. Efectos de los neuropéptidos sobre la liberación de hormonas hipofisarias

	PRL	GH	TSH	FSH	LH
Colecistocinina	+	+	-	0	-
Gastrina	-	+	-	0	-
VIP	+	+	0	0	+
Sustancia P	ζ+	+	0	0	+
Neurotensina	-	+	0	0	-
Opioides	+	+	-	-	-
Bradicinina	-	0	0	-	0
Angiotensina II	-	-	0	-	0
Bombesina	+	+			
Oxitocina	-			-	0
Inhibina				-	0
Galanina		+			
Neuropéptido Y				+	+

+: aumento; -: disminución; 0: no modificado; en blanco: no estudios disponibles.

PRL: prolactina; GH: hormona de crecimiento; TSH: hormona estimulante del tiroides; FSH: hormona foliculoestimulante; LH: hormona leuteizante; VIP: péptido intestinal vasoactivo.

TABLA 4. Respuesta anómala del eje hipotálamo-hipofisario-adrenal en pacientes críticos

Tipo de traumatismo	ACTH	GH	PRL	TSH	FSH	LH	Estimulación con secretagogos
Quemaduras							
Wilmore et al ¹⁴	-	↑	-	-	-	-	-
Brizio-Molteni et al ¹⁵							
20%-50% SC	↑↑	-	↑	-	N	N	-
> 50% SC	N	-	↑	-	N	N	-
Balogh et al ⁸⁵	-	N↓	↑	-	N↑	N	N
Traumatismo craneal puro							
Rudman et al ¹²							
Pacientes no en coma	-	N	N	N	↓	N	N
Pacientes en coma	-	N	N	↓	↓	↓	N
King et al ¹⁷	-	N↑	N↑	-	N↑	N	
Matsuura et al ¹³	-	N↑	N	-	-	-	PRL normal en no comatosos
Wolf et al ⁶³							
Un día tras el traumatismo	-	-	-	-	N	↑	
Al cuarto día del traumatismo	-	-	-	-	N↓	↓	
Chioléro et al ¹⁶	N	↑	N	↓	-	-	
Della Corte et al ⁸³	-	N↑*	N	N↑*	-	-	Incremento de la GH a la GHRH en los días 2-7. Respuesta paradójica de la GH a la TRH. Respuesta paradójica de la PRL a la GHRH con buen pronóstico
Traumatismo múltiple							
Chioléro et al ¹⁶	N	↑	↑	↑	-	-	
García de Lorenzo et al ^{18,19}	-	N	N	N	↓	↓	Estratificación de pacientes según presencia o no de lesión encefálica. Disminución de GH si no existe TCE

↑: aumento; ↓: disminución; N: sin cambios; -: sin datos; PRL: prolactina. SC: superficie corporal; *elevación al cuarto día; ACTH: hormona adrenocorticotropa; GH: hormona del crecimiento; PRL: prolactina; TSH: hormona estimulante del tiroides; FSH: hormona foliculostimulante; LH: hormona luteinizante; TCE: traumatismo craneoencefálico.

Patrón de respuesta de la hormona del crecimiento en la enfermedad crítica

El nivel de GH en enfermos críticos es muy variable, habiéndose encontrado respuestas hipersecretoras^{27,28} e hiposecretoras^{29,30}, estas últimas relacionadas con una mayor mortalidad, y una excreción de nitrógeno aumentada. Dahn et al³¹ intentaron averiguar si la respuesta normal a la agresión conlleva un aumento en la secreción de GH, y sus posibles causas. Estudiaron para ello a trece pacientes de sexo masculino con patología crítica variada, sometidos a ventilación mecánica, sin fracaso multiorgánico ni alimentación artificial.

Encontraron que los niveles de noradrenalina fueron significativamente más altos en el grupo de hiposecretoras, magnificándose esta respuesta con la estimulación de glucosa. Ello indica que la gravedad del traumatismo puede influir, a través de una secreción proporcionalmente más elevada de catecolaminas, en una menor liberación de GH. La respuesta hipersecretora se cree debida a secreción pituitaria alterada, aunque no se puede descartar un cambio en el metabolismo de la hormona. Esta secreción elevada puede ser teleológicamente un intento de limitar las pérdidas de nitrógeno en la situación de agresión³². La elevación de la GH produciría antagonismo de la insulina y lipólisis. Alternativamente, la disminución de la proteína transportadora de GH aumentaría su biodisponibilidad para producir mayor cantidad de factor de crecimiento insulínico (IGF-I) en los tejidos a pesar de su caída en plasma.

En el enfermo crítico parece existir una resistencia a la elevación de IGF-1, debido a insuficiente secreción o insensibilidad periférica a la GH³³. El

IGF-1 puede ser una potencial terapia anabólica en pacientes críticos al mejorar el balance del nitrógeno. No obstante, no existe una evidencia concluyente acerca del beneficio de administrar GH e IGF-1 sobre el catabolismo del paciente crítico, ya que las diversas investigaciones han mostrado un resultado contradictorio³⁴⁻⁴⁰. En estudios realizados con quemados⁴¹ y traumatizados⁴² parece haber mostrado beneficio sobre la conservación de la masa magra y la capacidad de cicatrización.

Takala et al⁴³ realizaron dos estudios prospectivos a doble ciego en 532 pacientes críticos, con una edad media de 60 años, que habían permanecido en la Unidad de Cuidados Intensivos (UCI) durante cinco a siete días, y que fueron aleatorizados a recibir GH o placebo hasta el alta o con un máximo de 21 días. Estos pacientes presentaban patologías diversas como cirugía cardíaca o abdominal, traumatismo múltiple (10%) e insuficiencia respiratoria. Se observó que los pacientes a los que se administró GH presentaron una mortalidad del 39%, respecto al placebo (20%), con un riesgo relativo de mortalidad de 1,9 (IC 1,3-2,9). La mortalidad se produjo como media en los primeros diez días de tratamiento. Asimismo, la estancia media en la UCI, en el hospital y el tiempo en ventilación mecánica fueron superiores en el grupo de tratamiento.

La discrepancia de estos resultados con los anteriores trabajos es difícil de justificar. Demling⁴⁴ afirma que los pacientes de Takala et al⁴³ recibieron hormonoterapia antes de desarrollar respuesta inflamatoria sistémica. La GH podría ocasionar un déficit energético en pacientes normales o quirúrgicos debido a un incremento del ritmo metabólico celular⁴⁵, o al aumento del nivel de catecolaminas⁴⁶ y citocinas

circulantes⁴⁷. Sin embargo, esto podría no haber sucedido en pacientes con quemaduras o traumatismo, quienes presentarían una respuesta inflamatoria sistémica máxima al comenzar el tratamiento con GH. Hasta no haber encontrado una explicación concluyente a estos hechos, no parece prudente administrar GH al paciente crítico agudo, quizá con la posible excepción de quemados o traumatizados.

La situación en fase crónica podría ser un escenario diferente. Van den Berghe et al¹¹ han demostrado en 20 pacientes críticos en fase crónica que la infusión de hormona liberadora de TSH (TRH) junto con hormona liberadora de GH (GHRH) y péptido liberador de GH tipo 2 producían una mejoría en la secreción y la pulsatilidad, de GH y TSH, con una mayor tendencia anabólica. Pese a ello no hubo cambios clínicos sustanciales. Este hecho prueba en enfermos críticos crónicos, que la disminución de actividad de los ejes tiroideo y somatotrofo parece tener un claro componente hipotalámico.

Gonadotropinas y enfermedad crítica

Los pacientes afectados de enfermedad crítica, cualquiera que sea ésta, presentan un hipogonadismo central transitorio, que ocurre también en mujeres con gónadas no funcionales en situación basal. Quizá sea ésta la alteración más frecuentemente encontrada en todos los estudios hormonales en situación de estrés.

La enfermedad crítica ocasiona un cuadro de hipogonadismo central y periférico⁴⁸. La acción puede deberse a un efecto directo de la misma a nivel hipotálamo-hipofisario, y no a factores de confusión como edad, drogas, TCE, y fallo hepático⁴⁹. Esta disfunción gonadal se relaciona directamente con la gravedad de la lesión, aparece sobre todo en hombres, y en la hospitalización tardía. Factores como las catecolaminas⁵⁰ y el sistema opioide endógeno⁵¹, podrían explicar estos cambios.

Por otra parte, se ha encontrado en mujeres premenopáusicas y postmenopáusicas, una disminución de gonadotropinas y estradiol tras TCE². En un estudio de Woolf et al⁵² en mujeres premenopáusicas la LH disminuyó 24-48 horas tras el ingreso hasta alcanzar un nadir a los cuatro a seis días de un 66%, la FSH un 64% y el estradiol un 49%. La globulina transportadora no sufrió cambios. En mujeres postmenopáusicas la caída fue similar pero se retrasó hasta el tercer o cuarto día. La FSH y La LH estuvieron más bajas de lo que podría esperarse para unos niveles disminuidos de esteroides sexuales. Ello indica un hipogonadismo de origen central. Dado que la respuesta a hormona liberadora de gonadotropinas (GnRH) fue normal, podría afirmarse un origen hipotalámico, debido a un estímulo insuficiente sobre la hipófisis.

Respuesta de la prolactina al traumatismo

Existen pocos estudios en animales o humanos que relacionen los niveles de prolactina (PRL) con

la enfermedad crítica o el traumatismo^{53,54}. Esta hormona aumenta en la fase inicial de la enfermedad crítica⁵⁵ y disminuye de manera progresiva por el efecto de la prolongada circulación de esteroides. El origen de su elevación se sitúa en el transporte o la acción de la dopamina a nivel hipotalámico⁵⁶.

En el trabajo clásico de Chioleró et al, donde se estratifica a los pacientes en tres grupos en función de la topografía de su traumatismo, se observó que aquellos sujetos con traumatismo craneal o combinado tuvieron menor TSH y PRL comparados con pacientes con TCE. Se encontró una relación inversa entre el valor de estas hormonas, el grado de agresión y la severidad del TCE.

Matsuura et al estudiaron 30 pacientes con TCE, concluyendo que los pacientes con TCE más grave presentan prolactina aumentada, pero también una respuesta menor tras la administración de TRH. Ello puede ser debido a daño hipotalámico, con disminución de la acción del factor inhibidor de prolactina (PIF), o bien al efecto del factor liberador de PRL (PRF) asimilable al TRH, regulado por sistemas serotoninérgicos y endorfinérgicos alterados tras el TCE.

Respuesta de las hormonas tiroideas al traumatismo

Desde la década de los ochenta se ha descrito, en el contexto de la enfermedad crítica, la existencia de un síndrome de afectación tiroidea en ausencia de parámetros francos de hipotiroidismo. Este síndrome denominado “síndrome de T₃ baja” (ST₃B) fue descrito por Wartofsky y Burman⁶. Se caracteriza por T₃ baja, rT₃ alta, T₄ normal y TSH normal o baja.

Se han estudiado mucho las causas de este síndrome, pero una de las más propuestas es un déficit de la captación celular periférica de T₄, lo que dificulta la monodeiodación a T₃, por la enzima 5'-desyodasa intracelular; este defecto evitaría la metabolización de la rT₃⁵⁷. Recientemente se ha formulado la hipótesis de que las citocinas juegan un papel en este defecto bioquímico⁵⁸. Esta hipótesis parece confirmarse por el reciente trabajo de Mönig et al⁵⁹, quienes confirmaron que en pacientes sépticos los niveles de hormonas tiroideas y TSH fueron sensiblemente más bajas que en enfermos con infarto agudo de miocardio. Asimismo, los niveles de interleucinas 1 β , 6 y factor de necrosis tumoral fueron más elevados en los pacientes sépticos que en aquellos con infarto, sin que hubiese diferencia en los niveles de cortisol. A los siete días del ingreso estos resultados se mantuvieron. Los autores sugieren una afectación precoz de la secreción hipofisaria y glandular de las hormonas tiroideas por efecto de estos mediadores.

La TSH es el parámetro discriminante entre pacientes normales, hipertiroideos o hipotiroideos⁶⁰. La medición de la T₄ total en el enfermo crítico tiene un valor limitado, a causa de la aparición de inhibidores de su unión a globulina fijadora de hormonas tiroideas (TBG), albúmina y prealbúmina⁶¹. Van den Berghe et al⁶² afirman que el agotamiento de la libe-

ración de TSH, o un déficit en la secreción de TRH, podría conducir a una disminución de la T_4 libre, demostrando una incapacidad final del eje hipofisario-tiroideo para mantener el estado eutiroideo. Esta situación, que funcionalmente recuerda al hipotiroidismo, podía ser contemplada como un índice de gravedad del paciente y en última instancia condicionar su pronóstico. Más recientemente se ha podido demostrar que la TSH puede tener niveles altos⁶³ o normales/bajos⁶⁴, correlacionándose o no con el cortisol. Si a este dato se suma el hecho de que las fracciones libres hormonales son normales, no parece probable la existencia de hipotiroidismo franco en la enfermedad crítica.

La suplementación de triyodotironina (T_3) y tetrayodotironina (T_4) no ha sido considerado útil o apropiada por diversos autores⁶⁵⁻⁶⁸. Brent y Hershman⁶⁹, en pacientes críticos ingresados en UCI, no hallaron diferencias sobre la mortalidad, pero sí un menor nivel de TSH en el grupo de enfermos con suplemento hormonal. Tampoco en pacientes sometidos a cirugía cardíaca parecen beneficiarse, según los datos del estudio randomizado de Bennet-Guerrero et al⁷⁰. Por tanto, no parece recomendable, al menos en fase aguda, la suplementación hormonal.

Papel de los factores extrínsecos

Dopamina

Van den Berghe y De Zegher⁵⁶ confirman el papel inhibitor de este inotropo sobre todas las hormonas sintetizadas en la hipófisis anterior a través de receptores tipo D_2 . Asimismo, sugieren que la dopamina podría desempeñar una acción importante en la respuesta metabólica y endocrina al estrés. Esta supresión podría ser más grave en niños, cuyo patrón de secreción hormonal es todavía muy inmaduro y frágil. Estos mismos autores⁷¹ afirmaron que este patrón es similar al que se observa en el anciano y en modelos experimentales de estrés crónico. Dado que la enfermedad crítica produce una disminución de la secreción pulsátil de GH y TSH, ambas magnificadas por la infusión de dopamina, podría pensarse que la dopamina endógena podría desempeñar un mecanismo de adaptación a la enfermedad crítica de forma todavía no aclarada.

Se ha especulado con un posible papel beneficioso de la suplementación hormonal en pacientes a los que se administra dopamina⁵⁶, pero hasta la fecha no existen estudios que apoyen su beneficio.

Opiáceos

En humanos, los opiáceos endógenos afectan la liberación de gonadotropinas. La explicación a este fenómeno podría basarse en la alteración en la pulsatilidad de la secreción de GnRH mediada por opiáceos⁷². Sin embargo, no hay trabajos en la literatura que avalen esta hipótesis en enfermos críticos.

Sedantes

Diversos sedantes⁷³ pueden variar la respuesta neurohumoral al estrés. Las benzodiacepinas promueven una disminución de la respuesta central de la TSH a la TRH⁷⁴. No obstante, otros autores no encuentran relación del patrón hormonal precoz con variables como analgesia, sedantes, o antiinflamatorios.

Papel predictivo de las hormonas hipofisarias sobre la mortalidad

Se ha estudiado el papel pronóstico que las hormonas podrían tener en el curso evolutivo del paciente grave, publicándose diversos trabajos al respecto^{63,64,68,75-79}. Sin embargo, estos estudios presentan errores metodológicos al tratarse de series cortas que no consideran variables de confusión, que emplean métodos de medida imprecisos, y que carecen de metodología de análisis estadístico multivariante.

El eje tiroideo ha sido el más investigado. Chióléro et al^{16,75} observaron que los enfermos con traumatismo craneal puro o combinado tuvieron menores niveles de TSH y PRL, existiendo una relación inversa con el grado de agresión. Igualmente, el nivel de TSH se correspondía de manera directamente proporcional con la supervivencia en enfermos con traumatismo grave craneal. Los cambios hormonales son precoces, pudiendo observarse a las doce horas de ocurrido el traumatismo y hasta cuatro días después.

León et al⁸⁰ estudiaron a 27 pacientes con shock séptico midiendo TSH, T_3 y T_4 en los primeros cinco días de estancia en UCI. Estos autores observaron que las hormonas tiroideas estuvieron disminuidas en todos los pacientes el primer día, aunque en los supervivientes la TSH aumentó al segundo día (con una mejor respuesta al TRH), y T_3 y T_4 al quinto día.

Se ha observado en pacientes con TCE⁵ que aquellos que murieron o permanecieron en estado vegetativo presentaron unos niveles de T_3 y T_4 un 30%-50% más bajos que los que sobrevivieron. También se ha observado asociación entre niveles disminuidos de TSH, T_3 libre⁸¹ y rT_3 ⁷, y mal pronóstico. Un déficit inmunitario, secundario a la disminución de secreción de hormona tímica por el hipotiroidismo bioquímico³, pudiera ser la causa de esta relación.

En los últimos años, estudios hormonales seriosos parecen ofrecer mayor poder predictivo. Hackl et al⁸² estudiaron en 21 pacientes la respuesta de los ejes somatotropo, gonadal y tiroideo a la estimulación con secretagogos. Sus resultados no apoyan el papel discriminante de las alteraciones hormonales en la evolución pronóstica del TCE. Della Corte et al⁸³ en una muestra de 22 enfermos con TCE severo ingresados en la UCI, no observaron relación estadísticamente significativa entre el valor basal y evolutivo, en los primeros quince días tras el traumatismo, de GH, TSH, T_4 , T_3 , cortisol e IGF-I con la morbilidad o la mortalidad.

Estos estudios con estimuladores hipotalámicos parecen valorar más fielmente el funcionalismo del eje HPA y su respuesta a la agresión que los valores hormonales aislados o seriados. Es interesante incidir en que los índices de isogravedad habituales no parecen mostrar una buena correlación con los parámetros hormonales y metabólicos. La proteína C reactiva podría ser una opción, evitando índices de evaluación más específicos para la morbi-mortalidad y estancia media, pero menos sensibles para estimar trastornos metabólicos críticos⁸⁴.

CONCLUSIÓN

A pesar de la heterogeneidad de los estudios y revisiones publicadas, la evaluación de los trabajos más rigurosos parece indicar que en las fases iniciales del traumatismo existe inactivación periférica de vías anabólicas, valores normales o incrementados de prolactina, GH y TSH, con normalidad o disminución de gonadotropinas. La explicación a este fenómeno podría deberse a un intento evolutivo de no oponerse a un catabolismo necesario para hacer frente a la agresión que supone la enfermedad crítica, sintetizando mediadores de inflamación con capacidad de acción inmunológica. Debido a la naturaleza "apropiada" de esta respuesta, el intento de predecir el pronóstico final del enfermo basándose en ciertos perfiles o patrones hormonales se muestra poco útil. Por ello, la suplementación hormonal en la fase aguda es discutible.

En la fase crónica, la disminución de la secreción pulsátil de hormonas pituitarias y la resistencia periférica a su acción dificultan la necesaria recuperación. La actuación a nivel hipotalámico, mediante la administración de secretagogos constituye una novedosa y prometedora vía de investigación, aunque sus resultados distan todavía de ser concluyentes.

Sobre este patrón pueden influir diversos agentes, siendo los más estudiados los inotropos, principalmente la dopamina. Es difícil decir, en el estado actual de nuestros conocimientos, si unas hipotéticas consecuencias negativas del patrón alterado hipofisario y tiroideo justificarían la cautela en la administración de inotropos.

BIBLIOGRAFÍA

- Chioléro R, Revelly JP, Lemarchand-Béraud T. Endocrine Response after Brain Injury. En: Vincent JL, ed. Yearbook of Intensive Care and Emergency Medicine. Berlin: Springer-Verlag, 1993; 588-596.
- Annane D, Bellissant E, Bollaert PE, Auriant I, Ghez D, Raphael JC, et al. The hypothalamus-pituitary axis in septic shock. *British Journal of Intensive Care* 1996; 6: 260-266.
- Mocchegiani E, Imberti R, Testasecca D, Zandri M, Santarelli L, Fabris N. Thyroid and thymic endocrine function and survival in severely traumatized patients with or without head injury. *Intensive Care Med* 1995; 21: 334-341.
- García de Lorenzo A, Ortiz C y Grupo de Trabajo de Metabolismo y Nutrición. Respuesta a la agresión: valoración e implicaciones terapéuticas. *Medicina Intensiva* 1997; 21: 13-28.
- Van den Berghe GH. Acute and prolonged critical illness are two distinct neuroendocrine paradigms. *Vehv K Acad Geneskd Belg* 1998; 60: 487-518.
- Wartofsky L, Burman KD. Alterations in thyroid function in patients with systemic illness: The "euthyroid sick syndrome". *Endocr Rev* 1982; 3: 164-217.
- Edwards OM, Clark JDA. Post-traumatic hypopituitarism. Six cases and a review of the literature. *Medicine* 1980; 65: 281-290.
- Daniel PM, Prichard MML, Treip CS. Traumatic Infarction of anterior lobe of pituitary gland. *Lancet* 1959; II: 81-84.
- Crompton R. Hypothalamic lesions following close head injury. *Brain* 1971; 94:165-172.
- Barber SG. Hypopituitarism and artificial ventilation. *Acta Endocrinol (Copenh)* 1979; 90: 211-216.
- Van den Berghe G, De Zegher F, Baxter RC, Veldhuis JD, 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.
- Rudman D, Fleischer AS, Kutner MH, Raggio JF. Suprahypophyseal hypogonadism and hypothyroidism during prolonged coma after head trauma. *JCE&M* 1977; 45: 747-754.
- Matsuura H, Nakazawa S, Wakabayashi I. Thyrotropin releasing hormone provocative release of prolactin and thyrotropin in acute head injury. *Neurosurgery* 1985; 16: 791-795.
- Wilmore D, Orcutt T, Mason A, Pruitt BA. Alterations in hypothalamic function following thermal injury. *J Trauma* 1975; 15: 697-703.
- Brizio-Molteni L, Molteni A, Warpeha R. Prolactin corticotrophin and gonadotropin concentrations following thermal injury in adults. *J Trauma* 1984; 24: 1-7.
- Chioléro R, Lemarchand TH, Schutz Y, Tribolet N, Felber JP, Freeman J, et al. Plasma pituitary hormone levels in severe trauma with or without head injury. *J Trauma* 1988; 28: 1.368-1.374.
- King LR, Knowles HC, McLaurin RL, Briellaier J, Perisutti G, Piziak VK, et al. Pituitary hormone response to head injury. *Neurosurgery* 1981; 9: 229-235.
- García de Lorenzo A, Añón JM, López Martínez J, Peláez J, Sisón M, Sánchez Castilla M. Neuroendocrine and thyroid responses after trauma: does head injury make any difference? *Crit Care Med* 1996; 25: A132.
- García de Lorenzo A, López Martínez J, Añón JM, Sánchez Castilla M, Díaz Díaz D, Vaquero C. Anterior pituitary and thyroid response after trauma. Modifying factors. *Intensive Care Med* 1997; 23: S188
- Blalock JE. A molecular basis for bi-directional communication between the immune and neuroendocrine systems. *Physiol Rev* 1989; 69: 1-32.
- Weiner RI, Ganong WF. Role of brain monoamines and histamine in regulation of anterior pituitary secretion. *Physiol Rev* 1978; 58: 905-976.
- Perrot D, Bonneton A, Dechaud H, Motin J, Pugeat M. Hypercortisolism in septic shock is not suppressible by dexamethasone infusion. *Crit Care Med* 1993; 21: 396-401.
- Molijn GJ, Koper JW, Van Uffelen JJC, de Jong FH, Brinkmann AO, Bruining HA, et al. Temperature-induced down regulation of the glucocorticoid receptor in peripheral blood mononuclear leukocytes in patients with sepsis and septic shock. *Clin Endocrinol* 1995; 43: 197-203.
- Navarra P. The effects of endotoxin on neuroendocrin axis. *Curr Opin Endocrinol Diabetes* 1995; 2: 127-133.
- Reincke M, Allolio B, Würth 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.
- Vermes I, Vbeishuizen 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: 1.238-1.242.
- Wright PD, Johnston IDA. The effect of surgical operation on growth hormone levels in plasma. *Surgery* 1975; 77: 479-486.
- Rayfield E, George TD, Beisel WR. Altered growth hormone homeostasis during acute bacterial sepsis in the rhesus monkey. *J Clin Endocrinol Metab* 1974; 38: 746-754.
- Dahn MS, Bouwman DL, Kirkpatrick JR. The sepsis-glucose intolerance riddle: A hormonal explanation. *Surgery* 1979; 86: 423-428.

30. Dahn MS, Kirkpatrick JR, Bouwman DL. Sepsis, glucose-intolerance and protein malnutrition: A metabolic paradox. *Arch Surg* 1980; 115: 1.415-1.418.
31. Dahn MS, Jacobs LA, Lange MP, Smith S, Mitchell RA. Endocrine mediators of metabolism associated with injury and sepsis. *JPEN* 1986; 10: 253-257
32. Jeevanandan M, Ramias L, Shamos RF, Schiller WR. Decreased growth hormone levels in the catabolic phase of severe injury. *Surgery* 1992; 111: 495-502.
33. Botfield C, Ross J, Hinds CJ. The role of IGFs in catabolism. *Baillieres Clin Endocrinol Metab* 1997; 11: 679-697.
34. Manson JK, Wilmore DW. Positive nitrogen balance with human growth hormone and hypocaloric intravenous feeding. *Surgery* 1986; 100: 188-197.
35. Peterson SR, Holaday NJ, Jeevanandan M. Enhancement of protein synthesis efficiency in parenterally fed trauma victims by adjuvant recombinant human growth hormone. *J Trauma* 1994; 36: 726-733.
36. Gottardis M, Benzer A, Koller W, Luger TJ, Pühringer F, Hackl J. Improvement of septic syndrome after administration of recombinant human growth hormone (rhGH)? *J Trauma* 1991; 31: 81-86.
37. Vara-Thorbeck R, Guerrero JA, Ruiz-Requena ME, Capitán J, Rodríguez M, Rosell J, et al. Effects of growth hormone in patients receiving total parenteral nutrition following major gastrointestinal surgery. *Hepatogastroenterology* 1992; 39: 270-272.
38. Jiang ZM, He GZ, Zhang SY, Wang XR, Yang NF, Zhu Y, et al. Low-dose Growth hormone and hypocaloric nutrition attenuate the protein-catabolic response after major operation. *Ann Surg* 1989; 210: 513-525.
39. Kudsk KA, Mowatt-Larssen C, Bukar J, Fabian T, Oellerich S, Dent DL, et al. Effect of recombinant human Insulin-like growth factor I and early total parenteral nutrition on immune depression following severe head injury. *Arch Surg* 1994; 129: 66-71.
40. Van den Berghe G, De Zegher F, Veldhuis JD, Wouters P, Awouters M, Verbruggen W, et al. The somatotrophic axis in critical illness: effect of continuous growth hormone (GH)-releasing hormone and GH-releasing peptide 2 infusion. *J Clin Endocrinol Metab* 1997; 82: 590-599.
41. Knox J, Demling R, Wilmore D, Sarraf P, Santos A. Increased survival after major thermal injury: the effect of growth hormone therapy in adults. *J Trauma* 1995; 39: 526-530.
42. 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. *JPEN* 1990; 14: 574-581.
43. 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.
44. Demling R. Growth hormone therapy in critically ill patients. *N Engl J Med* 1999; 341: 837-839.
45. Desai SA, Jacobs DO. Role of growth hormone in the septic, trauma and surgical patient. En: Torosian MH, ed. *Growth hormone in critical illness*. Austin, Texas: RG Landes, 1996; 119-140.
46. Flemming RY, Rutan RL, Jahoor RE, Wolfe RR, Herndon DN. Effect of recombinant human growth hormone on catabolic hormones and free fatty acids following thermal injury. *J Trauma* 1992; 32: 698-702.
47. Kowal-Vern A, Sharp-Pucci MM, Walenga JM, Dries DJ, Gamelli RL. Trauma and thermal injury: comparison of hemostatic and cytokine changes in the acute phase of injury. *J Trauma* 1998; 44: 325-329.
48. Vogel AV, Peake GT, Rada RT. Pituitary-testicular axis dysfunction in burned med. *J Clin Endocrinol Metab* 1985; 60: 658-665.
49. Spratt DI, Cox P, Orav J, Moloney J, Bigos T. Reproductive axis suppression in acute illness is related to disease severity. *J Clin Endocrinol Metab* 1993; 76: 1.548-1.554.
50. Levin J, Lloyd CV, Lobostsky J, Friedrich EH. The effect of epinephrine on testosterone production. *Acta Endocrinol (Copenh)* 1967; 55: 184-190.
51. Cicero TJ, Meyer ER, Gabriel SM, Bell RD, Wilcox CE. Morphine exerts testosterone-like effects in the hypothalamus of the castrated male rat. *Brain Res* 1980; 202: 151-156.
52. 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.
53. Zellweger R, Wichman MW, Ayala A, DeMaso CM, Chaudry IH. Prolactin: a novel and safe immunomodulating hormone for the treatment of immunodepression following severe hemorrhage. *J Surg Res* 1996; 63: 53-58.
54. Zellweger R, Wichmann MW, Ayala A, Chaudry IH. Metoclopramide: a novel and safe immunomodulating agent for restoring the depressed macrophage immune function after hemorrhage. *J Trauma* 1998; 44: 70-77.
55. 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.
56. Van den Berghe G, De Zegher F. Anterior pituitary function during critical illness and dopamine treatment. *Crit Care Med* 1996; 24: 1.580-1.590.
57. Vos RA, De Jong M, Bernard BF, Docter R, Krenning EP, Hennemann G. Impaired thyroxine and 3,5,3'-triiodothyronine handling by rat hepatocytes in the presence of serum of serum of patients with nonthyroidal illness. *J Clin Endocrinol Metab* 1995; 80: 2.364-2.370.
58. Wolf M, Hansen N, Greten H. Interleukin 1 beta, tumor necrosis factor-alpha and interleukin 6 decrease nuclear thyroid hormone receptor capacity in a liver cell line. *Eur J Endocrinol* 1994; 131: 307-312.
59. Mönig H, Arendt T, Meyer M, Kloehn, Bewig B. Activation of the hypothalamopituitary-adrenal axis in response to septic or non-septic diseases-implications for the euthyroid sick syndrome. *Intensive Care Med* 1999; 25: 1.402-1.406.
60. Vierhapper H, Laggner A, Waldhäusl W, Grubeck-Loebenstein B, Kleinberger G. Impaired secretion of TSH in critically ill patients with 'low T4-syndrome'. *Acta Endocrinol* 1982; 101: 542-549.
61. Faber J, Kierkegaard C, Rasussen B, Westh H, Busch-Sorensen M, Jensen IW. Pituitary-Thyroid axis in critical illness. *J Clin Endocrinol Metab* 1987; 65: 315-320.
62. 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 concentrations. *Crit Care Med* 1996; 24: 590-595.
63. Woolf P, Lee L, Hamill R, Mac Donald JV. Thyroid test abnormalities in traumatic brain injury: Correlation with neurologic impairment and sympathetic nervous system activation. *Am J Med* 1988; 84: 201-258.
64. Rothwell PM, Udwardia ZF, Lawler PG. Thyrotropin concentration predicts outcome in critical illness. *Anaesthesia* 1993; 48: 373-376.
65. Carter WJ, SHakir KM, Hodges S, Faas FH, Wynn JO. Effect of thyroid hormone on metabolic adaptation to fasting. *Metabolism* 1975; 24: 1.177-1.183.
66. Berger MM, Lemarchand-Béraud T, Cavadini C, Chioléro R. Relations between the selenium status and the low T₃ syndrome after major trauma. *Intensive Care Med* 1996; 22: 575-581.
67. Utiger RD. Decreased extrathyroidal triiodothyronine production in nonthyroidal illness. Benefit or harm. *Am J Med* 1980; 69: 807-810.
68. Ziegler MG, Morrissey EC, Marshall LF. Catecholamine and thyroid hormones in traumatic injury. *Crit Care Med* 1990; 18: 253-258.
69. Brent GA, Hershman JM. Thyroxine therapy in patients with severe nonthyroidal illnesses and low serum thyroxine concentration. *J Clin Endocrinol Metab* 1986; 63: 1-8.
70. Bennet-Guerrero E, Jiménez JL, White WD, D'Amico EB, Baldwin BI, Schwinn DA. Cardiovascular effects of intravenous triiodothyronine in patients undergoing coronary artery bypass grafting. A randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *JAMA* 1996; 275: 687-692.
71. Van den Berghe G, De Zegher F. A senescent pattern of pituitary function during critical illness and dopamine treatment. *Verh K Acad Geneesk Belg* 1996; 58: 383-411.
72. Grossman A. Brain opiates and neuroendocrine function. *J Clin Endocrinol Metab* 1983; 12: 725-746.

73. Luger TJ, Fassler R, Gottardis M, Koller W, Mutz N. The behavior of GH and somatomedin C following anesthesia induction with propofol in comparison with diazepam and thiopental. *Anasth Intensivther Notfallmed* 1989; 24: 226-230.
74. Kertesz A, Godo G, Falkay G, Boros M. Plasma cortisol, prolactin and thyroxine levels related to midazolam anaesthesia. *Acta Med Hung* 1986; 43:283-289.
75. Chioló R, Lemarchand T, Schutz Y, de Tribolet N, Bayer-Berger M, Freeman J. Thyroid function in severely traumatized patients with or without head injury. *Acta Endocrinol (Copenh)* 1988; 117: 80-86.
76. Kaptein EM, Weiner JM, Robinson WJ, Wheeler WS, Nicoloff TJ. Relationship of altered thyroid hormone indices to survival in nonthyroidal illnesses. *Clin Endocrinol* 1982; 16: 565-574.
77. Maldonado LS, Murata GH, Hershman JM, Braunstein GD. Do Thyroid function tests independently predict survival in the critically ill? *Thyroid* 1992; 2: 119-123.
78. Ray DC, Drummond GB, Wilkinson E, Beckett GJ. Relationship of admission thyroid function tests to outcome in critical illness. *Anaesthesia* 1995; 50: 1.022-1.025.
79. Loh KC, Eng PCT. Prevalence and prognostic relevance of sick euthyroid syndrome in a medical intensive care unit. *Ann Acad Med Singapore* 1995; 24: 802-806.
80. León Sanz M, Lorente JA, Larroder L, Ros P, Álvarez J, Esteban AE, et al. Pituitary-thyroid function in patients with septic shock and its relation with outcome. *Eur J Med Res* 1997; 11: 477-482.
81. Mak YT, Chan ELP, Chan A, Woo J, Swaminathan R. Free thyroxine in sera of acutely ill general medical patients. A prognostic indicator. *Clin Chem* 1992; 38: 414-415.
82. Hackl JM, Gottardis M, Wieser CH, Rimpl E, Stadler C, Schwarz S, et al. Plasma pituitary hormone levels in severe trauma with or without head injury. *J Trauma* 1991; 17: 25-29.
83. Della Corte F, Mancini A, Valle D, Gallizzi F, Carducci P, Mignani V, et al. Provocative hypothalamopituitary axis tests in severe head injury: Correlation with severity and prognosis. *Crit Care Med* 1998; 26: 1.419-1.426.
84. McLeod G, Dick J, Wallis C, Patterson A, Cox C, Colvin J. Propofol 2%: Effect on lipids. *Crit Care Med* 1997; 25: 1.976-1.981.
85. Balogh D, Moncayo R, Bauer M. Hormonal dysregulations in severe burns. *Burns* 1984; 10: 257-263.