

Universidad del Zulia (Luz), Consejo de Desarrollo Científico y Humanístico (CONDES), Venezuela

Concentraciones séricas de interleucina 2 y su receptor soluble, antes y después de una cirugía

Lic. Maczy González Rincón,¹ Lic. Ana Ruiz Medina,² Dra. Melvis Arteaga de Vizcaíno³ y Dr. Sergio Osorio Morales⁴

RESUMEN

Con el objetivo de determinar las concentraciones séricas de interleucina 2 (IL-2) y su receptor soluble (RsIL-2) antes y después de una cirugía y su relación en cada período de estudio, se determinó, mediante inmunoensayo enzimático, los niveles de IL-2 y RsIL-2 antes y 24 horas después de la cirugía en 40 pacientes sometidos a cirugía menor y cirugía mayor. En cirugía menor se obtuvieron niveles promedio para IL-2 de 0,938 y 0,139 U/mL, para RsIL-2 de 364,8 y 497 pg/mL; mientras que en cirugía mayor los valores fueron: para IL-2 de 2,03 y 0,114 U/mL y RsIL-2 de 319,7 y 600 pg/mL, en cada período respectivamente. La disminución observada de los niveles de IL-2 y el incremento del RsIL-2 en cirugía mayor y menor podría sugerir una alteración de la respuesta inmunitaria celular, generada no sólo por el estrés quirúrgico, sino posiblemente por el efecto reconocido de los anestésicos en la depresión de la función óptima del sistema inmunitario.

Palabras clave: Cirugía menor, cirugía mayor, IL-2, RsIL-2.

El trauma quirúrgico y la anestesia empleada en los procedimientos inducen un efecto inmunosupresor, que ha sido estudiado desde hace años. Después del trauma quirúrgico aparece una profunda disfunción de los mecanismos de defensa del huésped junto con una parálisis de la inmunidad mediada por células, como consecuencia de una excesiva, no discriminante y sistémica respuesta inflamatoria. Es posible demostrar un descenso en el número y actividad de las células inmunocompetentes circulantes, y alteraciones de diverso signo en la síntesis de proteínas de fase aguda y de interleucinas.¹

Existen numerosos reportes que demuestran las alteraciones *in vitro* de varios parámetros de inmunidad celular después de una cirugía, como serían una disminución

de interferón gamma (IFN γ) y la expresión de antígenos HLA, aumento en el número de monocitos productores de prostaglandina E₂ (PGE₂), disminución de la respuesta proliferativa de células T a mitógenos, reducción de la citotoxicidad a líneas celulares tumorales, y disminución en la producción de interleucina 2 (IL-2) por las células mononucleares activadas en sangre.²

El receptor soluble de IL-2 (RsIL-2) parece ser un marcador característico de activación de linfocitos T y podría servir como expresión de la función inmunorreguladora, ya que es capaz de unirse con la IL-2 y regular su efecto inmunológico.^{3,4} Concentraciones elevadas de RsIL-2 han sido encontradas en SIDA,⁵ durante la fase activa de ciertas enfermedades autoinmunes,^{6,7} en receptores de trasplante de órganos donde los niveles de RsIL-2 fueron correlacionados con la frecuencia e intensidad del rechazo,^{8,9} en pacientes con linfomas y leucemias,¹⁰ después de quemaduras, posterior a una transfusión, a la anestesia y al trauma quirúrgico.¹

Debido a que IL-2 y su receptor soluble probablemente jueguen un papel importante en el desarrollo de una variedad de respuestas de células T normales, los objetivos de este trabajo fueron determinar las concentraciones séricas de IL-2 y RsIL-2 luego del trauma quirúrgico y relacionar los niveles de ambos y su efecto en la respuesta inmunitaria del paciente.

MÉTODOS

La población seleccionada esta representada por 40 pacientes, en edades comprendidas entre 17 y 59 años, 22 del sexo femenino y 18 del sexo masculino, a quienes se les realizó cirugía mayor 20 casos (laparatomía ginecológica, litotomía, histerectomía, colecistectomía), y cirugía menor 20 casos (mamoplastia reductiva, hernioplastia, cura quirúrgica, esfinteroplastia, esfinterotomía, polipectomía y fistulectomía), en el Hospital «Nuestra Señora de Chiquinquirá», en Maracaibo, Estado Zulia. A cada uno de los pacientes se les informó sobre los objetivos del presente estudio y se les solicitó su consentimiento por escrito para ser incluidos en él; también se contó con la aprobación del comité de ética de la institución, de acuerdo a los principios de la declaración de Helsinki de 1975, actualizada en el 2000.

De todos los individuos se obtuvo muestras sanguíneas, que consistieron en 6 mL de sangre venosa, extraída antes de la cirugía y 24 horas después, obtenida sin anticoagulante y separando el suero por centrifugación a 1 000 g durante 10 min. Posteriormente se repartieron en alícuotas colocadas en tubos de plástico (*eppendorf*), los que fueron transportados en hielo seco al laboratorio de hematología del Instituto de Investigaciones Clínicas de La Universidad del Zulia (Luz) para su almacenamiento a -70 °C hasta su análisis.

El análisis de las muestras séricas para IL-2 y RsIL-2 se realizó mediante la técnica de inmunoensayo enzimático de captura (ELISA) (BIOSOURCE), catálogo KAC1241, lote 03440411.

Los valores obtenidos se expresaron como promedio \pm desviación estándar (DE). Los datos fueron analizados mediante la prueba *t* de Student para datos no pareados. La relación entre las citocinas fue realizada mediante el análisis de correlación de Pearson.

Se utilizó el 95 % como índice de confianza para IL-2 ($p < 0,05$), y de 99 % para RsIL-2 ($p < 0,01$).

RESULTADOS

En la tabla se muestran las concentraciones séricas de IL-2 y RsIL-2 en 40 pacientes sometidos a cirugía menor (20) y mayor (20). Se observa una disminución significativa de los niveles promedio de IL-2 24 horas después de la cirugía menor (0,139 U/mL), la cual se acentúa en los casos de cirugía mayor (0,114 U/mL). En lo que respecta a los niveles promedio de RsIL-2, se nota que a las 24 horas de la cirugía respectiva, experimentaron un aumento que se hizo más evidente en los pacientes sometidos a cirugía mayor (600 pg/mL).

Tabla. Concentraciones séricas de IL-2 y RsIL-2 en pacientes antes y 24 horas después de la cirugía

Intervalo	IL-2 (U/mL)		RsIL-2 (pg/mL)	
	Antes $x \pm DE$	Después $x \pm DE$	Antes $x \pm DE$	Después $x \pm DE$
Cirugía menor (20)	0,938 \pm 0,161	^a 0,139 \pm 0,076	364,80 \pm 22,36	^b 497 \pm 23,01
Cirugía mayor (20)	2,03 \pm 0,33	^a 0,114 \pm 0,084	319,70 \pm 13,63	^b 600 \pm 51,85
p	< 0,01	NS	NS	NS

^a y ^b $p < 0,0001$ del intervalo antes; NS: No significativo; (): Número de pacientes.

DISCUSIÓN

Los resultados del presente estudio han demostrado una disminución estadísticamente significativa de los niveles de IL-2 en pacientes que fueron sometidos a un trauma quirúrgico (tabla). Estos resultados coinciden con trabajos llevados a cabo por *T. Akiyoshi* y cols., quienes estudiaron la capacidad de las células mononucleares en sangre periférica para producir IL-2, midiendo dicha producción *in vitro* en pacientes antes y después de ser sometidos a varios procedimientos quirúrgicos y encontraron niveles estadísticamente disminuidos de IL-2 a las 24, 48 y 96 horas luego del acto quirúrgico.¹²

Hisatomi y cols. encontraron que procedimientos de cirugía mayor, especialmente cirugía cardíaca, colecistectomía, entre otros, pueden causar cambios en la inmunidad mediada por células.¹³ Los niveles de prostaglandinas (PGE2) y corticoesteroides han sido relacionados con la disminución de linfocitos.¹⁴⁻¹⁶ En nuestro estudio, al comparar los niveles promedio de IL-2 antes de la cirugía menor frente a la cirugía mayor, se encontró una elevación significativa de los niveles basales de IL-2 antes de la cirugía mayor (tabla), lo que podría deberse en parte a que estos pacientes refirieron infecciones a repetición (urinarias y ginecológicas) antes de realizarse la cirugía respectiva, lo cual pudo haber condicionado un aumento de los niveles iniciales de IL-2, en respuesta a una

estimulación continuada en el tiempo de los elementos clave participantes en la respuesta inmunitaria (inmunidad celular, humoral y mediadores solubles).

Por otro lado, en este trabajo se encontró un incremento estadísticamente significativo en los niveles séricos de RsIL-2 obtenidos 24 horas después en los pacientes que fueron sometidos a un procedimiento quirúrgico, comparado con los valores encontrados antes de la cirugía, lo que se concuerda con los estudios realizados por *Park S.* y cols. quienes hallaron un declive de la función de los linfocitos periféricos desde 3 hasta 7 días después de la cirugía.¹⁷

En este estudio se encontró niveles elevados de RsIL-2, así como disminuidos de IL-2 tanto en cirugía mayor como menor, a pesar de que la gran mayoría de los autores coinciden en afirmar que en la cirugía menor, existe, básicamente, una respuesta local en los tejidos agredidos, que se articula en la respuesta inflamatoria, con la activación local en cascada de los sistemas de complemento, calicreína y coagulación.¹ Esto no es el caso de nuestra investigación, donde en la cirugía menor, pareció ocurrir una respuesta más que local, periférica a la agresión de los tejidos, lo que derivó en una respuesta inflamatoria más agresiva que la esperada para este tipo de cirugías, la cual pudo haber contribuido a la activación sostenida de la respuesta inmunitaria mediada por células con la consecuente expresión a nivel celular y producción de mediadores solubles como las citocinas.

En cuanto a los niveles de IL-2 y RsIL-2 y su relación con pacientes sometidos a cirugía, algunos investigadores como *Maruna* y cols. encontraron, al igual que en este trabajo, niveles disminuidos de IL-2 y elevados de RsIL-2, 24 y 72 horas después de la cirugía, lo que podría explicarse en virtud de que se ha descrito que numerosos anestésicos, así como el estrés quirúrgico en sí mismo, deprimen la función óptima del sistema inmune, en particular, de los linfocitos periféricos. Ello es atribuible, en parte, a cambios celulares intrínsecos o a la redistribución de células T reactivas desde la sangre hacia los tejidos y a la función inmunorreguladora que es capaz de ejercer el RsIL-2 sobre la producción de IL-2.¹⁸⁻²⁰

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. López A, Almazán A, Martín J, Samaniego F, López M, Del Campo A. Respuesta inmune en el paciente quirúrgico: influencia de la anestesia y la transfusión sanguínea. *Rev Esp Anest Rean.* 2001; 69: 146-158.
2. Baxevanis C, Papilas K, Dedoussis G, Pavlis T, Papamichail M. Abnormal Cytokine serum levels correlate with impaired cellular immune responses after surgery. *Clin Immunol and Immunopath.* 1994; 71: 82-88.
3. Rubin L, Jay G, Nelson D. The release interleukin-2 receptor binds interleukin-2 efficiently. *J Immunol.* 1986; 137:381-384.
4. Rubin L, Kurman C, Fritz M, Bidison W, Boutin B, Yanchoan R, *et al.* Soluble interleukin-2 receptors are released from activated human lymphoid cells in vitro. *J Immunol* 1985; 135: 3172-3177.
5. Sehti K, Naher H. Elevated titer of cell IL-2 receptor in serum and cerebrospinal fluid specimens of patients with AIDS. *J Immunol Lett* 1986; 13:179-184.

6. Lai K, Leung J, Cheng C, Cocrjan C. T lymphocyte activation in Graves ophthalmopathy S-IL-2R release and IL-2 production. *Acta Endocrinol* 1989; 120: 602-609.
7. Slade M, Simmon R, Yunis E, Greenberg J. Immunodepression after major surgery in normal patients. *Surgery* 1975; 78: 363-369.
8. Chilosi M, Semenzato G, Cetto G. S-IL-2R in the sera of patients with hairy cell leukaemia: relationship with the effect of r-IFN therapy on clinical parameters and NK vitro activity *Blood* 1987; 69: 1530-1535.
9. Southern JF. Comparison of serum IL2-R levels and endomyocardial biopsy grades in the monitoring of cardiac allograft rejection. *J Heart Transplant* 1987; 5: 370-375.
10. Eriksson B, Hedfors E. The effect of adrenaline, insulin and hydrocortisone on human peripheral lymphocytes studied by cell surface markers *Scand J Haematol* 1997 ; 18: 121-128.
11. Engvall E, Perlman P. Enzyme-linked immunosorbent-assay (ELISA). *Immunochem* 1971; 8(9): 871-874.
12. Akiyoshi F, Koba F, Arinaga S, Miyazaki S, Wada T, Tsuji H. Impaired production of interleukin-2 after surgery. *Clin Exp Immunol* 1985; 59: 45-49.
13. Hisatomi K, Isomura T, Kawana T. Changes in lymphocyte subsets, mitogen responsiveness and interleukin 2 production after cardiac operations. *J Thorac Surg* 1989; 98: 580-591.
14. Eriksson B, Hedfors E. The effect of adrenaline, insulin and hydrocortisone on human peripheral lymphocytes studied by cell surface markers. *Scand J Haematol* 1997; 18: 21-128.
15. Riddle P, Berembaun R. Postoperative depression of the lymphocyte response to phytohemagglutinin *Lancet* 1976; 55: 340-345.
16. Tompkins SD, Gregory S, Hoyt DB, Ozkan N. In vitro inhibition of IL-2 biosynthesis in activated human peripheral blood mononuclear cells by a trauma induced glycopeptide *Immunol Lett* 1990; 23: 205-209.
17. Park SK, Brody JL, Wallace HA, Blakemore WS. Immunosuppressive effect of surgery *Lancet* 1971; 1: 53-55.
18. Maruna P, Gurlich R, Frasko R, Chachkhiani I, Marunova M, Owen K, *et al.* Cytokines and soluble cytokine receptors in the perioperative period *Ustav patologicke Fyziologie* 2001; 69: 146-158.
19. Robb R, Greena W. Internalization of interleukin-2 is mediated by the beta chain of the high-affinity interleukin-2 receptor. *J Exp Med* 1987; 162: 201-205.
20. Robb R, Kutny R. Structure-function relationship for the IL-2- receptor system. IV Analysis of the sequence and ligand binding properties of soluble Tac protein. *J Immunol* 1987; 139: 855-860.

Recibido: 24 de abril de 2006. Aprobado: 3 de junio de 2006.

Lic. Maczy González Rincón. Instituto de Investigaciones Clínicas. Universidad del Zulia, Maracaibo 4000-A, Estado Zulia, Venezuela. Apartado postal: 1151.

Correo electrónico: maczygonzalez@hotmail.com

1 Licenciada en Bioanálisis. Máster en Inmunología Básica. Profesor Titular a Dedicación Exclusiva.

2 Licenciada en Bioanálisis. Máster en Inmunología Experimental. Profesor Asociado a

Dedicación Exclusiva.

3 Doctora en Ciencias Médicas. Especialista en Hematología. Profesor Titular a Dedicación Exclusiva.

4 Doctor en Ciencias Médicas. Profesor Titular a Dedicación Exclusiva.