

Título: “Niveles de ascorbato en pacientes quemados durante la fase aguda.”

“Ascorbate levels in patients burned during the acute phase”

Autores: *^ϕ1MsC.Dra. Luz Marina Miquet Romero; *^ϕ1MsC. Dr. Rafael

Rodríguez Garcell; ²Dr. C. Liván Delgado Roche; ^P1Dr. Miguel Ángel Chávez

Mondragón; ^P1Manuel Alejandro Orozco Jaramillo; [¥]ϕ1MsC. Dra. Tania Hidalgo
Costa.

*Especialista 2do Grado Cirugía Plástica y Caumatología

ϕ Profesor e Investigador Auxiliar

^PMédico Residente Cirugía Plástica y Caumatología

¥Especialista 1er Grado en Bioestadística

¹Hospital Clínico Quirúrgico Hermanos Ameijeiras

² Instituto de Farmacia y Alimentos

Estudio realizado en: Hospital Clínico Quirúrgico Hermanos Ameijeiras

Dirección postal del autor principal: calle 15 No 1213 apto I e/. 18 y 20.

Municipio Plaza de la Revolución. La Habana. Cuba.

Dirección electrónica: lmiquet@infomed.sld.cu

Resumen

Después de la agresión térmica se observa disminución en las defensas antioxidantes, elevación de los biomarcadores oxidativos que participan junto a los mediadores inflamatorios en las alteraciones de la microvasculatura, provocando filtración capilar y shock hipovolémico. La vitamina C modula la respuesta inflamatoria por lo que se ha incorporado en el tratamiento inicial. El **objetivo** de este trabajo es estimar los niveles de ascorbato sérico que alcanzan

los pacientes quemados administrando 3 g. diarios de vitamina C durante la fase aguda. Se realizó un estudio descriptivo, longitudinal y prospectivo, en 25 pacientes quemados, con antecedentes de salud y buen estado nutricional, a los que se les determinó el nivel de ascorbato en las primeras 24 horas, antes de la administración de la primera dosis de vitamina C y posteriormente a las 72 horas. Los valores promedio estuvieron significativamente disminuidos respecto a la referencia. No hubo variación significativa entre el nivel de ascorbato inicial y el alcanzado a las 72 horas de tratamiento. No se encontró relación con la extensión y sí con el grupo de mejor pronóstico. **Conclusión:** la deficiencia de ascorbato fue prevalente sin que aumentaran sus valores con la administración de 3 g. de vitamina C diario.

Palabras clave: quemaduras, ascorbato

Summary

After the thermal aggression, there is a decrease in the antioxidant defenses, elevation of the oxidative biomarkers that participate together with the inflammatory mediators in the alterations of the microvasculature, causing capillary leakage and hypovolemic shock. Vitamin C modulates the inflammatory response, which is why it has been incorporated into the initial treatment. The objective of this work is to estimate the serum ascorbate levels reached by burned patients by administering 3 g. daily vitamin C during the acute phase. A descriptive, longitudinal and prospective study was carried out in 25 burned patients, with a good health history and nutritional status, who were determined the level of ascorbate in the first 24 hours, before the administration of the first

dose of vitamin C and later at 72 hours. The average values were significantly decreased with respect to the reference. There was no significant variation between the initial ascorbate level and that achieved after 72 hours of treatment. No relationship was found with the extension and yes with the group with the best prognosis. Conclusion: ascorbate deficiency was prevalent without increasing its values with the administration of 3 g. of vitamin C daily.

Keywords: burns, ascorbate

INTRODUCCIÓN

Inmediatamente después de ocurrir una quemadura extensa, se produce una compleja respuesta en el sitio de la lesión y a nivel sistémico. Esta respuesta a la agresión es determinante para la evolución y sobrevida del paciente.

La respuesta inicial está caracterizada por inflamación, disfunción endotelial e incremento de la permeabilidad capilar con redistribución del volumen circulante, formación de edema e hipoperfusión tisular, todo lo cual puede conducir localmente a apoptosis de las células dérmicas con mayor necrosis tisular y, a nivel sistémico, a alteraciones hemodinámicas, inmunológicas y metabólicas que conducen a complicaciones. Esos efectos son el resultado de la acción sobre la microcirculación de mediadores químicos inflamatorios y de la excesiva producción de especies reactivas de oxígeno y nitrógeno que, unido a la disminución de la capacidad antioxidante, altera el balance fisiológico de óxido-reducción, dando paso a uno de los mecanismos que pueden agravar la filtración capilar y el shock: el estado de estrés oxidativo^(1,2,3).

La terapia más importante para mantener la estabilidad hemodinámica es la administración temprana de líquidos por vía parenteral, pero cuando el organismo no logra controlar por mecanismos endógenos los múltiples factores que provocan la disfunción vascular y la inflamación, el riesgo de complicaciones por edema en la etapa posterior a la reanimación hídrica puede ser el resultado final^(4,5).

Con independencia de la fórmula de hidratación que se decida emplear, el objetivo del tratamiento en la etapa aguda de la evolución del paciente quemado es perfundir adecuadamente los tejidos, pero con el menor aporte de fluidos⁽⁶⁾; para lograrlo, se han propuesto varias intervenciones como coadyuvantes al tratamiento de reanimación. Para el rescate de la fuga capilar se incluyó en el tratamiento el aporte de coloides, a lo que se añadieron propuestas como la necrectomía temprana, el cambio de plasma y la administración de altas dosis de Vitamina C⁽⁶⁻¹⁰⁾. Esta última opción terapéutica es defendida por varios autores luego de demostrar que la estabilidad hemodinámica podría mantenerse incluyendo altas dosis de vitamina C en los fluidos de resucitación ^(3,11).

Actualmente los análisis de laboratorio confirman que el 30% de los pacientes críticos presentan bajos niveles de vitamina C⁽¹²⁾ y dentro de ellos los pacientes quemados son los que mayor deficiencia⁽¹³⁻¹⁴⁾ demostrándose un descenso del 50 % en los valores normales inmediatamente después de ocurrir el trauma térmico⁽¹⁵⁾.

La disminución de este micronutriente es multifactorial en los pacientes quemados. La pérdida a través de la herida por quemadura es elevada existiendo, junto a los fluidos, una redistribución al tercer espacio; por otra parte, existe un consumo incrementado en función de la protección contra el daño oxidativo, a lo que se adiciona un elevado consumo por su participación en la síntesis de neurotransmisores (norepinefrina, serotonina), hormonas peptídicas (vasopresina) y cortisol⁽¹⁶⁾, que aumentan rápidamente como parte de la respuesta hormonal. Posteriormente, el consumo se incrementa por la

reparación del tejido lesionado para lo cual es necesaria una óptima síntesis de colágeno⁽¹⁶⁻¹⁷⁾.

El protocolo asistencial de atención inicial al gran quemado vigente en el Servicio de Caumatología del Hospital Hermanos Ameijeiras incluye administrar 1g de vitamina C cada ocho horas por vía endovenosa⁽¹⁸⁾; sin embargo, no se conoce si con esta dosis se logra alcanzar los niveles séricos óptimos de este micronutriente, por lo que se decidió realizar el presente trabajo con el **objetivo** de estimar los niveles de ascorbato con el que evolucionan los pacientes quemados durante la fase de reanimación.

Material y Método.

Se desarrolló un estudio descriptivo de corte longitudinal y prospectivo, en pacientes quemados tratados en el servicio de Cirugía Plástica y Caumatología del Hospital Clínico Quirúrgico Hermanos Ameijeiras. Se definió como **universo** a pacientes de ambos sexos, con quemaduras dermo-hipodérmicas que ocuparon el 10 % o más de la superficie corporal total, mayores de 19 años, que expresaron su consentimiento para participar en la investigación. Se excluyeron aquellos con desnutrición previa al accidente (IMC menor de 18,5 Kg/m²), enfermedades oncológicas, hematológicas, metabólicas o degenerativas, embarazo o puerperio; pacientes que ingresaron 24 horas posterior al accidente; pacientes a los que se les administró Vitamina C antes de tomar la primera muestra sanguínea para el estudio y pacientes con otro trauma asociado. Se consideró como criterio de salida a los que fallecieron en las primeras 24 horas de evolución.

La **muestra** quedó constituida por 25 pacientes con quemaduras dermohipodérmicas en una superficie igual o mayor al 10 %, que ingresaron en la unidad de Quemados del Hospital Hermanos Ameijeiras en el período comprendido entre junio de 2014 y febrero de 2017 y que cumplieron los criterios de selección antes expuestos.

Las variables generales seleccionadas para el estudio fueron: edad, sexo, % Superficie Corporal Quemada (% SCQ), pronóstico de vida según clasificación cubana y estado al egreso. La variable principal fue el nivel de ascorbato en suero medido en μM . (valor de referencia 30 – 150 μM , punto de corte 30 μM), tomado a la llegada del paciente y antes de administrarse la primera dosis de vitamina C; la determinación de ascorbato se repitió a las 72 horas de evolución una vez concluida la reanimación hídrica. Las muestras fueron procesadas en el Laboratorio de Bioquímica del Centro de Estudios para las Investigaciones y Evaluaciones Biológicas (CEIEB) del Instituto de Farmacia y Alimentos, Universidad de La Habana.

Todos los pacientes fueron tratados según los procedimientos descritos en la carpeta metodológica de la Unidad de quemados [*Carpeta metodológica. Servicio de Cirugía Plástica y Caumatología. Hospital Hermanos Ameijeiras. Última actualización 2017*] de pertenencia del estudio, así como los protocolizados⁽¹⁸⁾.

Los datos fueron tomados sistemáticamente y llevados a una planilla de recolección confeccionada para este estudio. Posteriormente se llevaron a una base de datos (electrónica) en formato Excel del paquete de office 2007 y procesada con el programa estadístico SPSS versión 21.0.

Procesamiento de la información y análisis estadístico: para el análisis estadístico se utilizaron medidas de resumen para variables cualitativas (números absolutos y porcentajes) y para las variables cuantitativas (media y desviación estándar).

Para evaluar las concentraciones plasmáticas de ascorbato al Inicio y 72 horas en relación al valor de referencia se empleó la T student para una muestra. Para evaluar la asociación entre Nivel de ascorbato y el porcentaje de SCQ al Inicio y 72 horas se utilizó T student para muestras independientes. Para evaluar la asociación entre el nivel de ascorbato y pronóstico de vida al Inicio y 72 horas se utilizó Análisis de varianza (ANOVA). Para buscar relación entre los niveles de ascorbato en cada momento según el pronóstico de vida se utilizó Prueba de los rangos con signo de Wilcoxon, en este caso se empleó una prueba no paramétrica pues no tiene una distribución normal (Kolmogorov-Smirnov).

En todas las pruebas de hipótesis se utilizó un nivel de significación $\alpha = 0,05$. La información se presentó en tablas estadísticas y gráficos que, junto con la redacción del informe final, se realizó mediante el editor de texto Word y Excel para Windows XP.

Consideraciones éticas: Este trabajo se realizó de acuerdo con lo establecido en la última declaración de Helsinki modificado en Brasil (2013). Fue aprobado por el Consejo Científico del Hospital Clínico Quirúrgico Hermanos Ameijeiras.

Resultados: la serie quedó constituida por 25 pacientes, el 52,0 % del sexo masculino, con un promedio de edad de 42,28 años. El promedio de Superficie Corporal Quemada (SCQ) fue de 31,48 %. El 40,0 % de la muestra tenía afectado más del 30,0 % de la Superficie Corporal. Según la clasificación cubana

de pronóstico, los pacientes mejor representados fueron los Muy Grave (MG) con una frecuencia del 40,0 %; el 32,0 % correspondió al grupo de Crítico (C); el 20,0 % fueron Grave (G) y solo el 8,0 % clasificó como Crítico Extremo (CE). La mortalidad por todas las causas fue del 36,0 %.

Tabla I. Concentraciones plasmáticas de ascorbato durante la fase aguda. (VN 30 µM)						
Momento	Media (µM)	DE	IC 95%		Mínimo	Máximo
			LI	LS		
Inicio	18,47	4,39	16,66	20,28	12,21	30,64
72 horas	18,09	3,65	16,58	19,59	13,85	28,19

Serie estudiada= 25 pacientes. Fuente: Base de datos del estudio

Iniciando la evolución y antes de administrar la vitamina C se observaron valores de ascorbato de 18,47 µM, cifras muy disminuidas con respecto al rango de referencia (Tabla I). En el momento de concluida la reanimación el valor promedio fue similar (18,09 µM); es decir, no se apreciaron cambios entre los valores promedios de un momento y otro.

Tabla II. Comparación de los valores de ascorbato en los pacientes con los valores de referencia.					
Momento	Valor de referencia 30 µM				
	N	Media	IC 95%		p*
			LI	LS	
Inicio	25	-11,52	-13,34	-9,71	0,000

72 horas	25	-11,91	-13,41	-10,41	0,000
N de serie=25 pacientes*T student para una muestra					

Al comparar el valor promedio de ascorbato de los pacientes estudiados con los valores de referencia (Tabla II) se comprobó que la disminución fue estadísticamente significativa en ambos momentos ($p=0,000$).

Tabla III. Nivel de ascorbato según el porciento de SCQ.					
Momento	SCQ (%)	N	Media (μM)	DE	P*
Inicio	30 y más	10	19,9120	4,73453	0,186
	Menos de 30	15	17,5107	4,02728	
72 horas	30 y más	10	18,5630	4,87510	0,604
	Menos de 30	15	17,7700	2,67568	
* T student para muestras independientes. Fuente: Base de datos del estudio Serie estudiada= 25 pacientes DE: Desviación estándar					

Al analizar el estado del ascorbato durante la fase aguda según el porciento de superficie corporal quemada, (Tabla III) se comprobó que en ambos grupos el nivel de ascorbato estaba muy disminuido sin que existieran diferencias estadísticas en su comportamiento al inicio ($p=0,186$), ni al concluir la reanimación hídrica ($p=0,604$). Igual situación se encontró al analizar el nivel de ascorbato según el pronóstico de vida; es decir, el análisis estadístico (Análisis de varianza -ANOVA-) no demostró relación de asociación entre el pronóstico de

vida y el nivel de ascorbato en los momentos estudiados (inicio $p=0,277$; fin de la reanimación $p=0,946$).

Tabla IV. Comparación de los niveles de ascorbato en cada momento según el pronóstico de vida.					
Pronóstico de vida	Momento	N	Media (μM)	DE	P*
Grave	Inicio	5	15,57	3,30	0,042
	72 horas	5	19,01	3,09	
Muy Grave	Inicio	10	20,08	5,66	0,139
	72 horas	10	17,90	4,32	
Crítico	Inicio	8	18,77	2,76	0,624
	72 horas	8	17,77	3,84	
Crítico extremo	Inicio	2	16,51	1,45	0,180
	72 horas	2	17,95	1,74	

* Prueba de los rangos con signo de Wilcoxon

En los pacientes que integraron el subgrupo de mejor pronóstico (Tabla IV) se comprobó un aumento estadísticamente significativo en los valores de ascorbato a las 72 horas ($p= 0,042$) con respecto al momento inicial (de $15,57 \mu\text{M}$ a $19,01 \mu\text{M}$). El resto no mostró diferencias entre el momento inicial y la determinación a las 72 horas.

Discusión

Aunque los avances en la atención inicial al paciente quemado han permitido disminuir la mortalidad secundaria al shock en las primeras 72 horas de la evolución, no se puede asegurar que la eficiencia, en todos los casos, sea máxima ya que en la fase posterior continúan apareciendo complicaciones cuyo origen está situado en la fase inicial; esto es, la inflamación, el edema y sus fatales consecuencias.

Las alteraciones bioquímicas que en sentido general ocurren en el quemado extenso son determinantes en el curso de la evolución clínica. El desequilibrio en el estado de oxido-reducción se expresa de forma excesiva durante la fase del shock inicial por un aumento en los indicadores de daño celular oxidativo, por una parte, y por disminución de los antioxidantes por otra⁽¹⁹⁾. La terapia de reemplazo hidro-electrolítico por sí sola no es capaz de modular esta situación, por el contrario, luego de la re-perfusión el organismo recibe la influencia del estrés oxidativo e incide sobre la permeabilidad vascular, la función celular y estimula aún mas la respuesta inflamatoria⁽³⁾.

La suplementación con micronutrientes después de la lesión por quemaduras es una práctica frecuente para combatir el estrés oxidativo y sus consecuencias. El estado de los micronutrientes posterior a la lesión está influido por factores terapéuticos como la fluidoterapia durante la fase de resucitación y, por factores fisiopatológicos como la redistribución de nutrientes del suero a otros órganos y la disminución de la tasa de proteínas transportadoras como la albúmina²⁰.

El trabajo presentado reveló que el aporte de 3 g. diarios de vitamina C durante la etapa de reanimación no fue suficiente para elevar los deprimidos niveles iniciales de este micronutriente al cumplirse las 72 horas. La literatura revisada

reporta que los niveles de vitamina C descienden aproximadamente en un 50 % respecto a los valores normales¹⁵, similar al comportamiento de la muestra estudiada.

No existe un acuerdo unánime sobre qué valor de ascorbato utilizar para clasificar y/o interpretar la gravedad de su deficiencia. Un estudio reciente en pacientes con shock séptico señaló que, niveles de ascorbato inferiores a 25 μM reflejaban deficiencia marginal (hipovitaminosisC) y que la deficiencia grave (similar al escorbuto) se presentaba cuando los niveles disminuían por debajo de 10 μM ²¹; sin embargo, en estudios similares realizados en pacientes críticos se reportaron valores de ascorbato inferiores a 27 μM y en estas condiciones los catalogaron como una deficiencia grave ^(22,23).

Según los resultados presentados en este estudio, y atendiendo al criterio anteriormente referido, los pacientes quemados estudiados expresaron una deficiencia grave de ascorbato (interpretétese como deficiencia de Vitamina C o hipovitaminosis C), y dado que no existían antecedentes de desnutrición, se puede señalar como una deficiencia aguda secundaria al trauma y mantenida durante la fase de resucitación. En otros modelos de paciente crítico y con trauma diferente a las quemaduras se reporta que alcanzaron niveles séricos de ácido ascórbico de 68 μM con dosis de hasta 3 g. por día⁽²⁴⁾. La respuesta diferente encontrada en los pacientes quemados pudiera estar justificada por muchas causas dentro de las cuales, la fundamental es el aumento de las pérdidas a través de lesión y el consumo para la regeneración de Vitamina E⁽²⁵⁾, sin despreciar el consumo por la participación en la respuesta hormonal.

Los resultados de este trabajo podrían justificar la propuesta de aumentar la dosis de Vitamina C parenteral durante la reanimación hidroelectrolítica inicial a niveles seguros, como lo avalan los estudios de Tanaka y posteriormente los de Kahn, donde se demuestran ventajas como la disminución en los requerimientos de líquidos y de vasopresores así como mejoría del estado oxidativo^(9,26). El trabajo de Muhlhofe en voluntarios sanos demostró que la administración parenteral de Vitamina C (750 o 7500 mg) por 6 días consecutivos no producía efectos pro-oxidantes⁽²⁷⁾.

Como en el trabajo de Cho YS y Seo CH⁽²⁸⁾, no fue posible demostrar que la extensión se relacionara con los niveles de ascorbato o su recuperación durante la reanimación; es necesario realizar nuevas investigaciones que pueda definir esta observación.

Llamó la atención que en el grupo de pacientes de menor gravedad (Grave según la clasificación cubana y que se estima por la extensión y la profundidad ⁽²⁹⁾, existió un aumento significativo en los valores de ascorbato a las 72 horas, lo que no ocurrió en los otros subgrupos estudiados. A estos pacientes se les administró la misma cantidad de vitamina C que al resto; al tener una menor gravedad los factores como el edema y la redistribución tuvieron una menor influencia lo que podría justificar este comportamiento. Tal vez otros estudios con una mayor representación de pacientes por subgrupos puedan aclarar mejor esta observación.

Conclusión:

La deficiencia de ascorbato fue prevalente y grave desde el inicio de la evolución en los pacientes quemados estudiados sin que se lograra alcanzar los niveles normales con 3 gr de Vitamina C en ninguno de los grupos estudiados, no obstante; los pacientes que no tuvieron compromiso para la vida (Grave) alcanzaron un aumento significativo de ascorbato a las 72 horas.

Atendiendo a la revisión bibliográfica y sobre la base de los resultados de este trabajo se recomienda realizar nuevos estudios con dosis mayores de este micronutriente y evaluar su efectividad.

Bibliografía

1- Bratu LM, Florin Rogobete A, Sandesc D, Bedreag OH, Tanasescu S, Nitu R, et al. The use of redox expression and associated molecular damage to evaluate the inflammatory response in critically ill patient with severe burn. *Biochem Genet* [Internet]. 2016 [cited 2019 Jan 16];54(6):753–68. Available from: <https://pubag.nal.usda.gov/catalog/5696372>.

2- Bonucci J, Gagnani A, Trincado MM, Vincentin V, Correa SAA, Ferreira LM. The role of vitamin C in the gene expression of oxidative stress markers in fibroblasts from burn patients. *Acta Cir Bras*. 2018;33(8):703-12. PubMed.PMID:30208132.

3- Zhi L, Hu X, Xu J, Yu C, Shao H, Pan X, et al. The characteristics and correlation between the ischemia-reperfusion and changes of redox status in the early stage of severe burns. *Am J Emerg Med*. 2015;33:338–43. PubMed:PMID:25552460.

- 4- Pruitt BA. Protection from excessive resuscitation: “pushing the pendulum back”. *J Trauma*. 2000;49(3):567–8.
- 5- Brownson EG, Pham TN, Chung KK. How to recognize a failed burn resuscitation. *Crit Care Clin*. 2016;32:567–75. PubMed:PMID:27600128.
- 6- Neff LP, Allman JM, Holmes JH. The use of therapeutic plasma exchange (TPE) in the setting of refractory burn shock. *Burns*. 2010;36(3):372–8.
- 7- Mosier MJ, De Christopher PJ, Gamelli RL. Use of therapeutic plasma exchange in the burn unit: a review of the literature. *J Burn Care Res*. 2013;34(3):289–98.
- 8- Chang KC, Ma H, Liao WC. The optimal time for early burn wound excision to reduce pro-inflammatory cytokine production in a murine burn injury model. *Burns*. 2010;36(7):1059–66.
- 9- Tanaka H, Matsuda T, Miyagantani Y. Reduction of resuscitation fluid volumes in severely burned patients using ascorbic acid administration: a randomized, prospective study. *Arch Surg*. 2000;135(3):326–31.
- 10- Foster KN. Introduction: burn resuscitation. *Crit Care Clin*. 2016;32:489–90. PubMed:PMID:27600121.
- 11- Dubick MA, Williams C, Elgjo GI, Kramer GC. High-dose vitamin C infusion reduces fluid requirements in the resuscitation of burn-injured sheep. *Shock* 2005;24(2):139–44.
- 12- L Langlois P, Lamontagne F. Vitamin C for the critically ill: Is the evidence strong enough? *Nutrition*. 2019;60:185-90. PubMed:PMID:30612038.
- 13- Jereb S, Asus N, Blumtritt M, Kreff Y, Lipovestky F, Magnifico L, et al. Inmunonutrición en el paciente crítico. *Diaeta (B.Aires)* [Internet]. 2016 [citado 16

Ene 2019];34(155):48-55. Disponible en:

<https://www.google.es/url?sa=t&rct=j&q=&esrc=s&source=web&cd=1&cad=rja&uact=8&ved=2ahUKEwiShfLkitXiAhXxwVkkKHQIMBzQQFjAAegQIABAC&url=http%3A%2F%2Fwww.aadynd.org.ar%2Fdescargar.php%3Fnombre%3DInmunonutricion%2520en%2520el%2520paciente%2520critico.pdf&usq=AOvVaw3PO5ZCiXPQQN2uyrraSfVb>.

14- Buehner M, Pamplin J, Studer L, Hughes RL, King BT, Graybill JC, et al. Oxalate nephropathy after continuous infusion of high-dose vitamin C as an adjunct to burn resuscitation. *J Burn Care Res.* 2016;37-4:e374-9. PubMed:PMID:25812044.

15- Ghanayem H. Towards evidence based emergency medicine: best BETs from the manchester royal infirmary. BET 3: vitamin C in severe burns. *Emerg Med J.* 2012;29(12)1017-8.

16- Amrein K, Oudemans--van Straaten HM, Berge MM. Vitamin therapy in critically ill patients: focus on thiamine, vitamin C, and vitamin D. *Intensive Care Med.* 2018;44:1940–4. PubMed:PMID:29520660.

17- Traber MG, Stevens FJ. Vitamins C and E: beneficial effects from a mechanistic perspective. *Free Radic Biol Med.* 2011;51(5):1000–13.

18- Rodríguez Garcell R, Miquet Romero LM. Atención inicial al paciente quemado. En: Protocolización de la asistencia médica. La Habana: Editorial Ciencias Médicas; 2012.p.262-9.

19- Miquet Romero LM, Reyes Salas MDY, Delgado Roche L, Rodríguez Garcell R. El paciente quemado como modelo de estrés oxidativo. *Acta Medica.* 2016;17(2).

- 20- Nordlund MJ, Pham TN, Gibran NS. Micronutrients after burn injury: a review. *J Burn Care Res.* 2014;35:121–33. PubMed:PMID:23739487.
- 21- Honore PM, Jacobs R, Hendrickx I, De Waele E, Spapen HD. ¿Adjuvant vitamin C treatment in sepsis—how many oranges a day keep (vasopressor-dependent) septic shock away? *J Thorac Dis.* 2016;8(9):E993–5. PubMed:PMID:27747043.
- 22- Fowler AA, Syed AA, Knowlson S, Sculthorpe R, Farthing D, DeWilde C, et al. Phase I safety trial of intravenous ascorbic acid in patients with severe sepsis. *J Transl Med.* 2014;12:32. PubMed:PMID:24484547.
- 23- Zipursky JS, Alhashemi A, Juurlink D. A rare presentation of an ancient disease: Scurvy presenting as orthostatic hypotension. *BMJ Case Rep.* 2014;2014:pil: Bcr2013201982. PubMed:PMID:24859547.
- 24- Long CL, Maull KI, Krishnan RS, Laws HL, Geiger JW, Borghesi L, et al. Ascorbic acid dynamics in the seriously ill and injured. *J Surg Res.* 2003;109:144–8.
- 25- Vinha PP, Martinez EZ, Vannucchi H, Marchini JS, Farina JA, Jordao AA, et al. Effect of acute thermal injury in status of serum vitamins, inflammatory markers, and oxidative stress markers: preliminary data. *J Burn Care Res.* 2013;34(2):e87–91.
- 26- Kahn SA, Beers RJ, Lentz CW. Resuscitation after severe burn injury using high-dose ascorbic acid: a retrospective review. *J Burn Care Res.* 2011;32:110–7.

- 27- Muhlhofer A, Mrosek S, Schlegel B, Trommer W, Rozario F, Bohles H, et al. High-dose intravenous vitamin C is not associated with an increase of oxidative biomarkers. *Eur J Clin Nutr.* 2004;58:1151–8.
- 28- Cho YS, Seo CH.: The needfor serial administration of vitamin C in treatment for the burn patients. *J Korean Burn Soc.* 2013;16(1):46-9.
- 29- Borges MH, García RR. Manual de procedimientos de diagnóstico y tratamiento en caumatología y cirugía plástica. La Habana: Editorial Pueblo y Educación; 1984. p.31-3.