

FACULTAD DE MEDICINA
DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO
THE AMERICAN BRITISH COWDRAY MEDICAL CENTER, IAP

**VALOR PRONÓSTICO DEL ESTRADIOL EN MORTALIDAD DEL PACIENTE
CRÍTICO**

POR

DR. JOEL RODRÍGUEZ REYES
TESIS DE POSGRADO PROPUESTA PARA OBTENER
EL TÍTULO DE ESPECIALISTA EN:

“MEDICINA DEL ENFERMO EN ESTADO CRÍTICO”

PROFESOR TITULAR DEL CURSO:
DR. JUVENAL FRANCO GRANILLO

ASESOR DE TESIS:
DRA. CLAUDIA IVETTE OLVERA GUZMÁN

MEXICO D.F.

FEBRERO 2010



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. JUVENAL FRANCO GRANILLO

Profesor Titular del Curso de Medicina del Enfermo en Estado Crítico
Jefe del Departamento de Medicina Crítica "Dr. Mario Shapiro"
The American British Cowdray Medical Center I.A.P.
División de Estudios de Posgrado
Facultad de Medicina, UNAM

DRA. JANET AGUIRRE SÁNCHEZ

Profesor adjunto del curso de Medicina del Enfermo en Estado Crítico
Subjefe del Departamento de Medicina Crítica "Dr. Mario Shapiro" campus Observatorio
The American British Cowdray Medical Center I.A.P

DR. GILBERTO CAMARENA ALEJO

Profesor adjunto del curso de Medicina del Enfermo en Estado Crítico
Subjefe del Departamento de Medicina Crítica "Dr. Mario Shapiro" campus Santa Fe
The American British Cowdray Medical Center I.A.P

DRA. CLAUDIA IVETTE OLVERA GUZMAN

Asesor de Tesis
Médico adscrito del Departamento de Medicina Crítica "Dr. Mario Shapiro"
The American British Cowdray Medical Center I.A.P

DR. JOSÉ HALABE CHEREM

Jefe de la División de Educación e Investigación
The American British Cowdray Medical Center I.A.P

DEDICATORIA

Esta investigación fue producto de mucho tiempo de trabajo que representa la fase final y al mismo tiempo la inicial de otra meta, durante todos estos años de formación he estado lejos de la mayoría de las personas importantes para mí; a pesar de ello la motivación de siempre continuar seguirá presente porque esa gente me ha enseñado que los límites se establecen por nosotros mismos, que para conseguir un objetivo se requiere de sacrificios pero que los sacrificios siempre otorgan recompensas, por todo ello y por la bendición de tenerlos a mi lado quiero agradecer y dedicar esta Tesis a mi Padres Joel y Emilia, mis mejores ejemplos de fortaleza y dedicación, a mis hermanos Javier, Susana, Esmeralda, Yuri y Jessica, porque sé que siempre contaré con ustedes, a quienes considero mis amigos, porque sé que también lo soy para ellos y a quien me demuestra todos los días que soy importante en su vida, en verdad gracias, porque este logro también es por ustedes.

DR. JOEL RODRÍGUEZ REYES

AGRADECIMIENTOS

- A Dios, por la bendición de permitirme lograr otra más de mis metas.
- A mis mejores amigos, quienes me dieron todo para crecer: ¡Mis padres!
- Al hospital ABC, por haber sido mi casa durante mi formación como Médico Residente.
- Al Dr. Juvenal Franco, Dra. Janet Aguirre, Dr. Manuel Poblano, Dr. Gilberto Camarena.
- A la Dra. Claudia Olvera por todo su tiempo y apoyo para la realización de esta tesis.
- A mis compañeros residentes por los momentos compartidos.
- A mis amigos.
- A Rosario Castro.

**VALOR PRONÓSTICO DEL ESTRADIOL EN MORTALIDAD DEL PACIENTE
CRÍTICO**

ÍNDICE

| | |
|----------------------------|----|
| RESUMEN | 7 |
| INTRODUCCIÓN | 8 |
| PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA | 9 |
| MARCO DE REFERENCIA | 9 |
| JUSTIFICACIÓN | 12 |
| OBJETIVOS | 12 |
| HIPÓTESIS | 12 |
| METODOLOGÍA | 13 |
| DEFINICIÓN DE VARIABLES | 14 |
| ANÁLISIS ESTADÍSTICO | 15 |
| RESULTADOS | 16 |
| DISCUSIÓN | 23 |
| CONCLUSIONES | 25 |
| BIBLIOGRAFÍA | 26 |

RESUMEN

VALOR PRONÓSTICO DEL ESTRADIOL EN MORTALIDAD DEL PACIENTE CRÍTICO

Introducción: Desde 1935 se ha tratado de dilucidar la influencia del sexo sobre la mortalidad en los pacientes críticos, estudios recientes han demostrado que esta se asocia a la influencia hormonal, no al género. Existe evidencia de la correlación entre estradiol > 45 pg/ml y mortalidad en los pacientes críticos.

Métodos: Métodos: Estudio prospectivo de pacientes admitidos a la UTI en quienes se determinaron los niveles de estradiol, velocidad de sedimentación globular, proteína C reactiva y procalcitonina, escalas SOFA y APACHE II, al ingreso, al día 3 y 7; se evaluó la mortalidad a 28 días. **Resultados:** Se estudiaron 20 pacientes, 9 hombres y 11 mujeres; 9 (45%) fallecieron y 11 sobrevivieron (55%). El estradiol en los días 0, 3 y 7 de los pacientes que sobrevivieron fue menor que el de los que fallecieron (41.3 ± 61.5 vs. 130 ± 134 , $p0.06$, 26 ± 5.4 vs. 63 ± 27.3 , $p0.02$ y 14.5 ± 11.1 vs. 88 ± 54 , $p0.0001$ **Conclusiones:** Un estradiol al ingreso >45 pg/ml se asoció a mortalidad en nuestros pacientes críticos, no así los demás biomarcadores.

Palabras clave: estradiol, mortalidad, pronóstico.

INTRODUCCIÓN

La mortalidad hospitalaria en pacientes graves con patología traumática, isquémica, séptica o quirúrgica es resultado del desarrollo de falla orgánica múltiple, aunque la respuesta es variable en cada individuo; el papel del género ha sido ampliamente implicado, existen numerosos estudios que han evaluado la mortalidad en estos pacientes, particularmente durante la sepsis y el trauma.

La diferencia cromosómica que separa a los hombres de las mujeres se traduce en un complejo y distinto comportamiento hormonal, como se ha mencionado en modelos animales, los estrógenos promueven respuestas inmunológicas adaptativas y con ello mayor respuesta pro-inflamatoria, a diferencia de la 5 alfa dihidrotestosterona, la cual tiene un efecto inmunodepresor. Estas respuestas fueron inicialmente reportadas por McGowan al encontrar una mayor incidencia de sepsis en hombres que en mujeres admitidos a un hospital en Boston entre 1935 y 1972, publicaciones posteriores reportan resultados contradictorios.¹⁻⁴ Otros estudios realizados durante la enfermedad crítica en pacientes con trauma intentaron encontrar diferencia en mortalidad relacionada al género, sin embargo lo que encontraron fue incremento de estrógenos endógenos tanto en hombres y mujeres, esto ya conocido y documentado como resultado de conversión periférica.⁵⁻⁶

PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

Pregunta de investigación

¿La determinación de estradiol sérico nos permite establecer un pronóstico de muerte en el paciente críticamente enfermo?

¿Con qué nivel de estradiol sérico, se puede establecer dicha asociación?

MARCO DE REFERENCIA

Los estrógenos esteroides se forman a partir de androstenediona o testosterona como precursores inmediatos. La reacción comprende aromatización del anillo A, y ésta es catalizada en tres pasos por un complejo de enzima monooxigenasa (aromatasa) que utiliza la forma reducida NADPH y oxígeno molecular como co-sustratos. La actividad de la aromatasa reside dentro de una glucoproteína transmembrana (familia P450 de monooxigenasas), aunque también es esencial una flavoproteína, la NADPH-citocromo P₄₅₀ reductasa. Ambas proteínas se localizan en el retículo endoplásmico de células de la granulosa ovárica, células de Sertoli y de Leydig testiculares, células del estroma de tejido adiposo, sincitiotrofoblastos placentarios, blastocisto previo a la implantación y diversas regiones del cerebro.⁷

Los estrógenos son importantes moduladores de la respuesta inflamatoria sistémica, el estradiol puede alterar la producción de citocinas, quimosinas y peroxidasas, ejerciendo efectos sobre el sistema inmunológico; modula el número de linfocitos y monocitos, incrementa la diferenciación de las células B y disminuye la población de CD8 (supresoras/citotóxicas) en bazo, timo y nódulos linfoides, al igual que induce y activa la sintetasa de óxido nítrico que contribuye a la pérdida de resistencias periféricas durante el choque séptico.⁷ De igual forma, favorece el incremento de la resistencia a la insulina, situación que contribuye en la severidad de la enfermedad.

Estos efectos también han sido estudiados en modelos animales.⁸⁻¹⁰ Existen dos diferencias de interés a considerar entre los modelos animales y humanos. Primero, aunque en los modelos animales la respuesta inflamatoria conlleva a sobrevida, en humanos puede llevar a falla orgánica múltiple; segundo, la biosíntesis estrogénica difiere entre humanos y animales: en no primates está limitada a la función gonadal, mientras que en los primates (incluido el hombre) existe transformación de andrógenos a estrógenos por una aromatasa periférica presente en adipositos, fibroblastos y osteoblastos; esta producción específica tisular, en contraste con las gónadas, es estimulada por estrés. En teoría, en estas condiciones (y fuera de estados como el embarazo) se explicaría la razón por la cual la diferencia de los valores plasmáticos es mínima entre ambos sexos, incluyendo aún a los pacientes de edad avanzada.⁵

Probablemente la mejor evidencia experimental del papel fisiopatológico del estradiol ha sido documentada en modelos animales (ratones) al observar un incremento en la mortalidad tras

su administración junto con lipopolisacáridos para producir sepsis; de manera contraria, se ha observado disminución de la misma cuando se administra en ese mismo modelo un inhibidor de aromatasa. Dosset y cols. publicaron en 2008 una serie de 991 pacientes críticos con patología traumática en quienes se encontró que la concentración plasmática de estradiol se encontraba significativamente elevada en los no sobrevivientes con relación a los

sobrevivientes, catalogándolo como un biomarcador predictor de mortalidad; en ese mismo año, Addison y cols. reportaron resultados similares en 301 pacientes críticos, estableciendo un nivel normal de referencia de 45 pg/ml; en esta población no se observó mortalidad estadísticamente significativa entre géneros, sin embargo encontraron que el grupo de no sobrevivientes tenía aproximadamente el doble del valor plasmático de estradiol que los sobrevivientes y se asoció con mayor mortalidad cuando el valor supera los 100 pg/ml.⁵⁻⁶

En otros estudios recientes, los niveles elevados de estradiol se han asociado con incremento del riesgo para enfermedad cerebral vascular isquémica y muerte en pacientes con falla cardíaca crónica.¹¹⁻¹²

Dadas las propiedades de la aromatasa periférica humana para la producción de estradiol, se ha sugerido que el estradiol estaría incrementado bajo condiciones de estrés traumático, quirúrgico o metabólico y que podría además correlacionar con mortalidad, haciéndolo un biomarcador pronóstico dentro de este contexto.¹³

En resumen, todos estos efectos pueden llevar a una respuesta inflamatoria exagerada que puede progresar a falla orgánica múltiple y muerte.

JUSTIFICACION

La tendencia actual en el manejo integral del paciente crítico consiste en desarrollar estrategias de tratamiento que permitan alcanzar metas tempranas para mejorar su evolución; la utilización de biomarcadores nos permite guiar nuestro manejo, ya sea para obtener mejores resultados o bien, para establecer un pronóstico.

Los resultados de este estudio pueden ser útiles para estratificar la gravedad del paciente durante su estancia en UTI y asociarlo con riesgo de mortalidad.

OBJETIVO

Encontrar la correlación entre la concentración sérica de estradiol y la mortalidad a 28 días en pacientes críticamente enfermos.

HIPÓTESIS

La elevación de los niveles de estradiol sérico en los pacientes críticos correlaciona con un incremento de la mortalidad.

MÉTODOLOGÍA

Estudio prospectivo, observacional, no comparativo y longitudinal.

Se incluyeron todos los pacientes mayores de 18 años de cualquier sexo que ingresen a la unidad de cuidados intensivos con APACHE I mayor a 8, del 20 de Marzo al 1 de Julio del 2009. Se excluyeron pacientes que por decisión personal, familiar o por médico tratante no deseen participar en el estudio, pacientes embarazadas o bajo tratamiento con cualquier tipo de hormonales, dado que durante el embarazo, de forma fisiológica, los niveles séricos de estradiol pueden elevarse hasta 690 pg/ml. Se eliminaron del estudio, pacientes en quienes durante el desarrollo del estudio no se logre la recolección de las muestras para estradiol en los tiempos y secuencias establecidas por el protocolo (excepto pacientes que murieron con al menos una muestra) o pacientes que decidan salir del mismo en cualquier momento por decisión propia, del familiar responsable o del médico tratante.

Se recolectaron datos demográficos y diagnósticos de ingreso de todos los pacientes, y una vez incluidos, se realizó determinación plasmática de estradiol al momento del ingreso (día 0), al día 3 y 7. Los pacientes que fallecieron antes de completar las 3 muestras, fueron incluidos en el análisis si tenían al menos una muestra. Al mismo tiempo, se obtuvieron los siguientes biomarcadores: Proteína C reactiva, velocidad de eritrosedimentación y procalcitonina. Se

registraron valores secuenciales de las escalas APACHE II y SOFA en los mismos momentos.

La medición de estradiol se determinó con técnica de inmunoensayo enzimático por micropartículas, teniendo como valor de referencia 0-70 pg/ml.

Se clasificó de manera general el diagnóstico de ingreso a la terapia intensiva en los siguientes grupos: 1) Sepsis, 2) Sepsis quirúrgico, 3) Trauma, 4) Cardiovascular médico, 5) Cardiovascular quirúrgico, 6) Neurológico quirúrgico, 7) Neurológico médico, 8) Hematológico, 9) Neoplásico, 10) Falla orgánica múltiple y 11) Otros.

DEFINICIÓN DE VARIABLES:

APACHE II: El Acute Physiology And Chronic Health Evaluation surgió en 1981 como un sistema que permite cuantificar la gravedad de la enfermedad a través de la valoración de 12 variables fisiológicas, edad y enfermedad que expresan el estado clínico de un paciente a su ingreso a la unidad de cuidados intensivos (UCI). La puntuación obtenida estima un porcentaje probable de mortalidad.

SOFA: Escala publicada en 1996 cuyas siglas provienen de “Sepsis related Organ Failure Assessment”; posteriormente se adoptó la nueva y actual

denominación: “Sequential Organ Failure Assessment”. Evalúa la función de seis sistemas: cardiovascular, respiratorio, renal, hepático, sistema nervioso central y coagulación, asignando de 1 a 4 puntos en cada rubro, puntuación máxima de 24.

ANÁLISIS ESTADÍSTICO

Las variables categóricas se describirán con frecuencias y porcentajes, las variables numéricas con medianas e intervalos intercuartilares o media \pm desviación estándar, dependiendo de la distribución en cada caso. Se utilizaron para las comparaciones entre grupo, chi cuadrada o exacta de Fisher para variables categóricas según corresponda y para numéricas con t de Student o U de Mann-Whitney. Para análisis de correlación se utilizó r Spearman. Se consideró como estadísticamente significativo cuando $p < 0.05$.

RESULTADOS

Se incluyeron 20 pacientes, 9 masculinos (45%) y 11 femeninos (55%), la edad promedio fue 58 ± 17 años (25 – 89); los diagnósticos de internamiento fueron principalmente sepsis de origen médico (n=6), seguido de cardiovascular médico, cardiovascular quirúrgico, hematológico (con tres pacientes en cada caso), sepsis de origen quirúrgico, trauma, neurológico médico, neoplásico y falla orgánica múltiple (con un paciente de cada caso). Estos resultados se observan en la siguiente tabla:

| | TOTAL | NO SOBREVIVIENTES | SOBREVIVIENTES |
|---------------------------|--------------|--------------------------|-----------------------|
| DIAGNÓSTICO | n / % | n / % | n / % |
| Sepsis Médico | 6 (30 %) | 2 (10 %) | 4 (20 %) |
| Sepsis Quirúrgico | 1 (5 %) | | 1 (5 %) |
| Trauma | 1 (5 %) | 1 (5 %) | |
| Cardiovascular Médico | 3 (15 %) | 1 (5 %) | 2 (10 %) |
| Cardiovascular quirúrgico | 3 (15 %) | 1 (5 %) | 2 (10 %) |
| Neurológico Médico | 1 (5 %) | | 1 (5 %) |
| Hematológico | 3 (15%) | 3 (15 %) | |
| Neoplásico | 1 (5%) | | 1 (5 %) |
| Falla Orgánica Múltiple | 1 (5%) | 1 (5 %) | |
| Total | 20 (100 %) | 9 (45 %) | 11 (55 %) |

De los 20 pacientes, 9 fallecieron (45%) y 11 sobrevivieron (55%). De los fallecidos, 4 eran del sexo masculino (20%) y 5 del sexo femenino (25%) y de los sobrevivientes 6 fueron del sexo femenino (30%) y 5 del sexo masculino (25%), sin diferencia estadística entre ellos.

Las mediciones obtenidas al día cero, tres y siete de APACHE II fueron 18.6 ± 9.3 , 13.4 ± 5.9 y 12.6 ± 7.3 respectivamente; en los mismos días, los datos

obtenidos de SOFA fueron: 9.8 ± 3.2 , 8.4 ± 4.5 y 7.8 ± 6.2 respectivamente. Los valores de estradiol fueron 81.1 ± 107.7 el día cero, 37.5 ± 36.7 el día 3 y 37.1 ± 45.5 el día 7. Los niveles de PCR fueron 8.7 ± 9.2 , 9.8 ± 6.2 y 4.3 ± 3.6 respectivamente. VSG, en los mismos días, 23.6 ± 15 , 22.9 ± 12.7 y 16.7 ± 7.4 y procalcitonina 5 ± 12.3 , 10 ± 0.1 y 1.4 ± 1.7 respectivamente. Todos estos datos se observan en la siguiente tabla.

| | Día 0 | Día 3 | Día 7 |
|-----------------------|-------------------------------|------------------------------|-------------------------------|
| APACHE | 18.6 ± 9.3 (8 – 42) | 13.4 ± 5.9 (7 – 22) | 12.6 ± 7.3 (6 – 28) |
| SOFA | 9.8 ± 3.2 (5 – 16) | 8.4 ± 4.5 (3 – 16) | 7.8 ± 6.2 (2 – 20) |
| ESTRADIOL | 81.1 ± 107.7 (9 – 469) | 37.5 ± 36.7 (5 – 130) | 37.1 ± 45.5 (6 – 167) |
| PCR | 8.7 ± 9.2 (0.25 – 37) | 9.8 ± 6.2 (0 – 21) | 4.3 ± 3.6 (0.6 – 12) |
| VSG | 23.6 ± 15 (1 – 52) | 22.9 ± 12.7 (7 – 50) | 16.7 ± 7.4 (8 – 32) |
| PROCALCITONINA | 5 ± 12.3 (10 – 55.6) | 10 ± 0.1 (0.1 – 40) | 1.4 ± 1.7 (0.1 – 6.32) |

Los valores anteriores, ya separados en los pacientes que sobrevivieron y los que murieron, se describen en las siguientes tablas.

En la primera observamos el total de pacientes no sobrevivientes y los valores de APACHE, SOFA, estradiol, PCR, VSG y procalcitonina los días 0, 3 y 7.

| | Día 0 | Día 3 | Día 7 |
|-----------------------|-------------------------|------------------------|------------------------|
| APACHE | 22.4 ± 10.7 (10–42) | 18 ± 4 (9–22) | 22 ± 4.3 (18–28) |
| SOFA | 12.5 ± 2.4 (10–16) | 14.2 ± 1 (13–16) | 16.2 ± 2.6 (14–20) |
| ESTRADIOL | 130 ± 134 (16–469) | 63 ± 27.3 (17–86) | 88 ± 54.6 (42–167) |
| PCR | 9.3 ± 8.2 (0.39–27) | 11.1 ± 5 (3.5–17.7) | 6.7 ± 5.3 (1.10–12) |
| VSG | 22.5 ± 11.5 (2–34) | 19.2 ± 7.6 (7–28) | 19.7 ± 8.9 (11–32) |
| PROCALCITONINA | 3.8 ± 4.3 (0.1–10.8) | 2.8 ± 3.8 (0.5–9.5) | 1.6 ± 0.7 (1–2.3) |

Y en la siguiente tabla observamos los datos en los mismos días de las mismas escalas y biomarcadores, pero de los pacientes que sobrevivieron.

| | Día 0 | Día 3 | Día 7 |
|-----------------------|-------------------------|------------------------|------------------------|
| APACHE | 13.9 ± 4 (8–20) | 11.2 ± 5 (7–22) | 8.4 ± 2.3 (6–16) |
| SOFA | 7.5 ± 1.4 (5–10) | 5.8 ± 2.4 (3–12) | 4.1 ± 2 (2–8) |
| ESTRADIOL | 41.3 ± 61.5 (9–224) | 26 ± 35.4 (5–130) | 14.5 ± 11.1 (6–41) |
| PCR | 8.3 ± 10.3 (0.25–37) | 9.2 ± 6.8 (0–21) | 3.2 ± 2 (0.6–6.32) |
| VSG | 24.5 ± 18 (1–52) | 24.6 ± 14.4 (8–50) | 15.3 ± 6.7 (8–30) |
| PROCALCITONINA | 6 ± 16.5 (0.1–55.6) | 5.7 ± 11.8 (0.1–40) | 2.3 ± 1.3 (0.1–6.3) |

Se realizó una comparación de todos los valores (APACHEII, SOFA, estradiol, PCR, VSG y procalcitonina), en cada uno de los días (cero, tres y siete) de los pacientes sobrevivientes vs. los no sobrevivientes. Dichos valores se demuestran en la siguiente tabla.

| ESCALA / MARCADOR | DÍA | SOBREVIVIENTES | NO SOBREVIVIENTES | p |
|----------------------|-----|----------------------|----------------------|-----------------|
| APACHE II | 0 | 13.9 ± 4 (8–20) | 22.4 ± 10.7 (10–42) | 0.006 * |
| | 3 | 11.2 ± 5 (7–22) | 18 ± 4 (9–22) | 0.004 * |
| | 7 | 8.4 ± 2.3 (6–16) | 22 ± 4.3 (18–28) | 0.0001 * |
| SOFA | 0 | 7.5 ± 1.4 (5–10) | 12.5 ± 2.4 (10–16) | 0.001 * |
| | 3 | 5.8 ± 2.4 (3–2) | 14.2 ± 1 (13–16) | 0.0001 * |
| | 7 | 4.1 ± 2 (2–8) | 16.2 ± 2.6 (14–20) | 0.0001 * |
| ESTRADIOL | 0 | 41.3 ± 61.5 (9–224) | 130 ± 134 (16–469) | <i>0.06</i> |
| | 3 | 26 ± 35.4 (5–130) | 63 ± 27.3 (1–86) | 0.02 * |
| | 7 | 14.5 ± 11.1 (6–41) | 88 ± 54.6 (42–167) | 0.0001 * |
| PCR | 0 | 8.3 ± 10.3 (0.25–37) | 9.3 ± 8.2 (0.39–27) | NS |
| | 3 | 9.2 ± 6.8 (0–21) | 11.1 ± 5 (3.5–17.7) | NS |
| | 7 | 3.2 ± 2 (0.6–6.32) | 6.7 ± 5.3 (1.10–12) | NS |
| VSG | 0 | 24.5 ± 18 (1–52) | 22.5 ± 11.5 (2–34) | NS |
| | 3 | 24.6 ± 14.4 (8–50) | 19.2 ± 7.6 (7–28) | NS |
| | 7 | 15.3 ± 6.7 (8–30) | 19.7 ± 8.9 (11–32) | NS |
| PROCALCITONINA | 0 | 6 ± 16.5 (0.1–55.6) | 3.8 ± 4.3 (0.1–10.8) | NS |
| | 3 | 5.7 ± 11.8 (0.1–40) | 2.8 ± 3.8 (0.5–9.5) | NS |
| | 7 | 2.3 ± 1.3 (0.1–6.3) | 1.6 ± 0.7 (1–2.3) | NS |

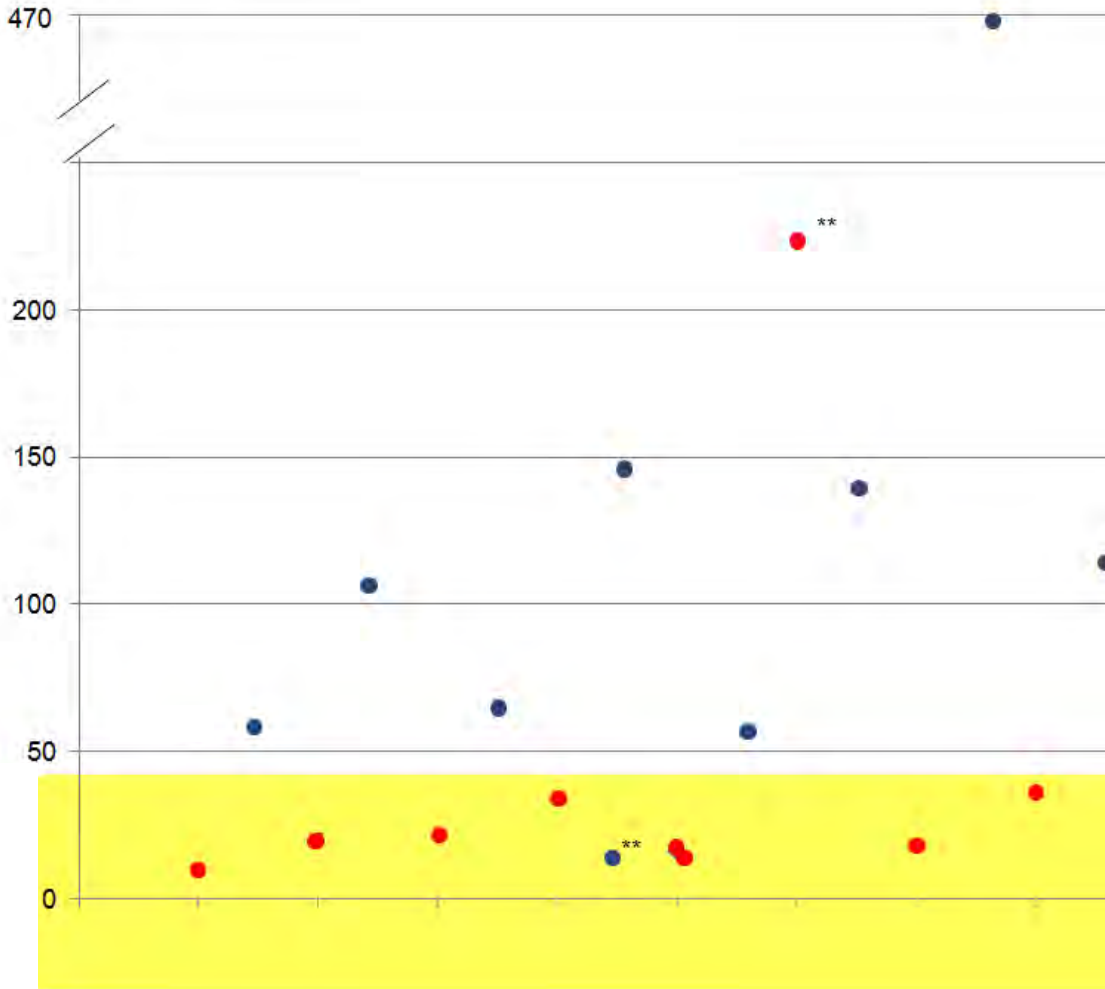
* Significancia estadística

Como podemos observar, y totalmente esperable, los valores de APACHE II y SOFA son más elevados (con cifras estadísticamente significativas), en los pacientes que fallecieron. Por otro lado, los resultados de PCR, VSG y procalcitonina, no demostraron ninguna diferencia estadística entre los sobrevivientes y no sobrevivientes.

Finalmente, el estradiol si demostró diferencia estadísticamente significativa entre ambos grupos: el día cero, los niveles de estradiol de los vivos fue de 41.3 ± 61.5 (9-224) vs. 130 ± 134 (16-469) de los que no sobrevivieron, clínicamente mucho más bajo y con tendencia a ser estadísticamente significativo ($p=0.06$). El día 3, el estradiol de los sobrevivientes, siguió siendo más bajo que el de los que no sobrevivieron (26 ± 35.4 con rango de 5 a 130 vs. 63 ± 27.3 con rango de 1-86 respectivamente), de forma estadísticamente significativa: $p=0.02$. Finalmente el día 7, persistió la diferencia, siendo los niveles menores en los vivos: 14.5 ± 11.1 (6-41) que en los no sobrevivientes: 88 ± 54 (42-167), con $p=0.0001$.

En la siguiente figura, observamos el nivel de estradiol el día cero de cada uno de los pacientes incluidos en el estudio. Dicha gráfica demuestra como la mayoría de los pacientes que sobreviven, tienen niveles de estradiol menores a 45 pg/ml, a diferencia de la mayoría de los que no sobreviven que presentan niveles mayores a éste.

Nivel de estradiol



Número de pacientes

● Sobrevivientes

● No sobrevivientes

** Pacientes que presentaron sesgo positivo y negativo

CONCLUSIONES

El estradiol se asocia con la severidad de la enfermedad y correlaciona con mortalidad en pacientes críticamente enfermos, cuando es mayor a 45 pg/ml. Es un biomarcador útil y deberán hacerse estudios en poblaciones mayores, para encontrar su utilidad específica en las distintas patologías del paciente crítico, así como el costo-beneficio al compararse con una escala.

BIBLIOGRAFÍA:

1.-Wichmann M MD, Inthorn D MD, Andress H MD et al. Incidence and Mortality of Severe Sepsis in Surgical Intensive Care Patients: The Influence of Patient Gender on Disease Process and Outcome. *Intensive Care Med* 2000; 26(2): 167-172.

2.-Angstwurm MW, Gaertner R, Schopohl J. Outcome in Elderly Patients With Severe Infection is Influenced by Sex Hormones But Not Gender. *Crit Care Med* 2005; 33(12): 2786-93.

3.-Adrie C, MD, Azoulay E, MD, Francois A, MD. Influence of Gender on the Outcome of Severe Sepsis. *Chest* 2007; 132: 1786-1793.

4.-Berkowitz D, Martin G. Sepsis and Sex. *Chest* 2007; 132:1725-1727. May Addison MD, Dossett Lesly MD, Norris Patrick MD, et al. Estradiol is associated with mortality in critically ill trauma and surgical patients. *Crit Care Med* 2008; 36(1): 62-68.

5.-Dosset Lesly MD, Swenson Brian MD, Heffernan Daithi MD, et al. High levels of endogenous estrogens are associated with death in the critically injured adult. *J Trauma* 2008; 64: 580-585.

6.-Bengtsson AK, Ryan EJ, Giordano D, et al: 17Beta-estradiol (E2) modulates cytokine and chemokine expresión in human monocyte-derived dendritic cells. Blood 2004; 104: 1404-1410.

7.-Straub R. The complex Role of Estrogens in Inflammation. Endocrine Reviews 2007; 28(5): 521-574.

8.-Bengtsson A, Ryan E, Giordano D, et al. 17 β Estradiol (E2) Modulates Cytokine and Chemokine Expression in Human Monocyte – Derived Dendritic Cells. Blood 2004; 104: 1404-1410.

9.-Eickels M MD, Patten R MD, Aronovitz M MD et al. 17 β Estradiol Increases Cardiac Remodeling and Mortality in Mice With Myocardial Infarction. JAAC 2003; 41(11): 2084-2092.

10.-Trotter A, Muck K, Grill H, et al. Gender – related Plasma Levels of Progesterone, Interleukin-8 and Interleukin-10 during and After Cardiopulmonary bypass in Infants and Children. Crit Care 2001; 5: 343-348.

11.-Abbott R MD, Launer L MD, Rodriguez B MD. Serum Estradiol and Risk of Stroke in Elderly Men. *Neurology* 2007; 68: 563-568.

12.-Jankowska E MD, Rozentryt P MD, Ponikowska B MD, et al. Circulating Estradiol and Mortality in Men With Systolic Chronic Heart Failure. *JAMA* 2009; 301(18): 1892-1901

13.-Spratt DI, Morton JR, Kramer RS, et al: Increases in serum estrogen levels during major illness are caused by increased peripheral aromatization. *Am J Physiol Endocrinol Metab* 2006; 291: E631-E638.