



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MEXICO

FACULTAD DE MEDICINA



**INSTITUTO DE SEGURIDAD Y SERVICIOS SOCIALES DE LOS TRABAJADORES DEL ESTADO
DIVISION DE ESTUDIOS DE POSGRADO**

HOSPITAL REGIONAL "1° DE OCTUBRE"

HOSPITAL REGIONAL "LEON"

**FRECUENCIA DE LA DISFUNCION ENDOCRINA Y METABOLICA EN LOS PACIENTES DE LA UNIDAD DE
TERAPIA INTENSIVA DEL HOSPITAL REGIONAL "LEON"**

NUMERO DE REGISTRO

389.2014

TESIS PARA OBTENER EL TITULO DE LA ESPECIALIDAD EN
MEDICINA DEL ENFERMO EN ESTADO CRITICO

PRESENTA

DR. DAVID GODINEZ TAMAY

MÉXICO, D.F.

2015



Universidad Nacional
Autónoma de México



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

**FRECUENCIA DE LA DISFUNCION ENDOCRINA Y METABOLICA EN LOS PACIENTES DE LA UNIDAD DE
TERAPIA INTENSIVA DEL HOSPITAL REGIONAL "LEON"**

Autor: Dr. David Godínez Tamay

Asesores de Tesis

Dr. Octavio Galván Reyes

HOSPITAL REGIONAL "1° DE OCTUBRE"

HOSPITAL REGIONAL "LEON"

I. S. S. S. T. E.

Dr. Ricardo Juárez Ocaña
Coordinador de Enseñanza e Investigación.
Hospital Regional “1° de Octubre”
ISSSTE

Dra. Raquel Méndez Reyes
Profesora Titular del Curso de Medicina del Enfermo en Estado Crítico
Hospital Regional “1° de Octubre”
ISSSTE

Dr. Octavio Galván Reyes
Profesor Adscrito del Servicio de Terapia Intensiva
Asesor de Tesis
Hospital Regional “León”
ISSSTE

Dra. Hilda Lissette López Lemus
Jefe de Investigación
Hospital Regional “León”
ISSSTE

Dr. Pablo Julián Medina Sánchez
Coordinador de Enseñanza e Investigación
Hospital Regional “León”
ISSSTE

DEDICATORIAS

Gracias a Dios, "Porque procedentes de Él y por Él y para Él son todas las cosas. A Él sea la gloria para siempre. Amén." (Romanos 11:36).

Gracias a mi esposa Abigail y a mi hijo David Mateo que son una fuente constante de valor, fortaleza, alegría y entusiasmo, apoyando y permitiendo el concluir esta etapa de mi formación.

Gracias a mis padres Daniel y María Inés y a mis hermanos Ana Daniela, Arturo y Edgar Daniel que día a día continúan demostrándome su cariño y apoyo incondicional.

Gracias a los pacientes que siempre resultan ser los mejores libros en los que estudiar y cuya atención es además el motor y objeto de ser del médico.

Gracias a todos los que ya sea como profesores, compañeros o amigos, han permitido de forma directa o indirecta el concluir esta labor.

Gracias a todos los compañeros (y amigos) con quien he tenido el gusto de cursar parte o la totalidad de esta especialidad.

Gracias al Dr. Octavio Galván Reyes, amigo y coordinador para la realización de esta tesis y que tanto nos ha apoyado en este largo y difícil camino.

Gracias al Dr. José Vicente Rosas Barrientos quien también me ha distinguido con su amistad y en múltiples ocasiones me asesoró para la realización de esta tesis.

INDICE

Resumen	_____	1
Summary	_____	2
Introducción	_____	3
Definición del Problema	_____	10
Justificación	_____	11
Objetivos	_____	12
Material y Métodos	_____	12
Resultados	_____	15
Discusión	_____	22
Conclusiones	_____	24
Bibliografía	_____	26

RESUMEN

Introducción: La presencia de disfunción endócrina y/o metabólica es frecuente entre los pacientes que ingresan a una Unidad de Terapia Intensiva, sin embargo, representa un tema controversial en el campo de la endocrinología por los problemas que representa su identificación y abordaje.

Material y Métodos: Se realizó un estudio observacional, descriptivo, transversal, el cual se desarrollo de septiembre de 2014 a febrero de 2015, donde se incluyeron aquellos caso con alteraciones endocrinas o metabólicas durante su estancia en la Unidad de Terapia Intensiva.

Resultados: Dentro del tiempo de ejecución del estudio se registraron 67 ingresos antes de completar la muestra de 24 pacientes determinada para la validez del estudio, de estos pacientes el 100 % presento una o más disfunciones de tipo endócrino y/o metabólico, siendo la más frecuente la Dislipidemia (95.83%), seguida del Síndrome de Eutiroideo Enfermo (75%), la presencia de Hipeglucemia (58.33%) y finalmente la Insuficiencia Adrenal (8.33%)

Análisis y Conclusiones: La presencia de una disfunción endócrina o metabólica en los pacientes enfermos en estado crítico es una entidad frecuente y es importante el determinar la relación que estas disfunciones guardan con el estado de gravedad del paciente así como la manera en que modifican la morbimortalidad y el pronóstico de la población afectada. El estudio es un precedente de la existencia de las mismas en los pacientes en estado crítico, permitiéndonos identificar que no son infrecuentes y que convendrá por tanto el diseñar y realizar más estudios en este campo para poder contar con muestras mayores, posiblemente enfocadas a los distintos tipos de disfunción endócrina o metabólica así como para determinar la eficacia de los distintos tipos de tratamiento empleados para su manejo.

Palabras Claves: Disfunción endocrina, Disfunción metabólica, Dislipidemia, Síndrome del Eutiroideo Enfermo, Hiper glucemia de Estrés, Insuficiencia Adrenal.

SUMMARY

Introduction: Endocrine and/or metabolic dysfunction are a frequent accompanying illness among the intensive care inpatients, however, is a controversial field because there are some problems in its diagnosis and approach.

Material and Methods: An observational, descriptive and cross-sectional study was conducted, from September 2014 to February 2015, collecting data from a population with the inclusion criteria during their stay in the Intensive Care Unit.

Results: There were 67 included in the study time before collecting the sample of 24 patients. Among the individuals studied all had at least one or two dysfunctions. The most frequent was Dyslipidemia (95.83%), followed by Euthyroid Sick Syndrome (75%), Hyperglycemia (58.33%) and finally Adrenal insufficiency (8.33%)

Analysis and Conclusions: The presence of an endocrine or metabolic dysfunction in the critical patient is a common circumstance and it is very important to determine their relationship to the severity of the patient. This study is a precedent for the existence of these in the critical ill patients, this will identify the frequency and allow the design and conduct for larger samples and determining the effectiveness of the different treatments.

Palabras Claves: Endocrine dysfunction, metabolic dysfunction, dyslipidemia, Euthyroid Sick Syndrome, Stress Hyperglycemia, Adrenal Insufficiency.

INTRODUCCION

DISFUNCION ENDOCRINA EN EL PACIENTE CRITICO.

La valoración y el manejo del sistema endocrino en el paciente crítico es un tema controversial en el área de la endocrinología. Esto es debido principalmente a 3 motivos: 1) que los pacientes en estado crítico generan cambios dramáticos en la mayoría de los sistemas endocrinos, 2) que presentan dificultad para el reconocimiento de enfermedades endocrinas preexistentes y 3) por la inducción de algunos tipos de disfunción endocrina en respuesta al manejo en la UTI *per se*; es importante el determinar la existencia o la ausencia de disfunción endocrina, principalmente en el contexto de que alguna intervención puede mejorar el pronóstico e incluso, en algunos casos, el valorar cuando la intervención de algún sistema endocrino, aún cuando se encuentre sin disfunción, puede impactar positivamente en el estado del paciente crítico¹.

Dentro de la endocrinología existen una gama de estudios que han demostrado su habilidad para detectar la presencia de pacientes con producción excesiva o deficiente de hormonas específicas (v. gr. cuantificación de niveles séricos de TSH, T3T, T4T, T3L, T4L, cortisol, GH, FSH, LH, etc.); estos exámenes normalmente pueden identificar el nivel exacto del defecto, dado que la mayoría de las hormonas son secretadas por circuitos de retroalimentación. Existen también pruebas “dinámicas”, las cuales provocan la inhibición o inducción en la síntesis hormonal, lo cual se realiza en casos donde es difícil de determinar la alteración endocrina (v. gr. prueba de estimulación con cosintropina o de inhibición con dexametasona), si se sospecha de una deficiencia se realizará un test de inducción, si se sospecha de un exceso se realizará un test de supresión. Los valores de corte tanto para las pruebas basales como las dinámicas están basadas en asociaciones validadas previamente entre los niveles hormonales y la presencia confirmada de patologías y/o de la respuesta benéfica al tratamiento. Estos exámenes normalmente se realizan bajo condiciones estándar específicas, como a una hora predeterminada, en ayuno y libres de medicamentos que pudieran influir en los resultados¹.

En los pacientes críticos es importante además el tomar en cuenta la presencia de alteraciones en múltiples ejes hormonales, lo cuales pueden estar estimulados (eje hipotálamo - hipófisis - suprarrenal) o inhibidos (eje

hipotálamo - hipófisis - gonadal). El papel del Sistema Nervioso Central (SNC) y el hipotálamo en el desarrollo de disfunción endocrina merece especial atención. Casi todos los ejes endocrinos tienen una importante conexión con el sistema nervioso, principalmente debido a la regulación en la síntesis de hormonas hipofisarias y la inervación directa del SNC sobre las glándulas efectoras. En los pacientes en estado crítico (a diferencia de pacientes ambulatorios) la presencia de alteraciones en los mecanismos de regulación hormonal centrales, es común. Los sistemas que regulan el ciclo sueño vigilia y los ritmos diurnos son también susceptibles de ser afectados. En forma adicional dentro del grupo de pacientes en estado crítico se encuentran pacientes con trauma encefálico y enfermedades del SNC; esto puede ser agravado por el uso común de hipnóticos y analgésicos que suprimen al SNC, principalmente opiáceos².

Un importante factor a considerar en la evaluación de las endocrinopatías en el enfermo crítico se relaciona con la circulación; se asume que los niveles séricos circulantes de las distintas hormonas reflejan los niveles presentes a nivel tisular, sin embargo, hay muchas razones por las cuales esta consideración no es correcta. En el caso de muchas hormonas esteroideas, estas viajan unidas a proteínas transportadoras, las cuales suelen ser demasiado grandes para pasar a través de un endotelio intacto y son por tanto retenidas en el espacio intravascular. Acorde a la teoría de la "hormona libre", la fracción unida a proteínas transportadoras es incapaz de pasar a través del endotelio y por tanto de ejercer efecto alguno en sus receptores, lo cual ha sido comprobado en el contexto de las hormonas tiroideas y la testosterona, mientras no se ha comprobado en el caso del cortisol³. Esto a pesar de que es claro que durante la enfermedad crítica los niveles de proteína transportadora de cortisol caen drásticamente así como también se altera su capacidad de unión^{4, 5}. Estos cambios en la proteína transportadora de cortisol podría tener un propósito fisiológico, como el permitir el paso del mismo hacia los tejidos inflamados⁶.

Los niveles de hormonas en los tejidos también dependen de su capacidad de acceder a ellos. Este es llevado a cabo principalmente por los transportadores específicos expresados en patrones igualmente específicos⁷. Además aunque existen hormonas que efectivamente pueden atravesar con facilidad la membrana celular, existen transportadores que pueden eliminarlas del interior⁸. Un ejemplo claro de este mecanismo se encuentra en la barrera hematoencefálica, donde los glucocorticoides sintéticos como la dexametasona difunden con

facilidad son eficientemente bombeados hacia el lado sistémico de la barrera por transportadores de membrana⁹. Otro punto a tomar en cuenta es el metabolismo hormonal, el aclaramiento de cortisol, por ejemplo es mediado a nivel hepático y renal por la 5 α -reductasa y la 11 β -hidroxiesteroide deshidrogenasa tipo 2 respectivamente, es importante el considerar que en los pacientes con flujo sanguíneo disminuido a estos órganos el metabolismo también se encuentra notablemente reducido. La consecuencia de esto es que los niveles séricos de cortisol podrían incrementarse en forma secundaria a una disminución en su aclaramiento más que por un incremento en su secreción. En estas circunstancias se vuelve difícil el determinar la presencia de insuficiencia adrenal y los niveles séricos de cortisol no son útiles. Annane et al. exploraron el uso de un incremento de los niveles de cortisol secundario a la administración de ACTH sintética como prueba de la respuesta adrenal. Esto podría parecer invalido en el contexto de la endocrinología tradicional, donde el punto de importancia es la obtención de un pico elevado¹⁰.

En el contexto del enfermo crítico, con una disminución del aclaramiento de cortisol se podría deducir que los niveles basales no estarían claramente diferenciados con respecto al pico, por lo que la medición mediante una prueba de estimulación podría resultar en una mejor manera de valorar la función adrenal. Otro ejemplo lo constituyen las hormonas tiroideas, donde la presencia de la hormona fisiológicamente activa (triyodotironina [T3]) depende del metabolismo de su precursor (tiroxina [T4]), sin embargo, este metabolismo puede y es interferido por los niveles de las enzimas metabolizantes, los cuales son alterados por cambios en la expresión de sus genes productores, así como alteraciones en sus receptores presentadas en casos de sepsis o hipoxia, ambas situaciones comunes en el paciente crítico^{11,12}.

Una vez explicada la dificultad para el abordaje de la disfunción endocrina en el paciente crítico debemos de enfatizar justamente que pacientes se consideran como enfermos críticos. Clásicamente consideramos como una enfermedad crítica a cualquier condición que requiere soporte del órgano o sistema afectado, sin el cual la supervivencia no sería posible¹³. En la práctica es difícil hacer esta distinción sin la ayuda de escalas o sistemas de puntuación que evalúen la presencia y en ocasiones la severidad de una disfunción, un buen ejemplo de esto en la falla renal, para la cual existen sistemas de clasificación de la severidad tanto para aquella de inicio agudo (RIFLE, AKIN) o de instalación crónica (KDOQI). Existen también escalas para evaluar

la isogravedad del estado de un paciente (APACHE I, II, III; SAPS II, 3; MPM-II-0), así como también el grado de disfunción orgánica (SOFA, LODS, MODS), todas la cuales cuentan con un amplio respaldo tanto por sus desarrolladores como por distintas instituciones que las implementan en ocasiones en forma automatizada para la evaluación de sus pacientes. En el caso de este estudio hemos decidido la aplicación de la escala de APACHE II (tabla 1) para evaluar el estado de isogravedad del paciente crítico, dada “simplicidad” (14 variables vs. 34 variables del APACHE I), la disponibilidad de múltiples calculadoras para el mismo (en contraste por ejemplo al APACHE III, el cual puede calcularse en cuanto a un puntaje total, sin embargo, para la utilización del modelo predictivo [cálculo de la predicción de mortalidad] es precisa la compra del software [bajo licencia de APACHE Medical Systems, Inc.]¹⁴

Tabla 1. APACHE II									
APS	PUNTUACIÓN								
VARIABLE	4	3	2	1	0	1	2	3	4
T (°C)	> 40.9	39-40.9		38.5-38.9	36-38.4	34-35.9	32-33.9	30-31.9	< 30
PAM (mmHg)	> 159	130-159	110-129		70-109		50-69		< 50
FC (LPM)	> 179	140-179	110-129		70-109		55-69	40-54	< 40
FR (RPM)	> 49	35-49		25-34	12-24	10-11	6-9		< 6
Si FiO ₂ ≥ 50% (AaDO ₂)	> 499	350-499	200-349		< 200				
Si FiO ₂ ≤ 50% (PaO ₂)					> 70	61-70		56-60	< 56
pH arterial	> 7.69	7.60-7.69		7.50-7.59	7.33-7.49		7.25-7.32	7.15-7.24	< 7.15
Na (mEq/L)	> 179	160-179	155-159	150-154	130-149		120-129	111-119	< 111
K (mEq/L)	> 6.9	6-6.9		5.5-5.9	3.5-5.4	3-3.4	2.5-2.9		< 2.5
Creatinina (mg/dL)	> 3.4	2-3.4	1.5-1.9		0.6-1.4		<0.6		
Hct (%)	> 59.9		50-59.9	46-49.9	30-45.9		20-29.9		< 20
Leu (x1000)	> 39.9		20-39.9	15-19.9	3-14.9		1-2.9		< 1
TOTAL APS									
15-GCS									
EDAD (años)	PUNTOS	Enfermedad Crónica		APS	GCS	EDAD	Enfermedad crónica		
≤ 44	0	Posoperatorio programado	2	TOTAL					
45-54	2								
55-64	3								
65-74	5	Posoperatorio urgente o paciente médico	5						
≥ 75	6								
Enfermedad crónica									
Hepática: Cirrosis (biopsia), hipertensión portal o episodio previo de falla hepática.									
Cardiovascular: Disnea o angina (clase IV NYHA).									
Respiratoria: EPOC grave, hipercapnia, policitemia o hipertensión pulmonar.									
Renal: En diálisis.									
Inmunocomprometido: Tratamiento inmunosupresor o inmunodeficiencia crónicas.									
Adaptado de: Whizar-Lugo VM. Apache II y III en Pacientes Mexicanos. Anestesia en México, 2005;17(3):94-95.									

Para evaluar la presencia de disfunción orgánica decidimos utilizar la escala de Marshall modificada (tabla 2), la cual evalúa la presencia de disfunción en base a los 3 sistemas que más frecuentemente se afectan durante el curso de una patología aguda severa, llevando a cabo medición objetiva y fácilmente reproducible en nuestro medio, siendo además sencilla y rápida para su evaluación en comparación a otras escalas (v.gr. SOFA)¹⁵

Tabla 2. Escala de Marshall modificada					
Sistema	Valor				
	0	1	2	3	4
Respiratorio (PaO ₂ /FiO ₂)	> 400	301-400	201-300	101-200	≤ 101
Renal* (creatinina sérica en mg/dL)	≤ 1.4	1.4-1.8	1.9-3.6	3.7-4.9	> 4.9
Cardiovascular (presión sistólica en mmHg)	> 90	< 90, respuesta a líquidos	< 90, sin respuesta a líquidos	< 90 y pH < 7.30	< 90 y pH < 7.20
Una puntuación ≥ 2 en cualquier sistema define la presencia de falla orgánica.					
*La valoración para pacientes con falla renal crónica preexistente depende de la progresión del deterioro con respecto a la función basal. No existe una corrección para los niveles séricos de creatinina ≥ 1.4 mg/dL en forma previa.					
Adaptado de: Banks PA, Bollen TL, Dervenis C, Gooszen HG, Johnson CD, Sarr MG, Tsiotos GG, Vege SS, Acute Pancreatitis Working Group. Classification of acute pancreatitis – 2012: revision of the Atlanta classification and definitions by international consensus. Gut 2013;62:102-111.					

Es por tanto necesario el definir la presencia de disfunción endocrina con respecto a las pruebas de “*screening*” que se planean realizar. Esto se ha planeado para que mediante algunas sencillas, reproducibles y sensibles pruebas de laboratorio se lleve a cabo la identificación de los tipos de disfunción endocrina presentes en la UTI.

HIPERGLUCEMIA Y ESTRÉS.

En el estado de hipermetabolismo que usualmente ocurre tras un trauma mayor o en forma concomitante a una enfermedad crítica tiene como una de sus características la presencia de hiperglucemia y resistencia a la insulina, este fenómeno es llamado por algunos autores “diabetes de estrés”^{16, 17}.

Es generalmente aceptado que la presencia de hiperglucemia es un patrón fisiológico de respuesta a una lesión, el cual tiene como objeto el asegurar el aporte de glucosa a los distintos tejidos, en forma más específica a aquellos que no necesitan de la intervención de insulina para su ingreso, como lo serían el cerebro y el sistema inmune; a pesar de esto, cada vez existe más evidencia que relaciona la presencia de hiperglucemia, su severidad y su duración con pronósticos adversos dependientes e independientes de la patología de fondo¹⁸.

Dentro de los pacientes con disfunción endocrina relacionada a la hiperglucemia consideraremos a aquellos pacientes diabéticos que en forma agregada a su motivo de ingreso presente un estado hiperosmolar hiperglucémico (EHH) y/o cetoacidosis diabética (CAD), así como a aquellos con la presencia de hiperglucemia (definida en los pacientes en UTI como aquella glucosa en ayuno ≥ 140 mg/dL)

DISLIPIDEMIA Y ESTRÉS.

Desde 1926 gracias al trabajo de Thannhauser y Schaber se conoce la asociación del colesterol bajo con la enfermedad¹⁹. Desde entonces se ha podido documentar que en presencia de múltiples estados patológicos (v.gr. quemados, procesos infecciosos, cáncer) se presentan niveles bajos de colesterol total, HDL y LDL²⁰⁻²².

Mientras que estos disminuyen y presentan una asociación clara con un aumento en los días de estancia hospitalaria, en la puntuación de severidad por APACHE III y MODS, así como en la mortalidad, se ha demostrado que su disminución predispone a sepsis y a insuficiencia adrenal, presumiblemente por su acción como substratos metabólicos en la síntesis del cortisol. Por el contrario, se ha demostrado que en la enfermedad crítica se presenta incremento en los niveles de VLDL y consecuentemente de triglicéridos, esto en relación a la necesidad de substratos energéticos, el incremento de estos generalmente es leve, sin embargo en relación a algunos sedantes (propofol) y técnicas de alimentación parenteral (con lípidos de cadena larga) puede existir un mayor incremento, con asociación de hipertrigliceridemia con pancreatitis e interferencia con la función pulmonar y reticulo-endotelial²³.

Consideraremos como presencia de hipocolesterolemia valores inferiores a 100 mg/dL de colesterol total (asociados estos con incrementos de hasta 10 veces en la mortalidad en pacientes hospitalizados)²⁴ y como hipertrigliceridemia aquellos resultados con valores elevados (200-499 mg/dL) y muy elevados (> 500 mg/dL), acorde a la última recomendación del ATP III²⁵. Los valores bajos de HDL se tomarán en cuenta en relación a los recomendados por la Federación Internacional de Diabetes, siendo considerado como bajos niveles < 40 mg/dL en hombres y < 50 mg/dL en mujeres²⁶.

FUNCIÓN TIROIDEA Y ESTRÉS.

Durante la enfermedad aguda se puede apreciar inicialmente disminución en los niveles séricos de T3 e incremento en el metabolito inactivo rT3, en casos severos incluso pueden afectarse los niveles séricos de T4, es importante el tomar en cuenta que aún en enfermos críticos los niveles séricos de hormona estimulante de la tiroides o tirotrópina (TSH) se afectan en forma infrecuente (a excepción de elevaciones no significativas al inicio de la enfermedad así como la desaparición de su ascenso nocturno), por lo que alteraciones de esta deben siempre sugerir en primer instancia enfermedad tiroidea crónica. Para explicar correctamente la forma en que el metabolismo tiroideo es afectado en la enfermedad aguda debemos recordar que existen 3 desyodasas (D1, D2 y D3), las cuales se encuentran presentes en distintos sitios (D1 presente en hígado, riñones y tiroides; D2 presente en cerebro, hipófisis anterior, tiroides, musculo esquelético y corazón; D3 presente en cerebro, piel, placenta, útero durante la gestación y tejidos fetales) y tienen distintas actividades (catalizan la desyodación de los anillos internos y externos de las distintas iodotiroinas, siendo la desyodación del anillo externo la que produce el cambio de T4 a T3 y de la rT3 a sus metabolitos, este proceso es mediado principalmente por la D2 y posteriormente por la D1; el proceso de desyodación interno produce el cambio de T4 a rT3 y de rT3 a T2 y es llevado a cabo principalmente por la D3 y en mucho menor medida por la D1²⁷. Otro factor importante toma en cuenta que ante la presencia de un descenso en los niveles de T4 debería de presentarse un incremento en los niveles de TSH, el cual no suele presentarse más que como se ha comentado al inicio de la enfermedad, esto se asociado a un posible defecto en la liberación de la hormona liberadora de tirotrópina (TRH), lo cual ha llevado a la administración de TRH en forma exógena, con la reversión de diversos aspectos del Síndrome de Eutiroideo Enfermo, lo que implicaría esta disminución en los niveles de TRH como un problema primario en esta entidad²⁸.

Como criterio de disfunción tiroidea se incluirán a los pacientes con síndrome de Eutiroideo Enfermo, definido como la presencia de alteraciones de las hormonas tiroideas en una variedad de enfermedades no tiroideas, siendo la disminución de la T3 la más común de estas, seguida de la disminución de la T4, de estas alteraciones la primera pudiendo presentarse tan pronto como dentro de las 2 horas posteriores al inicio de un estrés físico severo²⁹.

CORTISOL Y ESTRÉS.

La activación del eje hipotalámico-pituitario-adrenal y el incremento de los niveles séricos de cortisol es posiblemente una de las respuestas endocrinas mejor documentadas frente al estrés severo; fisiológicamente este incremento previene la inmunotoxicidad, mejora la disponibilidad de sustratos energéticos, promueve la respuesta catecolaminérgica cardiovascular, optimiza el tono y la integridad vascular y por medio de ello incrementa la supervivencia; los niveles de cortisol pueden incrementarse entre 5 a 10 veces sus valores normales en la fase aguda de estrés, sin embargo se ha visto un rango estrecho en relación a los valores séricos de cortisol, con las más bajas supervivencias en relación a los más extremos valores; en un estudio Rothwell y Lawler, demostraron que los pacientes no sobrevivientes presentaban importantes elevaciones del cortisol (media de 47 mcg/dL) comparados contra los sobrevivientes (media de 27 mcg/dL)^{30, 31}. Por el contrario, la presencia de una respuesta insuficiente en la producción, secreción y/o acción del cortisol conduce a una insuficiencia suprarrenal relativa; hasta el momento, el método estandarizado para su medición es por medio de una prueba de corticotropina, en la que se realiza una medición basal de cortisol, tras la cual se administra un bolo de corticotropina (250 mcg IV) y transcurridos 30-60 minutos se realiza una segunda determinación de cortisol, en esta prueba incrementos \leq a 9 mcg/dL se consideran con insuficiencia suprarrenal³², sin embargo, según el último consenso de Medicina Crítica del Colegio Americano de Medicina Crítica también puede utilizarse un valor sérico total menor de 10 mcg/dL como diagnóstico de “insuficiencia suprarrenal relacionada a la enfermedad crítica”³³, mientras que en relación a la sepsis y en específico al choque séptico Dellinger propone que un nivel sérico de 18 mcg/dL, por debajo del cual se recomienda la administración de esteroide³⁴.

Para los fines que competen a nuestro estudio tomaremos como punto de corte determinaciones de cortisol \leq 18 mcg/dL.

DEFINICIÓN DEL PROBLEMA

Los pacientes que ingresan a las unidades de cuidados intensivos cuentan, debido a su condición de estrés fisiológico agudo, con un importante riesgo de desarrollar durante su estancia la presencia de alguna disfunción

endocrina o metabólica relacionada a su motivo de ingreso (sepsis, IAM, TCE, EVC, choque hipovolémico), a las complicaciones derivadas de la misma e incluso a su manejo, por tanto, es de interés el valorar la presencia de las mismas a su ingreso para posibilitar su abordaje oportuno.

¿Se presentará disfunción endocrina o metabólica en los pacientes internados en la UTI del Hospital Regional ISSSTE León?

JUSTIFICACIÓN

El identificar a los pacientes con la presencia de algún tipo de disfunción endocrina o metabólica en la UTI nos permitirá brindarles tratamiento en forma oportuna, además de posiblemente realizar la correlación entre la misma con el padecimiento actual, las complicaciones del mismo o con el tratamiento.

Tomando en cuenta la presencia de insuficiencia adrenal como una de las más frecuentes endocrinopatías presentadas en el enfermo crítico, hemos identificado que se sitúa su incidencia alrededor de un 10 a un 60% acorde a la literatura internacional³³, sin embargo, no existe una incidencia bien determinada para esta y otras alteraciones metabólicas ni endocrinas a nivel institucional, local ni nacional, desconociéndose los datos de la frecuencia de las mismas.

Hipótesis

H0: Existen pacientes que al momento del ingreso a la Unidad de Terapia Intensiva presentan alguna disfunción endocrina o metabólica de novo relacionada con el padecimiento actual, sus complicaciones o inclusive el tratamiento, y su frecuencia se encuentra entre el 30 y 70 % de los casos.

H1: Si bien existen pacientes que al momento del ingreso a la Unidad de Terapia Intensiva presenten alguna disfunción endocrina de novo relacionada con el padecimiento actual, sus complicaciones o el tratamiento la frecuencia es diferente a la estimada.

OBJETIVOS

Objetivo general.

Determinar la presencia de disfunción endocrina o metabólica en los pacientes que ingresan a la Unidad de Terapia Intensivos.

Objetivos específicos.

- Identificar tipo de disfunción encontrada (Tiroidea, metabólica o adrenal)
- Realizar estratificado por edad y género.
- Informar causa de ingreso a UCI y su relación con la disfunción endocrina encontrada.

MATERIAL Y METODOS

Diseño y tipo de estudio.

Estudio observacional, descriptivo, de corte transversal.

Población de estudio.

Pacientes ingresados a la Unidad de Cuidados Intensivos del Hospital Regional ISSSTE León en el periodo de observación.

Universo de trabajo.

Pacientes mexicanos mayores de edad y derechohabientes del ISSSTE con adscripción al Hospital Regional ISSSTE León como su unidad médica de 2º ó 3º nivel.

Tiempo de Ejecución.

La presente tesis se efectuó durante los meses de septiembre a diciembre de 2014 y de enero a febrero de 2015.

Criterios de Inclusión.

- 1.- Cuenten con diagnósticos de ingreso.
- 2.- Cuenten con determinaciones de laboratorio (niveles séricos de hormonas tiroideas, perfil de lípidos y glucosa en ayunas) determinados dentro de las primeras 24 a 72 horas del ingreso a la Unidad de Terapia Intensiva.
- 3.- En aquellos casos en que se considere necesario (v. gr. pacientes con la presencia de choque séptico refractario) determinación de cortisol sérico.
- 4.- Con la presencia de datos de disfunción orgánica acorde a la definición de Marshall.
- 5.- Se encuentre sin la presencia de algún soporte vital avanzado previo al evento que motivo su ingreso a la UTI (apoyo inotrópico o vasopresor; uso de esteroides, principalmente dexametasona que en dosis > 8 mg/día puede suprimir la producción de cortisol en menos de 24 horas; tratamiento sustitutivo de la función renal, etc.) que pudieran interferir con los resultados en los distintos exámenes de laboratorio a realizar.

Criterios de Exclusión.

- 1.- Cuyos reportes de exámenes de laboratorio no incluyan las anteriores determinaciones.
- 2.- Sean conocidos con endocrinopatía previa (incluiremos en este grupo a los pacientes con insuficiencia suprarrenal, síndrome de Cushing, hipotiroidismo, hipertiroidismo, diabetes mellitus previamente no controlada, dislipidemia previamente no controlada)

Criterios de Eliminación.

- 1.- Cuyo expediente se encuentre mal conformado (v. gr. no legible)
- 2.- En quienes durante el internamiento se informe la presencia de endocrinopatía previa conocida por el paciente, familiar o por registro médico (ver punto 2 del apartado previo)

Tipo de Muestreo y Metodología para el Cálculo del Tamaño de la Muestra

Se realizó muestreo no probabilístico de tipo consecutivo, con él cálculo del tamaño de muestra por estimación de la proporción para una población.

El problema se plantea de la siguiente manera. Consideraremos que la frecuencia de disfunción endocrina y metabólica en las Unidades de Terapia Intensiva es del 50 %, por lo que estimamos que el porcentaje en nuestra unidad se encontrará dentro del rango de 20 puntos porcentuales más o menos (30 y el 70 %) de lo reportado, con un intervalo de confianza del 95 %.

Ocuparemos para el cálculo la siguiente fórmula:

$$n = Z^2 P (1-P) / diferencia^2$$

Donde el valor de Z a un intervalo de confianza del 95 % es 1.96

$$P = 0.50$$

La desviación estimada = 0.20

Lo que resulta al sustituir en:

$$n = 1.96^2 \times 0.5(1-0.5) / 0.20^2 = 3.8416 \times 0.25 / 0.04$$

$$n = 24.01.$$

Por lo tanto el número de pacientes para nuestra muestra es de 24 pacientes.

Una vez recabados los datos se efectuarán medidas de frecuencia, porcentaje, tendencia central y dispersión.

RESULTADOS

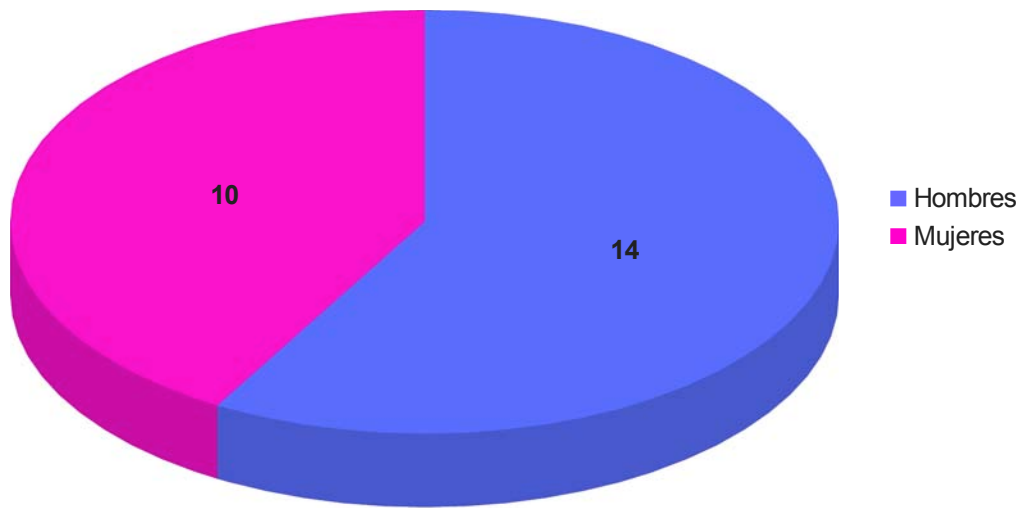
Durante el periodo de recolección se logro obtener la muestra de 24 pacientes tras el ingreso de 67 pacientes, siendo 33 los pacientes que no cumplieron los criterios de inclusión y 10 que presentaron criterios de exclusión y sin presentarse ningún caso con criterios de eliminación. Las características recolectadas de nuestra población son las que se muestran en el Cuadro 1.

Cuadro 1. Características Principales de la Población		
Característica	Promedio (DE)	Rango
Total de pacientes	24	
Mujeres (total, %)	10 (41.6)	
Hombres (total, %)	14 (58.4)	
Edad (años)	56.4 (\pm 17.40)	18-83
Disfunción Cardiovascular (total, %)	10 (41.6)	
Disfunción Renal (total, %)	7 (29.1)	
Disfunción Respiratoria (total, %)	14 (58.4)	
APACHE II	18 (\pm 7.08)	4-30
Marshall modificado	2.87 (\pm 1.19)	2-6
TSH (mUI/L)	1.92 (\pm 2.28)	0.2-10.7
T4T (mcg/dL)	5.32 (\pm 1.82)	1.42-8.35
T4L (ng/dL)	0.99 (\pm 0.26)	0.43-1.51
T3T (ng/dL)	0.34 (\pm 0.32)	0-0.95
Colesterol Total (mg/dL)	136.91 (\pm 39.77)	63-215
Colesterol HDL (mg/dL)	26.81 (\pm 12.49)	0-57
Colesterol LDL (mg/dL)	83.38 (\pm 33.94)	25.8-152
Triglicéridos (mg/dL)	161.04 (\pm 87.26)	39-343
Glucosa (mg/dL)	181.75 (\pm 124.26)	79-588
Cortisol (mcg/dL)	9.2 (\pm 10.54)	1.4-21.2

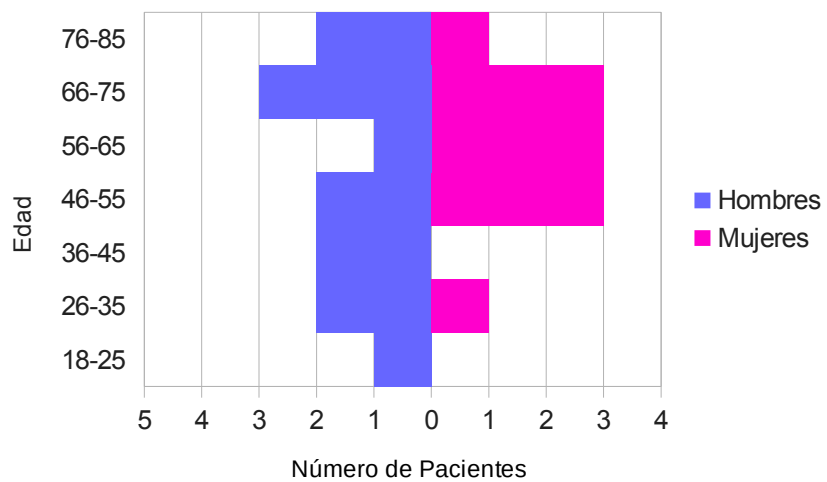
DE = Desviación Estándar; TSH = Hormona estimulante de tiroides; T4T = Tiroxina total; T4L = Tiroxina libre; T3T = Triyodotironina total; HDL (High Density Lipoprotein) = Lipoproteína de alta densidad; LDL (Low Density Lipoprotein) = Lipoproteína de baja densidad.

Nuestra población a recolectar era de 24 pacientes acorde al resultado del calculo para la muestra, una vez obtenida esta cantidad de pacientes encontramos que estaba conformada por 14 individuos del género masculino y 10 del género femenino (gráfica 1), con edades que oscilaron de los 18 a los 83 años (gráfica 2)

Gráfica 1. Población por Género

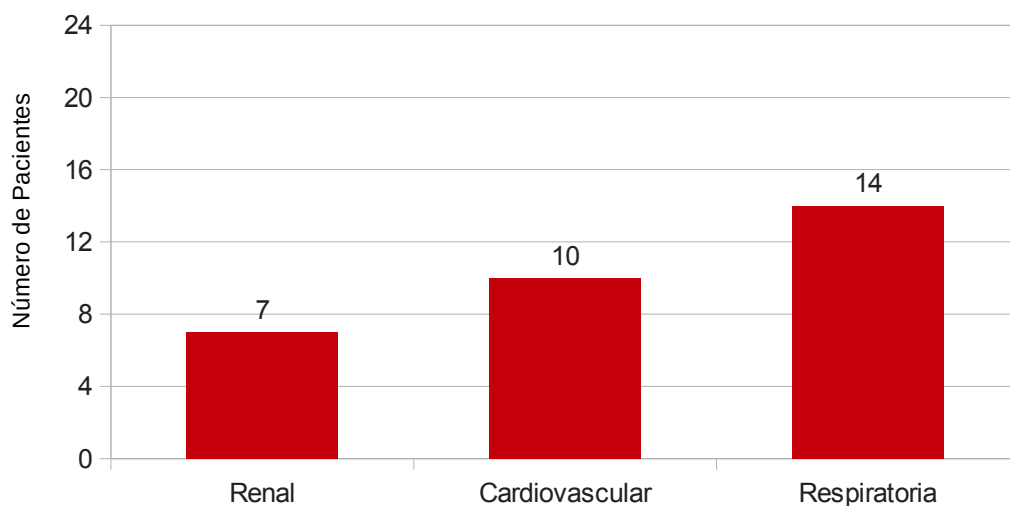


Gráfica 2. Piramide Poblacional



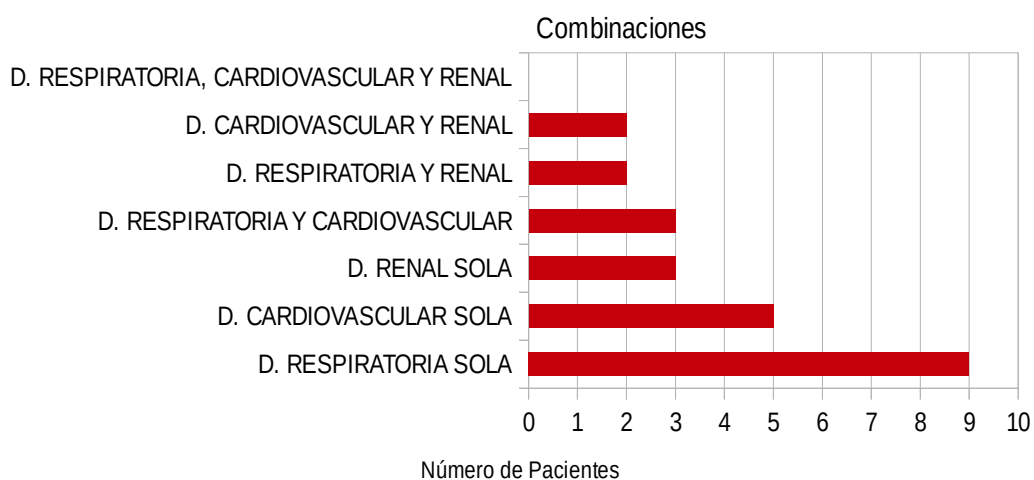
De estos pacientes la disfunción orgánica más común al momento del ingreso fue la respiratoria con 14 casos, seguida de la disfunción cardiovascular en 10 casos y por último la disfunción renal en 7 casos (gráfica 3)

Gráfica 3. Disfunción Orgánica al Ingreso



La mayoría de los pacientes presentaba una disfunción orgánica (14 caso), mientras que en 7 de los casos los pacientes presentaron 2 disfunciones y ninguno de los pacientes en nuestra muestra presentó al momento del ingreso las 3 disfunciones (Gráfica 4)

Gráfica 4. Disfunción Orgánica al Ingreso

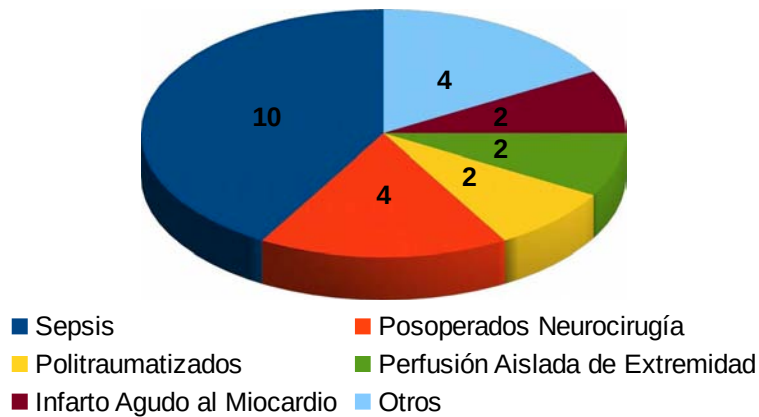


Los motivos de ingreso al servicio de Terapia Intensiva fueron variados, siendo la causa más común la presencia de Sepsis, y dentro de este grupo las causas más frecuentes para su desarrollo fueron la presencia de Apendicitis y Neumonía; el segundo grupo de pacientes por mayor frecuencia lo conformó el de los

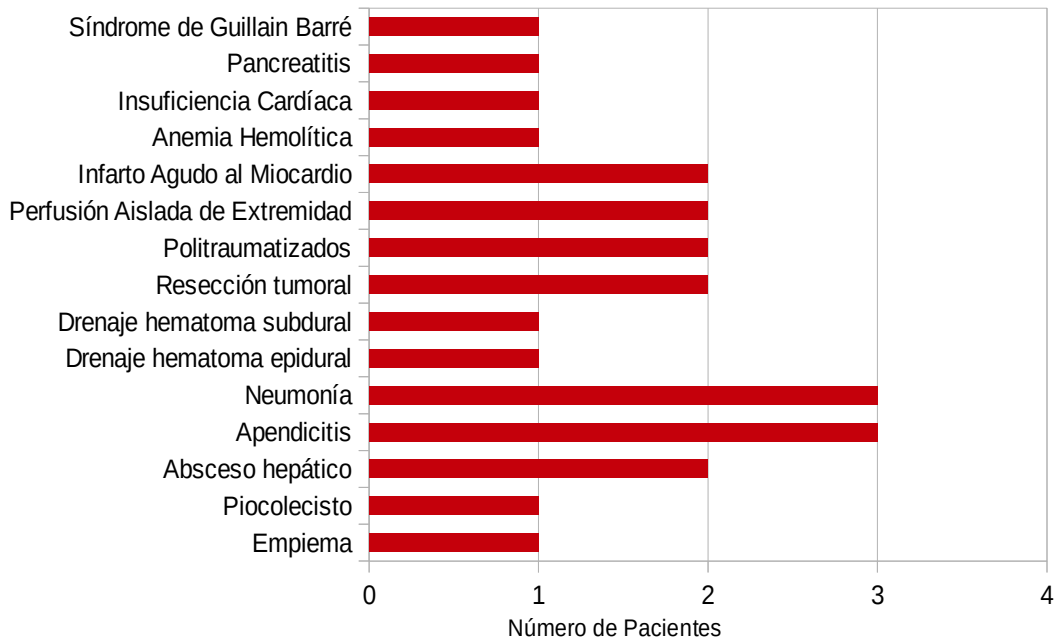
posquirúrgicos del servicio de neurocirugía, siendo la resección de tumoraciones intracraneales la cirugía más frecuentemente realizada (Gráfica 5 y 6)

Gráfica 5. Motivo de Ingreso a UTI

Por Grupo de Patología

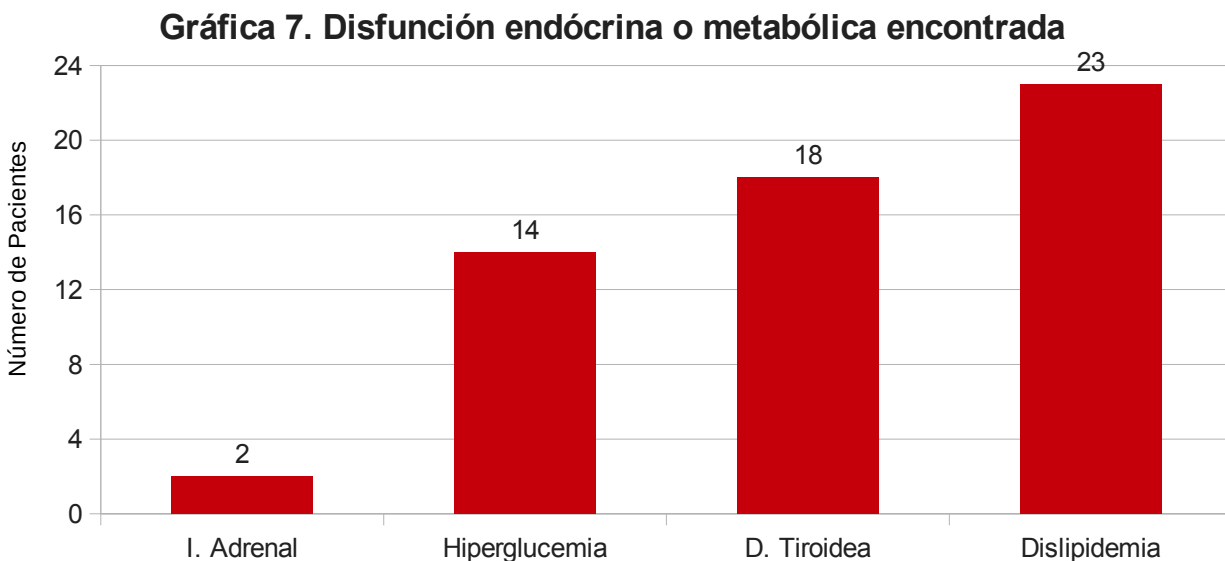


Gráfica 6. Motivo de Ingreso a UTI



Finalmente con respecto a la presencia de Disfunción Endocrina o Metabólica no encontramos en nuestra

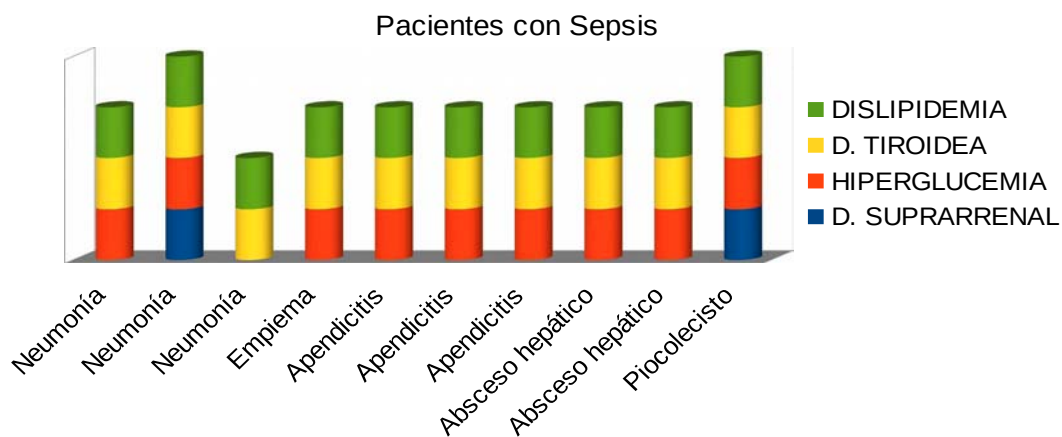
muestra un solo paciente que no presentará una al momento de su ingreso, siendo su orden de frecuencia de mayor a menor el siguiente: presencia de Dislipidemia (95.83 %), Disfunción Tiroidea por Síndrome del Eutiroideo Enfermo (75 %), Hiperglucemia (58.33 %) y como la más infrecuente la Insuficiencia Adrenal (8.33 %) como se muestra en el siguiente gráfico (Gráfica 7)



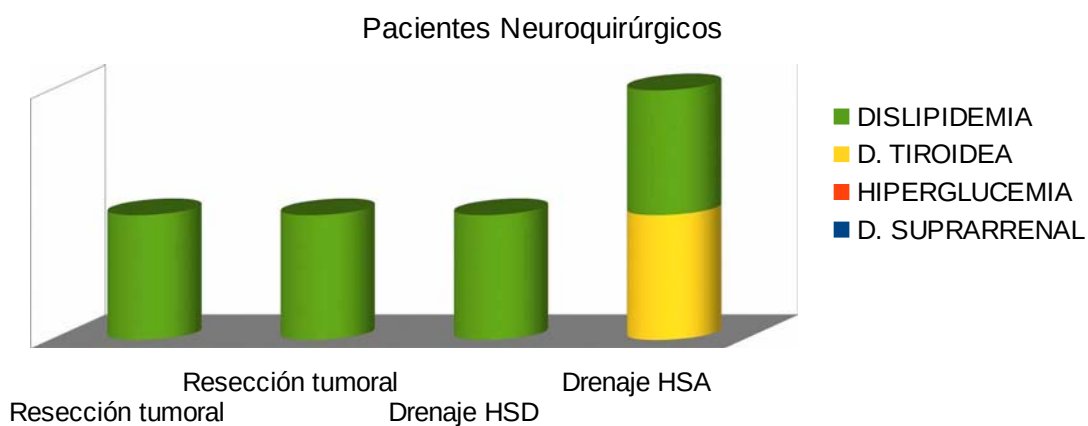
De los pacientes con sepsis se aprecia que todos ellos presentaron dislipidemia y disfunción tiroidea; respecto a la presencia de hiperglucemia únicamente uno de ellos no la presentó y en cuanto a la presencia de insuficiencia suprarrenal, de los 2 pacientes que en este grupo cumplieron con el requisito para la toma de cortisol (choque refractario) ambos la presentaron (Gráfica 8)

En el grupo de los pacientes posquirúrgicos del servicio de neurocirugía encontramos la presencia de Dislipidemia en todos los pacientes, presentando un paciente además de esta la presencia de Síndrome del Eutiroideo Enfermo (Gráfica 9)

Gráfica 8. Motivo de Ingreso y Disfunción Encontrada



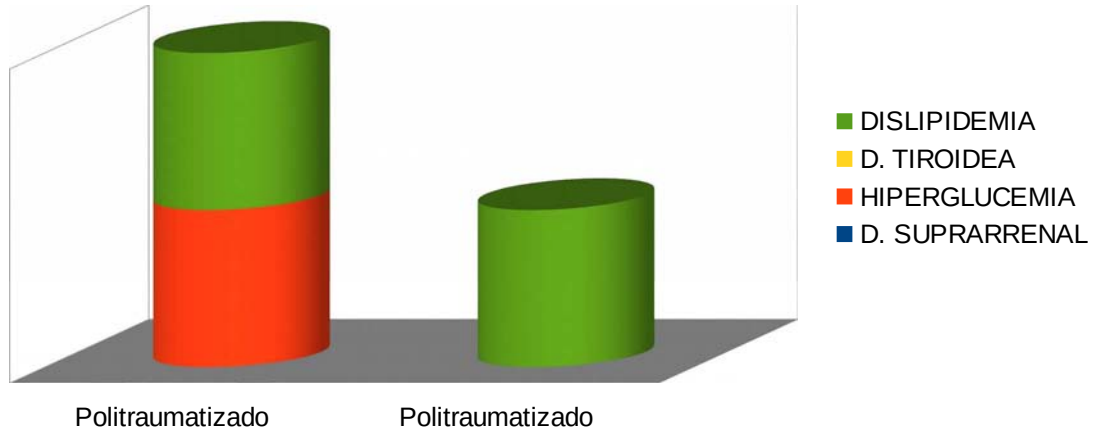
Gráfica 9. Motivo de Ingreso y Disfunción Encontrada



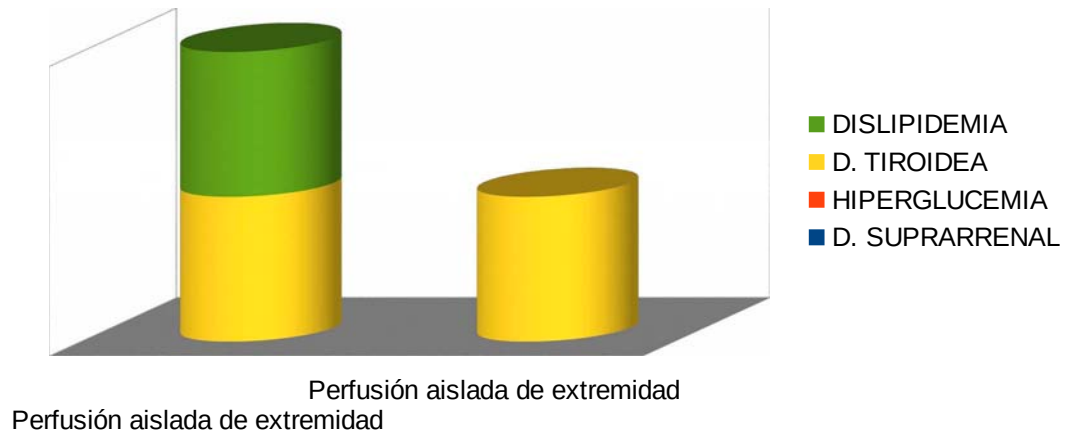
De los pacientes cuyo motivo de ingreso fue la presencia de un politraumatismo ambos presentaron Dislipidemia y uno de ellos también presentó Hiperglucemia (Gráfica 10)

Entre los pacientes posquirúrgicos por perfusión aislada de extremidad ambos casos presentaron Síndrome del Eutiroideo enfermo y en uno de los casos Dislipidemia (Gráfica 11)

Gráfica 10. Motivo de Ingreso y Disfunción Encontrada

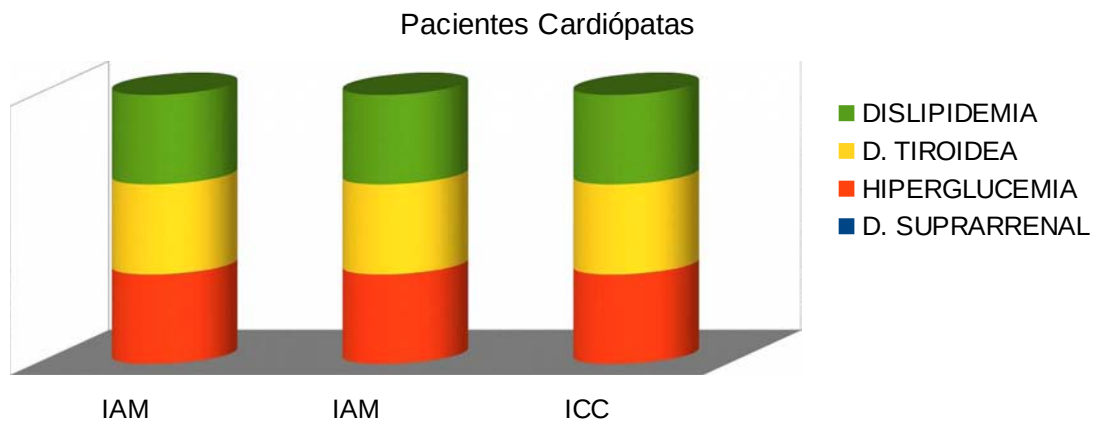


Gráfica 11. Motivo de Ingreso y Disfunción Encontrada



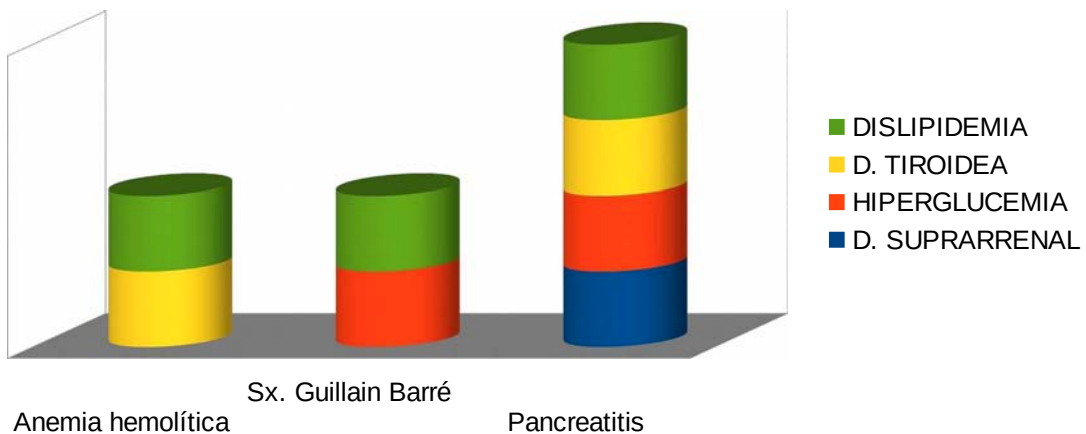
Dentro de los pacientes con cardiopatía (2 con Infarto Agudo al Miocardio y 1 con Insuficiencia Cardíaca Congestiva) encontramos la presencia de Dislipidemia, Síndrome del Eutiroideo Enfermo e Hiperglucemia en todos ellos, sin ningún caso con Insuficiencia Suprarrenal (Gráfica 12)

Gráfica 12. Motivo de Ingreso y Disfunción Encontrada



Por último, se documentó un caso de anemia hemolítica, el cual presentó Dislipidemia y Síndrome del Eutiroideo Enfermo, un caso de Guillain Barré con la presencia de Dislipidemia e Hiperglucemia y un caso de Pancreatitis el cual presentó Dislipidemia, Síndrome del Eutiroideo Enfermo, Hiperglucemia e Insuficiencia Suprarrenal (Gráfica 13).

Gráfica 13. Motivo de Ingreso y Disfunción Encontrada



DISCUSIÓN

La disfunción endócrina y metabólica son entidades que frecuentemente acompañan al paciente enfermo en estado crítico que ingresa en una Unidad de Terapia Intensiva; existe una gran diferencia entre las distintas

frecuencias reportadas a nivel internacional, sin prácticamente ningún referente institucional, local o nacional que nos permita el identificar si las mismas representan o no un factor de riesgo que influya en manera determinante en la morbimortalidad de los pacientes que atendemos en las Unidades de Terapia Intensiva de nuestro país, lo cual dificulta tanto el poder diseñar estrategias dirigidas para su detección temprana y tratamiento como el determinar su relación costo:beneficio y la factibilidad en su implantación.

Es importante destacar dentro de la población de pacientes que compuso nuestra muestra que no hubo ni un solo paciente sin la presencia de cuando al menos una disfunción endócrina o metabólica, siendo los grupos de pacientes con sepsis y los cardiópatas quienes presentaron un mayor número de disfunciones, junto con el único caso de pancreatitis.

La frecuencia registrada por los distintos tipos de disfunción endócrina o metabólica es otro punto a remarcar, siendo la de mayor presencia la Dislipidemia, dentro de la cual se incluyó la presencia de hipertrigliceridemia (la dislipidemia más frecuente en población mexicana “aparentemente sana”)³⁵, hipocolesterolemia y C-HDL bajo; dado que previamente dentro de nuestro grupo de pacientes estos se desconocían con la presencia de dislipidemia con los datos obtenidos no es posible el poder definir si esta era una entidad previa o una consecuencia del estado mórbido que condicionó su ingreso a la Unidad de Cuidados Intensivos, sin embargo, es importante el destacar que independientemente de su preexistencia o desarrollo posterior resulta por lo menos interesante el encontrarla prácticamente en todos los pacientes en estudio, siendo la única excepción el caso del paciente más joven del estudio (masculino de 18 años).

En segundo lugar se encontró la presencia de disfunción tiroidea (estrictamente Síndrome del Eutiroideo Enfermo), lo cual va en correlación al estado de gravedad de los pacientes al momento del ingreso, ya que si bien la puntuación por APACHE II de la población no es significativamente elevada, existieron dentro del subgrupo de pacientes con sepsis casos con choque séptico, así como también pacientes con SIRA, el cual además se presento también entre otros pacientes con sepsis, siendo consideradas ambas entidades con una mortalidad de al menos 50 % por diversos autores³⁶.

En tercer lugar se presentó la hiperglucemia, la cual mostró un porcentaje dentro del rango del 3 al 71% que refieren algunos autores³⁷.

Finalmente solo en dos casos se presentó disfunción suprarrenal (insuficiencia adrenal), aunque es muy importante en este punto el comentar que solo 3 pacientes cursaron con choque refractario, el cual era el requisito para la toma de Cortisol sérico, por lo que la frecuencia real de la misma se eleva de ser solo el 8.33 % hasta ser del 66.67 % con respecto a los pacientes estudiados para la misma, resultado que resulta ligeramente superior a las máximas reportadas y tomadas como referencia dentro de la justificación para nuestro estudio.

CONCLUSIONES

La presencia de una disfunción endócrina o metabólica que acompañe el padecimiento motivo de ingreso a las Unidades de Cuidados Intensivos es una situación frecuente dentro de los pacientes enfermos en estado crítico.

Es importante el determinar la relación que estas disfunciones guardan con el estado de gravedad del paciente así como la manera en que modifican la morbimortalidad y el pronóstico de la población afectada.

El presente estudio es un precedente en nuestra población para el estudio de la presencia y frecuencia de las disfunciones endocrinas y metabólicas en los pacientes enfermos en estado crítico, el cual nos ha permitido el identificar que no son situaciones infrecuentes en la Unidad de Cuidados Intensivos en que el estudio se desarrollo y que convendrá por tanto el diseñar y realizar más estudios en este campo para poder contar con muestras mayores, posiblemente enfocadas a los distintos tipos de disfunción endócrina o metabólica así como para determinar la eficacia de los distintos tipos de tratamiento empleados para su manejo.

Como último punto consideramos hemos podido corroborar nuestra hipótesis de trabajo, ya que la frecuencia de disfunción endócrina o metabólica resulta mayor a la reportada, aunque como se ha discutido previamente, no se puede descartar que algunos de los pacientes presentasen ya alguna de las entidades estudiadas en forma

previa (principalmente en relación a la Dislipidemia e Hiperglucemia), por lo que que esto también abre una pauta para intensificar esfuerzos en la detección de estas patologías y en la promoción para el cuidado de la salud en el primer nivel de atención de nuestro país.

BIBLIOGRAFIA

- 1.- Hassan-Smith Z, Cooper MS. Overview of the endocrine response to critical illness: How to measure it and when to treat. *Best Practice & Research Clinical Endocrinology & Metabolism* 2011;25:705-717.
- 2.- Vuong C, Van Uum SH, O'Dell LE et al. The effects of opioids and opioid analogs on animal and human endocrine systems. *Endocrine Reviews* 2010;31:98-132.
- 3.- Barlow NL, Holme J, Stockley RA et al. An evaluation of measured and calculated serum free cortisol in a group of patients with known adrenal suppression. *Annals of Clinical Biochemistry* 2010;47:200-204.
- 4.- Morita H et al. Plasma cortisol and cortisone concentrations in normal subjects and patients with adrenocortical disorders. *Metabolism* 2004;53:89-94.
- 5.- Vanhorebeek I et al. Cortisol response to critical illness: effect of intensive insulin therapy. *The Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism* 2006;91:3803-3813.
- 6.- Hammond GL, Smith CL, Paterson NA et al. A role for corticosteroid-binding globulin in delivery of cortisol to activated neutrophils. *The Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism* 1990;71:34-39.
- 7.- Mebis L et al. Expression of thyroid hormone transporters during critical illness. *European Journal of Endocrinology* 2009;161:243-250.
- 8.- Mark PJ & Waddell BJ. P-glycoprotein restricts access of cortisol and dexamethasone to the glucocorticoid receptor in placental BeWo cells. *Endocrinology* 2006;147:5147-5152.
- 9.- Karszen AM, Meijer OC, Berry A et al. Low doses of dexamethasone can produce a hypocorticosteroid state in the brain. *Endocrinology* 2005;146:5587-5595.

- 10.- Cooper MS & Stewart PM. Diagnosis and treatment of ACTH deficiency. *Reviews in Endocrine & Metabolic Disorders* 2005;6:47-54.
- 11.- Duma D, Silva-Santos JE & Assreuy J. Inhibition of glucocorticoid receptor binding by nitric oxide in endotoxemic rats. *Critical Care Medicine* 2004;32:2304-2310.
- 12.- Leonard MO, Godson C, Brady HR et al. Potentiation of glucocorticoid activity in hypoxia through induction of the glucocorticoid receptor. *The Journal of Immunology* 2005;174:2250-2257.
- 13.- Van den Bergh G. Endocrine evaluation of patients with critical illness. *Endocrin Metabol Clin N Am* 2003;32:385-410.
- 14.- García de Lorenzo y Mateos A. Scores pronósticos y Criterios diagnósticos en el paciente Crítico. 2a ed. Madrid, España. Ediciones Ergon, 2006:2-40.
- 15.- Sarr GM, Banks PA, Bollen TL, Dervenis C, Gooszen HG, Johnson CD, Tsiotos GG, Vege SS. The New Revised Classification of Acute Pancreatitis 2012. *Surg Clin N Am* 2013;93(3):549-562.
- 16.- McCowen KC, Malhotra A, Bistran BR. Stress-induced hyperglycemia. *Crit Care Clin* 2001;17(1):107-124.
- 17.- Thorell A, Nygren J, Ljungqvist O. Insulin resistance: a marker of surgical stress. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care* 1999;2(1):69-78.
- 18.- Langouche L, Van der Berghe G. Glucose Metabolism and Insulin Therapy. *Crit Care Clin* 2006;22:119-129.
- 19.- Thannhauser SJ, Schaber H. Über beziehungen des gleichgewichtes cholesterin und cholesterinester im blut und serum zur leberfunktion. *Klin Wochenschr* 1926;7:252-253.

- 20.- Alvarez C, Ramos A. Lipids, lipoproteins and apoproteins in serum during infection. Clin Chem 1986;32:142-145.
- 21.- Coombes EJ, Shakespeare PG, Batstone GF. Lipoprotein changes after burn injury in man. J Trauma 1980;20:971-975.
- 22.- Budd D, Ginsberg H. Hypocholesterolemia and acute myelogenous leukemia: association between disease activity and plasma low density lipoprotein cholesterol concentrations. Cancer 1986;58:1361-1365.
- 23.- Marik PE. Dyslipidemia in the Critically Ill. Crit Care Clin 2006;22:151-159.
- 24.- Windler E, Ewers-Grabow U, Thiery J, et al. The prognostic value of hypocholesterolemia in hospitalized patients. Clin Invest 1994;72:939-943.
- 25.- Third Report of the Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults (ATP III Final Report). 2002 [fecha de consulta: 03 julio 2014]. Disponible en: <http://www.nhlbi.nih.gov/guidelines/cholesterol/atp3_rpt.htm>.
- 26.- The IDF consensus worldwide definition of the metabolic syndrome. 2006 [fecha de consulta: 03 julio 2014]. Disponible en: <<http://www.idf.org/metabolic-syndrome>>.
- 27.- Peeters RP, Debaveye Y, Fliers E, Visser TJ. Changes Within the Thyroid Axis During Critically Illness. Crit Care Clin 2006;22:41-55.
- 28.- De Groot LJ. Non-Thyroidal Illness Syndrome is a Manifestation of Hypothalamic-Pituitary Dysfunction, and in View of Current Evidence, Should be Treated with Appropriate Replacement Therapies. Crit Care Clin 2006;22:57-86.

- 29.- Umpierrez GE. Euthyroid Sick Syndrome. *South Med J* 2002;95(5);506-513.
- 30.- Nylén ES, Seam N, Khosla R. Endocrine Markers of Severity and Prognosis in Critical Illness. *Crit Care Clin* 2006;22;161-179.
- 31.- Rothwell PM, Lawler PG. Prediction of outcome in intensive care patients using endocrine parameters. *Crit Care Med* 1995;23:78-83.
- 32.- Annane D, et al. Effect of Treatment With Low Doses of Hydrocortisone and Fludrocortisone on Mortality in Patients With Septic Shock. *JAMA* 2002;288(7):662-671.
- 33.- Marik PE, et al. Recommendations for the diagnosis and management of corticosteroid insufficiency in critically ill adult patients: Consensus statements from an international task force by the American College of Critical Care Medicine. *Crit Care Med* 2008;36(6):1937-1949.
- 34.- Dellinger RP, et al. Surviving Sepsis Campaign: International guidelines for management of severe sepsis and septic shock: 2012. *Crit Care Med* 2013;41(2):580-637.
- 35.- Munguía MC, Sánchez BRG, Hernández SD, Cruz LM. Prevalencia de dislipidemias en una población de sujetos en apariencia sanos y su relación con la resistencia a la insulina. *Salud Pública Mex* 2008;50(5):375-382.
- 36.- Bernard GR, Vincent JL, Laterre PF, et al. Efficacy and safety of recombinant human activated protein C for severe sepsis. *N Engl J Med* 2001;344:699-709.
- 37.- Capes SE, Hunt D, Malmberg K, et al. Stress hyperglycemia and increase risk of death after myocardial infarction in patients with and without diabetes: a systematic overview. *Lancet* 2000;355:773-778.