

Guillermo Ramos-Gallardo,
Ana Rosa Ambriz-Plascencia,
Luis González-Reynoso

Esteroides sistémicos en quemaduras de segundo grado. Uso en un modelo animal

Departamento de Cirugía Plástica y Reconstructiva, Hospital Civil
Fray Antonio Alcalde, Guadalajara, Jalisco, México

Comunicación con: Guillermo Ramos-Gallardo
Tel: (33) 3614 5501; (33) 1615 9660
Correo electrónico: guiyermoramos@hotmail.com

Resumen

Introducción: los esteroides son útiles en choque séptico sin respuesta a vasopresores, ayudan a regular la hemodinamia y mejoran el aporte de sangre a la piel. El objetivo fue evaluar su efecto histopatológico en un modelo animal con quemaduras.

Métodos: en dos grupos de ratas se colocó cilindro de metal por 15 segundos a 95 °C para quemar su dorso. Un grupo recibió 5 mg/kg de hidrocortisona y el otro ningún medicamento. Al quinto día la escara fue removida y se cubrió con cultivo de queratinocitos. Las ratas fueron sacrificadas al décimo cuarto día. Se evaluó infección, porcentaje de epitelización, fibrosis, inflamación, fibroblastos y proliferación vascular. Se compararon los grupos con χ^2 .

Resultados: no se encontraron datos de infección en los grupos; la quemadura estaba totalmente epitelizada al término del periodo señalado. Solo hubo diferencia en la proliferación vascular, que apunta a diferencias en el proceso de cicatrización.

Conclusiones: los esteroides pueden tener un efecto negativo en el proceso de cicatrización, si bien ante choque séptico que no responde a vasopresores es más importante mantener la vida. Desconocemos las consecuencias en la formación de sinequias o en la contracción de la herida a largo plazo.

Palabras clave

cicatrización de heridas
quemaduras
esteroides
animales

Summary

Background: the use of steroids is recognized in septic shock. There are reports of their use in burns. It is also known their negative effect in wound healing. Objective: to know the effect of steroids in burn healing.

Methods: two groups of ten rats (wistar) were exposed to metallic cylinder at 95 °C for 15 seconds on the back. At the moment of the burn one group received hydrocortisone dose 5 mg/kg. The other group didn't received medication. The scar was removed at the fifth day and the burn injury was covered with keratinocyte culture. The rats were sacrificed at 14th day. The presence of infection and the percentage of new epithelium, fibrosis, inflammatory process, presence of fibroblast and vascular proliferation were evaluated. We compared both groups using χ^2 test.

Results: there are no difference between groups in fibrosis, inflammatory process, or fibroblast presence. But there is a difference in vascular proliferation against the first group (steroid group) There were no signs of infection and all of them were epithelized at the 14th day.

Conclusions: the use of steroids in burns only showed difference in vascular proliferation.

Key words

wound healing
burns
steroids
animals

Introducción

El uso de esteroides en cuidados intensivos es bien reconocido en choque séptico refractario a vasopresores.¹⁻⁵ Se ha informado su utilidad en pacientes quemados, al parecer por la mejora del aporte sanguíneo a la piel al reducir la dosis de vasopresores.^{6,7} No existen reportes sobre su efecto en la cicatrización en ese tipo de pacientes.

El propósito de este estudio es evaluar el efecto de uso de esteroides a dosis de estrés en un modelo animal de quemadura.

Métodos

Estudio descriptivo comparativo en 20 ratas Wistar machos de 500 g, cautivas en una unidad especializada de acuerdo con las

regulaciones para experimentación en animales.⁸ El anestésico usado fue pentobarbital (40 mg/kg, i. p.). Previo rasurado, en el dorso del animal se colocó un cilindro metálico por 15 segundos (75 g de peso, 2 cm de diámetro, a 95 °C) (figura 1). Se estimó un área de quemadura de 10 % de la superficie corporal del animal. Antes del estudio se identificó el tiempo y la relación con la profundidad de la quemadura: con 15 segundos de exposición se obtuvo una quemadura de segundo grado. Las ratas se dividieron en dos grupos: un grupo fue tratado con 5 mg/kg de hidrocortisona en 200 mL de solución salina como única dosis intravenosa,⁹ el otro grupo no recibió medicamento. Terminada la intervención, todos los animales tuvieron acceso libre a comida y agua. El analgésico usado fue buprenorfina (0.1 mg/kg subcutáneo) durante cinco días. Al quinto día se removió la escara y el tejido se cubrió con cultivo de queratinocitos (figuras 2 y 3).¹⁰ El pentobarbital se usó como se comentó. Todos los animales fueron sacrificados con sobredosis de pentobarbital (45 mg/kg).

La epitelización fue evaluada como de 100, 50 a 100 y menor a 50 %. La presencia de infección se identificó de manera clínica como presente o ausente, con datos como eritema, calor o secreción purulenta. Se envió la piel y el tejido subcutáneo a estudio histopatológico, siendo procesados en bloques de parafina, con tinción de eosina-hematoxilina. En patología se evaluaron los especímenes sin saber cuál estuvo expuesto al esteroide. Se consideró la presencia de infiltrado de mononucleares, linfocitos, fibroblastos y la proliferación endotelial para evaluar subjetivamente fibrosis y fibroblastos; la inflamación se calificó como leve, moderada o severa. Se evaluó la proliferación vascular como presente o ausente. El análisis estadístico se realizó mediante χ^2 con la versión 10 del software SSPS (fue considerada como significativa una $p \leq 0.05$).

Resultados

No se identificaron datos de infección y el sitio de la quemadura se encontró epitelizado en su totalidad al décimo cuarto día (figura 4). Asimismo, no existió diferencia estadísticamente significativa en inflamación ($p = 0.497$), fibrosis ($p = 0.16$) ni presencia de fibroblastos ($p = 0.27$), pero sí en proliferación vascular ($p = 0.05$), con desventaja en el grupo con esteroides (cuadro I). Dos ratas murieron por sobredosis de anestesia.

Discusión

Los esteroides son reconocidos por su efecto antiinflamatorio, además, hemodinámicamente pueden ser útiles para disminuir la dosis de vasopresores en el choque séptico refractario. Existen algunos reportes por parte de Fuchs y colaboradores acerca de su utilidad en pacientes sépticos quemados,⁶ en quienes sería importante conocer las características y la evolución de la piel quemada, si bien en estas circunstancias obviamente es más importante mantener la vida.

Inicialmente pensamos que el efecto del esteroide se vería reducido o no existiría diferencia debido a que se trataba de organismos que nunca habían sido expuestos a este tipo de medicamento y a que solo se administró una dosis. Infortunadamente encontramos una diferencia en la proliferación vascular en las ratas del primer grupo. Es bien conocido el efecto negativo de los esteroides en la cicatrización pues inhiben la respuesta celular y otros procesos como la fagocitosis y el efecto lisosomal.^{11,12} Los esteroides puede ser útiles ante choque séptico que no responde a vasopresores, si bien sería importante considerar los posibles efectos a corto y largo plazo en el proceso de cicatriza-

Figura 1 | El cilindro fue calentado con agua a 95 °C



Figura 2 | Al quinto día la escara estaba bien formada



Figura 3 | Aspecto del dorso del animal posterior a la escarectomía, con la aplicación y fijación del cultivo de queratinocitos



Figura 4 | Al décimo cuarto día, ausencia de infección y presencia de epitelio

ción, ya que con frecuencia pacientes con quemaduras de gran extensión referidos de hospitales de primer o segundo nivel ingresan al tercer nivel de atención en estado de choque ya que no responden a vasopresores.

Es bien sabido que a partir de 20 % de superficie corporal total quemada se desencadena un síndrome de respuesta inflamatoria sistémica con alteraciones en el metabolismo del cortisol y el sistema hipotalámico hipofisiario. Existen algunas investigaciones acerca de la falla de estos sistemas y la relación con mayor mortalidad.¹³ Probablemente el uso de esteroides puede ser útil en estos casos. El comité de bioética de la institución donde se llevó a cabo el estudio no permite experimentar con quemaduras de más de 15 %, por lo que en el modelo animal con el cual se experimentó no fue posible

desencadenar síndrome de respuesta inflamatoria sistémica. No obstante, la información obtenida permitió evaluar el efecto de estos medicamentos en el proceso de cicatrización. Se empleó una dosis única de esteroide y la ruta de administración acorde con los resultados de investigaciones anteriores en ratas.⁹

Basados en estudios previos en cinco ratas identificamos que el quinto día es el mejor momento para remover la escara debido a la mejor definición de ésta y a la profundidad de la quemadura, lo cual permite una mejor visualización al microscopio.

Debemos mencionar que existen efectos adversos en humanos con el empleo de esteroides a dosis de estrés, como sangrado gastroduodenal, infección y debilidad neuromuscular, los cuales no se desencadenaron en nuestro grupo de estudio.¹⁻⁵

Cuadro I | Diferencias entre dos grupos de ratas Wistar con quemaduras de segundo grado

	Inflamación		Fibrosis		Presencia fibroblastos		Proliferación vascular	
		<i>n</i>		<i>n</i>		<i>n</i>		<i>n</i>
Grupo 1 (con esteroide)	Leve	5	Leve	1	Leve	1	Ausente	4
	Moderada	3	Moderada	9	Moderada	9	Presente	6
	Severa	2	Severa	0	Severa	0		
Grupo 2 (sin medicación)	Leve	3	Leve	7	Leve	0	Ausente	6
	Moderada	4	Moderada	1	Moderada	8	Presente	2
	Severa	1	Severa	0	Severa	0		
<i>p</i>	0.497	0.16	0.27	0.05				

Microscópicamente se observó proliferación vascular (p 0.05 con χ^2), en desventaja el grupo al que se administró el esteroide sistémico

Conclusiones

Respecto a las quemaduras de segundo grado de profundidad, en un modelo animal experimental (ratas Wistar) no encontramos diferencias con el empleo de esteroides sistémicos en cuanto a los parámetros infección, porcentaje de epitelización, fibrosis, proceso inflamatorio y cuenta de fibroblastos. La única diferencia fue en proliferación vascular, con desventaja en el grupo al que se administró un esteroide. No estamos seguros del signifi-

cado de este hallazgo en el proceso de cicatrización a largo plazo o si puede predisponer a mayor grado de contracturas primarias o secundarias o a otras alteraciones posteriores.

La utilidad de los esteroides es bien conocida en choque séptico que no responde a vasopresores, ante el cual la prioridad es conservar la vida. En la unidad de cuidados intensivos es importante también tener en cuenta otros efectos adversos en el ser humano, como sangrado del tubo digestivo, predisposición a infecciones y debilidad neuromuscular.

Referencias

1. Surviving Sepsis Campaign International. Guidelines for management of severe sepsis and septic shock. *Crit Care Med* 2008;36(1):296-327.
2. Sligl WI, Milner DA, Sundar S, Mphatswe W, Majumdar SR. Safety and efficacy of corticosteroids for the treatment of septic shock: a systematic review and meta-analysis. *Clin Infect Dis* 2009;49(1):93-101. Disponible en <http://cid.oxfordjournals.org/content/49/1/93.long>
3. Annane D, Bellissant E, Bollaert PE, Briegel J, Confalonieri M, De Gaudio R, et al. Corticosteroids in the treatment of severe sepsis and septic shock in adults: a systematic review. *JAMA* 2009;301(22):2362-2375.
4. Sprung CL, Goodman S, Weiss YG. Steroid therapy of septic shock. *Critical Care Clin* 2009;25(4):825-834.
5. Groeneveld AB, Molenaar N, Beishuizen B. Should we abandon corticosteroids during septic shock? No. *Curr Opin Crit Care* 2008;14(4):384-389.
6. Fuchs PCh, Bozkurt A, Johnen D, Smeets R, Groger A, Pallua N. Beneficial effect of corticosteroids in catecholamine-dependent septic burn patients. *Burns* 2007;33(3):306-311.
7. Winter W, Kamolz L, Donner A, Hoerauf K, Blaicher A, Ansel H. Hydrocortisone improved haemodynamics and fluid requirements in surviving but not non-surviving of severely burned patients. *Burns* 2003;29(7):717-720.
8. Wong J. Laboratory animal care policies and regulations: Canada. *ILAR J* 1995;37(2):57-59.
9. Sun W, Watanabe Y, Toki A, Wang ZQ. Beneficial effects of hydrocortisone in induced acute pancreatitis or rats. *Chin Med J* 2007;120(20):1757-1761.
10. Pham C, Greenwood J, Cleland H, Woodruff P, Madden G. Bioengineered skin substitutes for the management of burns: a systematic review. *Burns* 2007;33(8):946-957.
11. Broughton G 2nd, Janis JE, Attinger CE. Wound healing: an overview. *Plast Reconstr Surg* 2006;117(7 Suppl):1e-S-32e-S.
12. Hunt JL, Purdue GF, Zbar RIS. Burns acute burns, burn surgery and postburn reconstruction. En: *Selected Readings in Plastic Surgery*. Dallas, TX; *Selected Readings in Plastic Surgery*; 2000, volume 9, number 12.
13. Fuchs PCh, Groger A, Bozkurt A, Johnen D, Wolter T, Pallua N. Cortisol in severely burned patients: investigations on disturbance of the hypothalamic-pituitary-adrenal axis. *Shock* 2007;28(6):662-667.