

## Desbalance redox en pacientes quemados mayores

### Redox unbalance in patients with severe burnt

Dr. Yoel Rodríguez Rodríguez, Dr. C. Abraham Beato Canfux, MSc. Maura García Sánchez

Hospital Militar Central "Dr. Luis Díaz Soto". La Habana, Cuba.

---

#### RESUMEN

**Introducción:** acorde con las investigaciones actuales con respecto al paciente con quemaduras, resulta de gran interés poder evaluar las alteraciones del estrés oxidativo en estos para buscar su vínculo con la fisiopatología de esta entidad nosológica y su posibilidad de establecer pronósticos de vida.

**Objetivo:** evaluar el comportamiento de marcadores prooxidantes y antioxidantes de pacientes quemados mayores, e identificar la posible relación entre los valores de estos marcadores con el grupo en que se ubican los pacientes, dentro de la clasificación cubana de pronósticos de vida.

**Métodos:** en una muestra de 15 pacientes, con quemaduras, distribuidos en: 6 graves, 6 muy graves y 3 críticos extremos, según la clasificación cubana de pronósticos de vida, se determinaron las concentraciones plasmáticas de malonildialdehído, superóxido dismutasa, catalasa y peroxidación lipídica, en las primeras 24 h, al sexto día y a los 21 días de recibida la lesión. Los datos se procesaron con el programa STATISTICA 6.1.

**Resultados:** los valores de los marcadores variaron de forma patológica, con un nivel significativo entre cada momento estudiado. El estrés oxidativo en estos pacientes se instauró en las primeras horas de recibido el trauma y su comportamiento no dependió de la gravedad de los pacientes según la clasificación cubana de pronósticos de vida.

**Conclusiones:** el desbalance oxidativo que se produce en el paciente quemado abarca desde la fase de *shock* hipovolémico hasta la adaptación según la clasificación fisiopatológica de Kirsbaum. La variación de los marcadores de estrés oxidativo, no se comporta de forma homogénea dentro de los grupos de estudio de la clasificación cubana de pronósticos de vida.

**Palabras clave:** estrés oxidativo, radicales libres, malonildialdehído, glutatión reducido, catalasa, superóxido dismutasa, quemado mayor.

## ABSTRACT

**Introduction:** according to current researches regarding the burnt patient, it is interesting to assess the oxidative stress alterations in them to seek its link with the physiopathologic features of this nosologic entity and its possibility to establish life prognosis.

**Objective:** to assess the behavior of pro-oxidative and oxidative markers of patients with severe burns and to identify the possible relationship among the values of these markers with the group where the patients are located within a Cuban classification of life prognosis.

**Methods:** sample included 15 burnt patients, distributed in: six severe, six very severe and three critically severe, according the Cuban classification of life prognosis, determining the plasma concentrations of malonyldialdehyde, superoxide, dismutase, catalase and lipid peroxidation during the first twenty four hours, at sixth day and at twenty one days after lesion. Data were processed using the STATISTICA 6.1 program.

**Results:** marker's values changed the pathological way, with a significant level between each study moment. The oxidative stress in these patients appeared during the first hours after trauma and its behavior not depended on severity of patients according to the Cuban classification of the life prognosis.

**Conclusions:** the oxidative lack of balanced present in the burnt patient covers from the phase of hypovolemic shock up to the adaptation according the Kirsbaum physiopathologic classification. The variation of the oxidative stress markers not behaves in a homogenous way in the study groups of the Cuban classification of life prognosis.

**Key words:** oxidative stress, free radicals, malonyldialdehyde, reduced glutathione, catalase, superoxide, dismutase, patients with severe burns.

---

## INTRODUCCIÓN

La afectación por quemaduras puede ser el trauma más grave que sufra una persona; cuando es intensa, desencadena una serie de respuestas generales<sup>1,2</sup> que motivaron al hombre a interesarse por las lesiones causadas por el fuego, desde los primeros días de la especie humana, relacionado con sus conquistas y dominio.

Múltiples estudios y avances aparecen para explicar la fisiopatología de la enfermedad por quemaduras desde Dupuytren (1832)<sup>1</sup> donde se le atribuye al *shock* neurógeno por efecto del dolor el origen de todos los trastornos en el quemado mayor, hasta la que hoy explica que los efectos de las quemaduras varían desde trastornos locales hasta alteraciones generales en los diferentes sistemas, y los organiza en las fases de *shock* neurógeno, *shock* hipovolémico, tóxico-séptica, adaptación, curación o muerte,<sup>1</sup> que involucran otros factores como la aparición del síndrome de respuesta inflamatoria sistémica (SRIS) y fallo múltiple de órganos (FMO).<sup>2,3</sup>

En el quinquenio 2000-2004, la incidencia de lesionados por quemaduras en el Hospital Militar Central "Dr. Luis Díaz Soto", se comportó con un promedio anual de 96,8 pacientes ingresados, de los cuales 20 fueron quemados mayores, y falleció el 15,84 % a pesar de los adelantos actuales en la terapéutica con antibióticos,

---

nutricional, quirúrgica y de rehabilitación. Entonces, surge la interrogante ¿cómo se comportará el balance redox en el paciente con grandes quemaduras y qué relación puede tener con su pronóstico de vida? Para responderla se trazaron objetivos en el periodo 2006-2009 de evaluar el comportamiento de marcadores prooxidantes y antioxidantes como: malonildialdehído, potencial de peroxidación lipídica, superóxido dismutasa y catalasa en suero de pacientes quemados mayores; además de identificar la posible relación entre los valores de estos marcadores con el grupo en que se ubican los pacientes, dentro de la Clasificación Cubana de Pronósticos de Vida.

## **MÉTODOS**

Para la obtención de los datos se elaboraron dos planillas en las cuales el personal médico de guardia y asistencial introdujo los nuevos casos del estudio y le dio seguimiento a los ya incluidos. Se recogieron de las historias clínicas el sexo y su pronóstico inicial según la mencionada clasificación, la cual agrupa a los pacientes quemados en leves, menos graves, graves, muy graves, críticos y críticos extremos.

Se incluyeron en el estudio a los pacientes correspondientes a los grupos graves, muy graves y críticos, y se excluyeron los leves, menos graves y críticos extremos, así como a aquellos que tenían otra entidad asociada a las quemaduras y a los menores de 18 años o mayores de 60 años de edad.

Los datos referentes a exámenes complementarios se obtuvieron mediante una extracción de sangre en las primeras 24 h, y en los días sexto y vigésimo primero de evolución de los pacientes. En el laboratorio de Inmunología se determinaron los valores de malondialdehído (MDA), catalasa (CAT), superóxido dismutasa (SOD) y peroxidación lipídica (PP), y los resultados se agregaron a la base de datos del estudio.

Para el procesamiento de la información se creó una base de datos automatizada con la hoja de cálculo electrónica Excel 2003. Los datos primarios se procesaron con el programa informático STATISTICA 6.1. La descripción estadística de las variables cuantitativas se llevó a efecto por medio de la media y la desviación estándar (DE). Las variables cualitativas se describieron estadísticamente a través de cifras frecuenciales y porcentuales. El estudio de la significación de las diferencias de medias para más de dos observaciones repetidas en el tiempo, se concretó con el análisis de la varianza (ANOVA) para medidas repetidas. El coeficiente de correlación de Pearson y la probabilidad (p) correspondiente se utilizaron para explorar el problema del vínculo entre variables cuantitativas. En todas las pruebas estadísticas inferenciales se empleó el nivel de significación 0,05.

## **RESULTADOS**

La muestra final del estudio quedó conformada por 15 pacientes, estratificados en 13 hombres para el 86,7 % y 2 mujeres que representan el 13,3 % del total de casos, según el pronóstico de vida; la muestra se subdividió en 6 pacientes con pronósticos de grave (40 % del grupo de estudio), 6 pacientes muy graves (40 %) y 3 pacientes críticos (20 % restante del total).

Al evaluar individualmente los resultados de las variables relacionadas con el balance redox: SOD, CAT, PP y MDA, se pudo observar que sus valores variaron con un nivel significativo entre cada instante estudiado. Se agruparon los resultados según cada momento: primeras 24 h-momento 0, sexto día-momento 1, vigésimo primer día-momento 2 (tabla).

**Tabla.** Niveles de los marcadores de balance redox

Marcadores de estrés oxidativo	Media $\pm$ DE			Valor p del ANOVA
	Momento registrado			
	Inicial	6 días	21 días	
MDA	65,0 $\pm$ 32,1	61,5 $\pm$ 28,1	57,9 $\pm$ 37,8	0,0000
SOD	97,5 $\pm$ 47,0	83,4 $\pm$ 50,0	120,0 $\pm$ 33,3	0,0000
CAT	0,0071 $\pm$ 0,0023	0,0069 $\pm$ 0,0036	0,0089 $\pm$ 0,0034	0,0000
PP	14,3 $\pm$ 2,6	14,3 $\pm$ 2,3	15,2 $\pm$ 3,4	0,0000

La actividad de la SOD permaneció por encima de los valores referenciales, con una variación significativa entre los diferentes momentos del estudio, su menor actividad se recogió en el sexto día y las cifras mayores se detectaron en el vigésimo primer día.

La actividad de la CAT estuvo disminuida en todos los momentos estudiados, mantuvo el valor medio por debajo de los valores referenciales y una variación significativa entre los diferentes momentos; fueron menores sus valores en la muestra de sangre recogida en las primeras 24 h, los cuales aumentaron hasta alcanzar sus cifras mayores durante el vigésimo primer día.

El valor medio de la PP permaneció por encima de las cifras de referencia, con una variación significativa entre cada momento y estuvo más elevada en el día vigésimo primero.

Las concentraciones de MDA se mantuvieron por encima de los valores referenciales, con una variación significativa entre cada momento estudiado y su tendencia fue a disminuir evolutivamente.

Al evaluar el comportamiento de las variables de estrés oxidativo con respecto a los grupos de pacientes, según la Clasificación Cubana de Pronósticos de Vida, donde se utilizan los valores medios de cada variable, hubo una variación significativa entre los diferentes grupos del estudio; sin embargo, su comportamiento no dependió de la gravedad de los pacientes.

La SOD en las primeras 24 h tuvo el valor mínimo para los pacientes muy graves y el máximo para los pacientes graves; en el sexto día se invierte y tiene los valores máximos para los pacientes muy graves y los mínimos para los paciente graves; en el vigésimo primer día se detectan los valores máximos en los pacientes críticos y los valores mínimos para los pacientes muy graves (Fig. 1).

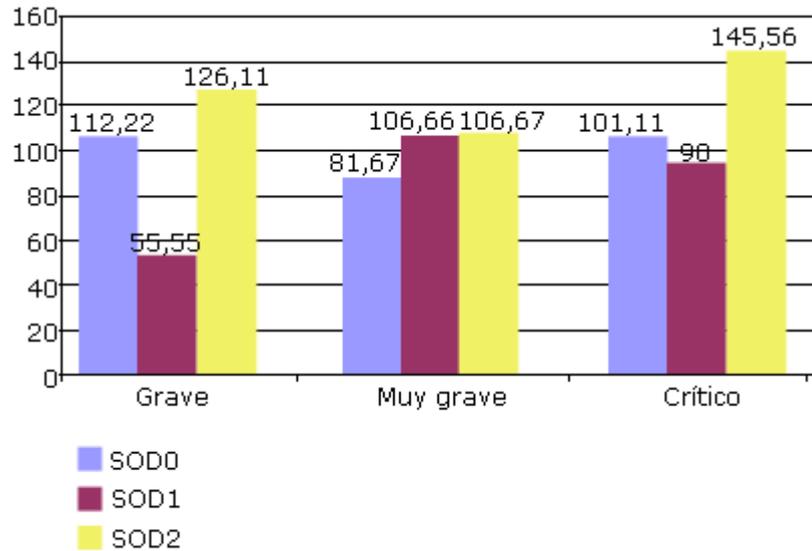


Fig. 1. Comportamiento de la SOD según el pronóstico de vida.

La CAT en las primeras 24 h mostró una menor actividad en el grupo de pacientes críticos y su mayor actividad se describe en el grupo de pacientes graves. En el sexto día se recogen sus valores mínimos en el grupo de pacientes graves y los máximos en los pacientes muy graves. En el vigésimo primer día mostró una mayor actividad en el grupo de pacientes muy graves y la menor actividad registrada fue para el grupo de pacientes graves (Fig. 2).

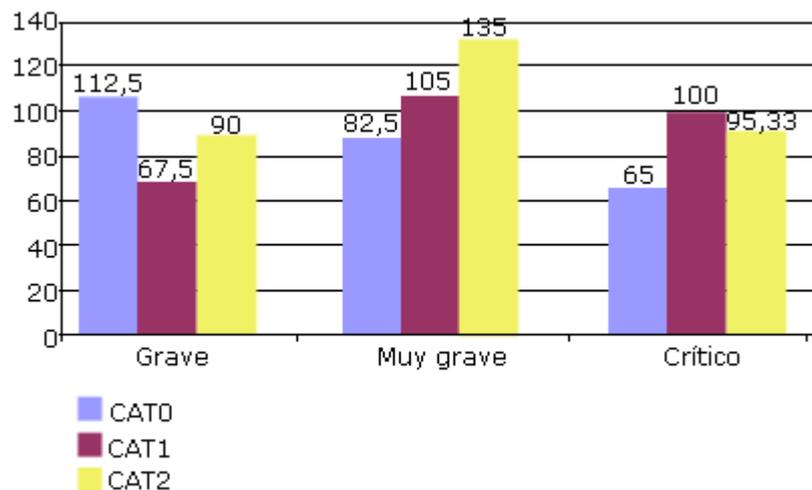
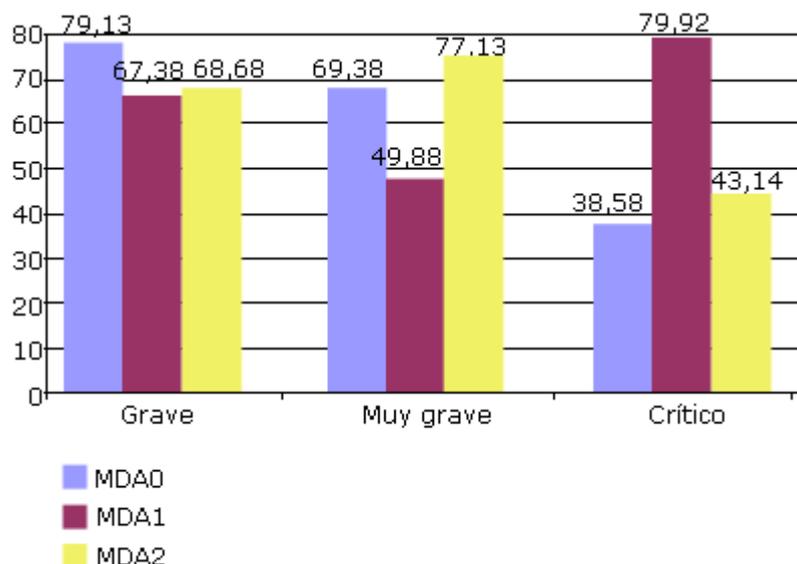


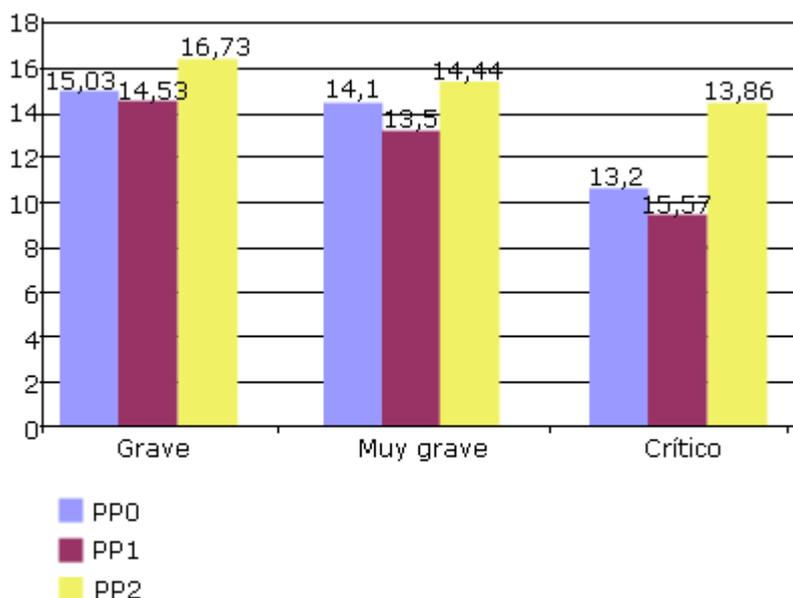
Fig. 2. Comportamiento de la CAT según el pronóstico de vida de los pacientes.

EL MDA se mantuvo elevado por encima de los valores de referencia y mostró en las primeras 24 h sus valores máximos en el grupo de pacientes graves y los mínimos en el grupo de pacientes críticos. En el sexto día se registraron sus valores máximos en el grupo de pacientes críticos y los mínimos en el grupo de pacientes muy graves. En el día vigésimo primero se recogen sus valores máximos en el grupo de pacientes muy graves y los mínimos en el grupo de pacientes críticos (Fig. 3).



**Fig. 3.** Comportamiento del MDA según el pronóstico de vida de los pacientes.

LA PP se mantuvo por encima de los valores de referencia en todos los grupos de pacientes y mostró en las primeras 24 h sus valores mayores en el grupo de pacientes graves y los menores en el grupo de pacientes críticos. En el sexto día se registraron sus valores mayores en el grupo de pacientes críticos y los menores en el grupo de pacientes muy graves. En el vigésimo primer día se recogen sus mayores valores en el grupo de pacientes muy graves y los menores en el grupo de pacientes críticos (Fig. 4).



**Fig. 4.** Comportamiento de la PP según el pronóstico de vida de los pacientes.

## DISCUSIÓN

Aunque desde una panorámica teórica este fenómeno parece claro, en la práctica resulta difícil y en ocasiones controversial poder explicarlo. La actividad de la SOD difiere en los trabajos revisados, por ejemplo: el estudio publicado en el 2000 en la *Revista Cubana de Investigaciones Biomédicas* se determinan los valores de la SOD en 33 pacientes quemados, con pronóstico de muy graves, en cuatro momentos evolutivos,<sup>4</sup> y no describe alteración en las concentraciones de esta con respecto al grupo control. En otro estudio experimental efectuado en una muestra de ratón con quemaduras del 11 % de su superficie corporal, se describe estimulación de la actividad de esta enzima en las primeras 24 h, después del trauma, en los diferentes grupos.<sup>5</sup> La alteración de la actividad de esta enzima se reporta en otros estados agudos como: síndrome de distrés respiratorio, rechazo a trasplantes e inflamación aguda.<sup>6-16</sup>

La actividad de esta enzima es eliminar el radical superóxido ( $O_2^-$ ) antes que reaccione con moléculas biológicas susceptibles u origine otros agentes tóxicos.<sup>6</sup> A su vez, el anión  $O_2^-$  es producido por la reacción de la ubiquinona con el  $O_2$  a nivel mitocondrial; esta reacción es directamente proporcional a la  $pO_2$ : un incremento de esta del 20 al 100 % aumenta hasta 5 veces su producción,<sup>6,10,11,16</sup> lo que constituye un estímulo para la elevación de la actividad de la SOD.

Referente a la actividad de la CAT, existen varios estudios publicados relacionados con las quemaduras que describen una alteración de esta enzima, aunque su comportamiento no es siempre igual; en el estudio realizado en 2000 por *Sánchez Álvarez* la actividad de la CAT fue mayor en todos los tiempos de estudio.<sup>4</sup> En el trabajo publicado en el 2006, *Montero González* realiza un estudio experimental en seis grupos de ratas con el 11 % de su superficie corporal quemada y describe una recuperación de la actividad enzimática posterior a los diferentes tratamientos, con respecto al grupo control.<sup>5</sup>

La actividad de esta enzima indica su influencia en el mecanismo de defensa del organismo. La disminución de sus valores puede obedecer a un aumento en el consumo, secundario a un aumento de  $H_2O_2$  o a la dificultad para su síntesis, debido a que la mayor parte de la actividad de esta enzima depende de la concentración de hierro,<sup>6,17-21</sup> que por lo general está disminuida en estos pacientes.

El comportamiento de los valores de MDA de este trabajo coincide con otros estudios realizados en lesionados por quemaduras como el de *Sánchez Álvarez* en el 2000 en 33 pacientes con pronóstico de muy graves.<sup>4</sup>

En la fase inicial de la agresión térmica directa sobre las células, la isquemia celular por *shock* hipovolémico resulta de una respuesta a la lesión que es apropiada y potencialmente ventajosa. Su objetivo es reforzar la respuesta inmune e iniciar la cicatrización de la lesión; además es capaz de elevar la producción de ERO y, en consecuencia, aumentar los niveles de MDA.<sup>18-21</sup> En los pacientes que sufren quemaduras graves existen otros factores que pueden elevar los niveles de MDA y se comporta como una agresión secundaria. Estos pueden ser una cirugía reiterada, una bacteriemia transitoria, provocada por monitoreos invasivos o infección. En teoría, este "segundo golpe" provoca inflamación autodestructiva, que es la manifestación de daño celular grave y a veces irreversible, inducido por mediadores químicos del tipo de las citoquinas.<sup>22-27</sup>

La formación de lipoperóxidos, a partir de la PP, es determinante en el mecanismo de daño panendotelial, pues su aumento produce modificaciones de las proteínas asociadas a las membranas; esto provoca trastornos en los sistemas transportadores

---

con aumento de la permeabilidad para algunos elementos, como el calcio que produce activación de la fosfolipasa A<sub>2</sub>, y perpetúa la respuesta inflamatoria.<sup>28-30</sup> El daño a los lípidos de las membranas celulares se puede medir de forma indirecta a través de los valores de MDA y mediante la determinación de la PP global, como se muestra en este trabajo, en el cual se aprecia coincidencia en la alteración de ambos métodos.

La literatura consultada carece de investigaciones en pacientes con quemaduras donde se haya estudiado la PP; sin embargo, aparecen trabajos hechos en pacientes críticos, con los que se coincide en los resultados; por ejemplo, el de Goode y otros (2005):<sup>29</sup> en un estudio prospectivo con 16 pacientes en *shock* séptico y fallo orgánico múltiple, donde en los pacientes con tres fallas orgánicas o más, los niveles de sustancias reactivas al ácido tiobarbitúrico (TBARS), como marcador de PP, estaban significativamente aumentados. En el trabajo realizado por Andresen y otros<sup>30</sup> que compararon 21 pacientes en *shock* séptico con controles sanos, observaron la existencia de una clara evidencia de PP al ingreso, que tendió a aumentar significativamente en el tiempo.

Se concluye que el desbalance oxidativo que se produce en el paciente quemado abarca desde la fase de *shock* hipovolémico hasta la adaptación según la clasificación fisiopatológica de Kirsbaum. La variación de los marcadores de estrés oxidativo no se comporta de forma homogénea dentro de los grupos de estudio de la clasificación cubana de pronósticos de vida.

## REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Kirschbaum MS. Quemaduras y cirugía plástica de sus secuelas. La Habana: Editorial Científico Técnica; 1987. p. 3-129.
2. Artz CP, Moncrief JA. Tratado de quemaduras. 2da. ed. México DF: Nueva Editorial Interamericana; 1972. p. 1-3.
3. Bendlin A, Linares HA, Benaim A. Tratado de quemaduras. México DF: Nueva Editorial Interamericana; 1993.
4. Sánchez Álvarez R. Caracterización de indicadores bioquímicos de estrés oxidativo en pacientes quemados muy graves. Rev Cubana Invest Biomed 2000;19(3):164-67
5. Montero González T, Mendoza Amat J H, García Piñeiro J C, Llopiz Janer N A, Menéndez Cepero S, Berlanga Acosta J. Estrés oxidativo en un modelo de ratón quemado tratado con Aloe b, ozono y factor de crecimiento epidérmico. Rev Cubana Med Mil [Internet]. 2006 [citado 14 Ene 2011 ];35(3). Disponible en: [http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S0138-65572006000300007&lng=es](http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0138-65572006000300007&lng=es)
6. Colectivo de autores. Balance antioxidante-prooxidante: salud y enfermedad. La Habana: Imprenta del Palacio de Convenciones de La Habana; 2005. p. 167-77.
7. Rodríguez Perón JM, Menéndez López JR, Trujillo López Y. Radicales libres en la biomedicina y estrés oxidativo. Rev Cubana Med Mil. 2001;30(1):15-20.

8. Pejnovic N, Lilic D, Zunic G, Colic M, Kataranovski M, Dujic A. Aberrant levels of cytokines within wound after burn injury. *Arch Surg.* 1995;130(9):999-1006.
9. Sanyal SC, Mokaddas EM, Gang RK, Bang RL. Microbiology of septicaemia in burn patients. *Ann Burns & Fire Dis.* 1998;XI(1):19-22.
10. Ferreira R. Estrés oxidativo y antioxidantes. De las ciencias básicas a la medicina aplicada. *Revista Médica de Chile.* 2006;139:644-6.
11. Santos FX, Escudero M, Pérez L, Lozano T, Obispo JM, Hamann C, Rodriguez C. Comparison of the Effects of Nerve Growth Factor and Superoxide Dismutase on Vascular Extravasation in Experimental Burns. *Burns.* 1995;21(6):445-8.
12. Pérez Gastell PL, Pérez de Alejo JL. Métodos para medir el daño oxidativo. *Rev Cubana Med Mil [Internet].* 2000 [citado 2 Ene 2011];29(3):192-198. Disponible en: [http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S0138-65572000000300007&lng=es](http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0138-65572000000300007&lng=es)
13. Venereo Gutiérrez J R. Daño oxidativo, radicales libres y antioxidantes. *Rev Cubana Med Mil.* 2002;31(2):126-33.
14. Bayne AC, Sohal RS. Effects of superoxide dismutase/catalase mimetics on life span and oxidative stress resistance in the housefly, *Musca domestica*. *Free Radic Biol Med.* 2002;32:1229-34.
15. González Fragueta ME, Bauza JY, García R, Blanco L. Oxidative stress indicators and behavioral effect of glutathione depletion in rat brain. *Rev Cubana Farm.* 2007;41(1):69-72.
16. Cheryl L, Fattman L. Extracellular Superoxide dismutase in biological and medicine. *Free Radical Biol Med.* 2003;4:5-10.
17. Leoper J. Lipid Peroxidation and Protective Enzymes during Myocardial Infarction. *Clin Chim Acta.* 2004;196:119-26.
18. Ginsburg I. Could Synergistic Interactions among Reactive Oxygen Species, Proteinases, Membrane-Perforating Enzymes, Hydrolases, Microbial hemolysins and Cytokines be the Main Cause of Tissue Damage in Infection and Inflammatory Conditions. *Medical Hypotheses.* 2005;51:337-46.
19. Saadia R.; Lipman J. Falla Orgánica Múltiple Posterior al Traumatismo. *Br Med J.* 2006;6(4):243-4.
20. Reznick AZ, Packer L. Oxidative Damage to Proteins: Method for Carbonyl Assay. *Methods in Enzymology.* 1993;233:357-63.
21. Tkalec M, Malaria K, Pevalek-Kozlina B. Exposure to microwaves (900 MHz) induces oxidative stress. *Rev Cubana Farm.* 2007;41(1):30-5.
22. Luna C, Nortey C, Granda M, Peña Sánchez M, Leiva González A, Nicot Balona G. Behaviour of biochemical and oxidative stress markers in Cuban rowers at transit period. *Rev Cubana Farm.* 2007;41(1):43-5.
23. Nortey Cruz C, Luna Vázquez C, Granda Fraga M, Peña Sánchez M, Leyva González A, González Revuelta ME. Comparison of biochemical oxidative stress and

status antioxidant markers in sportsman and sedentary controls. Rev Cubana Farm. 2007;41(1):46-8.

24. Briviba K, Wintzl B, Níkel K. A half-marathon and marathon run induce oxidative DNA damage reduce antioxidant capacity to protect DNA against damage and modify immune function. Rev Cubana Farm. 2007;41(1):123-8.

25. Galan AI, Palacios E, Ruiz F. Exercise oxidative stress and risk of cardiovascular disease in the elderly. Protective role of antioxidant functional foods. Biofactor. 2006;27:167-83.

26. Finsad J, Lac G, Filaire E. Oxidative stress. Relation with exercise and training. Sports Med. 2006;36(4):327-58.

27. Broche Valle F, Céspedes Miranda EM, Saldaña Bernabeu A, Cruz Pérez AL. La enfermedad por quemaduras como modelo de respuesta inflamatoria sistémica. Rev Cubana Invest Bioméd. 1999;18(2):77-85.

28. Milei J, Forcada P, Fraga CG, Grana DR, Tritto I, Jannelli G, et al. Lipoperoxidación de membranas y daño ultraestructural por estrés oxidativo en isquemia-reperfusión miocárdica. Rev Argent Cardiol. 2006;74(1):14-7.

29. Goode HF, Cowley HC, Walker BE, Howdle PD, Webster NR. Decreased antioxidant status and increased lipid peroxidation in patients with septic shock and secondary organ dysfunction. Crit Care Med. 2005;23:646-51.

30. Andresen M, Regueira T, Leighton F. Temporary profile of Oxidation/Antioxidation in Septic Shock patients. Rev Méd Chile. 2006;137:384-390.

Recibido: 24 de septiembre de 2011.

Aprobado: 29 de octubre de 2011.

*Yoel Rodríguez Rodríguez.* Hospital Militar Central "Dr. Luis Díaz Soto". Avenida Monumental y Carretera de Asilo, Habana del Este, CP 11700, La Habana, Cuba.