

Valor del tercer componente del sistema de complemento en la evolución del paciente politraumatizado

Value of the third component of the complement system in the evolution of poly-trauma patient

Dr. C. Mireida Rodríguez Acosta, Lic. Adriana Sin Mayor, MSc. Edelis Castellanos Puerto, Lic. Marisol Díaz Gálvez, Dr. Darismel Rodríguez Navarro, Dr. C. Lázaro Emerio Alfonso Alfonso

Hospital Militar Central "Dr. Luis Díaz Soto". La Habana, Cuba.

RESUMEN

Introducción: el sistema de complemento tiene como función principal la protección frente a microorganismos y constituye una de las primeras líneas de defensiva ante la agresión por agentes biológicos. El paciente lesionado complejo presenta respuestas inmunitarias deficientes, asociadas a disminución del tercer componente del complemento (C_3), secundarias al trauma severo con deterioro masivo celular, alteraciones del proceso inflamatorio y modificaciones en la función de los polimorfonucleares, lo que genera inmunodisregulación que lleva al fallo múltiple de órganos, sepsis y complicaciones mortales.

Objetivo: evaluar el comportamiento de las concentraciones séricas de C_3 en la evolución clínica del paciente politraumatizado.

Métodos: se realizó un estudio prospectivo y analítico en 55 pacientes politraumatizados ingresados en la Unidad de Cuidados Intensivos y en la Unidad de Cuidados Especiales Quirúrgicos del Hospital Militar Central "Dr. Luis Díaz Soto", previo cumplimiento de criterios de inclusión y acorde con las consideraciones éticas establecidas para este tipo de investigación. Se determinó la probabilidad de sobrevida (PS) de la muestra, y se analizó cinéticamente el comportamiento del C_3 y su relación con la PS.

Resultados: La relación existente entre la PS por grupos y las concentraciones de C_3 , demostró una reducción de este componente a medida que disminuía la PS, inclusive desde el primer día de medida la variable. Este hecho cobró más significación en el grupo de pacientes con $PS \leq 78$ % (0,6 g/L) y en el grupo con PS entre 79 y 91 % (0,7 g/L).

Conclusiones: los niveles de C₃ estuvieron comprometidos en los pacientes estudiados desde las primeras 24 h de haber sufrido el trauma, y fue más notorio en aquellos con menor PS, lo que demuestra la relación directamente proporcional existente, entre la disminución de este componente del complemento, la severidad de las lesiones y el desarrollo de complicaciones infecciosas mortales.

Palabras clave: tercer componente del complemento, trauma, inmunodeficiencia humoral.

ABSTRACT

Introduction: the complement system has a major function, the protection in face of microorganisms and it is one of the first defensive lines to aggression from biological agents. The complicated injured patient has poor immune responses, associated with a decrease of the third complement component (C₃), secondary to the severe trauma with a massive cellular deterioration, alterations of inflammatory process and modifications in the polymorphonuclear function generating an immuno-dysregulation leading to multi-organ failure, sepsis and mortal complications.

Objective: to assess the behavior of C₃ serum concentrations in the course of poly-trauma patient.

Methods: an analytical and prospective study was conducted in 55 poly-trauma patient admitted in the Intensive Care Unit (ICU) and in the Surgical Special Care Units of the "Dr. Luis Díaz Soto" Central Military Hospital and previous fulfilment of inclusion criteria and according to the ethical considerations established for this type of research. The survival probability (SP) of sample was determined and analyzing kinetically the C₃ behavior and its relation to SP.

Results: the relation between SP by groups and C₃ concentrations, showed a decrease of this component insofar as SP decreased even from the first day of measurement of variable. This fact gain more significance in the group of patients with SP ≤ 78 % (0.6 g/L) and in the group with a SP between 79 and 91 % (0.7 g/L).

Conclusions: the C₃ levels were committed in study patients from the first 24 hours after trauma and it was more obvious in those with a SP minor, demonstrating the directly proportional relation between the decrease of this complement component, the severity of injuries and the development of fatal infectious complications.

Key words: third complement component, trauma, and humoral immunodeficiency.

INTRODUCCIÓN

El sistema del complemento es un conjunto de aproximadamente 20 proteínas séricas y de membrana que interaccionan de manera muy regulada para producir productos proteicos biológicamente activos. Es uno de los mecanismos de defensa más conservados durante la evolución del sistema inmunitario, cuyos precursores normalmente están inactivos, aunque se pueden activar fundamentalmente por vía clásica, denominada así por ser la primera informada; esta emplea una proteína plasmática conocida como C1 para detectar anticuerpos IgM, IgG₁ o IgG₃ unidos a superficies del microorganismo formando complejos antígeno-anticuerpos. La otra forma de activación es por vía alternativa, aunque se descubrió más tardíamente, es filogenéticamente más antigua y logra su activación por reconocimiento directo de ciertas estructuras de la superficie de microorganismos en ausencia de

anticuerpos. Ocurren respuestas a grandes moléculas de polisacáridos en las membranas celulares de algunos gérmenes invasores, estas sustancias reaccionan con los factores B y D, se forma un producto que activa a C_3 y de ahí, al resto de la cascada. Por cualquiera de las dos vías se conduce al reclutamiento secuencial y al ensamblaje de proteínas del complemento adicionales para formar complejos de proteasas, cuyos productos de degradación se unen covalentemente a los agentes biológicos y actúan como opsoninas que promueven la fagocitosis.¹⁻⁶

Aunque las vías de activación del sistema del complemento se diferencian en la forma en que se inician, todas ellas conducen la generación de complejos enzimáticos capaces de escindir la proteína del complemento, C_3 .^{4,5}

La importancia del estudio del sistema del complemento, y en particular de C_3 , en la evolución clínica del paciente politraumatizado, se centra específicamente en la relación con la aparición y desarrollo de complicaciones infecciosas.⁶⁻⁸ Tras la activación del sistema, se induce el mecanismo de la fagocitosis debido a que los leucocitos humanos expresan receptores C_{3b} en su superficie, lo que estimula la producción de componentes terminales del sistema, con formación de un complejo proteico macromolecular liposoluble conocido como complejo de ataque a la membrana que causa lisis osmótica de las células, hecho que constituye un efectivo mecanismo de eliminación de microorganismos patógenos.³⁻⁵

Por tanto, el objetivo de este trabajo es evaluar el comportamiento de las concentraciones séricas de C_3 en la evolución clínica del paciente politraumatizado.

MÉTODOS

Se ejecutó un estudio prospectivo y analítico en 55 pacientes politraumatizados hospitalizados en las unidades de cuidados intensivos y cuidados intermedios quirúrgicos del Hospital Militar Central "Dr. Luis Díaz Soto", entre abril de 2005 a noviembre de 2008. Para la inclusión de los pacientes se consideraron los siguientes criterios: aceptación voluntaria por escrito a participar, edades comprendidas entre 18 y 75 años, ambas incluidas y 24 h o menos de haber sufrido la lesión.

Se realizaron extracciones de sangre por punción venosa previo cumplimiento de las normas de asepsia, en las primeras 24 h (día 0), a los 7 y 21 días después. Se obtuvieron los sueros por centrifugación de la sangre total a 1 000 rev/min y se calcularon las concentraciones séricas de C_3 mediante un método turbidimétrico con el empleo de un antisuero específico comercializado por CENTIS DIAGNÓSTICO.

Se confeccionó una base de datos en SPSS versión 17 para Windows y se clasificaron los pacientes en 3 grupos según probabilidad de supervivencia (PS): grupo 1: $PS \geq 92\%$, grupo 2: PS entre 79 y 91 % y grupo 3: $PS \leq 78\%$. Se emplearon las pruebas de hipótesis ANOVA de un solo factor y la correlación de Pearson que permitieron efectuar pruebas de significación entre la variable inmunológica y la PS, con un nivel de significación estadística $\alpha = 0,05$ y un nivel de confiabilidad del 95 %.⁹ La mortalidad fue correlacionada, en cuanto a su incidencia, con la PS discretizada por grupos y analizada, con respecto a su relación con C_3 , de forma independiente.

La investigación fue realizada desde el punto de vista ético según lo establecido para este tipo de estudio, se obtuvo antes de la inclusión del paciente su consentimiento escrito o del familiar responsable.

RESULTADOS

De acuerdo con la PS en el momento de la inclusión en el estudio, la muestra quedó constituida por 22 pacientes pertenecientes al grupo 1, 14 al grupo 2 y 19 al grupo 3, de estos últimos, fallecieron 10, lo que representó al 52,6 % de la totalidad de los lesionados de más baja PS.

En la tabla 1 se analiza la dependencia del C₃, al primer día y la PS; mediante el empleo de los diferentes estadígrafos de chi cuadrado, se obtuvo un nivel de significación estadística $\alpha < 0,01$ y $\alpha < 0,05$ (chi cuadrado de Pearson y razón de verosimilitudes. Se observó un predominio de valores subnormales de C₃, en los grupos de menor PS

Tabla 1. Correlación entre la probabilidad de sobrevida y las pruebas diagnósticas de C₃

Complemento	Grupo de probabilidad de sobrevida									Significación (agrupados)	
	≥ 92 %			79-81 %			≤ 78 %			ANOVA	Pearson
	M	V	DT	M	V	DT	M	V	DT		
C ₃ -1 día	1,2	0,1	0,3	0,7	0,1	0,3	0,6	0,1	0,2	0,001	0,009
C ₃ -7 días	2	0,5	0,7	1,3	0,4	0,6	1,3	0,3	0,5	0,070	0,252
C ₃ -14 días	1,8	0,8	0,9	1,7	0,4	0,7	1,7	0,2	0,4	0,237	0,944

Valores de referencia para el Laboratorio de Inmunología: C₃: 0,75-1,35 g/L.

La tabla 2 muestra el comportamiento al egreso de las concentraciones del tercer componente del complemento en las primeras 24 h de la injuria. Se demostró una mayor afectación de esta variable en los pacientes fallecidos.

Tabla 2. Comportamiento de las pruebas diagnósticas de C₃-1 día según estado al egreso

Estado al egreso	C ₃ -1 día (g/L)		
	M	V	DT
Vivos	1	0,2	0,4
Fallecidos	0,7	0,2	0,4

M: media; V: varianza; DT: desviación típica.

Valores de referencia para el Laboratorio de Inmunología: C₃: 0,75-1,35 g/L.

Al examinar la relación existente entre la PS por grupos y la prueba diagnóstica que evaluó el comportamiento de C₃, se observó que hubo una reducción de este componente a medida que disminuía la PS, inclusive desde el primer día de medida la variable. Este hecho cobró más significación en el grupo de pacientes con PS ≤ 78 % (0,6 g/L) y en el grupo con PS entre 79 y 91 % (0,7 g/L) (tabla 3). A medida que transcurrió el tiempo, los títulos de C₃ fueron en ascenso hasta alcanzar cifras superiores al rango de la normalidad en los tres grupos.

Tabla 3. Tabla de contingencia de probabilidad de sobrevida/C3-1 día

PS	C3-1 día (g/L)						Total	
	<0,75		0,75-1,35		>1,35		No.	%
%	No.	%	No.	%	No.	%		
≥ 92	2	10,5	14	51,9	6	66,7	22	40
79-91	8	42,1	5	18,5	1	11,1	14	25,5
≤ 78	9	47,4	8	29,6	2	22,2	19	34,5
Total	19	100	27	100	9	100	55	100

Pruebas de chi cuadrado de Pearson= 0,022; razón de verosimilitudes= 0,013; asociación lineal por lineal= 0,009.

DISCUSIÓN

Se confirma que en los pacientes politraumatizados existe disminución en las concentraciones del complemento C₃, y en la expresión de receptores opsónicos, lo que demuestra una correlación directa entre el descenso de la capacidad fagocítica y la acción destructiva intracelular de leucocitos polimorfonucleares.¹⁰⁻¹³

En ensayos clínicos realizados, se han informado que las concentraciones séricas de C₃ pueden tener un valor predictivo pues su disminución es indicador de sepsis. La deficiencia se asocia al desarrollo de infecciones piógenas, particularmente con bacterias encapsuladas como el *Streptococcus pneumoniae* y el *Haemophilus influenzae* tipo B.^{10,11} Este componente desempeña una función importante en la respuesta inespecífica del paciente lesionado y contribuye al mantenimiento de la homeostasis.¹⁰

Después de un trauma severo se produce una migración indiscriminada de células fagocíticas que pudiera comprometer la evolución favorable de la respuesta ante la agresión. Se ha demostrado en pacientes quemados una disminución en la expresión de receptores opsónicos de IgG, defectos enzimáticos en neutrófilos asociados a la presencia de factores inhibidores séricos y reducción de los niveles de C₃, que incrementa el riesgo de infección. La depresión en las primeras 24 h de producido el trauma, de los niveles de C₃, está asociada con la magnitud, extensión y cuantía de las lesiones, no obstante esta relación puede modificarse por la variabilidad de algunos componentes del sistema de complemento, teniendo en cuenta su comportamiento como reactantes de fase aguda. Se ha logrado demostrar que los cambios cronológicos de los niveles de C₃, C₄ y CH₅₀ pueden asociarse con el desenlace clínico de pacientes politraumatizados.¹⁴

Kapur y otros, obtuvieron valores promedios más altos de concentraciones del C₃ en pacientes con cifras de *Index Severy Score* (ISS) < 12 que para aquellos con ISS ≥ 12, lo que demuestra el valor predictor de esta proteína con respecto a la magnitud de las lesiones.¹⁵ Ayala publicó que la incapacidad de los macrófagos para opsonizar agentes infecciosos después de la hemorragia traumática pudiera deberse, en parte, a la disminución de C₃ y de receptores Fc de las inmunoglobulinas.¹⁶

Resultados similares se informaron por *Smrcka* y su grupo, en estudio en ocho pacientes con traumatismos craneoencefálicos severos, donde evaluaron el poder predictor de la escala del coma de Glasgow asociado al estado inmunológico de estos pacientes; los investigadores demostraron además de alteraciones en los mecanismos celulares, un decrecimiento significativo en las concentraciones séricas de C_3 y C_4 .¹⁷

Alfonso Alfonso, al realizar la determinación del complemento hemolítico total (CH_{50}) y C_3 en 72 politraumatizados, demostró una reducción en algunos de los componentes del complemento a medida que aumentaba la gravedad de los pacientes; mientras *Castellanos* y *Rodríguez Acosta* obtuvieron evidencias semejantes, fundamentalmente, entre los fallecidos, conclusiones que concuerdan plenamente con los resultados de este estudio.^{2,11,14,15,18}

La falla en la recuperación de estas variables de respuesta inmunológica puede prever un peor pronóstico, elemento que puede emplearse en el monitoreo de este importante mecanismo defensivo del huésped.¹⁹

Los niveles de C_3 estuvieron comprometidos en los pacientes estudiados desde las primeras 24 h de haber sufrido el trauma, y fue más notorio en aquellos con menor PS, lo que demuestra la relación directamente proporcional existente, entre la disminución de este componente del complemento, la severidad de las lesiones y el desarrollo de complicaciones infecciosas mortales.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Abbas AK, Lichtman AH, Pober J. Mecanismos efectores de las respuestas inmunitarias. En: Abbas AK, Lichtman AH. Inmunología celular y molecular. 4th ed. Madrid: McGraw Hill Interamericana; 2002. p. 241-353.
2. Castellanos Puerto E, Vázquez González T, Rodríguez Acosta M, Sin Mayor A. Comportamiento de variables inmunológicas en el paciente politraumatizado. *Rev Cubana Invest Biomed.* 2001;20(3):173-7.
3. Wen L, Atkinson JP, Giclas PC. Clinical and laboratory evaluation of complement deficiency. *J Allergy Clin Immunol.* 2004;113(4):585-93.
4. Flohé S, Flohé SB, Schade FU, Waydhas C. Immune response of severely injured patients-influence of surgical intervention and therapeutic impact. *Langerbecks Arch Surg.* 2007;392(5):639-48.
5. Ni ChN, Redmond HP. The immunological consequences of injury. *Surgeon.* 2006;4(1):23-31.
6. Brochner AC, Toff P. Pathophysiology of the systemic inflammatory response after major accidental trauma. *Scand J Trauma Resusc Emerg Med.* 2009;17(2):39-43.
7. Kapur MM, Jain P, Gigh M. Defect of trauma on serum C_3 activation and its correlation with injury severity score in man. *J Trauma.* 1986;26(5):464-6.
8. Ganter MT, Brohi K, Cohen MJ, Shaffer LA, Walsh MC, Stahl GL, et al. Role of the alternative pathway in early complement activation following major trauma. *Shok.* 2007;28(1):29-34.

9. Manual del SPSS. Guía para el análisis de datos versión 17.00 para el Windows. Madrid: Hispanoportuguesa/SPSS [Internet]. 2008 [citado 27 Ago 2009]. Disponible en: <http://www.emagister.com/guia-rapida-spss-para-windows-cursos-1076231.htm>
10. Cuacuas Cano V, Escobar Martínez M, Torres Menéndez JL, Hernández Aureoles E. Trauma de alta energía y su respuesta inflamatoria sistémica. Ortho-tips [Internet]. 2008 [citado 17 Nov 2010];4(1). Disponible en: <http://www.medigraphic.com/pdfs/orthotips/ot-2008/ot081h.pdf>
11. Sin Mayor A, Castellanos Puerto E, Rodríguez Acosta M, Vázquez González T, JonhstonDreke N, Rojas Moya A. Alteraciones del mecanismo de la fagocitosis en el paciente lesionado. Rev Cubana Med Mil. 2000;29(2):109-13.
12. Rubial León A. Síndrome de respuesta inflamatoria sistémica. En: García Gutiérrez A, Pardo Gómez G. Cirugía. Vol I. La Habana: Editorial Ciencias Médicas; 2008. p. 124-32.
13. Wen L, Atkinson JP, Giclas PC. Clinical and laboratory evaluation of complement deficiency, J Allergy Clinicoimmunol. 2004;113(4):585-93.
14. Rodríguez Acosta M, Vázquez González T, Castellanos Puerto E, Alfonso Alfonso LE, Rojas Moya A, JonnstonDreke N. Evaluación inmunológica del paciente politraumatizado. Rev Cubana Med Mil. 2000;29(1):12-9.
15. Kapur MM, Jain P, Gigh M. Defect of trauma on serum C3 activation and its correlation with injury severity score in man. J Trauma. 1986;26(5):464-6.
16. Ayala A, Perrín NM, Wagner MA, Chandri IH. Enhanced susceptibility to sepsis after simple hemorrhage. Arch Surg. 1990;125(1):70-5.
17. Smrcka M, Mrlan A, Klabusay M. Immune system status in the patients after severe brain injury. BratislLekListy. 2005;106(3):144-6.
18. Alfonso Alfonso LE. Repercusión de los traumatismos sobre el sistema inmunológico y su correlación con el índice predictivo TRISS. Tesis para optar por el Grado de Doctor en Ciencias Médicas. La Habana: ISMM "Dr. Luis Díaz Soto"; 1998.
19. Yadav K, Zehtabchi S, Nemes PC, Miller AC, Azher M, Durking H, et al. Early immunologic responses to trauma in the emergency department patients with major trauma. Resuscitation. 2009;80(1):83-8.

Recibido: 2 de septiembre de 2011.
Aprobado: 1ro. de octubre de 2011.

Mireida Rodríguez Acosta. Hospital Militar Central "Dr. Luis Díaz Soto". Avenida Monumental y Carretera de Asilo, Habana del Este, CP 11700, La Habana, Cuba.