

CIRUGIA PLASTICA

Volumen
Volume **15**

Número
Number **3**

Septiembre-Diciembre
September-December **2005**

Artículo:

Hipocolesterolemia y evolución clínica en pacientes quemados graves

Derechos reservados, Copyright © 2005:
Asociación Mexicana de Cirugía Plástica, Estética y Reconstructiva, AC

Otras secciones de este sitio:

- ☞ Índice de este número
- ☞ Más revistas
- ☞ Búsqueda

Others sections in this web site:

- ☞ *Contents of this number*
- ☞ *More journals*
- ☞ *Search*



medigraphic.com

Hipocolesterolemia y evolución clínica en pacientes quemados graves

Dr. Ary Ángel Papadópolos Canales,* Dr. Eduardo Gutiérrez Salgado,** Dra. Blanca Eugenia Duffy Verdura,* Dr. Gerardo Fernández Sobrino,* Dra. Cynthia Portal Celhay,*** Dr. Francisco Pérez Penilla*

RESUMEN

La hipolipidemia tiene implicaciones clínicas que se han estudiado. Las concentraciones bajas de lípidos y lipoproteínas se han asociado con un mal pronóstico en una variedad de enfermedades críticas. El objetivo del presente trabajo fue determinar la relación entre hipolipidemia y la evolución clínica del paciente quemado grave. Se incluyeron 24 pacientes con quemaduras graves de más del 30% de la superficie corporal total, con compromiso de las vías aéreas que requirieron ventilación mecánica asistida, admitidos en el Hospital Central Sur de Petróleos Mexicanos (PEMEX) en el periodo comprendido entre marzo de 2003 y diciembre de 2004, de quienes se obtuvieron muestras de lípidos en sangre 24 horas después de la lesión. Se evaluaron los siguientes criterios: muerte, infección subsiguiente, días de estancia en la unidad de cuidados intensivos y la magnitud de disfunción orgánica. El promedio de porcentaje de superficie corporal quemada de los 24 pacientes fue de 53.6 ± 21.5 y el APACHE II de 28.8 ± 6 . La concentración sérica de lípidos fue baja, con un intervalo de $91.6 \text{ mg/dL} \pm 41.19$. Doce pacientes (50%) fallecieron y el valor promedio de colesterol total de este grupo fue de $73.7 \text{ mg/dL} \pm 34.7$. Los sobrevivientes en comparación, presentaron un colesterol total promedio de $109.6 \text{ mg/dL} \pm 40.6$, siendo significativamente mayor que el del grupo de los fallecidos ($p = 0.03$). El valor promedio de los triglicéridos fue de 124.7 ± 67 en el grupo de los que murieron y de 195.2 ± 77 en el de los sobrevivientes, alcanzando nuevamente una diferencia estadísticamente significativa ($p = 0.02$). La superficie

SUMMARY

The clinical implications of hypolipidemia were studied. Low blood concentration of lipids and lipoproteins has been related to a poor prognosis in a variety of critical illnesses. The purpose of this study was to determine the relationship between hypolipidemia and the clinical outcome in severely burned patients. Twenty four patients with second and third degree burns involving more than 30% of total body surface (TBS) and airway involvement that required mechanical assisted ventilation admitted between March 2003 and December 2004 were included. Serum lipids (cholesterol and triglycerides) were determined 24 hours after the time of injury. The following criteria were evaluated: death, subsequent infection, length of stay, and magnitude of organ dysfunction (APACHE II score). Mean total body surface involvement (TBS) was 53.6 ± 21.5 , and mean APACHE II score was 28.8 ± 6.0 . Cholesterol serum concentration was low: $91.6 \pm 41.19 \text{ mg/dL}$. Mortality was 50% (twelve patients) and the mean cholesterol serum concentration in this group was $73.7 \pm 34.7 \text{ mg/dL}$. Patients who survived had a mean cholesterol serum concentration significantly higher, $p = 0.003$ ($109.6 \pm 40.5 \text{ mg/dL}$), than those who died. In the case of triglycerides concentrations: $124.7 \pm 67 \text{ mg/dL}$ in the group of patients who died and 195.2 ± 77 in the group of patients who survived, reaching a statistically significant difference of $p = 0.02$. Mean values of TBS and APACHE II were significantly higher in the group of patients who died, $p = 0.03$ and $p = 0.001$ respectively. We concluded that severely burned patients have lipid alterations. Hypolipidemia

* Residente de Cirugía Plástica y Reconstructiva. Hospital Central Sur, PEMEX.

** Profesor de Cirugía Plástica. División de Posgrado UNAM. Hospital Central Sur PEMEX.

*** Doctora en Ciencias Médicas. Universidad de Nueva York (NYU).

INTRODUCCIÓN

Los primeros reportes de determinaciones bajas de colesterol durante una enfermedad surgieron en 1926,¹ poco tiempo después de la introducción de una prueba confiable para determinarlo. Se sabe que las concentraciones de lípidos y lipoproteínas disminuyen

corporal quemada y APACHE II fueron significativamente mayores en el grupo de los fallecidos ($p = 0.03$ y 0.001 respectivamente). En conclusión, el paciente quemado grave presenta alteraciones en los lípidos. La hipolipidemia se correlaciona con un mayor riesgo de mortalidad.

Palabras clave: Colesterol, triglicéridos, infección, quemaduras, estancia hospitalaria.

por lo menos 30% en pacientes con distintos estados inflamatorios,^{2,3} incluyendo el periodo posoperatorio,⁴ sepsis, etc. Las lipoproteínas séricas se consideran como un reactante de fase aguda negativo, teniendo las citocinas como el vínculo entre hipolipidemia e inflamación. En múltiples estudios,^{5,6} se ha demostrado el papel de las citocinas que median la respuesta inflamatoria sistémica, como potentes reguladores negativos del metabolismo de lipoproteínas *in vitro* y *in vivo* en humanos.^{7,8}

Se ha estudiado las consecuencias clínicas de la hipolipidemia; las concentraciones bajas de lípidos y lipoproteínas se han asociado con un mal pronóstico en individuos ancianos en diversos estudios,⁹⁻¹¹ y se han correlacionado con el desarrollo de infecciones en un estudio permanente durante un periodo de 15 años con 15 mil pacientes hombres y mujeres sanos.¹² Se ha encontrado evidencia de un efecto *in vivo* de la interacción entre lipopolisacáridos y lipoproteínas. Los ratones transgénicos con concentraciones elevadas de HDL o LDL son resistentes a la infusión de endotoxinas. La infusión de una preparación de HDL en conejos, bloquea la producción de citocinas inducida por lipopolisacáridos y protege a los ratones de las consecuencias letales de su administración. En humanos voluntarios la infusión de HDL también bloquea los efectos fisiológicos producidos por la administración de lipopolisacáridos.^{13,14}

De acuerdo con diversos trabajos, un posible mecanismo mediante el cual la hipolipidemia impacta negativamente la evolución clínica, es la habilidad de los lípidos y lipoproteínas para unirse y neutralizar endotoxinas bacterianas.¹⁴ Los lipopolisacáridos y sus proteínas fijadoras pueden activar al receptor celular de superficie CD14 en sangre para liberar citocinas, incluyendo FNT- e IL-6.^{1,15} Se ha demostrado que el grado de inflamación, medido con niveles de IL-6, IL-10 e IL-2 soluble, se correlaciona con el grado de hipolipidemia. Por otro lado, la disminución en la concentración del colesterol HDL, puede estar relacionada a los niveles altos de la fosfolipasa A2, o a la regulación negativa del flujo de conversión de fosfolípidos y colesterol en HDL durante la inflamación, mediado por el transportador 1 de unión al ATP.

in critically burned patients correlates with a higher mortality risk.

Key words: Cholesterol, triglycerides, infection, burns, length of stay.

La edad avanzada, la extensión de la quemadura y el daño por inhalación son factores conocidos asociados a una mayor mortalidad en el paciente quemado.^{16,17} Existen reportes que involucran tanto la elevación de citocinas como las concentraciones séricas de colesterol bajas como factores de mal pronóstico en los pacientes quemados.¹⁸

MATERIAL Y MÉTODO

Se realizó un estudio prospectivo de una serie de casos, desarrollado en el escenario de una Unidad de atención a pacientes quemados del Hospital Central Sur de Alta Especialidad de Petróleos Mexicanos, que incluyó a veinticuatro pacientes con quemaduras de 2º y 3er grado de profundidad en más del 30% de la superficie corporal, con apoyo mecánico ventilatorio por quemadura de vía aérea, ingresados al hospital en las primeras 24 horas de ocurrido el accidente, en el periodo comprendido de marzo de 2003 a diciembre de 2004. Se obtuvieron muestras de lípidos en sangre para su determinación de forma única y se evaluó de manera prospectiva la evolución clínica con criterios predeterminados de muerte, infección subsiguiente y días de estancia en la unidad de cuidados intensivos.

Se analizaron los resultados de laboratorio y datos clínicos de todos los pacientes. Las muestras se obtuvieron en las primeras 24 horas consecutivas al ingreso. Se determinó la superficie corporal quemada y se obtuvo la puntuación de la escala de valoración del paciente en estado crítico (APACHE II) en todos los pacientes en las primeras 24 horas de ingreso a la Unidad de Cuidados Intensivos, ya que en diversos estudios ha demostrado su valor pronóstico al correlacionar la repercusión clínica con el estado inflamatorio.¹⁹⁻²³

El nivel sérico de colesterol total y los triglicéridos se determinaron mediante métodos enzimáticos con analizador Abbott Spectrum, Epx, Ccx. Los valores de referencia para esta técnica fueron 125 a 250 mg/dL para colesterol, y 40 a 150 mg/dL para triglicéridos.

El análisis estadístico incluyó la correlación entre hipolipidemia y evolución clínica, utilizando prueba t pareada y análisis de regresión lineal multivariado logístico (SPSS 10.0).

RESULTADOS

Se incluyeron en el estudio 21 hombres y 3 mujeres, con edades de 18 a 62 años (media de 48.5 ± 11.66), todos con quemaduras por fuego directo. El número de pacientes con quemadura de la vía aérea fue de 15 (62.5%). El tiempo transcurrido desde el accidente hasta la toma de la muestra fue de 24 ± 2 h. El puntaje promedio de APACHE II fue de 28.8 ± 6 (intervalo 14-40). 18 pacientes (75%) desarrollaron infección subsiguiente entre el día 5º y 8º de estancia, que incluyó infecciones por Gram negativos (7 casos), por Gram positivos (4 casos), fúngicas (1 caso), y mixtas (6 casos) (*Cuadro I*). De las 12 defunciones, seis (50%) tuvieron sepsis como causa de muerte, y seis más (50%) como consecuencia de complicaciones pulmonares (SIRA).

La concentración de colesterol a las 24 horas del accidente fue baja, de 31 a 195 mg/dL (media de 91.6 ± 41.19 mg/dL). La concentración de triglicéridos fue de 40 a 351 mg/dL (media 159.95 ± 79 mg/dL).

Se contaba con determinaciones de lípidos previas al accidente por medio del control anual del servicio de medicina familiar de todos los derechohabientes de Petróleos Mexicanos, con una concentración promedio de 192 ± 64 mg/dL y sólo dos estaban bajo tratamiento para dislipidemias. Asimismo, se comparó la reducción del hematocrito en el reporte inicial en urgencias de primer contacto, con la cifra reportada junto con la determinación de colesterol utilizada para el estudio. El hematocrito se redujo en promedio de 45 a 40% (reducción del 11%), descartando que la reducción en los lípidos fuera producto de la hemodilución del paciente como efecto secundario de la reanimación.

El porcentaje de superficie corporal quemada promedio de los 24 pacientes fue de 53.6 ± 21.5 , y el APACHE II de 28.8 ± 6 . Doce pacientes (50%) fallecieron con un valor promedio de colesterol total de $73.7 \text{ mg/dL} \pm 34.7$. El grupo de sobrevivientes en comparación, tuvo un colesterol total promedio de $109.6 \text{ mg/dL} \pm 40.6$, significativamente mayor que el

Cuadro I. Microorganismos causales de infección.

Microorganismo	Casos
Gram negativos	7
Gram positivos	4
Infecciones fúngicas	1
Infecciones mixtas	6
Total	18

del grupo de los fallecidos ($p = 0.03$). Se registró la misma tendencia en el promedio de los triglicéridos, con valores de 124.7 ± 67 en el grupo de los que murieron y de 195.2 ± 77 en el de los sobrevivientes, alcanzando diferencia estadísticamente significativa ($p = 0.02$) (*Cuadro II*). Los valores promedio de superficie corporal quemada y APACHE II, fueron significativamente mayores en el grupo de los fallecidos que en el grupo de los sobrevivientes ($p = 0.03$ y 0.001 respectivamente). El análisis de regresión lineal mostró las mismas tendencias, aunque sin significancia estadística, por lo que deberá continuar la evaluación aumentando el tamaño de la muestra. La edad no se correlacionó con la infección subsiguiente (*Cuadro III*), mortalidad ni estancia prolongada en el presente estudio. El porcentaje de superficie corporal quemada no se correlacionó con la infección ni con estancia prolongada, sin embargo, el estudio muestra correlación significativa con la mortalidad ($p = 0.03$). Se buscó correlación entre la hipolipidemia y la estancia hospitalaria prolongada, sin embargo no fue significativa (*Cuadro IV*). De igual forma no se encontró correlación significativa entre hipolipidemia e infecciones subsecuentes.

DISCUSIÓN

Las alteraciones en el metabolismo de los lípidos que se presentan en el paciente quemado grave se han estudiado muy poco. En cirugía plástica no hay reportes mexicanos al respecto. En 1975, Birke,²⁴ publicó un estudio donde pacientes con quemaduras graves cursaban con disminución de triglicéridos. En 1980, Coombes,²⁵ describió un patrón de lípidos en sangre caracterizado por hipocolesterolmia, disminución de lipoproteínas e incremento en los triglicéridos, pero no asoció el patrón de lípidos

Cuadro II. Mortalidad.

	No (n = 12)	Mortalidad Sí (n = 12)	p
Colesterol total (mg/dL) (promedio \pm SD)	109.6 ± 40.6	73.7 ± 34.7	0.03
Triglicéridos (mg/dL) (promedio \pm SD)	195.2 ± 77.3	124.7 ± 67.0	0.02
Edad (promedio \pm SD)	40.5 ± 8.5	44.7 ± 14.2	NS
Porcentaje de quemadura (promedio \pm SD)	44.4 ± 15.2	62.7 ± 23.6	0.03
APACHE (promedio \pm SD)	25 ± 5.6	32.6 ± 3.8	0.001

Cuadro III. Desarrollo de infecciones subsecuentes.

	Infecciones subsecuentes		
	No (n = 6)	Sí (n = 18)	p
Colesterol total (mg/dL) (promedio \pm SD)	92.3 \pm 39.5	91.4 \pm 42.8	NS
Triglicéridos (mg/dL) (promedio \pm SD)	164.2 \pm 71.0	158.5 \pm 83.9	NS
Edad (promedio \pm SD)	46.8 \pm 7.6	41.2 \pm 12.6	NS
Porcentaje quemadura (promedio \pm SD)	61.3 \pm 26.8	51.0 \pm 19.7	NS
APACHE (promedio \pm SD)	33.3 \pm 4.5	27.3 \pm 5.9	0.02

Cuadro IV. Estancia intrahospitalaria.

	Estancia hospitalaria		
	Menor 14 días (n = 14)	\geq 15 días (n = 10)	p
Colesterol total (mg/dL) (promedio \pm SD)	95.5 \pm 42.7	86.3 \pm 40.6	NS
Triglicéridos (mg/dL) (promedio \pm SD)	141.8 \pm 79.7	185.3 \pm 75.6	NS
Edad (promedio \pm SD)	45.8 \pm 11.4	38.1 \pm 11.0	NS
Porcentaje quemadura (promedio \pm SD)	54.7 \pm 24.5	52.0 \pm 17.7	NS
APACHE (promedio \pm SD)	27.8 \pm 7.3	30.1 \pm 3.7	NS

con la evolución, el pronóstico y la asociación con infecciones.

En el presente estudio, al igual que en reportes previos,^{18,23,25} se encontraron concentraciones bajas de colesterol y triglicéridos en los pacientes con quemaduras graves. Los pacientes que fallecieron presentaron a su ingreso en promedio niveles más bajos de colesterol, puntuación más elevada de APACHE II y mayor superficie corporal quemada (*Cuadro II*). Los pacientes con puntaje más elevado de APACHE II, presentaron una mayor tendencia a la infección subsecuente. Los pacientes con cifras más bajas de colesterol tendieron a una mortalidad más elevada.

Existe evidencia creciente de que la elevación de citocinas que ocurre durante la respuesta inflamatoria sistémica, es responsable del rápido y notable descenso en la concentración plasmática de colesterol.⁶ Prueba de dicha relación es la disminución de colesterol en humanos tras la infusión de FNT- α o IL-6. Se ha demostrado también una disminución en la producción de lipoproteínas en las células hepáticas expuestas a la citocina ya mencionada.⁵

Una consideración importante, es el hecho de que se ha determinado que la hipolipidemia no sólo refleja

la gravedad de la enfermedad, sino que tiene un valor pronóstico por sí mismo en la evolución clínica de pacientes posquirúrgicos gravemente enfermos.^{1,26} Los mecanismos mediante los cuales los niveles muy bajos de lípidos impactan negativamente la evolución clínica se conocen mejor. Existen diversos estudios que muestran la habilidad de los lípidos y las lipoproteínas para unirse y neutralizar a los lipopolisacáridos bacterianos;^{14,27,28} asimismo, se ha demostrado que la neutralización de los lipopolisacáridos, se correlaciona con la cantidad de fosfolípidos en las moléculas lipídicas o lipoproteicas.²⁹ Por otra parte, se ha sugerido que la correlación terapéutica de los bajos niveles de lípidos en un paciente posquirúrgico grave, representa una opción para prevenir y tratar los síndromes clínicos asociados con endotoxemia. Existen estudios que han demostrado un descenso de por lo menos 40% en la concentración sérica de colesterol y lipoproteínas en pacientes con más del 20% de superficie corporal total quemada y que dicho descenso es inversamente proporcional a la elevación de IL-6. Ambos factores correlacionan con estancia hospitalaria prolongada y un mayor índice de infecciones.¹⁸

CONCLUSIONES

Las quemaduras graves cursan con alteraciones en el metabolismo de los lípidos. Los niveles de triglicéridos pueden sufrir cambios atribuibles a las alteraciones en el metabolismo intermedio, inducidas por citocinas como parte de la respuesta metabólica al trauma. La hipocolesterolmia se asocia a un peor pronóstico y mayor mortalidad.

Para poder confirmar la asociación con un mayor índice de infecciones y mayor estancia hospitalaria, debe continuarse el estudio y aumentar el tamaño de la muestra, determinando el comportamiento de los lípidos como factor pronóstico independiente. Así como evaluar la correlación de los niveles séricos bajos de lípidos como una alternativa en el tratamiento de estos pacientes.

BIBLIOGRAFÍA

1. Gordon BR, Parker TS, Levine DM et al. Relationship of hypolipidemia to cytokine concentrations and outcomes in critical ill surgical patients. *Crit Care Med* 2001; 29: 8.
2. Alvarez C, Ramos A. Lipids, lipoproteins, and apoproteins in serum during infection. *Clin Chem* 1986; 32: 142-145.
3. Budd D, Ginsberg H. Hypocolesterolmia and acute myelogenous leukemia. Association between disease activity and plasma low-density lipoprotein cholesterol concentrations. *Cancer* 1986; 58: 1361-1365.

4. Akgun S, Ertel NH, Mosenthal A et al. Post surgical reduction of serum lipoproteins: Interleukin-6 and the acute-phase response. *J Lab Clin Med* 1998; 131: 103-108.
5. Ettinger WH, Varma VK, Sorci-Thomas M et al. Cytokines decrease apolipoprotein accumulation in medium from HEP g2 cells. *Arterioscler Thromb* 1994; 14: 8-13.
6. Fraunberger P, Pilz G, Cremer P et al. Association of serum tumor necrosis factor levels with decrease of cholesterol during septic shock. *Shock* 1998; 10: 359-363.
7. Spriggs DR, Sherman ML, Michie H. Recombinant human tumor necrosis factor administered as a 24-hour intra venous infusion. A phase I and pharmacologic study. *J Natl Cancer Inst* 1988; 80: 1039-1044.
8. Van Gumeren MM, Willemse PH, Mulder NH et al. Effects of recombinant human interleukin-6 in cancer patients: A phase I-II study. *Blood* 1994; 84: 1434-1441.
9. Verdery RB, Goldberg AP. Hypocholesterolemia as a predictor of death: A prospective study of 224 nursing home residents. *J Gerontology* 1991; 46: M84-M90.
10. Reuben DB, Ix JH, Greendale GA et al. The predictive value of combined hypoalbuminemia and hypocholesterolemia in high functioning community-dwelling older persons: MacArthur Studies of Successful Aging. *J Am Geriatr Soc* 1999; 47: 402-406.
11. Noel MA, Smith TK, Ettinger WH. Characteristics and outcomes of hospitalized older patients who develop hypocholesterolemia. *J Am Geriatr Soc* 1991; 39: 455-461.
12. Iribarren C, Jacobs DR Jr, Sidney S et al. Cohort study of serum total cholesterol and in-hospital incidence of infectious diseases. *Epidemiol Infect* 1998; 121: 335-347.
13. Freudenberg MA, Bog-Hansen TC, Back U et al. Interaction of lipopolysaccharides with plasma high-density lipoprotein in rats. *Infect Immun* 1980; 28: 373-380.
14. Ulevitch RJ, Johnston AR, Weinstein DB. New function for high density lipoproteins. Isolation and characterization of a bacterial lipopolysaccharide-high density lipoprotein complex formed in rabbit plasma. *J Clin Invest* 1981; 67: 827-837.
15. Harris HW, Grunfeld C, Feingold KR et al. Chylomicrons alter the fate of endotoxin, decreasing tumor necrosis factor release and preventing death. *J Clin Invest* 1993; 91: 1028-1034.
16. Ryan CM, Schoenfeld DA, Throp WP et al. Objective estimates of the probability of death from burn injuries. *N Engl J Med* 1998; 338: 362-66.
17. Mueller MJ, Pegg SP, Rule MR. Determinants of death following burn injury. *Br J Surg* 2001; 88: 583-87.
18. Vanni HE, Gordon BR, Levine DM et al. Cholesterol and interleukin-6 concentrations related to outcomes in burn-injured patients. *J Burn Care Rehabil* 2003; 24(3): 133-41.
19. Knaus WA, Wagner DP, Draper EA et al. The APACHE II prognostic system. Risk prediction of hospital mortality for critically ill hospitalized adults. *Chest* 1991; 100: 1619-1636.
20. Marshall JC, Cook DJ, Christou NV et al. Multiple organ dysfunction score: A reliable descriptor of a complex clinical outcome. *Crit Care Med* 1995; 23: 1638-1652.
21. Barie PS, Hydo LJ, Fischer E. A prospective comparison of two different multiple organ failure/dysfunction scoring systems for prediction of mortality in critical surgical illness. *J Trauma* 1994; 37: 660-666.
22. Barie PS, Hydo L, Fischer E. Comparison of APACHE II and III scoring systems for mortality prediction in critical surgical illness. *Arch Surg* 1995; 130: 77-82.
23. Barie PS, Hydo L, Fischer E. Development of multiple organ dysfunction syndrome in critically ill patients with perforated viscous. Predictive value of APACHE severity scoring. *Arch Surg* 1996; 131: 37-43.
24. Birke G, Carlson LA. Lipid metabolism and trauma: Plasma lipids and lipoproteins in burns. *Acta Med Scand* 1965; 168: 337-50.
25. Coombes EJ, Shakespeare PG. Lipoprotein changes after burn injury in man. *J Trauma* 1980; 20: 971-75.
26. Gallay P, Heumann D, Le Roy D et al. Lipopolysaccharide-binding protein as a major plasma protein responsible for endotoxemic shock. *Proc Natl Acad Sci USA* 1993; 90: 9935-9938.
27. Pajkrt D, Lerch PG, Van Del Poll T et al. Differential effects of reconstituted high-density lipoprotein on coagulation, fibrinolysis and platelet activation during human endotoxemia. *Thromb Haemost* 1997; 77: 303-307.
28. Gordon BR, Parker TS, Levine DM et al. Low lipid levels in critical illness: Implications for preventing and treating endotoxemia. *Crit Care Med* 1996; 24: 584-589.
29. Levine D, Parker T, Donnelly T et al. In vivo protection against endotoxin by plasma high density lipoprotein. *Proc Natl Acad Sci USA* 1993; 90: 12040-12044.

Dirección para correspondencia:

Dr. Ary Papadópolos Canales.

Periférico Sur 4091, Tlalpan

14140, México D.F.

Correo electrónico: aryp@prodigy.net.mx