

Control de daños en el trauma de alta energía

Jorge Arturo Aviña Valencia
Leticia Calzada Prado
Graciela Gallardo García
Víctor Cuacuas Cano



Facultad de Medicina



CONTROL DE DAÑOS EN EL TRAUMA DE ALTA ENERGÍA

Control de daños en el trauma de alta energía

Jorge Arturo Aviña Valencia

Director del Hospital Xoco, Secretaría de Salud del Gobierno del D. F.
Profesor Titular del Curso Universitario de Posgrado en Ortopedia,
Facultad de Medicina, UNAM. Académico Titular,
Academia Mexicana de Cirugía y Academia Nacional de Medicina.

Leticia Calzada Prado

Médico Cirujano, UNAM. Especialidad en Traumatología y Ortopedia,
UNAM–SSDF. Jefe del Servicio de Ortopedia, Hospital General Xoco, SSDF.

Graciela Gallardo García

Egresada del Conjunto Hospitalario “Magdalena de las Salinas”, IMSS.
Subespecialidad en Cirugía de Cadera y Pelvis, Universidad de Birmingham,
Alabama. Adscrita al Servicio de Polifracturados del Hospital de Ortopedia y
Traumatología “Magdalena de las Salinas”, IMSS. Certificada por el Consejo
Mexicano de Ortopedia y Traumatología.

Víctor Cuacuas Cano

Médico Especialista en Urgencias Médico–Quirúrgicas.
Subespecialidad en Medicina de Reanimación.
Adscrito al Servicio de Urgencias del Hospital General Xoco.
Presidente del Consejo Mexicano de Medicina de Urgencias.



**Editorial
Alfil**

Control de daños en el trauma de alta energía

Todos los derechos reservados por:
© 2012 Editorial Alfíl, S. A. de C. V.
Insurgentes Centro 51–A, Col. San Rafael
06470 México, D. F.
Tels. 55 66 96 76 / 57 05 48 45 / 55 46 93 57
e–mail: alfil@editalfil.com
www.editalfil.com

ISBN 978–607–8045–77–8

Dirección editorial:

José Paiz Tejada

Editor:

Dr. Jorge Aldrete Velasco

Revisión editorial:

Berenice Flores, Irene Paiz

Revisión técnica:

Dr. Jorge Aldrete Velasco

Ilustración:

Alejandro Rentería

Diseño de portada:

Arturo Delgado

Impreso por:

Solar, Servicios Editoriales, S. A. de C. V.
Calle 2 No. 21, Col. San Pedro de los Pinos
03800 México, D. F.
Julio de 2012

Esta obra no puede ser reproducida total o parcialmente sin autorización por escrito de los editores.

Los autores, editores y Sanofi han revisado el contenido de este documento utilizando como referencia la información científica disponible al momento de su preparación; sin embargo, el lector puede detectar discrepancias con alguna información publicada en fecha posterior o con la opinión de alguno de los autores. Por esta razón Sanofi recomienda confirmar la información de este documento, especialmente cuando se trate de la administración de algún medicamento, consultando la información para prescribir autorizada en México.

Colaboradores

Mtro. Enrique Arronte Rosales

Capítulos 15, 17

Acad. Dr. Jorge Arturo Aviña Valencia

Capítulos 13, 14, 22, 28

Dra. Miriam Barrales López

Capítulos 1, 4

Dra. Leticia Calzada Prado

Capítulo 7

Dr. Gustavo Carbajal Aguilar

Capítulo 25

Dr. Rubén Carbajal Contreras

Capítulo 7

Acad. Dr. José Antonio Carrasco Rojas

Capítulos 6, 10, 31, 32

Dr. Alejandro Carrasco Ruiz

Capítulos 6, 10, 31, 32

Dr. José R. Colín Fonseca

Capítulos 7, 23

Dr. Hugo Contreras Blancas

Capítulos 12, 13

Dr. Felipe Cruz Vega

Capítulo 26

Dr. Víctor Cuacuas Cano

Capítulos 1, 4

Dr. Nicolás Durán Martínez

Capítulo 16

Dr. Francisco Javier Enríquez Solorio

Capítulo 24

Dra. Iris Esperón Lorenzana

Capítulo 19

Dr. Moisés Franco Valencia

Capítulos 22, 28

Dr. José Alberto Galicia Sánchez

Capítulo 20

Dra. Graciela Gallardo García

Capítulos 8, 30

Dr. Miguel González Thompson

Capítulo 11

Dra. Cecilia Hernández Fernández

Capítulos 31, 32

Dr. Luis Alfonso Hernández Higareda

Capítulos 6, 10

Dra. Guisela Juárez Monrroy

Capítulo 23

Dra. María Elena Launizar García

Capítulo 29

Dr. Javier Santiago López Vieyra

Capítulo 7

Dr. Javier Lozano Pardinas

Capítulo 2

Dr. Pabel Mejía Toiber

Capítulo 11

Dr. Jorge Morales Villanueva

Capítulo 11

Dr. Juan Alberto Morelos Aguilar

Capítulo 7

Dr. Juan Nájera Nevárez

Capítulo 12

Dr. Florentino Olguín Hernández

Capítulo 21

Dr. Rafael Inigo Pavlovich

Capítulo 2

Dr. Julio César Pérez Alavez

Capítulos 12, 14

Dr. Eduardo Pérez Martínez

Capítulo 3

Dr. Alejandro Pérez Pérez

Capítulo 29

Dr. Gilberto Plascencia Montero

Capítulo 19

Dr. Martín Poblano Meléndez

Capítulo 13

Dr. Héctor David Ramírez Castillo

Capítulo 17

Dr. Raúl Ramírez León

Capítulo 9

Dr. Guillermo Redondo Aquino

Capítulos 22, 25

Dr. Rafael Humberto Reyes Bueno

Capítulo 6

Dr. Anselmo Reyes Gallardo

Capítulo 27

Dr. Sergio Reyes Toledo

Capítulos 11, 18

Dr. Heriberto Reyes Verdi

Capítulos 1, 4

Dr. Enrique Robledo Gutiérrez

Capítulos 15, 17

Dr. Jorge Ruiz Lizárraga

Capítulos 31, 32

Dr. Fernando Ruiz Martínez

Capítulo 27

Dra. Edna Sikahall Meneses

Capítulo 5

Dra. Elvira Alejandra Tamez Coyotzin

Capítulo 9

Dr. José Trejo Suárez

Capítulo 19

Contenido

Prólogo	XIII
<i>José Antonio Carrasco Rojas</i>	
1. Epidemiología del paciente politraumatizado en el control de daños	1
<i>Miriam Barrales López, Víctor Cuacuas Cano, Heriberto Reyes Verdi</i>	
2. Bases moleculares del estrés electrofílico y sus implicaciones en la señalización durante la cascada inflamatoria en el trauma	5
<i>Rafael Inigo Pavlovich, Javier Lozano Pardinas</i>	
3. Control de daños en la atención prehospitalaria	15
<i>Eduardo Pérez Martínez</i>	
4. Control de daños y reanimación en la sala de choque	23
<i>Miriam Barrales López, Víctor Cuacuas Cano, Heriberto Reyes Verdi</i>	
5. Cirugía abreviada en neurocirugía	29
<i>Edna Sikahall Meneses</i>	
6. Trauma penetrante de tórax	49
<i>Luis Alfonso Hernández Higareda, José Antonio Carrasco Rojas, Rafael Humberto Reyes Bueno, Alejandro Carrasco Ruiz</i>	

7. Control de daños de huesos largos	69
<i>Leticia Calzada Prado, José R. Colín Fonseca, Rubén Carbajal Contreras, Javier Santiago López Vieyra, Juan Alberto Morelos Aguilar</i>	
8. Control del daño en las fracturas inestables de la pelvis	79
<i>Graciela Gallardo García</i>	
9. Manejo en la unidad de cuidados intensivos	91
<i>Raúl Ramírez León, Elvira Alejandra Tamez Coyotzin</i>	
10. Reintervención con reparación de todas las lesiones	105
<i>Luis Alfonso Hernández Higareda, José Antonio Carrasco Rojas, Alejandro Carrasco Ruiz</i>	
11. Hombro flotante	125
<i>Jorge Morales Villanueva, Sergio Reyes Toledo, Pabel Mejía Toiber, Miguel González Thompson</i>	
12. Tratamiento de las fracturas de pelvis	131
<i>Hugo Contreras Blancas, Julio César Pérez Alavez, Juan Nájera Nevárez</i>	
13. Tratamiento definitivo de las fracturas de cadera	141
<i>Jorge Arturo Aviña Valencia, Hugo Contreras Blancas, Martín Poblano Meléndez</i>	
14. Cadera flotante	155
<i>Jorge Arturo Aviña Valencia, Julio César Pérez Alavez</i>	
15. Fracturas ipsilaterales de fémur y tibia. Rodilla flotante ...	169
<i>Enrique Robledo Gutiérrez, Enrique Arronte Rosales</i>	
16. Cirugía de reparación de las fracturas del fémur	179
<i>Nicolás Durán Martínez</i>	
17. Tratamiento de las fracturas de meseta tibial de alta energía	187
<i>Enrique Robledo Gutiérrez, Héctor David Ramírez Castillo, Enrique Arronte Rosales</i>	
18. Fracturas del tobillo	201
<i>Sergio Reyes Toledo</i>	
19. Cierre tardío de la pared abdominal	219
<i>Gilberto Plascencia Montero, Iris Esperón Lorenzana, José Trejo Suárez</i>	
20. Lesión vascular en las extremidades inferiores por trauma de alta energía	229
<i>José Alberto Galicia Sánchez</i>	

21. Trauma pediátrico de alta energía	239
<i>Florentino Olgúin Hernández</i>	
22. Trauma en el anciano	259
<i>Jorge Arturo Aviña Valencia, Guillermo Redondo Aquino, Moisés Franco Valencia</i>	
23. Control de daño de alta energía en extremidades severamente lesionadas	273
<i>José R. Colín Fonseca, Guisela Juárez Monrroy</i>	
24. Manejo inicial y control de daños en fracturas expuestas ...	281
<i>Francisco Javier Enríquez Solorio</i>	
25. Trauma y embarazo	293
<i>Gustavo Carbajal Aguilar, Guillermo Redondo Aquino</i>	
26. Control de daños en el trauma de alta energía	309
<i>Felipe Cruz Vega</i>	
27. Control del daño en las lesiones musculoesqueléticas por proyectil por arma de fuego	317
<i>Fernando Ruiz Martínez, Anselmo Reyes Gallardo</i>	
28. Panorámica general de las lesiones musculoesqueléticas por proyectil de arma de fuego en situaciones emergentes de la vida civil	341
<i>Moisés Franco Valencia, Jorge Arturo Aviña Valencia</i>	
29. Manejo anestésico en control de daños	359
<i>Alejandro Pérez Pérez, María Elena Launizar García</i>	
30. Lesión de Morel–Lavallée. Conceptos y tratamiento actual .	375
<i>Graciela Gallardo García</i>	
31. Nutrición en trauma	381
<i>José Antonio Carrasco Rojas, Jorge Ruiz Lizárraga, Cecilia Hernández Fernández, Alejandro Carrasco Ruiz</i>	
32. Profilaxis antibiótica en trauma	395
<i>Jorge Ruiz Lizárraga, José Antonio Carrasco Rojas, Cecilia Hernández Fernández, Alejandro Carrasco Ruiz</i>	
Índice alfabético	413

Prólogo

José Antonio Carrasco Rojas

En la evolución de la medicina han existido grandes descubrimientos que han permitido conocer al ser humano. Un ejemplo de ello fue el libro *De humanis corporis fabrica*, editado por Andrea Vesalio en el año 1543, quien describió por primera vez, en forma por demás perfecta, la anatomía del cuerpo humano, permitiendo distinguir las partes del cuerpo involucradas en un trauma, para dar un tratamiento adecuado. El conocimiento de la manera en que funciona el cuerpo humano fue un proceso también lento. En 1662 William Harvey describió la circulación sanguínea y con ello se logró tomar decisiones terapéuticas como poder infundir soluciones en la vena y controlar los sangrados. El conocimiento de la respuesta inflamatoria ante una agresión fue magistralmente descrito por Francis Moore en 1960, con lo cual se impulsó el estudio de la complejidad de respuesta ante una agresión y el conocimiento de que las diferentes lesiones de un organismo se suman en los cambios homeostáticos del ser humano.

En el libro intitulado *Control de daños en el trauma de alta energía* el Acad. Dr. Jorge Arturo Aviña Valencia, la Dra. Leticia Calzada Prado, la Dra. Graciela Gallardo García y el Dr. Víctor Cuacuas Cano conjuntaron la experiencia de numerosos autores en 32 magníficos capítulos en donde se describen las diferentes situaciones que se pueden presentar en un paciente con trauma de alta energía, la descripción acertada de las lesiones, las prioridades y el tipo de tratamiento que se debe realizar, tomando en cuenta los grandes adelantos que nos permiten hacer un mejor diagnóstico y un tratamiento más eficaz a corto plazo.

En el libro se describen las complejidades que se presentan en los pacientes, las cuales pueden llevar a una elevada mortalidad. Asimismo, esta obra orienta

a los médicos en la identificación de las lesiones y en la sistematización del manejo complejo de los pacientes con lesiones de alta energía.

Cada compartimento del organismo humano muestra, además de funciones específicas, complejidad en su tratamiento, por lo que se requiere una gran experiencia en el manejo de este tipo de lesiones. Los editores de la obra conjuntaron a un magnífico grupo de especialistas en cada área, quienes con una enorme claridad en su exposición muestran los aspectos relevantes del manejo de cada parte del cuerpo.

En los pacientes con trauma, por cada paciente fallecido, existen tres pacientes con lesiones permanentes, lo cual es condicionado por la magnitud de la lesión, un tratamiento inadecuado y la rehabilitación insuficiente, por lo que es de suma importancia transmitir las terapéuticas más actualizadas y comprobadas por la medicina basada en evidencias, como se hace en esta obra.

La respuesta al trauma, sus consecuencias y el tipo de tratamiento varían de acuerdo con los grupos etarios —como son los niños y los ancianos— y con las circunstancias de cada paciente —como las embarazadas—, por lo que hay quienes requieren un tratamiento especial, lo cual es tratado exhaustivamente en la obra.

Es importante destacar que el Dr. Jorge Arturo Aviña Valencia conjunta con sus autores la experiencia del manejo hospitalario, fundamentalmente del Hospital Xoco, institución nacional de gran experiencia y trascendencia en el manejo del paciente con trauma de alta energía situada en la ciudad de México, donde desafortunadamente los accidentes y las lesiones por violencia son algo cotidiano, por lo que felicitamos una vez más a los autores de la obra, y a Editorial Alfil por el impulso de calidad y eficacia que le da al conocimiento médico.

Estamos seguros de que la obra será de gran relevancia para los médicos que se enfrentan al manejo del paciente con trauma de alta energía.

Agradecimientos

Jorge Arturo Aviña Valencia

Gracias, Señor. Tu amor es tan especial que cada día lo puedo sentir en las pequeñas y en las grandes demostraciones de tu bondad. ¿Por qué olvidarme hoy de tu bondad y amor? Déjame elevar ante ti esta nota de agradecimiento: “Muchas gracias, Señor”. Recibo con gozo todas estas muestras de tu bondad y quiero no sólo disfrutarlas, sino también compartirlas con otros.

Es imposible expresar mi agradecimiento de una forma adecuada a todas las personas que ayudaron a convertir esta obra en una realidad. El libro comenzó siendo una buena idea en la mente de un grupo de médicos y terminó siendo un proyecto local impulsado por la admirable colaboración de médicos de otras instituciones para darle realce a la obra, cuyo fin es apoyar el desarrollo de las generaciones de médicos comprometidos en el manejo del paciente que se encuentra en nuestras áreas de urgencias y que, por desgracia, conllevan una parte importante de riesgo mortal.

Me gustaría dar las gracias a cada persona que ayudó, pero la simple mención de sus nombres no hace justicia a la inmensa generosidad de sus contribuciones.

Aquellos autores que repasaron los capítulos que habíamos escrito en base; los médicos que nos enviaron materiales originales o que repasaron (en ocasiones numerosas veces) las diferentes secciones del libro; quienes escribieron las versiones iniciales de diferentes capítulos; los especialistas que revisaron las secciones del manuscrito o el manuscrito entero; los dibujantes y fotógrafos cuyas ilustraciones reflejan la inmensa diversidad de este proyecto: expreso a todos ellos mi más profundo agradecimiento.

Quiero expresar también un muy especial agradecimiento a mi maravillosa familia por su constante apoyo. Paty, me has dado tu amor incondicional y aliento para afrontar cada tarea que he abordado en mi vida, incluida esta obra. Estoy especialmente orgulloso de mis hijos, yernos y nietos, que comprenden la importancia de tratar a los pacientes con dignidad y empatía. Mis padres, ángeles de generosidad y amor, son los nexos que mantienen unida a nuestra familia... Muchas gracias por su apoyo.

Por ultimo, quiero dedicar este libro a la memoria de todos los pacientes con trauma de alta energía, quienes son y serán nuestra razón de ser..

Epidemiología del paciente politraumatizado en el control de daños

Miriam Barrales López, Víctor Cuacuas Cano, Heriberto Reyes Verdi

El paciente politraumatizado o con trauma de alta energía es, por supuesto, diferente del paciente que presenta una condición crónica. Los cambios fisiopatológicos secundarios a trauma ocurren en cuestión de minutos, ya que se trata de pacientes con poca tolerancia a las alteraciones derivadas del trauma mismo, como hipotensión, pérdida sanguínea, hipotermia y acidemia, por lo que el control rápido y oportuno de las lesiones es determinante para la supervivencia y la calidad de vida de las víctimas. Actualmente todos estos factores son determinantes de mortalidad. En el pasado sólo se tomaba en cuenta la reparación de las lesiones de manera quirúrgica, sin contemplar la reanimación y la estabilización previas, sin importar el tiempo quirúrgico y sin el reconocimiento temprano de los pacientes que por la naturaleza de las lesiones o por el grado del impacto recibido ameritaban reanimación agresiva inicial tanto en la atención prehospitalaria como en el área de reanimación, lo cual ha incidido en la mortalidad y las secuelas en grupos vulnerables.

El estudio epidemiológico del paciente politraumatizado en quien se indica la atención con control de daños incluye la identificación de grupos vulnerables, el impacto económico, los factores etiológicos y el costo social, entendiéndose como politrauma la presencia de lesión en más de dos sistemas, como resultado de un impacto de alta energía. Tomando en cuenta las diferentes escalas de evaluación se definen seis regiones —tórax, abdomen, pelvis, extremidades, cráneo y columna cervical—, así como lesiones extensas de piel, por lo que la lesión de dos o más de los segmentos antes mencionados es suficiente para aplicar protocolos de control de daños.

El impacto en la mortalidad tiene que ver con diferentes factores, como el grupo etario, las patologías previas y el tipo de lesión. Se observan dos picos entre los diferentes grupos de edad, que son entre los 15 y los 29 años y después de los 60 años de edad. En la población de 18 a 29 años de edad el número de defunciones por accidentes de transporte y agresiones a nivel nacional fue de 9 408 en 2008, con una relación hombre–mujer de 3:1.

Las causas más frecuentes fueron los accidentes en vehículo automotor (18.6%). Otro factor que influye en la mortalidad es la asociación de accidentes de tráfico, agresiones y alcoholismo, siendo éste un factor determinante de la gravedad de las lesiones; asimismo, se ha observado un incremento en el patrón del consumo de alcohol, sobre todo en el grupo etario de 14 a 29 años o incluso a edades más tempranas. De acuerdo con la Encuesta Nacional de Adicciones 2008 los jóvenes entre 12 y 17 años de edad presentan la mayor prevalencia de los considerados “bebedores altos” o con “abuso–dependencia”, además de que el Distrito Federal y Zacatecas son las entidades con mayor incidencia de alcoholismo en este grupo etario. A nivel nacional 2.9% de la población entre 12 y 17 años de edad presenta abuso–dependencia de alcohol, siendo mayor en los hombres que en las mujeres a razón de 3.9 vs. 2.15%, respectivamente.

El otro factor que incrementa la mortalidad se observa entre la población mayor de 60 años de edad, en la que la edad por sí misma constituye un factor de riesgo, además de la presencia de comorbilidades, como diabetes mellitus, hipertensión arterial sistémica u osteoporosis, de modo que en los pacientes mayores de 60 años de edad la mortalidad aumenta hasta 22.5% (figura 1–1).

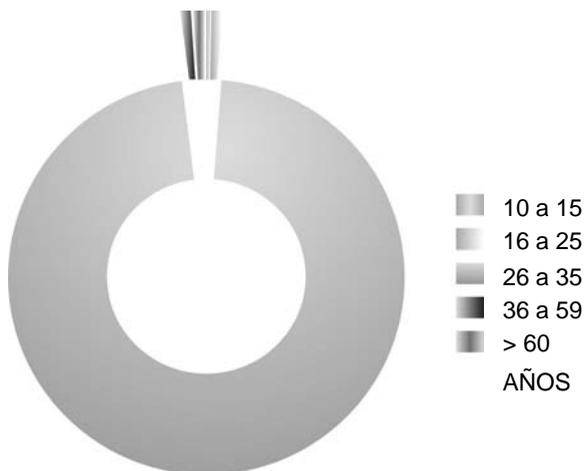


Figura 1–1. Mortalidad por grupo etario.

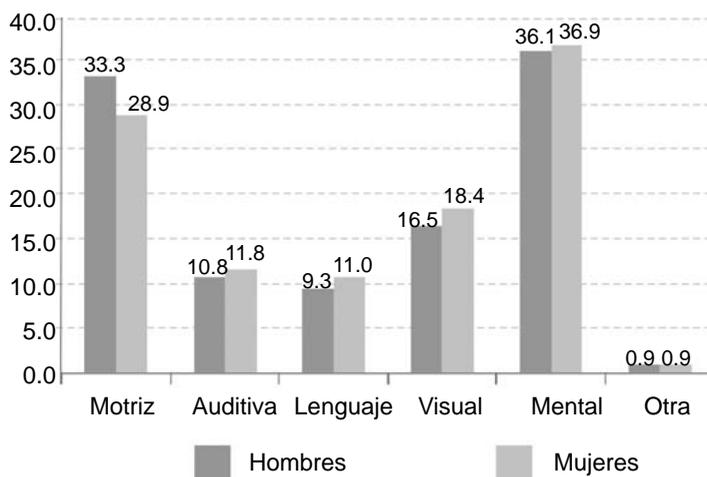


Figura 1–2. Porcentaje de la población de 15 a 29 años de edad por tipo de discapacidad, según el sexo, 2000.

Otra consecuencia del trauma es la discapacidad que provoca. El XII Censo General de Población y Vivienda 2000 reportó una cifra de 1 975 000 personas con alguna discapacidad debida a trauma —1.8% de la población general—, de las cuales 263 000 (14.7%) tenían entre 15 y 29 años de edad, y de ellas 57.6% eran hombres y 42.4% mujeres (figura 1–2).

Los principales tipos de discapacidad son la psicomotriz y la mental secundarias a traumatismo craneoencefálico y trauma múltiple, con 36.4 y 31.4%, respec-

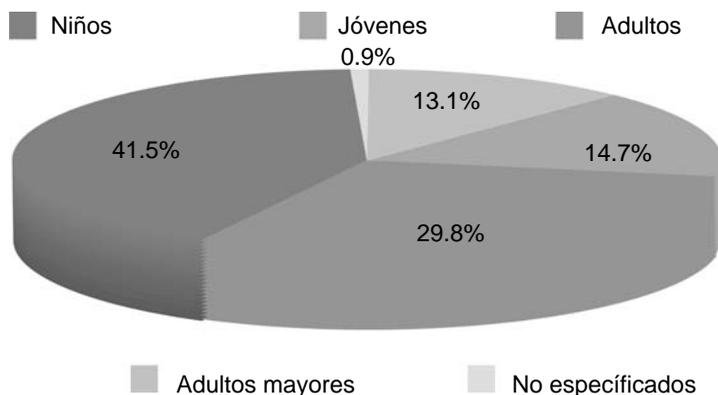


Figura 1–3. Distribución porcentual de la población con discapacidad de acuerdo con el grupo etario.

tivamente, seguidas de discapacidad visual, auditiva y del lenguaje, con 17.3, 11.2 y 10.1%, respectivamente (figura 1–3).

Finalmente, muchos centros de trauma han adoptado el concepto de control de daños, adaptándolo a sus necesidades y al tipo de lesión de que se trate. Hay que indicar que este criterio no es aceptado universalmente y destacar que no todos los pacientes se pueden beneficiar con él; asimismo, no hay que olvidar que se indica en los pacientes inestables que no responden a la reanimación inicial o se encuentran en estado de gravedad extrema, así como tener en cuenta los avances en el sistema prehospitalario, en los que es importante la comunicación directa con cada uno de los servicios, así como la homogeneización de protocolos de atención del paciente en gravedad extrema, mismos que se deben aplicar y actualizar constantemente de acuerdo con la experiencia adquirida y los resultados.

REFERENCIAS

1. INEGI: *Estadísticas de defunciones 2008*.
2. CONAPO: *Proyecciones de población 2005 a 2030*.
3. INEGI: *XI Censo Nacional de Población y Vivienda 2010*.
4. CENAVECE 2010: *Anuarios de mortalidad*. México, DGEPI.
5. *Encuesta Nacional de Adicciones 2008*. México, INSP.
6. **Pape H, Peitzman AB, Schwab CW**: *Damage control management in the polytrauma patient*. Springer, 2010.
7. **Sugre M, Joshipura M**: Damage control at the start of 21st century. *Injury Int J Care* 2004; 35:639–641.

Bases moleculares del estrés electrofílico y sus implicaciones en la señalización durante la cascada inflamatoria en el trauma

Rafael Inigo Pavlovich, Javier Lozano Pardinás

INTRODUCCIÓN

La organización de la economía es regida por señales que hacen interactuar diferentes tipos de células con un fin común, por ejemplo producir una proteína, generar energía y tomar acciones contra elementos agresores, como virus, bacterias, etc. La homeostasis es un estado armónico que siempre se busca por medio de los mecanismos de balance, como es la cascada del fenómeno de la inflamación. La reparación de los tejidos y su retorno a la función es una de las cualidades de esta compleja, y aún cabalmente incomprendida, medida que es producto de la evolución de millones de años, pues no sólo compete al ser humano, sino a una variedad de organismos que señalizan sus tejidos como una gran orquesta donde la expresión genética es el director supremo.¹

Para que un tejido se mantenga en balance debe mantener sus mecanismos de protección intactos y listos para usarse cuando los signos de eventos a nivel molecular así lo indiquen. Para lograr que este fenómeno fluya existen mecanismos de control a nivel general de la economía. Hay un receptor que es un sensor de estímulos químicos, que al reaccionar envía una señal a un centro de control, generalmente el cerebro, que a su vez envía de nuevo órdenes a un tejido objetivo. Una vez que se produce esto se generan mecanismos secundarios de respuesta llamados de retroalimentación positiva o retroalimentación negativa, que disminuyen o aumentan una reacción determinada.²

Hablar de balance implica estudiar los mecanismos de comunicación que obran efectos paracrinos o exocrinos que afectan un tejido en especial y local o

bien más general y su efecto a distancia. Las citocinas son proteínas o glucoproteínas solubles extracelulares que actúan como reguladoras vitales de fenómenos intercelulares y movilizadores de células relacionadas con las defensas del huésped, sean innatas o adaptativas, el crecimiento y la proliferación celular, la muerte celular, la angiogénesis y los procesos de reparación orientados a la homeostasis. Aunque éstas en ocasiones son producidas constitutivamente, con frecuencia son producidas virtualmente por cada una de las células nucleadas en respuesta a un estímulo de agresión o lesión. Las citocinas actúan en las células expresando receptores complementarios.³

La homeostasis se ve afectada de forma natural cuando los genes, al envejecer, pierden habilidades y entran en una fase de quiescencia o senescencia relacionada con la pérdida de la capacidad de autorreparación, telómeros más cortos y en sí una progresiva incapacidad de expresar sus señales adecuadamente y contribuir de esta manera al balance interno. Como ejemplo de la agresión ambiental, alguien que vive en una atmósfera rica en ozono generará progresivamente un daño genómico oxidativo que tendrá por consecuencia la aparición de patologías cardiovasculares y respiratorias que aumentarán aún más el desequilibrio metabólico, con consecuencias en la supervivencia.⁴ Es, sin embargo, el traumatismo en gran escala el que afecta más violentamente la homeostasis, produciendo un caos molecular donde la reserva vital relacionada con la disponibilidad de estos mecanismos es de hecho la diferencia entre la continuación de vida de estos organismos. Por ejemplo, mantener los niveles de Ca^{2+} en el trauma craneal es importante no sólo para la función celular, sino para la supervivencia en general. Es vital el balance de este ion, pues el secuestro excesivo por la mitocondria desacopla el transporte de electrones de la síntesis de ATP llevando a una producción excesiva de radicales libres y a la apertura de los poros de permeabilidad de transición de la mitocondria (*mitochondrial permeability transition pores*); la apertura de estos poros conlleva a la cascada de muerte celular.⁵ Es la intención de este capítulo internarnos en el estrés oxidativo como una expresión de balance, pero también de la creación de condiciones que merman el genoma y sus expresiones en los fenómenos moleculares de la vida.

INTRODUCCIÓN AL FENÓMENO DE REDOX

Para hurgar en este escabroso, fascinante y complejo tema es menester ir a las bases físicas de la materia para dar explicación a los fenómenos de origen molecular y escalar de manera subsecuente a los tejidos y al cuerpo en general. Los fenómenos de oxidación y reducción son tan frecuentes como la vida misma, y en todas las células de los organismos conocidos se lleva a cabo la transferencia de electro-

nes de un lado a otro de uno o varios átomos, o bien entre una molécula y otra, generando energía y liberación de electrones cuando no están firmes en sus órbitas con tendencia a perderse cuando hay una reacción de transferencia. Los electrones en su nube están unidos por una fuerza electromagnética a los protones del núcleo, de tal manera que esta fuerza requiere otra mayor para arrancarlos de la órbita o bien para transferirlos hacia fuera del átomo. Dependiendo de la fuerza con la que estén unidos al núcleo será la mayor o menor facilidad con que en un fenómeno de transferencia de electrones se queden desapareadas las órbitas de uno de los átomos o moléculas, produciendo una afinidad por recuperar el electrón perdido de otros átomos o moléculas para poder recuperar una forma estable.⁷

El fenómeno de REDOX implica la reducción–oxidación de dos compuestos. Siempre se refiere esta reacción como una “media reacción”, pues no puede haber una sin que exista la otra. Cuando un átomo o una molécula pierde electrones se oxida, mientras que el otro componente entra en un estado de reducción. Esto conlleva la emisión implícita de energía y el cambio de componentes luego de estas reacciones. Por ejemplo, la oxidación de la glucosa en el cuerpo por medio de la mitocondria libera energía en un proceso complejo de aprovechamiento de los diferentes estados energéticos moleculares para producir otras moléculas de alta energía, como el adenosín trifosfato (ATP). En la respiración molecular interviene el oxígeno como aceptor de electrones, por lo que cuando oxida la glucosa en la reacción $C_6H_{12}O_6 + 6 O_2 \rightarrow 6 CO_2 + 6 H_2O$ resulta en un compuesto de CO_2 y H_2O por separado; así el oxígeno permanece en un estado reducido con un número de oxidación bajo. Los oxidantes son compuestos que tienen la capacidad de aceptar electrones mediante la especie que los tiene, pero que reaccionan con esta molécula; por lo contrario, los reductores son aquellos que tienen la capacidad de donar electrones, con lo cual la molécula queda reducida. Esta aparentemente simple reacción es sumamente compleja, y en ella está basada la respiración verdadera en la mitocondria.⁸

Los radicales libres pueden ser átomos, moléculas o iones con electrones impares en una configuración abierta de órbita que pueden tener cargas positivas, negativas o carga de cero. Generalmente son especies muy reactivas con su entorno químico y tienden a ser también muy inestables. Una excepción de radical libre estable en el cuerpo es la melanina.⁹ Los agentes oxidantes pertenecen a la familia de las especies reactivas de oxígeno, las cuales se producen durante los procesos bioquímicos, como la fosforilación oxidativa, la fagocitosis y el metabolismo de las purinas. La sobreproducción de las especies reactivas de oxígeno causa un daño colateral en los tejidos sanos. Por otra parte, las especies reactivas de nitrógeno producen una inhibición de la sintetasa del óxido nítrico (NOS) por acción de la dimetilarginina. Las peroxisomas oxidasas, el NAD(P) oxidasas, las xantinaoxidasas, las sintetetasas, las mieloperoxidasas y las lipooxigenasas catali-

zan reacciones bioquímicas que producen especies reactivas de oxígeno y de nitrógeno.¹⁰

La presencia de radicales libres en materiales biológicos se observó apenas hace unos 50 años, poco después de que Denham Harman supusiera que estas especies reactivas de oxígeno eran el subproducto de reacciones químicas dentro de las células, a las cuales llamó en 1956 la “caja de Pandora”, pues ya las relacionaba con las enfermedades, la mutagénesis y el envejecimiento.¹¹

Tipos principales de especies reactivas de oxígeno y especies reactivas de nitrógeno

El radical superóxido está formado por la reducción univalente de una molécula de oxígeno en estado de triplete ($3 O_2$). La generación de este tipo de moléculas altamente reactivas puede estar dada por vía enzimática o no enzimática. La vía enzimática incluye las enzimas NADP (H) oxidasas y la xantinaoxidasas, mientras que la vía no enzimática incluye además el transporte de electrones por parte de la mitocondria.¹² En ratones *knock-out* con deficiencia de superoxidodismutasa se provocó diabetes por medio de la inducción de estreptozina. Luego de cinco semanas de diabetes los ratones afectados desarrollaron una marcada albuminuria, aumento del factor de transformación TGF, de colágena alfa (IV) y de nitrotirosina, además de una gran cantidad de superóxido, en comparación con los valores correspondientes a los no diabéticos. Luego de cinco meses hubo una proliferación de la matriz mesangial, aumento de malondialdehído y un severo aumento de lesiones tubulointersticiales.¹³ Esto es un ejemplo de la forma en que el anión superóxido se involucra en el daño de tejidos por un estrés oxidativo elevado derivado de una especie reactiva de oxígeno. Algunas veces el radical superóxido es convertido a peróxido de manera no enzimática en los tejidos, dando lugar a una molécula singlete de oxígeno. En presencia de reducción de metales, como hierro, puede dar lugar a un radical especialmente reactivo, hidroxirradical-OH. El peróxido de hidrógeno es también convertido en agua por medio de la catalasa o el glutatión.¹⁴ Las especies reactivas de nitrógeno son formadas a través de la oxidación de compuestos de la L-arginina. Esta reacción la lleva a cabo la enzima NOS, lo cual conlleva a la producción de radicales nitrogenados reactivos, como nitrosonium NO^+ , nitroxil anión NO^- o peroxinitrito $ONOO^-$ (figura 2-1).¹⁵

BALANCE DE REDOX EN LA CÉLULA

Los fenómenos de reducción-oxidación están íntimamente relacionados y son regulados por la célula en una señalización a manera de un sistema de defensa

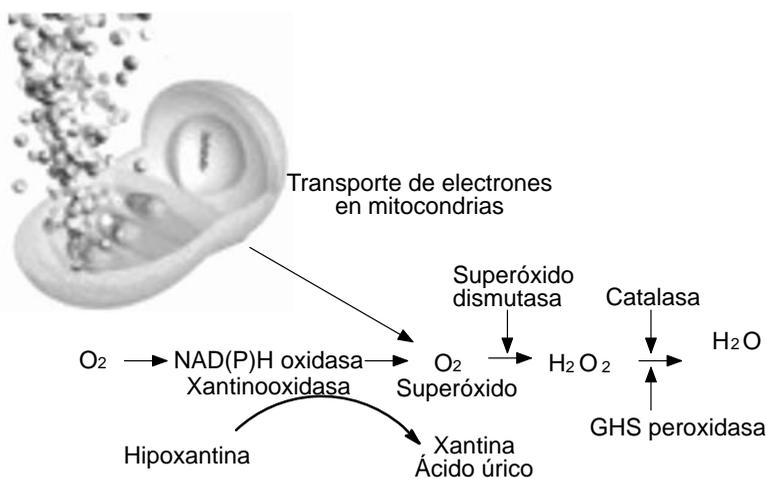


Figura 2-1. Producción enzimática y no enzimática de especies reactivas de oxígeno.

contra la excesiva producción de radicales libres y de la oxidación. Su cantidad está determinada por la creación de los mismos y los mecanismos de eliminación basados en enzimas y antioxidantes no enzimáticos que los modulan.¹⁶ Halliwell definió los antioxidantes como sustancias que en concentraciones relativamente bajas son capaces de competir contra sustancias oxidantes, inhibiendo la oxidación de dichas sustancias, incluidas las enzimas catalasa y superoxidodismutasa, así como de sustancias no enzimáticas, como las vitaminas A y C, y el glutatión.^{17,18}

Existen tres formas de superoxidodismutasa: SOD1 (dímero Cu + zinc), que se encuentra en el citoplasma; SOD2 (tetramero Mn), que se encuentra en la mitocondria; y SOD3 (tetramero Cu + zinc), que se encuentra de manera extracelular.¹⁹ Su papel en la fisiología es convertir el anión superóxido en peróxido. Los aniones reaccionan con el óxido nítrico para formar otro compuesto sumamente reactivo, que es el peroxinitrito. La SOD tiene el coeficiente de eficiencia catalítica k_{cat}/K_M más grande que se conoce en una enzima: $\sim 7 \times 10^9 \text{ M}^{-1}\text{s}^{-1}$.^{19,20}

El superóxido es capaz de inactivar la enzima aconitasa en el ciclo del ácido cítrico de producción de energía dentro de la mitocondria. Este anión es sumamente tóxico, dado que libera hierro reactivo. La superoxidodismutasa es diseñada para regular este subproducto del transporte de electrones.²¹ Esta enzima desempeña un papel importante en las defensas de modulación del anión superóxido y en estudios experimentales; los ratones *knock-out* que carecen de algunas de estas enzimas son mucho más sensibles al aumento del estrés oxidativo inducido por tóxicos o sobresaturación de oxígeno.²² En el ser humano la reducción de SOD está relacionada con diversos procesos patológicos, por ejemplo,

la enfermedad vascular coronaria. La SOD extracelular (EC) está sumamente reducida en los problemas del endotelio coronario; la relación de la dilatación mediada por el flujo del endotelio sugiere que una reducción de la SOD EC está íntimamente relacionada con esta patología. Sin embargo, en pacientes jóvenes con hipercolesterolemia existe una concentración aumentada de SOD EC, lo cual sugiere que tal vez este mecanismo protege al endotelio de la peroxidación con especies reactivas de oxígeno.²³

Es bien conocido el papel que desempeña el estrés oxidativo en la respuesta del cerebro ante un traumatismo. En un estudio hecho en ratones transgénicos en el que la SOD es expresada hasta cinco veces más se probaron la histología, la neurología y los cambios cognitivos luego de un traumatismo inducido y controlado con grupos de control con modelos *wild-type*. A las 24 h posteriores al trauma craneal los ratones del grupo de los transgénicos tenían una mejor evolución neurológica. Después de 14 a 17 días del trauma el aspecto cognitivo también fue mucho mejor en el grupo de los transgénicos. El examen histológico no demostró diferencia en cuanto al daño al hipocampo CA1 y CA3. Se concluyó que la SOD EC tiene un efecto protector en los traumatismos craneoencefálicos de moderados a severos en ratones, lo cual implica que el superóxido extracelular tiene una íntima relación con los malos resultados luego de un trauma craneoencefálico.²⁴

Las catalasas son enzimas que se localizan en los peroxisomas con una potente actividad catalítica en las reacciones de conversión de los radicales peróxidos H_2O_2 a oxígeno y agua en el orden de 40 millones de reacciones de este tipo por segundo.²⁵ En modelos murinos de investigación el aumento del estrés oxidativo por una reducción de catalasa y glutatión (GSH) tiene cierta relación con algunas patologías, como hígado graso.²⁶ El aumento de los niveles de catalasa pudiese tener un papel protector en un estudio de actualidad. El estado de los componentes antioxidantes de protección en la infección por influenza y los valores de la catalasa en los glóbulos rojos y la ceruloplasmina en plasma fueron estudiados como un indicador de la defensa antiperoxidante. Los pacientes fueron agrupados de acuerdo con la gravedad de su enfermedad y las complicaciones asociadas. Los estudios revelaron un descenso constante en los niveles plasmáticos ceruloplásmicos a la altura de la influenza. En el periodo de disminución de los síntomas clínicos y en la convalecencia temprana el parámetro de estudio no difiere de la de individuos sanos. Al mismo tiempo, la tendencia de la influenza mostró un aumento significativo en niveles de glóbulos rojos catalasa con los valores máximos en la altura de la enfermedad y su normalización en la convalecencia temprana y tardía.²⁷

Hay un aumento de patologías cuando la actividad de las catalasas disminuye, aumentando así el estrés oxidativo y al mismo tiempo la sensibilidad a los oxidantes. Se ha visto que algunas células cancerosas tienen niveles bajos de catalasa. Una deficiencia en catalasa de manera hereditaria está estrechamente asociada

a patologías como diabetes mellitus, alteración de lípidos y metabolismo de la cisteína, así como hipertensión arterial.²⁸ En modelos murinos en los que genéticamente no producen catalasa sus organismos son mucho más susceptibles a los oxidantes produciendo daños con mucha mayor facilidad;²⁹ por otra parte, aquellos genéticamente alterados a sobreexpresar catalasa tienen una tolerancia mucho mayor a las lesiones por isquemia y reperfusión.³⁰

El glutatión es un tripéptido con uniones de cisteína únicas con glicina y el grupo carboxilo. Es un agente reductor que permite que los radicales libres sean reducidos y así neutralizados; también permite que los antioxidantes como la vitamina C se mantengan reducidos, o sea en su forma activa.³¹

La función del glutatión reside en la mitad del cistenil, que tiene el grupo tiol. El glutatión se encuentra casi siempre en estado reducido GSH, y el mecanismo de acción para reducir las especies reactivas de oxígeno es por la presencia de la GSH peroxidasa, o GPx; así tenemos una molécula de glutatión oxidado GSSG que fácilmente se revierte a su estado oxidado por medio de la glutatión reductasa que utiliza NADP(H). Reacciona con los carbonos gracias a un efecto nucleofílico sobre un carbón electrofílico en la reacción catalizada por la glutatión transferasa. Es importante enfatizar la afinidad del glutatión por los metales actuando como reductor y modulador en reacciones REDOX con estos metales, haciendo estables estos compuestos, por lo que no reaccionarán más adelante, pudiendo ser eliminados por el cuerpo.³²

ESPECIES REACTIVAS DE OXÍGENO COMO SEÑALIZADORES DE INFLAMACIÓN

Las citocinas relacionadas con la inflamación están reguladas de una manera multivalente y compleja que debe limitar el daño concomitante de los tejidos sanos. Por una parte las interleucinas 1β a 1–8 existen como un sustrato zimógeno inactivo que requiere de una reacción proteolítica mediada por inflamasomas.³³ De una manera consistente con un modelo de mensajeros secundarios, se demostró que luego de un estímulo proinflamatorio el acúmulo de mitocondrias dañadas provoca un aumento de los mtROS (especies reactivas de oxígeno derivadas de la mitocondria), lo que a su vez estimula la actividad de los inflamasomas.^{34,35} El inflamasoma no necesariamente regula la transcripción, mas bien activa la caspasa–1, que es responsable de la reacción proteolítica para la maduración de la IL– 1β y la IL–8. Desde que se han identificado los inflamasomas se ha vertido mucho interés en investigar los sucesos de estos andamiajes multiproteicos.³⁶

Las patologías relacionadas con una alta concentración y producción de especies reactivas de oxígeno, como la diabetes, conllevan también a un estado infla-

matorio aumentado merced a un estrés oxidativo elevado. Si a esto le aumentamos un escenario de trauma óseo tendremos un estado alterado de imbalance celular en el que los subproductos de la inflamación y de especies reactivas de oxígeno potenciados por los productos finales avanzados de la glicación marcarán la diferencia entre la vida y la apoptosis de los condrocitos, los osteoblastos y subsecuentemente el *callus* y la remodelación ósea.³⁷ Se cree que el papel de los radicales libres en la remodelación ósea es dual. En condiciones fisiológicas la producción de especies reactivas de oxígeno por los osteoclastos ayuda a la resorción del tejido óseo calcificado, pero en condiciones patológicas de fracturas la generación de ERO es muy alta.³⁹

REFERENCIAS

1. **Fraguas S, Barberán S, Cebrià F:** EGFR signaling regulates cell proliferation, differentiation and morphogenesis during planarian regeneration and homeostasis. *Dev Biol* 2011; 354(1):87–101.
2. **Voets AM, Huigsloot M, Lindsey PJ, Leenders AM, Koopman WJ et al.:** Transcriptional changes in OXPHOS complex I deficiency are related to anti-oxidant pathways and could explain the disturbed calcium homeostasis. *Biochim Biophys Acta* 2011.
3. **Oppenheim JJ:** Cytokines: past, present, and future. *Int J Hematol* 2001;74(1):3–8.
4. **Lodovici M, Bigagli E:** Oxidative stress and air pollution exposure. *J Toxicol* 2011;48:70–74.
5. **Mustafa AG, Singh IN, Wang J, Carrico KM, Hall ED:** Mitochondrial protection after traumatic brain injury by scavenging lipid peroxyl radicals. *J Neurochem* 2010;114(1):271–280.
6. **Bowen RL, Atwood CS:** The reproductive–cell cycle theory of aging: an update. *Experiment Gerontol* 2011;46(2):100–107.
7. **Brucat AB, Philip J:** *The quantum atom*. University of Florida. Retrieved 2007–1–4.
8. **Ferri S, Kojima K, Sode K:** Review of glucose oxidases and glucose dehydrogenases: a bird's eye view of glucose–sensing enzymes. *J Diabetes Sci Technol* 2011;5(5):1068–1076.
9. **Nilima S, Vandana KL:** Melanin: a scavenger in gingival inflammation. *Indian J Dent Res* 2011;22(1):38–43.
10. **Macásek J, Zeman M, Vecka M, Vávrová L, Kodydková J et al.:** Reactive oxygen and nitrogen species in the clinical medicine. *Cas Lek Cesk* 2011;150(8):423–432.
11. **Harman D:** Aging, a theory based on free radical and radiation chemistry. *J Gerontology* 1956;11:298–300.
12. **McCord JM, Fridovich I:** Superoxide dismutase: the first twenty years (1968–1988). *Free Radic Biol Med* 1988;5(5–6):363–369.
13. **DeRubertis FR, Craven PA, Melhem MF:** Acceleration of diabetic renal injury in the superoxide dismutase knockout mouse: effects of tempol. *Metabolism* 2007;56(9):1256–1264.
14. **Valdameri G, Trombetta LM, Worfel PR, Pires AR, Martínez GR et al.:** Involvement of catalase in the apoptotic mechanism induced by apigenin in HepG2 human hepatoma cells. *Chem Biol Interact* 2011;193(2):180–189.
15. **Stefano GB, Kream RM:** Reciprocal regulation of cellular nitric oxide formation by nitric oxide synthase and nitrite reductases. *Med Sci Monit* 2011;17(10):RA221–RA226.

16. **Bertoni G:** CBS domain proteins regulate redox homeostasis. *Plant Cell* 2011.
17. **Halliwell B et al.:** *Free radicals in biology and medicine*. 2ª ed. Oxford, Clarendon, 1989.
18. **Tirzitis G, Bartosz G:** Determination of antiradical and antioxidant activity: basic principles and new insights. *Acta Biochim Pol* 2010;57(2):139–142.
19. **McCord JM, Fridovich I:** Superoxide dismutase: the first twenty years (1968–1988). *Free Radic Biol Med* 1988;5(5–6):363–369.
20. **Stroppolo ME, Falconi M, Caccuri AM, Desideri A:** *Super efficient enzymes*. Cellular and Molecular Life Sciences Volume 58, Number 10, 1451–1460.
21. **Gardner PR, Raineri I, Lois B, Epstein CW:** White superoxide radical and iron modulate aconitase activity in mammalian cells. *J Biological Chemistry* 270:13399–13405.
22. **Elchuri S, Oberley TD, Qi W, Eisenstein RS, Jackson Roberts L et al.:** CuZnSOD deficiency leads to persistent and widespread oxidative damage and hepatocarcinogenesis later in life. *Oncogene* 2005;24(3):367–380.
23. **Landenmester U, Merten R, Spiekermann S, Büttner K, Drexler H et al.:** Clinical investigation and reports vascular extracellular superoxide dismutase activity in patients with coronary artery disease relation to endothelium–dependent vasodilation. *Circulation* 2000; 101:2264–2270.
24. **Pineda JA, Aono M, Sheng H, Lynch J, Wellons JC et al.:** Extracellular superoxide dismutase overexpression improves behavioral outcome from closed head injury in the mouse. *J Neurotrauma* 2001;18(6): 625–634.
25. **Goodsell DS:** *Catalase. Molecule of the month*. RCSB Protein Data Bank. Retrieved 2007–2–11.
26. **Dhibi M, Brahmi F, Mnari A, Houas Z, Chargui I et al.:** The intake of high fat diet with different trans fatty acid levels differentially induces oxidative stress and non alcoholic fatty liver disease (NAFLD) in rats. *Nutr Metab (Lond)* 2011;8(1):65.
27. **Nagoev BS, Orazhev NG:** The antioxidant system in patients with influenza and influenza pneumonia. *Klin Lab Diagn* 2011;6:20–23.
28. **Goth L, Rass P, Pay A:** Catalase enzyme mutations and their association with diseases. *Mol Diagn* 2004;8:141–149.
29. **Ho YS, Xiong Y, Ma W, Spector A, Ho DSA:** Mice lacking catalase develop normally but show differential sensitivity to oxidant tissue injury. *J Biol Chem* 2004;279:32804–32812.
30. **Ho YS, Magnenat JL, Gargano M, Cao J:** The nature of antioxidant defense mechanisms: a lesson from transgenic studies. *Environ Health Perspect* 1998;106(Suppl 5):1219–1228.
31. **Pompella A, Visvikis A, Paolicchi A, De Tata V, Casini AF:** The changing faces of glutathione, a cellular protagonist. *Biochem Pharmacol* 2003;66(8):1499–1503.
32. **Monsalve M, Borniquel S, Valle I, Lamas S:** Mitochondrial dysfunction in human pathologies. *Frontiers Biosci* 2007;12:1131–1153.
33. **Martinon FA, Tschopp J:** The inflammasomes: guardians of the body. *Ann Rev Immunol* 2008;27:229–265.
34. **Zhou R, Yazdi AS, Menu P, Tschopp J:** A role for mitochondria in NLRP3 inflammasome activation. *Nature* 2011;469:221–225.
35. **Nakahira K, Haspel JA, Rathinam VAK, Lee SJ, Dolinay T et al.:** Autophagy proteins regulate innate immune responses by inhibiting the release of mitochondrial DNA mediated by the NALP3 inflammasome. *Nat Immunol* 2011;12:222–230.
36. **Naik E, Vishva M:** Dixit mitochondrial reactive oxygen species drive proinflammatory cytokine production. *JEM* 2011;208.
37. **Roszer T:** Inflammation as death or life signal in diabetic fracture healing. *Inflamm Res* 2011;60(1):3–10.