

Determinación de los niveles de interleucina-6 en pacientes quemados

Determination of interleukin-6 levels in burned patients

Luz Marina Miquet Romero^{1*} <https://orcid.org/0000-0002-1924-7092>

José Miguel Flores Castro¹ <https://orcid.org/0000-0002-8406-5885>

Juan Carlos Delgado Castaño¹ <https://orcid.org/0000-0002-5752-3713>

Juan Carlos Muñoz Viguera¹ <https://orcid.org/0000-0002-6073-6492>

Rafael Rodríguez Garcell¹ <https://orcid.org/0000-0002-2589-8721>

Olga Rodríguez Sánchez¹ <https://orcid.org/0000-0001-5042-3851>

¹Hospital Clínico Quirúrgico “Hermanos Ameijeiras”. La Habana, Cuba.

* Autor para la correspondencia: luzmarinamiquetr@gmail.com

RESUMEN

Introducción: Las quemaduras activan la respuesta inflamatoria con intenciones defensivas; cuando es exagerada, produce alteraciones hemodinámicas. La interleucina-6 es una citocina pro- y antiinflamatoria que aumenta desde la fase aguda, y se sugiere como indicador de pronóstico.

Objetivo: Determinar los niveles de la interleucina-6 en pacientes quemados.

Métodos: Estudio descriptivo longitudinal y prospectivo. Se incluyeron pacientes de ambos sexos, mayores de 19 años y con quemaduras del 10 % o más de superficie corporal. Fueron excluidos los que arribaron después de las primeras 24 horas, aquellos con antecedentes de enfermedad inflamatoria o inmune y obesos. Salieron los fallecidos antes de las 72 horas de evolución. Se midió la interleucina-6 durante las primeras 24 horas, a las 72 horas y semanalmente por tres semanas. Se estudiaron las variables edad, extensión de la quemadura, pronóstico, presencia de complicación mayor y estado al egreso, con las que se relacionó la media de interleucina-6, mediante los tests estadísticos correspondientes según la variable. Se fijó el nivel de significación $p = 0,05$.

Resultados: La muestra quedó integrada por 19 pacientes. La interleucina-6 estuvo muy elevada en todos los pacientes, con valores significativamente más altos en los más graves y tendencia a disminuir en los menos comprometidos. Los fallecidos mostraron niveles significativamente más elevados que los sobrevivientes; igual sucedió en los complicados.

Conclusión: Los pacientes quemados estudiados evolucionaron con niveles de interleucina-6 muy altos, lo que demuestra una asociación entre los valores elevados y los resultados, expresados en complicaciones y fallecimiento.

Palabras clave: quemadura; inflamación; interleucina-6 (IL-6).

ABSTRACT

Introduction: Burns activate the inflammatory response with defensive intentions; when exaggerated, it produces hemodynamic alterations. Interleukin-6 is a pro- and anti-inflammatory cytokine that increases from the acute phase, and is suggested as a prognostic indicator.

Objective: To determine Interleukin-6 levels in burned patients.

Methods: Longitudinal and prospective descriptive study. Patients of both sexes, older than 19 years and with burns of 10% or more of body surface area were included. Those who arrived after the first 24 hours, those with a history of inflammatory or immune disease and obese patients were excluded. Those who died before 72 hours of evolution were excluded. Interleukin-6 was measured during the first 24 hours, at 72 hours, and weekly for three weeks. The following variables were studied: age, extent of burn, prognosis, presence of major complication and state at discharge, with which the mean Interleukin-6 was related, applying the corresponding statistical tests according to the variable. The significance level was set at $p = 0.05$.

Results: The sample consisted of 19 patients. Interleukin-6 was highly elevated in all patients, with significantly higher values in the most severe patients and a tendency to decrease in the less compromised ones. The deceased patients showed significantly higher levels than the survivors; the same occurred in the complicated patients.

Conclusions: The burn patients studied evolved with very high levels of Interleukin-6, which demonstrates an association between the elevated values and the results, expressed in complications and death.

Keywords: burn; inflammation; interleukin-6 (IL-6).

Recibido: 14/04/2023

Aceptado: 30/08/2023

Introducción

Las quemaduras son consideradas un problema de salud pública a nivel mundial por su alta morbilidad y mortalidad.⁽¹⁾ Se trata de lesiones definidas como daños físicos o traumatismos causados por la transferencia aguda de energía que genera, de forma local, zonas de hiperemia, estasis o necrosis, según la intensidad del calor que actúa sobre la piel o el tejido agredido. Se acompaña de una respuesta inflamatoria en correspondencia con la magnitud del trauma hístico, cuyo fin es detener y/o reparar el daño. Según la extensión, la repercusión de este trauma llega a ser sistémico, por lo que provoca riesgo para la vida. Por las secuelas físicas y psicológicas derivadas de la agresión térmica, en años recientes se ha incluido en la definición el daño psicológico y económico que acompañan, tanto de forma aguda como crónica, a los pacientes, a sus familiares y a la sociedad.^(1,2)

La respuesta inflamatoria sistémica se activa en quemaduras extensas y es mediada por citocinas. Sus primeros efectos son las pérdidas de fluidos con la subsiguiente hipovolemia y *shock*, al que se puede asociar un componente cardiogénico por bajo gasto cardíaco, seguido por un componente distributivo por respuesta inflamatoria.⁽³⁾ No obstante, la respuesta inflamatoria es un mecanismo de defensa inespecífico del organismo; cuando resulta exagerada y continua, conlleva a disfunción y falla multiorgánica, que inicia con una lesión del endotelio vascular.⁽⁴⁾ Así, el síndrome de respuesta inflamatoria sistémica (SRIS) constituye un conjunto de alteraciones morfofuncionales que se derivan de la hiperactivación prolongada de dichos factores con independencia de la fuente del daño primario.

Bone⁽⁵⁾ definió el SRIS como la reacción inflamatoria masiva resultante de la liberación de mediadores sistémicos que conducen a la disfunción multiorgánica, y propuso tres estadios para explicar su desarrollo: el primero donde, desde el sitio lesionado, se liberan citosinas; en el segundo, se liberan a la circulación pequeñas cantidades de citocinas con carácter protector; y en el tercero existe repercusión sistémica por daño en la integridad capilar, por lo que deja de ser protectora para convertirse en destructiva. La hiperactividad de los leucocitos, en particular los polimorfonucleares (PMN), y las células endoteliales constituyen el elemento fisiopatológico esencial en el SRIS.

El SRIS en el paciente quemado extenso es de origen traumático, inicialmente no relacionado con la infección, sino con la propia respuesta al trauma, pero la sepsis puede

sobreañadirse en la evolución y re-estimular la respuesta inflamatoria, que agrava el cuadro.^(6,7)

Cuando la piel (órgano afectado directamente por la agresión térmica) es dañada parcial o totalmente por el calor, se produce una respuesta local inmediata, cuya intensidad se relaciona con la extensión. Cuando esta es mayor del 15 %-20 % de la superficie corporal total (SCT), aparecen manifestaciones sistémicas como repercusión del trauma, y se expresará por alteraciones hemodinámicas, seguida de hipoxemia, génesis de la disfunción inicial de órganos, que, sin rescate terapéutico, conduce a la falla multiorgánica y la muerte.⁽⁶⁾

La responsabilidad de estas alteraciones es la serie de eventos celulares y moleculares que ocurren tras la agresión térmica, primero localmente y luego con implicación sistémica. Dentro de ellos se encuentran las especies reactivas de oxígeno y las citocinas.⁽⁸⁾

Los patrones moleculares asociados a daños (*DAMP*) y los patrones moleculares asociados a patógenos (*PAMP*), derivados de descargas microbianas extrañas y tejido dañado o células necróticas del sitio de la lesión por quemadura, ingresan a la circulación sistémica, activan los receptores tipo toll (TLR), y desencadenan la secreción excesiva de citoquinas y mediadores inflamatorios.⁽⁹⁾ La liberación de los mediadores inflamatorios y vasoactivos es responsable de la reacción vascular inicial (vasoconstricción) y vasodilatación sistémica y el incremento de la permeabilidad capilar. La disrupción de la integridad capilar produce salida de líquido acelular, solutos inorgánicos y proteínas plasmáticas desde el espacio intravascular hasta el extravascular.

En este, como en otros procesos inflamatorios, interviene un complejo sistema de "señalización", integrado por mediadores de la comunicación intercelular. En 1974, *Cohen* utilizó el término "citoquinas" para identificar un grupo de polipéptidos con acciones locales y sistémicas, que participan en el control de diversas poblaciones celulares y que no derivan de los linfocitos.⁽¹⁰⁾

Las citocinas son proteínas solubles pequeñas (de 15 a 20 kD) que transmiten señales en células adyacentes o a órganos distantes. La mayoría de las citocinas se asocian con receptores específicos, a través de los cuales transmiten señales intercelulares a sus células diana. Desempeñan diversas funciones en la regulación de la inmunidad, el desarrollo, el metabolismo, el envejecimiento y el cáncer. La interleucina-6 (IL-6) representa el ejemplo más destacado en las enfermedades.

La IL-6 consta de 10 ligandos y 9 receptores. Los miembros de esta familia de citocinas tienen una estructura central común, y comparten un transductor de señales en su complejo receptor, que desempeña funciones muy diversas en el cuerpo. Cada vez se evidencia más que los miembros de la familia IL-6 pueden mediar en enfermedades inflamatorias agudas, como la sepsis y el síndrome de activación de macrófagos y, por lo tanto, necesitan una regulación estricta.⁽¹¹⁾

La interleucina-6 (IL-6) es una citocina pleiotrópica, multifuncional, que regula las respuestas inmunitarias, las reacciones de fase aguda y la hematopoyesis, y puede cumplir una función central en los mecanismos de defensa anfitriones,⁽¹²⁾ expresada constitutivamente en leucocitos, hígado, bazo y riñón; resulta inducible en la mayoría de los tipos de células.⁽¹³⁾ Una vez liberada, se convierte en un estímulo para la producción de las proteínas de fase aguda.

Sus acciones pueden ser autocrinas, paracrinas y endocrinas: en el nivel local (acción autocrina), para activar receptores presentes en las mismas células elaboradoras; en el nivel de receptores de células que se encuentran en la cercanía (efecto paracrino); y sobre células distantes (efecto endocrino), en el caso de que las concentraciones liberadas hacia el torrente circulatorio sean muy altas.⁽¹⁴⁾

Constituye una citocina pluripotencial, ya que tiene acciones tanto proinflamatorias como antiinflamatorias. Asume una amplia gama de funciones inmunes, incluida la modulación de la respuesta de fase aguda, la inducción de fiebre, la estimulación de la producción de hormona del estrés, la hematopoyesis y la maduración, y la activación de las células inmunes.⁽¹⁵⁾

La IL-6 también se encuentra involucrada en la patogénesis de ciertos fenómenos asociados con sepsis grave y otras enfermedades críticas; por ejemplo, alteración del estado mental y fatiga, hiperglucemia, resistencia a la insulina, disfunción miocárdica, atrofia muscular esquelética, anorexia y caquexia del cáncer. En pacientes sépticos, la elevada concentración circulante de IL-6 se correlaciona significativamente con un incremento en el riesgo de muerte. La administración temprana, y a dosis intermedias, de un anticuerpo monoclonal anti-IL-6, mejora la sobrevida en modelos animales de sepsis inducida por la ligadura y perforación del ciego.⁽¹³⁾

Se ha reportado que después de una quemadura aumenta considerablemente la cantidad de citocinas a la circulación, dentro de ellas la IL-6, lo que provoca aumento de la permeabilidad y responsabilizándose, en gran medida, de este fenómeno y sus consecuencias a nivel intestinal.⁽¹⁶⁾

La IL-6 se correlaciona con la extensión de la quemadura. La evidencia científica actual plantea que la lesión por quemaduras altera los niveles de interleucina-6, y que ello predispone el desarrollo de infección y sepsis. Así, se sugiere que la IL-6 se visualice como un posible indicador de pronóstico de complicaciones y mortalidad;^(15,17) es más, ya se ha distinguido, junto con la interleucina-8, por tener una alta sensibilidad y especificidad para distinguir sepsis de un SRIS no infeccioso, y por su valor predictivo de mortalidad.⁽¹⁸⁾

La quemadura extensa debe analizarse como una enfermedad sistémica, aunque su origen está focalizado en la piel lesionada por el efecto de la variación térmica sufrida. Las características sistémicas que dominan esta enfermedad son la inflamación y las alteraciones metabólicas. Ambas la acompañan durante toda la evolución y se relacionan

entre sí. En el paciente crítico, cuando no se logra una modulación efectiva de estas alteraciones, sobrevienen las complicaciones.⁽¹⁹⁾

Se ha estudiado con profundidad lo relacionado con la respuesta metabólica de la quemadura, pero poco sobre la respuesta inflamatoria posterior a ella. Por la importancia que tiene conocer más sobre la respuesta inflamatoria en los pacientes quemados tratados con los protocolos actuales, se llevó a cabo la presente investigación con el objetivo de determinar los niveles de la interleucina-6 en pacientes quemados, y su relación con las complicaciones y la mortalidad.

Métodos

Se desarrolló un estudio descriptivo longitudinal y prospectivo en pacientes quemados tratados en el Servicio de Cirugía Plástica y Caumatología del Hospital Clínico Quirúrgico “Hermanos Ameijeiras” en el período comprendido desde septiembre de 2019 a agosto de 2022. La muestra estuvo constituida por los pacientes que ingresaron con lesiones por quemaduras y que cumplieron los siguientes criterios: mayores de 19 años, con quemaduras dermo-hipodérmicas mayores del 10 % de superficie corporal quemada (SCQ), recibidos en la Unidad en las primeras 24 horas de evolución. Se excluyeron a aquellos con antecedentes de alguna enfermedad que provocara una respuesta inflamatoria exagerada, inmunosuprimidos u obesos. Salieron del estudio los fallecidos en las primeras 72 horas de evolución.

Se tomaron las variables generales edad y sexo, las variables clínicas porcentaje de superficie corporal quemada (% SCQ) y pronóstico de vida según clasificación cubana.⁽²⁾ A partir de esta, se incluyeron los pacientes clasificados como:

- Grave (G)
- Muy grave (MG)
- Crítico (C)
- Crítico extremo (CE)

Se establecieron dos categorías o grupos: uno con pacientes clasificados de G y MG y otro con aquellos clasificados como C y CE. Cada categoría se expresó en número absoluto y porcentaje. Se tuvo en cuenta la presencia de complicación mayor durante la evolución; esta se definió como aquel evento no deseado e inesperado durante el período de hospitalización que requirió de intervención médica intensiva. Se consideró también el

estado al egreso. A todos los pacientes se les determinó el nivel de interleucina-6 (IL-6) durante las primeras 24 horas, a las 72 horas y semanalmente hasta la tercera semana (VR = 0-7 pg/ml).

El nivel de interleucina-6 se describió como niveles promedio en cada momento de observación en el total de la muestra. También se analizó teniendo en cuenta los grupos, el pronóstico y la presencia o no de complicaciones mayores, así como el estado al egreso (variables de resultado de la evolución); y se relacionaron para determinar si existió relación estadística con el comportamiento de interleucina-6 (aumentado, disminuido, normal).

Para el análisis estadístico, se procesaron los datos mediante una base de datos en Excel y el empleo del programa estadístico SPSS versión 20.0. Para cumplimentar los objetivos propuestos, se analizaron las variables seleccionadas mediante el cálculo de números absolutos y porcentajes (%) como medidas de resumen para variables cualitativas, y media y desviación estándar para las variables cuantitativas. Se relacionó el valor de IL-6 con el pronóstico (gravedad de la lesión); para ello se aplicó la Prueba t de Student. Para comparar el estado al egreso, se implementó la Prueba U de Mann-Whitney; y, para comparar los momentos, la Prueba rangos con signos de Wilcoxon.

El estudio fue aprobado por el Consejo Científico de la institución a la que pertenecen los autores. Se realizó conforme a los principios de la ética médica, a las normas éticas institucionales y nacionales vigentes, y a los principios de la “Declaración de Helsinki”.⁽²⁰⁾ Además, los pacientes o acompañantes dieron por escrito su aprobación para formar parte de la investigación.

Resultados

Se investigó una muestra de 19 pacientes. En promedio, la edad fue de 51,2 (DS \pm 16,5) y predominaron las mujeres (52,6 %). Egresó vivo el 78,9 % de la muestra. Nueve pacientes integraron el grupo de Grave-Muy grave (47,4 %), y diez (52,6 %) el grupo de Crítico-Crítico extremo (tabla 1).

Tabla 1. Descripción general de la muestra

Total de pacientes	19
Pronóstico de vida	No. (%)

Grave (G) – Muy grave (MG)	9 (47,4 %)
Crítico (C) – Crítico extremo (CE)	10 (52,6 %)
VARIABLES	
Edad (media ± DE)	51,2 ± 16,5
Sexo	
Masculino	9 (47,4 %)
Femenino	10 (52,6 %)
Estado al egreso	
Vivos	15 (78,9 %)
Fallecidos	4 (21,1 %)

Leyenda: DE: desviación estándar.

Fuente: Historia clínica.

Como se puede observar en la tabla 2, en todos los momentos de estudio los valores de IL-6 se encontraron muy por encima del valor de referencia. El valor mínimo encontrado en la muestra fue de 50 pg/mL; dentro de las primeras 24 horas, tuvieron una media de $178,3 \pm 63,3$ pg/mL; a las 72 horas, la media ascendió a $196,7 \pm 73,3$ pg/mL (pico máximo); a la semana, se redujo a $172,2 \pm 62,0$ pg/m; tras la segunda semana, fue de $141,8 \pm 68,8$ pg/m; y luego de la tercera, de $133,8 \pm 75,7$ pg/mL. Al comparar la media de menos de 24 horas con la medida final ($178,3 \pm 63,3$ vs $157,3 \pm 97,5$) no se observó diferencia significativa ($p = 0,059$).

Tabla 2. Estadísticos descriptivos de los valores de IL-6 (VR: 0-7 pg/mL), según mediciones

Mediciones	Media DE	Mínimo-Máximo
-24 horas (n = 19)	$178,3 \pm 63,3$	88,0-301,0
72 horas (n = 19)	$196,7 \pm 73,3$	80,0-355,0
1 semana (n = 18)	$172,2 \pm 62,0$	76,0-300,0

2 semanas (n = 16)	141,8 ± 68,8	50,0-277,0
3 semanas (n = 13)	133,8 ± 75,7	64,0-298,0
Medida final*	157,3 ± 97,5	50,0-355,0

Leyenda: DE: desviación estándar; *Valor de la IL-6 en la última medición posible.

Prueba de rangos con signos de Wilcoxon: comparación de menos de 24 horas y la medida final, $p = 0,059$.

Fuente: Historia clínica.

Al comparar las medias de la IL-6 en menos de 24 horas, entre los pacientes G-MG y C-CE ($140,9 \pm 37,4$ vs $212,0 \pm 64,0$) existió diferencia significativa ($p = 0,010$). Hubo diferencias significativas ($p = 0,001$) entre los G-MG y C-CE de acuerdo con la medida final ($85,5 \pm 30,7$ vs $221,9 \pm 91,6$). En los pacientes G-MG, se mostraron diferencias muy significativas ($p < 0,001$) entre las medias de IL-6 en menos de 24 horas y la medida final ($140,9 \pm 37,4$ vs $85,5 \pm 30,7$). En los pacientes C-CE no hubo diferencias significativas ($p = 0,563$) entre las medias de IL-6 en menos de 24 horas y la medida final ($212,0 \pm 64,0$ vs $212,0 \pm 64,0$) (tabla 3).

Tabla 3. Estadísticos descriptivos de la IL- 6, según pronóstico

Mediciones	G-MG		C-CE		p^a
	Media ± DE	Mínimo-Máximo	Media ± DE	Mínimo-Máximo	
-24 horas (n = 19)	140,9 ± 37,4	88-189	212,0 ± 64,0	98-301	0,010
72 horas (n = 19)	146,9 ± 34,2	80-200	241,4 ± 70,8	117-355	
1 semana (n = 18)	126,6 ± 31,9	76-187	217,8 ± 49,8	133-300	
2 semanas (n = 16)	96,6 ± 39,7	50-173	200,0 ± 52,0	125-277	
3 semanas	93,2 ± 30,3	64-141	181,2 ± 87,4	110-298	

(n = 13)					
Medida final*	85,5 ± 30,7	50-141	221,9 ± 91,6	11-355	0,001
p^b	< 0,001		0,563		

Leyenda: DE: desviación estándar, *Valor de la IL-6 en la última medición posible.

Prueba a: Prueba t de *Student* para muestras independientes, comparación entre los grupos pronósticos; b: Prueba t de *Student* para muestras relacionadas, comparación dentro de cada grupo pronóstico.

En relación con el estado al egreso, al comparar las medias de IL-6 en menos de 24 horas, entre los pacientes vivos y fallecidos ($155,6 \pm 46,0$ vs $263,3 \pm 44,3$) existió diferencia significativa ($p = 0,002$). Se detectaron diferencias significativas ($p = 0,006$) entre vivos y fallecidos de acuerdo a la medida final ($123,8 \pm 75,0$ vs $283,3 \pm 64,3$). En los pacientes vivos, hubo diferencias muy significativas ($p = 0,017$) entre las medias de IL6 en menos de 24 horas y la medida final ($155,6 \pm 46,0$ vs $123,8 \pm 75,0$). En los pacientes fallecidos no hubo diferencia significativa ($p = 0,273$) entre las medias de IL-6 en menos de 24 horas y la medida final ($263,3 \pm 44,3$ vs $283,3 \pm 64,3$) (tabla 4).

Tabla 4. Estadísticos descriptivos de la IL 6 según estado al egreso

Mediciones	Vivo (n = 15)		Fallecido (n = 4)		p ^a
	Media ± DE	Mínimo-Máximo	Media ± DE	Mínimo-Máximo	
-24 horas (n = 19)	155,6 ± 46,0	88-259	263,3 ± 44,3	311-301	0,002
72 horas (n = 19)	169,1 ± 51,4	80-278	300 ± 43,4	250-355	
1 semana (n = 18)	156,3 ± 51,9	76-265	251,7 ± 50,1	200-300	
2 semanas (n = 16)	132,8 ± 60,6	50-244	**	**	
3 semanas (n = 13)	133,8 ± 75,7	64-298	**	**	
Medida final*	123,8 ± 75,0	50-200	283,3 ± 64,3	298-355	0,006

p^b	0,017	0,273	
-------	-------	-------	--

Leyenda: DE: desviación estándar, *Valor de la IL-6 en la última medición posible, ** No es posible calcular, a: Prueba U de Mann-Whitney para muestras independientes, comparación entre vivos y fallecidos, b: Prueba rangos con signos de Wilcoxon para muestras relacionadas, comparación dentro de cada grupo tipo de egreso.

Al comparar las medias de IL-6 en menos de 24 horas, entre los no complicados y los complicados ($136,2 \pm 37,2$ vs $225,1 \pm 52,6$) existió diferencia muy significativa ($p < 0,001$). Se encontraron diferencias muy significativas ($p < 0,001$) entre no complicados y complicados de acuerdo a la medida final ($88,3 \pm 30,6$ vs $234,0 \pm 88,1$). En los pacientes no complicados, hubo diferencias significativas ($p = 0,007$) entre las medias de IL-6 en menos de 24 horas y la medida final ($136,2 \pm 37,2$ vs $88,3 \pm 30,6$). En los pacientes complicados no hubo diferencia significativa ($p = 0,767$) entre las medias de IL-6 en menos de 24 horas y la medida final ($225,1 \pm 52,6$ vs $234,0 \pm 88,1$) (tabla 5).

Tabla 5. Estadísticos descriptivos de la IL 6 según complicaciones mayores

Mediciones	No complicado (n = 10)		Complicado (n = 9)		p^a
	Media \pm DE	Mínimo-Máximo	Media \pm DE	Mínimo-Máximo	
-24 horas (n = 19)	$136,2 \pm 37,2$	88-185	$225,1 \pm 52,6$	158-301	< 0,001
72 horas (n = 19)	$143,9 \pm 33,6$	80-200	$255,2 \pm 59,1$	176-355	
1 semana (n = 18)	$134,6 \pm 40,1$	76-216	$219,2 \pm 52,3$	133-300	
2 semanas (n = 16)	$104,6 \pm 46,5$	50-198	$203,9 \pm 53,9$	125-277	
3 semanas (n = 13)	$95,7 \pm 29,4$	64-144	$194,8 \pm 90,0$	120-298	
Medida final*	$88,3 \pm 30,6$	50-144	$234,0 \pm 88,1$	120-355	< 0,001
p^b	0,007		0,767		

Leyenda: DE: desviación estándar, *Valor de la IL-6 en la última medición posible. a: Prueba U de Mann-Whitney para muestras independientes, comparación entre complicados y no complicados, b: Prueba rangos con signos de Wilcoxon para muestras relacionadas, comparación dentro de cada grupo (complicado o no complicado).

Discusión

Las quemaduras graves provocan una respuesta inflamatoria aguda con dos propósitos fundamentales: comenzar el proceso de reparación hística y eliminar toxinas. Esta respuesta incluye el aumento de varios biomarcadores inflamatorios. La interleucina-6 (IL-6) y la proteína C reactiva (PCR, cuya producción la estimula la IL-6) son posiblemente los dos más analizados. *George* y otros,⁽⁹⁾ recientemente, encontraron niveles máximos los días 3ro. y 5to. de la evolución, lo cual se corresponde también con lo hallado en el estudio que se presenta.

Se sabe que las citocinas son pequeñas (15 a 20 kDa) y tienen un período de acción corto. Se desempeñan como proteínas importantes de señalización (autocrinas y paracrinas). Las citocinas de la familia IL-6 participan de muchas funciones, incluida acción en la coordinación inmunológica, la estimulación de células B e inducción de proteínas de fase aguda, además de funciones metabólicas y neutrofílicas.

En individuos normales, los niveles de IL-6 en sangre oscilan, aproximadamente, entre 1 y 6 pg/mL; pero en situaciones de inflamación extrema, como la sepsis grave, puede aumentar varios miles de veces e, incluso, mg/mL,^(20,21); de esta manera, no sorprenden los resultados del presente trabajo.

La respuesta orgánica ante una agresión por quemaduras, conocida como respuesta de fase aguda posterior al trauma, condiciona la liberación de citocinas 1, 6 y 8, entre otras sustancias inflamatorias y proinflamatorias. Si los antagonistas de las citocinas endógenas no logran controlar la tormenta de citocinas, aparece el Síndrome de Respuesta Inflamatorio Sistémico (SRIS), que conduce a disfunción y falla multiorgánica.⁽²²⁾

Al interpretar que el aumento de los mediadores inflamatorios tiene, en principio, un fin defensivo ante la agresión, en este caso por quemadura, sería pertinente plantearse cuál es el punto de corte a considerar como “adecuado” o “normal” para el mantenimiento somático posterior a la agresión. Esta interrogante podría abrir nuevas investigaciones relacionadas con la respuesta orgánica a la agresión.

El trabajo realizado por *Matsuura* y otros⁽²³⁾ mostró los niveles de IL-6 aumentados significativamente en los pacientes con quemaduras mayores en comparación con las de los controles, lo que coincide con los de este trabajo. *Kubasiak* y otros⁽²⁴⁾ encontraron, en ratones, un aumento de IL-6, demostrando un pico a las 8 horas después del trauma. Otro estudio, realizado por *Hur* y otros,⁽²⁵⁾ halló niveles de IL-6 significativamente elevados en los pacientes con quemaduras extensas y, en coincidencia con *Matsuura* y otros⁽²³⁾ también los niveles fueron más elevados durante los primeros días de la evolución.

Respecto al pronóstico, la IL-6 se ha identificado como un posible predictor de mortalidad en pacientes con quemaduras, y se correlaciona con el tamaño de la lesión; así, se reportan

valores significativamente diferentes entre los pacientes con una superficie corporal total de $> 50\%$ o $< 50\%$ de la lesión por quemadura.⁽²⁶⁾

De la misma manera, se ha demostrado la relación de los niveles más incrementados de IL-6 con el pronóstico y la gravedad de la lesión en los días 1 y 2 de la evolución,⁽²⁵⁾ lo que corresponde con lo encontrado en la muestra del estudio que se presenta.

Un estudio intentó demostrar relación entre los niveles elevados tempranamente de IL-6 y los resultados según el sexo, la supervivencia y gravedad. Se encontraron niveles más elevados de IL-6 en aquellos con mayor superficie quemada y en los fallecidos, sobre todo en la fase aguda. Se observó una correlación moderada entre los niveles de IL-6 y la puntuación abreviada del índice de gravedad de quemaduras.⁽²⁷⁾

Diversos estudios han sugerido que los niveles de citocinas en suero, como el factor de necrosis tumoral alfa (TNF- α), el factor de crecimiento de fibroblastos básico (bFGF) y la interleucina-6 (IL-6), IL-8 o IL-10 están relacionados con la respuesta inmune desencadenada por infecciones y por el daño intenso asociado a quemaduras.^(29,30) Los niveles plasmáticos de IL-6 están aumentados en pacientes quemados con sepsis, en comparación con sujetos sanos y no sépticos, lo que sugiere que esta citoquina podría desempeñar un papel en la patogenia de la sepsis en estos pacientes.^(28,29) También se ha planteado que la producción de albúmina puede verse inhibida por mediadores proinflamatorios como la interleucina-6 (IL-6).⁽³¹⁾

Respecto a la mortalidad, *Cortés y Muñoz*⁽²⁷⁾ revelaron diferencias significativas en los valores séricos de IL-6 entre los pacientes que sobrevivieron o murieron. Recientemente, *Matsuura* y otros⁽²³⁾ reportaron que en los días 1 y 2 existió una correlación significativa de IL-6 con la mortalidad a los 28 días. El trabajo de *Hur* y otros⁽²⁵⁾ también encontró relación de asociación entre el grupo de fallecidos y los niveles incrementados de IL-6 en los fallecidos.

Los resultados del estudio hacen reflexionar sobre qué otras acciones deben incluirse en los protocolos de actuación vigentes para modular la respuesta inflamatoria. A pesar de las prácticas actuales de reanimación precoz, profilaxis de la sepsis, terapia nutricional, entre otras, la interleucina-6 está sobreexpresada en los pacientes con mal pronóstico y se demostró que los grupos con valores más elevados tenían indicadores peores (fallecido, complicaciones). Igualmente, se observó una disminución significativa durante la evolución en los pacientes que no tuvieron complicaciones y los sobrevivientes.

Los investigadores actualmente plantean la posibilidad de modular la actividad inflamatoria de las citocinas; IL-6 sería un punto diana, pues, además de la actividad ya descrita, induce la liberación de reactivos de fase aguda, incluida la procalcitonina y la proteína C reactiva.⁽³²⁾

La tormenta de citocinas fue muy estudiada en pacientes en estado crítico por COVID-19, y se ensayaron algunos esquemas de tratamiento, con resultados alentadores.⁽³³⁾ Aunque no se trata del mismo modelo de pacientes, los resultados de estas investigaciones deben ser seguidas con atención por los caumatólogos.

Basado en los resultados de la presente investigación y de los estudios referidos, los autores concuerdan en que esta citocina puede ser utilizada en el monitoreo de la evolución de las quemaduras extensas. Las quemaduras se asocian con un estado de persistente inflamación, por lo que se podría sugerir a la IL-6 como un biomarcador de pronóstico en la lesión por quemaduras y tomar medidas de intervención terapéutica para modularlo, teniendo en cuenta, como ya se señaló, a partir de qué valor comienza a ser perjudicial.

Los estudios futuros deben encaminarse a evaluar la interleucina-6 como un indicador de pronóstico. Esta citocina estimula la liberación de proteína C reactiva y la procalcitonina, por lo cual podría, incluso, ser más específico y más económico.⁽³⁰⁾

Se concluye que los pacientes quemados estudiados evolucionaron con niveles de interleucina-6 muy altos, lo que demuestra la asociación entre los valores elevados y los resultados expresados en complicaciones y fallecimiento.

Referencias bibliográficas

1. Organización Mundial de la Salud. Global Burden of Disease database 2018. Centro de Prensa de la OMS; 2018 [acceso 12/01/2023]. Disponible en: https://www.healthdata.org/sites/default/files/files/policy_report/2019/GBD_2017_Booklet.pdf
2. Borges MH, García RR. Manual de procedimientos de diagnóstico y tratamiento en caumatología y cirugía plástica. La Habana: Edit. Pueblo y Educación; 1984. p. 3-31.
3. Sánchez SM, Martínez RJ, Civantos B, Millán P. Perioperatorio de cirugía plástica reconstructiva y quemados en Med Int. 2020 [acceso 09/12/2022];44(2):113-21. Disponible en: <https://www.medintensiva.org/es-perioperatorio-cirugia-plastica-reconstructiva-quemados-articulo-S0210569119301846>
4. Montero GT, Hurtado AJ, Torres GY. Diana de la Respuesta inflamatoria desde nuevas perspectivas. Rev cub Med militar. 2019 [acceso 12/01/2023];48(3):655-69. Disponible en: <https://www.medigraphic.com/pdfs/revcubmedmil/cmm-2019/cmm193m.pdf>
5. Bone RC. Toward a theory regarding the pathogenesis of the systemic inflammatory response syndrome: what we do and do not know about cytokine regulation. Critical Care

- Med. enero de 1996 [acceso 12/01/2023];24(1):163-72. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/8565523/>
6. Jeschke MG, van Baar ME, Choudhry MA, Chung KK, Gibran NS, Logsetty S. Burn injury. *Nat Rev Dis Primers*. 2020 [acceso 12/01/2023];6(1):11. Disponible en: <https://www.nature.com/articles/s41572-020-0145-5>
7. Malone A. Critical Care Nursing: Expanding the Skill set in Palliative Care. *Crit Care Nurs Clin North Am*. 2022 [acceso 10/12/2022];34(1):XI-XII. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35210029/>
8. González M, Padrón GAA. La inflamación desde una perspectiva inmunológica: desafío a la Medicina en el siglo XXI. *Revista Habanera de Ciencias Médicas*. 2019 [acceso 12/01/2023];18(1):30-44. Disponible en: <https://www.medigraphic.com/cgi-bin/new/resumen.cgi?IDARTICULO=89820>
9. George B, Suchithra TV, Bhatia N. Burn injury induces elevated inflammatory traffic: the role of NF-KB. *Inflamm Res*. 2021 [acceso 09/11/2022];70(1):51-65. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33245371/>
10. Valle FB, Céspedes EM, Bernabeu AS, Cruz AL. La Enfermedad Por Quemaduras Como Modelo de Respuesta Inflamatoria Sistémica. *Revista Cubana de Investigaciones Biomédicas*. 1999 [acceso 12/01/2023];18(2):78. Disponible en: <https://search.ebscohost.com/login.aspx?direct=true&db=lth&AN=5725700&lang=es&site=ehost-live>
11. Kang S, Narazaki M, Metwally H, Kishimoto T. Historical overview of the interleukin-6 family cytokine. *J Exp Med*. 2020 [acceso 12/01/2023];217(5). Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32267936/>
12. Gómez AE, Morales HJ, Torres H. Mecanismos de la respuesta inmune innata. La primera línea de defensa. *Ra Rió guendaruyubi*. 2020 [acceso 22/04/2021];3(8):6-25. Disponible en: <http://www.uabjo.mx/media/1/2020/05/Ra-Rio-Vol3-No8.pdf>
13. Fink MP. The prevention and treatment of sepsis: is interleukin-6 a drug target or a drug? *Crit Care Med*. 2006 [acceso 12/01/2023];34(3):919-21. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16505686/>
14. Sierawska O, Małkowska P, Taskin C, Hryniewicz R, Mertowska P, Grywalska E, *et al*. Innate Immune System Response to Burn Damage-Focus on Cytokine Alteration. *Int. J. Mol. Sci*. 2022;(23):716. DOI. <https://doi.org/10.3390/ijms23020716>
15. Oviedo MT. Nuevas estrategias para el manejo de la sepsis en pacientes con quemaduras. *Revista Argentina de Quemaduras*. 2019 [acceso 12/01/2023];29(3):1-7. Disponible en: <http://www.fundacionbenaim.org.ar/raq/raq-12-2019-notas-pdf/NUEVAS-ESTRATEGIAS-PDF.pdf>

16. Boldeanu L, Boldeanu MV, Bogdan M. Immunological approaches and therapy in burns (Review). *Exp Ther Med*. 2020 [acceso 12/01/2023];20(3):2361-7. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7401720/>
17. Núñez O, Cambiaso DJ, Branski LK, Norbury WB, Herndon DN. Predicting and managing sepsis in burn patients: current perspectives. *Therapeutics and clinical risk management*. 2017 [acceso 10/12/2022];13:1107-17. Disponible en: <https://search.ebscohost.com/login.aspx?direct=true&db=mdc&AN=28894374&lang=es&site=ehost-live>
18. Singer M. Biomarkers for sepsis-past, present and future. *Qatar med. J* 2019(2):8. DOI: <https://doi.org/10.5339/qmj.2019.qccc.8>
19. Menéndez AM, De Portela ML, Weisstaub A, Montemerlo H, Guidoni ME, Rusí F, *et al*. Influence of zinc administered by total parenteral nutrition on plasmatic zinc levels, on reactive C protein, on serum interleukin-6 and on serum interleukin-6 soluble receptor, in critical patients. *Nutricion hospitalaria*. 2019 [acceso 12/01/2023];24(3):340–6. Disponible en: <https://search.ebscohost.com/login.aspx?direct=true&db=mdc&AN=19721908&lang=es&site=ehost-live>
20. Shrestha B, Dunn L. The Declaration of Helsinki on Medical Research involving Human Subjects: A Review of Seventh Revision. *J Nepal Health Res Council*. 2020;17(4):548-52. DOI: <https://doi.org/10.33314/jnhrc.v17i4.1042>
21. Rose S. Interleukin-6 Family Cytokines. *Cold Spring Harb Perspect Biol*. 2008;10(2):a028415. DOI: <https://doi.org/10.1101/cshperspect.a028415>
22. Zhao R, Lang TC, Kim A, Wijewardena A, Vandervord J, McGrath R, *et al*. Early protein C activation is reflective of burn injury severity and plays a critical role in inflammatory burden and patient outcomes. *Burns*. 2022;48(1):91-103. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.burns.2021.03.004>
23. Matsuura H, Matsumoto H, Osuka A, Ogura H, Shimizu K, Kang S, *et al*. Clinical Importance of a Cytokine Network in Major Burns. *Shock*. 2019 [acceso 12/01/2023];51(2):185-93. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29621119/>
24. Kubasiak J, Wolf S, DL Carlson DL. Cambios en la composición del inflammasoma cardíaco después de una lesión térmica en relación con la inflamación. *Revista de atención e investigación de quemaduras*. 2018;39(1):S81. DOI: <https://doi.org/10.1093/jbcr/iry006.149>
25. Hur J, Yang HT, Chun W. Inflammatory cytokines and their prognostic ability in cases of major burn injury. *Ann Lab Med*. 2015;35(1):105-110. DOI: <https://doi.org/10.3343/alm.2015.35.1.105>

26. Hinojosa A, Alcocer J. Autoinflammatory diseases: a glimpse at the innate immunity and its pathology. *Revista de investigación clínica; órgano del Hospital de Enfermedades de la Nutrición*. 2012 [acceso 12/01/2023];64(5):477–86. Disponible en: <https://search.ebscohost.com/login.aspx?direct=true&db=mdc&AN=23544310&lang=es&site=ehost-live>
27. Cortés H, Muñoz B. The role of the immune system in the development of sepsis after burns. *Investigación en Discapacidad*. 2018 [acceso 10/12/2022];7(3):110-6. Disponible en: <https://www.medigraphic.com/cgi-bin/new/resumenI.cgi?IDARTICULO=92897>
28. Hager S, Foldenauer AC, Rennekampff HO, Deisz R, Kopp R, Tenenhaus M, *et al* Interleukin-6 Serum Levels Correlate With Severity of Burn Injury but Not With Gender. *J Burn Care Res*. 2018 [acceso 12/01/2023];39(3):379-86. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28661975/>
29. Rousseau AF, Layios N. Serum markers of sepsis in burn patients: it takes more to convince! *Crit Care Med*. 2015 [acceso 12/01/2023];43(3):100-1. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25700070/>
30. Natarajan M. Recent Concepts in Nutritional Therapy in Critically Ill Burn Patients. *International Journal of Nutrition, Pharmacology, Neurological Diseases*. 2019 [acceso 12/01/2023];9:4-36. Disponible en: https://www.ijnpnd.com/temp/IntJNutrPharmacolNeurolDis914-8077746_222617.pdf
31. Gounden V, Vashisht R, Jialal I. Hypoalbuminemia. *StatPearls*. 2022. Artículo impreso.
32. Chakraborty RK, Burns B. Systemic Inflammatory Response Syndrome. *StatPearls*. 2022 [acceso 12/01/2023]. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK547669/>
33. Rose John S. Interleukin-6 signalling in health and disease. *Faculty Rev*. 2020;9:1013. DOI: <https://doi.org/10.12688/f1000research.26058.1>

Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener conflicto de intereses.

Contribución de los autores

Conceptualización: Luz Marina Miquet Romero.

Curación de datos: José Miguel Flores Castro; Olga Rodríguez Sánchez.

Análisis formal: Luz Marina Miquet Romero, José Miguel Flores Castro.

Investigación: Rafael Rodríguez Garcell; Luz Marina Miquet Romero; Juan Carlos Delgado Castaño. Juan Carlos Muñíz Villegas.

Metodología: Luz Marina Miquet Romero; José Miguel Flores Castro.

Supervisión: Rafael Rodríguez Garcell.

Redacción del borrador original: Luz Marina Miquet Romero; José Miguel Flores Castro.

Redacción, revisión y edición: Luz Marina Miquet Romero; Juan Carlos Delgado Castaño.