

NOTA CLÍNICA



Gaceta Médica de Bilbao. 2013;110(2):32-35

Efecto de los esteroides sistémicos a dosis de estrés en quemaduras

Guillermo Ramos-Gallardo, Ana Rosa Ambriz-Plascencia, Luis González-Reynoso, Rosalio Rodríguez-Madrigal.

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

Recibido el: 27 de septiembre de 2012; aceptado el 21 de octubre de 2012

PALABRAS CLAVE

Cicatrización;
quemadura;
esteroide;
animal.

Resumen: *Introducción:* El uso de esteroide es reconocido en el manejo crítico, resultando útil en caso de choque séptico que no responde a vasopresores. *Objetivo:* evaluar el efecto histopatológico del empleo de esteroides en quemaduras usando un modelo animal. *Material y métodos:* Usamos dos grupos de ratas (Wistar), colocamos un cilindro de metal por 15 segundos a 95°C quemando el dorso del animal. En ese momento un grupo recibió esteroide a dosis de estrés (hidrocortisona 5 mg/kg), el otro grupo no recibió ningún medicamento. Al quinto día la escara se removió y se cubrió con cultivo de queratinocitos. Las ratas se sacrificaron al 14° día. Evaluamos la presencia de infección, porcentaje de epitelización, fibrosis, inflamación, la presencia de fibroblastos y proliferación vascular. Comparamos ambos grupos usando la prueba de χ^2 (SPSS versión 10). Consideramos como significativa un valor de p igual o menor a .05. *Resultados.* No se encontró presencia de infección. Las heridas se encontraban epitelizadas a los catorce días. Inflamación (p .47), fibrosis (p .11) y presencia de fibroblastos (p .11) no alcanzaron diferencia estadísticamente significativa. En proliferación vascular se encontró una p de .05. *Conclusión:* Encontramos diferencia en la proliferación vascular en contra del grupo de esteroides. No estamos seguros que consecuencia puede tener este hallazgo en la formación de sinequias o en la contracción de la herida a largo plazo.
© 2013 Academia de Ciencias Médicas de Bilbao. Todos los derechos reservados.

KEYWORDS

Healing;
burn;
steroids;
animal.

Systemic steroid effect at stress dose in burn

Abstract: *Background:* The use of steroids is well recognized in critical care especially in septic shock. There are some reports of their utility in severe burns. *Objective.* To know the hystopathologic effect of steroids in burn healing. *Methods:* We used two groups of ten rats (wistar). Both groups in the back were exposed to methalic cylinder at 95 °C for 15 seconds. At the moment of the burn one group was given steroid (hydrocortisone at

stress dose 5 mg/kg). The other group didn't received any medication. The scar was removed at the fifth day and the burn injury was covered it with queratinocyte culture. The rats were sacrificed at 14th day. We evaluated clinical signs of infection, porcentaje of new epihelium, fibrosis, inflammatory process, presence of fibroblast and vascular proliferation. We compared both groups using chi2 test (SPSS program version 10). A p value equal or < .05 was considered as stadistical significant. *Results:* We did not find any stadistical difference in each group, fibrosys (p .47), inflammatory process (p .11), fibroblast presence (p.11) and vascular proliferation (p.058). There were no signs of infection and all of them had epithelization at the 14th day. *Conclusion:* The use of steroids in burns using an animal model could have a final effect in wound healing. We are not sure about the final effect in wound healing in the steoid group as for example wound contracture in long term.

© 2013 Academia de Ciencias Médicas de Bilbao. All rights reserved.

Introducción

El uso de esteroides en cuidados intensivos es bien reconocido en casos de choque séptico refractario a vasopresores (1-5). Existen algunos reportes sobre su utilidad en terapias intensivas que trabajan con pacientes quemados. Parece ser que mejoran el aporte sanguíneo a la piel reduciendo la dosis de vasopresores (6-7). Aunque no existen reportes sobre el efecto que pueden tener en la cicatrización en este tipo de pacientes en el área de quemados.

Objetivo

Evaluar el efecto de los esteroides a dosis de estrés en el proceso de cicatrización usando un modelo animal de quemadura.

Material y método

Se trata de un estudio descriptivo, comparativo en animales, 20 ratas, Wistar, 500 gr, machos, cautivos de acuerdo a la Norma mexicana en una unidad especializada (NOM-062-ZOO-1999).

El experimento fue realizado en el Centro de Investigación Biomédica de Occidente contando con la aprobación del comité de bioética del mismo.

El anestésico usado fue pentobarbital (40 mg/kg, i.p.) previo rasurado del dorso del animal colocamos un cilindro metálico por 15 segundos (75 gr de peso, 2 centímetros de diámetro, a 95°C). Se estimó el área de quemadura de 10% de la superficie corporal del animal. Antes del estudio quemamos de diferentes formas cinco animales para conocer el tiempo y la relación con la profundidad de la quemadura. Encontramos que con 15 segundos de exposición podíamos tener una quemadura de segundo grado. Las ratas se dividieron en dos grupos. Un grupo tratado con hidrocortisona, 5 mg/kg en 200 microlitros 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 removimos la escara y se cubrió con cultivo de queratinocitos (10). El pentobarbital se usó como se comento previamente. Todos los animales se sacrificaron con sobredosis de pentobarbital (45 mg/kg). La presencia de infección y el porcentaje de epitelización se evaluaron

macroscopicamente. El porcentaje de epitelización fue evaluado como 100%, de 50 a 100% y menor a 50%. La presencia de infección se evaluó como presente o ausente, esto de manera clínica con datos de infección como eritema, calor o presencia de secreción purulenta. Se envió la piel y el tejido subcutáneo a su estudio histopatológico, siendo procesados en bloques de parafina, usando tinciones de eosina y hematoxilina. La patóloga evaluó cada uno de los especímenes sin saber cual estuvo expuesto al esteroide. Consideró la presencia de infiltrado de mononucleares, linfocitos, fibroblastos, proliferación endotelial, para evaluar subjetivamente fibrosis, la presencia de fibroblastos y la inflamación como leve, moderada o severa. Evaluó la presencia de proliferación vascular como presente o ausente. El análisis estadístico fue hecho mediante la prueba de chi2, usando la versión 10 del software SSPS (fue considerada como significativa una p igual o menor .05).

Resultados

No encontramos datos de infección y el sitio de la quemadura se encontró epitelizado al 100% al 14.º día. Asimismo no encontramos diferencia en inflamación (p.497), fibrosis (p.16) y presencia de fibroblastos (p.27). Pero sí encontramos diferencia estadísticamente significativa en cuanto a proliferación vascular (p .05) en contra del primer grupo en el cual se emplearon los esteroides. Tabla I. Dos ratas murieron de sobredosis de anestesia.

Discusión

El uso de esteroides es controversial. Son reconocidos por su efecto antiinflamatorio. Tienen efecto hemodinámico que puede ser útil para disminuir la dosis de vasopresores en el choque séptico refractario. Existen algunos reportes por parte de Fuch y sus colaboradores acerca de su utilidad en pacientes sépticos quemados (6). Sería importante conocer en aquellos pacientes que sobrevivieron las características y la evolución de la piel quemada. Obviamente es más importante mantener un paciente en estas circunstancias vivo.

Inicialmente pensamos que el efecto del medicamento se vería reducido o no existiría diferencia debido a que se trataban de organismos nunca habían sido expuestos a este tipo de medicamento y que solo era una dosis. Pero desafortunadamente encontramos una dife-

Tabla I.
Diferencias entre los dos grupos

Grupos	Inflamación	Fibrosis	Presencia de fibroblastos	Proliferación vascular
Grupo 1	Leve 5 Moderada 3 Severa 2	Leve 1 Moderada 9 Severa 0	Leve 1 Moderada 9 Severa 0	Ausente 4 Presente 6
Grupo 2	Leve 3 Moderada 4 Severa 1	Leve 7 Moderada 1 Severa 0	Leve 0 Moderada 8 Severa 0	Ausente 6 Presente 2
	P .497	P.16	P.27	P .05

Encontramos diferencia en el parámetro observado al microscopio de proliferación vascular p.05 (usando χ^2), lo cual puede estar en contra del grupo en el que empleamos esteroides sistémicos.

rencia en la proliferación vascular posiblemente en contra del primer grupo. Es bien conocido el efecto negativo de estos medicamentos en la cicatrización. La respuesta celular se encuentra inhibida así como otros procesos por ejemplo la fagocitosis y el efecto lisosomal (11-12). El uso de esteroides puede ser útil en aquellos casos con claro beneficio (choque séptico que no responde a vasopresores), pero sería importante a futuro en estos pacientes considerar los posibles efectos a corto y largo plazo en el proceso de cicatrización, ya que frecuentemente tenemos ingresos de pacientes con grandes extensiones de quemaduras referidos de hospitales de primer o segundo nivel ya en estado de choque que no responden a vasopresores por lo cual consideramos necesario hacer el siguiente estudio.

Es bien sabido que es necesario tener a partir de 20% de la superficie corporal total para desencadenar un síndrome de respuesta inflamatoria sistémica con alteraciones en el metabolismo del cortisol y el sistema hipotalámico hipofisiario. Existen algunos reportes en la literatura 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 nuestra institución no permite hacer quemaduras de mayor porcentaje. Por lo que con la superficie quemada en este estudio no podemos desencadenar un síndrome de respuesta inflamatoria sistémica. Aunque la información que obtuvimos nos permitió evaluar el efecto de estos medicamentos en el proceso de cicatrización. Usamos una dosis única de esteroide y la ruta de administración acorde con estudios previos hechos en ratas (9).

Basado en estudios previos que hicimos con cinco animales (ratas) encontramos que el quinto día es el mejor tiempo para remover la escara ya que a este tiempo encontramos mejor definición de la escara y profundidad de la quemadura lo cual permitía 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, lo cual no observamos en nuestro grupo de estudio (1-5).

Conclusión

En el caso de quemaduras de segundo grado profundo usando un modelo animal (ratas) comparando el empleo de esteroides sistémicos no encontramos diferencia ni a favor ni en contra en cuanto los siguientes parámetros infección, porcentaje de epitelización, fibrosis, proceso inflamatorio y cuenta de fibroblastos. La única diferencia fue en proliferación vascular en contra del grupo de esteroide. No estamos seguros del significado de este hallazgo en el proceso de cicatrización a largo plazo o si puede predisponer a un grado mayor de contracturas primarias o secundarias o alguna otra alteración posterior en el proceso de cicatrización.

Bibliografía

- 1 Surviving sepsis campaign: international guidelines for management of severe sepsis and septic shock. *Crit Care Med.* 2008 Jan; 36(1): 296-327.
- 2 Sligl W, Milner D, Sugantha S, Mphatswe W, Majundar S. Safety and efficacy of corticosteroids for the treatment of septic shock: A systematic review and meta-analysis. *Clinics Infectious Disease* 2009 49: 93-101.
- 3 Annane D, Bellissant E, Bollaert P, Briegel J, Confalonieri M, De Gaudio R y cols. Corticosteroids in the treatment of severe sepsis and septic shock in adults: a systematic review. *JAMA* 2009 301(22) 2362-2375.
- 4 Sprung C, Goodman S, Weiss Y. Steroid therapy of septic shock. *Critical Care Clin* 2009 25: 825 – 834.
- 5 Aire Bastiaan, Groeneveld J, Molenaar N, Beishuizen

- B. *Current Opinion in Critical Care* 2008; 14:384-389.
- 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 May; 33 (3): 306-11.
 - 7 Winter W, Kamolz L, Donner A, Hoerauf K, Blaicher A, Andel H. Hydrocortisone improved haemodynamics and fluid requirements in surviving but not non-surviving of severely burned patients. *Burns* 2003; 29: 717-720.
 - 8 Wong J. Laboratory Animal Care Policies and Regulations: Canada. *ILAR J.* 1995; 37(2):57-59.
 - 9 Wei S, Yasuhiro W, Akira T y Zhong W. Beneficial effects of hydrocortisone in acute induce pancreatitis. *Chinese Medical Journal* 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: 946-957.
 - 11 Broughton G, Janis JE, Attinger CE. Wound healing: an overview. *Journal Plastic and Reconstructive* 2006 June: 1eS-105eS.
 - 12 Broughton G and Zbar RIS. "Burns and Postburn Reconstruction" in *Selected Readings in Plastic Surgery*, 2005; 10, 1-80.
 - 13 Fuchs P, Groger A, Bozkurt A, Smeets R, Groger A, Pallua N. Cortisol in severely burned patients: investigations on disturbance of the hypothalamic-pituitary-adrenal axis. *Shock* 2007; 28 (6): 662-667.