

Magíster en Ciencias
Mención Radicales Libres
en Biomedicina



TITULO.

“Estudio exploratorio de biomarcadores de estrés oxidativo en una muestra de pacientes críticos del Hospital San Martín de Quillota”

MAGISTER EN CIENCIAS

MENCIÓN RADICALES LIBRES EN BIOMEDICINA

Nombre

Diego Tobar Valdivia

Director de tesis

Nombre

Dr. Daniel Ciudad.

INDICE

1.- Agradecimientos

2.- Resumen

3.- Abstract

4.- Introduccion - Marco teórico

 Capítulo 1. Introducción al estrés oxidativo

 Capítulo 2. Sepsis

 Capítulo 3. Cardiopatía coronaria.

5.- Hipótesis de estudio.

6.- Objetivo general y específico.

7.- Metodología.

8.- Resultados.

9.- Discusión y conclusión.

10.- Bibliografía.

11.- Anexos.

 Formato de ficha de recolección de datos.

 Acta de aprobación comité de ética.

Agradecimientos a mis padres y hermanos quienes son la semilla de quien soy ahora.

A mi esposa Alison, que con su entrega y apoyo me ha permitido crecer.

A mis hijos que son el fruto maduro de nuestra relación.

Resumen

Introducción.

La sepsis grave es un problema de salud pública y se define como un síndrome de respuesta inflamatoria sistémica asociada a infección que cursa con disfunción aguda de un órgano, hipoperfusión o hipotensión. Pese a los avances en el cuidado intensivo la sepsis grave sigue manteniendo altas cifras de mortalidad siendo similares a la cardiopatía isquémica y al accidente cerebro vascular. La presencia de falla multisistémica, dependencia de drogas vaso activas en estados de hipoperfusión tisular y altos puntajes en el APACHE II (acute physiology and chronic health evaluation) han servido como indicadores pronósticos en la sepsis.

En el caso del infarto agudo al miocardio, este se define por la presencia de angina junto con cambios electrocardiográficos y la elevación de biomarcadores de daño miocárdico. Por su prevalencia y morbimortalidad es un problema relevante de salud pública presente en las unidades de cuidados intensivos. El TIMI risk score (Thrombolysis in myocardial infarction) permite tener un riesgo estratificado del infarto en curso siendo utilizado como indicador pronóstico. (1,2)

Existe evidencia que relaciona bajos niveles de antioxidantes presentes en pacientes críticos y sepsis. Por otra parte hay evidencia de un incremento de malondealdheído en pacientes con sepsis. En relación con el estrés oxidativo e infarto agudo al miocardio existe literatura que relaciona estos marcadores de daño oxidativo con inflamación. Se han relacionado altos niveles de especies reactivas al ácido tiobarbitúrico con síndromes coronarios agudos y en particular con el infarto agudo al miocardio encontrándose que estas determinaciones se correlacionan con biomarcadores de daño miocárdico. Asimismo los bajos niveles de defensas antioxidantes presentan una correlación inversa con tales biomarcadores. (3, 4, 5)

Ante toda esta evidencia que muestra la correlación de biomarcadores de daño oxidativo en sepsis e infarto agudo al miocardio con el estrés oxidativo y una correlación inversa con los mecanismos defensivos antioxidantes nace la inquietud de llevar a cabo tales determinaciones en sujetos hospitalizados en la unidad de pacientes críticos del Hospital San Martín de Quillota.

Objetivo: Evaluar el comportamiento de las variables del estrés oxidativo en una muestra de enfermos hospitalizados en la Unidad de Cuidados Críticos del Hospital San Martín de Quillota.

Hipótesis de trabajo: Los biomarcadores de estrés oxidativo como son la actividad de la enzima catalasa (CAT), las especies reactivas al ácido tiobarbitúrico (TBARS) y la capacidad antioxidante total

del plasma (TRAP) son factibles de determinar en una muestra de pacientes críticos ingresados a la unidad de cuidados intensivos (UPC) del Hospital San Martín de Quillota.

Objetivo general: Determinar los biomarcadores de estrés oxidativo de los sujetos hospitalizados en la Unidad de Cuidados críticos del Hospital San Martín de Quillota.

Metodología: Estudio de tipo descriptivo prospectivo con un seguimiento de las variables en estudio al día 1, 3 y 7 de estadía hospitalaria para los pacientes que cursan con sepsis severa. Seguimiento en los días 1 y 3 de hospitalización para los pacientes con síndromes coronarios agudos.

Variabes del estudio: Las variables principales están constituidas por los biomarcadores de estrés oxidativo CAT, T-BARS y TRAP determinados por técnicas previamente estandarizadas. Las variables secundarias corresponden a biomarcadores de sepsis y de síndromes coronarios agudos. Se determinaron los puntajes de riesgo APACHE II y TIMI.

Resultados: Se obtuvo que los niveles TBARS disminuyen en el período observado en la muestra de pacientes críticos estudiada. Los valores mayores de TBARS se observaron en el grupo de pacientes con infarto agudo al miocardio. Dichos valores resultaron ser mayores a lo reportado en la literatura. En relación a las defensas antioxidantes enzimáticas en el caso del infarto agudo al miocardio se observó una disminución de la actividad de la enzima catalasa mientras que en el caso de la sepsis hubo un incremento. Finalmente no se observaron diferencias en relación a la capacidad antioxidante total del plasma durante el estudio.

Abstract

Introduction.

Severe sepsis is a public health problem and is defined as a systemic inflammatory response syndrome associated with infection that causes acute organ dysfunction, hypoperfusion or hypotension. Despite advances in intensive care severe sepsis continues to maintain high mortality being similar to ischemic heart disease and stroke. The presence of multiple organ failure, drug dependency vasoactive, tissue hypoperfusion states and high scores APACHE II (Acute Physiology and Chronic Health Evaluation) have served as prognostic indicators in sepsis.

In the case of acute myocardial infarction, this is defined by the presence of angina with electrocardiographic changes and elevated biomarkers of myocardial injury. For its prevalence, morbidity and mortality is a significant public health problem in the intensive care units. The TIMI risk score (Thrombolysis in Myocardial Infarction) allows a stratified ongoing risk of myocardial being used as a prognostic indicator. (1.2)

There is evidence linking low levels of antioxidants in critical patients and sepsis. Furthermore there is evidence of increased malondialdehyde in patients with sepsis. In connection with oxidative stress and myocardial infarction literature exists relating these markers of oxidative damage with inflammation. They have been linked to high levels of thiobarbituric acid reactive species with acute coronary syndromes and in particular with acute myocardial infarction showing was found that these determinations are correlated with biomarkers of myocardial injury. Similarly low levels of antioxidant defenses have an inverse correlation with such biomarkers. (3. 4. 5)

Given all this evidence showing the correlation of biomarkers of oxidative damage in severe sepsis and myocardial infarction with oxidative stress and an inverse correlation with the defensive mechanisms antioxidants concern originated carrying out such determinations in hospitalized patients in the unit patients critics of San Martin Hospital Quillota.

Objective: To evaluate the behavior of variables of oxidative stress in a sample of hospitalized patients in the Critical Care Unit of the Hospital San Martin Quillota.

Working hypothesis: Biomarkers of oxidative stress such like the activity of the enzyme catalase (CAT), the reactive species thiobarbituric acid (TBARS) and total plasma antioxidant capacity (TRAP) are feasible to determine in a sample of critically ill patients admitted to the intensive care unit (UPC) of San Martin Hospital Quillota.

Objective: To determine the biomarkers of oxidative stress in subjects hospitalized in the intensive care unit of Hospital San Martin Quillota.

Methodology: Prospective descriptive with tracking variables under study day 1, 3 and 7 of hospital stay for patients who present with severe sepsis. Follow on days 1 and 3 of hospitalization for patients with acute coronary syndromes.

Study variables: The main variables are comprised of biomarkers of oxidative stress CAT, T-bars and TRAP determined by techniques previously standardized. Secondary variables correspond to biomarkers for sepsis and acute coronary syndromes. Risk scores APACHE II and TIMI were determined.

Results: It was found that the decrease in TBARS levels observed in the sample period of critically ill patients studied. The highest values of TBARS were observed in the group of patients with acute myocardial infarction. These values proved to be higher than that reported in the literature. Regarding enzymatic antioxidant defenses in the case of myocardial infarction decreased enzyme catalase activity was observed while in the case of sepsis there was an increase. Finally, no differences were observed relative to the total plasma antioxidant capacity during the study.

Marco teórico

Capítulo 1. Introducción al estrés oxidativo

Hace millones de años atrás ocurrió el llamado gran fenómeno de oxidación que dio inicio a la aparición del oxígeno en nuestro planeta y con ello a los fenómenos oxidativos. Estudios realizados en estromatolitos en el oeste de Australia evidencian su antigüedad en cerca de 2720 millones de años, siendo la evidencia más antigua disponible de la importancia de estas algas verde azules y cianobacterias que cambiaron la química de nuestro planeta. Este hecho posibilitó la aparición de organismos eucariontes y seres cada vez más complejos. (1)

La aparición de la respiración celular hizo posible que el oxígeno en el metabolismo normal de la célula aeróbica fuera capaz de sintetizar 30 a 32 moléculas de adenosín trifosfato (ATP) por medio de la reducción del oxígeno hasta convertirse en agua. (2)

En un escenario favorable el uso del oxígeno por parte de la mitocondria genera agua y energía. En ciertas condiciones patológicas se altera esta situación y el mal funcionamiento de la mitocondria deriva en la formación de especies reactivas del oxígeno con sucesivas consecuencias.

Concepto

El concepto de estrés oxidativo se refiere al desbalance que existe entre agentes pro oxidantes y antioxidantes con inclinación cierta a los primeros. Este hecho se traduce en cambios que pueden ocurrir a lípidos, carbohidratos, proteínas y al ácido desoxirribonucleico (ADN). (3)

Agentes pro oxidantes se refieren a aquellas especies químicas que causan o promueven la oxidación.

Agentes antioxidantes son moléculas que inhiben la síntesis de agentes pro oxidantes e impiden la oxidación.

De esta forma el estrés oxidativo puede ser el resultado de una disminución de agentes antioxidantes tanto enzimáticos como no enzimáticos o bien ser el resultado de un incremento en las especies reactivas al oxígeno (4)

Definiciones

Radical libre. Es un átomo o molécula con un electrón desapareado. Por ejemplo óxido nítrico ($\text{NO}\cdot$), Anión superóxido ($\text{O}_2\cdot^-$), Radical hidroxilo ($\text{OH}\cdot$), Radical peroxilo ($\text{LOO}\cdot$). (5)

Especies reactivas del oxígeno

a) Especies radicalarias:

Anión radical superóxido. ($O_2\cdot^-$) Se genera en la mitocondria siendo un producto del metabolismo celular. Además es generado en fagocitos con el objeto de actuar como antimicrobiano pues tiene la propiedad de opsonizar microorganismos. En este caso en su síntesis interviene una enzima presente en la membrana celular, la nicotinamida adenina dinucleótido fosfato oxidasa (NADP), que utiliza NADPH como cofactor. La síntesis de $O_2\cdot^-$ deriva en la producción en la vacuola de peróxido de hidrógeno por una reacción de dismutación que es acelerada por la enzima superóxido dismutasa. El peróxido de hidrógeno al reaccionar con el ion cloro produce ácido hipocloroso. Ambos tanto el peróxido de hidrógeno como el ácido hipocloroso no son radicales libres pero son especies reactivas del oxígeno. (6)

Ya sea por el mecanismo de la reacción de Fenton o de Haber Weiss en presencia de hierro o bien otros metales el peróxido de hidrógeno da lugar al radical hidroxilo ($OH\cdot$) el más potente radical capaz de reaccionar con biomoléculas y originar daño oxidativo siendo un potente antimicrobiano. (7).

De esta forma la producción de anión radical anión superóxido es esencial en el proceso de la fagocitosis celular.

Radical hidroxilo. ($OH\cdot$) Es el radical más activo encontrado en los sistemas biológicos con una capacidad de reaccionar con casi todas las moléculas biológicas. Su producción es a partir del anión radical superóxido y peróxido de hidrógeno a través de las reacciones de Fenton y Haber Weiss. Este radical al reaccionar con lípidos genera radical lipídico con ello da inicio a la peroxidación lipídica donde se va generando sucesivamente radical hidroperóxido lipídico y radical lipídico. Estas reacciones van alterando las membranas celulares haciendo que pierda fluidez, alterando sus funciones como mantener las gradientes iónicas. De estas reacciones se generan residuos como por ejemplo el malondealdheído (MDA) que puede difundir de su sitio de generación alterando la permeabilidad vascular y desencadenando reacción inflamatoria. (8)

Óxido Nítrico. ($NO\cdot$) Generado en células endoteliales y otras células del cuerpo es sintetizado a partir del aminoácido L-Arginina. Su síntesis es mediante la acción de la óxido nítrico sintetasa. Si bien es pobremente reactivo con moléculas en presencia del anión radical superóxido, metales de transición y radicales aminoácidos reacciona con rapidez. En dicha reacción puede generar peroxinitrito. (9)

El óxido nítrico se relaciona con varias funciones fisiológicas como por ejemplo inhibir el factor nuclear kappa beta (NF-Kappa B) y producir la vasodilatación en la musculatura vascular la que

a su vez es inhibida por el anión radical superóxido. (9)

El óxido nítrico al reaccionar con radicales peroxilos contribuye a la propagación de la lipoperoxidación lipídica uno de los eventos fisiopatológicos de la aterosclerosis. (9)

b) Especies no radicalarias:

Peróxido de hidrógeno (H₂O₂): Se forma por la dismutación del anión radical superóxido (O₂^{·-}) espontánea o enzimática mediante la acción de la enzima superóxido dismutasa o bien otras reacciones de óxido reducción en el metabolismo celular. El efecto más nocivo del H₂O₂ es actuar en la formación del radical OH[·] catalizado por metales de transición. De forma fisiológica el H₂O₂ es metabolizado a agua por acción de las enzimas catalasa y glutatión peroxidasa. (10)

Ácido Hipocloroso (HOCl): Se trata de un potente agente oxidativo que se sintetiza en los neutrófilos activados por acción de la enzima mieloperoxidasa (MPO). El ácido hipocloroso reacciona con grupos sulfidros y aminos de proteínas generando inactivación de ellas en el caso de enzimas como por ejemplo de la alfa 1 antiproteinasa. La MPO cataliza en presencia de H₂O₂ y anión cloruro (Cl⁻) la formación de derivados halogenados tóxicos como el ácido hipocloroso, las cloraminas y anión radical superóxido. (11)

Mecanismos de generación de especies reactivas del oxígeno.

Respiración celular

En el metabolismo de las células eucariontes el 95% del oxígeno es consumido por las células siendo reducido para producir agua y adenosin trifosfato (ATP) en la cadena transportadora de electrones en la fosforilación oxidativa. Es en la mitocondria donde se lleva a cabo este proceso que constituye la principal fuente de generación de especies reactivas del oxígeno en condiciones fisiológicas y ello ocurre en dos instancias. El primero es dependiente del radical libre ubisemiquinona que se forma por reducción de la ubiquinona por un electrón que al interactuar con el oxígeno genera anión radical superóxido, siendo el principal mecanismo de generación de radicales libres en la mitocondria. El segundo dice relación con la flavoproteína NADH cuyo grupo flavina es reducido durante el transporte de electrones al radical flavina semiquinona que al interactuar con oxígeno produce anión radical superóxido. (12)

Reacciones de Fenton y Haber Weiss

Al reaccionar el anión radical superóxido o el peróxido de hidrógeno con metales de transición entre ellos el cobre o hierro presentes en el ambiente celular se genera radical hidroxilo. Si bien las células tienen mecanismos de secuestro de metales es en el comportamiento radicalario que poseen donde existe una fuente de generación de radicales libres. Dentro de los fenómenos estudiados se encuentra el rol del hierro en la peroxidación lipídica. (13, 14)

Procesos de activación de fagocitos

Tanto los macrófagos como los neutrófilos generan $O_2\cdot$, H_2O_2 y $HOCL$ en el burst oxidativo como mecanismo de defensa frente a microorganismos. Este mismo proceso es el que genera inflamación y daño tisular en enfermedades inflamatorias e infecciosas. En estas reacciones las enzimas NADPH oxidasas y mieloperoxidasa son las principales fuentes de generación de estas especies reactivas del oxígeno. (15)

Procesos de óxido reducción en el metabolismo celular

Síntesis del óxido nítrico ($NO\cdot$). La síntesis del óxido nítrico es dependiente del metabolismo del aminoácido L-arginina. Las enzimas que catalizan esta reacción son conocidas como óxido nítrico sintetasa que convierten la L-arginina en L-citrulina y $NO\cdot$ vía oxidación de la L-arginina. Esta reacción requiere de cofactores como calmodulina, calcio y tetrahidrobiopterina (BH_4). (16)

Existen tres isoformas de enzimas óxido nítrico sintetasa. La neuronal (nNOS) que es constitutiva de las neuronas. La óxido nítrico sintetasa inducible (iNOS) presente en microglías, macrófagos, astrocitos y células endoteliales. La óxido nítrico sintetasa constitutiva (eNOS) localizada en el endotelio. (16)

Otro proceso de óxido reducción presente en relación al metabolismo celular es el que está mediado por la enzima mono amino oxidasa (MAO). Esta enzima cumple un rol en el metabolismo de catecolaminas. Produce la desaminación oxidativa de las catecolaminas liberando en esta reacción aldehídos y peróxido de hidrógeno (H_2O_2) como subproducto. Este mecanismo de generación de especies reactivas del oxígeno se le ha relacionado con la enfermedad de Parkinson. (17)

La xantina oxidasa es una enzima que genera radical anión superóxido durante los mecanismos de reperfusión de tejidos isquémicos cuando el oxígeno molecular, en lugar del NAD, actúa como aceptor de electrones. En el catabolismo del adenosín trifosfato que lleva a la formación de ácido úrico interviene la enzima xantina deshidrogenasa, pero al haber isquemia los altos niveles de calcio intracelular producen que la xantina deshidrogenasa se convierta a xantina oxidasa por proteasas dependiente de calcio como la calpaína o bien por oxidación de grupos sulfhidrilos. Este cambio en la

enzima determina que el paso de hipoxantina a ácido úrico produzca radical anión superóxido.(18)

En el metabolismo del ácido araquidónico mediado por las ciclooxigenasas y lipooxigenasas se generan eicosanoides y el radical anión superóxido como subproducto. Esta síntesis se involucra en procesos fisiopatológicos que dicen relación con la inflamación. (18)

Relación entre especies reactivas del oxígeno (ERO) y procesos fisiológicos.

Si bien las especies reactivas del oxígeno intervienen en varios procesos fisiológicos del metabolismo celular, de la función de órganos y sistemas en el ser humano nos centraremos para efectos de la presente investigación en dos. El primero dice relación con los mecanismos mediados por especies reactivas del oxígeno y el burst oxidativo, por cuanto en el proceso de la fagocitosis se liberan EROs ante procesos infecciosos como la sepsis. El segundo guarda relación con el rol que cumple el óxido nítrico, pues se relaciona con mecanismos de vasodilatación y tono vascular que también se relacionan profundamente con la sepsis para comprender mejor el estado de shock.

a) **Burst oxidativo.** Los fagocitos al activarse generan el burst oxidativo en respuesta a una injuria provocada por un patógeno. Ello genera una respuesta por parte del huésped atacado y que es mediada por especies reactivas del oxígeno. El anión radical superóxido con acción microbicida es producido por la enzima NADPH oxidasa que se encuentra en la membrana celular y que comprende un complejo enzimático con varias isoformas. Dicho complejo posee una parte que es el centro catalítico de la unidad y otra que es regulatoria. Hay ciertos componentes en el citosol y otros en la membrana celular. Utiliza como sustrato el NADPH como dador de electrones produciendo $O_2\cdot$ o H_2O_2 . (19)

En el proceso de la fagocitosis el microorganismo hallado como ajeno al cuerpo es envuelto por la membrana e incluido en una vacuola que contiene en su interior $O_2\cdot$ y H_2O_2 . Al tomar contacto con metales que por ejemplo traen las bacterias, rápidamente reacciona con el $O_2\cdot$ y H_2O_2 , sintetizándose $OH\cdot$ aumentando el daño oxidativo a la bacteria. A ello se suma el hecho de que la mieloperoxidasa presente en la vacuola cataliza la reacción de aniones halogenados como cloro, bromuro y yodo en presencia del peróxido de hidrógeno produciendo ácido hipocloroso. El ácido hipocloroso elimina bacterias e inclusive hongos presentes por acción oxidativa en las membranas celulares o por clorinación de moléculas. (19)

b) **Rol del óxido nítrico ($NO\cdot$)**

El $NO\cdot$ cumple un rol fundamental como segundo mensajero intracelular que activa la guanilato ciclasa. Dicha enzima colabora en la conversión de guanosina trifosfato a guanosina monociclato

(GMPc) con ello causa la relajación del músculo liso. (20)

Si hay síntesis de anión radical superóxido en la célula en conjunto con el $\text{NO}\cdot$ puede producirse la formación de peroxinitrito ($\text{ONOO}\cdot$) con ello se bloquea la relajación del músculo liso y la vasodilatación normal. El peroxinitrito oxida proteínas formando disulfatos o grupos de nitrotirosina. Este compuesto es capaz de generar daño oxidativo al ADN dando lugar al 8 hidroxil 2 desoxiguanosina el cual es un biomarcador de daño oxidativo. (20, 21)

Relación entre especies reactivas del oxígeno con procesos patológicos.

Las especies reactivas del oxígeno producen daños a macromoléculas como son los ácidos nucleicos, lípidos y proteínas. (22)

En el caso de los ácidos nucleicos el ataque por el radical hidroxilo puede derivar en la oxidación de bases nitrogenadas con daño a nivel de los azúcares que lo forman tanto en el ADN como el ARN. De esta forma se sintetizan y liberan una serie de compuestos entre ellos destaca el 8-hidroxideoxiguanosina (ADN) y el 8-hidroxiguanosina (ARN). Las implicancias pueden ser variadas entre ellas fenómenos de carcinogénesis o mutagénicos para el ADN así como disfunción en la síntesis de proteínas (ARN). (22)

Los lípidos en general son atacados por especies reactivas al oxígeno generándose productos de la lipoperoxidación entre ellos el 4 hidroxinonenal y el malondealdheído. (22)

En las proteínas, el ataque de especies reactivas del oxígeno puede producir peróxidos, ketoácidos y una serie de derivados proteicos oxidados. Las consecuencias de este daño pueden ser variados: Inactivación, degradación proteica, cambios en la unión a proteínas plasmáticas, alteración en el traslado de moléculas más pequeñas entre otras. (22)

El estrés oxidativo se ha relacionado con una serie de procesos patológicos. Conocido desde hace tiempo su relación con enfermedades crónicas no transmisibles como la diabetes mellitus, dislipidemia, hipertensión arterial, obesidad, enfermedades neurodegenerativas, cáncer y otras. (23, 24, 25, 26)

La presente tesis tiene como sujeto de estudio al paciente crítico, ya sea ingresado por un evento coronario agudo o bien sepsis severa por lo que nos abocaremos a ello en relación al balance redox con procesos patológicos en agudo.

En el estudio del paciente crítico existe sólida evidencia que relaciona la injuria por isquemia y reperfusión junto con fenómenos que guardan relación con la respuesta inflamatoria sistémica. Si bien puede predominar algún mecanismo sobre el otro, al hablar de cardiopatía coronaria y sepsis, pueden existir en concomitancia estos fenómenos fisiopatológicos en un mismo paciente lo que le confiere

especial complejidad a este sujeto de estudio. De esta forma en general para el paciente que cursa con un síndrome coronario agudo van a ser los mecanismos de isquemia y reperfusión los que se relacionen con el balance redox (27). Por su parte en el caso de los pacientes con sepsis van a ser los procesos relacionados con el síndrome de respuesta inflamatoria los que expliquen aquellos fenómenos oxidativos de injuria. (28)

Por tales mecanismos presentes en los pacientes críticos es que han existido intenciones de avanzar en terapias antioxidantes siendo varios resultados controversiales (29). La sobrevida en estos pacientes se va a deber en gran medida a la injuria presente pudiéndose montar una respuesta exagerada con excesiva activación celular. Clínicamente manifestado como síndrome de respuesta inflamatoria sistémica o bien una inmunosupresión por una pobre respuesta del sistema inmunitario que hará al sujeto más susceptible a la infección en la sepsis (29). En el caso del síndrome coronario agudo se produce una reacción paradójica que consiste en un fenómeno observado a nivel de las mitocondrias. Lo que ocurre es que en momentos de isquemia con bajo aporte de oxígeno se liberan grandes cantidades de especies reactivas al oxígeno y nitrógeno de este organelo. (30).

Mecanismos de defensas antioxidantes

Las especies reactivas del oxígeno se producen de manera fisiológica y normal en todas las células. Para este potencial tóxico es que se dispone de una variedad de mecanismos antioxidantes, los cuales revisten especial interés en investigaciones recientes que buscan lograr algún impacto en la terapéutica. En particular esta ha sido un área de desarrollo e investigación en el paciente crítico.

Para los fines de esta tesis clasificaremos los mecanismos antioxidantes en enzimáticos y no enzimáticos.

a) Mecanismos enzimáticos

Corresponden a los mecanismos endógenos que dispone el organismo que se basan en la acción antioxidante de ciertas enzimas. Entre ellas las más relevantes son: Superóxido dismutasa (SOD), Catalasa (CAT), Glutación peroxidasa (GPX) y Tiorredoxina reductasa (TRX)

Superóxido dismutasa (SOD). Son un grupo de metaloenzimas entre las cuales encontramos las cobre zinc superóxido dismutasa (CuZn-SOD) y las hierro manganeso superóxidodismutasa (FeMn-SOD). Su rol es catalizar la conversión del radical anión superóxido a peróxido de hidrógeno y oxígeno ello lo realiza con una constante de reacción del orden de 2×10^9 M/S. Hay tres tipos de SOD según su localización y constituyen las únicas enzimas que actúan ante un radical libre directamente.(31)

La Cu/Zn SOD codificada en el cromosoma 21 posee como cofactores un átomo de cobre y uno

de zinc unidos por un residuo de histidina. Esta enzima puede inactivarse por acción del peróxido de hidrógeno. (31)

En la matriz mitocondrial se encuentra la manganeso superóxido dismutasa (MnSOD) cuya ausencia en ratas knock-out determina una sobrevida no mayor a las tres semanas. Es sintetizada en el citosol pero llega a la matriz mitocondrial en un proceso activo. El peroxinitrito es capaz de inhibir su actividad al inducir una nitración de un residuo de tirosina que es esencial para su actividad. (31)

En el compartimento extracelular se encuentra el tercer subtipo de SOD que corresponde a una Cu/Zn SOD y es el principal antioxidante presente en el intersticio de la pared de los vasos sanguíneos. Como tal dismuta el anión radical superóxido a peróxido de hidrógeno y oxígeno a nivel extracelular. Su rol principal es actuar a nivel del óxido nítrico. (31)

Glutación Peroxidasa. Este grupo de enzimas son dependientes del selenio y constituyen uno de los grupos antioxidantes más importantes de la célula. En ellas cada subunidad con un átomo de selenio se une a un grupo cisteína. Su acción principal es a nivel de los hidroperóxidos. Actúa además para eliminar el peróxido de hidrógeno en los eritrocitos. Su actuar es dependiente de la glutación reductasa que emplea el NADPH como cofactor (32).

Catalasa. Es una metaloproteína tetramérica con 4 subunidades de 60 Kda cada uno con un grupo heme. Reacciona con el peróxido de hidrógeno para generar agua y oxígeno. Su ubicación es a nivel de la matriz mitocondrial, peroxisomas y citosol de eritrocitos. Su actuar ocurre en dos etapas la primera constituyéndose un complejo primario entre el hierro del grupo heme y el peróxido de hidrógeno. En la segunda etapa este complejo primario se descompone siendo favorecida por la presencia de una nueva molécula de peróxido de hidrógeno que actúa como dador de protones, actuando como oxidante y reductor. (33)

Tiorredoxina reductasa. Son pequeñas proteínas encargadas de reducir los grupos sulfihidros oxidados de las proteínas. De esta forma su actuar es a nivel de otras enzimas actuando como dadores de equivalentes de reducción a la ribonucleótido reductasa (enzima esencial en la síntesis de ADN), metioninasulfóxido reductasa (reparación del ADN) y tiorredoxina peroxidasa (actúa a nivel del peróxido de hidrogeno mitocondrial). (34)

b) Mecanismos no enzimáticos. Corresponden a mecanismos de defensa antioxidantes endógenos y exógenos, que actúan directamente a nivel de las especies radicalarias reaccionando con ellos logrando atraparlos directamente o dejándolos inactivos. Incluyen micronutrientes que se obtienen de la dieta como vitaminas y compuestos proteínicos sintetizados por el cuerpo.

Existen variados compuestos con actividad antioxidante. Destacan entre ellos:

Transferrina. Glicoproteína de 80KDa con dos sitios para unir fierro. Cumple un rol de

transportar este metal en la célula a la ferritina. Estos sitios de unión se hallan ocupados en un 30% y con ello prácticamente hay ausencia de hierro libre en el plasma. A pH ácido disminuye la afinidad de la transferrina por el hierro. (35)

En el caso de la transferrina su mecanismo antioxidante lo desarrolla por impedir que este metal participe en las reacciones de Fenton o Haber Weiss según se mencionó previamente. (35)

Lactoferrina. Similar a la transferrina se libera en la de granulación de los polimorfos nucleares y en la mielopoyesis. Tiene mayor afinidad que la transferrina a Ph ácidos. (35)

Ferritina. Gran macromolécula de 24 subunidades que puede secuestrar hasta 4000 átomos de hierro férrico por molécula. Con ello se consigue disminuir el daño oxidativo. (35)

Ceruloplasmina. Glicoproteína que transporta el cobre. Cerca del 90% del cobre plasmático se encuentra unido a ceruloplasmina. El 10% unido a albúmina, histidina y péptidos. Tiene actividad ferroxidasa bloqueando las reacciones de Fenton y Haber Weiss. (36)

Albúmina. Es la mayoritaria proteína plasmática. Puede unirse a cobre y fierro con lo cual disminuye el estrés oxidativo. (37)

Haptoglobinas. Alfa globulinas que secuestran hemoglobinas liberadas de los eritrocitos y a través de aquel mecanismo disminuye el hierro plasmático. (37)

Glutati6n. Es un tripéptido compuesto por glutamina, cisteína y glicina presente en la mayoría de las células. Posee abundantes cantidades de grupos sulfihidros (SH). El glutati6n reducido (GSH) es de ubicaci6n intracelular y una menor cantidad (menos de un 0,5%) se encuentra oxidado (GSSG). Su rol principal a nivel celular es capturar especies radicalarias por acci6n de los radicales libres en los grupos SH del glutati6n. (37, 38)

Urato. Presente en el plasma es capaz de quelar metales como hierro y cobre. Atenúa la oxidaci6n de lípidos y ácidos grasos al reaccionar con el ácido hipocloroso. Reacciona con el radical hidroxilo formando alantoína compuesto que se ha encontrado en pacientes con artritis reumatoide.(37)

Bilirrubina. Presente en el plasma es capaz de reaccionar con el anión radical superóxido y radicales peroxilos. (37)

Ubiquinonas. Derivados de las quinonas en su forma reducida son eficientes antioxidantes. Se ubican en ciertos tejidos como corazón, hígado y riñ6n. Su ubicaci6n en las células es principalmente a nivel mitocondrial en un 50%. El resto se ubica en el núcleo 30% y retículo en 10%. Su acci6n antioxidante es en la peroxidaci6n lipídica impidiendo la propagaci6n. (37, 39)

Vitamina E. Incluye a un grupo de tocoferoles siendo de ellos el más activo y abundante el alfa tocoferol. Dada su estructura química reacciona con radicales libres lipídicos impidiendo la propagaci6n en la peroxidaci6n lipídica. La vitamina E cumple un rol fundamental en la estabilidad e

integridad de las membranas celulares al proteger a los ácidos grasos poliinsaturados de la peroxidación lipídica.

Una vez atacado por un radical libre el alfa tocoferol debe ser regenerado por el ácido ascórbico principalmente. La coenzima Q y algunos carotenoides pueden regenerar el alfa tocoferol. La vitamina E además es un importante inhibidor de la formación de nitrosaminas al captar el óxido nítrico. (37,40)

Vitamina C. El ácido ascórbico es un potente agente antioxidante que actúa formando un complejo redox al reaccionar con una especie radicalaria. El radical formado semihidroascorbato o radical ascorbilo es menos reactivo que el radical.

Dentro de sus funciones se encuentra la formación y mantenimiento del colágeno actuando como una coenzima en la conversión de prolina y lisina a hidroxiprolina e hidroxilisina ambas importantes en la estructura del colágeno. Si bien existen mecanismos de regeneración del ácido ascórbico que utilizan NADH o GSH son en su mayoría intracelulares por lo que en situaciones de estrés oxidativo las concentraciones de ascorbato disminuyen significativamente. Cumple un rol antioxidante en fase acuosa y en la regeneración del alfa tocoferol. (37, 40)

Carotenoides. Los carotenos son capaces de inactivar el anión radical superóxido y otros radicales libres. El efecto antioxidante se debe a la interacción entre los dobles enlaces conjugados de la cadena insaturada y el radical. Puede actuar como dador o aceptor de electrones. Los carotenos son especialmente reactivos con los lipoperóxidos por ello tanto su almacenamiento como transporte es en conjunto con otros antioxidantes como el alfa tocoferol. (37)

Ácido Lipoico. Es un tiol intracelular que actúa como cofactor en algunos complejos deshidrogenasas. Puede participar en el reciclaje de la vitamina C. En la célula el ácido lipoico es reducido al ácido dihidrolipoico actuando como un potente antioxidante celular. (37)

Selenio. Cofactor importante de muchas selenoproteínas como la glutatión peroxidasa y la iodotironina desionidasa. El selenio participa además en la formación de macromoléculas que se unen al ADN y se relaciona con la proliferación celular y la respuesta inmune. (37)

Flavonoides. Compuestos presentes en una gran variedad de plantas con acciones antioxidantes. Comprenden a los ácidos fenólicos, flavonoles, flavonas, antocianidinas e isoflavonas. (37)

Capítulo 2. Sepsis

Concepto

En el año 1992 se llevó a cabo el primer consenso internacional de sepsis donde un panel de expertos definió la sepsis como el síndrome de respuesta inflamatoria sistémica ante un cuadro infeccioso. Dicho panel de expertos propuso el término sepsis severa para describir aquella sepsis con disfunción aguda de órganos. Shock séptico se definió como aquel cuadro de sepsis complicado con hipotensión refractaria a la reanimación con aporte de fluidos o hiperlactacidemia (41). El año 2003 el segundo consenso de expertos avaló gran parte de estos conceptos con la salvedad de que algunos signos como son la taquicardia y el recuento elevado de blancos en el síndrome de respuesta inflamatoria sistémica pueden ocurrir en cuadros infecciosos como no infecciosos no siendo de utilidad en el diagnóstico de la sepsis. De igual forma los conceptos sepsis severa y sepsis se utilizan de manera intercambiable para describir las complicaciones derivadas de los cuadros infecciosos en relación a disfunciones orgánicas. (41)

Generalidades.

En Chile, el primer estudio multicéntrico de prevalencia de sepsis en unidades de cuidados intensivos, mostró que de un total de 60 unidades participantes con un total de 438 camas, habían ocupadas un 63% con un total de 289 pacientes siendo la sepsis severa un 32,9% de los casos. En este grupo de pacientes la letalidad observada fue de un 25,9%. (81)

En los Estados Unidos representa la sepsis severa cerca de un 2% de los pacientes ingresados a los hospitales. De ellos el 50% ingresa a unidades de cuidados intensivos lo que significa que un 10% de los ingresos a unidades de cuidados intensivos es por esta causa. En número significa cerca de 750000 pacientes en un año con un enorme costo para los servicios de salud. El número de casos a diferencia de otras patologías ha ido en aumento los últimos años. Realizándose extrapolaciones con los datos de las unidades de cuidado intensivas de los Estados Unidos se obtiene que en un año habrían cerca de 19 millones de casos. En estudios epidemiológicos realizados entre los años 1979 y 2000 las infecciones por Gram positivos fueron mayores que las bacterias Gram negativas. Recientes trabajos en unidades de cuidados intensivos han mostraron que bacterias Gram negativas se aislaron en hasta un 62% de pacientes con sepsis severa, bacterias gram positivas en hasta 47% y hongos en hasta un 19%. (41,42)

Dentro de los factores de riesgos para desarrollar sepsis severa se encuentra la edad siendo más

frecuentes en edades extremas, sexo masculino, enfermedades crónicas previas, tiempo de tardanza de la instauración de las medidas terapéuticas e inmunosupresión. (42)

La mortalidad hasta antes de la aparición de las unidades de cuidado intensivo era de prácticamente 100% en el shock séptico. Con la aparición de estas unidades se ha logrado mejorar en los últimos 30 años hasta mortalidades para el shock séptico de 80%. Hoy en día ya hay series en que se han logrado mortalidades del 30%. Por ello la atención se ha centrado cada vez más no solo en la mortalidad en las unidades de cuidado intensivo, sino además en la calidad de vida posterior, existiendo evidencia que demostraría un deterioro cognitivo y de la calidad de vida tras una estadía en UCI por shock séptico. (41,42)

Características clínicas

Las manifestaciones clínicas son muy variadas y van a depender del sitio de infección, microorganismo causante, disfunciones orgánicas presentes, estado de salud previa del paciente y del tiempo de tardanza en la instauración de las medidas terapéuticas. Dentro de los órganos o sistemas más frecuentemente afectados se encuentra el cardiovascular y respiratorio. (43)

El compromiso respiratorio se define como síndrome de distress respiratorio (SDRA) y corresponde a hipoxemia con infiltrados pulmonares de origen no cardiogénico (44). En tanto el compromiso cardiovascular se manifiesta como hipotensión o un incremento del lactato. Respecto de otros órganos o sistemas, el compromiso del sistema nervioso central se expresa como obnubilación o delirio, mientras que las imágenes no evidencian lesiones focales y en el electroencefalograma se objetiva encefalopatía tóxica infecciosa. Pueden verse además neuropatías y miopatías en pacientes con larga estadía en unidades de cuidados intensivos. La injuria renal aguda se manifiesta con una disminución del débito urinario y un incremento en los niveles de creatinina plasmática. Existen en los pacientes con sepsis severa otras alteraciones que pueden incluir íleo paralítico, disfunción hepatocelular, alteraciones en el control de la glicemia, trombocitopenia, coagulación intravascular diseminada, disfunción tiroidea y adrenal. (43,45)

Fisiopatología

Respuesta de huésped

Los cuadros infecciosos gatillan en el huésped una compleja reacción en la cual interactúan mecanismos pro inflamatorios que buscan eliminar al patógeno y antiinflamatorios que ayudan a limitar la respuesta tanto local como sistémica colaborando en recuperar los tejidos. Son causantes de la disfunción orgánica que es seguida de la infección. Entre los factores que determinan la respuesta del

huésped se encuentran la carga infecciosa y virulencia del patógeno, características genéticas junto con otras enfermedades presentes. Ello va a condicionar una respuesta que va a ser local, regional y sistémica. (46)

Inmunidad innata

El reconocimiento por parte del huésped del patógeno involucra la activación del sistema inmune innato por medio de receptores toll like, receptores tipo C lectina, receptores tipo ácido retinoico inducible y receptores tipo uniones dominio de nucleótido. Estos receptores reconocen estructuras de los microorganismos llamados patrones moleculares asociados a patógenos resultando en la sobre expresión de genes pro inflamatorios. Receptores similares censan moléculas endógenas relacionadas con la injuria celular. Estas mismas moléculas y receptores se activan en otras condiciones como por ejemplo el trauma lo que explicaría las disfunciones orgánicas en otros contextos clínicos. (46)

Trastornos de la coagulación

Frecuentemente la sepsis severa se relaciona con trastornos de la coagulación que pueden llevar a la coagulación intravascular diseminada. La activación de la proteína C y de la antitrombina deriva en la expresión de glicoproteínas de la membrana gatillando la activación de factores de coagulación produciéndose los depósitos de fibrina. El sistema fibrinolítico se halla además deprimido en la sepsis severa. (46)

Mecanismos inflamatorios e inmunosupresión

Tanto el sistema inmune humoral como celular poseen los mecanismos para atenuar la respuesta y evitar los daños pro inflamatorios. Las células T y mieloides pueden modular la respuesta de los fagocitos favoreciendo la reparación tisular. (46)

La regulación neuroinflamatoria, que utiliza la vía parasimpática, activa plexos nerviosos del bazo y libera subtipos de linfocitos T inhibiendo la respuesta inflamatoria. (46)

Disfunción orgánica

Dentro de los mecanismos que producen la disfunción orgánica la hipoxia tisular es el fundamental. La hipoperfusión, los fenómenos microtrombóticos y la disminución de la deformidad tisular eritrocitaria explican la disminución del aporte de oxígeno en la sepsis severa y shock séptico. La inflamación presente altera la permeabilidad de membranas produciéndose edemas que contribuyen a la falla de órganos. (46)

A nivel celular la hipoxia se traduce en un incremento en la producción de radicales libres a nivel mitocondrial por desacoplamiento de la cadena transportadora de electrones. Ello induce la liberación de péptidos mitocondriales y celulares que pueden perpetuar la respuesta inmune

inflamatoria activando neutrófilos. (46)

Tratamiento

Desde hace tiempo los esfuerzos internacionales para hacer frente a la sepsis han derivado en una campaña internacional denominada sobreviviendo a la sepsis. En ella se entregan las guías de práctica clínica para hacer frente a la sepsis. En suma involucra un paquete de medidas a tomar en la unidad de emergencia que deberían iniciar en las primeras 6 horas desde la admisión. Luego estas medidas se siguen en las unidades de cuidado intensivo. (47)

Debe iniciarse precozmente una adecuada reanimación cardiopulmonar con aporte de fluidos y vaso activos de ser necesarios. Por otra parte el inicio precoz de medidas para tratar la infección como erradicar el foco infeccioso y antimicrobianos constituyen en su conjunto las bases del tratamiento de la sepsis. (47)

Relación entre estrés oxidativo y sepsis

Existe evidencia que relaciona el estrés oxidativo con la sepsis severa.

Estudios realizados en ratas evidencian que infecciones por bacilos Gram negativos multiresistente (*Pseudomona Aeruginosa*) inducen altos niveles de malondealdheído en plasma y tejidos como aorta, hígado y bazo. Con ello evidencian el potencial de la medición de este parámetro redox en el paciente crítico. (48).

En aquellos pacientes que sobreviven a los cuadros de sepsis severa y shock séptico se han encontrado niveles elevados de antioxidantes. En series de pacientes se han reportado niveles elevados de malondealdheído en aquellos pacientes fallecidos. Sin embargo estas series han sido pequeñas para demostrar que el malondealdheído puede ser usado como biomarcador pronóstico del resultado clínico. Recientemente se ha publicado en la literatura un estudio que ha ido en esa dirección y que ha demostrado que niveles mayores de malondealdheído se relacionan con un desbalance del estrés oxidativo y con un pronóstico pobre en pacientes con sepsis severa. Ello se habría demostrado independientemente del sitio de infección, tipo de microorganismo y disfunciones sistémicas presentes. La peroxidación lipídica producida en estados infecciosos sería la responsable de este incremento del malondealdheído. Al entrar en contacto especies radicalarias con lípidos se produciría dicha reacción en cadena. El desacoplamiento de la fosforilación oxidativa y la depleción de las defensas a nivel mitocondrial explicarían este estrés oxidativo. Por otra parte el incremento del anión radical superóxido y del óxido nítrico en la sepsis elevaría la producción de peroxinitrito junto con especies reactivas del nitrógeno. El daño de los lipoperóxidos como el cuatro hidroxinonal y del malondealdheído alteraría

la estructura y función celular. (49, 50,51)

Respecto de las defensas antioxidantes se dispone en la literatura de evidencia que correlaciona la capacidad antioxidante total del plasma con la severidad de la sepsis severa. Se han medido la capacidad antioxidante total del plasma y se han obtenido correlaciones significativas con score de mortalidad como el APACHE II.

Asimismo se han reportado niveles mayores de capacidad antioxidante total en el plasma de pacientes que no sobrevivieron. En tanto los sobrevivientes mostraron niveles menores de capacidad antioxidante (49).

Capítulo 3. Cardiopatía coronaria

Introducción

El infarto agudo al miocardio constituye el 8% de los fallecidos en Chile. Un tercio de ellos lo hace sin recibir atención médica. Una vez ingresados a los establecimientos de salud la mortalidad a nivel mundial es de 10%, siendo de 5% a 8% en los pacientes que reciben terapia de revascularización (fibrinólisis o angioplastías) y de 15% en los que no la reciben. Hay una relación directa entre el inicio del cuadro coronario con la instauración de las medidas terapéuticas y el pronóstico.

Posterior al evento la mortalidad de los pacientes con infarto es de un 4 a 10% durante el primer año ya sea por un nuevo infarto, arritmias o insuficiencia cardíaca. (52)

Concepto

Los síndromes coronarios agudos se refieren a un grupo de síndromes clínicos que van desde la angina inestable hasta el infarto agudo al miocardio con elevación del segmento ST. El infarto agudo al miocardio en la actualidad se define como la presencia de síntomas o signos compatibles con isquemia del miocardio. En particular dolor torácico anginoso junto con síntomas neurovegetativos acompañados de onda Q en el electrocardiograma y elevación en el suero de biomarcadores de daño miocárdico (troponinas o creatin kinasa). (52)

Fisiopatología

La causa en la gran mayoría de los pacientes con cardiopatía coronaria es la aterosclerosis. Los cuadros más graves se desencadenan por trombosis intra arterial aguda. La mayoría de los trombos se presentan en un 75% en placas de ateroma que se han fisurado o roto. El otro 25% es inducido por erosión superficial del endotelio. En ambos casos lo que hay es una exposición al torrente sanguíneo del núcleo lipídico de la placa. Se produce la agregación plaquetaria estimulada por el factor tisular y la activación de plaquetas que van a generar trombina con la consecuente activación de la coagulación. En este momento se produce un equilibrio entre fenómenos fibrinolíticos versus protrombóticos donde si prevalece este último llevará a una reducción total del lumen del vaso. (53)

Si bien las lesiones pueden ser extensas es en una zona de ellas donde se produce la oclusión del vaso. Dentro de los factores que predisponen a este evento se cuenta la composición de la placa. Se ha visto que las placas más vulnerables son aquellas que contienen altos niveles de colesterol y cubiertas por una placa fibrosa con signos de inflamación ello es con la presencia de macrófagos y apoptosis de las fibras musculares lisas. Estas placas suelen no estar calcificadas y siguen un proceso de crecimiento

compensatorio que respeta la luz del vaso con neo vascularización a partir de los vasa vasorum junto con signos inflamatorios peri vascular. Ello hace que muchas placas vulnerables no sean visibles angiográficamente. (54)

Tratamiento

Dado fundamentalmente por las guías de práctica clínica en particular por las que rigen las garantías explícitas en salud (GES) que señalan para la cardiopatía coronaria la reperfusión del vaso ocluido. Para ello dependiendo del tiempo transcurrido se opta por fibrinólisis o angioplastia primaria dependiendo de la disponibilidad de los recursos.

La terapéutica incluye el uso de antiagregantes plaquetarios, estatinas, betabloqueo, heparina de bajo peso molecular y los inhibidores de enzima convertidora. (52)

Relación entre estrés oxidativo y cardiopatía coronaria

La disminución del flujo sanguíneo en los infartos agudos al miocardio se produce al ocluir el vaso. Con ello ocurre un incremento en la producción de especies reactivas del oxígeno por desacoplamiento de cadena de electrones a nivel mitocondrial. Luego la reperfusión hará que se sumen a las células miocárdicas una nueva injuria con incremento en la producción de especies reactivas al oxígeno llevando a una disfunción endotelial. Esta sobreproducción de especies reactivas del oxígeno puede llevar a la necrosis o apoptosis de las células miocárdicas. Es en estas injurias donde participan los mecanismos antioxidantes enzimáticos y no enzimáticos con el fin de acotar el daño.

La catalasa juega un rol principal en los mecanismos antioxidantes. Reacciona con el peróxido de hidrógeno produciendo agua y oxígeno como se discutió previamente.

Los factores de riesgos cardiovasculares como el consumo de cigarrillos, la diabetes mellitus e hipertensión arterial determinan mayores niveles de especies reactivas del oxígeno con ello niveles menores de antioxidantes.

En relación al estrés oxidativo y su relación con cardiopatía coronaria hay evidencia en la literatura que relaciona enzimas defensivas antioxidantes como la catalasa con el infarto agudo al miocardio demostrándose una menor actividad de esta enzima en estos pacientes junto con una actividad antioxidante plasmática menor. Por otra parte se ha encontrado altos niveles de homocisteína y de especies reactivas al ácido tiobarbitúrico las cuales se correlacionarían de forma negativa con la actividad de catalasa y con el estado antioxidante del plasma (55)

La hiperhomocisteinemia que se ha observado en pacientes con infarto agudo al miocardio contribuye a incrementar el estrés oxidativo. La homocisteína reduce metales de transición y genera el

radical thiol. Reduce el oxígeno produciendo anión radical superóxido y peróxido de hidrógeno. Además puede unirse a proteínas en sus residuos de cisteína y con ello alterar la función de ciertas enzimas entre ellas se ha propuesto la catalasa como blanco de la homocisteína. (55)

En relación al malondealdehído se ha observado en algunos trabajos previos un incremento en los pacientes con infarto lo que refleja peroxidación lipídica. Por cierto también se han encontrado niveles elevados en pacientes con factores de riesgo cardiovascular mayores que en sujetos sanos. (56)

Respecto a otros mecanismos antioxidantes como vitaminas hay reportes que dan cuenta de una disminución de los niveles de vitamina E en pacientes con infarto agudo al miocardio. Asimismo hay niveles menores de la capacidad total antioxidante plasmática en los pacientes con infarto que en sujetos sanos. También niveles menores de vitamina C y beta caroteno en estos pacientes. (ref. 56)

En los casos de infarto agudo al miocardio cuando se ha estudiado los biomarcadores de inflamación se han encontrado niveles de proteína C reactiva ultrasensible mayores, lo cual habla de fenómenos inflamatorios en curso. Otros biomarcadores estudiados son el péptido natriurético auricular el cual también se eleva en casos de infarto agudo al miocardio. (56)

¿Es posible determinar biomarcadores de estrés oxidativo en pacientes críticos que cursen con cuadros de sepsis severa o síndromes coronarios agudos?

Hipótesis propuesta.

En pacientes críticos ingresados al Hospital San Martín de Quillota y que cursen con cuadros de sepsis severa o síndromes coronarios agudos es factible determinar biomarcadores de estrés oxidativo como son la capacidad antioxidante total del plasma (TRAP), la actividad de la enzima catalasa (CAT) y las especies reactivas al ácido tiobarbitúrico (TBARS).

Objetivo general:

Determinar biomarcadores de estrés oxidativo en una muestra de pacientes críticos, ingresados al Hospital San Martín de Quillota, que cursen con cuadro de sepsis severa o síndrome coronario agudo.

Objetivo específicos:

- 1.- Evaluar los biomarcadores de estrés oxidativo CAT, T-BARS y TRAP al ingreso, en el día 3 y 7 de hospitalización de pacientes que cursen con sepsis severa.
- 2.- Evaluar los biomarcadores de estrés oxidativo CAT, T-BARS y TRAP al ingreso y en el día 3 de hospitalización de pacientes que cursen con síndromes coronarios agudos.
- 3.- Estimar la severidad de los pacientes con sepsis ingresados mediante el indicador APACHE II
- 4.- Estimar la severidad de los pacientes con síndromes coronarios agudos ingresados mediante el indicador TIMI.

Metodología

Diseño de la investigación:

Estudio descriptivo, prospectivo, con seguimiento: al día 1, 3 y 7 de estadía hospitalaria para los pacientes que cursan con sepsis severa, seguimiento en los días 1 y 3 de hospitalización para los pacientes con síndromes coronarios agudos.

Población de Estudio:

El presente estudio incluye a toda la población consultantes mayores de 18 años de edad, beneficiarios del Sistema de Salud Público, derivada desde otro centro de salud o que haya consultado de forma espontánea en la urgencia del Hospital San Martín de Quillota durante los meses Abril a Junio del año 2015.

Muestra de Estudio:

Pacientes adultos, ingresados con diagnóstico médico de sepsis severa o síndrome coronario agudo al Hospital San Martín de Quillota y que hayan firmado acta de consentimiento informado para la incorporación a este estudio.

Criterios de inclusión y exclusión:

Se incluyen en el presente trabajo a aquellos pacientes de la muestra con diagnósticos de sepsis severa o síndrome coronario agudo consignado en el ingreso médico del servicio de urgencia del Hospital San Martín de Quillota.

Se excluyeron a los pacientes que requirieran de transfusiones de hemoderivados o de traslado a otros centros de salud. Tampoco se incluyeron a los pacientes fallecidos durante el desarrollo del estudio.

Definiciones:

Para el presente estudio se consideró síndrome coronario agudo a aquel cuadro clínico diagnosticado en la unidad de urgencia que cumplía con los requisitos clínicos de dolor torácico anginoso junto con la presencia de cambios electrocardiográficos o elevación de biomarcadores de daño miocárdico.

Los pacientes que ingresaron al estudio y se confirmó el síndrome coronario agudo se agruparon según corresponda al diagnóstico en infarto agudo al miocardio con elevación del segmento ST, infarto agudo al miocardio sin elevación del segmento ST o bien como angina inestable.

El grupo de pacientes en los cuales durante el estudio descartó la presencia de síndrome coronario agudo se agrupó como pacientes con dolor torácico no coronario, correspondiendo el motivo

de ingreso a una causa diferente de la coronaria.

Respecto al grupo de pacientes con sepsis severa estos corresponden a aquellos hospitalizados con tal diagnóstico y que se definen por la presencia de respuesta inflamatoria sistémica con sospecha o confirmación de cuadro infeccioso asociado a disfunción de un órgano o sistema.

En este grupo de pacientes se pueden distinguir a aquellos con sepsis confirmada durante su estadía hospitalaria y aquellos en que se descarta. Los pacientes en que se descarta la sepsis se agrupan como pacientes no sépticos siendo las causas de respuesta inflamatoria distinta a la de un agente infeccioso.

Variables de estudio:

Variables sociodemográficas.

Edad: Variable cuantitativa expresada en años al momento de ser ingresado al hospital y consignado en el ingreso estadístico hospitalario.

Sexo: Definido como variable cualitativa masculino o femenino y según se consigne en el ingreso estadístico hospitalario.

Comorbilidades:

Acotado a un grupo de 6 patologías relevantes para las determinaciones de estrés oxidativo incluyen la presencia de diabetes mellitus, hábito tabáquico, consumo de alcohol, hipertensión arterial, dislipidemia y obesidad. Se definió su presencia como comorbilidad a la consignación en el ingreso médico de estos antecedentes. Esta variable de estar presente se le asignó un puntaje de 1 para cada patología. De esta forma un paciente sin antecedentes de comorbilidades tiene puntaje de 0 y el máximo es de 6.

Tiempo de estadía hospitalaria:

Variable numérica que da cuenta de la cantidad de días de hospitalización. Se considera el total de días hospitalizado consignado en la hoja de egreso estadístico.

Tiempo de recolección datos:

Tiempo 1 (T1): Corresponde al ingreso del paciente en la unidad de urgencia.

Tiempo 2 (T2): Corresponde al día 3 de hospitalización desde el ingreso a la unidad de emergencia.

Tiempo 3 (T3): Corresponde al día 7 de hospitalización desde el ingreso a la unidad de emergencia.

SOFA (Sequential Organ Failure Assessment):

Sistema de evaluación de la aparición y evolución del fallo sistémico en pacientes. Emplea valoraciones del estado de seis órganos o sistemas junto con algunos esquemas de tratamiento como

son las drogas vaso activas. Es una variable numérica que se obtiene tras la sumatorias de las disfunciones de órganos presentes.

APACHE II (Acute Physiology And Chronic Health Evaluation II):

Sistema de clasificación de severidad o gravedad de enfermedades. Se aplica en las primeras 24 horas de ingreso. A mayores puntajes les corresponden enfermedades más severas y de mayor riesgo de muerte. Variable numérica.

TIMI (Thrombolysis in myocardial infarction):

Sistema de estratificación pronóstica de pacientes que cursan con síndromes coronarios agudos. Incluye 7 variables que estiman los riesgos de muerte o recurrencia de infarto junto con la necesidad de revascularización urgente.

Variables daño miocárdico:

Creatin quinasa total (CPK T): Enzima de origen muscular cuya determinación es útil en el estudio de cardiopatías coronarias. Valores expresados en unidades de enzima por litro.

Creatin quinasa actividad masa (Cpk mb): Forma isomérica de la enzima creatinfosfokinasa específica del miocardio. Valores expresados en unidades de enzima por litro.

Troponinas: Corresponden a proteínas estructurales cardioespecíficas con elevada sensibilidad y especificidad de daño miocárdio. Valores expresados en nano gramos por mililitros.

Variables de Sepsis:

Proteína C reactiva (PCR): Proteína presente en la sangre sintetizada en macrófagos, adipocitos, intestino e hígado. Es un biomarcador de inflamación y es considerada como una proteína de fase aguda. Valores expresados en miligramos por litro.

Lactato: Producto de los glóbulos rojos y de los músculos es resultante del metabolismo anaeróbico de la célula. Valores expresados en miligramos por litro.

Recuento absoluto de leucocitos: Valor absoluto del conteo de leucocitos presentes en el hemograma. Valores expresados en células por milímetro cúbico.

Variables de estrés oxidativo:

Especies reactivas al ácido tiobarbitúrico (TBARS): Biomarcador de daño oxidativo. Es determinado en glóbulos rojos. Da cuenta de la concentración de malondealdheído. Se expresa en nano moles de malondealdheído por mililitros.

Actividad de la enzima catalasa (CAT): Biomarcador de defensa antioxidante cuya determinación se realiza en hemolizado de glóbulos rojos. Se expresa en unidades de enzimas por miligramos de proteínas plasmáticas.

Capacidad antioxidante total del plasma (TRAP): Biomarcador que da cuenta de la resultante de

las defensas no enzimáticas presentes en el plasma. Se expresa en micro moles de unidades equivalentes de trolox (TEAC trolox equivalent antioxidant capacity).

Técnicas de recolección de la información:

Al ingreso de cada paciente que cursó con los diagnósticos de síndrome coronario agudo o sepsis severa en la unidad de emergencia y previa obtención del consentimiento informado, se confeccionó una ficha electrónica codificada en la cual se registraron las variables sociodemográficas y clínicas que se obtuvieron de los documentos de hospitalización.

Se llevó a cabo un seguimiento de cada paciente en los casos de síndrome coronario en los días 1 (T1) y día 3 (T2) de hospitalización con recopilación de datos referentes a la evolución clínica general y en particular con el registro de los resultados de pruebas bioquímicas de determinación de injuria o daño miocárdico. En cada uno de los pacientes con diagnóstico de síndrome coronario agudo se realizó el cálculo del puntaje TIMI al ingreso. Durante su estadía se agruparon los pacientes en síndromes coronarios agudos y pacientes con dolor torácico no coronario.

Para los pacientes con sepsis severa dicho seguimiento abarcó los días 1 (T1), 3 (T2) y 7 (T3) de hospitalización con el fin de recopilar datos de la evolución clínica junto con los resultados de pruebas de seguimiento de variables de sepsis. Se realizaron las determinaciones de APACHE II y SOFA al momento de ingresar.

Respecto a las determinaciones de estrés oxidativo se llevaron a cabo en sangre de pacientes hospitalizados en los momentos de seguimiento T1, T2 y T3 junto con las tomas de otros exámenes que eran solicitados por los médicos tratantes. Para tales efectos las muestras fueron tomadas por personal de enfermería y refrigeradas en el laboratorio bioquímico del Hospital San Martín de Quillota hasta terminado el período de recolección para su posterior análisis en el Laboratorio de Investigación de Radicales Libres de la Universidad de Valparaíso.

Las muestras de sangre para su almacenamiento siguieron el siguiente procedimiento. Una vez firmado el consentimiento informado se extrajeron 10 mL de sangre venosa en un tubo con heparina como anticoagulante. Se centrifugó a 3000 revoluciones por minuto (rpm) por 10 minutos, separando el plasma y descartando la capa leucocitaria. Los eritrocitos obtenidos se lavaron 3 veces con una solución buffer fosfato salina (PBS) a pH 7.4 homogenizando cuidando no hacer hemólisis. Luego se centrifugó a 3000 r.p.m. por 10 minutos y se descartó el sobrenadante. De esta forma se separó el plasma de los glóbulos rojos que se almacenó inmediatamente. En el caso de estos últimos se preparó un hemolizado con solución salina buffer estándar. De esta forma para cada muestra de parámetros de estrés oxidativo se dispuso de tres preparados para las respectivas determinaciones una con plasma, otra de glóbulos rojos y una tercera con hemolizado de glóbulos rojos. Las muestras se congelaron a

-90 grados Celsius en el laboratorio del Hospital San Martín de Quillota rotulándose adecuadamente.

Determinación de especies reactivas al ácido tiobarbitúrico. (TBARS):

Se realiza sobre 1 mL de eritrocitos lavados a los que se agrega ácido tricloroacético al 10% (concentración final) y centrifugados por 10 minutos a 4 mil r.p.m. con el fin de eliminar las proteínas. A continuación, 1 ml de muestra es tratada con 0,33% p/v (concentración final) de ácido tiobarbitúrico, el que reacciona con el MDA presente en la muestra. Luego, puesta en ebullición por 30 minutos y su espectro de emisión registrado en un espectrofotómetro Uv-visible entre 450-600nm. (57)

Determinación de Catalasa. (CAT):

Se determina en 5 µL de eritrocitos hemolizados, la actividad de la enzima Catalasa, se determina por medio de espectrofotométrica la cinética de degradación de peróxido de hidrógeno a 240 nm. La lectura se realiza cada 15 segundos por un minuto. (58)

Determinación de capacidad antioxidante del plasma (TRAP):

La incubación de ABTS (2,2'-azinobi (3-etilbenzotiazolina-6-ácido sulfónico)) con ABAP (2,2'-azobis (2-amidinopropano)) produce radicales catiónicos cuya formación puede ser seguida espectrofotométricamente a 734 nm. La adición de la muestra permite que los antioxidantes presentes en ésta atrapen a los radicales producidos, con lo que la lectura disminuye en el tiempo. Por esto, se mide a 10, 30 y 50 segundos tras la adición de la muestra. La capacidad antioxidante así medida es comparada con la capacidad antioxidante de Trolox y expresada como unidades de concentración (uM) de Trolox. (59)

Determinación de proteínas totales: La concentración total de proteínas se determina por medio de la reacción entre los residuos de tirosina presentes en la muestra y el reactivo de Folin-Ciocalteu usando albúmina (BSA) como patrón. El análisis consta de la reacción del reactivo de cobre alcalino (RCA) (Na_2CO_3 0,94 M, $\text{KNaC}_4\text{H}_4\text{O}_6$ 3,5 mM, CuSO_4 2 mM y NaOH 0,5 M), el reactivo Folin-Ciocalteu mezclado con agua destilada (1:20) y 10 µL de macerado. Luego se incuba a 55°C por 5 minutos y se lee a 650 nm. (60).

Plan de análisis de datos:

Los resultados se muestran en porcentajes y medianas. El análisis de los datos se llevó a cabo agrupando según las definiciones dadas con antelación. Se analizó los resultados por grupos de patologías y mostrando los resultados de las variables de estrés oxidativo.

Consideraciones éticas:

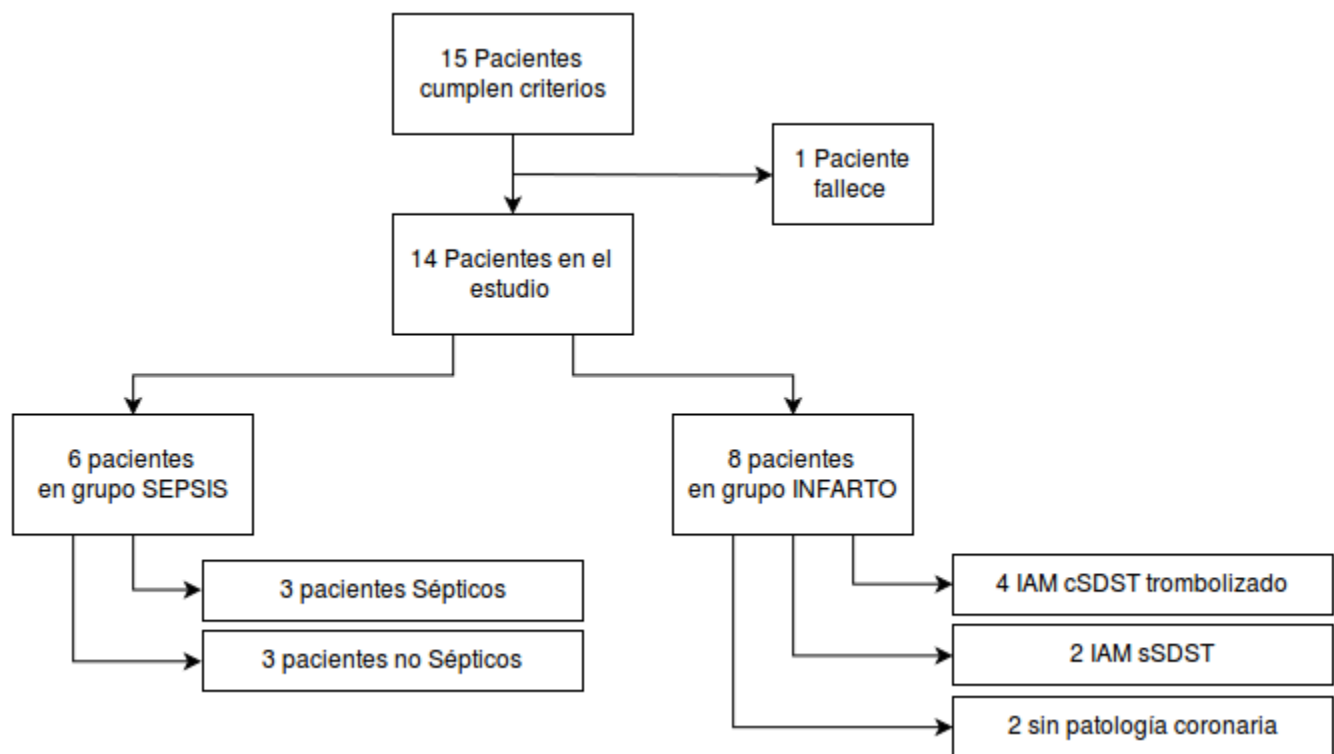
Se aplicó y solicitó autorización del consentimiento informado al paciente o representante legal cumpliendo los criterios de la declaración de Helsinki de principios éticos para la investigación médica y este estudio fue aprobado por el comité de ética de la Universidad de Valparaíso.

Resultados

Ingresaron al estudio en los meses de Abril, Mayo y Junio del año 2015 un total de 15 pacientes críticos que cumplieron con los criterios de estar cursando cuadro de sepsis severa o síndrome coronario agudo.

Se excluyó a uno de ellos pues falleció durante su hospitalización. Ninguno de los pacientes ingresados necesitó de transfusiones de hemoderivados.

Flujo grama de selección y análisis de datos



Resultados generales:

De 14 pacientes críticos del presente estudio se obtuvo que 7 correspondieron al sexo femenino (50%) y 7 al sexo masculino (50%). Las edades oscilaron entre los 26 y 79 años con una mediana de 55,5 años. Para el grupo femenino se encontró un rango de edad entre los 26 y 79 años con una mediana de edad de 57 años. El grupo masculino mostró un rango de edad entre los 41 a 79 años con una mediana de 53 años. (Tabla 1)

Tabla 1. Distribuciones de frecuencias por sexo para toda la muestra y rangos de edad

SEXO	Frecuencias	Rangos de edad (años)	Mediana (años)
Femenino	7 (50 %)	26 a 79 años	57 años
Masculino	7 (50 %)	41 a 79 años	53 años
Totales	n = 14	26 a 79 años	55,5 años

Respecto a los cuadros clínicos por los cuales ingresaron al estudio se obtuvo una frecuencia de 6 pacientes para el grupo de sepsis severa y de 8 para el grupo de síndrome coronario agudo al momento de ingresar al Hospital San Martín de Quillota. (Tabla 2)

Tabla 2. Distribuciones de pacientes críticos ingresados por sepsis e infarto.

Cuadro clínico	Sexo masculino	Sexo femenino	Frecuencias	Rangos de edad en años	Mediana de edad (años)
Sepsis	1	5	6 (42,85 %)	26 a 79	57,66
Síndrome coronario agudo	6	2	8 (57,14 %)	41 a 77	57,85
	n=7	n=7	n= 14		

Resultados de pacientes con síndrome coronario agudo.

Para el grupo de pacientes con síndrome coronario agudo se obtuvo como resultado las siguientes características clínicas que se resumen en la siguiente tabla 3.

Tabla 3. Características clínicas grupo de pacientes coronarios.

Edad años	sexo	Síndrome coronario agudo*	Horas evolución al ingreso	Trombolisis	Numero de Comorbilidades	Días estada	TIMI
51	m	C/SDST	3	si	2	8	5
57	f	S/SDST	2	no	3	10	4
41	m	C/SDST	3	si	1	7	3
53	m	S/SDST	4	no	5	12	9
47	m	C/SDST	4	si	5	9	3
76	m	C/SDST	2	si	3	12	13
61	m	No iam	18	no	2	5	-
77	f	No iam	3	no	2	5	-

*Infarto con supra desnivel del segmento ST (C/SDST). Infarto sin supra desnivel del segmento ST (S/SDST). Sin infarto agudo al miocardio (No iam). TIMI (Thrombolysis in myocardial infarction) risk score.

De los pacientes en que se aplicó la terapia trombolítica se obtuvo criterios clínicos, electrocardiográficos y de laboratorio de reperfusión miocárdica en todos estos casos.

Dentro de las comorbilidades se incluyeron a la hipertensión arterial, diabetes mellitus, dislipidemia, obesidad, consumo de tabaco y alcohol. De ellas las más prevalentes fueron la hipertensión arterial y el tabaquismo llegando a estar presentes en el 75%. Le sigue la dislipidemia presente en un 50% de la muestra. La obesidad con 37,5%. La diabetes mellitus junto con el consumo de alcohol con un 25%. En lo relativo a cantidad de comorbilidades se obtuvo un máximo de 5 con una mediana de 2,5 comorbilidades.

Con respecto a los días de estada se obtuvo un mínimo de 5 y máximo de 12 días de hospitalización con una mediana de 8,5 días.

Para el puntaje TIMI de riesgo de revascularización y mortalidad de síndromes coronarios agudos estuvo en un rango mínimo de 3 y máximo de 13 puntos con una mediana de 4,5 puntos en esta medición.

En la siguiente tabla 4 se muestra los resultados de los biomarcadores de daño miocárdico.

Tabla 4. Biomarcadores de daño miocárdico presentes para el tiempo 1 (T1) y tiempo 2 (T2).

Edad años	Síndrome coronario agudo*	Troponinas T1 ng/ml	Troponinas T2 ng/ml	CPK T1** U/lt	CPK T2** U/lt	CPK MB** T1 U/lt	CPK MB** T2 U/lt
51	C/SDST	6,55	23	837	325	113	46
57	S/SDST	0,083	0,772	208	344	30	50,8
41	C/SDST	1,18	3,474	1120	885	150	67,8
53	S/SDST	0,067	1,67	209	260	35	27
47	C/SDST	14	6,1	1068	70	213	33
76	C/SDST	0,281	10	249	2392	27,6	214
61	No iam	0,031	0,023	618	618	69	69
77	No iam	0,012	0,012	89	60	12	10

*Infarto con supra desnivel del segmento ST (C/SDST). Infarto sin supra desnivel del segmento ST (S/SDST). Sin infarto agudo al miocardio (No iam) **Creatin kinasa total (CPK). Creatin kinasa masa (CPK MB)

Para el día 1 (T1) se obtuvo una mediana de 0,182 ng/ml de troponinas con un rango de valores mínimo de 0,012 ng/ml y máximo de 14 ng/ml. Con respecto al día 3 (T2) la mediana obtenida fue de 2,572 ng/ml de troponinas con un rango mínimo de 0,012 ng/ml y máximo de 23 ng/ml.

La creatin kinasa total mostró un rango entre 89 U/lt y 1120 U/lt para el T1 con una mediana 433,5 u/lt. En relación a la creatin kinasa masa se observó un rango de 12 U/lt y 213 U/lt con una mediana de 52 U/lt para el T1. Al día 3 se observan rango de entre 60 U/lt a 2392 U/lt con una mediana de 334,5 U/lt para la creatin kinasa. Mientras que para la creatin kinasa masa se observó rango entre 10 U/lt y 214 U/lt con una mediana de 48,4 U/lt (T2).

A continuación se muestra en la siguiente tabla 5 los valores de estrés oxidativo medidos para pacientes ingresados por síndrome coronario agudo determinados al ingreso (T1) y su correspondiente control en el tercer día de hospitalización (T2).

Tabla 5: Determinaciones del estado REDOX para pacientes coronarios.

Edad años	Síndrome coronario agudo*	TBARS T1 nmMDA/ml	TBARS T2 nm MDA/ml	Catalasa T1 ue/mg proteínas totales	Catalasa T2 ue/mg proteínas totales	TRAP t1 TEAC (uM)	TRAP t2 TEAC (uM)
51	C/SDST	4117,22	0	0,01786	0,01872	0,03697	0,03697
57	S/SDST	1333,88	1729	0,02397	0,02007	0,03702	0,03698
41	C/SDST	827,77	0	0,03909	0,03627	0,03698	0,03697
53	S/SDST	4720	2100	0,03544	0,0271	0,03698	0,03696
47	C/SDST	1720	0	0,06497	0,031	0,03698	0,03698
76	C/SDST	449,44	0	0,02975	0,02739	0,03697	0,03697
61	No iam	0	0	0,02644	0,02844	0,03699	0,03699
77	No iam	0	0	0,03904	0,0408	0,03698	0,03698

*Infarto con supra desnivel del segmento ST (C/SDST). Infarto sin supra desnivel del segmento ST (S/SDST). Sin infarto agudo al miocardio (No iam).

Observamos que la mediana para TBARS en el T1 es de 1080,825 mientras que en el T2 es de cero. Para las defensas antioxidantes enzimáticas representadas por la actividad de la enzima catalasa las medias en el T1 fueron de 0,032595 y en el T2 de 0,027915. Con respecto a las defensas no enzimáticas dichos valores fueron de 0,03698 en el T1 y en el T2 de 0,036975. Los valores máximos y mínimos se muestran en la tabla 5.

A continuación se muestra cuadro comparativo entre grupo de pacientes con infarto agudo al miocardio o grupo coronario y grupo que cursó con dolor torácico no coronario.

Tabla 6. Cuadro comparativo de pacientes con infarto agudo al miocardio (coronario) versus no coronarios en relación a biomarcadores de daño y estrés oxidativo.

Tipo	Troponina T1 ng/ml	Troponina T2 ng/ml	CPK U/lt	T1	CPK T2 U/lt	T2	CPK mb T1 U/lt	CPK mb T2 U/lt
coronario	0,7305	4,787	543		334		74	48,4
No coronario	0,0215	0,0175	353		339		40,5	39,5
Tipo	TBARS t1	TBARS t2	Catalasa t1	Catalasa t2	TRAP t1	TRAP t2		
Coronario	1526,94	0	0,032595	0,027245	0,03698	0,03697		
No coronario	0	0	0,03274	0,03462	0,03698	0,03698		

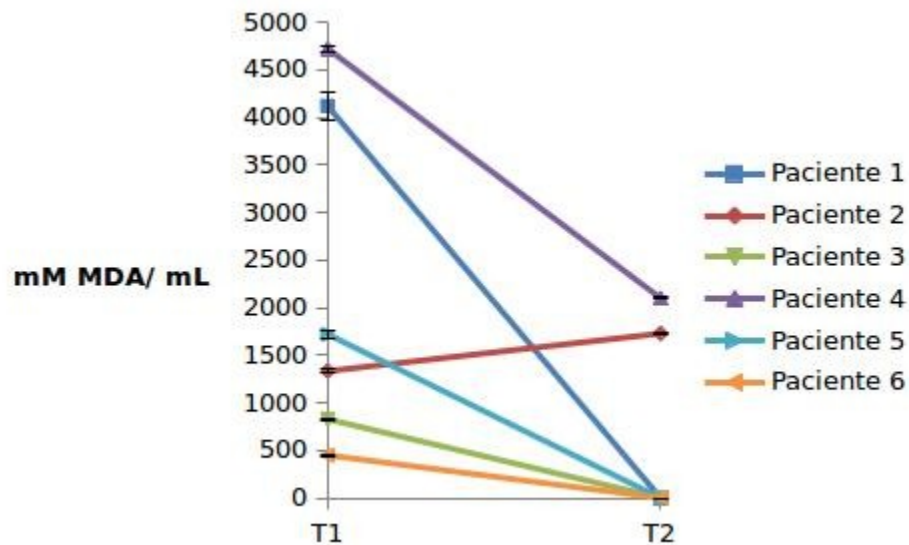


Gráfico 1: Niveles de TBARS expresados en nano moles de malondealdheído en pacientes con infarto agudo al miocardio medidos en T1 y T2.

En el gráfico 1 se muestran las concentraciones de malondealdheído obtenidas para cada paciente con infarto agudo al miocardio para el tiempo 1 y 2 respectivamente. Se observa una disminución en estos valores a excepción de un caso en que aumenta y corresponde a un paciente con infarto agudo al miocardio sin supra desnivel del segmento ST.

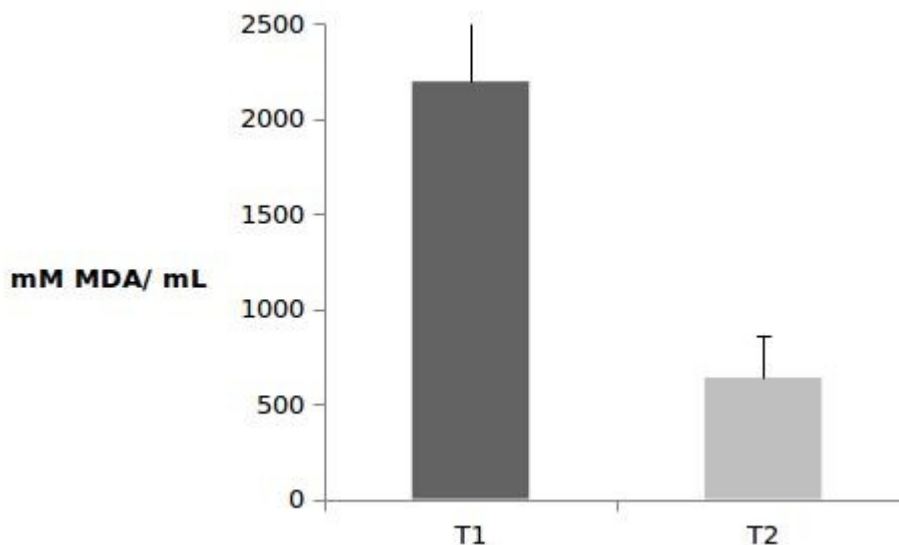


Gráfico 2: Niveles de MDA medidos en tiempo 1 y tiempo 2 para toda la muestra.

En el gráfico 2 se muestra los niveles de nano moles de malondealdheído por mililitro para toda la muestra determinados en el tiempo 1 y 2. Se evidencia una disminución en estos niveles.

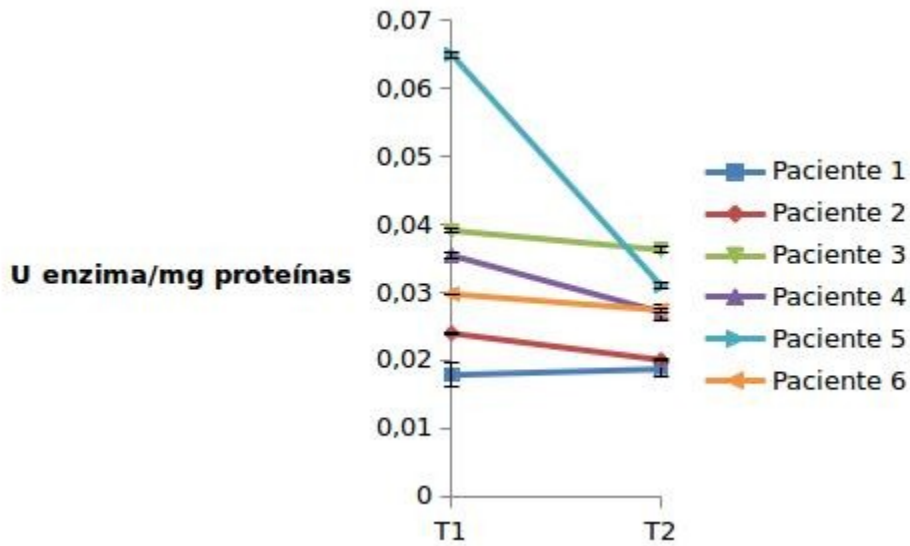


Gráfico 3: Defensas antioxidantes representadas por la actividad de la enzima catalasa medida en unidades de enzimas por gramos de proteína para cada paciente que cursó con infarto agudo al miocardio.

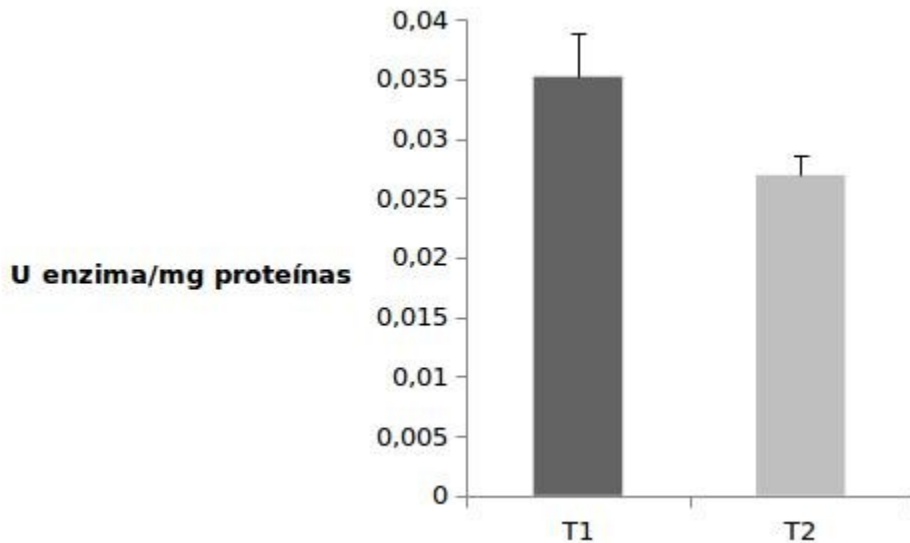


Gráfico 4: Actividad antioxidante enzimática medida a través de la actividad de la enzima catalasa en unidades de enzimas por miligramo de proteína.

En el gráfico 4 se observa una disminución en la actividad de la enzima catalasa en el tiempo 2 en relación al tiempo 1.

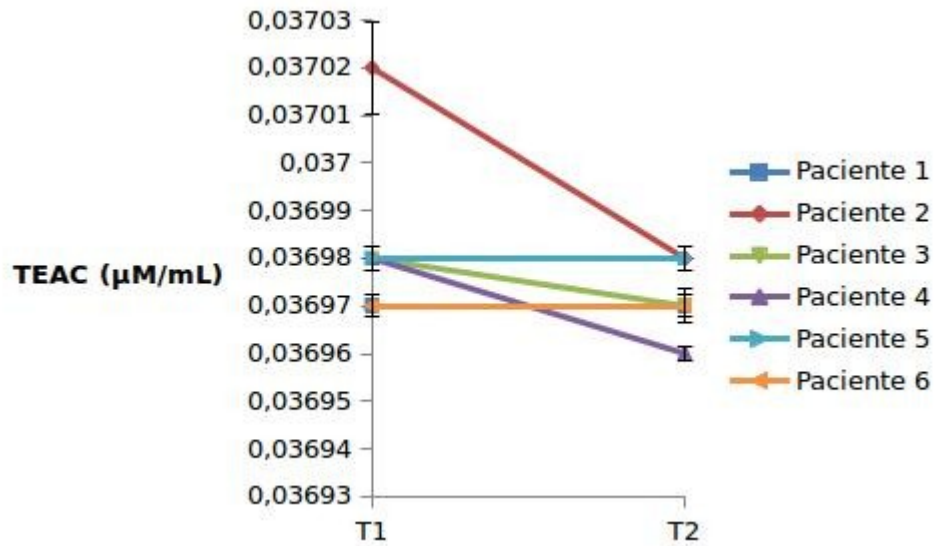


Gráfico 5: Niveles de defensas antioxidantes no enzimáticas medidas en plasma y expresadas en unidades equivalentes a trolox por mililitros.

No se observan mayores variaciones al observar los niveles de defensas antioxidantes al comparar los tiempos 1 y 2.

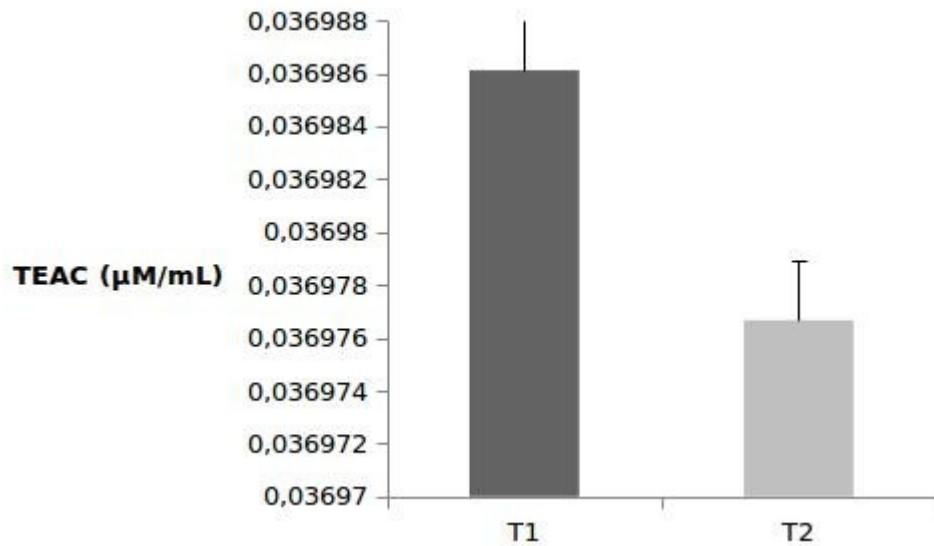


Gráfico 6: Niveles de defensas antioxidantes determinadas en el T1 y T2 en pacientes con infarto agudo al miocardio.

En el gráfico 6 se observan los niveles de defensas antioxidantes en el plasma medidos en el T1 y T2. No se observaron variaciones.

Resultado de pacientes con diagnósticos al ingreso de sepsis severa:

En el grupo de pacientes que cursaron con sepsis severa se encontraron los siguientes resultados que se muestran en la tabla 7.

Tabla 7. Generalidades sepsis

Edad en años	Sexo	Sepsis	Diagnóstico	Comorbilidades	Días de hospitalización	SOFA	APACHE II
69	f	Sepsis	uro sepsis	3	7	6	14
26	f	Sepsis	uro sepsis	2	7	6	6
79	m	Sepsis	colangitis	6	13	10	24
64	f	No sepsis	Derrame pleural	4	26	6	6
54	f	No sepsis	Insuficiencia renal	1	11	6	9
54	f	No sepsis	Insuficiencia renal	3	25	6	6

Destaca una mediana de edad de 59 años con un rango de 26 a 79 años. Hubo 3 casos en los cuales se descartó en su evolución el diagnóstico de sepsis severa tratándose estos casos de insuficiencia renal avanzada en dos de ellos y el otro caso se trató de una paciente con derrame pleural. Todos ellos cumplieron con los criterios de ingreso para este estudio. De 6 comorbilidades buscadas al ingreso se encontró una mediana de 3 con un rango de 6 máximo y mínimo de 1.

Al revisar los días de estada hospitalaria se observa una mediana de 12 con un rango de estada mínimo de 7 días y máximo de 26 días. Con respecto a los puntajes SOFA y APACHE se encontró una mediana de 6 y 7,5 respectivamente. El puntaje APACHE II más elevado correspondió a un paciente que cursó con cuadro de colangitis aguda y un puntaje de 24.

En la siguiente tabla 8 se muestran los resultados encontrados de biomarcadores de respuesta inflamatoria y perfusión tisular para el grupo de pacientes con sepsis.

Tabla 8. Sepsis y parámetros inflamatorios.

Sepsis	Pcr mg/dl	T1	Pcr mg/dl	T2	Pcr mg/dl	T3	Lactato mg/dl	T1	Lactato mg/dl	T2	Lactato mg/dl	T3	Leucocitos cel/mm3	T1	Leucocitos cel/mm3	T2	Leucocitos cel/mm3	T3
Sepsis	78,2		201		20		23,08		8,6		10		13300		9900		10200	
Sepsis	212		177,5		92,5		33		22		12		14800		10300		10700	
Sepsis	301		46,5		13		35		28		12		28200		26400		21700	
No sepsis	40		35		76		12		16		11		12000		11500		12500	
No sepsis	86,9		83		75		10		12		8		12500		12100		9800	
No sepsis	127		45		54		13		9		6		9100		7000		6800	

En el caso de la proteína c reactiva se encontró una mediana de 106,95 mg/dl al ingreso (rango 301 mg/dl a 40 mg/dl) en el T1. Para el T2 la mediana encontrada fue de 64,75 mg/dl (rango entre 201 mg/dl y 35 mg/dl) y en el T3 se obtuvo una mediana de 64,5 mg/dl (rango entre 92,5 mg/dl y 13 mg/dl).

Con respecto al lactato se observó una mediana de 18,04 mg/dl al ingreso (rango entre 10 mg/dl y 23 mg/dl). En el T2 nos encontramos con una mediana de 14 mg/dl (rango entre 8,6 mg/dl y 18 mg/dl). Para el T3 la mediana obtenida fue de 10,5 mg/dl (rango entre 12 mg/dl y 6 mg/dl).

Para el recuento de leucocitos se obtuvieron como resultados en el T1 una mediana de 12900 células por milímetro cúbico (rango entre 9100 y 28500). Para el T2 la mediana encontrada fue de 10900 células por milímetro cúbico (rango entre 7000 y 26400). Mientras que en el T3 la mediana observada fue de 10450 células por milímetro cúbico (rango entre 6800 y 21700).

A continuación se muestran los valores relativos a los biomarcadores de estrés oxidativo en relación a los pacientes que cursaron con sepsis durante su hospitalización.

Tabla 9. Resultados de los biomarcadores de estrés oxidativo para sepsis.

Sepsis	TBARS T1 nm MDA/ml	TBARS T2 nm MDA/ml	TBARS T3 nmMDA/ml	Catalasa T1 ue/mg proteínas totales	Catalasa T2 ue/mg proteínas totales	Catalasa T3 ue/mg proteínas totales	TRAP t1 TEAC (uM)	TRAP t2 TEAC (uM)	TRAP t2 TEAC (uM)
Sepsis	1072,77	0	0	0,02591	0,03805	0,0385	0,037	0,037	0,037
Sepsis	113,33	806,11	0	0,0296	0,02282	0,01984	0,037	0,03698	0,03698
Sepsis	478,33	60,55	0	0,027522	0,034033	0,05376	0,03701	0,03697	0,03698
No sepsis	0	0	0	0,05802	0,05622	0,0562	0,037	0,037	0,037
No sepsis	0	0	0	0,02717	0,02739	0,03469	0,03699	0,03699	0,03697
No sepsis	0	0	0	0,021163	0,024851	0,02867	0,037	0,03698	0,03698

Se obtuvo una mediana de TBARS de 56,665 nm de MDA/ml para T1 (rango entre 0 y 1072,77). En el T2 y T3 la mediana obtenida fue de cero para TBARS. Destaca rango en T2 entre 0 y 806,11 nm MDA/ml.

Con respecto a las defensas enzimáticas representadas por la enzima catalasa se obtuvo una mediana de 0,02734 ue/mg proteínas totales en T1 (valores entre 0,021163 y 0,05802). En el T2 la mediana encontrada fue de 0,030711 ue/mg proteínas totales (rango entre 0,02282 y 0,05622). Para el T3 la mediana de catalasa encontrada fue de 0,0365965 ue/mg proteínas totales (rango entre 0,01984 y 0,0562).

En relación a las defensas no enzimáticas representadas por la capacidad antioxidante total del plasma se obtuvo para el T1 una mediana de 0,037 TEAC uM (rango entre 0,03699 y 0,037). En el T2 una mediana de 0,03698 TEAC uM (rango entre 0,03697 y 0,037). Para el T3 una mediana de 0,03698 TEAC uM (rango entre 0,03697 y 0,03698).

Al agrupar los pacientes entre los que se confirma el diagnóstico de sepsis severa versus aquellos en que se descarta se obtienen los siguientes resultados mostrados en la tabla 10

Tabla 10 Cuadro comparativo entre sepsis y no sepsis.

Valores medios de cada variable

Categoría	Pcr T1 mg/dl	Pcr T2 mg/dl	Pcr T3 mg/dl	Lactato T1 mg/dl	Lactato T2 mg/dl	Lactato T3 mg/dl	Leucocitos T1 cel/mm3	Leucocitos T2 cel/mm3	Leucocitos T3 cel/mm3	APACHE II
Sepsis	212	177,5	20	33	22	12	14800	10300	10700	14,6
No sepsis	86,9	45	75	12	12	8	12000	11500	9800	7
	TBARS T1 nm MDA/ml	TBARS T2 nm MDA/ml	TBARS T3 nmMDA/ml	Catalasa T1 ue/mg proteínas totales	Catalasa T2 ue/mg proteínas totales	Catalasa T3 ue/mg proteínas totales	TRAP T1 TEAC (uM)	TRAP T2 TEAC (uM)	TRAP T3 TEAC (uM)	SOFA
Sepsis	478,33	60,55	0	0,0275	0,0340	0,0385	0,037	0,0369	0,0369	6
No sepsis	0	0	0	0,0271	0,0273	0,0346	0,037	0,0369	0,0369	6

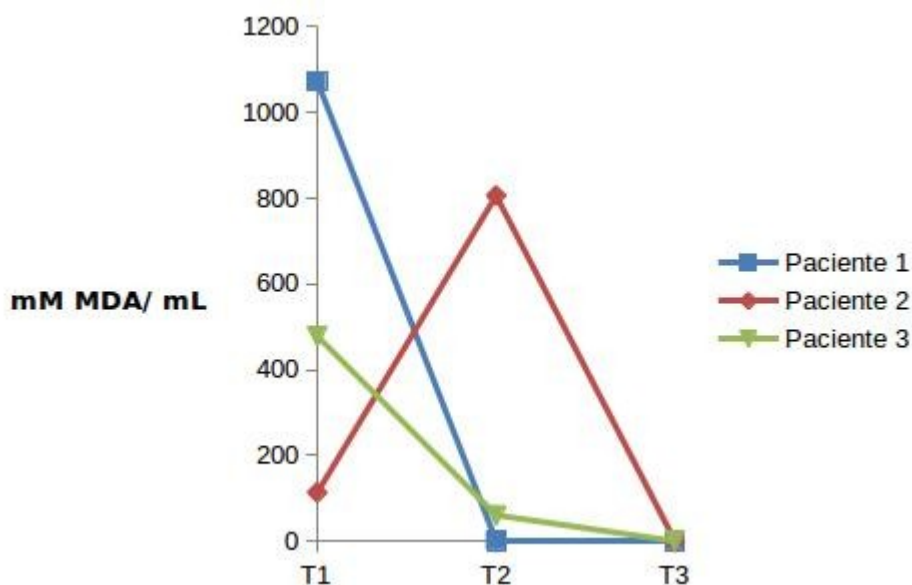


Gráfico 7: Niveles de especies reactivas al ácido tiobarbitúrico en nano moles de malondealdheído en pacientes con sepsis severa medidos en T1, T2 y T3.

Se observan altos niveles de malondealdheído en el tiempo 1 que disminuyen hasta hacerse indetectables por esta técnica en los tiempos 2 y 3.

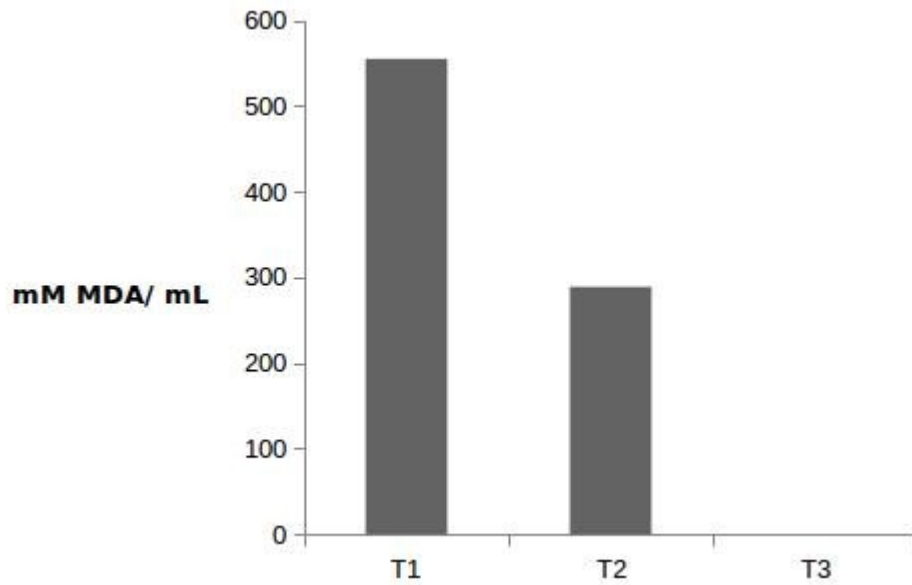


Gráfico 8: Niveles de daño oxidativo medido en nano moles de MDA en pacientes con sepsis severa medidos en T1, T2 y T3.

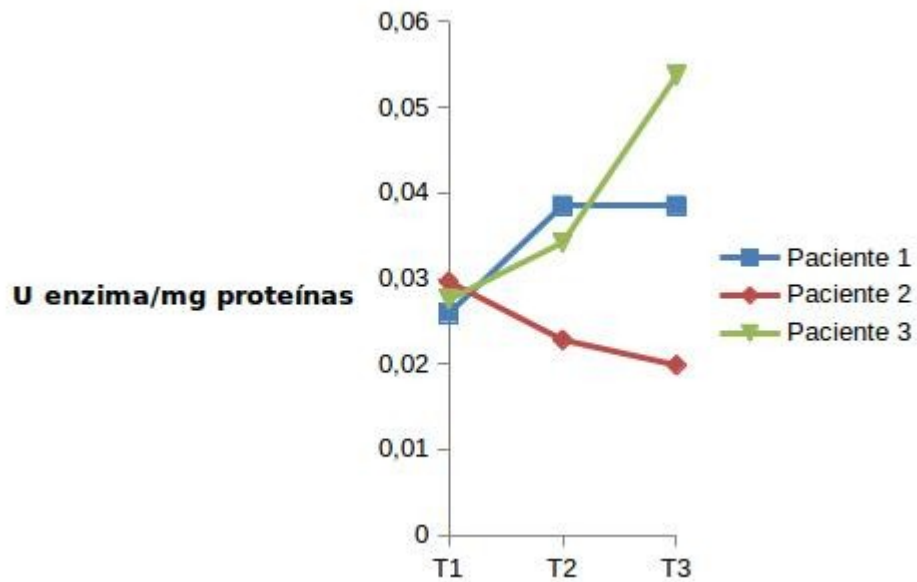


Gráfico 9: Actividad de la enzima catalasa como defensa antioxidante medido en pacientes con sepsis severa en T1, T2 y T3.

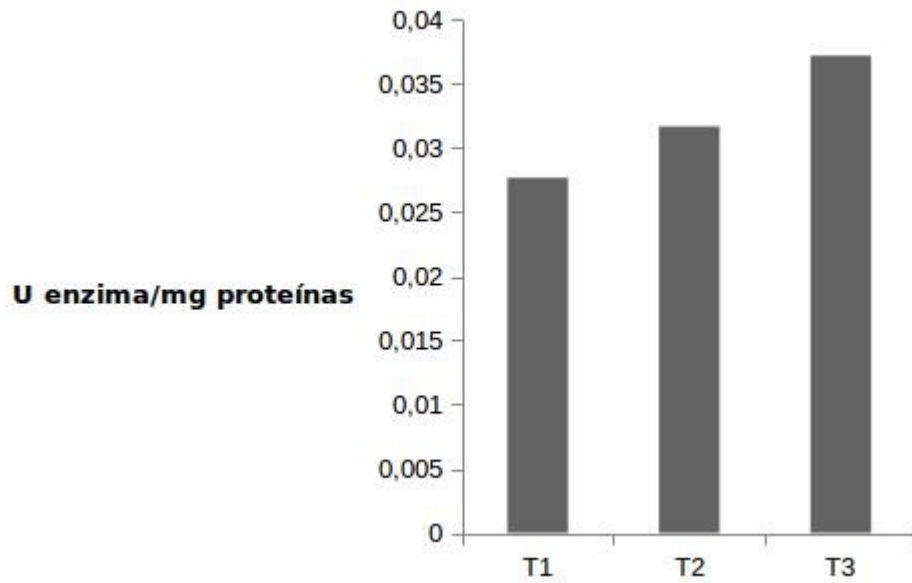


Gráfico 10: Actividad de la enzima catalasa en pacientes con sepsis severa en T1, T2 y T3

Se aprecia en los gráfico 9 y 10 un aumento leve de la actividad de la enzima catalasa medidos en los tiempos 1,2 y 3 para pacientes con sepsis severa.

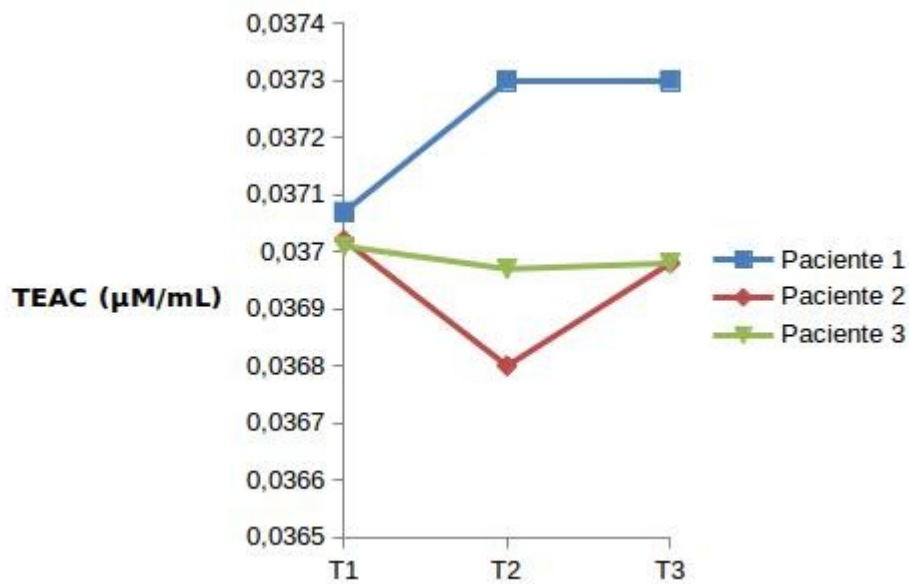


Gráfico 11: Defensas antioxidantes no enzimáticas en pacientes con sepsis severa.

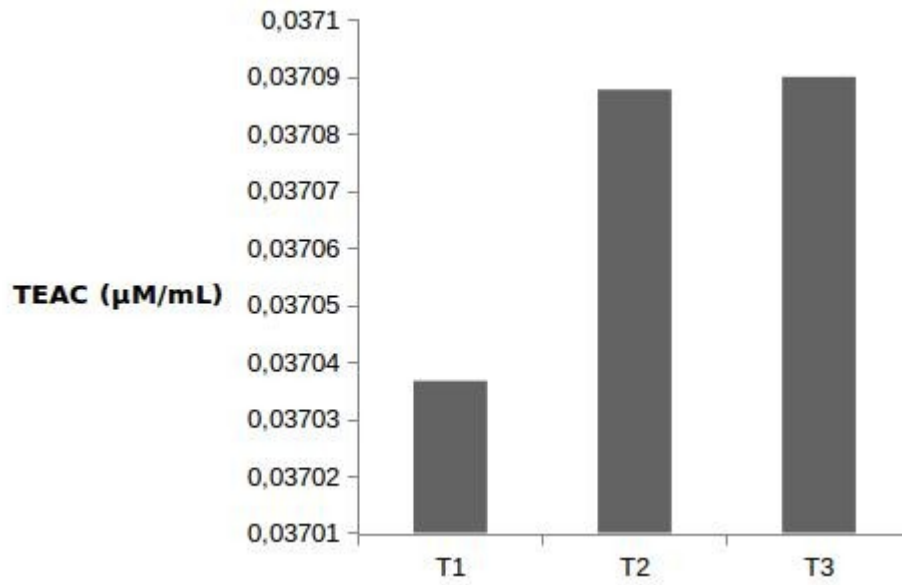


Gráfico 12: Niveles de defensas antioxidantes medidas en unidades equivalentes trolox en micro moles por ml para T1, T2 y T3.

No se observan cambios en la actividad antioxidante medida en los tiempos 1, 2 y 3.

Discusión:

Con respecto a las características sociodemográficas encontradas en el presente estudio se deben tener algunas consideraciones particulares. La primera es que la Unidad de Pacientes Críticos del Hospital San Martín de Quillota es indiferenciada, ello se traduce en que agrupa en una sola Unidad a pacientes con sepsis severa y coronarios, no siendo esta la realidad de los grandes centros hospitalarios. Dicho lo anterior en la literatura no existe mucha información relativa a las características sociodemográficas de pacientes ingresados a Unidades indiferenciadas. La literatura disponible da cuenta de prevalencias mayores para pacientes de sexo masculino con un 66,71% de los ingresos que contrasta con nuestro resultado que mostró prevalencia de 50% en la muestra estudiada. Este mismo estudio de Santana et col. evidencia también que hay diferencias en relación a los rangos de edad y sus respectivas medianas observándose en nuestro estudio una mediana de 55 años de edad. Ellos dan cuenta de mediana de 45 y 47 años para mujeres y hombres menores de 65 años. La mediana observada en mayores de 65 años en este estudio fue de 72 años (61). Lo segundo a destacar es que dado el bajo número de pacientes incluidos en el estudio es posible que se expliquen estas diferencias así como algunas particularidades como la de tener en la muestra del estudio solo un paciente de sexo masculino en el grupo de sepsis severa.

En particular para la cardiopatía coronaria en el grupo de pacientes de sexo masculino se encontró una prevalencia de 75% en el sexo masculino mientras que en estudios en Chile han mostrado prevalencias de 65,3%. Este mismo estudio al que se hace referencia evidenció medianas de edad de 65 años para sexo masculino y de 74 años para sexo femenino. En contraste en nuestra muestra la mediana para el grupo de pacientes coronarios fue de 57 años. (62)

En relación a las características clínicas del grupo de pacientes con síndrome coronario agudo se obtuvo una relación de 66% contra 33% para infartos agudos al miocardio con supra desnivel del segmento ST versus infartos agudos al miocardio sin supra desnivel del segmento ST. En la literatura chilena hay referencias de proporciones de 79% y 21% para los años 1993-1995 y de 75% contra 25% para los años 1997-1998 (infartos CSDST versus SSDST) considerando los cambios experimentados con la implementación de la reforma de salud en Chile y la aparición en particular de los regímenes de garantías explícitas en salud (GES) para el manejo del infarto agudo al miocardio con supra desnivel del segmento ST. (63, 64).

Al analizar el tiempo de evolución del cuadro coronario, el cual constituye un período crítico en las decisiones terapéuticas de la cardiopatía coronaria, desde el momento de inicio de los síntomas hasta su ingreso e inicio de terapia se obtuvo una mediana de 3 horas (rango de 2 a 4 horas) para los

pacientes con infarto agudo al miocardio. En Chile los registros disponibles al respecto dan cuenta de una mediana de 4 horas con la implementación del GES, estando acorde con el resultado obtenido en la muestra estudiada. (65)

Los estudios muestran que son muy relevantes en la cardiopatía coronaria las comorbilidades en particular la hipertensión arterial, obesidad, diabetes mellitus, dislipidemia y tabaquismo. De ellos uno que más incide en la mortalidad es la diabetes mellitus disminuyendo la mortalidad en infarto agudo al miocardio en casi 6% al no estar presente este factor (63). Hay evidencia que demuestra que de las comorbilidades encontradas en pacientes coronarios la prevalencia de hipertensión arterial puede llegar hasta 58%, la dislipidemia 28% y la diabetes mellitus a un 26% (65). En nuestra muestra la hipertensión arterial fue la comorbilidad más prevalente seguidos de la dislipidemia y la diabetes mellitus. Mención aparte merece el tabaquismo pues en nuestra muestra cerca del 75% de los pacientes con síndrome coronario declararon ser fumadores. En Chile y según datos disponibles el tabaquismo alcanza a una prevalencia del 40% con un riesgo atribuible a infarto agudo al miocardio de 37% (66).

Los datos en lo relativo a días de estada hospitalaria en unidades de pacientes críticos encontrados en la literatura son de 5,55 y 5,67 días en menores de 65 años (sexo femenino y masculino). Para los mayores de 65 años medias de 5,14 y 6,72 días para sexo femenino y masculino (61). En nuestra muestra la mediana de estadía hospitalaria en contraste fue de 8,5 días la cual al comparar con la de un estudio chileno que evidencia estadía de 14 días para pacientes coronarios eso sí en mayores de 65 años de edad (67). Las guías de la sociedad chilena de cardiología recomiendan una hospitalización no menor a 4 días en infartos agudos al miocardio no complicados (68)

El puntaje TIMI se correlaciona con el riesgo de muerte o recurrencia de infarto con necesidad de revascularización urgente. Puede ser leve o bajo riesgo (1 a 2 puntos), moderado o riesgo intermedio (3 a 4 puntos) o bien alto riesgo (mayor a 5 puntos). En nuestra muestra la mediana de este puntaje se encontró en 4,5 puntos lo cual nos habla de riesgo intermedio. Hay un estudio local hecho en región de Valparaíso en la urgencia del Hospital Gustavo Fricke de Viña del Mar que da cuenta de puntajes de TIMI leves en 26%, moderados en 35% y altos en 39% (69). En comparación con nuestros resultados el 50% son de riesgo intermedio y el 50% de alto riesgo lo cual se explica por tratarse de pacientes críticos en nuestro caso.

En relación a los biomarcadores de daño miocárdico lo más relevante es que su uso permitió descartar el infarto agudo al miocardio en 2 casos en los cuales al ingreso se sospechó de un síndrome coronario agudo. En estos casos no hubo elevación de biomarcadores de necrosis miocárdica y por tanto se descartó el diagnóstico de infarto. Por otra parte es destacable que en el caso de los cuadros coronarios tanto infartos con supra desnivel del segmento ST como los sin supra desnivel del segmento

ST se aprecian variaciones en las determinaciones de dichos biomarcadores respecto de los tiempos 1 y 2 (T1 y T2) como asimismo se aprecia elevación de estos biomarcadores de daño miocárdico tras el uso de trombolisis lo cual se correlaciona con lo publicado en la literatura (63, 64, 70, 71, 72).

En el uso de las especies reactivas al ácido tiobarbitúrico (TBARS) desde hace ya tiempo que se ha intentado demostrar su uso y utilidad para medir el estrés oxidativo presente en el infarto agudo al miocardio como biomarcador ya sea de daño o reperfusión. En un estudio Ohlin et col en que el objetivo era evaluar el incremento de TBARS como prueba de reperfusión tras el uso de trombolisis en infarto agudo al miocardio se observó en algunos pacientes un incremento en TBARS tras la trombolisis y en otros no. Dicho estudio no pudo demostrar el uso de TBARS como indicador de reperfusión en trombolisis (73). En nuestra muestra y en los pacientes trombolizados se observó que los niveles de TBARS medidos en el tiempo 2 (T2) se hicieron indetectables. Es posible que la disminución de TBARS sea progresiva durante las primeras horas del cuadro coronario pero para demostrar aquello sería necesario otro tipo de estudio con mediciones más frecuentes de TBARS con el fin de ver su comportamiento en relación con aspectos terapéuticos. Por otra parte en el caso de los infartos sin supra desnivel del segmento ST se vio que en el T2 se mantenían elevados lo cual siguiendo esta línea argumental pudiera estar en relación a la mantención del fenómeno isquémico o no resolución del cuadro coronario, lo cual por cierto requeriría de estudios en esta línea a fin de demostrarlo. Además hay aspectos metodológicos relevantes pues las determinaciones de TBARS en nuestro caso se realizaron en eritrocitos y no en plasma como en el estudio anteriormente citado (73)

En relación a los elevados niveles de TBARS encontrados en nuestra muestra hay referencias en la bibliografía que muestran el valor predictivo de este biomarcador en relación a infarto y elevados niveles en relación a sujetos normales. En un estudio de Kasap et col con el objetivo de demostrar el valor predictivo del estrés oxidativo, proteína C reactiva y del péptido natriurético se diseñó un estudio en el que se incluyó a 100 pacientes con diagnóstico de infarto agudo al miocardio y 40 controles sanos. Lo interesante de este estudio es que se logró demostrar que los niveles de MDA medidos a través de la técnica de TBARS se encontraron significativamente más elevados en los sujetos con infarto que en los controles. Lo llamativo es que mientras que en sujetos con infarto las medias obtenidas de TBARS eran de 5,72 nmol/ml en sujetos con infarto y alto riesgo cardiovascular (diabetes, hipertensos y enfermos renales) en los controles sanos se obtuvieron medias de 2,68 nmol/ml (74). A diferencia de nuestro estudio en que se obtuvieron niveles varias veces mayores de MDA con media de 1080 nmol/ml en T1 e indetectable en los pacientes no coronarios comparado y con el estudio anterior y con otras literaturas revisadas al respecto es necesario explicar que hay cambios metodológicos en la determinación de MDA que pueden explicar estas diferencias. En la literatura revisada (74, 75, 76, 77)

las determinaciones de MDA se realizan en plasma de pacientes y no en glóbulos rojos como sí se hace en nuestro estudio. Ello puede explicar las diferencias de valores en las determinaciones pues el daño a membranas en particular de los glóbulos rojos es lo que determinamos con la prueba de TBARS en nuestro trabajo lo cual en opinión de estos autores le confiere especificidad a esta determinación.

Pese a lo anterior en grandes estudios con seguimiento a largo plazo se ha logrado demostrar la utilidad de determinar TBARS como predictor de riesgo cardiovascular. El estudio más grande a este respecto es el PREVENT (Prospective Randomized Evaluation of the Vascular Effects of Norvasc Trial), estudio multicéntrico realizado en EEUU que reclutó a 634 pacientes con cardiopatía coronaria documentada y se siguió a 3 años evidenciándose que los niveles de TBARS fueron predictores de eventos cardiovasculares mayores independiente de los factores de riesgos tradicionales. En este estudio el punto de corte de para MDA encontrado fue de 1,49 nmol/ml medido en plasma de pacientes (75).

En relación a los mecanismos defensivos enzimáticos la actividad de la enzima catalasa durante nuestro estudio se observó disminuida al comparar el tiempo 1 versus el 2. En la literatura revisada destaca el trabajo de Noichri et col que estudiaron en 108 sujetos con infarto agudo al miocardio de origen Tunecino el estado antioxidante presente, encontrando al comparar con sujetos sanos una actividad de la enzima Catalasa significativamente menor en pacientes con Infarto ($p < 0,001$) lo cual pudiera explicarse por el estrés oxidativo presente. (78)

Los mecanismos de defensas no enzimáticos medidos a través de la técnica TRAP no mostraron variaciones en el período de estudio. Ello pudiera estar en relación con cambios menores no detectables por la técnica empleada o bien a una falta de tiempo para observar variaciones. Al respecto el trabajo de Nicolescu et col de lipoperoxidación en un modelo animal diabético con cardiopatía coronaria, mostró niveles de TRAP disminuido en infarto agudo al miocardio. Estos niveles fueron 10% menores en el caso de angina estable y de 20% menores en angina inestable. Los cambios de TRAP se observaron luego de las primeras semanas de evolución y ello explicar los resultados obtenidos en nuestra muestra (79). En el estudio de Otac Ersoy et col, que estudió la relación entre apnea obstructiva del sueño con cardiopatía coronaria, evidenció que la capacidad antioxidante total del plasma no se relacionó con la apnea obstructivo del sueño ni con cardiopatía coronaria. Es más al analizar los 4 subgrupos estudiados en el diseño del trabajo: control con sujetos normales ($n=11$), apnea obstructiva del sueño con cardiopatía coronaria ($n=12$), apnea obstructiva del sueño sin cardiopatía coronaria ($n=14$) y cardiopatía coronaria ($n=15$) no se observaron variaciones en los niveles de defensas antioxidantes no enzimáticas (TRAP) $p=0,38$ (80).

Respecto a los resultados generales en relación a sepsis severa en nuestra muestra se obtuvo una

mediana de edad de 59 años con un rango entre los 26 y 79 años. Al comparar con registros nacionales se encuentra que el grupo de estudio de sepsis Chile reportó en el primer estudio de prevalencia de sepsis grave en las unidades de cuidados intensivos una mediana de edad de 57,9 años no muy diferente a nuestros resultados pese al bajo n, pero al comparar con otros datos publicados en la literatura internacional las edades de pacientes reportadas son mayores con medianas de edad de 65 años (81, 82). Por otra parte el estudio de prevalencia de sepsis grave en Chile dio cuenta de una prevalencia mayor para pacientes de sexo masculino a diferencia de nuestro estudio en que casi la totalidad de la muestra correspondió a pacientes de sexo femenino lo cual se explica por la baja casuística y diferente metodología en la selección de pacientes.

Con relación a los puntajes APACHE II y SOFA en Chile el estudio de prevalencia de sepsis grave mostró resultados de 14,9 de media para APACHE II y de SOFA de 5,6 (81). En nuestra muestra nos encontramos con resultados de APACHE II más bajos de 7,5 puntos mientras que el SOFA para nuestra muestra resultó ser de 6 bastante similar a lo reportado en aquel estudio. Hay literatura que muestra sin embargo valores de APACHE II de 9,41 en menores de 65 años y de 14,64 para mayores de 65 años en estudios de pronóstico de pacientes en unidades de cuidados intensivos en España (61).

Según lo reportado por el grupo de estudio de prevalencia de sepsis grave en Chile los focos infecciosos más frecuentes fueron los respiratorios (48,2%) y abdominal (30,3%) (81). Las infecciones urinarias solo estaban presentes en un 1,8% a diferencia de lo encontrado en nuestro estudio en que la gran mayoría de los pacientes que encontramos correspondieron a infección urinarias. Hay sin embargo reportes de prevalencias mayores de cuadros infecciosos urinarios en pacientes con sepsis que llegan al 25% (83). Al respecto hay diferencias metodológicas relevantes que explican estas diferencias. En nuestro estudio la muestra proviene de consultas de pacientes con sepsis severa en el contexto de unidades de emergencia al ingreso hospitalario a diferencia de este estudio de prevalencia de sepsis severa en Chile en el cual los pacientes correspondieron a sujetos que se encontraban ingresados en unidades de cuidados intensivos al momento de realizar la recolección de los datos.

Con relación a los días de estada hospitalaria en nuestra muestra damos cuenta de una mediana de 12 días (rango 7 a 26 días) en comparación con lo reportado por Santana et col en el estudio de pronóstico del paciente crítico según sexo y edad con una media de días de estadía de 5,39 días en hombres y 6,02 días para mujeres en unidades de cuidados intensivos en España (61). Este dato junto con los días de estadía hospitalaria de pacientes coronarios destacan por lo dispar al comparar con la literatura y en opinión nuestra pudiera estar en el contexto de los recursos disponibles para el manejo de los pacientes críticos en nuestro país.

Las comorbilidades buscadas en nuestro estudio correspondieron a enfermedades crónicas no

transmisibles a saber diabetes mellitus, hipertensión arterial, obesidad, dislipidemia, tabaquismo y alcoholismo. En la literatura se reporta que para pacientes con sepsis severa más de la mitad de ellos presentan a lo menos una condición crónica de salud (84) para nuestra muestra la mediana de comorbilidades encontrada fue de 3 (mínimo de 1 y máximo de 6).

En relación con los biomarcadores de inflamación y sepsis, el grupo de Lobo et col reporta que para la proteína C reactiva niveles plasmáticos mayores de 10 mg/dl se correlaciona con una mayor incidencia de falla respiratoria, renal y de coagulación. Además se observa una mayor mortalidad en comparación con pacientes que presentaran concentraciones menores de 1 mg/dl. Por otra parte este mismo estudio evidencia que si al ingreso se obtenían concentraciones mayores a 10 mg/dl y si se conseguía disminuir antes de 48 horas ello se asociaba a mortalidades de un 15,4% mientras que un incremento de este valor se asoció con mortalidades de 60,9% (85). Para nuestra serie el valor medio de proteína C reactiva fue de 106,5 mg/lt (10,6 mg/dl) para el T1, luego disminuye para permanecer estacionario en 64,75 mg/lt (6,475 mg/dl) en T2 es decir en día 3 de hospitalización. Con relación a estos valores y su interpretación hay trabajos publicados que desde el punto de vista del diagnóstico establecen puntos de corte de proteína C reactiva los más bajos de 7,9 mg/dl y los más altos en 12,6 mg/dl. (86). En nuestra serie para pacientes con sepsis confirmada las medias observadas fueron de 21,2 mg/dl (T1) en comparación con los pacientes no sépticos con valores de 8,6 mg/dl (T1) valores altos en particular los de los pacientes con sepsis severa al comparar con la literatura reportada.

Con respecto al recuento de leucocitos utilizados en nuestro estudio como biomarcador de sepsis, para nuestra muestra si bien se obtuvieron medianas mayores en el grupo de sepsis en relación a los pacientes no sépticos en relación al ingreso en un 18% mayor este valor se normaliza en el T2 y T3. En la literatura los estudios publicados recientemente dan cuenta de un aumento en la mortalidad en relación a recuentos de leucocitos mayores a 12000 por mm³. Ahora bien en estos estudios también se ha observado que una relación entre recuento de neutrófilos versus linfocitos es un mejor indicador predictor de mortalidad que solo el recuento de leucocitos. (87, 88)

El lactato encontrado en nuestra muestra para pacientes con sepsis fue considerablemente más alto que en pacientes no sépticos. Ello se explica por los diversos mecanismos que en la sepsis hacen que el lactato se incremente constituyéndose en un biomarcador de daño en la sepsis. Estos mecanismos de producción del lactato en la sepsis incluyen a la hipoxia tisular, disfunción mitocondrial, la acción de enzimas como la piruvato deshidrogenasa y la glicolisis asociada a catecolaminas. De esta forma valores mayores a 2,5 mmol/lt se asocian a pronósticos peores en la sepsis (89). Se observó además una disminución del lactato para pacientes con sepsis de un 33% al comparar el T1 con el T2 y una normalización en el T3. En la literatura hay evidencia que relaciona una

disminución del lactato se traduce en mejores resultados para pacientes con sepsis. De esta forma se ha reportado mortalidades que disminuyen en un 12% por cada 10% de disminución del valor de lactato de ingreso durante el manejo inicial y de reanimación en la sepsis (90, 91).

Respecto a los resultados de los biomarcadores de estrés oxidativo para la sepsis hay literatura publicada que correlaciona valores de especies reactivas al ácido tiobarbitúrico con el pronóstico en la sepsis severa y shock séptico. El grupo de Lorente et col encontró que los niveles de MDA en pacientes sépticos estaban significativamente más elevados que en sujetos sanos y dichos valores se correlacionaron con el lactato y SOFA. Asimismo valores mayores a 4.11 nmol MDA/ml se asociaron con mayor mortalidad a 30 días. En contraste los valores que reportamos de TBARS son mucho mayores que los encontrados en este estudio (92, 93). De esta forma para pacientes con sepsis encontramos valores en el ingreso de 478,33 nmol MDA/ml y disminuye a 60,55 nmol MDA/ml en el T2. La diferencia guarda relación con aspectos técnicos de la determinación para TBARS. En nuestro estudio dicha determinación se llevó a efecto en glóbulos rojos lo cual guarda relación directa con el daño oxidativo presente en membrana. A diferencia de los estudios publicados en los cuales la determinación de TBARS se realiza en plasma de pacientes. La determinación en glóbulos rojos de TBARS le confiere a esta técnica mayor especificidad lo que queda de manifiesto al hacerse indetectable en el seguimiento y al compararse con sujetos no sépticos en opinión de estos autores. No hay antecedentes publicados en la literatura de determinación de TBARS en eritrocitos de pacientes con sepsis ni coronarios.

Para la actividad de la enzima catalasa hay poca literatura que reporta su rol en pacientes con sepsis. Warner et col en un estudio de 32 pacientes con sepsis demostró que en el grupo de pacientes que sobrevivían los valores de la actividad de las enzimas superóxido dismutasa y catalasa en plasma eran mayores que en el grupo que no sobrevivían. Por otra parte los valores de actividad enzimática determinados en eritrocitos no mostraron diferencias entre los grupos sépticos que sobrevivían y los que fallecían. Se obtuvo valores de actividad de la enzima catalasa mayores en eritrocitos en grupo de sepsis que en el grupo control. En nuestro estudio se obtuvieron valores mayores de la actividad la enzima catalasa en el grupo de pacientes con sepsis y destaca un incremento en la actividad de la enzima catalasa en relación a los tiempos T1, T2 y T3 (94).

Con relación a la capacidad antioxidante total del plasma y la sepsis el grupo de Chuang et col demostró en un estudio de 73 pacientes con sepsis que la capacidad antioxidante total del plasma se correlacionó con el score de APACHE II de forma significativa de tal forma que los pacientes que fallecieron presentaron niveles de capacidad antioxidante total del plasma mayores que los sobrevivientes (95). En nuestra muestra no se observaron diferencias lo cual es atribuible a la escasa

muestra.

Conclusión:

Los parámetros de estrés oxidativo TBARS, CATALASA y TRAP son medibles y detectables en pacientes críticos que cursen con infarto agudo al miocardio o sepsis severa.

Consideraciones:

La determinación de daño oxidativo TBARS en el presente estudio se realizó en eritrocitos lo cual difiere de lo publicado en la literatura y a nuestro entender es un aporte en especificidad del daño oxidativo. Ello abre la posibilidad cierta de que dichos biomarcadores del estado REDOX de pacientes críticos puedan ser usados en la práctica clínica y cotidiana.

Bibliografía.

1. <https://www.science.unsw.edu.au/news/oxygen-production-may-have-begun-270-million-years-earlier>.
2. Lenaz G, Bovina C, Formiggini G, Parenti Castelli G. (1999). Mitochondria, oxidative stress, and antioxidant defences. *Acta Biochim Pol*, 46(1), 1-21.
3. Mc Gutteridge J, Mitchell J. (1995). Redox imbalance in the critically ill. *British Medical Bulletin*, 55 (1), 49-75.
4. Kalyanaraman B. (2013). Teaching the basis of redox biology to medical and graduate students: Oxidants, antioxidants and disease mechanisms. *Redox Biology*, 1, 244-257.
5. Tandon V, Gupta B, Tandon R. (2005). Free radical/Reactive oxygen species. *JK Practitioner*, 12 (3), 143-148.
6. Babior B. (2004). NADPH oxidase. *Current Opinion in immunology*, 16, 42-47.
7. Grant S, Kauffman B, Chand N, Hasely N, Hung D. (2012). Eradication of bacterial persisters with antibiotic generated hydroxyl radical. *Proceeding of the national academy of science of USA*, 109, 12147-12152.
8. Rudolf J, Schaur I, Werner S, Peter E. (2015). 4-Hydroxy-nonenal- A Bioactive Lipid Peroxidation Product. *Biomolecules*, 5(4), 2247- 2337.
9. Gamez-Mendez A, Vargas H, Ríos A, Escalante B. (2015). Oxidative stress- dependent coronary endothelial dysfunction in obese mice. *Plos One*, 10(9), 1-17.
10. Baradaran A, Nasri H, Rafieian M. (2014). Oxidative stress and hypertension: Possibility of hypertension therapy with antioxidants. *J Res Med Sci*, 19(4), 358-367.
11. Nogueira T, Aragao L, Costa V, Rocha J, Meirelles T, Matos V, Souza M, Pontes de Carvalho L, Noronha A, Conrado dos Santos W. (2014). Neutrophil derived microparticles induce myeloperoxidase

mediated damage of vascular endothelial cells. *BMC Cell Biol*, 11, 1471-2121.

12. Shokolenko I, Wilson L, Alexeyev M. (2014). Aging: A mitochondrial DNA perspective, critical analysis and an update. *World J. Exp. Med*, 4(4), 46-57.

13. Muñoz C, Gutierrez M, Gómez J, García A, Navajas J.(2013). Iron: Protector or risk factor for cardiovascular disease? Still controversial. *Nutrients*, 5(7), 2384-2404.

14. Pedruzzi L, Cardozo L, Medeiros R, Stockler M, Mafra D. (2015). Association between serum ferritin and lipid peroxidation in hemodialysis patients. *J. Brs. Nefrol*, 37(2), 171-176.

15. Quinn M, Gauss K. (2004). Structure and regulation of the neutrophil respiratory burst oxidase: comparison with nonphagocyte oxidase. *J Leukoc Biol*, 76(4), 760-781.

16. Forstermann U, Closs E, Pollock J, Nakane M, Schwarz P, Gath I, Kleinert H. (1994). Nitric oxide synthase isozymes. Characterization, purification, molecular cloning, and functions. *Hypertension*, 23(6), 1121-1131.

17. Gazewood J, Richards R, Cleback K. (2013). Parkinson Disease: An Update. *Am Fam Physician*, 87 (4), 267-273.

18. Bretón R, Lamas S. (2014). Hydrogen peroxide signaling in vascular endothelial cells. *Redox Biology*, 2, 529-534.

19. Van Kessel H, Bestebroer J, Van Strijp J. (2014). Neutrophil mediated phagocytosis of staphylococcus aureus. *Frony Immunol*, 26, 465 - 467.

20. Rafieian M, Setorki M, Douidi M, Baradaran A, Nasri H. (2014). Atherosclerosis: Process,

Indicators, Risk, Factors and New Hopes. *Int J Prev Med*, 5(8), 927-946.

21. Cohen R, Tong X. (2010). Vascular oxidative stress: the common link in hypertensive and diabetic vascular disease. *J Cardiovasc Pharmacol*, 55(4), 308-316.

22. Bar O, Bar R, Rael L, Brody E. (2015). Oxidative stress in severe acute illness. *Redox Biol*, 4, 340-345.

23. Yoon Y, Galloway C, Jhun B, Yu T. (2011). Mitochondrial dynamics in diabetes. *Antioxid Redox Signal*, 14(3), 439-457.

24. Reuter S, Gupta S, Chaturvedi M, Aggarwal B. (2010). Oxidative stress, inflammation, and cancer. *Free Radical Biology and Medicine*, 49(11), 1603-1616.

25. Husain K, Hernandez W, Ansari RA, Ferder L. (2015). Inflammation, oxidative stress and renin angiotensin system in atherosclerosis. *World J Biol Chem*, 6(3), 209-217.

26. Facecchia K, Fochesato L, Ray S, Stohs S, Pandey S. (2011). Oxidative toxicity in neurodegenerative disease: role of mitochondrial dysfunction and therapeutic strategies. *J Toxicol*, 2011, 1-12.

27. Zuidema M, Zhang C. (2010). Ischemia/reperfusion injury: The role of immune cells. *World J Cardiol*, 2(10), 325-332.

28. Galley H. (2011). Oxidative stress and mitochondrial dysfunction in sepsis. *Br J Anaesth*, 107(1), 57-64

29. Crimi E, Sica V, Williams S, Zhang H, Slutsky A, Ignarro L, Napoli C. (2006). The role of oxidative stress in adult critical care. *Free radical Biology and Medicine*, 40, 398-406.

30. Perrelli M, Pagliaro P, Penna C. (2011). Ischemia/reperfusion injury and cardioprotective mechanisms: Role of mitochondria and reactive oxygen species. *World J Cardiol*, 3(6), 186-200.
31. Miriyala S, Holley A, St Clair D. (2011). Mitochondrial superoxide dismutase signals of distinction. *Anticancer Agents Med Chem*, 11(2), 181-190.
32. Lubos E, Loscalzo J, Handy E. (2011). Glutathione peroxidase 1 in health and disease: from molecular mechanisms to therapeutic opportunities. *Antioxid Redox Signal*, 15(7), 1957-1997.
33. Kodydkavá J, Vávrová L, Kocík M, Zak A. (2014). Human catalase, its polymorphisms, regulation and changes of its activity in different diseases. *Folia Biol (Praha)*, 60(4), 153-167.
34. Honda R, Ruggles E. (2011). Differing views of the role of selenium in thioredoxin reductase. *Amino Acids*, 41(1), 73-89.
35. Theil E. (2011). Iron homeostasis and nutritional iron deficiency. *J Nutr*, 141(4), 724-728.
36. Prohaska J. (2011). Impact of copper limitation on expression and function of multicopper oxidases (ferroxidases). *Adv Nutr*, 2(2), 89-95.
37. Wang Y, Chun O, Song W. (2013). Plasma and dietary antioxidant status as cardiovascular disease risk factors: a review of human studies. *Nutrients*, 5(8), 2969-3004.
38. Jozefczak M, Remans T, Vangronsveld J, Cuypers A. (2012). Glutathione is a key player in metal induced oxidative stress defenses. *Int J Mol Sci*, 13(3), 3145-3175.
39. Bleier L, Droese S. (2013). *Biochim Biophys Acta*, 1827(11-12), 1320-1331.
40. Traber M, Stevens J. (2011). Vitamins C and E: beneficial effects from a mechanistic perspective. *Free Radical Biology and Medicine*, 52(5), 1000-1013.
41. Levy M, Dellinger R, Townsend S, Linde W, Marshall J, Bion J, Schorr C, Artigas A, Ramsay G, Beale R, Parker M, Gerlach H, Reinhart K, Silva E, Harvey M, Regan S, Angus D. (2010). The

surviving sepsis campaign: results of an international guideline based performance improvement program targeting severe sepsis. *Intensive Care Med*, 36(2), 222-231.

42. Moss M. (2005). Epidemiology of sepsis: race, sex, and chronic alcohol abuse. *Clin Infect Dis*, 15, 41-45.

43. Derek C, Angus M, Van der Poll T. (2013). Severe Sepsis and Septic Shock. *N Engl J Med*, 369, 840-51.

44. Sharma S. (2010). Acute respiratory distress syndrome. *BMJ Clin Evid*, 30, 1511-1515.

45. O'Brien J, Ali N, Abraham E. (2008). Year in review 2007: Critical Care multiple organ failure and sepsis. *Crit Care*, 12(5), 228.

46. Stearns-Kurosawa D, Osuchowski M, Valentine C, Kurosawa S, Remick D. (2011). The pathogenesis of sepsis. *Annu Rev Pathol*, 6, 19-48.

47. Rocha L, Pessoa C, Correa T, Pereira A, Assuncao M, Silva E. (2015). Current concepts on hemodynamic support and therapy in septic shock. *Braz J Anesthesiol*, 65(5), 395-402.

48. Scheiermann P, Soeren E. (2013). Lipid peroxidation in multidrug resistant Gram-negative sepsis: translating science to the septic patient. *Critical Care*, 17, 120-125.

49. Chang C, ChuShieesh S, Chihsien C, Fang Y, Lien H, Chang S, Feng M. (2008). Serum total antioxidant capacity reflects severity of illness in patients with severe sepsis. *Critical Care*, 10, 1-7.

50. Lorente L, Martín M, Abreu P, Dominguez A, Labarta L, Díaz C, Violan J, Ferreres J, Borreguero J, Jimenez A, Morena A. (2013). Prognostic Value of Malondialdehyde serum level in severe sepsis: A Multicenter study. *PLOS ONE*, 8, 1-12.

51. Scott W, Clofforo F. (2014). Elevated malondialdehyde levels in sepsis something to "stress" about?. *Critical Care*, 18, 125.

52. Guarda E, Carlos J, Sanhueza P, Dauvergne C, Asenjo R, Corbalán R. (2009) Guías 2009 de la Sociedad Chilena de Cardiología para el tratamiento del Infarto Agudo del Miocardio con supradesnivel de ST. *Rev Chil Cardiolol*, 28, 223-254.
53. Barrabes J, Bodí V, Jimenes Candil J, Ferandez Ortiz A. (2011). Update in ischemic heart disease. *Rev Esp Cardiol*, 64 (1), 50-58.
54. Kato K, Yasutake M, Yonetsu T, Kim SJ, Xing L, Kratlian CM, Takano M, Mizuno K, Jang IK. (2011). Intracoronary Imaging modalities for vulnerable plaques. *J Nippon Med Sch*, 78(6), 340-351.
55. Noichn Y, Chalghoum A, Chkioua L, Baudin B, Emez S, Ferchichi S, Miled A. (2013). Low erythrocyte catalasa enzyme activity is correlated wwith high serum total homocysteine levels in tunisian patients with acute myocardial infarction. *Diagnostic Pathology*, 8, 68.
56. Kasap S, Goneme A, Erten D, Ismet H. (2007). Serum Cardiac markers in patients with Acute myocardial infarction: Oxidative stress, C Reactive protein and N terminal probrain natriuretic peptide. *J Clin Biochem Nutr*, 41, 50-57.
57. Esterbauer K, Cheeseman H, Dianzani M, Poli G, Slater T (1982). Separation and characterization of the aldehydic products of lipid peroxidation stimulated by ADP-Fe² in rat liver microsomes. *Biochem J*, 208(1),129–140
58. Aebi H (1984) Catalase in vitro. *Method Enzymol*, 105, 121–126
59. Romay C, Pascual C, Lissi E. (1996).The reaction between ABTS radical cation and antioxidants and its use to evaluate the antioxidant status of serum samples. *Braz J Med Biol*, 29, 175–183
60. Lowry OH, Rosebrough NJ, Farr AL, Randall RJ. (1951). Protein measurement with the Folin phenol reagent. *J Biol Chem*, 193 (1), 265-275.
61. Santana L, Sánchez-Palacios M, Hernández E, Lorenzo R, Martínez S, Villanueva A. (2009). Pronóstico del paciente crítico según el sexo y la edad. *Med Intensiva*, 33(4), 161-165.

62. Nazzal C, Tomas F. (2011). Incidencia y letalidad por infarto agudo del miocardio en Chile: 2001-2007. *Revista médica de Chile*, 139, 1253-1260.
63. Corbalán R, Nazzal C, Prieto J, Chávez E, Lanás F, Lamich R, Bartolucci J, Montaña R, Cumsille F. (2002). Reducción de la mortalidad por infarto del miocardio en hospitales chilenos. *Rev med Chile*, 130, 1-4.
64. Ministerio de salud. (2010). Guía clínica infarto agudo del miocardio con supradesnivel del segmento ST. Santiago. Minsal, 1, 1-63.
65. Nazzal C, Campos P, Corbalán R, Lanás F, Bartolucci J, Sanhueza P, Cavada G, Prieto J.(2008). Impacto del plan AUGE en el tratamiento de pacientes con infarto agudo al miocardio con supradesnivel ST, en hospitales chilenos. *Rev Méd Chile*, 136, 1231-1239
66. Lanás F, Serón P. (2012). Rol del tabaquismo en el riesgo cardiovascular global. *Rev. Med. Clin. Condes*, 23(6), 699-705.
67. Ugalde H, Ugalde D, Muñoz M. (2013). Infarto Agudo al miocardio en el adulto mayor. Características clínicas, evolución hospitalaria y a 5 años plazo. *Revista médica de Chile*, 141, 1402-1410.
68. Guarda E, Prieto J, Sanhueza P, Dauvergne C, Asenjo R, Corbalán R. (2009). Guías 2009 de la Sociedad Chilena de Cardiología para el tratamiento del infarto agudo del miocardio con supradesnivel del ST. *Revista chilena de cardiología*, 28, 223-254.
69. Gonzalez P, Cabrales P, Novik V. (2013). Caracterización de pacientes con síndrome coronario agudo. *Bol. Hosp. Viña del Mar* 69(1), 1-4.
70. Guzmán A, Quiroga T. (2010). Troponina en el diagnóstico de infarto al miocardio: Consideraciones desde el laboratorio clínico. *Rev Med Chile*, 138, 379-382.
71. Santaló M, Guindo J, Ordóñez J. (2003). Marcadores biológicos de necrosis miocárdica . *Rev Esp Cardiol*, 56(7), 703-720.

72. Chenevier-Gobeaux C, Bonnefoy-Cudraz E , Charpentier S, Dehoux M, Lefevre G, Meunef C, Ray P. (2014). High-sensitivity cardiac troponin assays: Answers to frequently asked questions. Elsevier Masson, 2014, 1875-2136.
73. Ohlin H, Gustavsson C, Pantev E, Thorvinger B. (1995). Transient release of lipid peroxidation products as a non-invasive marker of successful reperfusion after thrombolysis for myocardial infarction . *Br Heart*, 73, 223-226 .
74. Kasap S, Gönenç A, Erten D, Hisar I. (2007). Serum Cardiac Markers in Patients with Acute Myocardial Infarction: Oxidative Stress, C-Reactive Protein and N-Terminal Probrain Natriuretic Peptide . *J. Clin. Biochem. Nutr*, 41, 50–57.
75. Walter M, Jacob R, Jeffers B, Mathieu M, Preston G, Buch J, Mason P. (2004). Serum Levels of Thiobarbituric Acid Reactive Substances Predict Cardiovascular Events in Patients With Stable Coronary Artery Disease A Longitudinal Analysis of the PREVENT Study . *Journal of the American College of Cardiology*, 44, 10-15.
76. Tanaka S, Miki T, Sha S, Hirata K , Ishikawa Y, Yokoyama M. (2011). Serum Levels of Thiobarbituric Acid-Reactive Substances are Associated with Risk of Coronary Heart Disease . *Journal of Atherosclerosis and Thrombosis*, 18 (7), 584 - 591 .
77. Ragab M, Hassan H, Zaytoun T, Refai W, Rocks B, Elsammak M. (2005). Evaluation of serum neopterin, high-sensitivity C-reactive protein and thiobarbituric acid reactive substances in Egyptian patients with acute coronary syndromes . *Exp Clin Cardiol*, 10 (4), 250- 255.
78. Noichri Y, Chalghoum A, Chkioua L, Baudin B, Ernez S, Ferchichi S, Miled A. (2013). Low erythrocyte catalase enzyme activity is correlated with high serum total homocysteine levels in tunisian patients with acute myocardial infarction. *Diagnostic Pathology*, 8, 68- 74.
79. Niculescu L, Stancu C, Sima A, Toporan D. (2001). The total peroxy radical trapping potential in serum an assay to define the stage of atherosclerosis. *J.Cell.Mol.Med*, 5 (3), 285-294 .

80. Ortac E, Firat H, Akaydin S, Ozkun Y, Durusu M, Darilmaz G, Ergun Y, Topeli A, Ardic S. (2014). Association of obstructive sleep apnea with homocystein, nitric oxide and total antioxidant capacity levels in patients with or without coronary artery disease. *Tuberk Toraks*, 62(3), 207-214.
81. Dougnac A, Mercado M, Cornejo R, Cariaga M, Hernández G, Andresen M, Buggedo M, Castillo L. (2007). Prevalencia de sepsis grave en las Unidades de Cuidado Intensivo. Primer estudio nacional multicéntrico . *Rev Méd Chile*, 135, 620-630 .
82. Moss M. (2005). Epidemiology of Sepsis: Race, Sex, and Chronic Alcohol Abuse . *Clinical Infectious Diseases*, 41, 490 – 497 .
83. Wagenlehner F, Lichtenstern C, Rolfes C, Mayer K, Uhle F, Weidner W, Weigand A. (2013). Diagnosis and management for urosepsis. *International Journal of Urology*, 20, 963–970.
84. Mayr F, Yende S, Angus D. (2014). Epidemiology of severe sepsis .*Virulence* 5(1), 4 – 11.
85. Lobo S, Lobo F, Bota D, Lopes F, Soliman H, Mélot C, Vincent J. (2003). C - reactive protein leveles correlate with mortality and organ failure in critically ill patients. *Chest*, 123 (6), 2043 - 1049.
86. Lelubre C, Anselin S, Zouaoui K, Biston P, Piagnerelli M. (2013). Interpretation of C-Reactive Protein Concentrations in Critically Ill Patients. *BioMed Research International*, 2013, 1-11.
87. Riché F, Gayat E, Barthélémy R, Le Dorze M, Matéo J, Payen D. (2015). Reversal of neutrophil to lymphocyte count ratio in early versus late death from septic shock. *Critical Care*, 19, 439.
88. Mahsuni M, Kınacı E, Çakar E, Bayrak S, Özakay A, Aren A, Sarı S. (2016). Diagnostic value of basic laboratory parameters for simple and perforated acute appendicitis: an analysis of 3392 cases . *Ulus Travma Acil Cerrahi Derg*, 22, 2 – 12.
89. GarciaM, Marik P, Bellomo R. (2014). Sepsis associated hyperlactatemia. *Critical Care*, 18, 503
90. Romero C, Hernández G. (2013). Actualización del bundle de reanimación inicial y monitorización integral de la perfusión tisular en la sepsis severa . *Rev Med Chile*, 141, 1173-1181.

91. Chertoff J, Chisum M, Garcia B, Lascano J. (2015). Lactate kinetics in sepsis and septic shock: a review of the literature and rationale for further research . *Journal of Intensive Care*, 3, 39.
92. Lorente L, Martín M, Abreu P, Domínguez A, Labarta L, Díaz C, Solé J, Ferreres J, Cabrera J, Igeño J, Jiménez A. (2013). Sustained high serum malondialdehyde levels are associated with severity and mortality in septic patients. *Critical Care*, 17, 290.
93. Andresen M, Regueira T, Bruhn A, Perez D, Strobel P, Dougnac A, Marshall G, Leighton L. (2008). Lipoperoxidation and Protein Oxidative Damage Exhibit Different Kinetics During Septic Shock . *Mediators of Inflammation*, 2008, 1- 8.
94. Warner A, Bencosme A, Healy D, Verme C. (1995). Prognostic Role of Antioxidant Enzymes in Sepsis: Preliminary Assessment. *Clin. Chem*, 41(6), 867-871.
95. Chuang C, Siesh S, Chi C, Tu Y, Hor L, Shieh C, Chen M. (2006). Serum total antioxidant capacity reflects severity of illness in patients with severe sepsis. *Critical Care*, 10, 36.

Anexo 1. Ficha de recolección de datos. Ficha estudio de investigación.

“Estrés oxidativo como predictor en el agravamiento de sepsis severa en pacientes críticos del Hospital San Martín de Quillota: una cohorte prospectiva.”

I) Identificación:

Nombre:

--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--

Rut:

--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--

Fecha de nacimiento:

--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--

Código estudio:

--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--

Domicilio:

Teléfono:

Sexo:

II) Antecedentes previos:

a) Hábitos: Alcohol _____ Tabaco en paquetes año _____ Drogas _____

b) Medicamentos:

c) Familiares:

d) Cirugías previas:

e) Mórbidos:

III) Historia actual: Evaluación día 1.

A) Paciente con infarto:

a) Inicio del dolor hora:

b) Duración del dolor en horas:

c) Inicio del tratamiento:

d) Hallazgos en el EKG:

e) Laboratorio:

Enzimas cardiacas CK T _____ CK MB _____ Troponinas _____

Electrolitos plasmáticos: Na _____ K _____ Cl _____

Proteinas totales: _____

Albumina: _____

Gases venosos o arteriales: Ph _____ HCO3 _____ PO2 _____ PCO2 _____

Hematocrito: _____ Leucocitos: _____ Plaquetas: _____

f) Tratamiento:

Trombolisis:

Estatinas:

Antiagregantes:

Beta bloqueo:
IECAs
Diuréticos:

B) Sepsis:

Quirúrgico _____

a) Hora de evolución de cuadro actual: _____

b) Tiempo de inicio de terapia antimicrobiana: _____

c) Antimicrobiano usado: _____

d) Foco o sitio de infección: _____

Médico _____

a) Hora de evolución de cuadro actual: _____

b) Tiempo de inicio de terapia antimicrobiana: _____

c) Antimicrobiano usado: _____

d) Foco o sitio de infección: _____

Laboratorio:

Hematocrito: _____ Leucocitos: _____ Plaquetas: _____

Proteína C reactiva: _____ Procalcitonina : _____

Tiempo de protrombina: _____ TTPK: _____ INR : _____

Uremia: _____ Creatinina: _____ Proteinuria: _____

ELP Na: _____ K: _____ Cl: _____ Ca: _____ P: _____

Bilirrubina Total: _____ Bilirrubina directa: _____ Fosfatasas alcalinas: _____

LDH: _____ Glicemia ingreso: _____

Ph: _____ HCO₃: _____ PO₂: _____ PCO₂ : _____

PAFI: _____ Gradiente alveolo arterial: _____

Proteínas totales: _____ Albumina: _____

TRAP:

CAT:

T-BARS:

II) Historia actual: Evaluación día 2.

A) Paciente con infarto:

a) Inicio del dolor hora:

b) Duración del dolor en horas:

c) Inicio del tratamiento:

d) Hallazgos en el EKG:

e) Laboratorio:

Enzimas cardiacas CK T _____ CK MB _____ Troponinas _____

Electrolitos plasmáticos: Na _____ K _____ Cl _____

Proteinas totales: _____

Albumina: _____

Gases venosos o arteriales: Ph _____ HCO3 _____ PO2 _____ PCO2 _____

Hematocrito: _____ Leucocitos: _____ Plaquetas: _____

f) Tratamiento:

Trombolisis:

Estatinas:

Antiagregantes:

Beta bloqueo:

IECAs

Diuréticos:

B) Sepsis:

Quirúrgico _____

a) Hora de evolución de cuadro actual: _____

b) Tiempo de inicio de terapia antimicrobiana: _____

c) Antimicrobiano usado: _____

d) Foco o sitio de infección: _____

Médico _____

a) Hora de evolución de cuadro actual: _____

b) Tiempo de inicio de terapia antimicrobiana: _____

c) Antimicrobiano usado: _____

d) Foco o sitio de infección: _____

Laboratorio:

Hematocrito: _____ Leucocitos: _____ Plaquetas: _____

Proteina C reactiva: _____ Procalcitonina : _____

Tiempo de protrombina: _____ TTPK: _____ INR : _____

Uremia: _____ Creatinina: _____ Proteinuria: _____

ELP Na: _____ K: _____ Cl: _____ Ca: _____ P: _____

Bilirrubina Total: _____ Bilirrubina directa: _____ Fosfatasas alcalinas: _____

LDH: _____ Glicemia ingreso: _____

Ph: _____ HCO₃: _____ PO₂: _____ PCO₂ : _____

PAFI: _____ Gradiente alveolo arterial: _____

Proteinas totales: _____ Albumina: _____

TRAP:

CAT:

T-BARS:

II) Historia actual: Evaluación día 3.

A) Paciente con infarto:

a) Inicio del dolor hora:

b) Duración del dolor en horas:

c) Inicio del tratamiento:

d) Hallazgos en el EKG:

e) Laboratorio:

Enzimas cardiacas CK T _____ CK MB _____ Troponinas _____

Electrolitos plasmáticos: Na _____ K _____ Cl _____

Proteinas totales: _____

Albumina: _____

Gases venosos o arteriales: Ph _____ HCO₃ _____ PO₂ _____ PCO₂ _____

Hematocrito: _____ Leucocitos: _____ Plaquetas: _____

f) Tratamiento:

Trombolisis:

Estatinas:

Antiagregantes:

Beta bloqueo:

IECAs

Diuréticos:

B) Sepsis:

Quirúrgico _____

a) Hora de evolución de cuadro actual: _____

b) Tiempo de inicio de terapia antimicrobiana: _____

c) Antimicrobiano usado: _____

d) Foco o sitio de infección: _____

Médico _____

a) Hora de evolución de cuadro actual: _____

b) Tiempo de inicio de terapia antimicrobiana: _____

c) Antimicrobiano usado: _____

d) Foco o sitio de infección: _____

Laboratorio:

Hematocrito: _____ Leucocitos: _____ Plaquetas: _____

Proteina C reactiva: _____ Procalcitonina : _____

Tiempo de protrombina: _____ TTPK: _____ INR : _____

Uremia: _____ Creatinina: _____ Proteinuria: _____

ELP Na: _____ K: _____ Cl: _____ Ca: _____ P: _____

Bilirrubina Total: _____ Bilirrubina directa: _____ Fosfatasas alcalinas: _____

LDH: _____ Glicemia ingreso: _____

Ph: _____ HCO₃: _____ PO₂: _____ PCO₂ : _____

PAFI: _____ Gradiente alveolo arterial: _____

Proteinas totales: _____ Albumina: _____

TRAP:

CAT:

T-BARS:

Anexo 2. Acta de aprobación comité de ética.