

El paciente quemado como modelo de estrés oxidativo

The Burned Patient as an Oxidative Stress Model

Luz Marina Miquet Romero, Max Dai Yang Reyes Salas, Liván Delgado Roche,
Rafael Antonio Rodríguez Garcell

Hospital Clínico Quirúrgico "Hermanos Ameijeiras". La Habana, Cuba.

RESUMEN

Las quemaduras provocan una respuesta a la agresión que puede ser ampliada, tanto desde el punto de vista fisiológico como bioquímico. Desde los tejidos lesionados se liberan radicales libres y la inflamación amplifica esta reacción. La medición de los biomarcadores séricos específicos de estrés oxidativo es una herramienta novedosa para la determinación de la intensidad del proceso oxidante en el organismo y, por supuesto, poder modular esta situación. El presente trabajo revisa y describe los elementos básicos del estrés oxidativo para, sobre la base de la fisiopatología en el paciente quemado, identificar las variables asociadas a su presencia y conocer las potencialidades de una modulación terapéutica, así como los elementos que llevan a una evolución no deseada.

Palabras clave: quemadura, radicales libres, endotelio, isquemia-reperfusión.

ABSTRACT

Burns provoke a response to aggression that can be amplified, both physiologically and biochemically. Free radicals are released from the injured tissues and inflammation amplifies this reaction. The measurement of specific serum biomarkers of oxidative stress is a innovative tool for determining the intensity of the oxidizing process in the body and, of course, be able to modulate this situation. The present work reviews and describes the basic elements of oxidative stress, to identify the variables associated with its presence and know the potentialities of a therapeutic modulation based on the pathophysiology of the burned patient, as the elements that lead to an undesirable evolution.

Keywords: burns; free radicals; endothelium; ischemia-reperfusion.

INTRODUCCIÓN

Asistir a pacientes con quemaduras extensas es uno de los mayores retos al que se puede enfrentar un profesional de la medicina. Aunque la frecuencia de pacientes que requieren intervención médica en centros de quemados ha disminuido, y las posibilidades de supervivencia para los pacientes con quemaduras extensas han aumentado, este grupo de pacientes críticos interesa a los investigadores actuales de la misma forma que en siglos pasados, pues faltan por despejar numerosas incógnitas sobre los mecanismos de respuesta orgánica que desarrollan.¹ El acercamiento a la veracidad de las conclusiones de cada investigación dependió de los recursos y conocimientos disponibles en su época. Cada avance terapéutico y cada descubrimiento en cualquier rama de la medicina, la biología o la ciencia en general, influye sobre otras abriendo nuevos campos en la investigación.

En 1954 una investigadora argentina, Rebeca Gerschman, sugirió por primera vez que los Radicales Libres (RL) eran agentes tóxicos y generadores de enfermedades.² A partir de ese momento se desarrollaron estudios que demostraron la presencia de enzimas, proteínas y mecanismos bioquímicos que participaban en este proceso. En 1978, el grupo de McCord y Fridovich demostró que la toxicidad biológica del oxígeno era resultado fundamentalmente de la formación del radical hidroxilo.³

Actualmente se sabe que las quemaduras provocan una respuesta a la agresión que puede ser ampliada, tanto desde el punto de vista fisiológico como bioquímico. Desde el punto de vista metabólico ocurre la clásica respuesta metabólica bifásica⁴ acompañada de respuesta inflamatoria, disfunción endotelial e incremento de la permeabilidad capilar que conduce a la formación de edemas; todo ello como resultado de una compleja interacción entre los efectos directos del calor en la microcirculación y la acción de los mediadores químicos, incluyendo las especies reactivas de oxígeno y nitrógeno.⁵

La respuesta inflamatoria local tiene en sus inicios fines defensivos; comienza con la participación de las células activadas y dañadas que liberan citoquinas y atraen a neutrófilos y monocitos, los que amplifican y prolongan la respuesta. Esta serie de acontecimientos locales puede generalizarse con la participación de mediadores hormonales y no hormonales que modulan las respuestas nerviosas, endocrinas, metabólicas e inmunológicas; el resultado es la movilización de sustratos endógenos para la producción de energía, la reparación de las heridas y la respuesta inmune.

Desde los tejidos lesionados se liberan radicales libres y la inflamación amplifica esta reacción. Los radicales libres no son intrínsecamente deletéreos; de hecho, el propio cuerpo humano los produce en cantidades moderadas para luchar contra bacterias y virus, pero su participación en procesos como el envejecimiento, enfermedades crónicas y enfermedades críticas ha motivado la atención y su estudio por los especialistas dedicados a especialidades clínicas y paraclínicas.

Durante la producción de energía, normalmente el 2 % del oxígeno es reducido en forma incompleta al aceptar un menor número de electrones, que origina compuestos intermedios inestables, denominados Especies Reactivas de Oxígeno (EROS).⁶ los que atacan todo tipo de moléculas biológicas, incluidos sustratos lipídicos, carbohidratos, proteínas y ácido desoxirribonucleico (ADN), e inducen su oxidación. Como consecuencia se originan nuevos radicales libres capaces de reaccionar con otras moléculas.

Los radicales libres son producidos por macrófagos, neutrófilos, leucocitos, fibroblastos y células del endotelio vascular y ha sido implicado en procesos que se acompañan de amplias lesiones como la producida por reperfusión tras un período de isquemia.⁷

Las membranas celulares son ricas en ácidos grasos poliinsaturados (PUFAs) que son rápidamente oxidados por los radicales, fenómeno conocido como peroxidación lipídica, y tiene la característica de ser particularmente intenso en los pacientes quemados.

Es causada por el daño directo de la quemadura sobre los lípidos contenidos en la piel y por el aumento en la producción de radicales libres que se inicia en la quemadura y además por los leucocitos. Se ha demostrado la relación entre la reacción del peróxido lipídico y los cambios patológicos posteriores a la quemadura.³

Para neutralizar el efecto oxidativo, los organismos aerobios poseen mecanismos para neutralizar los radicales libres, sin embargo, las defensas antioxidantes en los pacientes quemados están muy deprimidas por la participación de múltiples factores, fundamentalmente por la pérdida de micronutrientes a través de la herida y por la redistribución secundaria a la inflamación en la fase aguda.⁸

La reacción provocada como resultado de la inflamación sistémica y la disminución del metabolismo aeróbico deriva en desbalance entre la cantidad de radicales libres de oxígeno y sus depuradores naturales y provoca el estado de estrés oxidativo que determina el daño hístico local y distante a la lesión por quemadura. Cuando esta reacción se perpetúa, se favorece la aparición de falla orgánica.⁹⁻¹¹

Por otra parte, los pacientes quemados extensos tienen la característica de evolucionar con un estado de inmunoincompetencia a partir de las primeras horas de lesionado; esta situación es favorecida por el estrés oxidativo provocando mayor anergia, que resulta la causa fundamental de las complicaciones por agentes microbiológicos.¹²

La medición de los biomarcadores séricos específicos de estrés oxidativo es una herramienta novedosa para la determinación de la intensidad del proceso oxidante en el organismo y, por supuesto, poder modular esta situación. En el ámbito internacional existen varios trabajos en los cuales se expone la relación existente entre el estrés oxidativo y algunas enfermedades. En el año 2003 *Ritter y cols.* observaron el comportamiento de los biomarcadores de estrés oxidativo en relación a la mortalidad en 25 pacientes quemados extensos, y hallaron elevaciones séricas de los mismos, superiores en los pacientes fallecidos en relación a los no fallecidos. *Alonso de Vega y colaboradores*, en 2010 realizaron un estudio describiendo el comportamiento de los niveles séricos de biomarcadores de estrés oxidativo en el paciente con Síndrome de Respuesta Inflamatoria Sistémica (SIRS) y encontraron niveles que cuadriplican los normales en tal situación clínica en relación a la población sana.^{13,14}

El presente trabajo revisa y describe los elementos básicos del estrés oxidativo para, sobre la base de la fisiopatología del paciente quemado, identificar las variables asociadas a su presencia y conocer las potencialidades de una modulación terapéutica que los elementos que llevan a una evolución no deseada.

ESTRÉS OXIDATIVO

La atmósfera de nuestro planeta fue anaerobia hasta el advenimiento del oxígeno hace unos 2 500 millones de años, como resultado de la rotura del agua en el proceso fotosintético de unas algas microscópicas cianofíceas. A partir de aquí, y con el advenimiento de la fotosíntesis oxidativa, la acumulación progresiva del oxígeno hizo cambiar la atmósfera desde predominantemente reductora (rica en hidrógeno) o neutra (CO_2 y N_2), hasta contener el 21 % del aire que respiramos.

Cuando las células desarrollaron sistemas antioxidantes, la vida se pudo expandir a una atmósfera oxigenada. En estos sistemas de protección antioxidante participan enzimas especializadas e implican mecanismos a veces complejos o sistemas no enzimáticos en los que participan biomoléculas que tienen la capacidad de neutralizar los radicales libres generados durante la actividad oxidativa de las células.

La producción de la energía necesaria para los diferentes procesos celulares requiere oxígeno, el cual es finalmente reducido a agua luego de aceptar 4 electrones por acción del complejo citocromo-oxidasa de la cadena respiratoria mitocondrial. Se comprende que el oxígeno es vital para la vida; sin embargo, este puede ser muy tóxico por la generación de EROs, lo que representa una de las mayores *paradojas biológicas* y ello deriva de su naturaleza de radical que le permite reacciones químicas de oxidación-reducción.¹⁷

El oxígeno molecular (O_2) posee dos electrones no apareados con espines paralelos, esto hace difícil que capte 2 electrones simultáneamente en las reacciones que interviene y explica la facilidad con que participa en reacciones univalentes. Normalmente, aproximadamente 2 % del oxígeno es reducido en forma incompleta al aceptar un menor número de electrones, dando origen así a compuestos intermedios inestables: EROs (especies reactivas de oxígeno), que generalmente son más reactivas que la molécula de oxígeno en su estado fundamental. Estos son capaces de escapar de la mitocondria y producir daño sobre estructuras celulares, particularmente sobre membranas, proteínas, lípidos y ADN.¹⁸

Las EROs incluyen a los radicales libres y a moléculas derivadas del oxígeno de interés biológico con una elevada reactividad, que son capaces de producir radicales libres en el organismo humano.¹⁹

Todos los seres vivos que utilizan O_2 para la liberación de energía generan radicales libres. Los *radicales libres* son especies químicas que poseen un electrón desapareado en su última capa, lo que les permite reaccionar con un elevado número de moléculas de todo tipo, primero oxidándolas y después atacando sus estructuras. Dentro de este concepto genérico, las formas parcialmente reducidas del oxígeno son las especies reactivas de oxígeno. Cualquier estrés, no importa si es causado por infección, por fuertes emociones o trauma físico, tiene como resultado un aumento de radicales libres.²⁰

La mayoría de las especies derivadas del oxígeno se producen en un nivel bajo en condiciones normales de metabolismo aeróbico y el daño que pueden causar a las células es reparado constantemente, es decir, no todos los radicales libres son peligrosos ya que existen diferentes procesos endógenos generadores de EROs: la respiración mitocondrial, la activación de polimorfonucleares, el metabolismo del ácido araquidónico, las acciones enzimáticas y la catálisis por liberación de hierro y cobre que son necesarias para el funcionamiento y balance armónico de diversos sistemas, sin las cuales se pueden producir desórdenes fisiológicos o alteraciones del sistema inmune y dar lugar a diversas enfermedades o permitir su evolución y desarrollo hacia diferentes estados patológicos.¹⁹ Existen factores exógenos capaces de producir en el organismo EROs en exceso. Entre esos factores se encuentran la contaminación ambiental (atmosférica, acuática y de los suelos), las radiaciones de todo tipo (ultravioleta, gamma, hertziana y otras), los hábitos tóxicos (tabaco, alcohol y estupefacientes), la alimentación inadecuada, la exposición a sustancias tóxicas (fertilizantes y pesticidas), el metabolismo de algunos fármacos y un elevado estrés físico o psíquico.¹⁹

Otra fuente generadora de EROs es la alteración estructural de macromoléculas esenciales de la célula (ADN, proteínas y lípidos), sobre las cuales se originan reacciones químicas irreversibles para su funcionamiento. Estas reacciones generan derivados que propagan el daño oxidativo en el organismo humano (ej. malondialdehído e hidroperóxidos orgánicos).¹⁹ El balance oxidativo del organismo humano, es decir, la producción endógena de EROs sin sobrepasar ciertos límites, resulta esencial para la regulación metabólica, la producción de energía, la activación o inactivación de biomoléculas, la transducción de señales, el recambio celular y el control del tono vascular, entre otros. Cuando el aumento del contenido intracelular de especies reactivas de oxígeno sobrepasa las defensas antioxidantes de las células se produce el *estrés oxidativo*, a través del cual se induce daño a moléculas biológicas como lípidos, proteínas y ácidos nucleicos.

Bajo los graves niveles de estrés oxidativo que causa la necrosis, el daño produce agotamiento de adenosín trifosfato (ATP) impidiendo la muerte celular por apoptosis controlada y provoca que la célula simplemente se destruya.

Las evidencias experimentales, obtenidas tanto *in vitro* como *in vivo*, a nivel de biomodelos de experimentación, en líneas celulares o en animales de experimentación, permiten asegurar que la célula atacada por EROs puede: a) alterar su código genético por modificación de la estructura espacial de la molécula de ADN o la destrucción de pares de bases, b) reprimir la expresión de genes mediante la inhibición, alteración o destrucción de factores transcripcionales, c) perder su integridad por ruptura de la pared celular causada por la oxidación lipídica, d) modificar sus funciones por la acumulación de lipoproteínas oxidadas de baja densidad (LDL) y, e) activar o inactivar enzimas esenciales para el funcionamiento de la célula.²¹

Es prudente aclarar que las especies reactivas del oxígeno definen a un grupo de radicales libres y otros no-radicales derivados del oxígeno que contribuyen al estrés oxidativo. En analogía al término "estrés oxidativo" *Hausladen y Stambler* denominaron "estrés nitrosativo" a la excesiva o desregulada formación del radical óxido nítrico (NO[•]) y especies reactivas de nitrógeno (ERNs) derivadas de él.²²

Los radicales libres de importancia biológica pueden clasificarse como sigue:²³

Especies reactivas del oxígeno (EROs): Las principales son el oxígeno molecular, el ozono y el oxígeno en singlete, así como las especies de oxígeno que están parcialmente reducidas; esto es, el anión superóxido, el peróxido de hidrógeno, hidroperoxilo y el radical hidroxilo. El peróxido de hidrógeno, no es un radical libre pero está estrechamente relacionado con la producción de radicales porque es el principal precursor del radical hidroxilo.

Metales de transición: Los elementos del primer periodo de la serie "D" de la tabla periódica (Fe, Mn, Co, Ni y Cu) pertenecen a los llamados metales de transición, tienen la característica de llegar a ser estables por si mismos sin necesidad de reaccionar. La mayoría de los metales de transición tienen electrones desapareados y, precisamente, gracias a esta transición pueden existir en forma de radical libre.

Otros radicales libres: Entre los que se encuentran los radicales libres de nitrógeno; tales como, el óxido nítrico y el dióxido nítrico.

En resumen, se puede entender que las EROs y ERN, son un subgrupo de moléculas oxidantes, que como su nombre lo indica son altamente reactivas. Otro subgrupo son los radicales libres que no solo tienen alta reactividad y capacidad oxidativa, sino que, adicionalmente, pueden generar reacciones oxidativa en cadena. Los radicales libres en particular y las especies reactivas en general, participan en algunas funciones biológicas (proliferación celular, diferenciación celular, fagocitosis, metabolismo, reacciones inflamatorias) pero en condiciones de exceso de producción o falla en las concentraciones o en el funcionamiento de los mecanismos encargados de su control (antioxidantes), conduce a alteraciones de la estructura y función en cualquier órgano, sistema o grupo celular especializado; por lo tanto, se reconoce como un mecanismo general de daño celular, asociado con la fisiopatología del trastorno patológico primario o la evolución en un número creciente de entidades y síndromes de interés médico, involucrado en la génesis y en las consecuencias de dichos eventos.²³

LA EXPLOSIÓN OXIDATIVA

La producción de EROs por la vía de consumo de oxígeno es lo que se denomina "*explosión oxidativa*" (también denominado estallido o explosión respiratoria) y es el preludio de las respuestas de defensa celular contra los patógenos.²⁴ Se trata de un mecanismo frecuentemente utilizado por las células del sistema inmune para producir compuestos con capacidad microbicida, tales como el peróxido de hidrógeno y el anión hipoclorito.

Las células fagocíticas (neutrófilos, monocitos, macrófagos derivados de monocitos y los eosinófilos) tienen una habilidad notable para generar radicales libres. Estos radicales son utilizados en el ataque citotóxico, especialmente frente a una infección bacteriana.

La cadena respiratoria de los fagocitos es muy diferente de la de otras células: los componentes individuales están ensamblados en la membrana citoplasmática (en lugar de la mitocondrial), y requieren de varias etapas de activación. Primero, producen superóxido trasladando un electrón del nicotinamin adenín dinucleótido fosfato reducido (NADPH) al oxígeno molecular. Luego, el superóxido da origen a otras formas reactivas de oxígeno, como el peróxido de hidrógeno, en una reacción favorecida por el bajo pH de la vacuola fagocítica.

Los neutrófilos tienen una elevada concentración de mieloperoxidasa, que en presencia de un halógeno como el cloro, cataliza la reacción de éste con el H_2O_2 generando ácido hipocloroso (HOCl), particularmente eficaz como microbicida. Lo que parece muy claro es que las células fagocíticas requieren enorme protección antioxidante para evitar ser víctima de sus propios productos.

La sintetasa de NO^* , responsable de la producción de este radical a partir de arginina, es producida por el macrófago en respuesta a señales como el interferón gamma, o los lipopolisacáridos bacterianos, y tiene, además de capacidad microbicida, un importante papel en la inactivación del metabolismo energético en las células cancerosas.

El daño oxidativo sobre moléculas biológicas

El balance oxidativo resulta esencial para la regulación metabólica, la transducción de señales y múltiples funciones biológicas del organismo, pero si este se desequilibra a favor de los sistemas oxidantes por sobre-producción de EROs, debilitamiento de los mecanismos antioxidantes o ambos fenómenos, se establece el estrés oxidativo con el consiguiente daño a biomoléculas (proteínas, lípidos) y la fragmentación del ADN²⁵. Los mecanismos que explican el daño inducido por radicales libres son principalmente la activación del sistema monocito/macrófago y de neutrófilos, la activación mitocondrial intracelular y el mecanismo de isquemia y reperusión.

Todas las membranas celulares son especialmente vulnerables a la oxidación debido a su proporción aumentada en ácidos grasos insaturados. Los ácidos grasos celulares son rápidamente oxidados para producir radicales libres, peroxilipídicos e hidroperóxidos lipídicos, que luego pueden convertirse en malondialdehído.

La peroxidación lipídica por los radicales libres es la mayor expresión del daño oxidativo; produce daño principalmente sobre ADN, proteínas y lípidos, y daño sobre membranas capaz de estimular la respuesta inflamatoria.

El daño sobre aminoácidos determina alteraciones en la conformación de la proteína y su función. La pérdida de función cambia o frena procesos celulares y puede, además, inducir la producción de auto anticuerpos.

Las lesiones que pueden originar en las proteínas son: a) la traslocación de radicales proteínicos en lugares estratégicos de la estructura de la proteína, puede modificar su actividad enzimática, produciendo estimulación o inhibición de la misma; b) el daño en las proteínas transportadoras de las membranas puede ocasionar alteraciones de la homeostasis iónica celular, sobre todo del calcio y el potasio, que producen o desencadenan cambios en las células; c) los cambios en las proteínas receptoras y de las que forman parte de las uniones de intervalo pueden también modificar la señal de transferencia celular.

La oxidación proteica puede estimarse por carbonilos, que derivan de la oxidación directa de cadenas laterales de aminoácidos y de la ruptura oxidativa de proteínas. Los carbonilos son aparentemente difíciles de inducir y pueden, por lo tanto, indicar estrés oxidativo más severo. Desde el año 2003 existen estudios que asocian carbonilación a sepsis grave y síndrome de distrés respiratorio agudo (SDRA).²⁶ Sobre el ADN provocan fenómenos de mutaciones y carcinogénesis, hay pérdida de expresión o síntesis de una proteína por daño a un gen específico, modificaciones oxidativas de las bases, deleciones, fragmentaciones, interacciones estables ADN-proteínas, reordenamientos cromosómicos y desmetilación de citocinas del ADN que activan genes.

El avance en la química de los radicales libres indica que no hay sustancia biológica que esté exenta del ataque de estos compuestos. Por lo tanto, no resulta sorprendente el hecho que la glucosa y otros monosacáridos relacionados pueden sufrir oxidación en condiciones determinadas. Se ha demostrado que la glucosa puede servir como un atrapador de radicales $\cdot\text{OH}$, siendo así oxidada. También se ha descrito que el manitol y desoxiazúcares reaccionan fácilmente con radicales libres.

PACIENTE QUEMADO. ELEMENTOS DE LA RESPUESTA DE FASE AGUDA A LA AGRESIÓN

El organismo humano responde a estresantes psicológicos, tóxicos, infecciosos, traumáticos o nutricionales con la activación del eje de estrés neuroendocrino hipotálamo-hipófisis-adrenal desarrollando así un mecanismo de alostasis (capacidad para lograr una estabilidad a través de los cambios) lo cual es necesario para sobrevivir en las situaciones de estrés. Los pacientes que con mayor intensidad desarrollan esta respuesta son los pacientes en condición crítica causada por trauma y, en particular, los quemados extensos y/o grandes quemados.^{27,28} Hay dos instancias de señalización intercelular en las que las EROs desempeñan papeles preponderantes: los procesos que conducen a la inflamación, en los que el radical superóxido es un iniciador, y las señales locales de vasodilatación, de las que el óxido nítrico cae en esta categoría; ambos fenómenos están presentes en el paciente quemado inmediatamente después que ocurre la agresión.

Al período posterior al trauma suele llamársele "síndrome post-agresivo", y la respuesta neuroendocrina tiene como misión adecuar las funciones vitales ante la situación de emergencia y, a la vez, procurar el aporte energético frente a las necesidades incrementadas que no pueden ser satisfechas totalmente por los glúcidos ni las grasas.²⁹

El paciente quemado extenso se caracteriza por una lesión hística especial y por desarrollar un choque hipovolémico secundario a la pérdida de fluidos con contenido fundamentalmente electrolítico, proteico, de minerales y de otros micronutrientes. Esto justifica la existencia de inmunodepresión y manifestaciones de desnutrición aguda.³⁰ La insuficiencia cutánea y la alteración de la permeabilidad vascular son responsables del choque inicial y de otras complicaciones, el aumento de la permeabilidad vascular (y el síndrome de filtración capilar) son provocadas por diferentes mediadores (histamina, serotonina, quininas, radicales libres y productos de la cascada del ácido araquidónico) que en lo fundamental son liberados desde el tejido lesionado.³¹ El estado de hipovolemia resultante, unido a la estimulación simpática, provoca la liberación de catecolaminas, vasopresina, angiotensina-II y neuropéptidos "Y". También puede ocurrir un aumento en la excreción de mioglobina debida a la rabdomiólisis, que puede contribuir al daño renal.

Aunque en los estudios clásicos se consideraba que en estos pacientes el aumento del Gasto Energético en Reposo (GER) sobre el basal, calculado por la ecuación de Harris-Benedict, podría alcanzar valores superiores a un 200%³²⁻³⁵ se ha comprobado un aumento promedio que no supera el 170%, pero que es incluso menor si se observa desde el tratamiento actual de estos enfermos en la fase crítica.^{36,37}

La pérdida promedio de nitrógeno en los pacientes quemados sin apoyo nutricional supera los 0,2 g de nitrógeno/kg/día (15-20 g/día) y esto tiene impacto sobre la composición corporal y sobre todas las funciones de las cuales las proteínas son responsables.³⁸

La pérdida de nitrógeno por la orina en niveles superiores a los 5 gr/día demuestra el estado de hipermetabolismo e hipercatabolia de los pacientes quemados.³⁹ Todos estos trastornos metabólicos son más evidentes en las 2 primeras semanas tras la quemadura, aunque pueden prolongarse en relación directa con las complicaciones.

Quemaduras y el estado oxidativo

La participación de los radicales libres en la enfermedad por quemaduras es ya reconocido e identificado por su papel protagónico dentro de la fisiopatología al inducir reacciones en cadena que solo son eliminadas por la acción de otras moléculas que se oponen a este proceso tóxico en el organismo; los llamados sistemas antioxidantes defensivos. La defensa antioxidante, protege al organismo contra el daño oxidativo pero, lamentablemente, en los quemados no resulta sencillo lograr este objetivo.¹⁹ La presencia de un *estado oxidativo* o situación de estrés oxidativo en el paciente quemado debe ser analizada atendiendo a las alteraciones que ocurren en la fisiología y en la bioquímica, desde la piel y hacia casi todos los órganos y sistemas del organismo con independencia de su mayor o menor participación.⁴⁰

La función vascular, por ejemplo, es totalmente dependiente del balance entre mecanismos oxidantes y antioxidantes, los cuales determinan la función endotelial. El daño oxidativo altera las funciones endoteliales, y es considerado un factor causal de la disfunción vascular presente en varias enfermedades vasculares crónicas no transmisibles así como en los procesos de daño inducido por isquemia/ reperusión.⁴¹⁻⁴³

La respuesta inflamatoria suministra un medio a través del cual los factores defensivos pueden tener acceso directo al sitio de la lesión hística o de invasión microbiana. Tiene por tanto el objetivo de neutralizar la noxa; es decir, eliminar el tejido necrosado, fagocitar bacterias y desarrollar la respuesta inmunológica.⁴⁴ Se inicia con la liberación de los mediadores inflamatorios ya citados, y es seguido por la activación de la xantina-oxidasa, factores de la coagulación y la liberación de citoquinas desde las células activadas y dañadas, estas últimas atraen a los neutrófilos y a los monocitos para amplificar y prolongar la respuesta. Las concentraciones séricas de esos mediadores aumentan considerablemente en proporción al área de la quemadura.^{45,46} Las alteraciones hemodinámicas que le continúan son proporcionales a la gravedad de la lesión y conducen a hipoperfusión tisular e isquemia. Generalmente, y de forma natural, la permeabilidad vascular tiende a restablecerse en gran medida a partir de las 8 horas posteriores al trauma; por otra parte, las medidas de reanimación implementadas durante la fase de atención inicial deben mejorar el volumen intravascular y por tanto re perfundir los tejidos hasta ese momento isquémicos; ocurriría entonces el conocido fenómeno de reperfusión.

Tras la reperfusión, la situación de hipoxia desaparece pero, paradójicamente, tiene lugar un proceso de lesión caracterizado por una exagerada respuesta inflamatoria en cuanto a la microcirculación. Entre las características que definen a este proceso se destacan la producción de EROs, la adhesión de leucocitos al endotelio vascular y la generación de diferentes mediadores de la inflamación.^{47,48}

Aunque la isquemia prolongada induce necrosis celular y por tanto empeora el pronóstico (profundiza las lesiones de la piel, produce daño renal, hepático, intestinal) está bien establecido que el proceso de reperfusión contribuye significativamente a la lesión celular. En este sentido, existen evidencias de que una fracción significativa de la lesión tiene lugar como consecuencia de la reintroducción del oxígeno en el tejido isquémico.⁴⁹ Así, la reperfusión con soluciones nitrogenadas o con sangre anóxica induce una lesión mucho menor que la que tiene lugar tras la reperfusión con sangre oxigenada.⁵⁰ Existen evidencias sobre el papel cada vez más relevante de los linfocitos T en los fenómenos de isquemia/reperfusión, que activan el reclutamiento de células inflamatorias y causan daño en los tejidos afectados.⁵¹

Por otra parte, hay importantes evidencias de que el estrés oxidativo aumenta aún más la permeabilidad vascular endotelial (a partir de la disfunción endotelial). Este concepto está apoyado por estudios in vitro e in vivo en los cuales el tratamiento directo con radicales libres de oxígeno o sistemas que aumenten la generación de ellos, aumentan la permeabilidad transendotelial.⁵² Los radicales libres y las EROs causan la formación de gap intercelular, cambios de forma celular y reorganización de filamentos de actina. Estas características morfológicas implican alteraciones en la adhesión célula-célula y consecuentemente, en las uniones intercelulares, con determinantes primarios en aumentar la permeabilidad paracelular.⁴¹

Además de la vasodilatación hay elevación de la permeabilidad con filtración y posterior estasis por pérdida del plasma, lo que induce a un aumento de la viscosidad sanguínea. Esto genera una marginación de los leucocitos (neutrófilos, eosinófilos y monocitos) facilitando la diapédesis. Sin embargo, antes de la migración hacia los tejidos, los leucocitos deben adherirse a las células del endotelio con la intervención de diferentes factores; a saber, Interleucina 1 (IL-1), factor de necrosis tumoral α y β (TNF- α , β) Interferón gamma (ITN- γ). Las plaquetas se adhieren al endotelio vascular y liberan factores vasoactivos entre ellos la histamina. Debido a la hemoconcentración los glóbulos rojos se aglutinan formando un trombo, facilitado esto, por la actividad pro coagulante y de trombosis que presentan algunos de los factores mencionados.

En la lesión, la liberación de mediadores debido a la activación de monocitos y leucocitos polimorfonucleares, estaría involucrada en el daño hístico. En estas células inflamatorias se producen radicales libres, particularmente las EROs como el anión superóxido ($O_2^{\cdot-}$) y el peróxido de hidrógeno (H_2O_2); del nitrógeno como el óxido nítrico (NO^{\cdot}) y, en presencia de mieloperoxidasa, el ácido hipocloroso (HOCl).

Al instalarse el proceso fagocitario, las células participantes muestran un aumento notable del consumo de oxígeno. Esta acelerada captación de O_2 es la ya explicada "explosión oxidativa" o "estallido respiratorio". Tanto el $O_2^{\cdot-}$ como el H_2O_2 tienen marcada capacidad bactericida, este es un ejemplo en que la generación de formas reactivas del oxígeno resulta en principio beneficiosa para la célula siempre que sea de forma controlada.

En el neutrófilo ocurre el estallido respiratorio como parte del proceso de destrucción de material extraño. Al unirse una partícula a los neutrófilos se incrementa el consumo de oxígeno alrededor de 100 veces. La actividad de estas células leucocitarias genera oxidantes en el sitio de adhesión, alcanzando dentro de los neutrófilos polimorfonucleares concentraciones entre 0,1 a 1 M.⁵³

Becker y colaboradores en 1996⁵⁴ determinaron que en la presencia alvéolos humanos de partículas aéreas contaminantes induce la formación de oxidantes en los macrófagos de este territorio. Esto explicaría en parte la compleja evolución de las lesiones por inhalación que acompaña frecuentemente a las quemaduras.

También se ha determinado que las EROs formadas en el estallido respiratorio de eosinófilos y neutrófilos, inician la secreción de histamina desde los mastocitos. Algunos inhibidores de la cicloxigenasa y lipoxigenasa, la cimetidina y derivados de la carnitina, actúan en la inhibición de la liberación de histamina lo que justifica su administración en la terapéutica. Algunos estudios indican que las plaquetas en reposo y las activadas inducen la liberación de histamina desde los mastocitos por generación de radicales libres.⁵³

Los pacientes quemados pueden evolucionar, por múltiples causas, al SRIS, culminar en el desarrollo de falla orgánica múltiple (FOM) y finalmente en la muerte del paciente. Por tanto, el SIRS es un marcador de gravedad y se relaciona con el estado metabólico comprobándose sus efectos en el plasma con aumento de la peroxidación lipídica y de la síntesis de óxido nítrico por un lado y, por otro con disminución de los elementos antioxidantes en plasma.⁵⁵ El estrés oxidativo contribuye por tanto de forma puntual en el desarrollo del síndrome de respuesta inflamatoria sistémica; los radicales libres no sólo producen lesión directa celular mediante la peroxidación de los lípidos de las membranas celulares, sino que también incrementan la producción de citosinas pro inflamatorias.^{55,56}

También se ha descrito que el estrés oxidativo contribuye al desarrollo temprano de disfunción hepática al disminuir los niveles de glutatión, lo cual favorece la lesión hepática por radicales libres.⁵⁵.

La hiperglicemia se encuentra presente muchas veces como parte de la respuesta a la agresión por quemaduras y en el curso de la respuesta inflamatoria sistémica; ella por sí misma no puede ocasionar una respuesta inflamatoria sistémica, pero intensifica la respuesta a factores externos como las endotoxinas. *Pei-Ra Ling* en su estudio, encontró que a las 3 h de hiperglicemia grave se presentan datos incipientes de SRIS, ocasionados por el incremento en la producción de radicales libres de oxígeno y de nitrógeno por medio de la activación del factor de necrosis Kappa B (NF- κ B),⁵⁷ sobre esta base se ha pensado que es necesario un nivel crítico de glicemia para iniciar los problemas de óxido-reducción con la generación consecuente de radicales libres y por tanto, es importante la estabilidad glicémica para limitar el estrés oxidativo.⁵

En el curso de SRIS puede aparecer el síndrome de distrés mitocondrial y de la Microcirculación; entidad en la que lo fundamental es la presencia de una hipoxia hística que persiste a pesar de la normalización de las variables de la macrocirculación (gasto cardíaco, oxigenación arterial, valor del hematocrito, saturación de la hemoglobina, entre otros). Se trata de una hipoxia citopática o citotóxica que no se corrige con la optimización del transporte de oxígeno (TO₂) y que se asocia a un defecto para la utilización de oxígeno a una incapacidad para la producción de energía en la mitocondria.⁵⁸

En este sentido el modelo más estudiado es el del paciente con sepsis. Se explica que junto a la activación de los mecanismos moleculares que despiertan la inmunidad innata se pone en marcha la respuesta inflamatoria sistémica, con incremento de la producción de citocinas, de ERO, ERN y sus metabolitos (con incremento del estrés oxidativo), a ello se une el bloqueo de la respiración mitocondrial y la fosforilación oxidativa, junto a la aparición de hipoxia citopática y disfunción multiorgánica.⁵⁹

La misma hipoxia actúa como un proceso adaptativo modificando la respiración mitocondrial y disminuyendo los requerimientos de ATP. Esta induce la liberación de radicales O₂ desde el complejo III de la cadena transportadora de electrones que son convertidos en H₂O₂ y activan al factor inducible por hipoxia (HIF-1). El HIF-1 interviene en la homeostasia del oxígeno, facilitando su entrega a los tejidos.^{60,61}

En estado fisiológico, el endotelio es un órgano muy activo que regula la tonicidad vascular, mantiene la fluidez sanguínea, interviene en el equilibrio pro y antiinflamatorio local, participa en la neoangiogénesis y está expuesto a una muerte programada. En la sepsis, particularmente en la sepsis grave, el endotelio se activa con la fijación de productos microbianos en su membrana mediante receptores específicos y también por las citocinas, el complemento y todas las alteraciones humorales que siguen. Dentro de ellas se encuentra el efecto de las citocinas proinflamatorias, la hipoxia y los radicales libres del oxígeno, que incrementa la apoptosis endotelial y, a su vez, provoca el aumento de los fenómenos proinflamatorios.

La sepsis está asociada al incremento de la producción de EROs y peroxinitrito que agota las moléculas de antioxidantes y oxida lípidos y proteínas.⁶² Estudios experimentales en sepsis y choque séptico han demostrado que el estrés oxidativo y la liberación de moléculas de oxígeno reactivo tendrían algún papel en el desarrollo de la falla multiorgánica que se observa en estos pacientes.⁶³

Los radicales libres de oxígeno no sólo participan en el daño celular por toxicidad directa, sino que también contribuyen a la hiporreactividad vascular resistente a vasopresores propia del choque séptico.⁶⁴ La hiperproducción de óxido nítrico se acompaña de liberación importante de prostaglandinas vasodilatadoras, producidas por la activación de la ciclooxigenasa de tipo 2. Estas moléculas son responsables de la vasoplejía y de la hipotensión sistémica. Aparte de sus efectos sobre la pared vascular, el NO^{*} reacciona con el oxígeno y los O₂ para formar radicales libres, entre ellos el peroxinitrito, lo que provoca la peroxidación lipídica de las membranas celulares y su destrucción.⁶⁵

El curso de la enfermedad por quemaduras puede verse entorpecido por otras complicaciones que incrementan la liberación de radicales libres y su consecuente daño a los tejidos: la elevación de la concentración de oxígeno por el tratamiento con ventilación mecánica, el tratamiento con NO el empeoramiento de la función renal que lleva a la disminución en la depuración de sustancias que pueden ser prooxidantes, y la pérdida masiva de antioxidantes.^{66,67} Otro elemento que favorece a este fenómeno es la nutrición hipoérgica así como el aporte insuficiente de antioxidantes.²¹

Cualquiera que fuese el detonante que inicie o perpetúe la liberación de estas especies reactivas, desencadena un ciclo de inflamación - activación celular - producción de EROs, que participará en el desarrollo de complicaciones.

Una reposición volumétrica agresiva en la resucitación post trauma de la quemadura, aumenta la entrega de oxígeno a los tejidos previamente isquémicos, esta reposición súbita de oxígeno inicia una serie de eventos deletéreos que exacerban el daño por isquemia/reperfusión; sin embargo, mientras persista la hipoperfusión post quemadura, se producirá muerte celular. La resucitación volumétrica puede exacerbar el daño tisular que ocurre durante la fase de bajo flujo.

Está claro que después del trauma por quemadura decaen gradualmente los niveles hísticos de ATP y se incrementan los de adenosin monofosfato (AMP) el cual es convertido a hipoxantina proveyendo sustrato para la xantina oxidasa. Esta reacción complicada produce H_2O_2 y O_2 claramente reconocidos como radicales libres. Lo mismo se suma a la actividad de la xantina oxidasa con los neutrófilos en los tejidos, quienes al activarse liberan cantidades adicionales de radicales libres. Paralelamente al incremento en la producción de radicales libres se encuentra la actividad de los mecanismos antioxidantes quienes experimentan un importante descenso en la lesión por quemadura como lo demuestran los bajos niveles de superóxido dismutasa, catalasa, glutatión, alfa-tocoferol y los niveles de ácido ascórbico. La desregulación en la formación de NO [M1] \cdot durante el trauma por quemadura puede producir vasodilatación periférica y desregulación del factor nuclear NF-kB, así como promover la transcripción y traslación de numerosas citocinas proinflamatorias. El $NO\cdot$ puede también interactuar con el radical superóxido para formar peroxinitritos, un importante mediador de daño hístico. El daño celular por radicales libres post quemadura puede ser demostrado por el incremento sistémico y local de productos de la peroxidación lipídica como los dienos conjugados, el ácido tiobarbitúrico o por los niveles de malondialdehído (MDA) ⁶⁸.

Capacidad antioxidante en los pacientes quemados

Las estructuras críticas en las células son protegidas por la capacidad de varios tipos de antioxidantes y también por otros mecanismos como los de reparación o eliminación del daño.

Las enzimas constituyen la primera línea de defensa celular frente al daño oxidativo. En general, funcionan eliminando $O_2\cdot$ y H_2O_2 antes de que interactúen para formar el radical $\cdot OH$. Existe una segunda línea de defensa compuesta por secuestradores no enzimáticos, que actúan sobre los radicales libres residuales que escapan a las enzimas antioxidantes.⁶⁹

Los antioxidantes poseen una afinidad mayor que cualquier otra molécula para interaccionar con un radical libre; sus acciones pueden ser llevadas a cabo por medio de distintos mecanismos: impidiendo la formación de los radicales libres y/o especies reactivas (sistema de prevención); inhibiendo la acción de éstos (sistema barredor) o favoreciendo la reparación y la reconstitución de las estructuras biológicas dañadas (sistema de reparación).

Los antioxidantes se pueden agrupar en antioxidantes endógenos y exógenos. Dentro de los endógenos se encuentran elementos enzimáticos y no enzimáticos (glutatión, coenzima Q, superóxido dismutasa, catalasa, manganeso, zinc, glutatión peroxidasa, selenio, las vitaminas E y C, betacaroteno, flavonoides y licopeno).²¹

Los micronutrientes también sufren cambios importantes en su metabolismo, sobre todo los implicados en los procesos de oxidación-reducción. La capacidad antioxidante es drásticamente disminuida frente a una producción excesiva y sostenida de radicales libres, tanto derivados del oxígeno como del $NO\cdot$.

Los pacientes críticos en general y los quemados en particular tienen alteraciones en cuanto a la utilización de sustratos y en las concentraciones plasmáticas de la mayoría de los micronutrientes, incluyendo los antioxidantes. Como se conoce, los múltiples mecanismos de reciclaje intracelular ayudan a mantener elevados los niveles de ascorbato intracelular; para ello es necesario el transporte dependiente del sodio y de energía para alcanzar un gradiente de concentración elevado en sangre o en el intersticio,⁶⁶ sin embargo, los pacientes quemados tienen un déficit de energía que podría afectar a este mecanismo.

Se ha demostrado en los pacientes quemados alteraciones en las concentraciones de los antioxidantes, entre ellos los mejor estudiados son las vitaminas C y E sobre los que se ha demostrado asociación entre sus bajos niveles y la presencia de complicaciones.⁷⁰⁻⁷⁵

Como en todo paciente crítico, existe alteración de los micronutrientes relacionado al aumento de las pérdidas urinarias de zinc, cobre, hierro y la redistribución de fluidos. La causa fundamental de la disminución de las concentraciones de los micronutrientes plasmáticos del paciente quemado está en la redistribución, en su aporte insuficiente y en las pérdidas por la plasmorreia, por tanto, el déficit de micronutrientes en las quemaduras es proporcional a la gravedad de las mismas⁷⁶, pero el estado de catabolia, la disminución de las proteínas transportadoras, el uso de medicamentos, el Síndrome de Filtración Capilar y la Respuesta Inflamatoria Sistémica, participan de este fenómeno que se asocia a alteraciones en la cicatrización de las heridas, a la inmunoincompetencia y al desarrollo de complicaciones.

En contraste, existe un incremento de sus necesidades entre otras causas, para la reparación del tejido lesionado que requiere una óptima síntesis de colágeno en función de la angiogénesis y de la función vascular⁷⁷.

En quemaduras mayores del 20 %, se pierde del 20 -40 % del contenido de cobre en la primera semana y esta situación empeora con el uso tópico de la sulfadiazina de plata. La vitamina C disminuye en un 50 % su concentración y la Vitamina E disminuye significativamente a los 6-8 días de la lesión. Por otra parte, las formulaciones para nutrición enteral no satisfacen las necesidades y, probablemente, la absorción no es óptima durante la fase inmediata al trauma.^{78,79}

Las dosis para la suplementación de vitaminas y minerales en el paciente quemado no están definidas, pero conociendo su indispensable presencia para lograr una protección eficiente de la célula contra los efectos de la oxidación y, por otra parte, las funciones específicas en la reparación de tejidos lesionados y la inmunocompetencia, se administran las dosis recomendadas para los pacientes críticos aunque esta no sea suficiente. Los estudios futuros deberán mostrar mayor precisión sobre este aspecto definiendo no solo la cantidad a administrar sino también el momento de la intervención, la vía de administración más indicada y la combinación más óptima para cumplir con los requerimientos de acuerdo a las alteraciones que sobre la fisiología ocurren después del trauma térmico.

CONCLUSIONES

El presente trabajo tiene la intención de colocar en su justa dimensión el cuerpo de conocimientos más actualizado en el campo de la respuesta homeostática del paciente quemado, por demás, un modelo de agresión, con un conjunto de respuestas que reflejan un entorno biológico altamente caotizante, a partir de las interacciones sucesivas y simultáneas de componentes neuroendocrinos, paracrinos, metabólicos y vasculares. En el medio interno e intracelular ocurren profundos cambios a una velocidad cambiante de forma constante y las reacciones de oxidación-reducción juegan un rol importante integradas a la respuesta inflamatoria, catabólica, de la microcirculación e inmune. En el trabajo queda claro que muchos componentes que actúan en este modelo complejo de respuestas son de origen nutricional, incluida una molécula que hasta hace poco tiempo no se consideraba como un nutriente esencial no energético: el oxígeno. De esta forma, los trastornos que producen la generación de moléculas de oxígeno reactivas y la producción de trastornos disergóticos concomitantes deben formar parte del conocimiento de los equipos de trabajo, especialmente aquellos que atienden pacientes críticamente enfermos.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. American Burn Association. Burn incidence and treatment in the United States: 2014 fact sheet. National Burn Repository. Chicago. [Internet] 2014. [Cited 2014 July 3]. Available from: http://www.ameriburn.org/resources_factsheet.php
2. Gerschman R. Oxygen poisoning and X-irradiation. A mechanism in common. Science. 1954;119:623
3. Rodríguez Y, Beato Canfux A, García Sánchez M. Vínculo entre estrés oxidativo y enfermedad por quemaduras. Rev. Cubana Med Mil. 2012;41:105-115.
4. Cuthbertson DP, Fell GS, Smith CM, Tilstone WJ. Metabolism after injury: effects of severity, nutrition, and environmental temperature on protein potassium, zinc and creatine. Br J Surg. 1972;59:925-31.
5. Sahib AS, Al-Jawad FH, Al-Kaisy A. Burns, endothelial dysfunction, and oxidative stress: the role of antioxidants. Ann Burns Fire Disasters. 2009; 22:6-11.
6. Kanner J, German JB, Kinsella JE. Initiation of lipid peroxidation in biological systems. Crit Rev Food Sci Nutr. 2007;25:317-64.
7. Halliwell B, Gutteridge JM. The antioxidants of human extracellular fluids. Arch Biochem Biophys. 1990; 280:1-8.
8. Sahib AS, Al-Jawad FH, Alkaisy AA. Effect of antioxidants on the incidence of wound infection in burn patients. Ann Burns Fire Disasters. 2010;23:199-205.
9. Nogueira CR, Ramalho A, Lameu E, Franca C, David C, Accioly E. Serum concentrations of vitamin A and oxidative stress in critically ill patients with sepsis. Nutr Hosp. 2009 May-Jun;24(3):312-7.

10. Nogueira CR, Borges F, Ramalho A. Micronutrientes com ação antioxidante em neonatos. Rev. Paul Pediatr 2010 28:381-6.
11. Muñoz García M, Pérez Menéndez-Conde C, Bermejo Vicedo T. Avances en el conocimiento del uso de micronutrientes en nutrición artificial. Nutr Hosp.2011; 26:37-47.
12. Miquet Romero L, Rodríguez Garcell R. Uso de antimicrobianos en el control de la sepsis del paciente quemado. Acta Méd 2011;13:89-100.
13. Alonso de Vega J, Diaz J, Serrano E. Oxidative stress in critically ill patients with systemic inflammatory response syndrome. Crit Care Med. 2010; 30:1782-6.
14. Ritter C, Andrades M, Guerreiro M. Plasma oxidative parameters and mortality in patients with severe burn injury. Intensive Care Med. 2003; 29:1380-3.
15. Sanchez R, Llopiz N, Leyva L. Caracterización de indicadores bioquímicos de estrés oxidativo en pacientes quemados muy graves. Rev Cubana Invest Biomed. 2000;19:164-7.
16. Borges MH, García RR. Manual de procedimientos de diagnóstico y tratamiento en Caumatología y cirugía plástica. La Habana: Editorial Pueblo y Educación; 1984.p. 31-3.
17. Lithgow GJ, Kirkwood, TB. Mechanisms and evolution of aging. Scienc. 1996;273:80.
18. Vicario IM. Peroxidación lipídica, antioxidantes de la dieta y enfermedad cardiovascular. Nutr mClin. 1997;16:19-28.
19. Núñez Sellés AJ. Terapia antioxidante, estrés oxidativo y productos antioxidantes: retos y oportunidades. Rev Cubana Salud Pública. 2011;37(Suppl 5): 644-60.
20. Dryden J. Amenaza de la lesión oxidativa. En: Marino PL, director. El libro de la UCI. 2da ed. Barcelona: Masson; 2000. p. 33-51.
21. Nakamura H, Nakamura K, Yodai J. Redox regulation of cellular activation. Ann Rev Immunol. 1997;15:351-69.
22. Hausladen A, Stambler I S. Nitrosative stress. Methods Enzymol. 1999;300:389-95.
23. Quintanar Escarza MA, Calderón Salinas JV. La capacidad antioxidante total. Bases y aplicaciones. REB. 2009 28:89-102.
24. Mayor Oxilia R. Estrés oxidativo y sistema de defensa antioxidante. Rev. Inst Med Trop]. 2010;5:23-9.
25. Stadtman Er, LevineRI. Protein oxidation. Ann NY Acad Sci. 2000;899: 191-208.

26. Dalle-Donne I, Giustarini D, Colombo R, Rossi R, Milzani A. Protein carbonylation in human diseases. *Trends Mol Med*. 2003; 9:169-76.
27. García de Lorenzo MA, Ortiz LC, Sánchez S. Recomendaciones para el soporte nutricional y metabólico especializado del paciente crítico. Actualización. Consenso SEMICYUC-SENPE: paciente quemado crítico. *Med Intensiva*. 2011; 5(Supl 1):63-7.
28. Ize-Lamache L. Respuesta a la lesión. En: *Nutrición enteral y parenteral*. 2da. ed. México DF: McGraw-Hill Interamericana; 2012. p. 8-12.
29. Barreto Penié J. Respuesta al ayuno, inanición y agresión. En: *Nutrición enteral parenteral*. 2da ed. México DF: McGraw-Hill Interamericana; 2012. p. 9-17.
30. Hernekamp JF, Harenberg PS, Lehnhardt M, Germann G, Walther A, Kremer T. Microvascular effects of burn plasma transfer and therapeutic options in a rat model. *Handchir Mikrochir Plast Chir*. 2012;44:209-19.
31. Reiss E, Pearson E, Artz CP. The metabolic response to burns. *J Clin Invest*. 1956; 5:62-77.
32. Moore FD. Endocrine-metabolic response to surgery and injury: summary remarks. *J Parenter Enteral Nutr*. 1980;4:173-4.
33. Cuthbertson D. The physiology of convalescence after injury. *Br Med Bull*. 1945; 3:96-102.
34. Rodríguez NA, Jescheke MG, Williams FN, Kamols LP, Rendón DN. Nutrition in burns: Galveston contributions. *J Parenter Enteral Nutr*. 2011; 35:704-14.
35. Carlson DE, Ciofi Jr WG, Mason Jr AD, McManus WF, Pruitt Jr BA. Resting energy expenditure in patients with thermal injuries. *Surg Gynecol Obstet*. 1992; 174:270-6.
36. Ipaktchi K, Arbabi S. Advances in burn critical care. *Crit Care Med*. 2006; 34(Suppl 9):S239-44.
37. Williams FN, Herndon DN, Jeschke MG. The hypermetabolic response to burn injury and interventions to modify this response. *Clin Plast Surg*. 2009;36:583-96.
38. Miquet Romero LM, Vázquez Mendoza CL, Rodríguez Garcell R, Tamargo Barbeito TO. Comportamiento del peso corporal durante la atención del paciente en una unidad de quemados. *Rev. Cubana Aliment Nutr*. 2013;23:82-96.
39. Sinwar PD. Nutrition in burn patient. *J Mahatma Gandhi Inst Med Sci* 2016;21:8-11.
40. Sies H. Strategies of antioxidant defense. *Eur J Biochem*. 2003;215:213-9.
41. Romero Elías MJ, Figueroa Marin H, Morales Segura MÁ, Rojas Rubio A. El estrés oxidativo en la pared vascular y su potencialidad de manipulación terapéutica. *Rev Cubana Invest Bioméd*. 2009; 28(3):112-29.

42. Crosswhite P, Sun Z. Nitric oxide, oxidative stress and in-flammation in pulmonary arterial hypertension. *J Hypertens*. 2010;28:201-12.
43. Luigi Gabrielli P, Castro M, Chiong HA, Verdejo H, Navarro M, Greig D, et al. Niveles aumentados de estrés oxidativo se asocian a disfunción endotelial periférica y respuesta vascular pulmonar disminuida frente a vasodilatadores en pacientes con hipertensión pulmonar. *Rev. Chil Cardiol*. 2010;29:291-8.
44. Kristaq M, Ylber E, Petro G. Comparison of hypertonic vs isotonic fluids during resuscitation of severely burned patients. *Am J. Emerg Med*. 2009; 27:1091-6.
45. Greenhalgh D. Burn resuscitation: the results of the ISBI/ABA. *Surv Burns*. 2010;36:176-82.
46. Vázquez TJ, Zarate VO. Manejo de líquidos en el paciente quemado. *Rev. Mex Anest*. 2011;34:146-51.
47. Serracino-Inglott F, Habib NA, Mathie RT. Hepatic ischemia-reperfusion injury. *Am J Surg*. 2000;18:1160-6.
48. Banda MA, Granger ND. Mechanisms and protection from ischemic intestinal injury. *Transplant Proc*. 1996;28:2595-7.
49. Clos D. Isquemia-reperfusión: aspectos nutricionales. *Rev Doyma*. 2002;5(2):67-71.
50. Korthuis RJ, Smith JK, Carden DL. Hypoxic reperfusion attenuate spost ischemic microvascular injury. *Am J Physiol*. 1989; 256:H315-19.
51. Ildefonso JA, Arias-Díaz J. Fisiopatología de la lesión hepática por isquemia-reperfusión. *Rev. Cir Esp*. 2010;87:202-9.
52. Usatyuk PV, Vepa S, Watkins T, He D, Parinandi NL, Natarajan V. Redox regulation of reactive oxygen species-induced p38 MAP kinase activation and barrier dysfunction in lung microvascular endothelial cells. *Antioxid Redox Signal*. 2003;5:723-30.
53. Palma-Salgado LE, Macías-Abraham C, O del Valle-Pérez L, Marsán-Suárez V, Ponce-Sandoval M, Lam-Díaz RM. Comparación de dos métodos de cuantificación de la capacidad oxidativa de los neutrófilos. *Rev Cubana Hematol Inmunol Hemoter*. 2013; 29(2):207-12.
54. Becker S, Soukup J, Gilmour M, Devlin R. Stimulation of human and rat alveolar macrophages by urban air particulates: effects on oxidant radicals generation and cytokine production. *Toxicol Appl Pharmacol*. 1996;141:637-48.
55. Duarte Mote J, Espinosa López RF, Sánchez Rojas G, Santiago Leños J de, Díaz Meza S, Lee Eng Castro.VE. Síndrome de respuesta inflamatoria sistémica. Aspectos fisiopatológicos. *Rev Asoc Mex Med Crit Ter Int*. 2009;23:225-33.
56. Biesalski HK. Antioxidant therapy in critical care. Is the microcirculation the primary target? *Crit Care Med*. 2007;35 (Suppl):S577-83.

57. Pei-Ra L. Acute effects of hyperglycemia and hyperinsulinemia on hepatic oxidative stress and the systemic inflammatory response in rats. *Crit Care Med* 2007; 35:555-60.
58. Ruggieri AJ, Levy RJ, Deuschman CS. Mitochondrial dysfunction and resuscitation in sepsis. *Crit Car eClin*. 2010;26:567-75.
59. Navarrete LM, Cerdeño CM, Serra CM, Conejero R. Síndrome de distrés mitocondrial y de la microcirculación en el paciente crítico. Implicaciones terapéuticas. *Med Intensiva*. 2013;37:476-84.
60. Harrois A, Huet O, Duranteau J. Alterations of mitochondrial function in sepsis and critical illness. *Curr Opin Anaesthesiol*. 2009;22: 143-9.
61. Regueira T, Andresen M, Djafarzadeh S. Disfunción mitocondrial en sepsis, impacto y posible papel regulador del factor inducible por hipoxia (HIF-1 α). *Med Intensiva*. 2009; 33:385-92.
62. Wilson JX. Mechanism of action of vitamin C in sepsis: ascorbate modulates redox signaling in endothelium. *Biofactors*. 2009;35:5-13.
63. Gómez H, Ince C, Backer D de, Pickkers P, Payen D, Hotchkiss J, et al. A unified theory of sepsis-induced acute kidney injury: inflammation, microcirculatory dysfunction, bioenergetics, and the tubular cell adaptation to injury. *Shock*. 2014; 41:3-11.
64. Andresen M, Regueira T, Leighton F. Estrés oxidativo en el paciente crítico. *Rev. Méd Chile*. 2006;134:649-56.
65. Mahanna E, Crimi E, White P, Mann DS, Fahy BG. Nutrition and metabolic support for critically ill patients. *Curr Opin Anaesthesiol*. 2015;28(2): 131-8.
66. Berger MM, Eggimann P, Heyland DK, Chioléro RL, Revely JP, Day A, et al. Reduction of nosocomial pneumonia after major burns by trace element supplementation: aggregation of two randomised trials. *Crit Care*. 2006;10:R153.
67. Eaton E. The biochemical basis of antioxidant therapy in critical illness. *ProcNutr Soc*. 2006;65:242-9.
68. Horton JW. Free radicals and lipid peroxidation mediated injury in burn trauma: the role of antioxidant therapy. *Toxicology*. 2003;189: 75-88.
69. Daneshvar B, Frandsen H, Dragsted LO, Knudsen LE, Autrup P. Analysis of native human plasma proteins and hemoglobin for the presence of bityrosine by high performance liquid chromatography. *Pharmacol Toxicol*. 2007;81:205-8.
70. Harrison FE, May MJ. Vitamin C function in the brain: vital role of the ascorbate transporter SVCT2. *Free RadicBiol Med*. 2009;46: 719-30.
71. Sahib AS, Al-Jawad HF, Alkaisy AA. Effect of Antioxidants on the Incidence of wound infection in burn patients. *Ann Burn Fire Disasters* 2010;23: 199-205.

72. Min Han M, Pendem S, Teh SL, Sukumaran DK, Wu F, Wilson JX. Ascorbate protects endothelial barrier function during septic insult: Role of protein phosphatase type 2A. *Free Radic Biol Med*. 2010 Jan 1;48(1):128.
73. Fisher BJ, Kraskauskas D, Martin EJ, Farkas D, Puri P, Massey HD, et al. Attenuation of sepsis-induced organ injury in mice by vitamin C. *J Parenter Enteral Nutr*. 2013;10:1-15
74. Nogueira CR, Borges F, Lameu E, Franca C, Ramalho A. Effects of supplementation of antioxidant vitamins and lipid peroxidation in critically ill patients. *Nutr Hosp*. 2013;28:1666-72.
75. Bertin-Maghi M, Goudable J, Dalmas E, Steghens JP, Bouchard C, Gueugniaud PY, et al. Time course of oxidative stress after major burns. *Intensive Care Med*. 2000;26:800-3.
76. Latenser BA. Critical care of the burn patient: the first 48 hours. *Crit Care Med*. 2009;37:2819-26.
77. Traber GM, Stevens FJ. Vitamins C and E: Beneficial effects from a mechanistic perspective. *Free Radic Biol Med*. 2011;51:1000-13.
78. Berger MM, Eggimann P, Revelly JP, Trace element supplements are associated with fewer nosocomial pneumonia after major burns. *Intensive Care Med*. 2005;31(suppl 1):S77.
79. McClave SA, Heyland DK. The physiologic response and associated clinical benefits from provision of early enteral nutrition. *Nutr Clin Pract*. 2009;24:305-15.

Recibido: 10 de octubre de 2016.

Aprobado: 09 de noviembre de 2016.

Luz Marina Miquet Romero. Hospital Clinico Quirúrgico "Hermanos Ameijeiras". San Lázaro No. 701 e/ Belascoaín y Marqués González. Centro Habana, CP 10400. La Habana, Cuba. Correo electrónico: lmiquet@infomed.sld.cu