

¿Existe relación entre la extensión de la quemadura, el polimorfismo genético y la supervivencia en pacientes pediátricos?

*Juan Alviar**
*Jennifer Jaimes***
*Diego Guzman***
*Silvia Soler***
*Otto Bohorquez***
*Sofía Gómez***

RESUMEN

Las quemaduras se han convertido en una creciente causa de morbilidad y mortalidad, reportándose en Latinoamérica un promedio de 1351 casos de lesiones de este tipo al año, requiriendo hospitalización y generando alrededor de 23 muertes anuales. En el caso de Colombia, la población más afectada según reporte de casos, es la infantil entre uno y cuatro años de edad, usualmente generando complicaciones por la gravedad de las lesiones e incluso la muerte. Estudios plantean una relación entre el área de superficie corporal comprometida, su localización, edad del paciente y el riesgo de mortalidad; sin embargo, actualmente se postula la relación directa entre factores de riesgo genéticos tales como el polimorfismo CD14 y el riesgo de mortalidad en los individuos. Se presenta el caso de una niña de dos años de edad, quien consulta al centro asistencial por haber presentado quemadura de gravedad significativa con un 71% de compromiso de área de superficie corporal total, con un alto riesgo de mortalidad y complicaciones, a la que se le proporciona manejo adecuado, obteniendo una evolución satisfactoria. Dicha situación generó la inquietud sobre el factor que influyó este grato desenlace, razón por la cual se realiza esta revisión de la literatura. (MÉD.UIS. 2011;24(1):105-10).

Palabras clave. Quemaduras. Polimorfismo genético. Antígenos CD14. Mortalidad infantil.

SUMMARY

Does it exist any relation between extension of corporal surface burns and percentage of survival and mortality in adult and pediatric patients?

Burns injuries have become an increasing cause of morbidity and mortality, reporting in Latin America an average of 1351 cases of burn injuries each year, requiring hospitalization and causing about 23 deaths per year. In Colombia, the most affected population, according to a report of cases, are children between one and four years old, usually making with following complications due to the seriousness of the injury and even death. Studies suggest a relationship between the body surface involved, localization, age and risk mortality. Currently is suggested the direct relationship between genetic risk factors such as the CD14 polymorphism and risk of mortality in individuals. A case of a two years old girl is presented, who consulted the health center with severe burns with commitment of the 71% of total body surface area, with high risk of mortality and complications. Appropriate management is provided and it is obtained satisfactory outcome. That case concerned about the factors that influenced this happy ending, reason why this literature review was made. (MÉD.UIS. 2011;24(1):105-10).

Keywords. Burns. Genetic polymorphism. Antigens CD14. Child mortality.

* MD Cirujano Plástico. Hospital Universitario de Santander. Bucaramanga. Santander. Colombia.

** Estudiante X nivel. Escuela de Medicina. Universidad Industrial de Santander. Bucaramanga. Santander. Colombia.

Correspondencia: Dra. Jaimes. Carrera 32-31 A18. Edificio Dimmer. Apartamento 204. Barrio la Aurora. Santander. Bucaramanga. Colombia. Teléfono: 3153825991 e-mail: ximena_9_14@hotmail.com

Artículo recibido el 04 de Septiembre de 2010 y aceptado para publicación el 20 de Marzo de 2011.

Introducción

La piel, órgano de gran extensión que interactúa permanentemente con el medio externo ejerciendo funciones de barrera, protección y mantenimiento del equilibrio térmico, balance hidroelectrolítico y homeostático, se encuentra constantemente expuesta a daño en su estructura por diversos agentes nocivos¹. Dentro de las lesiones más frecuentes se encuentran las quemaduras, lesiones traumáticas producidas por acción directa o indirecta de diferentes agentes físicos, térmicos, eléctricos, químicos o radiactivos, que pueden afectar principalmente la piel u otras estructuras tales como tejidos blandos adyacentes cuyo compromiso depende de la profundidad y extensión de la lesión^{1,2}.

En la actualidad, estas lesiones son consideradas causa importante de morbilidad y mortalidad, convirtiéndose en un problema de salud pública³ producto de sus implicaciones físicas, psicológicas y socioeconómicas. Estudios en Latinoamérica reportan 1351 casos de pacientes quemados, generando alrededor de 23 muertes anuales⁴. En Colombia, estudios llevados a cabo en el Hospital Universitario de San Vicente de Paul de Medellín, reflejan en la población infantil entre uno y cuatro años de edad, un predominio de complicaciones por quemadura e incluso muerte, siendo los agentes etiológicos más frecuentes el líquido caliente, fuego y quemaduras eléctricas². Por otra parte, en el Hospital Universitario de Santander (HUS), se presentaron entre enero a mayo de 2010 un total de 104 pacientes quemados, correspondiendo al 24,04% del total de las consultas niños y niñas de entre dos y tres años, y siendo las quemaduras menores del 10% de superficie corporal las de mayor consulta con un 50,96% de prevalencia.

Dentro de los factores predictivos de mortalidad o severidad de la quemadura se encuentran: la edad, considerándose de alto riesgo los extremos de la vida; etiología; área de Superficie Corporal Total (SCT) comprometida; profundidad, de mayor importancia si son grado II y/o III y localización de la lesión, siendo las zonas corporales más importantes las manos, pies, ojos, oídos, cara, genitales y periné⁵. Aún así, conociendo estos factores predictivos de mortalidad y los cuales son reconocidos a nivel mundial, en algunos pacientes, como en el caso presentado, se observa una evolución satisfactoria, postulándose en la actualidad una posible relación entre la susceptibilidad genética y el pronóstico de mortalidad o severidad de una lesión, constituyéndose así en el objetivo de estudios actuales que tienen como fin encontrar una asociación entre el factor genético y las lesiones por quemaduras. Para el abordaje de la temática, se debe tener en cuenta que el interés de los autores es buscar información acerca de la importancia de la susceptibilidad genética y la respuesta al trauma en resultados de mortalidad, a pesar de que se tuvo dificultad para acceder a un laboratorio de genética molecular, no pudiéndose de esta forma corroborar que la supervivencia de la paciente del caso expuesto presentaba influencia genética.

Presentación de caso

Paciente pediátrica femenina de dos años de edad, natural y procedente de Casanare (Colombia), sin antecedentes de importancia, quien es remitida del Hospital de Yopal por quemaduras múltiples con fuego 72 horas antes, tras haberse quedado encerrada en una vivienda en llamas. Tras su admisión, se le realiza curación, inician líquidos y remiten para



Figuras 1 y 2. Se observa extensión y profundidad de quemadura antes de la primera escarectomía en sala de cirugía.

manejo en hospital de mayor complejidad por presentar dificultad respiratoria y shock.

Al ingreso en el HUS, se encuentra paciente en malas condiciones generales, pálida, somnolienta, deshidratada, con signos vitales TA 60/40, FC 148 lat/min, FR 28 resp/min e hipotérmica. Presenta además quemaduras grado II profunda en región de cuello anterior y área submandibular (SCT 1%); grado II profunda y grado III en tórax anterior y posterior cada una (SCT 18% c/u); grado II profunda y grado III en cada una de las extremidades superiores (SCT 7% c/u); grado II profunda y grado III en cada una de las extremidades inferiores (SCT 10% c/u); correspondiendo así a un compromiso del 71% de SCT. Adicionalmente, se encuentran escaras circunferenciales en muñeca con marcado edema en mano y en actitud en garra con perfusión distal disminuida (ver Figuras 1 y 2).

Se procede abordaje médico compatible con shock del gran quemado y posible síndrome compartimental en manos, debido a las grandes quemaduras extensas de gran profundidad y mal diagnóstico vital, funcional y estético. Además, presenta un alto índice de complicaciones respiratorias por sospecha de compromiso de vía aérea e infecciosa por el porcentaje de las quemaduras, se traslada a Unidad de Cuidados Intensivos Pediátricos (UCIP).

Una vez realizado el manejo inicial de la paciente en UCIP, la reanimación, control de la diuresis, manejo del dolor y laboratorios correspondientes, se pasa dentro de las primeras 48 horas a procedimiento quirúrgico tipo escarectomía avulsiva (ver Figura 3y 4), saliendo la paciente en estado crítico de nuevo para UCIP; se le aplica soporte ionotrópico y transfusión de hemoderivados. A las 72 horas, se realiza de nuevo el procedimiento, encontrándose

reepitelización de algunas zonas de la quemadura y profundización de otras, evidenciándose en su gran mayoría quemaduras de III grado.

Después del segundo procedimiento, se continúa manejo en UCIP, donde tras la segunda semana presenta sobreinfección de quemaduras y síndrome febril, por lo que se inician antibióticos de amplio espectro tipo piperazilina-tazobactam de manera empírica. Ante sospecha de sobreinfección por patógenos intrahospitalarios, se hace recubrimiento antibiótico contra *pseudomona ssp*, resolviéndose el cuadro. Se hacen posteriormente curaciones en cama, donde se encuentra paciente con condiciones satisfactorias, sin signos de shock y afebril. Se retira soporte ionotrópico, manteniendo un adecuado estado general y posteriormente se realiza cubrimiento con injertos tomados de los muslos, sin complicaciones, presentando una supervivencia mejor a lo esperado.

Discusión

Las lesiones por quemaduras son muy frecuentes en la actualidad. Pueden ser generadas por diversos medios tales como físicos, térmicos, químicos, eléctricos o radioactivos, cuyos efectos sobre el área de tejido agredido, producen daño multifactorial. Este es acompañado de necrosis de coagulación y muerte celular, producto de la liberación súbita de mediadores vasoactivos, incluyendo prostaglandinas, cininas, catecolaminas y glucocorticoides, generando de esta forma edema, hipoproteinemia y aumento de la presión osmótica en el sitio de la lesión^{3,6}.

La mortalidad de los pacientes con lesiones por quemadura se encuentra relacionada con la



Figura 3 y 4: Se observa evolución postoperatoria de áreas quemadas después de escarectomía.

severidad de la lesión, siendo a su vez influenciada por diversos factores predictivos tales como la edad, SCT comprometida y etiología^{7,8}. La muerte por quemaduras graves se dan principalmente por neumonía (4,6% de todos los casos), sepsis (2,7%), falla pulmonar (2,5%), infección de la lesión (2,2%), síndrome de distrés respiratorio agudo (1,2%) y otros como colecistitis, falla renal aguda y falla orgánica³. La sepsis acompañada del daño orgánico, corresponde a la causa del 30–50% de las muertes⁸. Se han realizado estudios que tratan de explicar la relación entre el porcentaje de SCT comprometida, teniendo en cuenta los factores predictivos y el grado de mortalidad; sin embargo, hay casos como el de la paciente comentada, en donde cumpliendo criterios de máxima gravedad, se genera recuperación satisfactoria. Debido a esto, en la actualidad se plantea la posibilidad de un componente genético que determina la evolución del paciente y el tiempo de recuperación.

La variación genética implicada en la gravedad de la enfermedad, incluyendo la respuesta inmune y el shock séptico es el polimorfismo en un solo nucleótido (SNPs), constituyéndose en el reemplazo de un solo par de bases del ADN genómico para una secuencia alternativa existente en individuos normales o con alguna patología. Los SNPs por sí solos no son causa de enfermedades, sin embargo aumentan el riesgo de complicaciones de las mismas cuando estos se convierten en funcionales, generando cambios en las proteínas o en la estructura del ADN⁹⁻¹¹.

Estos se han hallado en los genes centrales de las endotoxinas de membrana y en la regulación de la producción de citocinas, encontrándose especialmente en el receptor 4 (TLR4) A896G, el cual juega un rol importante en la resistencia bacteriana, sepsis y shock séptico. De igual manera, se han encontrado relación con el factor de necrosis tumoral alfa (TNF- α) G-308A, las interleukinas 6 (IL-6) G-174C y 1B (IL-1_B) T-31C9 y el marcador 14 (CD14) C-159T⁸.

En diversos estudios, tal como el publicado en *Journal of Burn Care & Research* en 2008¹⁴ en donde se toma una muestra de paciente con quemaduras mayor del 15% de SCT entre octubre de 2003 a diciembre de 2005 y se realizan pruebas sanguíneas para determinar el genotipo del ADN, se encontraron que de 69 sujetos con edad media de 38 años y con una media de quemadura del 34% de SCT, siete de los pacientes (10%) que tenían polimorfismo del alelo TNF- α variante G-308, desarrollaron shock séptico,

constituyendo el 17% del total de muerte, mostrando así una asociación entre el polimorfismo del factor de TNF- α G-308A y la mortalidad en pacientes con quemaduras severas⁹. Este se encuentra ubicado en el cromosoma 6, en una región que contiene la secuencia de la proteína activadora 2 del factor transcripcional. Se cree que la influencia de la actividad del TNF- α transcripcional puede modificar la conformación del ADN y alterar la unión de diferentes proteínas nucleares, encontrándose una asociación con mortalidad posterior a quemaduras graves debido a falla orgánica múltiple, causada por la ausencia de una infección no controlada.

Existe evidencia de que la sustitución de una guanina por una adenina (G→A) en el nucleótido -308 en el promotor del TNF- α , afecta la regulación de la transcripción^{8,9}. Llevar este alelo A- en dicha posición, se ha asociado con la alteración de la transcripción y un mayor riesgo para enfermedades infecciosas e inflamatorias en varios entornos clínicos, incluyendo el rechazo agudo del injerto renal tras el trasplante, la sepsis en los pacientes de trauma, paludismo agudo y la muerte por meningococo⁹.

Al estudiar la IL-6, se encuentra que esta se encarga de actividades pro y antiinflamatorias, como la regulación de la activación de células T, la inducción de la producción de anticuerpos, la activación de la coagulación y estimulación de hematopoyesis. Variantes genéticas en la región promotora han demostrado que regulan la producción de IL-6; por lo tanto, pueden influir en la actividad de la IL-6 in vivo. Se ha demostrado que la sustitución de una guanina por citosina (G→C) en el nucleótido -174 de la IL-6 promotora, afecta la transcripción de genes, asociándose así con condiciones inflamatorias⁸.

En cuanto al TLR4, es una proteína transmembrana que inicia la cascada de respuesta inmune responsable de la endotoxina, siendo reportada en varios estudios la relación del gen con el desarrollo de complicaciones por sepsis. Algunos de estos muestran que la mutación que involucra la sustitución de la guanina en el lugar de la adenina (A→G) que ocurre en el nucleótido +896 del TLR4 del mRNA humano, precipita la sustitución de la asparagina con glicina en el aminoácido residual 299 en el dominio extracelular de la proteína, hallándose entonces, que las personas que exhiben el alelo G, reducen la respuesta a Lipopolisacáridos (LPS) incrementando el riesgo de shock séptico y la predisposición a sepsis por Gram negativos. Experimentos han demostrado que el alelo 299

Gly, perturba la señal del TLR4, aumentando la susceptibilidad y complicaciones, observados en varios estadios de enfermedades inflamatorias^{9,12}.

También se ha encontrado una asociación entre el polimorfismo CD14-159 C/T¹³, PAI-1¹⁴, y el alcance que tienen los leucocitos en la expresión del ARNm, la concentración del CD14, al igual que en la modulación de la expresión del TNF- α . El CD14 es un receptor inmune innato, que no solo tiene alta afinidad por los LPS, sino también por los peptidoglicanos y el ácido lipoteicoico. Además, es expresado en los macrófagos, monocitos y en menor medida, sobre los neutrófilos polimorfonucleares. Al ser el CD14 un receptor de LPS, componente esencial y causante de sepsis por bacterias gram negativas, se correlaciona el polimorfismo CD14-159 C/T con procesos fisiopatológicos posteriores a una quemadura, mediante la modulación de la expresión de CD14, relacionando los niveles elevados de CD14 con complicaciones infecciosas en pacientes con trauma, aumentando de esta forma el riesgo de mortalidad por shock séptico¹³⁻¹⁵. Además, de la forma unida a la membrana CD14 (mCD14), se encuentra la CD14 soluble (sCD14), que carece de la glicosil-fosfatidilinositol anclador, y parece que son liberadas por mCD14⁹.

La CD14 reconoce los LPS, aumentando su cantidad por la unión de la proteína LPS. Esto transmite una señal al receptor del complejo 4/MD-2, desencadenando la activación celular del factor de transcripción del factor nuclear-kB, para provocar la producción de citoquinas inflamatorias como TNF- α e IL-6. De acuerdo con la observación de LeVan et al., el polimorfismo CD14-159 C/T, se encuentra cerca del sitio de unión del factor de transcripción nuclear (SP1, SP2 y SP3) de la proteína y pueden afectar a la actividad del promotor del gen CD14⁸.

En ensayos de transfección transitoria, se encontró que el alelo T mejora la actividad transcripcional mediante la reducción de la afinidad de la CD14 en la región reguladora para el SP3, factor que inhibe la actividad de promotores. La asociación entre el polimorfismo CD14-159 C/T del gen CD14 y el producto fue observado también por varios investigadores, encontrándose que los homocigotos TT se relacionaron con un aumento de densidad de CD14 unido a la membrana en monocitos y el aumento de los niveles de CD14 soluble en suero⁹.

Se descubrió adicionalmente en un estudio, que el tratamiento con anti CD14 reduce las citoquinas

inflamatorias como TNF- α e IL-6 en primates, disminuye la duración de la respuesta inflamatoria estimulada por LPS en el tejido cerebral de ratas y protege adicionalmente contra las lesiones de órganos y muerte en modelos de conejos con shock endotóxico, incluso con su administración posterior a cuatro horas con previa exposición a las LPS¹³; esto apoya la teoría de la relación entre CD14 y mortalidad⁹. Sin embargo, existen pocos estudios sobre la influencia genética y el riesgo de mortalidad en pacientes con quemaduras graves con un porcentaje elevado de compromiso corporal, por lo cual basados en esta investigación, se tomo como punto de estudio la mejoría presentada por la paciente mencionada, planteando como hipótesis un posible componente genético; sin embargo, hubiese sido necesario un estudio molecular para corroborarlo, que por falta de respaldo económico no se pudo llevar a cabo, de allí la necesidad de realizar mayor número de investigaciones que soporten estos hallazgos.

Conclusiones

El abordaje integral de un paciente con quemaduras es la pieza fundamental para una evolución satisfactoria, sin embargo en muchas ocasiones pacientes con factores de riesgo de mal pronóstico que presentan contradictoriamente a lo esperado tasas de supervivencia alta, nos indica que existen factores favorables aparte de los ya conocidos que permiten mejores pronósticos, siendo el componente genético pieza clave en diversos estudios realizados hasta el momento que podrían explicar este hecho, pero que al constituirse en nuevo tema de estudio, requiere de mayores investigaciones que respalden esta afirmación.

Somos consientes de carencias en la corroboración clínico genética del caso clínico que presentamos, ya que se requiere mejora de recursos económicos que respalden este tipo de investigaciones, por lo cual queremos plantear la duda a la comunidad científica, para que en el futuro se puedan realizar más estudios clínicos genéticos que permitan identificar los pacientes en riesgo, e investigar alternativas de manejo disminuyendo las cifras de mortalidad.

La identificación de los pacientes en riesgo con el fin de encontrar inquietar a la comunidad médica e investigar sobre alternativas de manejo en estos pacientes disminuyendo así cifras de mortalidad.

Referencias Bibliográficas

1. Ángel R, Concepción A, Peña R, Acosta J, González A. Algunas características de la piel, fotoenvejecimiento y cremas antifotoenvejecimiento. *Rev Cubana Invest Bioméd* 2007;26(2).
2. Hoyos M, Gonzales N, Díaz M, Pardo S, Ospina S. Epidemiological and clinical profile of burn victims, Hospital Universitario San Vicente de Paúl, Medellín, 1994-2004. *Burns* 2006;32:1044-51.
3. Spanholtz T, Panagiotis T, Peymaneh A, Gerald S.. Severe Burn Injuries Acute and Long-Term Treatment. *Deutsches Ärzteblatt Internationa* 2009;106(38):607-13.
4. Cardona F, Echeverri A, Forero J, García A, Gómez C, Mahecha D, et al. Epidemiología del trauma por quemaduras en la población atendida en un Hospital Infantil. Manizales (Colombia). *Rev fac med unal* 2007;55(2).
5. Lessa J, Santos J. Predictive factors of mortality in burn patients. *Rev. Inst. Med. trop. S. Paulo* 2007 49(6):365-70.
6. Ferj D. Quemaduras en edad pediátrica: enfrentamiento inicial. Departamento Cirugía Infantil y Neonatal. Clínica Las Condes. Jefe de la Unidad de Quemados Hospital Luis Calvo Mackenna. *Rev med clin condes* 2009;20(6):849-59.
7. Bracho F. La Respuesta Inmunológica a las Quemaduras. *MEDICRIT* 2005;2(2):17-20.
8. Akita S, Nakagawa H, Tanaka K, Hirano A. Analysis of pediatric burns in Nagasaki University from 1983 to 2002. Division of Plastic and Reconstructive Surgery. Department of Developmental and Reconstructive Medicine. Nagasaki University, Graduate School of Biomedical and Sciences, 1-7-1 Sakamoto, Nagasaki 852, Japan *Burns*, 2005;31:1041-4.
9. Shalhub S, Tam P, Gibran N, Grant E,. Tumor Necrosis Factor Gene Variation and the Risk of Mortality After Burn Injury: A Cohort Study. *Journal of Burn, Care* 2009.
10. Barber R, Aragaki C, Ling-Yu E, Purdue G, Hunt J, Brett A, et al. Cd14-159 c allele is associated with increased risk of mortality after burn injury. *SHOCK* 2007;27(3):232-7.
11. Barber RC, Chang LY, Arnoldo BD, Purdue GF, Hunt JL, Horton JW, et al. Innate Immunity SNPs are Associated with Risk for Severe Sepsis after Burn Injury. University of Texas Southwestern Medical Center, Department of Surgery, Dallas. *Clin Med Res.* 2006;4,(4):250-5.
12. Shalhub S, Junker C, Imahara S, Mindrinos M, Dissanaik S, O'Keefe G. Variation in the TLR4 gene influences the risk of organ failure and shock post-trauma: a cohort study. *J Trauma*, 2009 January;66(1):115-23.
13. Lin J, Yao Y, Huang Z, Yu Y, Zhu J, Chai J, et al. The influence of CD14 genomic polymorphism on CD14 gene expression as well as protein release and its clinical significance in patients with extensive burns. *Zhonghua Wai Ke Za Zhi.* 2006 Jul 1;44(13):907-10.
14. Barber R, Chang LY, Lemaire SM, Burris A, Purdue GF, Hunt JL, et al. Epistatic interactions are critical to gene-association studies: PAI-1 and risk for mortality after burn injury. *J Burn Care Res.* 2008 Jan-Feb;29(1):168-75.
15. Barber R, Ling-Yu E, Arnoldo B, Purdue G, Hunt J, Horton J, et al. Innate Immunity SNPs are Associated with Risk for Severe Sepsis after Burn Injury. *Clinical Medicine & Research* 2006;4(4):250-5.