

UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MEXICO
FACULTAD DE MEDICINA
DIVISION DE ESTUDIOS DE POSGRADO

INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL
CENTRO MÉDICO NACIONAL LA RAZA
UMAE HOSPITAL DE ESPECIALIDADES
“DR. ANTONIO FRAGA MOURET”

*VALOR PREDICTIVO DEL ESTRADIOL SÉRICO PARA
MORTALIDAD EN PACIENTES CRÍTICAMENTE ENFERMOS*

TESIS PARA OBTENER EL GRADO DE ESPECIALISTA EN
MEDICINA CRÍTICA

PRESENTA

Dr. Rolando Guadalupe Lugo Cob

ASESORES

M.C. Luis Alejandro Sánchez Hurtado

Dr. José Ángel Baltazar Torres



MÉXICO D. F.

FEBRERO DE 2016



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.

Dr. Jesús Arenas Osuna
Jefe de la División de Educación en Salud
UMAЕ Hospital de Especialidades “Dr. Antonio Fraga Mouret”
Centro Médico Nacional La Raza
Instituto Mexicano del Seguro Social

Dr. José Ángel Baltazar Torres
Profesor Titular del Curso de Especialización en Medicina Crítica
Unidad de Cuidados Intensivos
UMAЕ Hospital de Especialidades “Dr. Antonio Fraga Mouret”
Centro Médico Nacional La Raza
Instituto Mexicano del Seguro Social

Dr. Rolando Guadalupe Lugo Cob
Residente del Curso de Especialización en Medicina Crítica
Unidad de Cuidados Intensivos
UMAЕ Hospital de Especialidades “Dr. Antonio Fraga Mouret”
Centro Médico Nacional La Raza
Instituto Mexicano del Seguro Social

Número de registro: R-2015-3501-102

INDICE

	Pág.
Resumen.....	4
Summary.....	5
Introducción.....	6
Pacientes y métodos.....	9
Resultados.....	11
Discusión.....	19
Conclusiones.....	22
Bibliografía.....	23

RESUMEN

Título:

Valor predictivo del estradiol sérico para mortalidad en pacientes críticamente enfermos.

Objetivo:

Evaluar la capacidad de los niveles séricos de estradiol para predecir mortalidad en pacientes críticamente enfermos.

Pacientes y métodos:

Se realizó un estudio prospectivo en pacientes críticamente enfermos que ingresaron a la UCI. Se midió el nivel sérico de estradiol al ingreso a la UCI y se determinó su capacidad discriminativa para predecir mortalidad mediante análisis de la curva ROC y su asociación con la mortalidad mediante análisis de regresión logística. Un valor de $p < 0.05$ se consideró estadísticamente significativo.

Resultados:

Se incluyeron 131 pacientes con edad promedio de 48.9 años, 57.3% hombres. El nivel sérico de estradiol fue mayor en los no sobrevivientes en comparación con los sobrevivientes: 116 vs 67.2 pg/mL ($p < 0.0001$). El área bajo la curva ROC del nivel sérico de estradiol para predecir mortalidad fue de 0.74 ($p < 0.0001$). El nivel sérico de estradiol > 97.9 pg/mL tuvo sensibilidad de 60%, especificidad de 90%, valor predictivo positivo de 64%, valor predictivo negativo de 88%, razón de verosimilitud positiva de 6 y negativa de 0.44. En el análisis multivariado tuvo OR de 6.47 ($p = 0.002$) para mortalidad en UCI.

Conclusiones:

El nivel sérico de estradiol está elevado en los pacientes críticamente enfermos, sobre todo en los que fallecen, tiene buena capacidad discriminativa para mortalidad y es un factor de riesgo independiente de muerte en este grupo de enfermos.

Palabras clave:

Pacientes críticamente enfermos, nivel sérico de estradiol, mortalidad.

SUMMARY

Title:

Predictive value of serum estradiol for mortality in critically ill patients.

Objective:

To evaluate the capacity of serum estradiol levels to predict mortality in critically ill patients.

Patients and methods:

A prospective study was performed in critically ill patients admitted to the ICU. Serum estradiol level was measured at admission to the ICU and his discriminative capacity to predict mortality was determined by analysis of the ROC curve and its association with mortality by logistic regression analysis. A value of $p < 0.05$ was considered statistically significant.

Results:

We included 131 patients with a mean age of 48.9 years, 57.3% men. The serum estradiol was higher in non-survivors compared with survivors: 116 vs 67.2 pg/mL, respectively ($p < 0.0001$). The area under the ROC curve of serum estradiol to predict mortality was 0.74 ($p < 0.0001$). The serum estradiol > 97.9 pg/mL had sensitivity 60%, specificity 90%, positive predictive value 64%, negative predictive value 88%, positive likelihood 6, and negative likelihood 0.44. In the multivariate analysis, it had OR of 6.47 ($p = 0.002$) for ICU mortality.

Conclusions:

Serum estradiol is elevated in critically ill patients, especially in those who die, it has good discriminative ability for mortality and is an independent risk factor for death in this group of patients.

Keywords:

Critically ill patients, serum estradiol mortality.

INTRODUCCIÓN

Durante la enfermedad aguda, el riesgo de muerte depende principalmente de la gravedad de la enfermedad, del estado de salud previo del enfermo y de cómo este responde a la lesión o enfermedad.¹ En la última década, diversos estudios han evaluado el impacto del sexo sobre la mortalidad de pacientes con diferentes patologías agudas y han encontrado que las hormonas pueden ser un factor que también influye sobre el pronóstico de los pacientes gravemente enfermos.²⁻⁴

El estradiol es una hormona sexual femenina con efectos estrogénicos. Es alrededor de 10 veces más potente que la estrona y 80 veces más potente que el estriol. También está presente en los hombres debido a su producción como metabolito activo de la testosterona, catalizada por la enzima aromatasa. La concentración sérica de estradiol en mujeres depende de la etapa del ciclo menstrual en que se mida, pero es <75 pg/ml. En hombres es de 8 a 40 pg/ml, similar a la encontrada en mujeres posmenopáusicas.⁵

La producción gonadal de estrógenos está regulada por el eje hipotálamo-pituitaria vía las hormonas folículo estimulante (FSH) y luteinizante (LH). Estas hormonas estimulan la producción de estrógenos a través del promotor II, el cual es inhibido por las citoquinas de la clase I y el factor de necrosis tumoral alfa (FNT α).¹ Por otra parte, la aromatasa periférica es controlada por un promotor I, el cual es estimulado por las citoquinas de la clase I mediante la acción de los glucocorticoides. Esta conversión de andrógenos a estrógenos ocurre principalmente en adipocitos, fibroblastos y osteoblastos.³

En la enfermedad aguda, la respuesta al estrés inhibe la producción central de estrógenos pero incrementa la biosíntesis periférica. En un modelo endocrinológico en pacientes con cirugía cardíaca, Spratt y colaboradores⁶ demostraron que el incremento en la aromatización es la causa del aumento en la concentración sérica de estrógenos y no la disminución de su metabolismo o depuración.

También se ha estudiado el papel biológico de los estrógenos en pacientes con procesos infecciosos graves.⁷ Se han documentado efectos regulatorios sobre la respuesta inmunológica e inflamatoria. El estradiol puede inducir la producción de citoquinas pro inflamatorias y ocasionar aumento en la concentración sérica de interleucina 2 (IL-2) e interferón gama (INF- γ) liberados por los linfocitos T periféricos, lo cual a su vez estimula la activación de macrófagos.⁸⁻¹⁰ Por otro lado, quienes reciben inhibidores de la producción de estrógenos muestran disminución de la expresión de los receptores para estrógenos y menor expresión del ácido ribonucleico mensajero (RNAm), lo que se traduce en disminución significativa de la función de los linfocitos e incremento en la susceptibilidad a desarrollar sepsis. Estas vías de biosíntesis de estrógenos activadas por el estrés son independientes del sexo.^{3,11} Por su parte, la testosterona tiene efectos supresores sobre la respuesta inmune y también incrementa la susceptibilidad a las infecciones.¹²

Algunos estudios clínicos han analizado la influencia que tiene el sexo en la enfermedad crítica.¹³⁻¹⁵ Se ha observado que a pesar de que los hombres desarrollan procesos infecciosos más frecuentemente que las mujeres posmenopáusicas, estas tienen una tasa de mortalidad mayor.^{11,16} Dossetti y colaboradores¹⁷ evaluaron el estradiol sérico como predictor de mortalidad intrahospitalaria en pacientes críticamente enfermos con patología traumática y quirúrgica. La mortalidad no fue diferente entre los sexos. Sin embargo, la concentración sérica de estradiol fue significativamente mayor en los que fallecieron en comparación con los que sobrevivieron, independientemente del sexo. El área bajo la curva ROC del estradiol para mortalidad fue de 0.64 (IC95% 0.55 - 0.72) y una concentración sérica de 50 pg/ml se asoció con sensibilidad de 48% y especificidad de 80% para predecir mortalidad, clasificando correctamente al 76% de los pacientes. May y colaboradores¹⁶ reportaron resultados similares en 301 pacientes gravemente enfermos. Encontraron que los pacientes que fallecieron tenían casi el doble de la concentración sérica de estradiol que los sobrevivientes y que esta se asoció con mayor mortalidad cuando su valor superó los 100 pg/ml. De igual manera, la mortalidad no fue significativamente diferente

entre los sexos. Por último, Kauffmann y colaboradores³ examinaron la correlación entre la concentración sérica de estradiol y la mortalidad a 28 días en pacientes críticamente enfermos. Encontraron que tanto el nivel sérico inicial de estradiol como el medido subsecuentemente, estuvieron asociados de manera independiente con la mortalidad. Los cambios en la concentración sérica también se asociaron de manera independiente con la mortalidad, con área bajo la curva ROC de 0.8 (IC95% 0.77 - 0.83). Otros estudios han reportado resultados similares en pacientes con enfermedad vascular cerebral isquémica y con insuficiencia cardíaca crónica.^{18,19}

Todos estos estudios han reportado resultados positivos acerca del papel predictivo para mortalidad de las concentraciones séricas de estradiol. Sin embargo, han sido realizados en poblaciones de pacientes con patologías específicas y han medido la concentración sérica de estradiol hasta las 48 horas de estancia en la Unidad de Cuidados Intensivos (UCI), lo que hace que los pacientes que fallecieron durante este tiempo no fueran analizados, además de que en ese momento la gravedad de la enfermedad puede haberse modificado como consecuencia del tratamiento intensivo. El presente estudio evaluará la capacidad de los niveles séricos de estradiol medidos al ingreso a la UCI, para predecir mortalidad en una cohorte heterogénea de pacientes críticamente enfermos.

PACIENTES Y MÉTODOS

Se realizó un estudio prospectivo, transversal, observacional, descriptivo y abierto en la UCI del Hospital de Especialidades del Centro Médico Nacional La Raza del Instituto Mexicano del Seguro Social. Se incluyeron los pacientes que ingresaron a la UCI del 1 de junio al 31 de diciembre de 2015 y que cumplían con los siguientes criterios de inclusión: ambos sexos, edad >18 años y consentimiento informado por escrito. Se excluyeron pacientes con muerte encefálica, puerperio o embarazo. Se registraron las siguientes variables demográficas y clínicas: sexo, edad, comorbilidades, índice de comorbilidad de Charlson, fecha de ingreso al hospital, fecha de ingreso a la UCI, diagnóstico de ingreso a la UCI, gravedad de la enfermedad evaluada mediante la escala APACHE II,²⁰ presencia de disfunción orgánica evaluada mediante la escala SOFA²¹ y tipo de paciente (médico o quirúrgico). Para la medición de la concentración sérica de estradiol se procedió a la toma de una muestra sanguínea de 3-5 cc de sangre por punción venosa directa o a través de un catéter venoso periférico o central en los pacientes que contaban con estos dispositivos. La toma de la muestra de sangre se realizó simultáneamente con la toma de muestras para estudios de laboratorio al ingreso del paciente a la UCI y se siguieron las medidas de asepsia y antisepsia pertinentes. La muestra se colocó en un tubo con ácido etilen-diamino tetraacético (EDTA) y se centrifugó. El suero libre de hemolisis se procesó en el equipo IMMULITE® 2000 y la concentración sérica de estradiol se determinó mediante inmunofluorescencia. Se registró el valor de la concentración sérica de estradiol, los días de estancia en la UCI y las defunciones ocurridas durante este lapso de tiempo. Los pacientes se clasificaron de acuerdo a la condición clínica de egreso de la UCI (vivo o muerto).

Se utilizó estadística descriptiva para la presentación de los datos. Las variables numéricas con distribución normal se expresan como promedio \pm desviación estándar y aquellas con distribución libre se expresan como mediana con rango intercuartil (RIC). La distribución de los datos se determinó mediante la prueba de Kolmogorov-Shirminov. Las variables nominales se expresan como porcentaje.

Para comparar las variables cuantitativas se empleó la prueba T de Student o la prueba U de Mann-Whitney dependiendo de su distribución. Las variables nominales se compararon con la prueba χ^2 o la prueba de la probabilidad exacta de Fisher, según fue el caso. La identificación del punto de corte de la concentración sérica de estradiol asociado con mortalidad se realizó mediante análisis de la curva ROC. Se determinó el nivel sérico de estradiol con la mayor sensibilidad y especificidad para discriminar mortalidad mediante el índice de Youden. Se calcularon valores predictivos positivos y negativos, así como las razones de verosimilitud. Se realizó un análisis estratificado de los pacientes para controlar las potenciales variables confusoras del desenlace, considerando las siguientes: género, grupo etario en mujeres (menores y mayores de 45 años), sepsis y tipo de paciente (médico o quirúrgico).

En todos los casos, un valor de $P < 0.05$ se consideró estadísticamente significativo. El análisis de los datos se realizó utilizando el Statistical Package for Social Science versión 20.0 para Windows (IBM SPSS Statistics 20.0 para Windows, Armonk, NY).

RESULTADOS

Ciento treinta y un pacientes fueron ingresados al estudio, de los cuales 75 (57.3%) fueron hombres. La edad promedio fue de 48.9 ± 17.2 años. El 74% de los pacientes ingresaron a la UCI provenientes del área de hospitalización, el 53.4% (n = 70) ingresó por una condición quirúrgica y el 35.1% (n = 46) de los casos eran sépticos. El 82.4% (n = 108) de los sujetos analizados tuvieron al menos 1 comorbilidad, de las cuales la más frecuente fue hipertensión arterial sistémica (42.7%). En la Gráfica 1 se presentan los motivos de ingreso a la UCI de acuerdo a la frecuencia de los mismos y la mortalidad fue del 22.9% (n = 30).

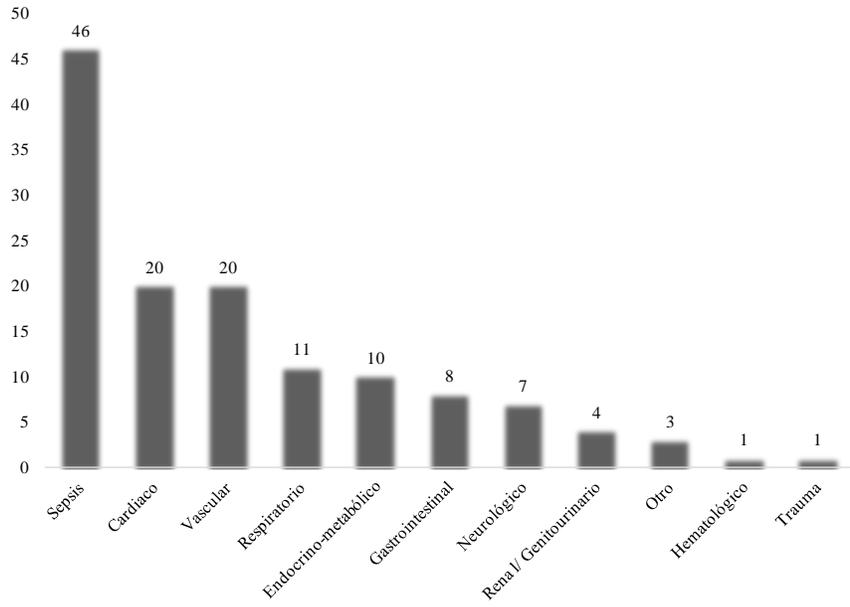
La muestra se dividió de acuerdo a la condición clínica de egreso de UCI para su comparación. En el grupo de no sobrevivientes se encontró una mayor proporción de sujetos con diabetes mellitus (p = 0.002), mayor puntaje del índice de comorbilidad de Charlson (p = 0.01), mayor proporción de pacientes sépticos (p = 0.001), mayor uso de vasopresor (p <0.0001), mayor uso de ventilación mecánica (p = 0.02) y mayor duración del soporte ventilatorio mecánico (p = 0.001). Los sujetos que murieron presentaron un mayor puntaje en las escalas SOFA al ingreso (p = 0.001) y APACHE II a las 24 horas de estancia en la UCI (p = 0.02). El resto de los resultados se presentan en la Tabla 1.

El nivel sérico de estradiol al ingreso a la UCI se comparó de acuerdo a la condición clínica de egreso, encontrando que en el grupo de sobrevivientes tuvo una mediana de 67.2 (RIC 43.45 - 79) pg/mL mientras que en los no sobrevivientes fue de 116 (RIC 64.4 - 161) pg/mL (p <0.0001).

Adicionalmente, se compararon los niveles séricos de estradiol de acuerdo a diferentes variables confusoras como el sexo, presencia de sepsis, grupo etario en mujeres (mayores o menores de 45 años) y tipo de paciente (quirúrgico o médico). Se encontró que en pacientes sépticos el nivel sérico de estradiol fue >82.6 pg/mL (RIC 69.23 - 145.25) vs 58.1 pg/mL (RIC 43.1 - 77.4) en pacientes no sépticos (p<0.0001). No hubo diferencias significativas al comparar por sexo, grupos etarios en mujeres y tipo de paciente (Gráfica 2).

Se evaluó la capacidad discriminativa para mortalidad de la concentración sérica de estradiol mediante la curva ROC (Gráfica 3), encontrando un área bajo la curva de 0.74 (IC95% 0.63 - 0.86, $p < 0.0001$). El nivel sérico de estradiol con mejor capacidad discriminativa fue de 97.9 pg/mL, con sensibilidad de 60%, especificidad de 90%, valor predictivo positivo de 64%, valor predictivo negativo de 88%, razón de verosimilitud positiva de 6 y razón de verosimilitud negativa de 0.44.

Para determinar la asociación entre el nivel sérico de estradiol y la condición de egreso de la UCI, se realizó análisis de regresión logística univariado y multivariado. El nivel sérico de estradiol ≥ 97.9 pg/mL (OR 6.47, IC95% 1.97 - 21.19) y la necesidad de vasopresor (OR 5.82, IC95% 1.38 - 24.64) fueron identificados como factores de riesgo independientes de muerte en nuestros enfermos (Tablas 2 y 3).



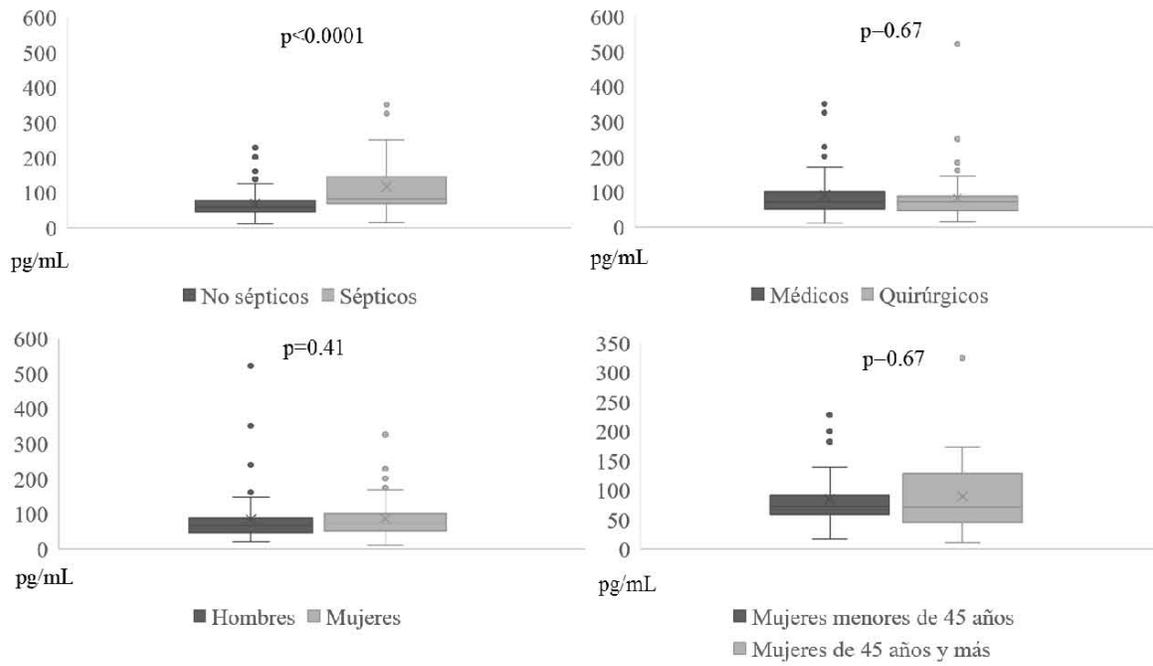
Gráfica 1. Motivos de ingreso a la Unidad de Cuidados Intensivos

Tabla 1. Características basales de la población estudiada

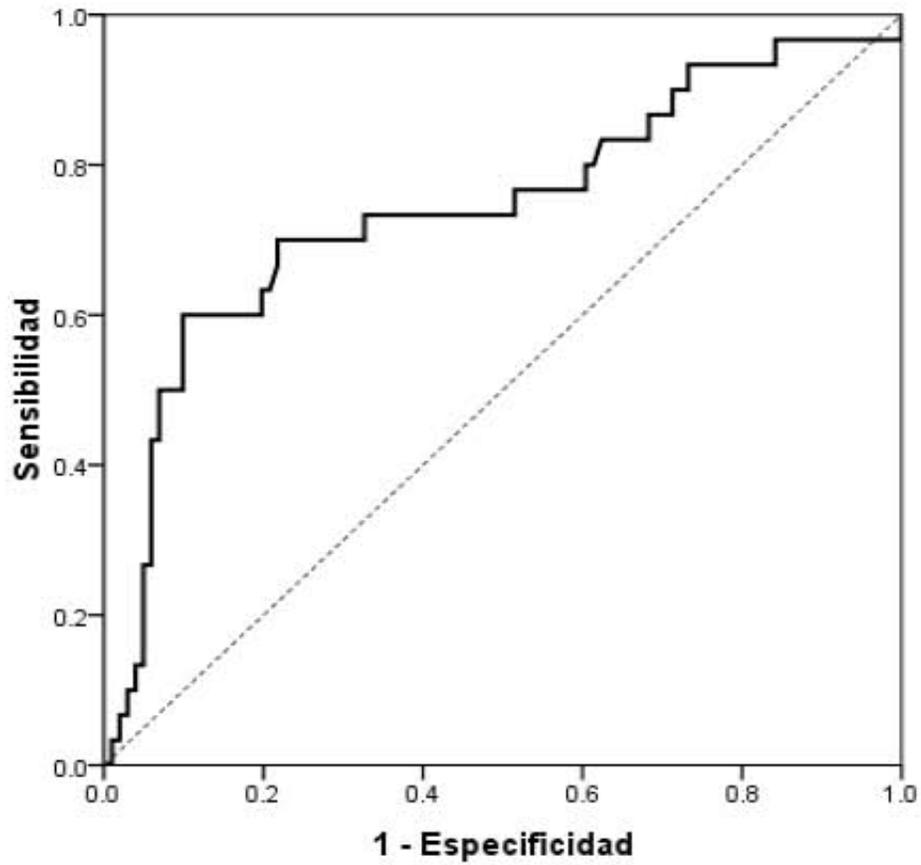
	Vivos	Muertos	p
n, (%)	101 (77.09)	30 (22.91)	
Edad (años)	47.76 ± 16.88	52.83 ± 18.14	0.18*
Sexo femenino, n (%)	42 (41.6)	14 (46.7)	0.62+
Comorbilidades, n (%)			
Hipertensión arterial sistémica	41 (40.6)	15 (50)	0.36+
Diabetes mellitus	33 (32.7)	18 (60)	0.002+
Enfermedad renal crónica	5 (5)	1 (3.3)	1°
EPOC	7 (6.9)	4 (13.3)	0.69°
Hipotiroidismo	1 (6.7)	2 (6.7)	0.13°
Puntaje en el índice de Charlson	1 (0-1)	1 (1-3)	0.01\$
Tipo de paciente, n (%)			
Médicos	45 (44.6)	16 (53.5)	0.39+
Quirúrgicos	56 (55.4)	14 (46.7)	
Pacientes sépticos, n (%)	28 (27.7)	18 (60)	0.001+
Uso de vasopresor, n (%)	42 (41.6)	27 (90)	0.0001+
Uso de inotrópico, n (%)	12 (11.9)	3 (10)	1°
Uso de terapia de reemplazo renal, n (%)	4 (4)	2 (6.7)	0.62°
Uso de ventilación mecánica, n (%)	79 (77.2)	29 (96.7)	0.02+
Días de ventilación mecánica	1 (0.75-1)	4 (1.5-10.5)	0.001\$
Traqueostomía, n (%)	7 (6.9)	0	0.35°
Días de estancia en UCI	4 (2-7.25)	4 (1-11)	0.689\$
Puntaje en la escala SOFA	4 (2-8)	7 (5-10.5)	0.001\$
Puntaje en la escala APACHE II	13.37 ± 6.27	17.00 ± 7.28	0.02*

EPOC: enfermedad pulmonar obstructiva crónica; UCI: unidad de cuidados intensivos; SOFA: sequential organ failure assesment; APACHE: acute physiology and chronic health evaluation

* T de student, ° Exacta de Fisher, + Chi cuadrada, \$ U de Mann Whitney



Gráfica 2. Comparación de los niveles séricos de estradiol (pg/ml) de acuerdo a diferentes variables confusoras



Gráfica 3. Curva ROC de los niveles séricos de estradiol para mortalidad
ROC = receiving operating characteristics

Tabla 2. Análisis de regresión logística univariado para identificar factores de riesgo de muerte

	OR	IC 95%	p	
Hipertensión arterial sistémica	1.46	0.64-3.32	0.36	
Diabetes mellitus	3.09	1.33-7.16	0.009	+
Puntaje en el índice de Charlson	1.39	1.06-1.81	0.02	+
Sepsis	3.91	1.67-9.15	0.002	+
Uso de vasopresor	12.64	3.6-44.43	0.0001	+
Uso de ventilación mecánica	8.07	1.04-62.65	0.046	+
Días de ventilación mecánica	1.05	0.98-1.13	0.12	+
Puntaje en la escala SOFA	1.18	1.06-1.31	0.002	+
Puntaje en la escala APACHE II	1.08	1.02-1.15	0.01	+
Nivel sérico de estradiol	1.01	1.003-1.017	0.005	+
Concentración sérica de estradiol ≥ 97.9 pg/mL	13.65	5.12-36.36	0.0001	
Sepsis y concentración sérica de estradiol ≥ 97.9 pg/mL	14.68	4.63-46.51	0.0001	+

OR: odds ratio; IC: intervalo de confianza; SOFA: sequential organ failure assesment; APACHE: acute physiology and chronic health evaluation

Tabla 3. Análisis de regresión logística multivariado para identificar factores de riesgo de muerte

	OR	IC 95%	p
Diabetes mellitus	2.82	0.89-8.94	0.08
Puntaje en el índice de Charlson	1.19	0.83-1.73	0.35
Sepsis	1.57	0.47-5.29	0.46
Uso de vasopresor	5.82	1.38-24.64	0.02
Uso de ventilación mecánica	3.73	0.29-47.11	0.31
Días de ventilación mecánica	1.06	0.96-1.17	0.26
Puntaje en la escala SOFA	1.01	0.84-1.22	0.88
Puntaje en la escala APACHE II	1.04	0.94-1.16	0.44
Concentración sérica de estradiol ≥ 97.9 pg/mL	6.47	1.97-21.19	0.002

OR: odds ratio; IC: intervalo de confianza; SOFA: sequential organ failure assesment; APACHE: acute physiology and chronic health evaluation

χ^2 de Hosmer-Lemeshow de 5.73, p = 0.68

DISCUSIÓN

Durante la enfermedad aguda, el riesgo de muerte depende principalmente de la gravedad de la enfermedad, del estado de salud previo del enfermo y de cómo este responde a la lesión o enfermedad.¹ Diversos estudios han evaluado el impacto del sexo sobre la mortalidad de pacientes con diferentes patologías agudas y han encontrado que las hormonas pueden ser un factor que también influye sobre el pronóstico de los pacientes gravemente enfermos.²⁻⁴ El presente estudio evaluó la capacidad de los niveles séricos de estradiol medidos al ingreso a la UCI, para predecir mortalidad en una cohorte heterogénea de pacientes críticamente enfermos.

En la muestra analizada encontramos que el nivel sérico de estradiol al ingreso a la UCI fue mayor en los pacientes que murieron y que se asocia de manera independiente con la mortalidad en la UCI. Se compararon los niveles séricos de estradiol de acuerdo a diferentes variables confusoras y no hubo diferencias significativas al comparar por sexo y grupos etarios en mujeres. Esto se puede explicar debido a que la elevación de estrógenos séricos en el paciente críticamente enfermo, se encuentra relacionada con el incremento de la conversión periférica de andrógenos a estrógenos por la actividad de la enzima aromatasa periférica y no hay una injerencia directa del sexo sobre la respuesta hormonal al estrés. La aromatasa periférica se encuentra regulada de manera específica por las citosinas de clase I, por lo que se incrementa su actividad y la biosíntesis de estradiol durante la respuesta inflamatoria sistémica, mientras que por otro lado se inhibe la producción de la misma hormona por el eje hipotálamo-hipófisis-gonada.^{1,3,6,11}

El nivel sérico de estradiol mostró una buena capacidad de discriminación para identificar a aquellos sujetos con mayor riesgo de muerte, con un área bajo la curva de 0.74 (IC95% 0.63 - 0.86, $p < 0.0001$). El punto de corte del nivel sérico de estradiol medido al ingreso a la UCI con mejor sensibilidad y especificidad fue de 97.9 pg/mL, En otros estudios realizados en pacientes críticos, May y colaboradores,¹⁶ en un grupo de pacientes con trauma y quirúrgicos, encontraron

resultados similares, con una concentración sérica de estradiol que se asoció con mayor mortalidad cuando su valor era superior a los 100 pg/mL. De igual manera, no encontraron diferencia en la mortalidad asociada al sexo. Por su parte, Dossetti y colaboradores,¹⁷ también en un grupo de pacientes con trauma y quirúrgicos y con una concentración sérica de estradiol de 50 pg/mL, encontraron una buena a regular capacidad de discriminación para mortalidad en la UCI del nivel sérico de estradiol, con área bajo la curva ROC de 0.64 (IC95% 0.55 - 0.72). Finalmente Kauffmann y colaboradores,³ en una muestra de pacientes quirúrgicos y con trauma, encontraron que una concentración sérica de estradiol ≥ 67 pg/mL tuvo una buena discriminación, con un área bajo la curva ROC de 0.64 (IC95% 0.59 - 0.68), y que se asoció con la mortalidad, con un OR de 1.3 (IC95% 1.1 - 1.5). Adicionalmente, Kauffmann realizó mediciones repetidas de la concentración sérica del estradiol e identificó que en los sujetos que tenían cambios con respecto al nivel basal, también tuvieron un mayor riesgo de muerte.

Nuestros resultados son similares a los autores anteriores, ya que demostramos que la concentración sérica de estradiol al ingreso a la UCI se asocia con mayor mortalidad y tiene una buena capacidad de discriminación. Sin embargo, los estudios antes señalados únicamente se realizaron en una población con características particulares, mientras que nuestro grupo de sujetos analizados incluye una población heterogénea de pacientes que contaban con condiciones médicas o quirúrgicas, aunque ninguno de ellos con trauma. Otro aspecto considerado en nuestro estudio fue separar a los pacientes sépticos, identificando que este grupo la concentración sérica de estradiol fue mayor en los que fallecieron, en comparación con los sobrevivientes.

Las fortalezas de este estudio incluyen la naturaleza prospectiva del estudio y que se realizó en una UCI polivalente, demostrando y ratificando que el incremento en el nivel sérico de estradiol medido al ingreso a la UCI, se asocia con mayor riesgo de muerte, identificando un punto de cohorte con buena capacidad de discriminación, lo que significa que un paciente con un nivel sérico de estradiol elevado al momento de ingresar a UCI, tiene seis veces mayor probabilidad de fallecer, independientemente del diagnóstico y de la gravedad de la enfermedad.

Las limitantes de este estudio son que se realizó únicamente en un centro hospitalario, que el tamaño de la muestra es limitado y que no hubo un seguimiento posterior al egreso de la UCI de los sobrevivientes, lo que se convierte en un área de oportunidad para futuras investigaciones.

CONCLUSIONES

El incremento en el nivel sérico de estradiol medido al ingreso a la UCI se asocia de manera independiente con un mayor riesgo de muerte.

Un nivel sérico de estradiol ≥ 97.9 pg/mL tiene una buena capacidad de discriminación para mortalidad en la UCI.

No existe diferencia en la mortalidad en la UCI con respecto al sexo, grupo etario en mujeres y tipo de paciente.

BIBLIOGRAFÍA

- 1) Dossett L, Swenson B, Evans H. Serum estradiol concentration as a predictor of death in critically ill and injured adults. *Surg Infect* 2008;9(1):41-8.
- 2) Sakr Y, Elia C, Mascia L, Barberis B. The influence of gender on the epidemiology of and outcome from severe sepsis. *Crit Care* 2013;17(2):50-9.
- 3) Kauffmann R, Norris P, Jenkins J. Estradiol during critical illness are associated with mortality independent of admission estradiol. *J Am Coll Surg* 2011;212(4):703-12.
- 4) Romo H, Kajdacsy-Balla A, Vincent J. Effect of patient sex on intensive care unit survival. *Arch Intern Med* 2004; 164:61-5.
- 5) Borawski D, Bluth M. Reproductive function and pregnancy. Henry's clinical diagnosis and management by laboratory methods. Elsevier, 22nd ed, Philadelphia; 2011:25.
- 6) Spratt D, Morton J, Kramer R. Increases in serum estrogen levels during major illness are caused by increased peripheral aromatization. *Am J Physiol Endocrinol Metab* 2006; 291:631-8.
- 7) Majetschak M, Christensen B, Obertacke U, et al. Sex differences in posttraumatic cytokine release of endotoxin-stimulated whole blood: relationship to the development of severe sepsis. *J Trauma* 2000; 48:832-9.
- 8) Liarte S, Chaves-Pozo E, Abellan E, et al. 17-beta-estradiol regulates gilthead seabream professional phagocyte responses through macrophage activation. *Dev Comp Immunol* 2011; 35:19-27.
- 9) Bengtsson AK, Ryan EJ, Giordano D, et al. 17-beta-estradiol (E2) modulates cytokine and chemokine expression in human monocyte-derived dendritic cells. *Blood* 2004; 104:1404-10.
- 10) Straub R. The complex role of estrogens in inflammation. *Endocrine Reviews* 2007;28(5):521-74.
- 11) Schneider C, Nickel E, Samy T. The aromatase inhibitor, 4-hydroxyandrostenedione, restores immune responses following trauma-hemorrhage in males and decreases mortality from subsequent sepsis. *Shock* 2000; 14:347-53.

- 12) Feng JY, Liu KT, Abraham E. Serum estradiol levels predict survival and acute kidney injury in patients with septic shock: a prospective study. *PLoS ONE* 9;(6) e97967. Doi: 10.1371/journal.pone.0097967.
- 13) Mizushima Y, Wang P, Jarrar D. Estradiol administration after trauma-hemorrhage improves cardiovascular and hepatocellular functions in male animals. *Ann Surg* 2000; 232:673-9.
- 14) Knoferl MW, Jarrar D, Angele M. 17-beta-estradiol normalizes immune responses in ovariectomized females after trauma-hemorrhage. *Am J Physiol Cell Mol* 2001; 281:1131-8.
- 15) Knoferl MW, Angele MK, Diodato MD. Female sex hormones regulate macrophage function after trauma-hemorrhage and prevent increased death rate from subsequent sepsis. *Ann Surg* 2002; 235:105-12.
- 16) May A, Dossett L, Norris P. Estradiol is associated with mortality in critically ill trauma and surgical patients. *Crit Care Med* 2008;36(1):62-8.
- 17) Dosset L, Swenson B, Heffernan D, et al. High levels of estrogens are associated with death in the critically injured adult. *J Trauma* 2008; 64:580-5.
- 18) Abbott R, Launer L, Rodriguez B. Serum estradiol and risk of stroke in elderly men. *Neurology* 2007; 68:563-8.
- 19) Jankowska E, Rozentryt P, Ponikowska B. Circulating estradiol and mortality in men with systolic chronic heart failure. *JAMA* 2009;301(18):1892-1901.
- 20) Knaus WA, Draper EA, Wagner DP, et al. APACHE II: a severity of disease classification system. *Crit Care Med* 1985; 13:818-29.
- 21) Vincent JL, Moreno R, Takala J, et al. The SOFA (sepsis-related organ failure assessment) score to describe organ dysfunction/failure. *Intensive Care Med* 1996; 22:707-10