



BUAP

**Instituto de Seguridad y Servicios Sociales de los
Trabajadores del Estado**

**Benemérita Universidad Autónoma de Puebla
Dirección de Estudios de Posgrado del Área de la Salud
Facultad de Medicina**

Título de la tesis

**“Concentración sérica de estradiol al ingreso y las 48 horas como predictor de
mortalidad en pacientes de la Unidad de Cuidados Intensivos del Hospital
Regional del ISSSTE en Puebla”**

**Tesis presentada para obtener el diploma en la subespecialidad de
“Medicina del Enfermo en Estado Crítico”**

Presenta

Nancy Anel Hernández Roque

Director de Tesis: Dr. Sergio Reyes Inurrigarro.

Asesor Metodológico: M.D., Ph.D. José Luis Gálvez Romero.

Número de registro:

146.2023




Puebla de Zaragoza, Diciembre del 2023.

AGRADECIMIENTOS


A mis padres quienes siempre tuvieron poco y lo dieron todo.

*A mis abuelos paternos que partieron antes de poder ver logrado este paso, aquí y
allá gracias por siempre creer en mí.*

Autorización



Dr. Arsenio Torres Delgado
Director Médico




Mtro. Mario Alberto Sorcia Aguilar
Coordinación de enseñanza e
investigación



M.D., Ph.D. José Luis Gálvez Romero
Jefatura de Investigación



Dr. Sergio Reyes Inurrigarro
Asesor Experto



Dra. Nancy Anel Hernández Roque

ÍNDICE

RESUMEN	1
INTRODUCCIÓN	4
ANTECEDENTES	5
Objetivos	13
Objetivo general.....	14
Objetivos específicos	14
Material y Métodos	15
Población de estudio.....	15
Definición del grupo control.....	15
Definición del grupo a intervenir.....	15
Criterios de inclusión.....	15
Criterios de exclusión.....	15
Tipo de muestreo.....	16
Metodología para el cálculo del tamaño de la muestra y tamaño de la muestra	16
Descripción operacional de las variables.	17
Técnicas y procedimientos empleados	20
Procesamiento y análisis estadístico.....	20
ASPECTOS ÉTICOS.....	22
RESULTADOS.....	23
DISCUSIÓN.....	30
CONCLUSIONES.....	34
Conclusiones específicas.....	34
Conclusión general.....	34
Recomendaciones.....	34
Propuesta de mejora (algoritmo).....	35
Bibliografía.....	36
Anexos.....	40

RESUMEN

Antecedentes. La mortalidad en UCI es un indicador de calidad de gran importancia, esta se ha documentado puede llegar a ser hasta del 50%, por lo que es necesario contar con marcadores pronósticos que permitan intervenir de manera temprana y optimizar los recursos de la unidad hospitalaria.

Objetivo. Determinar la utilidad de la concentración sérica de estradiol al ingreso, 24 y 48 horas como predictor de mortalidad en pacientes críticamente enfermos de la Unidad de Cuidados Intensivos del Hospital Regional del ISSSTE en Puebla.

Material y métodos. Se realizó un estudio observacional, longitudinal, analítico, prospectivo y de precisión diagnóstica, se incluyeron pacientes mayores de 18 años que se encontraban hospitalizados en la Unidad de Cuidados Intensivos del Hospital Regional del ISSSTE Puebla durante el período de estudio; se realizaron determinaciones séricas de los niveles de estradiol al ingreso, 24 y 48 horas. Mediante curvas ROC, cálculo de sensibilidad, especificidad se determinó si la elevación de las concentraciones séricas de estradiol se asociaba con mortalidad.

Resultados. Se incluyeron 119 pacientes, la edad media fue 60.74 ± 16.74 años, el 58.4% eran mujeres (n=66). Las medias de los niveles séricos de estradiol fueron de 58.77 pg/mL (± 44.68) al ingreso, 66.68 pg/mL (± 64.31) a las 24 horas y a las 48 horas de 69.05 pg/mL (± 75.20). Se encontró diferencias estadísticamente significativas de acuerdo con la condición de egreso (vivo/muerto) en las concentraciones séricas de estradiol al ingreso, a las 24 horas y a las 48 horas ($p=0.001$). Se calculó el área bajo la curva (AUC) para cada uno de los niveles de estradiol, encontrando un AUC de 0.89 para el ingreso con un valor de corte de 66 pg/mL, AUC de 0.98 para las 24 horas con un valor de corte de 60 pg/mL y AUC de 0.98 para las 48 horas con un valor de corte de 94 pg/mL, sensibilidad de 94.1% y especificidad del 99%, siendo estadísticamente significativa en los 3 casos

Conclusión. La concentración sérica de estradiol, especialmente a las 48 horas, es un predictor de mortalidad en pacientes críticamente enfermos de la unidad de cuidados intensivos del Hospital Regional ISSSTE Puebla.

Summary

Background: Mortality in the ICU is a crucial quality indicator, documented to reach up to 50%. Hence, having prognostic markers is essential for early intervention and optimizing hospital unit resources.

Objective: To determine the utility of serum estradiol concentration at admission, 24 and 48 hours as a predictor of mortality in critically ill patients at the Intensive Care Unit of the Regional Hospital ISSSTE in Puebla.

Materials and methods: An observational, longitudinal, analytical, prospective, and diagnostic precision study was conducted. It included patients over 18 years hospitalized at the ICU of the Regional Hospital ISSSTE Puebla during the study period. Serum estradiol levels were determined at admission, 24, and 48 hours. Through ROC curves, sensitivity, specificity calculations, the association between elevated serum estradiol concentrations and mortality was assessed.

Results: 119 patients were included, with a mean age of 60.74 ± 16.74 years, of which 58.4% were women ($n=66$). Mean serum levels of estradiol were 58.77 pg/mL (± 44.68) at admission, 66.68 pg/mL (± 64.31) at 24 hours, and 69.05 pg/mL (± 75.20) at 48 hours. Statistically significant differences were found concerning discharge status (alive/deceased) in serum estradiol concentrations at admission, 24, and 48 hours ($p=0.001$). The area under the curve (AUC) was calculated for each estradiol level, yielding an AUC of 0.89 at admission with a cutoff value of 66 pg/mL, an AUC of 0.98 at 24 hours with a cutoff of 60 pg/mL, and an AUC of 0.98 at 48 hours with a cutoff of 94 pg/mL, with sensitivity of 94.1% and specificity of 99%, statistically significant in all 3 cases.

Conclusion: Serum estradiol concentration, especially at 48 hours, serves as an excellent predictor of mortality in critically ill patients at the Intensive Care Unit of the Regional Hospital ISSSTE Puebla.

INTRODUCCIÓN

La unidad de cuidados intensivos (UCI) es un sitio donde se ofrece atención especializada a pacientes que presentan enfermedades que amenazan potencialmente la vida o con un riesgo alto de presentarla; esto a través de cuidado personalizado, monitoreo avanzado y el soporte de órganos necesario, por lo que la identificación temprana de los pacientes que se puedan beneficiar de ella y aún más los que tienen alto riesgo de fallecer durante su estadía es de suma importancia para su seguimiento y abordaje oportuno. La mortalidad de los pacientes críticos que ingresan a la unidad de cuidados intensivos puede ascender hasta el 50%, especialmente en unidades de países tercermundistas (Onyekwulu & Anya, 2015; Lalani *et al.*, 2018; Sawe *et al.*, 2014).

Es necesario contar con marcadores pronósticos que permitan identificar de forma temprana indicadores de gravedad, lo que permitirá intervenir de forma oportuna y optimizar el empleo de los recursos hospitalarios.

Las herramientas para la identificación del riesgo de mortalidad han variado a través del tiempo basándonos principalmente en escalas numéricas, sin embargo, algunos biomarcadores como el estradiol han sido estudiados en diferentes poblaciones y escenarios críticos de la unidad de cuidados intensivos con la finalidad de identificar a los pacientes con mayor riesgo de mortalidad durante su estancia; es por esto que en el presente trabajo se estudió asociación entre la elevación del estradiol sérico al ingreso, 24 y 48 horas con la mortalidad en los pacientes de la unidad de cuidados intensivos del Hospital Regional del ISSSTE Puebla.

ANTECEDENTES

Antecedentes generales

Principales patologías de ingreso a Cuidados Intensivos

La decisión de ingreso a la Unidad de Cuidados Intensivos (UCI) puede ser un reto extremadamente desafiante, multifacético e implica un proceso dinámico y complejo; debe tomarse en un entorno estresante, cargado de emociones y en un corto período de tiempo. Por lo que al momento de la toma de decisiones algunos factores como la gravedad, la posible reversibilidad de la enfermedad aguda, la presencia de comorbilidades, la edad, la disponibilidad de camas, entre otros, son factores que influyen en el proceso. (Gopalan & Pershad, 2019)

Los criterios de admisión a la UCI pueden ser divididos en generales y específicos. Los criterios generales pueden por su parte ser denominados criterios de priorización, en el cual los pacientes se clasifican en niveles de prioridad en función de su condición clínica y probabilidad de reversibilidad. Mientras que los criterios específicos se basan en un conjunto de patologías que determinan admisiones apropiadas en UCI.

Mortalidad en pacientes de la UCI

La UCI es el servicio hospitalario en donde se brinda atención a los pacientes con necesidad de intervención y vigilancia estrecha. Se caracteriza por tener un alto nivel de monitorización y tecnologías terapéuticas, un muy alto grado de organización y una alta proporción de personal por paciente. A pesar de la gravedad de la enfermedad de los pacientes ingresados en la UCI, un porcentaje considerable tiene una evolución satisfactoria, lo que favorece el egreso para continuar su vigilancia. Lamentablemente otra fracción de los pacientes que ingresan a la UCI fallecen durante su estancia; la mortalidad depende de varios factores como la demografía del paciente, las características de la población, la disponibilidad de infraestructura y el tipo de

enfermedad. Las tasas de mortalidad en las UCI de los países en desarrollo han sido notablemente más altas en comparación con las tasas de los países más desarrollados; como lo es el caso de África que informó tasas de mortalidad del 34-43%. (Onyekwulu & Anya, 2015; Lalani *et al.*, 2018; Sawe *et al.*, 2014). Estas son relativamente más altas que las tasas de mortalidad de la UCI en países como Estados Unidos (11.3 %), Francia (18 %), Australia y Nueva Zelanda (7 %) (Zimmerman *et al.*, 2013; Azoulay *et al.*, 2003; Moran & Solomon, 2014).

Antecedentes específicos

Marcadores pronósticos para mortalidad en la UCI

Un creciente número de estudios se ha encargado de evaluar los factores pronósticos de mortalidad en el paciente crítico. Dettmer *et al.* 2017 revisaron sistemáticamente la literatura y describieron los factores pronósticos que predicen mortalidad e identificaron entre ellos a los siguientes: edad, requerimiento de vasopresores, trombocitopenia, enfermedad renal preexistente, liberación fallida del ventilador y lesión renal aguda con o sin requerimiento de hemodiálisis.

Adicionalmente, Yoldas *et al.* (2020) evaluaron los marcadores inflamatorios, como la proporción de neutrófilos/linfocitos (NLR) y la proporción de plaquetas/linfocitos (PLR), como marcadores predictores de estancia hospitalaria prolongada y mortalidad en pacientes de la UCI. Tanto el NLR como el PLR, así como la proteína C reactiva, predijeron mortalidad en la población críticamente enferma analizada.

Asimismo, se ha evidenciado que otro biomarcador, como lo es el nivel de estradiol sérico, se encuentra elevado en pacientes en estado crítico, independientemente del género, especialmente en los que fallecen. Esta hormona esteroidea posee una buena capacidad discriminativa para predecir mortalidad, y es un factor de riesgo independiente de muerte en este grupo de pacientes. (Sánchez-Hurtado *et al.*, 2018)

Síntesis, secreción fisiológica y modulación de los niveles de estradiol

El estradiol es una hormona producida naturalmente en el cuerpo humano por los ovarios. Dentro de sus funciones principales está la de regular el ciclo menstrual, el sistema cardiovascular, neurológico, esquelético, vascular, entre otros. (Mauvais-Jarvis *et al.*, 2013). El estradiol es el estrógeno más potente y abundante durante los años reproductivos de una mujer. Podemos encontrar cuatro tipos de estrógenos: estrona, estradiol, estriol y estetrol. (Thomas & Potter, 2013)

La estrona se convierte en estradiol en las células granulosas del ovario mediante la enzima 17-beta-hidroxiesteroide deshidrogenasa (17-beta-HSD). La aromatización de la testosterona sintetiza estradiol, la cual es una hormona esteroide con una vida media de 20 a 22 horas, que puede atravesar fácilmente la membrana celular lo que facilita su unión al receptor intracelular específico que regula la transcripción del ADN para la formación de proteínas. La estrona además ejerce sus efectos sobre el ciclo menstrual, el desarrollo mamario, ovarios, cerebro, el sistema musculoesquelético y el sistema cardiovascular principalmente. La estrona parece afectar la transcripción genética de otros genes que no tienen elementos sensibles al estrógeno. (Thomas & Potter, 2013; Hariri *et al.*, 2022)

Comparación de niveles séricos de estradiol entre pacientes con y sin enfermedades críticas

Algunos autores han demostrado que, en entornos clínicos como traumatismos o pacientes quirúrgicos, el aumento del nivel sérico de estradiol se asoció con una mayor gravedad de la enfermedad y mortalidad, independientemente del sexo de los pacientes, y se propuso como una herramienta para predecir la mortalidad. (Dossett *et al.*, 2008; Kauffmann *et al.*, 2011; Dossett, Swenson, Heffernan, *et al.*, 2008; Lu *et al.*, 2013; May *et al.*, 2007; Knaus *et al.*, 1985). Toda esta evidencia se ha documentado en grupos específicos de pacientes y se utilizaron diferentes puntos de corte de los niveles séricos de estradiol para predecir mortalidad.

Se ha documentado en pacientes críticamente enfermos en diversos estudios, que la concentración plasmática de estradiol se encuentra significativamente elevada, especialmente en los no sobrevivientes, considerándolo un biomarcador predictor de mortalidad. (Dossett, Swenson, Heffernan, *et al.*, 2008; Lu *et al.*, 2013; May *et al.*, 2007; Reyes *et al.*, 2009).

Estudios originales previos sobre utilidad de los niveles séricos de estradiol como predictores de mortalidad en pacientes de la UCI

Algunos estudios han evaluado la utilidad de los niveles séricos de estradiol al ingreso como predictor de mortalidad en pacientes de la UCI.

Kauffmann *et al.* (2011) analizaron si los cambios con respecto al estradiol sérico de ingreso están asociados con la mortalidad. Se estudió una cohorte prospectiva de 1408 pacientes adultos, que requirieron cuidados en la UCI durante ≥ 48 horas, se realizó medición del nivel sérico de estradiol al ingreso y de forma subsecuente. Los cambios en el estradiol se asociaron de forma independiente con la mortalidad (OR 1.1, IC: 1.0–1.16) con un área bajo la curva de 0.80 (IC: 0.77–0.83). Se concluyó que los niveles elevados de estradiol de ingreso se asocian a mortalidad, así como los cambios en la línea base de la concentración sérica de estradiol en adultos gravemente enfermos o lesionados.

En otro estudio, Dossett *et al.* (2008) determinaron la capacidad predictiva y las características de la prueba de la concentración sérica de estradiol a las 48 h en pacientes críticos; se incluyeron pacientes quirúrgicos y traumatológicos y se analizaron a las 48 h hormonas sexuales (estradiol, progesterona, testosterona, prolactina y dehidroepiandrosterona) así como citocinas y se evaluó la mortalidad por todas las causas a los 28 días. No hubo diferencia en las tasas de mortalidad entre sexos (sobrevivientes varones en el 75.2% de los casos vs. 76.0% en no sobrevivientes; $p = 0.43$). La concentración sérica de estradiol fue significativamente elevada en los no sobrevivientes independientemente del sexo (mediana de 18.7 pg/mL [rango intercuartílico {IRQ} 9.99–43.6] en los sobrevivientes y 40.7 pg/mL [IQR 9.99–94.8] en los no sobrevivientes; $p < 0.001$). El área bajo la curva para el estradiol sérico fue de 0.64

(IC: 0.55 – 0.72). Un punto de corte de estradiol sérico de 50 pg/mL fue 48 % sensible y 80 % específico para predecir muerte y clasificó correctamente el resultado en el 76 % de los pacientes.

Mientras que Sánchez-Hurtado *et al.* (2018) evaluaron la relación entre el nivel de estradiol sérico al ingreso a la UCI y la mortalidad de pacientes críticamente enfermos. Se trata de un estudio prospectivo en una UCI mixta. Se midió el estradiol sérico en el momento de la admisión de un grupo heterogéneo de pacientes. El nivel de estradiol sérico medido al ingreso en la UCI fue significativamente más alto en los no sobrevivientes que en los sobrevivientes: 116 vs 67.2 pg/mL, respectivamente ($p < 0.0001$). Se determinó un área bajo la curva para predecir la mortalidad de 0.74 ($p < 0.0001$). El nivel de estradiol sérico ≥ 97.9 pg/mL tuvo una sensibilidad del 60 %, una especificidad del 90% para predecir mortalidad. En análisis multivariado tuvo riesgo relativo de 6.47 ($p = 0.002$) para mortalidad en UCI. Concluyen también que el nivel de estradiol sérico elevado es un factor de riesgo independiente de muerte en los pacientes críticos.

En otro estudio realizado por Tsang *et al.* (2016) se evaluaron los niveles de estradiol en pacientes sépticos; las concentraciones de estradiol fueron significativamente más altas en pacientes con sepsis que en sujetos control (211 [78–675] pM vs. 100 [78–142] pM, $p < 0.01$) y en no sobrevivientes de sepsis que en sobrevivientes (312 [164–918] pM vs. 167 [70–566] pM, $p = 0.04$). Los niveles de estradiol se correlacionaron directamente con la gravedad de la enfermedad, no difirieron entre sexo y se asociaron de forma independiente con la mortalidad.

Por su parte, Reyes *et al.* (2009) evaluaron la correlación entre estradiol > 45 pg/mL al ingreso y la mortalidad en los pacientes críticos. Se trató de un estudio prospectivo en el que 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. 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. Un estradiol al ingreso > 45 pg/mL se asoció a mortalidad en pacientes críticos, no así los demás biomarcadores.

Planteamiento del Problema

Durante la enfermedad aguda, el riesgo de muerte depende principalmente de la gravedad de la enfermedad, el estado de salud previo del paciente y cómo responde ante la injuria o lesión. Se ha evaluado el impacto del estado hormonal en la mortalidad de los pacientes con diferentes afecciones agudas, jugando un papel fundamental al influir en el desenlace de los pacientes en estado crítico. Un factor que ha sido ampliamente considerado como importante en el grado de estas respuestas y, a su vez, el resultado, es el sexo del paciente. (Sánchez-Hurtado *et al.*, 2018b), (Dossett, Swenson, Evans, *et al.*, 2008).

El estradiol, una hormona esteroide producida principalmente por los ovarios durante la vida reproductiva responsable del desarrollo de las características sexuales secundarias femeninas y del mantenimiento del aparato reproductivo femenino toma gran importancia y es objeto de análisis. Durante situaciones de estrés orgánico, la síntesis gonadal de estradiol es inhibida por las citocinas de clase I y el factor de necrosis tumoral alfa, mientras que hay una activación de la producción periférica de estradiol por la enzima aromatasa en el tejido adiposo, independientemente del sexo de los pacientes. (Roby, 2019; Sakr *et al.*, 2013; Feng *et al.*, 2014).

El papel biológico de los estrógenos durante la enfermedad crítica en los seres humanos aún no está claro, no obstante, el estradiol se ha relacionado con resultados adversos en pacientes de la UCI con diversas patologías. Aunque los estrógenos pueden simplemente reflejar enfermedad global en lugar de jugar un papel causal, su uso potencial como biomarcador pronóstico es intrigante y digno de ser estudiado.

Pregunta de investigación

¿Es el estradiol sérico medido al ingreso, a las 24 y a las 48 horas de estancia en la unidad de cuidados intensivos un marcador predictivo de mortalidad en pacientes críticamente enfermos de la Unidad de Cuidados Intensivos del Hospital Regional del ISSSTE en Puebla?

JUSTIFICACIÓN

Magnitud e impacto. La unidad de cuidados intensivos es un servicio especializado en el que se trata a los pacientes en estado crítico. Un paciente crítico es aquel que presenta una enfermedad potencialmente reversible, aguda, con alto riesgo de mortalidad, que requiere seguimiento y supervisión, debido a una disfunción orgánica severa. Durante la enfermedad aguda, el paciente crítico presenta riesgo de muerte dependiendo de la gravedad de la enfermedad, el estado de salud previo del paciente y cómo responde a la enfermedad o lesión. Existen diversos estudios que han evaluado el impacto del estado hormonal en la mortalidad de pacientes con afecciones agudas en UCI y se ha descrito que algunas hormonas desempeñan un papel importante. El estradiol es una hormona que provoca cambios en la respuesta inmune como la inhibición de la acción de las células T y la activación de las células B y macrófagos induciendo la producción de interleucina 2 e interferón- α . Así también, esta hormona en niveles altos se ha asociado con una mayor gravedad de la enfermedad y mortalidad, independientemente del sexo de los pacientes, y se podría utilizar como una herramienta para predecir la mortalidad.

Trascendencia. Al realizar esta investigación, evaluaremos los niveles séricos de estradiol al ingreso, a las 24 y 48 horas como predictores de mortalidad en pacientes de la Unidad de Cuidados Intensivos del Hospital Regional del ISSTE en Puebla. El presente estudio puede ser un punto de partida para proponer los niveles hormonales como una estrategia que permita guiar el manejo, el pronóstico y la evolución de los enfermos en estado crítico, e incluso será posible evaluar si el sexo es un factor que influye en la salud del paciente en estado crítico de la UCI. Además, los resultados podrían comunicarse a la comunidad médica, académica y científica y apoyar así, una toma correcta de decisiones en los cuidados críticos en otros hospitales.

Factibilidad. Es altamente factible llevar a cabo esta investigación, ya que la toma de muestras sanguíneas en la UCI es un estudio de rutina, el laboratorio cuenta con el recurso humano e infraestructura para el análisis del nivel sérico de estradiol, sin generar con ello costos adicionales a la institución, ni incremento de la carga laboral.

¿Por qué es ético este estudio?

Este estudio es ético ya que respetará en todo momento los principios de autonomía, beneficencia, no maleficencia y de justicia. Fue evaluado y autorizado por los comités de investigación y ética en investigación.

HIPOTESIS

Hipótesis general: La concentración sérica de estradiol al ingreso, a las 24 y a las 48 horas pueden ser un predictor de mortalidad en pacientes críticamente enfermos de la Unidad de Cuidados Intensivos del Hospital Regional del ISSSTE en Puebla.

H0: La concentración sérica de estradiol al ingreso, a las 24 y a las 48 horas no son un predictor de mortalidad en pacientes críticamente enfermos de la Unidad de Cuidados Intensivos del Hospital Regional del ISSSTE en Puebla

H1: La concentración sérica de estradiol al ingreso, a las 24 y a las 48 horas son un predictor de mortalidad en pacientes críticamente enfermos de la Unidad de Cuidados Intensivos del Hospital Regional del ISSSTE en Puebla.

Objetivos

Objetivo general

Determinar la utilidad de la concentración sérica de estradiol al ingreso, a las 24 y 48 horas como predictor de mortalidad en pacientes críticamente enfermos de la Unidad de Cuidados Intensivos del Hospital Regional del ISSSTE en Puebla.

Objetivos específicos

1. Identificar las características demográficas de los pacientes.
2. Comparar la utilidad predictiva de la concentración sérica de estradiol, con las escalas actualmente validadas para predecir mortalidad en UCI.
3. Determinar la mortalidad con el sexo de los pacientes críticamente enfermos.
4. Determinar la predictibilidad de la variabilidad en la concentración sérica de estradiol para la mortalidad de los pacientes críticamente enfermos.
5. Determinar el punto de corte de la concentración sérica de estradiol para predecir mortalidad en el paciente críticamente enfermo.
6. Determinar la sensibilidad y especificidad de la concentración sérica de estradiol para predecir mortalidad en el paciente críticamente enfermo.

Material y Métodos

Diseño y tipo de estudio

Se realizó un estudio observacional, longitudinal, analítico, prospectivo y de precisión diagnóstica.

Población de estudio

Pacientes mayores de 18 años, ambos géneros que se encontraron hospitalizados en la Unidad de Cuidados Intensivos del Hospital Regional del ISSSTE en Puebla.

Definición del grupo control

No aplica

Definición del grupo a intervenir

Pacientes hospitalizados en la Unidad de Cuidados Intensivos del Hospital Regional ISSSTE Puebla, durante el período de estudio.

Criterios de inclusión

- Pacientes mayores de 18 años.
- De ambos sexos.
- Que sean ingresados al área de Unidad de Cuidados Intensivos del Hospital Regional del ISSSTE en Puebla por cualquier causa.
- Estancia mayor a 48 horas.
- No embarazadas

Criterios de exclusión.

- Pacientes que se encuentren bajo tratamiento hormonal de sustitución o que empleen anticonceptivos hormonales.
- Pacientes con neoplasias a nivel gonadal.

Tipo de muestreo.

Se realizó un muestreo no probabilístico, por conveniencia y aparición consecutiva de casos.

Metodología para el cálculo del tamaño de la muestra y tamaño de la muestra

De acuerdo con Sánchez Hurtado (2018) si la verdadera área bajo la curva de la concentración sérica de estradiol para predecir mortalidad en el paciente críticamente enfermo, es de 0.74, entonces para rechazar una hipótesis nula de no diferencia con una probabilidad de error tipo I del 5% y un factor de precisión del 8 %, entonces necesitamos estudiar a 116 ± 11 pacientes.

Sánchez-Hurtado, L. A., Lugo-Cob, R., Tejeda-Huezo, B. C., Esquivel-Chávez, A., Cano-Oviedo, A. A., Zamora-Varela, S., ... & Baltazar-Torres, J. A. (2018). Serum estradiol level at intensive care unit admission and mortality in critically ill patients. *Indian Journal of Critical Care Medicine: Peer-reviewed, Official Publication of Indian Society of Critical Care Medicine*, 22(2), 96.

Descripción operacional de las variables.

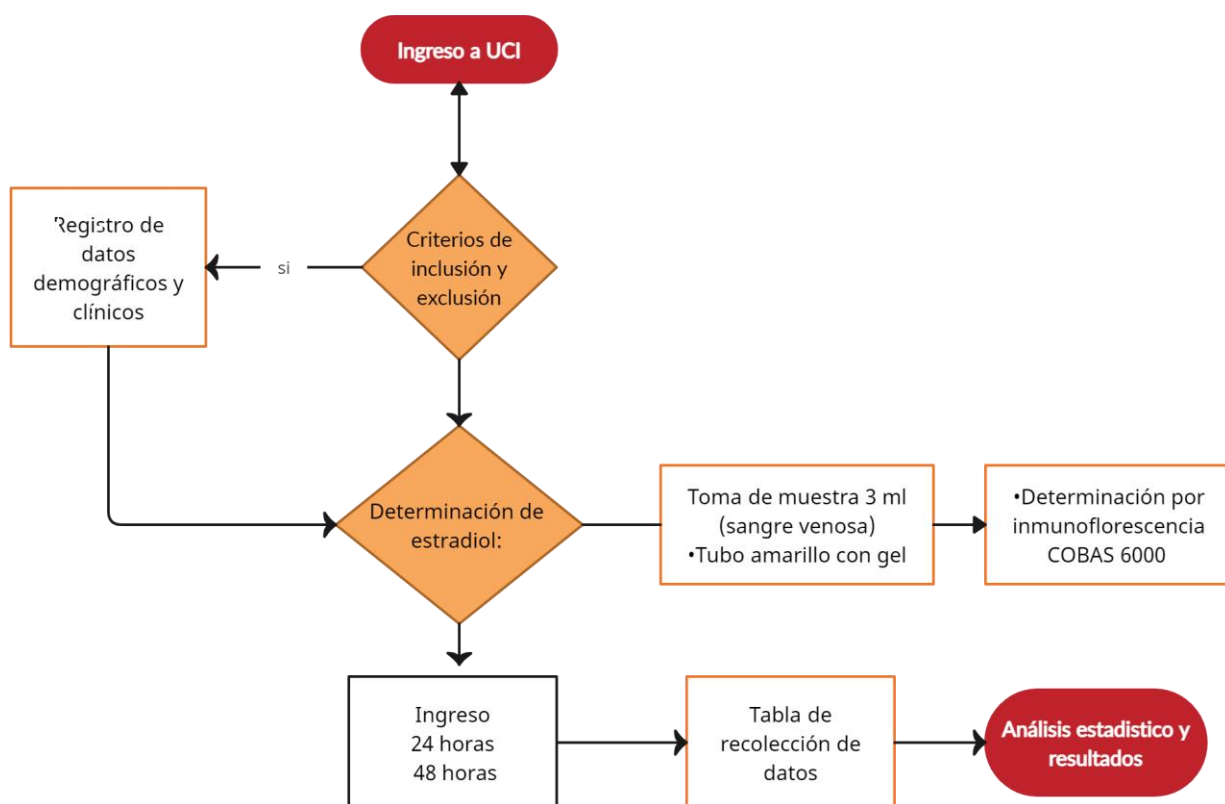
Variable	Definición conceptual	Definición operacional	Clasificación metodológica	Escala de Medición	Valor	Instrumento de medición
Edad	Tiempo en años que ha transcurrido desde el nacimiento hasta la inclusión en el estudio	Tiempo de vida del paciente al inicio del estudio	Independiente	Cuantitativa discreta	Años	Expediente clínico
Sexo	Variable genética y biológica que divide a las personas en hombre y mujer	Clasificación del paciente en masculino o femenino al momento de la evaluación	Independiente	Cualitativa nominal dicotómica	0= Hombre 1= Mujer	Expediente clínico
Obesidad	Incremento de peso corporal asociado principalmente a un aumento de la grasa corporal.	Determinación de IMC mayor a 30	Independiente	Cualitativa nominal dicotómica	0= No 1= Si	Expediente clínico
Índice de Charlson	Instrumento de medición que predice la mortalidad en pacientes con múltiples comorbilidades.	Puntuación basada en la existencia de múltiples condiciones clínicas comórbidas.	Independiente	Cualitativa nominal	0-1=Ausencia de comorbilidad 2= Comorbilidad baja 3 o más= comorbilidad alta.	Expediente clínico
SOFA ingreso	Sistema de evaluación de la aparición y evolución del fallo	Puntuación SOFA calculada en base a la valoración	Independiente	Cuantitativa discreta	Puntaje	Expediente clínico

	multiorgánico o en enfermos de al ingreso a la UCI.	del paciente.				
APACHE II ingreso	Sistema que permite cuantificar la gravedad de la enfermedad a través de 34 variables fisiológicas que expresan la intensidad de la enfermedad al ingreso a UCI.	Puntuación APACHE calculada en base a la valoración del paciente.	Independiente	Cuantitativa discreta	Puntaje	Expediente clínico
Tipo de patología por sistema afectado	Proceso en el que el médico ha llegado a la certeza de una condición o enfermedad después de diversos análisis, pruebas con imágenes y biopsias.	Diagnóstico o al ingreso a UCI en relación al sistema o aparato afectado que el médico otorgó al paciente durante la investigación.	Independiente	Cualitativa nominal	1= Neurológico 2= Cardiovascular 3=Respiratorio 4=Abdominal 5=Nefrourológica 6=musculoesquelética 7=Endocrinológica	Expediente clínico
Sepsis	Proceso que ocurre en el organismo humano producido por una respuesta desregulada a una infección.	Presencia de proceso infeccioso con evidencia de afección multiorgánica.	Independiente	Cualitativa nominal dicotómica	0= No 1= Si	Expediente clínico
Tipo de padecimiento	Tipo de procedimientos médicos o	En base al procedimiento realizado	Independiente	Cualitativa nominal	0= médico 1= quirúrgico	Expediente clínico

	quirúrgicos que motivó el ingreso	de confirmada con el diagnóstico que origina la hospitalización				
Estradiol sérico al ingreso	Examen que se realiza al ingreso de UCI que mide la cantidad de una hormona llamada estradiol en la sangre.	Cantidad de estradiol en sangre en el paciente al ingreso de UCI.	Independiente	Cuantitativa continua	pg/ml	Expediente clínico
Estradiol sérico 24 horas	Examen que se realiza 24 horas posterior al ingreso al UCI que mide la cantidad de una hormona llamada estradiol en la sangre.	Cantidad de estradiol en sangre en el paciente 24 horas posterior al ingreso de UCI.	Independiente	Cuantitativa continua	pg/ml	Expediente clínico
Estradiol sérico 48 horas	Examen que se realiza 48 horas posterior al ingreso al UCI que mide la cantidad de una hormona llamada estradiol en la sangre.	Cantidad de estradiol en sangre en el paciente 48 horas posterior al ingreso de UCI.	Independiente	Cuantitativa continua	pg/ml	Expediente clínico
Estatus final	Condición final después de	Condición final del paciente	Independiente	Cualitativa nominal	0= sobrevivió, 1= muerte	

	estar en estado crítico en UCI.	después de estar en estado crítico en UCI.				
--	---------------------------------	--	--	--	--	--

Técnicas y procedimientos empleados



Procesamiento y análisis estadístico.

Se empleó estadística descriptiva para la presentación de los datos. Para las variables numéricas se determinó su distribución mediante la prueba de Kolmogorov- Shirminov, las que presentaron distribución normal se expresaron como promedio \pm desviación estándar, y las que tuvieron una distribución libre se expresaron en mediana con rango intercuartil. Las variables nominales se expresaron como porcentaje. Para comparar las

variables cuantitativas se empleó la prueba T de Student. Las variables nominales y ordinales se compararon con la prueba Chi2 o la prueba de la probabilidad exacta de Fisher según fue el caso.

Para identificar un punto de corte de la concentración de estradiol sérico asociado con mortalidad se utilizó un análisis mediante la curva ROC. Se determinó el punto de corte de la concentración sérica de estradiol y se calculó la sensibilidad y especificidad en la predicción de mortalidad. Se calcularon valores predictivos positivos y negativos, así como las razones de verosimilitud.

En todos los casos, un valor de $p < 0.05$ fue considerado estadísticamente significativo. Se utilizó el paquete estadístico SPSS 25.0 para Windows para el análisis de los datos.

ASPECTOS ÉTICOS.

Este proyecto se realizó bajo los principios éticos en materia de investigación.

Se tuvo siempre en consideración los principios de autonomía, beneficencia, no maleficencia, justicia así como se protegió los datos personales de los pacientes invitados a participar a través de un aviso de privacidad.

El proyecto fue evaluado y aprobado por los comités de investigación y ética en investigación del Hospital Regional ISSSTE Puebla. El número de registro del proyecto fue: **146.2023**.

RESULTADOS

Se incluyeron un total de 119 pacientes que ingresaron a la unidad de cuidados intensivos en el periodo de estudio, para fines del análisis estadístico se excluyeron 6 pacientes; la edad media fue 60.74 ± 16.74 años, el 58.4% de los pacientes eran mujeres (n=66) y el 41.6% hombres (n=47), el 45.1% eran diabéticos (n=51), 52.2% hipertensos (n=59) y 52.2% obesos (n=59); tuvieron un APACHE II al ingreso de 17.53 (± 7.5) y un SOFA de 8.57 (± 4.32); la patología de ingreso registrada con mayor frecuencia fue la afección neurológica en un 30% (n=34), seguida de la afección abdominal con un 24.8% (n=28); el 71.7% (n=81) fueron pacientes con padecimiento de ingreso quirúrgico y 40.7% al ingreso presentaban sepsis. Con respecto a los niveles séricos de estradiol se encontró un nivel de 58.77 pg/mL (± 44.68) al ingreso; a las 24 horas de 66.68 pg/mL (± 64.31) y a las 48 horas de 69.05 pg/mL (± 75.20); el nivel de proteína C reactiva al ingreso fue de 10.81 mg/mL (± 9.84), la mortalidad fue de 14.3% (n=17); el resto de las características demográficas al ingreso se exponen en la Tabla 1.

Tabla 1. Características demográficas de los pacientes n:113

Característica	Valores
Edad (años) $\bar{x} \pm DE$	60,74 ($\pm 16,7$)
Sexo n (%)	
Hombre	47 (41.6)
Mujer	66 (58.4)
Índice de Charlson	1 (± 1.2)
Diabetes n (%)	51 (45.1)
Hipertensión n (%)	59 (52.2)
Obesidad n (%)	59 (52.2)
SOFA de ingreso n (%)	8.57 (± 4.3)
APACHE de ingreso	17.53 (± 7.5)
Patología por sistema n (%)	
Afección neurológica	34 (30.1)
Afección cardiovascular	18 (15.9)
Afección respiratoria	12 (10.6)
Afección abdominal	28 (24.8)
Afección nefrourológica	4 (4.4)
Afección musculoesquelética	15 (12.4)
Afección endocrina	2 (1.8)
Tipo de padecimiento n (%)	
Quirúrgico	81 (71.7)
Médico	32 (28.3)
Sepsis n (%)	46 (40.7)
Estradiol sérico al ingreso (pg/ml) $\bar{x} \pm DE$	58.77 (± 44.7)
Estradiol sérico a las 24 horas (pg/ml) $\bar{x} \pm DE$	66.68 (± 64.3)
Estradiol sérico a las 48 horas (pg/ml) $\bar{x} \pm DE$	69.05 (± 75.2)
Proteína C reactiva (mg/mL) $\bar{x} \pm DE$	10.8 (± 9.8)

No se encontraron diferencias estadísticamente significativas de acuerdo con el género (hombre/mujer) en el estradiol de ingreso ($p=0.59$), estradiol a las 24 horas ($p=0.90$) y estradiol a las 48 horas ($p=0.59$). Se identificaron diferencias estadísticamente significativas en los pacientes que padecían Diabetes Mellitus en el estradiol de ingreso ($p=0.05$), estradiol a las 24 horas ($p=0.004$) y estradiol a las 48 horas ($p=0.001$), en

estradiol a las 48 horas en pacientes con obesidad ($p=0.03$) y pacientes con sepsis ($p=0.04$); así como en las concentraciones de Proteína C reactiva en los pacientes hipertensos ($p=0.03$). (Tabla 2).

Mediante análisis de comparación de medias se encontró diferencias estadísticamente significativas de acuerdo con la condición de egreso (vivo/muerto) en las concentraciones séricas de estradiol al ingreso ($p=0.001$), a las 24 horas ($p=0.001$) y a las 48 horas ($p=0.001$). (Tabla 3 y Gráfico 1).

Se realizó análisis de asociación en función de la condición de egreso, evidenciando una fuerte asociación con mortalidad en los pacientes con diabetes mellitus con un OR de 4.9 (IC 95% de 1.50-16.35, $p=0.007$).

Tabla 2. Comparación de medias de acuerdo con la presencia de Diabetes Mellitus.

Variable	Con diabetes n= 51 x ± DE	Sin diabetes n= 62 x ± DE	* p
Edad	63.86 ± 13.4	62 ± 15.2	0.5
Índice de Charlson	1.82 ± 1.3	0.48 (±0.8)	0.001*
SOFA	8.5 (±4.1)	8.8 (±4.5)	0.7
APACHE	17.4 (±7.0)	17.2 (±7.8)	0.8
Estradiol sérico al ingreso (pg/ml)	68.33 (±49)	51.54 (±40.3)	0.05*
Estradiol sérico a las 24 horas (pg/ml)	86.68 (±82.7)	51.08 (±41.0)	0.004*
Estradiol sérico a las 48 horas (pg/ml)	495.13 (±96.7)	49.38 (±46.9)	0.001*
Proteína C reactiva	12.03 (±9.9)	9.87 (±8.4)	0.2

* $p < 0.05$ t de student

Tabla 3. Comparación de medias de acuerdo con su condición de egreso

Variable	Vivo x ± DE	Defunción x ± DE	* p
N	96	17	
Edad	61.55 (±14.19)	70.11 (±13.7)	0.838
Índice de Charlson	1.05 (±1.29)	1.29 (±0.98)	0.376
SOFA	8.3 (±4.2)	10.52 (±4.3)	0.908
APACHE	17.15 (±7.5)	20.17 (±6.5)	0.487
Estradiol sérico al ingreso (pg/ml)	46.78 (±21.32)	128.76 (±76.31)	0.001*
Estradiol sérico a las 24 horas (pg/ml)	45.47 (±24.10)	189.5 (±88.5)	0.001*
Estradiol sérico a las 48 horas (pg/ml)	42.25 (±19.75)	226.9 (±90.5)	0.001*
Proteína C reactiva	10.29 (±9.90)	14.11 (±7.35)	0.084

* $p < 0.05$ t de student

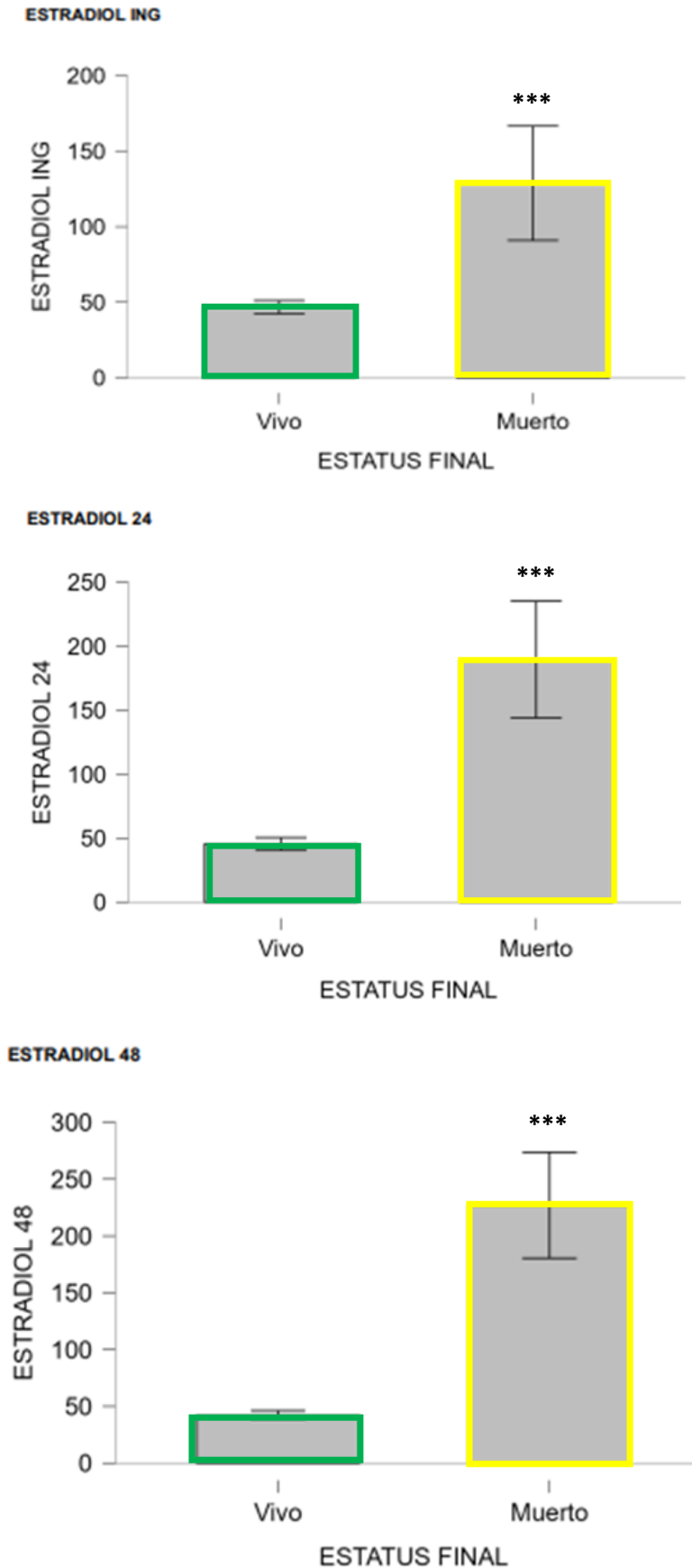
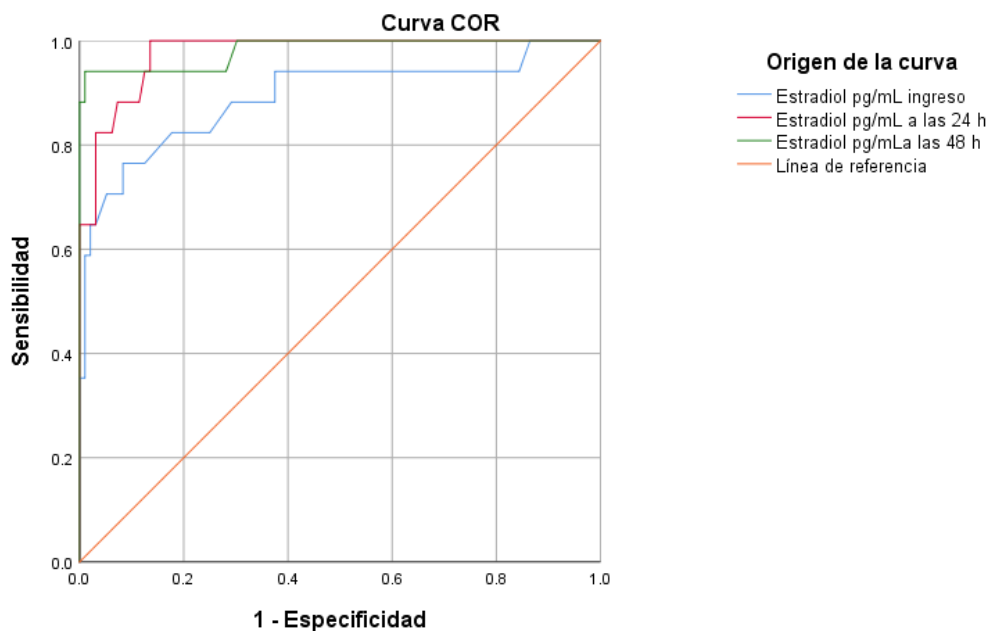


Gráfico 1.

* $p < 0.05$ t de Student

Se calculó el área bajo la curva (AUC) para los niveles de estradiol al ingreso, a las 24 y 48 horas, encontrando un AUC de 0.89 para el ingreso con un valor de corte de 66 pg/mL, AUC de 0.98 para las 24 horas con un valor de corte de 60 pg/mL y AUC de 0.98 para las 48 horas con un valor de corte de 94 pg/mL, sensibilidad de 94.1% y especificidad del 99%, con un valor predictivo positivo del 94.1 y un valor predictivo negativo del 99%, siendo estadísticamente significativa en los 3 casos ($p=0.001$). (Tabla 4 y Gráfico 2)



Los segmentos de diagonal se generan mediante empates.

Gráfico 2. Estimación del área bajo la curva (AUC) los niveles séricos de estradiol al ingreso, 24 horas y 48 horas.

Variable	AUC	IC 95%	Punto de corte pg/mL	Sensibilidad	Especificidad	VPP	VPN	p
Estradiol ingreso	0.89	0.79-1	66	82.4%	82.3%	45.2	96.3	0.001
Estradiol 24 horas	0.98	0.95-1	60	100%	80%	47	100	0.001
Estradiol 48 horas	0.98	0.95-1	94	94.1%	99%	94.1	99	0.001

Tabla 4. Sensibilidad y especificidad de los niveles séricos de estradiol al ingreso, 24 horas y 48 horas.

DISCUSIÓN

Durante la enfermedad aguda en el contexto de la unidad de cuidados intensivos, el riesgo de muerte depende de una amplia diversidad de factores, por lo tanto, contar con herramientas para valorar el riesgo de mortalidad juega un papel de gran relevancia; en este estudio evaluamos la utilidad como predictor de mortalidad de los niveles séricos de estradiol al ingreso, a las 24 y 48 horas en los pacientes de la unidad de cuidados intensivos del hospital ISSSTE Puebla. A continuación, analizamos la serie de hallazgos del presente estudio en relación con los objetivos específicos del estudio:

En primer lugar, en cuanto a la utilidad predictiva de mortalidad de la concentración sérica de estradiol en comparación con las escalas actualmente validadas, los resultados sugieren que el estradiol puede ser un indicador valioso. Los valores de estradiol al ingreso y a las 48 horas variaron significativamente entre los pacientes que sobrevivieron y los que fallecieron, lo que indica su capacidad potencial para predecir la mortalidad. Sin embargo, se requiere un análisis más profundo para determinar si el estradiol es un predictor independiente o si su utilidad radica en la combinación con otras variables clínicas.

Los datos también sugieren que la variabilidad en la concentración sérica de estradiol durante la estancia del enfermo en la UCI puede estar relacionada con la mortalidad. La variación e incremento en los niveles de estradiol a lo largo de las primeras 48 horas de hospitalización podría ser un indicador prometedor de desenlaces clínicos fatales. Este hallazgo podría respaldar la importancia de medir el estradiol en múltiples momentos en lugar de solo al ingreso.

Los resultados de este estudio tienen implicaciones importantes para la práctica clínica y la investigación futura. La confirmación de que la concentración sérica de estradiol es un predictor de mortalidad útil en pacientes críticamente enfermos, podría influir en las decisiones de tratamiento y estrategias de manejo de estos pacientes. Además, estos hallazgos podrían respaldar la necesidad de estudios adicionales que investiguen los mecanismos biológicos subyacentes.

Con respecto a la comparación con literatura existente, destacan los hallazgos en el estudio realizado por Greg Tsang y colaboradores (2016) donde se centraron en investigar la relación entre los niveles de estradiol y la mortalidad en pacientes con sepsis.

Si bien ambos estudios comparten el objetivo de evaluar la relación entre los niveles de estradiol y la mortalidad en pacientes críticamente enfermos, existen diferencias significativas en el diseño del estudio y la población de estudio. No obstante, ambos estudios concluyeron que los niveles elevados de estradiol están asociados con un mayor riesgo de mortalidad en pacientes críticamente enfermos, ya sea con una patología específica como sepsis o bien con patologías diversas como fue evidenciado en nuestra población de estudio. Los resultados sugieren que los niveles de estradiol pueden tener un papel relevante en la predicción de la mortalidad en pacientes en estado crítico, pero aún queda por determinar si esta relación es causal y, en caso afirmativo, cuál es el mecanismo subyacente. Dado que los estudios involucran poblaciones diferentes y se centran en contextos clínicos distintos, es esencial abordar futuras investigaciones que permitan comprender mejor el papel del estradiol en la mortalidad de pacientes en unidades de cuidados intensivos.

Por otro lado, el estudio "La concentración sérica de estradiol como predictor de muerte en adultos críticamente enfermos y lesionados" investiga la relación entre la concentración sérica de estradiol y la mortalidad en pacientes críticamente enfermos. Se observa que los niveles de estradiol se elevan en respuesta a enfermedades críticas, independientemente del sexo, y que las concentraciones elevadas de estradiol se asocian con una mayor tasa de mortalidad. Los resultados revelan que un punto de corte de estradiol sérico de 50 pg/ml tiene una sensibilidad del 48% y una especificidad del 80% para predecir la muerte a los 28 días. Esto sugiere que la concentración de estradiol podría ser un valioso marcador pronóstico en pacientes quirúrgicos gravemente enfermos o lesionados (Dossett *et al.*, 2008).

En términos de resultados, este estudio también encuentra una asociación entre niveles elevados de estradiol y una mayor tasa de mortalidad. Además, ambos estudios exploran otros factores de riesgo y marcadores pronósticos en pacientes críticamente enfermos, como la puntuación APACHE II y otras citoquinas inflamatorias.

A pesar de que ambos estudios tienen objetivos similares y encuentran asociaciones entre niveles elevados de estradiol y mayor mortalidad, es importante señalar que el primero se enfoca en una población de pacientes específica en un hospital regional de Puebla, mientras que el segundo incluye una muestra más amplia de pacientes en unidades de cuidados intensivos quirúrgicos y traumatológicos en centros académicos de atención terciaria. Por lo tanto, los resultados y las conclusiones de cada estudio pueden ser aplicables a poblaciones diferentes y, en última instancia, podrían complementarse entre sí al proporcionar evidencia de la relación entre los niveles de estradiol y la mortalidad en pacientes críticamente enfermos.

Similarmente ocurre con el estudio realizado por May y colaboradores (2008), el cual se centra en pacientes quirúrgicos críticamente enfermos y evalúa los niveles de hormonas sexuales, incluido el estradiol, y su relación con la mortalidad.

En el presente estudio, se observa que la mayoría de los pacientes en la muestra son mujeres, lo que es relevante debido a la relación entre el estradiol y el género. Se plantea la cuestión de si las concentraciones de estradiol difieren entre los géneros y cómo esto podría afectar la mortalidad. Además, se identifican comorbilidades comunes, como diabetes mellitus e hipertensión, que pueden influir en la mortalidad. El estudio también destaca la coexistencia de múltiples diagnósticos, incluyendo afecciones graves como la sepsis.

Mientras que en el estudio de May y colaboradores (2008), se demuestra que los niveles de estradiol están significativamente asociados con la mortalidad en pacientes quirúrgicos críticamente enfermos. Se observa que los pacientes no sobrevivientes tienen niveles de estradiol más altos que los sobrevivientes, y un nivel de estradiol de 100 pg/ml se asocia con un mayor riesgo de muerte. El estudio sugiere que los estrógenos, aunque son beneficiosos dentro del rango normal, pueden volverse perjudiciales en niveles marcadamente elevados. También se menciona que la conversión periférica de andrógenos en estrógenos podría ser una fuente importante de estradiol en pacientes críticamente enfermos.

En cuanto a las relaciones entre el estradiol, la mortalidad y el género, en ambos estudios se encuentran diferencias notables. Mientras que en el estudio actual no se encuentra una asociación significativa entre el género y la mortalidad, en el estudio de

May se muestra una correlación significativa entre niveles elevados de estradiol y el género con un mayor riesgo de muerte. Esta discrepancia plantea preguntas sobre la variabilidad de la respuesta del estradiol y la influencia de otros factores en los resultados como es el género.

Según Kauffman y colaboradores (2010), se ha demostrado que niveles elevados de estradiol sérico al ingresar a la unidad de cuidados intensivos (UCI) están vinculados con la muerte en pacientes críticos. No obstante, se sabe poco sobre cómo los cambios en los niveles de estradiol durante el curso de la atención médica pueden indicar un mayor riesgo de muerte o la gravedad del paciente. La hipótesis del estudio realizado por estos autores es que los cambios en los niveles de estradiol a lo largo de una enfermedad crítica están más estrechamente relacionados con la mortalidad que el nivel de estradiol en el momento del ingreso. Para llevar a cabo este estudio, examinaron una cohorte prospectiva de 1.408 pacientes adultos no embarazadas que estaban gravemente enfermos o lesionados y que requirieron atención en la UCI durante al menos 48 horas. Durante este periodo, se registraron los niveles de estradiol al ingreso y en momentos posteriores. Analizaron diversos datos, como características demográficas, gravedad de la enfermedad y niveles de estradiol, y utilizaron modelos estadísticos de regresión logística para evaluar la probabilidad de mortalidad. Además, investigaron los cambios en los niveles de estradiol mediante análisis de varianza y regresión logística (Kauffman et al., 2010). Los resultados del estudio mostraron que la mortalidad general fue del 14,1% (con un intervalo de confianza del 95% entre el 12,3% y el 16%). Tanto los niveles de estradiol al ingreso como los niveles posteriores se relacionaron de manera independiente con la mortalidad. Los valores posteriores resultaron ser un indicador más fuerte de la mortalidad. Además, los cambios en los niveles de estradiol también se asociaron de forma independiente con la mortalidad (Kauffman et al., 2010).

En conclusión, aunque niveles elevados de estradiol al ingreso se asocian con la mortalidad en pacientes gravemente enfermos o lesionados, los cambios en los niveles de estradiol desde el valor inicial se relacionan de manera independiente con la mortalidad, así como lo observado en nuestro estudio.

CONCLUSIONES

Conclusiones específicas

A partir de los resultados de la presente investigación se obtuvieron las siguientes conclusiones:

Ninguna de las escalas validadas internacionalmente como predictores de mortalidad al ingreso (SOFA/ APACHE) presentaron una asociación significativa con el desenlace de los pacientes.

No se encontró asociación significativa entre el género y la mortalidad.

Las concentraciones séricas de estradiol fueron más elevadas en pacientes con un desenlace fatal.

Una concentración sérica de estradiol mayor de 94 pg/ml a las 48 horas es un predictor de mortalidad en nuestra población.

Conclusión general

La concentración sérica de estradiol, especialmente a las 48 horas, es un predictor de mortalidad en pacientes críticamente enfermos de la unidad de cuidados intensivos del Hospital Regional ISSSTE Puebla.

Recomendaciones

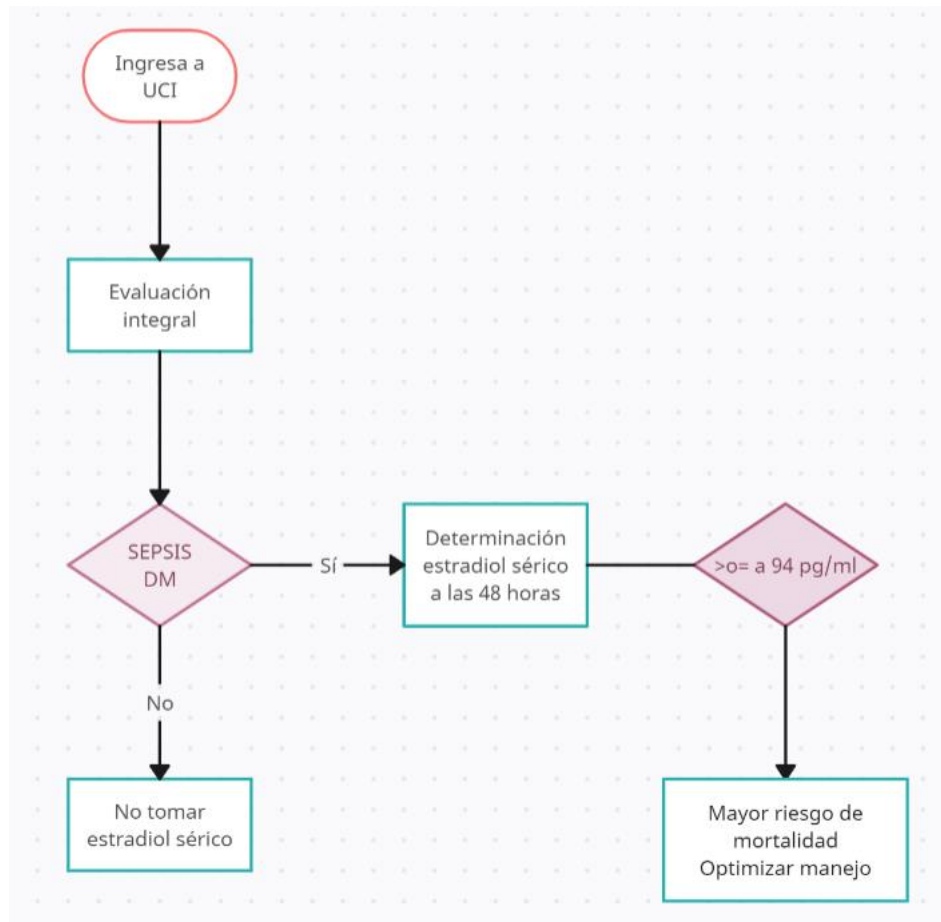
Recomendamos continuar con la investigación concerniente a la asociación de los niveles séricos del estradiol y la mortalidad en el contexto de los pacientes críticos.

Sugerimos realizar el estudio con una muestra mayor ya que la actual puede no ser lo suficientemente grande para realizar inferencias amplias y generales.

Ampliar variables de estudio que podrían ser potencialmente confusoras y que no se tomaron en cuenta en este estudio como terapia de apoyo recibida y el tiempo desde la admisión a la unidad hospitalaria hasta el ingreso a UCI. La falta de control de estas variables podría afectar la interpretación de los resultados.

La duración de la observación en este estudio puede ser insuficiente para capturar los resultados a largo plazo de los pacientes en la UCI. Algunos pacientes pueden experimentar mejoras o empeoramientos en su condición después de la duración del estudio, lo que podría no reflejarse en los resultados actuales. Un seguimiento a largo plazo sería necesario para evaluar de manera más completa el impacto de las concentraciones de estradiol en el pronóstico de los pacientes.

Propuesta de mejora.



Bibliografía

Azoulay, E., Adrie, C., De Lassence, A., Pochard, F., Moreau, D., Thiery, G., Cheval, C., Moine, P., Garrouste-Orgeas, M., Alberti, C., Cohen, Y., & Timsit, J. (2003). Determinants of postintensive care unit mortality: A prospective multicenter study. *Critical Care Medicine*, 31(2), 428-432.

Capuzzo, M., Volta, C. A., Tassinati, T., Moreno, R., Valentin, A., Guidet, B., Iapichino, G., Martin, C., Perneger, T. V., Combescure, C., Poncet, A., & Rhodes, A. (2014). Hospital mortality of adults admitted to Intensive Care Units in hospitals with and without Intermediate Care Units: a multicentre European cohort study. *Critical Care*, 18(5).

Dettmer, M. R., Damuth, E., Zarbiv, S., Mitchell, J. A., Bartock, J. L., & Trzeciak, S. (2017). Prognostic Factors for Long-Term Mortality in Critically Ill Patients Treated With Prolonged Mechanical Ventilation. *Critical Care Medicine*, 45(1), 69-74.

Dossett, L. A., Swenson, B. R., Evans, H. L., Bonatti, H., Sawyer, R. G., & May, A. K. (2008b). Serum Estradiol Concentration as a Predictor of Death in Critically Ill and Injured Adults. *Surgical Infections*, 9(1), 41-48.

Dossett, L. A., Swenson, B. R., Heffernan, D. S., Bonatti, H., Metzger, R., Sawyer, R. G., & May, A. K. (2008). High Levels of Endogenous Estrogens are Associated With Death in the Critically Injured Adult. *Journal of Trauma-injury Infection and Critical Care*, 64(3), 580-585.

Feng, J., Liu, K., Abraham, E., Chen, C., Tsai, P. J., Chen, Y., Lee, Y. S., & Yang, K. Y. (2014). Serum Estradiol Levels Predict Survival and Acute Kidney Injury in Patients with Septic Shock- A Prospective Study. *PLOS ONE*, 9(6), e97967.

Gopalan, P. D., & Pershad, S. (2019). Decision-making in ICU – A systematic review of factors considered important by ICU clinician decision makers with regard to ICU triage decisions. *Journal of Critical Care*, 50, 99-110.

Hariri, L., & Rehman, A. (2022). Estradiol. In *StatPearls*. StatPearls Publishing.

Jackson, M., & Cairns, T. (2021). Care of the critically ill patient. *Surgery (Oxford)*, 39(1), 29-36.

Kauffmann, R. M., Norris, P. R., Jenkins, J. M., Dupont, W. D., Torres, R. E., Blume, J. D., Dossett, L. A., Hranjec, T., Sawyer, R. G., & May, A. K. (2011). Trends in Estradiol During Critical Illness Are Associated

with Mortality Independent of Admission Estradiol. *Journal of The American College of Surgeons*, 212(4), 703-712.

Knaus WA, Draper EA, Wagner DP, Zimmerman JE. APACHE II: a severity of disease classification system. *Crit Care Med*. 1985;13(10):818–29.

Lalani, H. S., Waweru-Siika, W., Mwogi, T. S., Kituyi, P., Egger, J., Park, L. P., & Kussin, P. S. (2018). Intensive Care Outcomes and Mortality Prediction at a National Referral Hospital in Western Kenya. *Annals of the American Thoracic Society*, 15(11), 1336-1343.

Lu, C. C., Liu, L., Hsieh, Y., Yang, L., Chen, R. T., & Hsieh, C. H. (2013). Increased admission serum estradiol level is correlated with high mortality in patients with severe acute pancreatitis. *Journal of Gastroenterology*, 48(3), 374-381.

Mauvais-Jarvis, F., Clegg, D. J., & Hevener, A. L. (2013). The Role of Estrogens in Control of Energy Balance and Glucose Homeostasis. *Endocrine Reviews*, 34(3), 309-338.

May, A. K., Dossett, L. A., Norris, P. R., Hansen, E. G., Dorsett, R. C., Popovsky, K. A., & Sawyer, R. G. (2007). Estradiol is associated with mortality in critically ill trauma and surgical patients. *Critical Care Medicine*, 36(1), 62-68.

Moran, J. V., & Solomon, P. (2014). Fixed Effects Modelling for Provider Mortality Outcomes: Analysis of the Australia and New Zealand Intensive Care Society (ANZICS) Adult Patient Data-Base. *PLOS ONE*, 9(7), e102297.

Moreno, R., Miranda, D. R., Matos, R., & Fevereiro, T. (2001). Mortality after discharge from intensive care: the impact of organ system failure and nursing workload use at discharge. *Intensive Care Medicine*, 27(6), 999-1004.

Nates, J. L., Nunnally, M., Kleinpell, R., Blosser, S., Goldner, J., Birriel, B., Fowler, C. S., Byrum, D., Miles, W. S., Bailey, H., & Sprung, C. L. (2016). ICU Admission, Discharge, and Triage Guidelines. *Critical Care Medicine*, 44(8), 1553-1602. *Crit Care Med*. 2016;44(8):1553–602.

Onyekwulu, F. A., & Anya, S. (2015). Pattern of admission and outcome of patients admitted into the Intensive Care Unit of University of Nigeria Teaching Hospital Enugu: A 5-year review. *Nigerian Journal of Clinical Practice*, 18(6), 775.

Reyes, J. E., Sandoval, M., Sánchez, J. A., Morales, M. R. G., Granillo, J. F., & Guzmán, C. (2009). Estradiol como predictor de mortalidad en el paciente crítico. *Revista de la Asociación Mexicana de Medicina Crítica y Terapia Intensiva*, 24(2), 79-83.

Roby, K. F. (2019). 17 Beta Estradiol. Reference Module in Biomedical Sciences.

Sakr, Y., Elia, C., Mascia, L., Barberis, B. G., Cardellino, S., Livigni, S., Fiore, G., Filippini, C., & Ranieri, V. M. (2013). The influence of gender on the epidemiology of and outcome from severe sepsis. *Critical Care*, 17(2), R50.

Sánchez-Hurtado, L. A., Lugo-Cob, R. G., Tejeda-Huezo, B. C., Esquivel-Chávez, A., Cano-Oviedo, A., Zamora-Varela, S., Gómez-Flores, S. S., Arvizu-Tachiquin, P., & Baltazar-Torres, J. Á. (2018). Serum Estradiol Level at Intensive Care Unit Admission and Mortality in Critically Ill Patients. *Indian Journal of Critical Care Medicine*, 22(2), 96-99.

Sánchez-Hurtado, L. A., Lugo-Cob, R. G., Tejeda-Huezo, B. C., Esquivel-Chávez, A., Cano-Oviedo, A., Zamora-Varela, S., Gómez-Flores, S. S., Arvizu-Tachiquin, P., & Baltazar-Torres, J. Á. (2018). Serum Estradiol Level at Intensive Care Unit Admission and Mortality in Critically Ill Patients. *Indian Journal of Critical Care Medicine*, 22(2), 96-99.

Sawe, H. R., Mfinanga, J. A., Lidenge, S. J., Mpondo, B. C., Msangi, S., Lugazia, E., Mwafongo, V., Runyon, M. S., & Reynolds, T. A. (2014). Disease patterns and clinical outcomes of patients admitted in intensive care units of tertiary referral hospitals of Tanzania. *BMC International Health and Human Rights*, 14(1)

Thomas, M. G., & Potter, B. V. L. (2013). The structural biology of oestrogen metabolism. *The Journal of Steroid Biochemistry and Molecular Biology*, 137, 27-49.

Tsang, G., Insel, M. B., Weis, J. M., Morgan, M. S., Gough, M. J., Frasier, L. M., Mack, C. M., Doolin, K. P., Graves, B., Apostolakos, M. J., & Pietropaoli, A. P. (2016). Bioavailable estradiol concentrations are elevated and predict mortality in septic patients: a prospective cohort study. *Critical Care*, 20(1).

Yoldas, H., Karagoz, I., Ogun, M. N., Velioglu, Y., Yildiz, I., Bilgi, M., & Demirhan, A. (2020). Novel Mortality Markers for Critically Ill Patients. *Journal of Intensive Care Medicine*, 35(4), 383-385.

Zimmerman, J. E., Kramer, A. A., & Knaus, W. A. (2013). Changes in hospital mortality for United States intensive care unit admissions from 1988 to 2012. *Critical Care*, 17(2), R81.

Anexos

ANEXO 1. HOJA DE RECOLECCIÓN DE DATOS	
“Concentración sérica de estradiol al ingreso y las 48 horas como predictor de mortalidad en pacientes de la Unidad de Cuidados Intensivos del Hospital Regional del ISSSTE en Puebla”	
Folio: _____ Edad: _____ años	
<p>Sexo</p> <p><input type="checkbox"/> Masculino <input type="checkbox"/> Femenino</p> <p>Obesidad</p> <p><input type="checkbox"/> Si <input type="checkbox"/> No</p> <p>Índice de Charlson</p> <p><input type="checkbox"/> Puntaje</p> <p>Tipo de patología por sistema afectado:</p> <p><input type="checkbox"/> Neurológico <input type="checkbox"/> Cardiovascular <input type="checkbox"/> Respiratorio <input type="checkbox"/> Abdominal <input type="checkbox"/> Nefrourológica <input type="checkbox"/> Musculoesquelética <input type="checkbox"/> Endocrinológica</p> <p>Tipo de patología de ingreso a UCI</p> <p><input type="checkbox"/> Médica <input type="checkbox"/> Quirúrgica</p> <p>SOFA ingreso</p> <p>_____ puntos</p> <p>Apache ingreso</p> <p>_____ puntos</p>	<p>Diagnóstico de ingreso</p> <p><input type="checkbox"/> Sepsis <input type="checkbox"/> Choque séptico <input type="checkbox"/> Neumonía <input type="checkbox"/> Postoperado de cirugía cardiaca <input type="checkbox"/> Postoperado de cirugía abdominal <input type="checkbox"/> Postoperado de neurocirugía <input type="checkbox"/> Pancreatitis <input type="checkbox"/> EVC isquémico <input type="checkbox"/> EVC hemorrágico <input type="checkbox"/> Traumatismo craneoencefálico</p> <p>Sepsis</p> <p><input type="checkbox"/> Si <input type="checkbox"/> No</p> <p>Estradiol sérico al ingreso</p> <p>_____ pg/ml</p> <p>Estradiol sérico a las 24 horas</p> <p>_____ pg/ml</p> <p>Estradiol sérico a las 48 horas</p> <p>_____ pg/ml</p> <p>Estatus final</p> <p><input type="checkbox"/> Sobrevida <input type="checkbox"/> Muerte</p>

ANEXO 2. Formato de consentimiento informado.

CARTA DE PROTECCIÓN DE DATOS PERSONALES

Título del protocolo: __“Concentración sérica de estradiol al ingreso y las 48 horas como predictor de mortalidad en pacientes de la Unidad de Cuidados Intensivos del Hospital Regional del ISSSTE en Puebla”

Investigador principal: __ Nancy Anel Hernández Roque __
Sede donde se realizará el estudio: __ Hospital Regional ISSSTE Puebla __
Teléfono y horario donde localizarlo. __08:00 – 14:00__

Investigador asociado: _____
Sede donde se localiza: _____
Teléfono y horario donde localizarlo: _____

Yo, _____, manifiesto que fui informado (a) del propósito, procedimientos y tiempo de participación y en pleno uso de mis facultades, es mi voluntad permitir el uso de la información médica de mi expediente para esta investigación.

No omito manifestar que he sido informado(a) clara, precisa y ampliamente, respecto de los procedimientos que implica esta investigación, así como de los riesgos a los que estaré expuesto ya que dicho procedimiento es considerado de __bajo__ riesgo.

He leído y comprendido la información anterior, y todas mis preguntas han sido respondidas de manera clara y a mi entera satisfacción, por parte de _____ Dra. Nancy Anel Hdez. Roque _____

Firma del participante o del padre o tutor. Fecha

Testigo
Domicilio
Parentesco

Testigo
Domicilio
Parentesco.

Firma del investigador. Fecha.

Nota: Los datos personales contenidos en la presente Carta de Protección de datos, serán protegidos conforme a lo dispuesto en las Leyes Federal de Transparencia y Acceso a la Información Pública, General de Transparencia y Acceso a la Información Pública y General de Protección de Datos Personales en Posesión de Sujetos Obligados y demás normatividad aplicable en la materia.