

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

Interleucina 2 y su receptor soluble en cirugía

Lic. Maczy González Rincón,¹ Dra. Melvis Arteaga de Vizcaíno,² Lic. Ana Ruiz Medina,³ y Dr. Jesús Weir Medina⁴

RESUMEN

Desde hace más de cuatro decenios el procedimiento quirúrgico ha sido objeto de estudio para determinar su responsabilidad en la posible alteración del sistema inmunitario del individuo que se somete a una cirugía de cierta envergadura y su relación con los episodios infecciosos en el período posoperatorio. Hoy en día, se tiene un poco más claro el papel preponderante que la cirugía tiene en los cambios que sufre el sistema inmunitario después del trauma quirúrgico, y su mayor comprensión ha mejorado la incidencia de las complicaciones infecciosas en el paciente operado. En esta revisión se describen los antecedentes más relevantes que han conducido a un mejor entendimiento de los procesos involucrados en las alteraciones del sistema inmunitario luego de una intervención quirúrgica.

Palabras clave: Interleucina 2, IL-2, cirugía, respuesta inmunitaria.

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 a 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

Dado que los procedimientos quirúrgicos y anestésicos pudiesen ser cada vez más agresivos, y a que se llevan a cabo en la actualidad con una gran cantidad de adelantos en lo que se refiere a técnicas quirúrgicas, materiales y medidas de asepsia y antisepsia, es lógico pensar que hay cada vez mayor cantidad de factores que influyen sobre el estado inmunológico del paciente sometido a cirugía.^{1,2}

Por lo cual, se siguen observando en el período posoperatorio un gran número de complicaciones entre las que se encuentran las infecciones, y en el caso de oncología, la diseminación de células tumorales que sugiere que la inmunidad podría estar comprometida en estos pacientes.³

Es un hecho conocido que la cirugía produce inmunodepresión y ésta parece ser el resultado de dos mecanismos:

- a) una exacerbada e indiscriminada respuesta inflamatoria y
- b) un fracaso de la inmunidad mediada por células —aunque parte del sistema inmune presenta una abrumadora respuesta a la lesión, otra está totalmente paralizada.

Existen dos problemas principales que se han relacionado con el déficit inmunitario perioperatorio. La recurrencia de las enfermedades neoplásicas y la aparición de complicaciones infecciosas posoperatorias. Ambas contribuyen de forma importante a aumentar la morbilidad y mortalidad posoperatoria.¹ Estos 2 aspectos condicionan la observación reiterada de varios parámetros indicativos del estado de la inmunidad celular después de una cirugía, como la disminución de gamma-interferón (INF γ) y la expresión de antígenos HLA (antígeno leucocitario humano), 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 periférica.³⁻⁶

En los sistemas inmunitario y neuroendocrino se generan intensos y relevantes efectos biológicos durante el procedimiento quirúrgico, que conectados con el circuito bioquímico a través de mediadores solubles como las citocinas, péptidos neurotransmisores y hormonas, que modulan los eventos inmunitarios que se desarrollan durante el procedimiento quirúrgico. Se ha sugerido que la prolactina y los glucocorticoides son los principales reguladores neuroendocrinos de la producción de citocinas.⁷

Las citocinas median la proliferación y diferenciación de los linfocitos después del reconocimiento del antígeno en la fase de la activación, y de las células efectoras especializadas en la respuesta inmunitaria adaptativa. Una de las respuestas más importantes de los linfocitos T al reconocimiento del antígeno, es la producción de citocinas y dentro de éstas la IL-2, la cual es un factor de crecimiento para los linfocitos T estimulados por el antígeno y es responsable de la expansión clonal de las células T, tras el reconocimiento del antígeno. Por este motivo, la IL-2 se denominó inicialmente factor de crecimiento de las células T.⁸

La IL-2 actúa principalmente sobre las mismas células que la producen (es decir como factor de crecimiento autocrino).⁹ Esta incrementa la actividad de las células NK (células asesinas naturales ‘natural killer’) y estimula el crecimiento y diferenciación de la célula B indirectamente a través de la IL-4 y directamente sobre el receptor de IL-2 en la célula B10. La IL-2 es producida por los linfocitos TCD4+ y en menor cantidad, por células TCD8+. La activación de las células T por antígenos y coestimuladores estimula la transcripción del gen de la IL-2, la síntesis y secreción de esta proteína. La

producción de IL-2 es transitoria, con una secreción máxima de unas 8 a 12 horas después de la activación.⁸

La característica particular de la IL-2 es la existencia de al menos dos receptores; cada uno es capaz de unirse a la IL-2 con diferente afinidad.^{8,9} La cadena alfa, también conocida como proteína Tac, se une a la IL-2 con baja afinidad, mientras la cadena beta se une a la IL-2 con una afinidad intermedia. Parece que la combinación de las dos formas de cadena da origen a un receptor de alta afinidad responsable de la internalización de ligandos.¹⁰ Evidencias recientes sugieren que la cadena beta sola es responsable de la traducción de la señal de IL-2 presente a concentraciones de 10 a 100 por encima de lo sugerido para la respuesta fisiológica.^{11,12}

La cadena alfa es una proteína inducible de 251 aminoácidos que ha sido ampliamente caracterizada en los niveles de ácidos nucleicos y péptidos.^{13,14} En los seres humanos es codificado por un gen del cromosoma 10.¹⁵ Al expresar la cadena alfa sobre su superficie, los linfocitos T activados también liberan una forma soluble de esta proteína (RsIL-2).¹⁶⁻¹⁸ El mecanismo de liberación de la cadena alfa de la superficie celular hasta el presente no está claro. Debido a que el RsIL-2 puede unirse a su ligando, esto podría potencialmente afectar la respuesta inmunitaria dada por la IL-2, la cual puede ser importante en la regulación de enfermedades inmunológicas.¹⁹

El RsIL-2 parece ser un marcador característico de activación de linfocitos T y podría servir como expresión de la función inmunoreguladora, ya que es capaz de unirse a la IL-2 y regular su efecto inmunológico.^{20,21} Concentraciones elevadas de RsIL-2 han sido encontradas en el SIDA,²² durante la fase activa de ciertas enfermedades autoinmunes,^{23,24} receptores de trasplante de órganos donde los niveles de RsIL-2 fueron correlacionados con la frecuencia e intensidad del rechazo,²⁵ en pacientes con linfomas y leucemias,²⁶ después de quemaduras, después de una transfusión, de la anestesia y del trauma quirúrgico.¹

La hemorragia así como pérdidas sanguíneas menores, son consideradas la más frecuente complicación que se presenta en pacientes sometidos a trauma quirúrgico. *Hisatomi* y cols., encontraron qué procedimientos de cirugía mayor como cirugía cardíaca y colecistectomía entre otros, pueden causar cambios en la inmunidad mediada por células.¹⁷

Park K. y cols., en 1971, reportaron que luego de diversos tipos de cirugía que requirieron anestesia general, los linfocitos sanguíneos periféricos perdieron inmunocompetencia, lo que sugiere que los agentes anestésicos administrados a los pacientes durante la operación podrían haber causado estas alteraciones funcionales en los linfocitos.²⁷ En 2003, *Benzion B.* y cols. llevaron a cabo un estudio en 41 pacientes del sexo femenino sometidas a histerectomía transabdominal. A 20 de ellas les administraron analgesia epidural controlada (PCEA) y 21 de recibieron analgesia peridural preventiva y analgesia epidural controlada (PA + PCEA). Se les determinó las concentraciones de IL-2, IL-1b, IL-6, IL-1ra e IL-10, antes, 24, 48 y 72 horas después de la cirugía y se encontró menor elevación de los niveles de IL-1b, IL-6, IL-1ra e IL-10 con el esquema PA + PCEA; mientras que los niveles de IL-2 presentaron menor incremento con el esquema PCEA.²⁸

Por lo tanto, concluyeron que la analgesia epidural preventiva (PA) está asociada a dolor postoperatorio reducido y producción atenuada de las citocinas proinflamatorias. Así mismo, los niveles disminuidos de IL-2 en el posoperatorio se deben en parte a la supresión atenuada de la producción por los linfocitos TH1 de esta citocina, conjuntamente con el declive de la PGE2, lo que redundó en una menor generación de IL-2.²⁸

Akiyoshi T. y cols. demostraron que la producción de IL-2 por parte de las células mononucleares estuvo significativamente disminuida en pacientes sometidos a diversos procedimientos de cirugía mayor y que, aparentemente, células adherentes (macrófagos) fueron los responsables de la inhibición de la producción de IL-2 vía generación de prostaglandinas (PGE2).²⁹

Abraham y Chang realizaron estudios que ilustraron que una pérdida de alrededor de 20-30 % del volumen sanguíneo intravascular produce una acentuada disminución de la proliferación de linfocitos sanguíneos periféricos, así como su capacidad de producción de IL-2, que permaneció deprimida hasta 24 horas después del trauma o evento causante de la hemorragia. Estos hallazgos fueron apoyados por estudios realizados por *Abraham y Freitas* en animales de experimentación y encontraron además disminución en la producción de IL-3 e IL-5.⁵

Por otro lado, *Stephan R* y cols., en 1986, reportaron una producción disminuida de IL-2 un día después de la hemorragia, que se mantuvo hasta 72 horas después, aún cuando el paciente el paciente había recibido transfusión.³⁰ *Baxevanis C.* y cols, encontraron niveles séricos alterados de citocinas en forma significativa (disminución de niveles de IL-2 y aumento de IL1b, IL-6, TNFa) en pacientes que fueron sometidos a diferentes procedimientos quirúrgicos. El declive en la producción de IL-2 *in vitro* ha sido observado en pacientes con cáncer y enfermedades autoinmunitarias. Además de esto, se ha demostrado que los monocitos activados producen PGE2, la cual inhibe la producción de IL-2 *in vitro*, los cultivos *in vitro* con altos niveles de PGE2 contienen bajos niveles de IL-2 y su producción bajo estimulación mitogénica disminuyó en pacientes después de la cirugía. Por tanto, los niveles reducidos de producción de IL-2 *in vivo* después de la cirugía en los pacientes estudiados son debidos a una sobreproducción de PGE2.³

La supresión de la inmunidad celular secundaria a la disminución de la función inmunitaria es una de las respuestas biológicas al estrés quirúrgico. Monocitos, macrófagos, células asesinas naturales (NK), linfocitos y neutrófilos, juegan un papel importante en el sistema inmunitario. Esta población celular está expresada mediante varios antígenos de superficie, como el complejo mayor de histocompatibilidad (HLA), receptores de células T y citocinas como IFN γ e IL-2.³¹

Algunos trastornos relacionados con incompetencia de las células T en los seres humanos podrían resultar por defectos en la producción o respuesta a IL-2. La respuesta proliferativa a mitógenos o aloantígenos y respuestas citotóxicas mediadas por células se ven disminuidas después de la cirugía. La disminución de estas respuestas inmunitarias mediadas por células después de una cirugía podría ser parcialmente debida a la incapacidad de producir IL-2.³²⁻³⁵

Maruna y cols. encontraron niveles disminuidos de IL-2 y elevados de RsIL-2, 24 y 72 horas después de cirugía mayor (resección colónica y hemipancreaductoductectomía). Consideran al trauma quirúrgico como uno de los estímulos más importantes relacionados con el dolor y que activan el eje de las citocinas proinflamatorias en respuesta secundaria a las proteínas de fase aguda. Asimismo, concluyen que el efecto máximo de las citocinas se produce a nivel local o autocrino y que no parece reflejarse a nivel paracrino y sistémico, lo que parece explicar los cambios mínimos que se registraron en los niveles de IL-2 entre otras citocinas medidas.³⁶

Lahat N. y cols., en 1993, estudiaron los niveles de IL-2 y RsIL-2 y su relación en pacientes sometidos a cirugía y transfusión. Lo detectaron en 20 pacientes sometidos a cirugía mayor, 10 de los cuales recibieron transfusión y el resto no la recibió, y encontraron que los niveles séricos de RsIL-2 aumentaron 24 horas después de la cirugía y la transfusión, y que alcanzaron un pico al quinto día posoperatorio, mientras que la IL-2 se elevó antes del primer día y luego disminuyó significativamente al mismo tiempo que los niveles de RsIL-2 se incrementaban. Esto que podría haber interferido con la respuesta inmunitaria dependiente de IL-2.³⁷

Ono S. y *Mochizuki H.* afirman que la supresión de la inmunidad es secundaria al declive en la función particularmente de la célula T y que esta es una de las respuestas biológicas que se desencadenan luego del estrés quirúrgico; y que otras células del sistema inmunitario como las células NK, monocitos, macrófagos y neutrófilos contribuyen a esta disfunción inmunitaria. Asimismo, estas células expresan varios antígenos de superficie tales como el complejo mayor de histocompatibilidad (HLA), receptores de células T y de las citocinas IFNg, IL-2 e IL-12. La expresión de antígenos de HLA clase II en monocitos, así como la producción de citocinas por células TCD4 se encuentra disminuida después del estrés quirúrgico.³¹

La base fundamental de la respuesta inflamatoria sistémica al trauma quirúrgico es la activación de la cascada de las citocinas, acompañada de la liberación de los receptores solubles correspondientes. El eje principal de las citocinas estimula la liberación de las proteínas de fase aguda desde el hígado, y modula las vías metabólicas y la respuesta hormonal.³¹

Un mecanismo hasta ahora poco conocido parece estar involucrado en la generación de ciertos niveles sistémicos de IL-2 y de RsIL-2, los cuales podrían jugar un rol significativo en la inmunodeficiencia posoperatoria.

En virtud de que casi todos los tipos de cirugía requieren de anestesia (local o general), los linfocitos de sangre periférica pierden inmunocompetencia, que se ve reflejada en su capacidad proliferativa disminuida luego de estimulación con mitógenos; como consecuencia de un declive en la síntesis de ADN que es necesaria para el reconocimiento antigénico e iniciación de la respuesta inmunitaria. Por tanto, y luego de la administración de ciertos anestésicos, se ha determinado que ocurre una disminución de la fosforilación oxidativa, que conduce a una insuficiencia en la producción de ATP necesario para la síntesis de los nucleótidos del ADN celular.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. López A, Almazán A, Martín J, Zamarriego F, López M, Del Campo A. Respuesta inmune en el paciente quirúrgico: influencia de la anestesia y la transfusión sanguínea. *Revista Española de Anestesiología y Reanimación*. 2001; 69: 146-158.
2. Miller-Grazino C, Szabo G, Griffey K, Mehta B, Kodoys K, Catalano D. Role of elevated monocyte transforming growth factor beta production in post trauma immunosuppression *J Clin Immunol* 1991; 11:95-102.
3. Baxevanis C, Papilas K, Dedoussis G, Pavlis T, Papamichail M. Abnormal cytokine serum levels correlate with impaired cellular immune responses after surgery. *Clin Immunol Immunopathol*. 1994; 71: 82-88.
4. Chouaib S, Chatenoub L, Klatzmann D, Fradelizi D. The mechanisms of inhibition of human IL-2 production. *J Immunol*. 1984; 132: 1851-1857.
5. Abraham E, Freitas A. Hemorrhage produces abnormalities in lymphocyte function and lymphokine generation. *J Immunol* 1989; 142: 899-906.
6. Nashan B. The IL-2 pathway in clinical immunosuppression. *Transp Proceed* 2001; 33: 3072-3074.
7. Matthias Brand J, Schmucker P, Breidhardt T and Kirchner H. Upregulation of IFN-g and interleukin-2 receptor release and altered serum cortisol and prolactin concentration during general anesthesia. *J Int and Cytok R* 2001, 21: 793-796.
8. Abbas K, Litchman A, Pober J. *Inmunología Celular y Molecular*. 4ta. ed. Madrid, España: Mc Graw Hill Interamericana; 2002. pp. 263-264.
9. Wang M, Smith K. The interleukin-2 receptor: functional consequences of its bimolecular structure. *J Exp Med* 1987; 166: 1055-1060
10. Weissman A, Harford J, Svetlik P, Leonard W, Depper J, Waldmann T, *et al*. Only high-affinity receptors for interleukin-2 mediate internalization of ligand. *Proc Natl Acad Sci USA*. 1986; 83: 1463-1468.
11. Robb R, Green 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.
12. Teodorczyk-Injeyan JA, Sparkes BG, Mills GB, Falk RE, Peters WJ. Increase of serum IL-2R level in thermally injured patients. *Clin Immunol Immunopathol*. 1989; 51: 205-215.
13. Cosman D, Cerretti P, Larsen A, Park L, Marth C, Dower S, Gillis S, Urdal D. Cloning sequence and expression of human interleukin-2 receptor. *Nature*. 1985; 312: 768-773.
14. Leonard W, Depper J, Crabtree G, Rudikoff S, Pumphrey J, Robb R, *et al*. Molecular cloning and expression of cDNAs for the human interleukin-2 receptor. *Nature*. 1984; 311: 626-630.
15. Nikaido T, Shimizu A, Ishida N, Sabe H, Teshigawara K, Maeda M, *et al*. Molecular cloning of cDNA encoding human interleukin-2 receptor. *Nature*. 1984; 311: 631-636.
16. Rubin L, Kurman C, Fritz M, Biddison W, Boutin B, Yancoan R, *et al*. Soluble interleukin-2 receptors are released from activated human lymphoid cells in vitro. *J Immunol* 1985; 135: 3172-3177.
17. Hisatomi K, Isomura T, Kawana T. Changes in lymphocyte subsets, mitogen responsiveness and interleukin 2 production after cardiac operations. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 1989; 98: 580-591.
18. Miller-Grazino C, Szabo G, Griffey K, Mehta B, Kodoys K, Catalano D. Role of elevated monocyte transforming growth factor beta production in post trauma immunosuppression. *J Clin Immunol* 1991; 11: 95-102.

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. Rubin L, Jay G, Nelson D. The release interleukin-2 receptor binds interleukin-2 efficiently. *J Immunol* 1986; 137: 381-384.
21. Rubin L, Kurman C, Fritz M, Biddison 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.
22. Sethi K, Naher H. Elevated titer of cell free IL-2 receptor in serum and cerebrospinal fluid specimens of patients with AIDS. *J Immunol Lett.* 1986; 13: 179-184.
23. Lai K, Leung J, Cheng C, Cocjran C. T lymphocyte activation in Graves ophthalmopathy S-IL-2R release and IL-2 production. *Acta Endocrinol.* 1989; 120: 602-609.
24. Southern JF Comparison of serum IL-2R levels and endomyocardial biopsy grades in the monitoring of cardiac allograft rejection. *J Heart Transplant.* 1987; 5: 370-375.
25. 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 in vitro activity. *Blood* 1987; 69: 1530-1535.
26. 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.
27. Park S. K., Brody J, Wallace H., Blakemore W. Immunosuppressive effect of surgery. *The Lancet* 1971 I: 53-55.
28. Benzion B, Hanna B, Mayburd E, Smirnov G, Dekel A, Yardeni I, Shavit Y. Effects of preemptive analgesia on pain and cytokine production in the postoperative period. *Anesthesiology* 2003; 98: 151-155.
29. Akiyoshi T, Koba F, Arinaga S, Miyazaki S, Wada T, Tsuji H. Impaired production of interleukin-2 after surgery. *Clin Exp Immunol* 1985; 59:45-49.
30. Stephan RN, Conrad PJ, Janeway CA., Geha A.S., Baue AE, *et al.* Chaudry. Decreased interleukin-2 production following simple hemorrhage. *Surg. Forum* 1986;37: 73-75.
31. Ono S, Mochizuki H. Mechanism of immune supresion after surgical stress and host defense against infection 2003; 104: 822-827.
32. Mingari M, Gerosa G, Carra R, Acolla A, Moretta R , Zubler T, *et al.* Human interleukin-2 promotes proliferation of activated B cells via surface receptors similar to those of activated T cells. *Nature* 1984; 312: 641-646.
33. Riddle P, Berembaum R. Postoperative depression of the lymphocyte response to phytohemagglutinin. *Lancet* 1976; 55:340-345.
34. Roth J, Golub S, Grimm E, Eilber F, Morton D. Effects of operation on immune response in cancer patients: sequential evaluation of in vitro lymphocyte function *Surgery* 1976; 79: 46-49.
35. Slade M, Simmon R, Yunis E, Greenberg J. Immunodepression after major surgery in normal patients. *Surgery* 1975; 78: 363-369.
36. Maruna P, Gurlich R, Frasko R, Chachkiani I, Marunova M, Owen K, *et al.* Cytokines and soluble cytokine receptors in the perioperative period. *Ustav patologicke fyziologie* 2003; 5: 128-153.
37. Lahat N, Sthiller R, Zlotnick Y, Merin G. Early IL-2/sIL2-R surge following surgery leads to temporary immune refractoriness. *Clin Exp Immunol* 1993; 92: 482-486.

Recibido: 12 de octubre de 2006. Aprobado: 26 de diciembre de 2006.

Lic. Maczy González Rincón. Universidad del Zulia, Maracaibo 4000-A. Estado Zulia, Venezuela. AP. 1151.

Correo electrónico: maczyg@cantv.net.

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

2 Doctora en Ciencias Médicas. Hematóloga. Docente Titular a Dedicación Exclusiva.

3 Licenciada en Bioanálisis. Máster en Inmunología Experimental. Docente Asociado a Dedicación Exclusiva.

4 Doctor en Ciencias Médicas. Hematólogo. Docente Titular a Medio Tiempo.