

Estradiol como predictor de mortalidad en el paciente crítico

Dr. Joel Rodríguez Reyes,* Dr. Marco Antonio Montes de Oca Sandoval,*
Dra. Janet Aguirre Sánchez,† Dr. Manuel Poblano Morales,‡
Dr. Juvenal Franco Granillo,§ Dra. Claudia I Olvera Guzmán‡

RESUMEN

Introducción: Desde 1935 se ha tratado de dilucidar la influencia del sexo sobre la mortalidad en los pacientes críticos, estudios recientes han demostrado que ésta 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: 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 , $p = 0.06$, 26 ± 5.4 vs 63 ± 27.3 , $p = 0.02$ y 14.5 ± 11.1 vs 88 ± 54 , $p = 0.0001$).

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.

SUMMARY

Introduction: Since 1935, there is controversy whether the gender is a mortality factor in critically ill patients. Recently, it has been described that hormones play a major role in than gender. Estradiol levels > 45 pg/mL are associated with mortality in the critical patients.

Methods: Prospective study of patients admitted to the ICU in whom estradiol, erythrocyte sedimentation rate, C reactive protein and procalcitonin, as well as SOFA and APACHE II score were obtained at admittance, on day 3 and 7; mortality was evaluated 28 days later.

Results: 20 patients were included, 9 male, 11 female; 9 (45%) died and 11 survived (55%). Estradiol on days 0, 3 and 7 of patients that survived was lower than the ones that died (41.3 ± 61.5 vs 130 ± 134 , $p = 0.06$, 26 ± 5.4 vs 63 ± 27.3 , $p = 0.02$ y 14.5 ± 11.1 vs 88 ± 54 , $p = 0.0001$ respectively).

Conclusions: Estradiol levels at admittance > 45 pg/mL are associated with mortality in our critically ill patients; other biomarkers were not significantly related.

Key words: Estradiol, mortality, outcome.

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

* Médicos residentes de Terapia Intensiva del Departamento de Medicina Crítica Dr. Mario Shapiro, Centro Médico ABC.

† Subjefe del Departamento de Medicina Crítica Dr. Mario Shapiro, Centro Médico ABC.

‡ Médicos adscritos de Medicina Crítica Dr. Mario Shapiro, Centro Médico ABC.

§ Jefe de Departamento de Medicina Crítica Dr. Mario Shapiro, Centro Médico ABC.

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

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.⁵⁻⁷

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.⁸⁻¹²

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.

El objetivo de este trabajo fue encontrar la correlación entre la concentración sérica de estradiol y la mortalidad a 28 días en pacientes críticamente en-

fermos. Con el valor reportado previamente de 45 pg/mL, este valor se tomó en cuenta como punto de corte para tratar de buscar si por arriba de este nivel, los pacientes tenían mayores o menores probabilidades de sobrevivir.⁵⁻⁷

MÉTODOS

Estudio prospectivo, observacional, comparativo y longitudinal.

Se incluyeron todos los pacientes mayores de 18 años de cualquier sexo que ingresaron a la Unidad de Cuidados Intensivos con APACHE II 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 desearon 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 logró 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 decidieron 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.

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 grupos, chi cuadrada o exacta de Fisher para variables categóricas según corresponda y para numéricas con t de Student o U de Mann-Whitney. 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,

neuroológico médico, neoplásico y falla orgánica múltiple (con un paciente de cada caso). Estos resultados se observan en el *cuadro I*.

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 el *cuadro II*.

Cuadro I. Diagnósticos de ingreso.

Diagnóstico	Total n (%)	No sobrevivientes n (%)	Sobrevivientes 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%)
Neuroológico 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%)

N = número de pacientes

% = porcentaje del total

Cuadro II. Total de pacientes. Los valores están expresados en promedio \pm desviación estándar (rango).

	Día 0	Día 3	Día 7
APACHE II	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)

PCR proteína C reactiva. VSG velocidad de sedimentación globular.

Los valores anteriores, ya separados en los pacientes que sobrevivieron y los que murieron, se describen en el *cuadro III*.

Se realizó una comparación de todos los valores (APACHE II, 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 el *cuadro III*.

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 (*cuadro III*). Por otro lado, los resultados de PCR, VSG y procalcitonina, no demostraron ninguna diferencia estadística entre los sobrevivientes y no sobrevivientes. Finalmente, el estradiol sí 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: $p = 0.02$. Final-

mente 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 $p = 0.0001$ (*cuadro III*).

En la *figura 1* podemos observar el nivel de estradiol el día cero de cada uno de los pacientes incluidos en el estudio. Dicha gráfica demuestra cómo 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 (*figura 1*).

DISCUSIÓN

En nuestros resultados no se encontró diferencia significativa en mortalidad entre hombres y mujeres, sin embargo no pretendimos evaluar la influencia del sexo debido a que se ha establecido que la relación está ligada al papel hormonal, no al género.

De igual forma, y como lo describe la literatura, las escalas utilizadas (SOFA, APACHE II) correlacionan con mortalidad a 28 días de manera significativa al ingreso, al día tres y al día 7. No pretendemos evaluar dichas escalas, sin embargo son un parámetro de referencia para comparar un biomarcador con una escala ya validada.

Cuadro III. Comparación entre pacientes sobrevivientes y no sobrevivientes. Los valores están expresados en promedio \pm desviación estándar (rango).

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)	0.06
	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

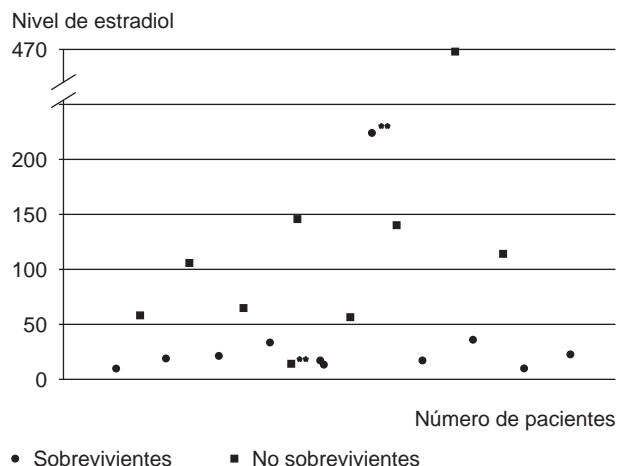


Figura 1. Distribución de los pacientes sobrevivientes y no sobrevivientes a los niveles séricos de estradiol.

Con relación al estradiol, llama la atención que se encuentran resultados significativos, aunque al día cero el resultado no lo es, se observa la tendencia a serlo ($p = 0.06$). En las siguientes tomas del día 3 y 7 esta diferencia ya es estadísticamente significativa. Esto puede deberse a que los valores de estradiol en ambos grupos no presentan una distribución normal, teniendo los pacientes vivos un sesgo positivo y los pacientes no sobrevivientes un sesgo negativo.

Lo anterior, es debido a la presencia de un paciente vivo con un nivel de estradiol de 224 pg/mL; de igual forma, existe un paciente en el grupo de los que fallecieron con un nivel de estradiol de 16 pg/mL. El primer caso, presentó APACHE II de 20 y SOFA de 10, con mortalidad esperable de 40 y 26% respectivamente, valores mucho más altos que el resto de los sobrevivientes, correlacionando directamente con el nivel elevado de estradiol. Sin embargo, sobrevivió y es quien genera el sesgo positivo. Por otro lado, dentro de los pacientes que fallecieron, existe un paciente con nivel de estradiol de 16 pg/mL, APACHE II de 8 y SOFA de 10, con mortalidad de 8 y 26% respectivamente, valores más bajos que los del grupo de no sobrevivientes. Aun con mortalidad calculada, esperable tanto por APACHE II, SOFA y estradiol baja, el paciente falleció ocasionando un sesgo negativo en el resto de los valores del grupo.

Los demás biomarcadores no evidenciaron diferencia significativa en ningún día, y por ende, apoyan su nula utilidad, a diferencia del estradiol.

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 que pudiera ser confiable, para lo cual deberán hacerse estudios en poblaciones mayores, buscando su utilidad específica en las distintas patologías del paciente crítico, así como el costo-beneficio al compararse con una escala.

BIBLIOGRAFÍA

1. Wichmann M, Inthorn D, Andress H, 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, Azoulay E, Francois A. 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 L, Swenson B, Heffernan D, 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. 17 β -estradiol (E2) modulates cytokine and chemokine expression 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, Patten R, Aronovitz M, 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, Launer L, Rodriguez B. Serum estradiol and risk of stroke in elderly men. *Neurology* 2007;68:563-568.
12. Jankowska E, Rozentryt P, Ponikowska B, 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.

Correspondencia:

Dr. Joel Rodríguez Reyes

jr.medico@hotmail.com

+55 5230 8287, 04455 2888 8833