

Instituto Superior de Medicina Militar "Dr. Luis Díaz Soto"

EVALUACIÓN INMUNOLÓGICA DEL PACIENTE POLITRAUMATIZADO

My. Mireida Rodríguez Acosta,¹ *Lic. Tatiana Vázquez González*,² *Dra. Edelis Castellanos Puerto*,¹ *Lic. Adriana Sin Mayor*,³ *Tte. Cor. Lázaro Alfonso Alfonso*,⁴ *Téc. Ana Rojas Moya*⁵ y *Téc. Noralba Jonnston Dreke*⁵

RESUMEN

Se estudiaron 70 pacientes politraumatizados durante un período de 3 años, a los que se les realizaron pruebas para medir el estado de la respuesta inmune celular y humoral. Esta medición se efectuó a las 24 h, 72 h y 7 d después de producida la lesión. Las variables estudiadas demostraron que la mayor afectación fue en la inmunidad celular. La alteración se hizo más evidente entre los pacientes complicados y fallecidos. La respuesta humoral se vio comprometida también por disminución de los niveles del componente tercero del sistema del complemento y la inmunoglobulina G. Las modificaciones en la respuesta inmune del politraumatizado fueron más evidentes a las 72 h de producida la agresión.

Descriptores DeCS: TRAUMATISMO MULTIPLE; HERIDAS Y LESIONES; INMUNIDAD CELULAR; INMUNOGLOBULINAS; TÉCNICAS INMUNOLOGICAS.

Los politraumatizados en el país constituyen la principal causa de muerte durante los primeros 40 años de vida, superados por la aterosclerosis y los tumores malignos; basta sólo saber que en 1996 fallecieron por accidentes 5 673 personas (tasa de 51,6 por 100 000 habitantes) y en 1997, 5 450 para una tasa de 49,4.¹ En los pacientes politraumatizados, los mecanismos

específicos e inespecíficos de defensa están severamente dañados, por ejemplo: la fagocitosis, quimiotaxis, linfoproliferación, producción de anticuerpos, la liberación secuencial de receptores solubles y antagonistas de receptores para las citocinas.² Sin embargo, los mecanismos bioquímicos que subyacen no están totalmente aclarados. El desarrollo y propagación de una

¹ Especialista de I Grado en Inmunología.

² Licenciada en Bioquímica.

³ Licenciada en Biología.

⁴ Especialista de I Grado en Cirugía.

⁵ Técnica.

respuesta inmunitaria adecuada requiere de la interacción compleja de diversas células, como los granulocitos, linfocitos T y B moléculas de coestimulación, etc. La regulación coordinada de esta comunicación intercelular es posible gracias a la presencia de mediadores solubles que incluyen las citocinas y los metabolitos derivados del ácido araquidónico. En el paciente politraumatizado se reúnen una serie de factores que favorecen la aparición precoz de una inmunosupresión: pérdida aguda de sangre, empleo de anestésicos y antibióticos, liberación al torrente sanguíneo de grandes cantidades de factores inmunosupresores séricos, desnutrición, transfusiones sanguíneas, cambios fenotípicos de los polimorfonucleares y el estrés, entre otros. Sobre este último aspecto se ha dedicado especial atención a la influencia que ejerce el sistema neuroinmunoendocrino en el mantenimiento de los mecanismos de regulación del organismo.³ Se ha planteado con fuerza que bajo un estrés intenso y mantenido como lo es el quirúrgico, lo que ocurre es una redistribución y reagrupamiento de las células inmunocompetentes más que una verdadera inmunosupresión por deficiencias de éstas.

Los traumatismos causan en la persona afectada la liberación de múltiples mediadores que desencadenan una respuesta inflamatoria, inicialmente focalizada y finalmente de no ser posible su detención, el proceso se generaliza y produce auto-destrucción con la consecuente disminución de factores que participan en el control y mantenimiento de la respuesta inmunitaria. Esto hace que el politraumatizado se torne mucho más susceptible a la sepsis, que es la primera causa de muerte en este tipo de paciente.

El trabajo pretende determinar el grado de afectación de la respuesta (celular y

humoral) en pacientes politraumatizados, así como conocer en que momento se producen estas afectaciones y su relación con la aparición de complicaciones.

MÉTODOS

Se realizó un estudio prospectivo en 70 pacientes ingresados en el Instituto Superior de Medicina Militar "Dr. Luis Díaz Soto" (salas de UCIQ, UTI, Servicio de Cirugía) durante 1995 y 1998. Se fueron incluyendo en el estudio según llegaban al instituto y cumplieran con los criterios establecidos para el estudio.

Los criterios seguidos fueron: pacientes con valores de *Injury Severity Score* (ISS) mayor de 8, con edades entre 15 y 65, de uno y otro sexos y que tuvieran voluntad para participar en la investigación. Se excluyeron a los lesionados con quemadura como lesión única, embarazadas o púérperas, afectados de neoplasias malignas, pacientes con afectaciones severas del sistema inmunológico, trasplantados, aquéllos que hubiesen recibido tratamiento con inmunosupresores e inmunoestimulantes 30 d antes de sufrir la lesión y pacientes con enfermedades crónicas descompensadas.

Se procedió a obtener sangre por punción venosa de todos los pacientes incluidos; las tomas se realizaron el día 0 (primeras 24 h), el tercer día y el séptimo día después de producida la lesión. Se colectaron 20 mL de sangre en tubos con heparina para el montaje de la prueba de roseta activa y espontánea,⁴ índice opsonofagocítico (IOP),⁵ complemento hemolítico total (CH50) y la cuantificación del III componente del complemento (C3) y las inmunoglobulinas M, G y A.⁶

Las variables correspondientes a cada paciente se recogieron en modelos

confeccionados al efecto y para el análisis descriptivo de los datos se confeccionaron tablas con valor de las medias, el error y las desviaciones típicas de las medias de las muestras.

RESULTADOS

La mayoría de los pacientes traumatizados fueron hombres (91,4 %), la edad más vulnerable fue de 26 a 35 a, mientras que el promedio de edad de los lesionados en general fue de 32,5 a.

La mitad de la muestra estudiada (47,9 %) tuvo durante el estudio alguna complicación de causa infecciosa.

La inmunidad mediada por células, medida por la prueba de roseta activa (RA) y espontánea (RE), mostró una disminución en la RE a las 72 h después de

producida la lesión, mientras que los valores del índice opsonofagocítico a los 15 y 60 min estuvieron por encima de las cifras de referencia establecidas. En los fallecidos la RA y RE estuvieron disminuidas a las 24, 72 h y 7 d después del traumatismo, al igual que el índice opsonofagocítico (figs. 1-4).

En los pacientes complicados no fallecidos (n = 28), encontramos que tanto los valores de RE y RA como los del IOP decrecieron por debajo de los rangos de normalidad.

El C3 presentó una caída a los 7 d y las concentraciones de IgG siguieron un patrón de disminución a partir de las 72 h, la IgM se mantuvo todo el tiempo muy por debajo de las cifras de referencia y la IgA no se modificó prácticamente. La inmunidad humoral en los pacientes complicados

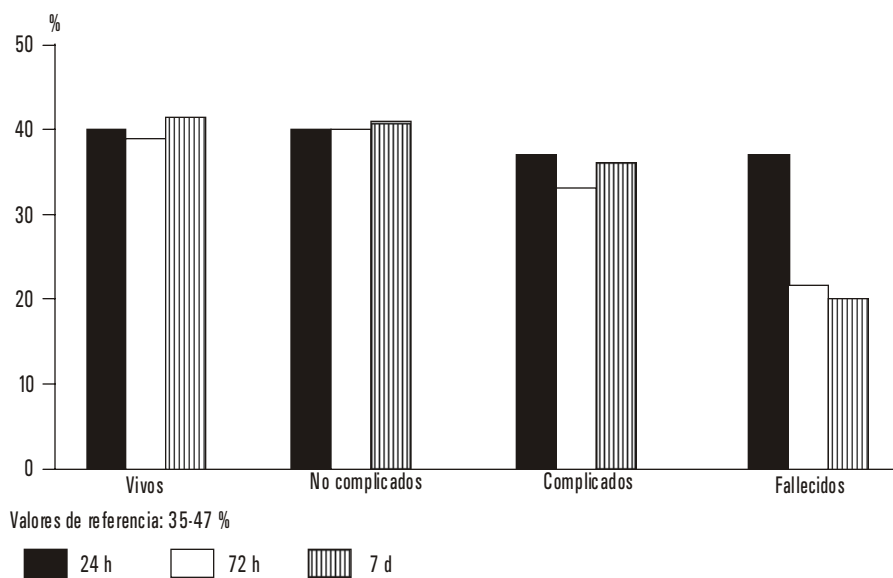


Fig. 1. Valores medios de roseta activa.

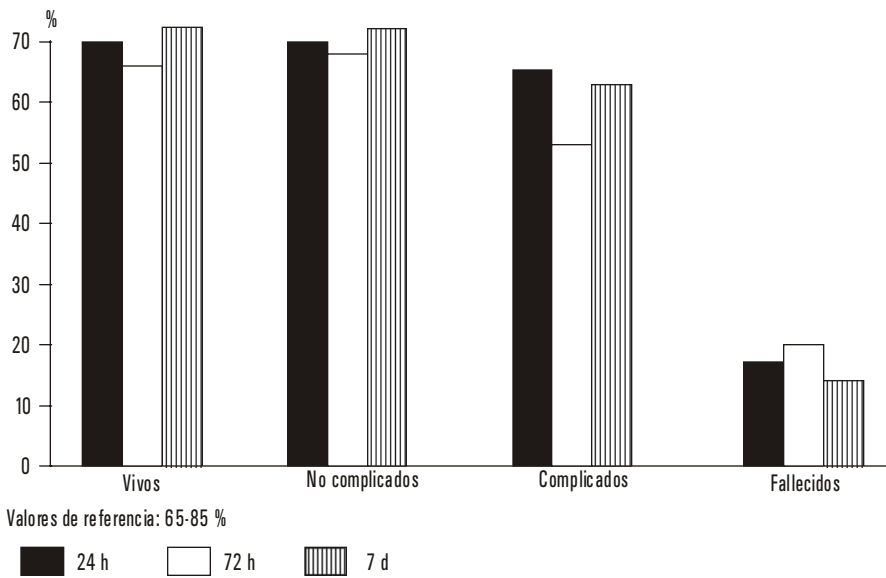


Fig. 2. Valores medios de roseta espontánea.

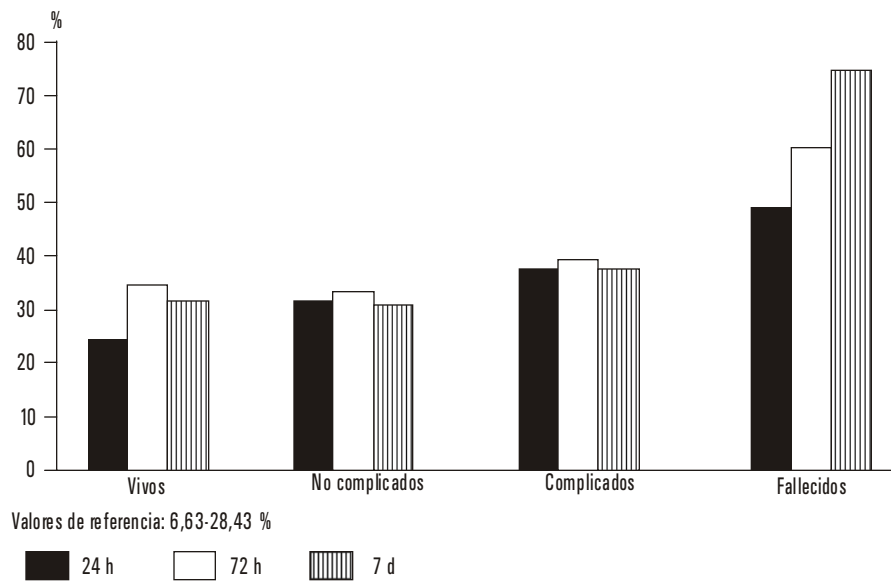


Fig. 3. Índice opsonofagocítico 60 min.

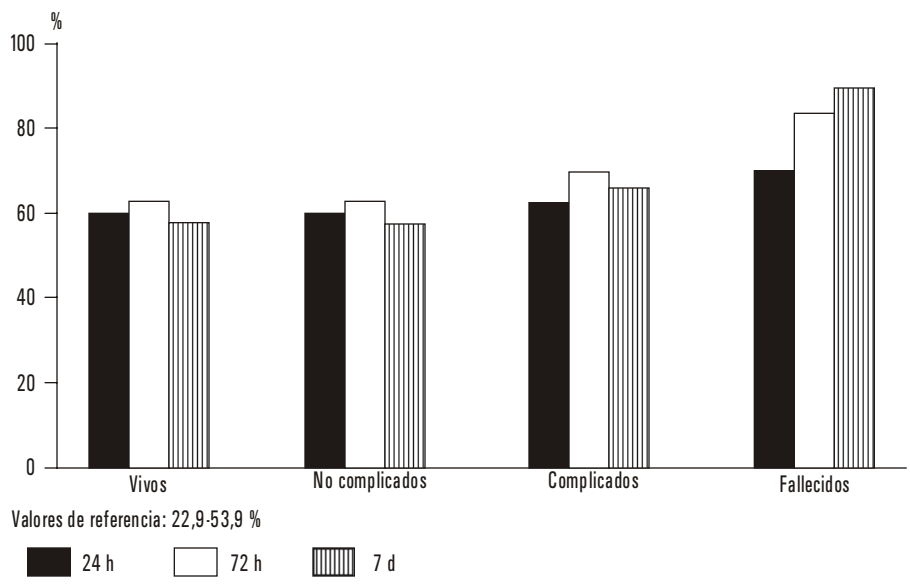


Fig. 4. Índice opsonofagocítico 15 min.

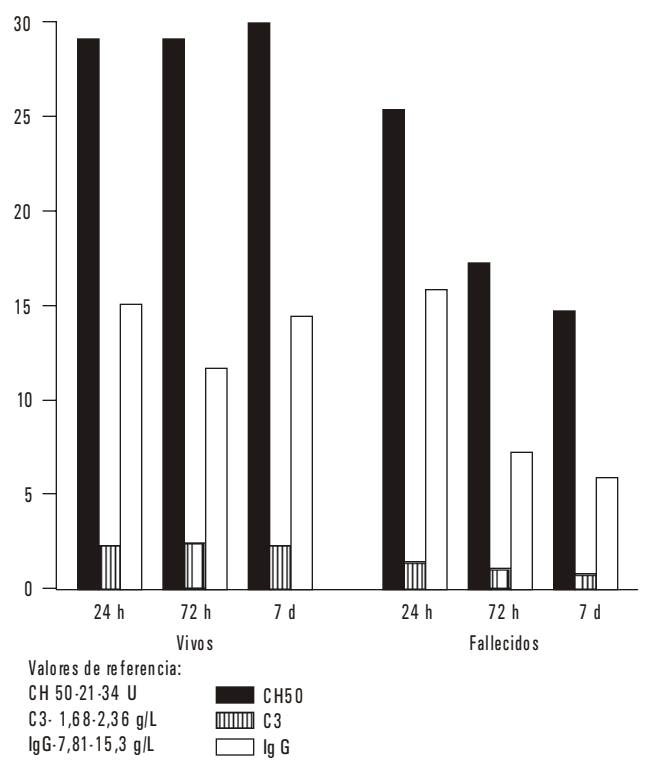


Fig. 5. Comportamiento de las variables que miden inmunidad humoral.

y fallecidos mostró un descenso en la concentración de C3 a las 72 h principalmente, el resto de las variables estudiadas mostraron una caída marcada entre los fallecidos (fig. 5).

DISCUSIÓN

En el trabajo se evidencia una marcada disminución de la función de los linfocitos T y de la capacidad de los neutrófilos para fagocitar partículas de *Cándida albicans* (IOP) en aquellos pacientes que fallecieron en relación con el resto de la muestra. La valoración de la funcionalidad de los linfocitos T fue demostrada mediante las técnicas de RE y RA, que como bien se conoce⁶ han sido y son ampliamente usadas con resultados satisfactorios. *Wood y otros* sugieren que la supresión de la célula T pudiera deberse más a una disminución en el número de células T circulantes que a un defecto funcional. Estas técnicas han sido utilizadas en los pacientes quemados como un método rápido para predecir la sobrevida entre ellos, comparadas con otras más elaboradas como son la transformación linfoblástica o el análisis de subpoblaciones linfoides.⁷ Las alteraciones de las células T encontradas pudieran resultar tanto por cambios cuantitativos en el número de esas células como por cambios cualitativos en las respuestas.⁸

El IOP mostró una prolongación en esta fase del mecanismo de la fagocitosis en los pacientes complicados y se hizo más evidente a las 72 h de producido el trauma. Existen evidencias que sugieren que los neutrófilos liberados de la médula, sirven como células efectoras en la patogenia del fallo multiorgánico (FMO).⁹ Durante períodos de estrés (como el quirúrgico) se liberan más de un millón de neutrófilos

de la médula; *Eurenius y Brose*¹⁰ encontraron una neutrofilia 4 h después de daño sistémico en un modelo animal, esta neutrofilia fue seguida rápidamente de neutropenia asociada con un incremento de la adhesión de polimorfonucleares (PMN), al endotelio vascular y a la migración trasendotelial subsecuente. Un importante modulador de la adherencia de PMN y de la diapédesis, es la B-2 integrina CD 11B//CD 18, la cual se une al receptor sobre la superficie de la célula endotelial, ICAM-1 (molécula de adhesión intercelular). Existen hipótesis de que en el trauma severo pudiera haber un incremento en la expresión de CD11B/CD 18, lo cual facilitaría el secuestro de PMN. Los mecanismos responsables de la movilización de los PMN, así como del movimiento en la médula ósea, no están completamente dilucidados, pero está claro que las catecolaminas y los corticoesteroides pueden desmarginar los PMN periféricos y movilizar las reservas de la médula. Ciertas citocinas como la IL-1, TNF alfa y el factor estimulante de colonias entre otros, poseen también esta capacidad. El retardo en esta fase del mecanismo de la fagocitosis por los neutrófilos coincidió con una disminución en los linfocitos T en la muestra de pacientes politraumatizados estudiados.

Los resultados mostraron en cuanto a las variables que midieron inmunidad humoral, la existencia de una relación entre los pacientes fallecidos y la depresión de los estudios realizados. Se alcanzó la máxima caída a las 72 h después de la lesión.

Mucho se ha publicado en relación con la función que ejerce la inmunidad humoral en los pacientes quirúrgicos graves. *Hershnan y otros* comunican la reducción de los niveles de IgG e IgM en pacientes quemados con sepsis y en 11 pacientes esplenectomizados, 9 de ellos con complicaciones infecciosas.¹¹ Valor predictivo se le confiere al III componente del sistema del complemento (C3); en ensayos clíni-

cos se ha observado que la disminución en sus concentraciones séricas es un fuerte indicador de sepsis. En este trabajo hubo decrecimiento de dicho componente en todos los fallecidos, no así entre los complicados que tuvieron una caída a las 72 h después de la lesión con tendencia a la normalidad a partir del séptimo día.

Los niveles del CH50 brindan una información general sobre el estado de los componentes de sistema. En el estudio, estos niveles se mantuvieron disminuidos en los pacientes fallecidos.

Investigaciones recientes han demostrado que la producción de células afectoras

de la respuesta inmune, inmunoglobulinas y citocinas, resultan de una interacción coordinada de grupos de linfocitos especializados expuestos a señales neurales-endocrinas y a la capacidad de tales señales para modular la respuesta inmune. Algunas evidencias sustentan que las vías neuroendocrinas modulan el comportamiento migratorio de los linfocitos *in vivo*, lo que puede provocar rápidos cambios en los tejidos y en los órganos después de un "insulto" inmunológico.¹²

De este trabajo se puede inferir que en los pacientes politraumatizados estudiados, la inmunidad celular estuvo más afectada.

SUMMARY

Seventy patients with multiple trauma were studied for 3 years who were tested to measure the status of cellular and humoral immune response. These measurements were made 24 h, 72 h and 7 days after injury. The studied variables proved that cellular immunity was the most affected. Alteration was more evident in complicated and deceased patients. Humoral response was compromised by a reduction in the levels of the third component of complement and IgG system. Changes in immune response of patients with multiple trauma were more evident 72 hours after the aggression.

Subject headings: MULTIPLE TRAUMA; WOUNDS AND INJURES; IMMUNITY CELLULAR; IMMUNOGLOBULINS; IMMUNOLOGIC TECHNIQUES.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Cuba. Ministerio de Salud Pública. Anuario Estadístico. Salud en Cuba. La Habana: SERVIPRES-1997.
2. Marianne A, Waxman K. Soluble cytokine receptors and receptor antagonists are sequentially released after trauma. *J Trauma* 1995;39(1):12-4.
3. Clifford AO, Husband A. The influence of neuroendocrine pathways on lymphocyte migration. *Immunol Today* 1994;15(1):511-5.
4. Stites DP. Métodos clínicos y de laboratorio para la localización de la función inmunitaria celular. En: *Inmunología Básica y Clínica*. 5 ed. La Habana: Editorial Científico Técnica; 1985:358-78
5. Leijh PC. *In vitro* determination of phagocytosis and intercellular killen by polymorphonuclear and mononuclear phagocytes. En: Weir DM. *Handbook of Experimental Immunology Publications*. 4 ed. Oxford: Scientific Publication; 1986:461-2.
6. Sing H, Herndon DN, Stein MD. Changes in the population of active rosette forming cells, a sensitive index for mortality among thermal injury patients. *Burns* 1988;14(2):85-90.
7. Rook G. Reacciones inmunitarias mediadas por células. En: *Inmunología*. 3 ed. Barcelona: Ediciones Salvat; 1994:1-16.
8. Guo CJ, Gu CE. Changes in cellular immunity and nutritional status in mice after thermal injury. *Burns* 1988;14 (16):429-34.
9. Abrahan JY. Early neutrophil sequestration after injury pathogenic. *J Trauma* 1995;39(3):411-5.

10. Eurenus P, Brose J. Changes in lymphocytes and phenotype in lymphoid compartment after thermal. *Am Surg* 1988;2(10):78-89.
11. Hershnan MJ. The response of immunoglobulins to infection after thermal and no thermal injury. *Am Surg* 1989;54(7):408-11.
12. Laurie Hoffman-Goetz, Bente-Klarlond P. Exercise and immune system, a model of stress response. *Immunol Today* 1995;15(8):382-4.

Recibido: 4 de agosto de 1999 Aprobado: 21 de septiembre de 1999.

My. *Mireida Rodríguez Acosta*. Instituto Superior de Medicina Militar "Dr. Luis Díaz Soto". Avenida Monumetal, Habana del Este, CP 11700, Ciudad de La Habana, Cuba