

Efecto de las alteraciones deletéreas de las anemias en la inmunorregulación humana

Gallardo-García MB, Gallardo-Pedrajas F, Cabra-Bellido MJ, Sánchez-Gallegos P

Resumen

ANTECEDENTES: las anemias, básicamente de tipo ferropénico, son muy frecuentes en los pacientes graves, al igual que la desnutrición hospitalaria clínico-analítica.

OBJETIVOS: analizar y valorar las anemias en pacientes graves (médicos y quirúrgicos), la alterada situación inmunológica que acaece frente a las agresiones (inmunosupresión de la regulación inmunitaria) y la posible utilidad terapéutica de mejorar la situación nutricional y de corrección de las anemias, mejorando la respuesta inmunológica. Estudiar las linfopenias, las poblaciones linfocitarias y las inmunoglobulinas en pacientes anémicos graves ingresados en una unidad polivalente de cuidados intensivos (UCI).

PACIENTES Y MÉTODO: estudio prospectivo en el que durante 2007 se incluyeron pacientes anémicos ingresados en la UCI, tras ser intervenidos de su proceso de base (enfermedad tumoral o por cuadro séptico grave). Se hizo la valoración de la anemia (hemoglobina, sideremia, transferrina y ferritina) y de la situación inmunológica (hemograma completo –fórmula y recuento sanguíneo–, linfocitos totales y cuantificación de las subpoblaciones de células mononucleares sanguíneas, referidas a células T [CD3, CD4, CD8], células B [CD19] y células citolíticas NK [CD16/CD56] y las concentraciones de inmunoglobulinas séricas [IgA, IgG, IgM]). Los pacientes se compararon con un grupo control, ingresados en la Unidad de Cuidados Intensivos, tras ser sometidos a pruebas diagnósticas, terapéuticas o ambas de alto riesgo vital y procedentes del servicio de Cardiología (cateterismo cardiaco, estudios hemodinámicos), Neurología y del área de Urgencias.

RESULTADOS: se incluyeron en el estudio 34 pacientes, 22 por enfermedad tumoral y 12 por cuadro séptico grave. En el grupo control se incluyeron 36 pacientes que mostraron valores normales en su hemograma, incluidos leucocitos y linfocitos totales, y del metabolismo del hierro. Los pacientes posoperados por cáncer y sépticos tuvieron anemia, hipoferremia y concentraciones altas de ferritina sérica, más acusado en el grupo de pacientes sépticos. Hubo linfopenias muy marcadas en ambos grupos de pacientes, pero las células mononucleares expresivas de linfocitos T estaban más bajas en los pacientes sépticos. La relación CD4/CD8 era normal en ambos grupos. En cuanto a los linfocitos B hubo aumento, más en los pacientes sépticos y no se observaron modificaciones en las células citolíticas NK. Se encontraron concentraciones séricas bajas de IgG, aunque la expresión de linfocitos B estaba aumentada.

CONCLUSIÓN: los pacientes anémicos posoperados por cáncer y sépticos, ambos con linfopenias severas, tuvieron alteraciones en sus poblaciones linfocitarias. La disminución y alteraciones funcionales de los linfocitos T, el aumento de los linfocitos B y la normalidad de

¹ Médico especialista en Medicina Interna y Medicina Intensiva y doctor en Medicina cum laude por la Universidad de Málaga. Servicio de Cuidados Intensivos, Hospital Regional Universitario Carlos Haya, Málaga, España.

² Médico especialista en Angiología y cirugía vascular, Hospital Quirón de Marbella, Málaga, España.

³ Médico especialista en Medicina de familia, Málaga, España.

⁴ Profesora titular de Cirugía. Departamento de Cirugía, Obstetricia y Ginecología, Facultad de Medicina, Universidad de Málaga, España.

Recibido: enero 2017

Aceptado: marzo 2017

Correspondencia

Dr. Manuel Blas Gallardo García
mbgallardogarcia@hotmail.com

Este artículo debe citarse como

Gallardo-García MB, Gallardo-Pedrajas F, Cabra-Bellido MJ, Sánchez-Gallegos P. Efecto de las alteraciones deletéreas de las anemias en la inmunorregulación humana. Hematol Mex. 2017 abr;18(2):68-84.

las células citolíticas (NK) se objetivaron más en los pacientes sépticos. Hubo concentraciones bajas de IgG, aunque la expresión de linfocitos B en ambos grupos estaba aumentada.

PALABRAS CLAVE: anemias, nutrición, inmunorregulación, alteraciones linfocitarias, inmunosupresión.

Rev Hematol Mex. 2017 Apr;18(2):68-84.

Effect of deleterious alterations of anemia on human immunoregulation.

Gallardo-García MB, Gallardo-Pedrajas F, Cabra-Bellido MJ, Sánchez-Gallegos P

Abstract

BACKGROUND: Ferropenic anemias are very common in severe patients, as well as hospital malnutrition.

OBJECTIVES: To study lymphopenia, lymphocyte subpopulations and immunoglobulins in severe anemic patients.

PATIENTS AND METHOD: A prospective study was done during 2007 including anemic patients after their baseline process (tumoral disease, surgery or severe septic). We assessed anemia (hemoglobin, sideremia, transferrin and ferritin) and the immunological situation: Complete blood count, total lymphocytes and quantification of the lymphocytic subpopulations, referred to T cells, CD3, CD4, CD8, B cells (CD19) and NK cytolytic cells (CD16/CD56) and levels of IgA, IgG, IgM. Patients were compared with a control group after being subjected to diagnostic and/or therapeutic test with a high risk of life-threatening, from cardiology (cardiac catheterizations, hemodynamic studies), neurology, therapeutic and emergency arteriography.

RESULTS: There were included 34 patients in the control group, 22 due to tumoral disease and 12 due to severe sepsis. Control group included 36 patients who presented normal values of their blood count, including total leukocytes and lymphocytes and iron metabolism. Patients with cancer and septic had anemia, hipoferremia and high levels of serum ferritin, more pronounced in the septic patients group. There were very marked lymphopenia in both groups of patients, but in the study of T cells, were lower in septic patients. The CD4/CD8 ratio was normal in both groups. In terms of B cells, there was an increase, more in septic patients and there were no modifications in NK cytolytic cells. There were found low IgG serum levels, although B lymphocyte expression was increased.

CONCLUSIONS: Anemic patients post cancer and septic showed severe lymphopenias and alterations of their lymphocyte populations. The decrease and functional alterations of T lymphocytes, increase of the B lymphocytes and normality of the NK cells cytolytic were more observed in septic patients. There were low levels of IgG, although expression of B cells in both groups was increased.

KEYWORDS: anemias; nutrition; immunoregulation; lymphocytes alterations; immunosuppression

¹ Médico especialista en Medicina Interna y Medicina Intensiva y doctor en Medicina cum laude por la Universidad de Málaga. Servicio de Cuidados Intensivos, Hospital Regional Universitario Carlos Haya, Málaga, España.

² Médico especialista en Angiología y cirugía vascular, Hospital Quirón de Marbella, Málaga, España.

³ Médico especialista en Medicina de familia, Málaga, España.

⁴ Profesora titular de Cirugía. Departamento de Cirugía, Obstetricia y Ginecología, Facultad de Medicina, Universidad de Málaga, España.

Correspondence

Dr. Manuel Blas Gallardo García
mbgallardogarcia@hotmail.com

ANTECEDENTES

Las anemias, básicamente de tipo ferropénico, son muy frecuentes en los pacientes graves. También la desnutrición hospitalaria clínico-analítica.

Las reacciones biológicas humanas ante las agresiones (médicas, quirúrgicas, infecciosas, cáncer, traumatismos, etc.) serán respondidas por la biología humana con base en dos soportes vitales: 1) la situación nutricional del enfermo y 2) la respuesta inmunológica a la agresión. La alteración de la homeostasia humana generará ante estas agresiones mediadores biológicos activos en la esfera (soporte) nutricional –afección de síntesis de proteínas, hidratos de carbono, lípidos, alteraciones de la albúmina, enzimas, nutrientes, hormonas, hepcidina, ACTH, cortisol, catecolaminas, vitaminas, etc., de minerales, básicamente déficit de hierro y aparición de anemias, déficit de energía (ATP), etc.– y en la respuesta inmunológica: aumento de polimorfonucleares, eosinófilos, linfopenias severas, alteraciones del complejo monocitos/macrófagos, citocinas, interleucinas, factor de necrosis tumoral, alteraciones linfocitarias (linfocitos B y T) y de las subpoblaciones linfocitarias, linfocitos CD3, CD4, CD8, CD19, etc., y también la liberación de inmunoglobulinas (IgA, IgM, IgG) como mediadores moleculares activos que pueden generar daños a órganos y sistemas del organismo humano. También se sabe que las anemias ferropénicas (que además son las más frecuentes en la clínica médica, junto con las desnutriciones hospitalarias de los pacientes) producirán disminución de energía, de nutrientes y de los elementos vitales y aumentarán la susceptibilidad y frecuencia de infecciones sistémicas graves, con o sin cuadro séptico severo y fulminante, que ocasionan la muerte del paciente.

Según el esquema de Weiss, publicado en el *New England Journal of Medicine*, estudiamos

a un grupo de pacientes médicos y quirúrgicos graves, con anemia franca (cifra de hemoglobina inferior a 12.5 g/dL) y alteraciones en el sistema inmunitario, expresadas en el número de leucocitos y linfocitos totales, subpoblaciones linfocitarias, linfocitos CD3, CD4, CD8, CD19, relación CD4/CD8 y las concentraciones de inmunoglobulinas séricas, IgG, IgM, IgA, con dos valoraciones u objetivos en nuestro estudio: 1) demostrar la afectación del sistema inmunológico en estos pacientes anémicos, que pudiera favorecer las infecciones graves y otras alteraciones clínicas severas, como la insuficiencia multiorgánica y de sistemas, por insuficiencia inmunológica. 2) Plantear como objetivo terapéutico, en cuanto a la valoración de los datos obtenidos, mejorar su nutrición y aliviar su anemia, evitando en lo posible las transfusiones sanguíneas, con la administración de hierro, por vía oral, enteral o parenteral, con o sin eritropoyetina humana añadida y su situación nutricional (inmunonutrición) a fin de mejorar su situación inmunológica, evitando infecciones, cuadros sépticos graves e insuficiencia multiorgánica y de sistemas, favoreciendo una mejor respuesta inmunológica de estos pacientes a las agresiones humanas.

Las anemias son frecuentes en los pacientes graves y críticos que ingresan en las unidades de cuidados intensivos (UCI). Muchos de estos enfermos tienen anemia a su ingreso, que se mantiene, e incluso agrava, durante su estancia en la Unidad. Las alteraciones del metabolismo del hierro, con cifras bajas de hemoglobina, sideremia, transferrina y concentraciones normales o altas de ferritina son hallazgos frecuentes en estos pacientes.¹⁻⁵ También se han descrito las relaciones existentes entre las anemias por déficit de hierro (ferropénica), las infecciones y las alteraciones inmunológicas, referidas a las poblaciones linfocitarias y a las inmunoglobulinas séricas.

El objetivo de este estudio analizar y valorar las anemias en pacientes graves (médicos y quirúrgicos).

gicos), la alterada situación inmunológica que acaece frente a las agresiones (inmunosupresión de la regulación inmunitaria) y la posible utilidad terapéutica de mejorar la situación nutricional y de corrección de las anemias, mejorando la respuesta inmunológica, frente a las agresiones, que ponen en riesgo la vida del paciente, así como observar las diferencias inmunológicas en pacientes posoperados por procesos tumorales y sépticos, ambos grupos anémicos, su posible incidencia en el curso clínico y la alternativa terapéutica que se sugiere.

PACIENTES Y MÉTODO

Estudio prospectivo en el que durante 2007 se incluyeron pacientes anémicos ingresados en la UCI del Hospital Regional Universitario Carlos Haya, de Málaga, España, tras ser intervenidos por su proceso de base (cáncer) o por cuadro séptico grave.

RESULTADOS

Se incluyeron 34 pacientes, de los que 22 eran pacientes posoperados, 15 mujeres y 7 hombres, cuya edad media era de 60.6 años y procedentes de: cirugía torácica (12), neumectomía izquierda: 4, lobectomías pulmonares: 4, resecciones pulmonares por metástasis: 3 y timectomía: 1. Posoperados de neurocirugía (8), glioblastoma multiforme: 3, meningioma: 2, astrocitoma: 2, metástasis cerebelosa de melanoma: 1. Otros procesos quirúrgicos fueron: ameloblastoma (1) y carcinoma epidermoide del pie izquierdo (1). Fallecieron dos pacientes en el posoperatorio de neumectomía izquierda por cáncer de pulmón.

Analizamos 12 pacientes sépticos, 10 hombres y 2 mujeres, cuya edad media era de 51.5 años. La distribución por cuadro clínico fue: absceso cerebral 3 (neumococo, *Proteus mirabilis* y hongos [*phaeohifomicosis*], respectivamente). Meningitis bacteriana 3 [neumococo, *Klebsiella*

pneumoniae y cultivo (-)]. Peritonitis aguda 2, mediastinitis necrotizante 1 (*Streptococcus viridans*). Absceso odontógeno 1 (*Streptococcus + Peptostreptococcus*). Otros procesos médicos sépticos (submaxilitis, epiglotitis): 2. Fallecieron dos pacientes (mediastinitis necrotizante en insuficiencia multisistémica y meningoencefalitis por *Klebsiella pneumoniae* en choque séptico).

Para la valoración de su cuadro anémico a todos los pacientes se realizó hemograma completo (fórmula y recuento), sideremia, transferrina y ferritina, y para el estudio inmunológico se realizó fórmula y recuento sanguíneos y cuantificación de las poblaciones de células mononucleares sanguíneas, utilizando anticuerpos monoclonales como marcadores y referidos a: células T: CD3, CD4, CD8. Células B: CD19 y células NK (*natural killer*, células citolíticas) CD16/CD56 y concentraciones séricas de inmunoglobulinas (IgA, IgG, IgM).

El recuento de linfocitos "vivos" totales se realizó en sangre completa (1.5-2 mL en un tubo de hematología) recién extraída y con un tiempo entre la recolección de la muestra y el análisis por el laboratorio de inmunología no mayor de 90 minutos, utilizando los valores de control linfocitario de nuestro hospital, realizado sobre 100 muestras de personas sanas adultas por el citómetro Cytoron de Ortho, con reactivos tríos de subpoblaciones linfocitarias.

Se comparó con un grupo control de 36 pacientes, que ingresaron en la Unidad tras ser sometidos a pruebas diagnósticas, terapéuticas o ambas de alto riesgo vital y procedentes del área de cardiología (realización de estudios hemodinámicos: cateterismo cardíaco: 19 pacientes, realización de angioplastia coronaria transluminal percutánea, colocación de *stent* o los tres); del área de neurología: 10 pacientes con cuadro clínico de hemorragia subaracnoidea y realización de arteriografías cerebrales; 4 pacien-

tes con embolizaciones terapéuticas con coils de sus aneurismas cerebrales y de su malformación arteriovenosa cerebral; procedentes del área de urgencias ingresaron tres pacientes: por cuadro de intoxicación por fármacos antidepresivos (de tipo benzodiacepinas), por tricíclicos y por tóxicos (intoxicación por sustancia órgano fosforado, insecticidas).

Se excluyeron del estudio los pacientes que recibieron trasplantes de órganos sólidos o hematológicos, con insuficiencia hepática, renal (aguda o crónica agudizada), politraumatizados, embarazadas, con tratamiento con anticoagulantes previos, con hemorragia activa, con o sin repercusión hemodinámica y pacientes con trastornos malignos hematológicos.

En los **Cuadros 1 y 2** exponemos los valores obtenidos y el estudio estadístico, realizado con el programa informático SPSS 14.0.

Los pacientes del grupo control no estaban anémicos, no tenían alteraciones del metabolismo

del hierro (hierro, ferritina y transferrina) y sus cifras de leucocitos y de linfocitos totales eran normales.

Los 22 pacientes operados por cáncer y 12 pacientes sépticos tenían anemia y alteraciones del metabolismo del hierro (sideremia y transferrina sérica bajas en ambos grupos [$p<0.0001$, $p<0.0001$] y con concentraciones altas de ferritina, sobre todo, en el grupo séptico [$p<0.04$]). Había diferencia significativa en la hemoglobina ($p<0.031$) y en la ferritina ($p<0.048$), entre los pacientes posoperados y sépticos.

Hubo diferencias en ambos grupos en el número de leucocitos totales ($p<0.04$) y linfopenia total marcada y significativa, mucho mayor en el grupo de pacientes sépticos ($p<0.0001$).

En cuanto al recuento de las subpoblaciones linfocitarias, observamos disminución de los linfocitos CD3 en ambos grupos analizados y de linfocitos T CD4 ($p<0.08$) en los pacientes sépticos (media de 35.0 ± 8.1 , cifra muy alterada

Cuadro 1. Análisis comparativo de distintas variables en el grupo control y en el grupo de pacientes posoperados (cáncer) y sépticos

	Casos	N.º	Media	Desviación típica	Error típico de la media
Hemoglobina	Control	36	13.1250	1.97186	.32864
	Posoperados y sépticos	34	11.2412	1.37777	.23629
Leucocitos	Control	36	10.0375	3.94941	.65823
	Posoperados y sépticos	34	13.0503	7.67928	1.31699
Linfocitos	Control	36	19.6667	9.39514	1.56586
	Posoperados y sépticos	34	10.3324	7.00691	1.20168
Hierro	Control	36	77.0278	45.37179	7.56196
	Posoperados y sépticos	34	40.0882	38.44900	6.59395
Ferritina	Control	36	174.7222	199.78411	33.29735
	Posoperados y sépticos	34	295.8235	289.34990	49.62310
Transferrina	Control	36	215.4444	50.61702	8.43617
	Posoperados y sépticos	34	168.1765	46.69402	8.00796

Los valores hematológicos en los pacientes del grupo control fueron normales y en los pacientes intervenidos por cáncer y sépticos estaban alterados.

Cuadro 2.

	Control (n=36)	Posoperados (n=22)	Sépticos (n=12)	Límites normales
Hemoglobina	13.1±1.9*	10.8±1.2*	11.9±1.3*	(12.5-16.5 g/dL)
Hierro	77.0±45.3*	37.5±29*	44.7±52.8*	(50-150 mg/dL)
Ferritina	174.7±199.7*	206.4±177*	459.6±381*	(10-244 µg/mL)
Transferrina	215.4±50.6*	177.3±40*	151.3±53.4*	(200-360 mg/dL)
Leucocitos	10.037±3.9*	11.420±4.11*	16.033±11*	(4.5-10.000xmm ³)
Linfocitos total	1.966±9.3*	572.5±249.8*	418.0±250*	(1,000-5,000)
CD3 (%)		69.2±15.3*	59.8±15.3*	(70-80%)
CD4 (%)		41.9±14*	35.0±8.1*	(36-52%)
CD8 (%)		25.3±13.1*	20.8±10.8*	(20-34%)
Relación CD4/CD8		2.2±1.6*	2.1±1.2*	1.6-2.6
CD19 (%)		14.3±8.4*	20.0±9.5*	(5-15%)
CD NK (%)		18.05±11.9*	19.4±9.9*	(12-22%)
IgA		183±91*	193±92*	(70-400 mg/dL)
IgG		703.3±199 *	753.1±297*	(700-1600 mg/dL)
IgM		71.7±49.8*	92.2±51.5*	(40-230 mg/dL)

La hemoglobina en el grupo control fue mayor que en los posoperados (cáncer) y sépticos ($p<0.0001$). También hubo diferencia significativa entre posoperados y sépticos ($p<0.031$).

Hierro: grupo control: mayor concentración que posoperados y sépticos ($p<0.0001$).

Ferritina: grupo posoperado y séptico, mayor concentración que grupo control ($p<0.04$). También hubo diferencia significativa entre posoperados y sépticos ($p<0.048$).

Transferrina: grupo control, mayor concentración que posoperados y sépticos ($p<0.0001$).

Leucocitos: grupo de posoperados y sépticos, mayor concentración que el grupo control ($p<0.04$).

Linfocitos totales: grupo control, mayor concentración que posoperados y sépticos ($p<0.0001$).

Linfocitos T CD4: $p<0.08$.

Linfocitos B CD19: $p<0.08$.

Linfocitos CD3: anticuerpo OKT-3, Ortho; son células T maduras. Linfocitos CD4: anticuerpo OKT-4A, Ortho; son células T favorecedoras/inductoras. Linfocitos CD8: anticuerpo OKT-8, Ortho; son células T citotóxicas y supresoras. Linfocitos CD NK: son células citolíticas naturales.

*IgA, IgG e IgM: no significativo.

y patológica) así como aumento de los linfocitos B CD19, más acusado en el grupo de pacientes sépticos ($p<0.08$) y con concentraciones normales de las células citolíticas NK. La relación CD4/CD8 permaneció en límites normales en ambos grupos.

Cuando hicimos este análisis en función de las determinaciones de inmunoglobulinas realizadas (IgA, IgG, IgM), todas las determinaciones en ambos grupos estaban dentro de los límites normales, aunque con concentraciones séricas

bajas de IgG; los resultados estadísticos no fueron significativos.

La estancia media y la tasa de infecciones fueron significativamente menores en el grupo control ($p<0.0001$ y $p<0.044$, respectivamente).

DISCUSIÓN

La inmunidad constituye el mecanismo de conservación de la integridad funcional ante sustancias extrañas que agrede al organismo.

El sistema de defensa frente a la agresión se divide en dos categorías principales: defensas no inmunitarias e inmunitarias.

La defensa no inmunitaria permite una respuesta inmediata (inflamación) que comienza minutos después de que tenga lugar la agresión, sin guardar memoria inmunológica del estímulo desencadenante. Forman parte de este sistema las barreras físicas y químicas, como la piel y las mucosas, las llamadas células citolíticas naturales, los polimorfonucleares: neutrófilos, eosinófilos, basófilos, macrófagos y citocinas, que se activan de forma inmediata, y proteínas efectoras circulantes, como el sistema del complemento, proteína C reactiva, lectinas de unión a manosa y diversas citocinas. Este sistema es filogenéticamente más primitivo y compartido por la mayor parte de los organismos pluricelulares, produciéndose el fenómeno de fagocitosis y lisis intracelular.

La defensa inmunitaria se refiere a la inmunidad celular y humoral

El sistema inmunitario adquirido se compone de los linfocitos T y B y factores humorales. La médula ósea es la principal responsable de la hematopoyesis y de la linfopoyesis, mientras que el timo es necesario para el desarrollo de las células T. El bazo, los ganglios linfáticos y los tejidos linfoideos asociados con mucosas en el aparato gastrointestinal, respiratorio y genital son órganos linfoideos secundarios.

El principal efecto de la inmunidad celular es el linfocito derivado del timo, linfocitos T, en cuya superficie se expresan antígenos que identifican subpoblaciones funcionales específicas. Esto ha permitido la distinción de linfocitos en grupos de diferenciación (CD del inglés *cluster of differentiation*).

Estos receptores reconocen una enorme variedad de antígenos y son altamente específicos. Son

efectivos días después de la activación inicial y persisten en el tiempo una vez eliminado el antígeno que desencadenó la respuesta (memoria inmunológica).

El principal efecto de la inmunidad humoral es el linfocito derivado de la médula ósea, linfocito B, que es el productor de inmunoglobulinas cuando se transforma en células plasmáticas frente a un estímulo antigenico (**Figuras 1 y 2**).

Los linfocitos B se caracterizan por producir inmunoglobulinas específicas para antígenos individuales. Estas moléculas pueden neutralizar microorganismos por opsonización y activar las proteínas del complemento, presente en el plasma sanguíneo, para promover la destrucción de bacterias por fagocitosis. Algunos patógenos, particularmente virus y algunas bacterias, van a infectar las células intracelularmente. Estos patógenos escaparán de la respuesta inmunitaria humoral y deben ser eliminados por los linfocitos T.

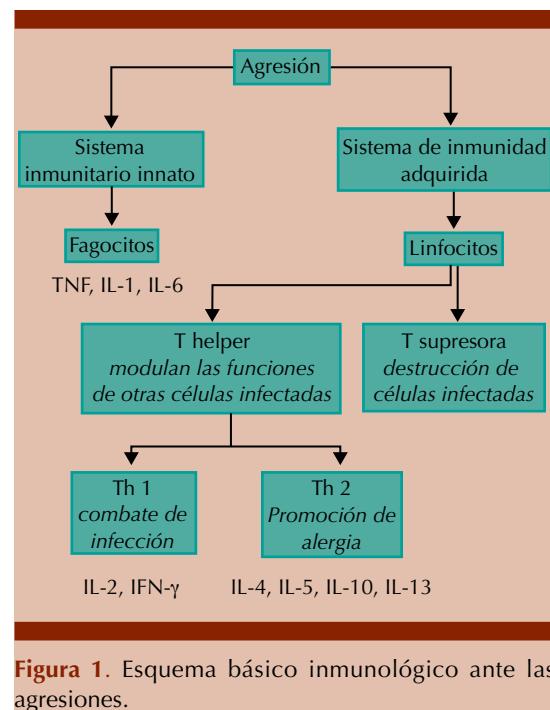


Figura 1. Esquema básico inmunológico ante las agresiones.

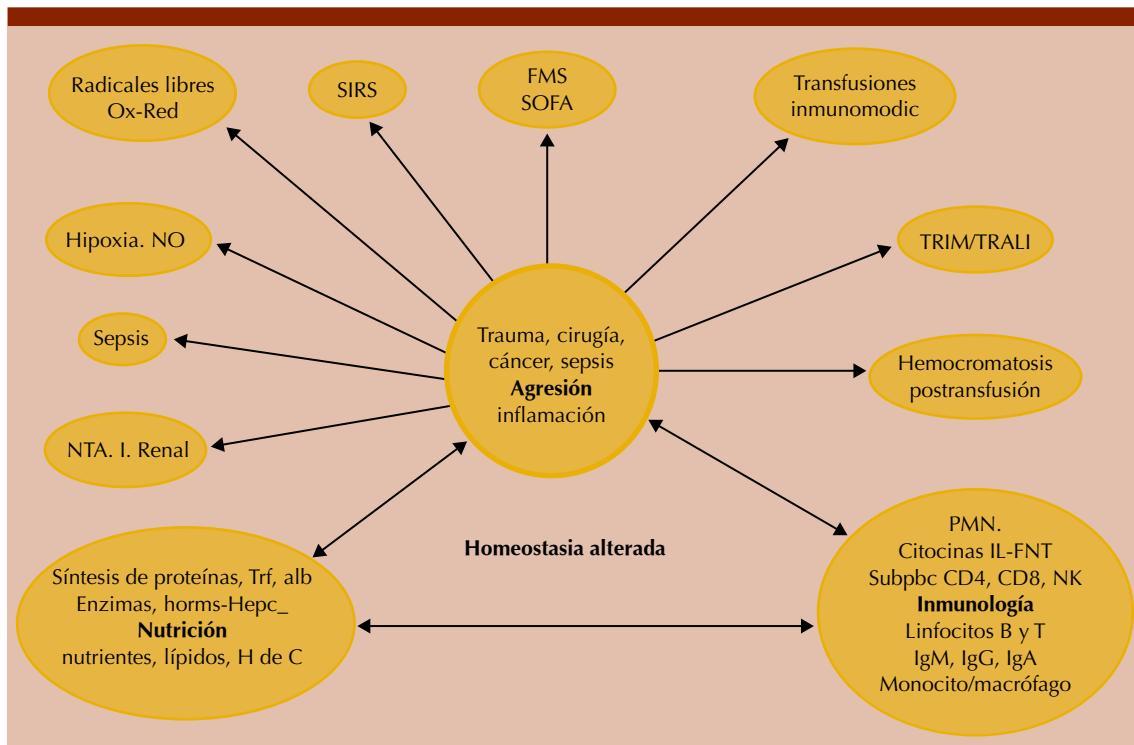


Figura 2. Interrelaciones entre la agresión/nutrición/inmunología. En los pacientes graves y críticos surgirán relaciones fisiológicas y biológicas muy intensas, entre la agresión, aquí representada por el cáncer, los traumatismos, la cirugía, las infecciones, etc. y la respuesta del organismo ante tales agresiones, expresadas básicamente en el soporte nutricional (generación de energía y de nutrientes) y en respuesta inmunológica, bien a través de la inmunidad innata, natural o a través de la inmunidad específica (humoral y celular), con la activación de los efectores celulares como los polimorfonucleares, eosinófilos, los monocitos/macrófagos, los linfocitos T y B, las citocinas, las inmunoglobulinas, etc.

La infección de una célula por un patógeno intracelular es señalada a los linfocitos T por la expresión en la superficie celular de fragmentos peptídicos derivados del patógeno. Estos fragmentos son transportados a la superficie de las células infectadas y expresados en conjunto con proteínas del complejo mayor de histocompatibilidad (HLA).

Esta combinación del fragmento derivado del patógeno y el sistema HLA es reconocida por los linfocitos T y provocará la lisis de la célula infectada.

La ruta seguida para la eliminación del patógeno dependerá de la naturaleza del antígeno presentado a los linfocitos Th indiferenciados y de las citocinas presentes. Así, un antígeno intracelular y la IL-12 promueven la diferenciación hacia la ruta Th1. Las células Th1 producirán IL-2 e IFN- γ . La IL-2 promueve la proliferación de linfocitos T antígenos específicos, mientras que el INF- γ activa células implicadas en la eliminación de bacterias, virus, hongos y células tumorales, como monocitos, macrófagos, linfocitos Tc, células NK, así como linfocitos B productores de IgG2.

Los antígenos extracelulares y la IL-4 promueven la diferenciación hacia la vía Th2. Estas células producirán IL-4, IL-5 e IL-13, que promueven la proliferación de linfocitos B y la activación de los eosinófilos.

Así pues, las células Th1 y Th2 promueven una respuesta inmunitaria apropiada a diferentes tipos de organismos infecciosos, el elemento final es la regulación cruzada de ambas vías: IFN- γ inhibe la diferenciación y actividad de las células Th2, mientras que la IL-4 inhibe la diferenciación y actividad de las células Th1, esto se conoce como paradigma linfocitario Th1/Th2 (Figura 3).

Los pacientes que sobreviven a la respuesta inflamatoria inicial ante las agresiones desarrollan una respuesta antiinflamatoria reactiva para contrarrestar los efectos de las citocinas liberadas y disminuir al mismo tiempo su síntesis, hasta llegar al equilibrio que al organismo le permitirá combatir eficazmente la infección-inflamación y la agresión.

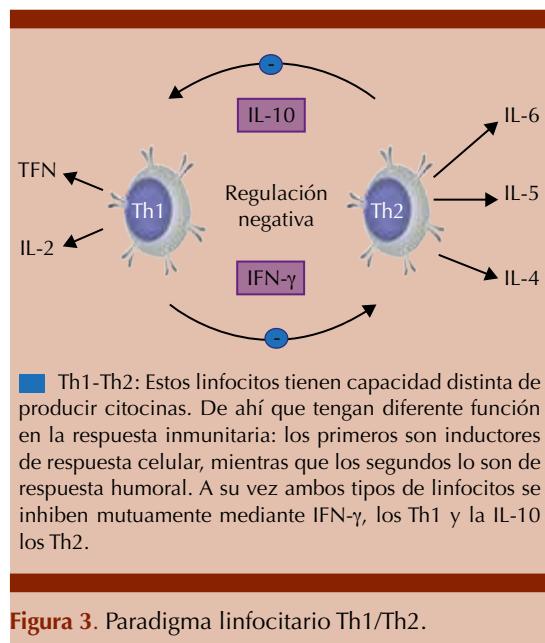
El predominio de una u otra está directamente relacionado con la concentración de Th1 o Th2, a su vez, relacionada con la presencia de IL-2 e IL-4, respectivamente.

La respuesta inflamatoria reactiva (antiinflamatoria) se basa en la liberación de citocinas inhibidoras específicas y de receptores solubles de las citocinas proinflamatorias (interleucina 4, 6, 10, 11 y 13, TNF, etc.).

Este fenómeno fisiológico, denominado inmuno-modulación, tiene como objetivo la limitación de posibles daños que puede ocasionar una respuesta inflamatoria mantenida y sostenida y que pasa a ser patológica en pacientes con agresiones múltiples, daños de parénquimas, sepsis, etc., porque debido a los trastornos metabólicos que padecen, pierden el control sobre su propia respuesta, perdiendo el equilibrio entre ambas y produciéndose alteraciones de la homeostasis humana.

Así, puede producirse una respuesta proinflamatoria persistente y exacerbada, que se denomina síndrome de respuesta inflamatoria sistémica (SIRS por sus siglas en inglés de *systemic inflammatory response syndrome*) o, por el contrario, una profunda respuesta antiinflamatoria, denominada CARS (del inglés: *compensatory antiinflammatory response syndrome*), que lleve al organismo humano a inmunosupresión e, incluso, a la anergia y muerte (Figuras 1 y 2).

El síndrome de respuesta inflamatoria sistémica es el nombre dado a una respuesta inflamatoria descontrolada, a expensas de una excesiva producción de citocinas proinflamatorias, particularmente TNF- α , IL-1 β e IL-6 y este estado de hiperinflamación, que puede originar daño e insuficiencia multiorgánica, va a ser contrarrestado por la liberación de sustancias antiinflamatorias, como la IL-10, conduciendo a un estado secundario de inmunosupresión y,



por tanto, incrementando el riesgo de infección y de daños orgánicos graves y severos.

Recuento de las poblaciones linfocitarias

Usando una gran variedad de anticuerpos monoclonales dirigidos contra las proteínas de membrana, podemos marcar y separar linfocitos B (CD19), células NK (CD56) y linfocitos T (CD3). Estos últimos podemos dividirlos, a su vez, en linfocitos colaboradores (CD4) y linfocitos citotóxicos (CD8).

En cuanto a la relación entre la nutrición, las anemias ferropénicas y el recuento de poblaciones linfocitarias, encontramos:

1. Descenso del número de células T (CD3), generalmente a expensas de la reducción de linfocitos T colaboradores (CD4).
2. Reducción de los linfocitos T citotóxicos (CD8), no es tan marcada, por lo que el cociente (ratio) CD4/CD8 está disminuyendo significativamente en estos pacientes anémicos y desnutridos.
3. Las células asesinas naturales (NK, *natural killer*), representan 12-20% de los linfocitos circulantes. Tienen actividad citotóxica y son capaces de reconocer y lisar algunas células anormales, por ejemplo, células tumorales o células infectadas por virus.
4. En cuanto a las células B (CD19), no está demostrado que el descenso de su número se asocie con desnutrición o anemia.
5. El recuento del número total de linfocitos puede verse afectado en los estados de desnutrición. Así, se considera que en la desnutrición leve, su número puede variar entre 1,200 y 1,600 células/mL, mientras que en la desnutrición moderada o grave, severa, su número va disminuyendo, si- tuándose entre 800 y 1,200 o por debajo de 800 células/mL, respectivamente.⁶
6. La desnutrición es una de las causas de inmunosupresión, lo que incrementa el riesgo de contraer infecciones, sepsis o ambas, y de provocar daños en las defensas del organismo, afectando a órganos y parénquimas.⁷
7. El número total de linfocitos se relaciona con el estado de la inmunidad celular y sus valores disminuyen en casos de desnutrición y malnutrición.⁶
8. Al mejorar el estado nutricional, puede mejorarse la inmunidad, al reducir la frecuencia y severidad de las complicaciones infecciosas y los daños a los tejidos en los pacientes hospitalizados.⁷
9. El soporte nutricional, incluida la inmunonutrición, será focalizado a la provisión de nutrientes necesarios, a la generación de energía celular, además de aumentar o mantener la función inmunitaria y disminuir el estado inflamatorio producido por las agresiones humanas.⁷
10. En la actualidad se acepta que la nutrición es un determinante fundamental en la respuesta inmunitaria.^{6,7}

La capacidad de los nutrientes de influir en las actividades de las células del sistema inmunitario se ha denominado *inmunonutrición*. Una nutrición inadecuada puede afectar prácticamente a todas las formas de la inmunidad (la natural y la adquirida) incrementando la susceptibilidad a las infecciones, así como dar lugar a otros estados de inmunodepresión, como la respuesta subóptima a la vacunación, alergia y cáncer.

La interacción entre nutrición e inmunidad es un fenómeno apasionante y complejo. Los alimentos en conjunto y sus componentes en particular

ejercen un papel importante en el desarrollo y preservación del sistema inmunitario.

Los primeros trabajos realizados en niños con desnutrición calórico-proteica mostraron que la infección y la malnutrición estaban ligadas ineludiblemente, esto es compatible con la hipótesis de que la depresión del sistema inmunitario en la desnutrición exacerbaba el riesgo y la severidad de las infecciones.

Por otra parte, se ha demostrado que la deficiencia de aminoácidos específicos disminuye la respuesta a anticuerpos, y en otros casos, que el desequilibrio entre ellos provoca una respuesta patológica y exacerbada.

La desnutrición puede conducir a un estado de inmunosupresión y de daño en las defensas del organismo, aumentando el riesgo de infección, de morbilidad y mortalidad. Al mejorar el estado nutricional, puede mejorarse la inmunidad y la función inmunitaria, al reducir la frecuencia y severidad de las complicaciones infecciosas y disminuir el daño en los tejidos y parénquimas en los pacientes hospitalizados.¹³

Desde hace muchos años, se han descrito las relaciones nocivas de las anemias –entre ellas las de tipo ferropénico–, la gran susceptibilidad de estos pacientes a las infecciones y las alteraciones que se producen en la inmunorregulación, básicamente en sus efectores linfocitarios (linfocitos B y T).

La deficiencia de hierro afecta la función leucocitaria, a través de la disfunción del sistema enzimático que contiene hierro (mieloperoxidasa). La afectación de la función humorar (células B) se ha demostrado en el hombre y en ratas deficientes de hierro. La inmunidad mediada por células (células T) también está afectada, con disminución en la producción de células T circulantes y de cambios diferenciales en las

subpoblaciones linfocitarias. Se ha demostrado que las concentraciones bajas de hierro causan inhibición de las células T CD4 y aumento de la función de las células T supresoras.^{8,9}

Hay disminución de la función linfocitaria (particularmente linfocitos T) y de la función neutrófila en individuos con deficiencia nutricional de hierro, también de las inmunoglobulinas séricas, en la producción de anticuerpos en respuesta a antígenos y en el número y función de los linfocitos T y B, por la desnutrición calórico proteica.^{10,11} Las alteraciones del metabolismo del hierro, por activación del sistema inmunitario, también se han documentado en los pacientes quirúrgicos ingresados en la UCI (**Figuras 4 a 6**).^{9,12}

La anemia de las enfermedades crónicas de los procesos médicos es una anemia de activación inmunitaria, en respuesta a antígenos extraños (bacterias, parásitos, virus, neoplasias), con producción de citocinas, que inhibe la acción de la eritropoyetina (EPO) sobre las células de la medula ósea y la producción de eritropoyetina por el riñón, lo que ocasiona anemia hipoproliferativa.¹³

También se ha referido que los procesos de estrés quirúrgico, cirugía o por otro tipo de agresión modifican el comportamiento linfocitario.¹⁴

La supresión de la inmunidad celular secundaria a la disminución de la función inmunocítica es uno de los mecanismos de la respuesta del huésped a la agresión quirúrgica.¹⁵

Cuando el organismo es expuesto al estrés quirúrgico, el sistema endocrino secreta varias hormonas, como la hormona adrenocorticotropina (ACTH), cortisol y catecolaminas, en una respuesta mediada por el eje hipotálamo-hipófisis-glándulas suprarrenales y el sistema nervioso autonómico.

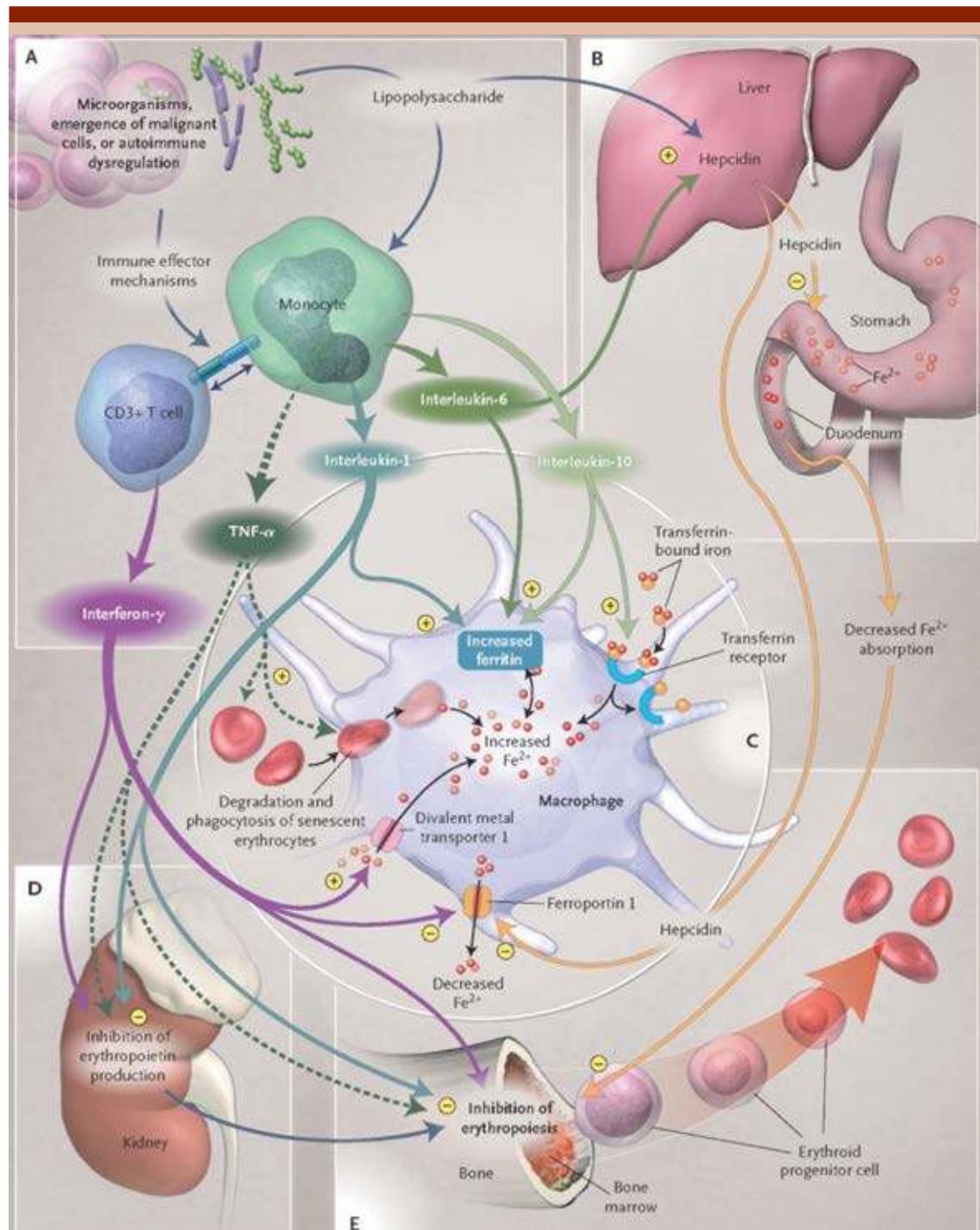


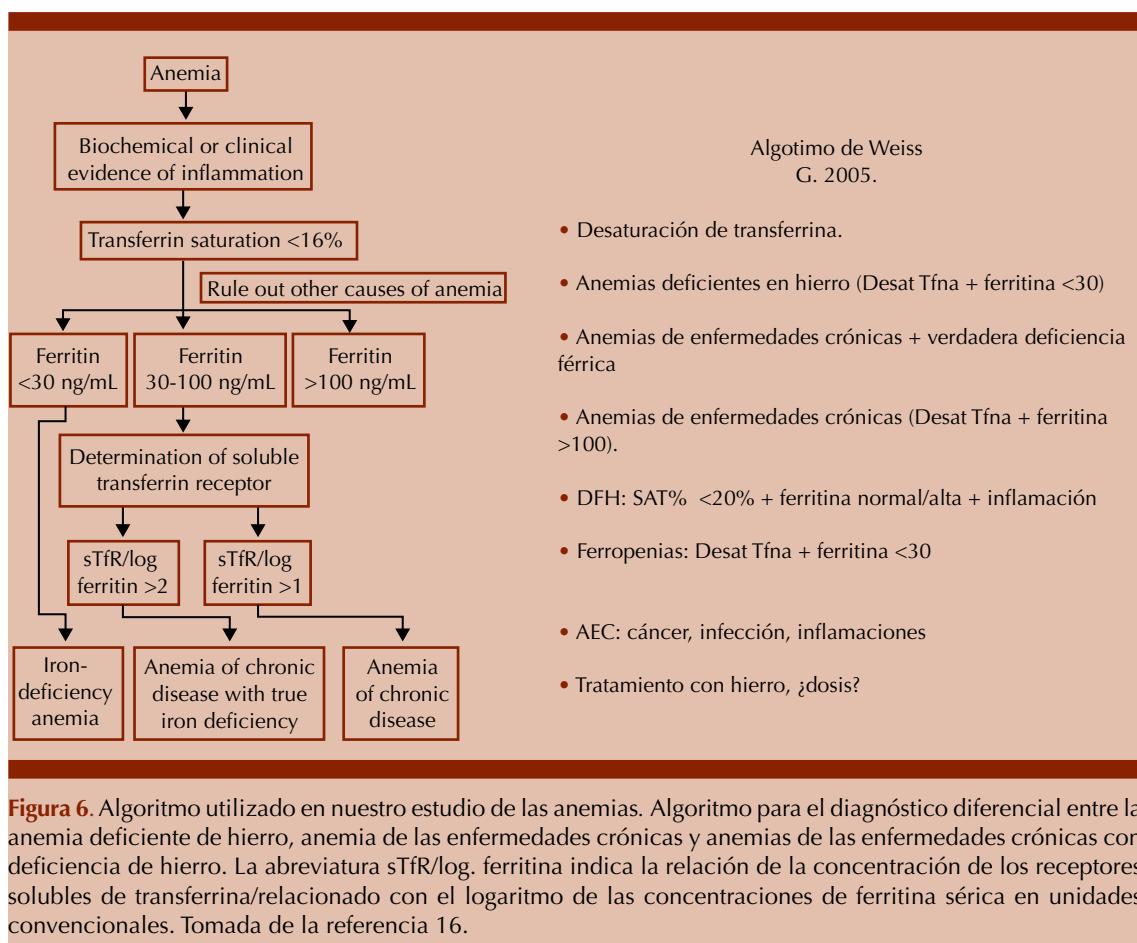
Figura 4. Fisiopatología del metabolismo del hierro y generación de anemias. Importancia de los macrófagos activados; células efectoras de gran importancia inmunitaria. Tomada de la referencia 16.



Figura 5. Importancia inmunológica de los macrófagos activados.

Debido a que hay una clara relación entre los sistemas nerviosos, endocrinos e inmunológicos, la inmunosupresión en respuesta a la agresión quirúrgica es causada por una compleja interacción de varias hormonas, particularmente, corticoesteroides adrenales, citocinas y reactantes de fase aguda.

Cuando el huésped es expuesto al estrés quirúrgico o a otro tipo de agresión, los granulocitos aumentan en sangre periférica, pero los linfocitos tienden a disminuir (linfopenias). La disminución de los linfocitos es mayormente atribuible a las disminuciones de los linfocitos T CD3 y CD4. Con esta disminución de los linfocitos totales y los cambios en las subpoblaciones linfocitarias,



la función celular de la inmunocompetencia disminuye y se altera negativamente la inmunidad celular. La supresión de la función linfocitaria periférica, observada durante la intervención quirúrgica, con supresión de la inmunidad celular, puede persistir hasta dos semanas después de la intervención realizada. El incremento de los linfocitos que deprime la inmunidad celular y la disminución de los que la promocionan son causados por el estrés quirúrgico. Con la disminución de los linfocitos totales (linfopenias) y los cambios en las subpoblaciones linfocitarias, la función celular de la inmunocompetencia disminuye y la inmunidad celular es suprimida.¹⁵

Las células T CD4 son células importantes en múltiples y variadas reacciones inmunitarias. Las células T CD4 (Th) pueden clasificarse como células Th0, Th1 y Th2, basados en las diferencias en sus patrones de producción de citocinas. Las células Th1 y Th2 son células T maduras, que se han diferenciado de las células Th0. Las primeras incrementan la inmunidad celular, con producción de IL-2, interferón gamma y factor de necrosis tumoral beta, mientras que las segundas inducen producción de anticuerpos específicos de las células B, por la producción de IL-4, IL-5, IL-6, IL-10 e IL-13.

Así pues, las células Th1 y Th2 mantienen la homeostasis del sistema inmunitario y el equilibrio de las Th1/Th2 es regulado por varias hormonas y citocinas y los cambios que se produzcan en el equilibrio, favorables a las células Th2, a través de la actividad de la IL-6, provocado por la agresión quirúrgica, favorecerán la supresión de la inmunidad celular (**Cuadro 3** y **Figuras 7 y 8**).

Las concentraciones sanguíneas de citocinas, como la interleucina 1 (IL-1), el factor de necrosis tumoral (TNF), la IL-6 e IL-8, también se incrementan en respuesta a la agresión (cirugía, tumor, sepsis), y pueden aumentar los llamados reactantes de fase aguda, incluyendo la proteína

Cuadro 3. Funciones fisiológicas de las células Th1

Citocina	Fuente celular	Principal función
Interferón γ	Células Th1, NK	Inmunidad celular (activación de macrófagos) Control de patógenos intracelulares Inhibición de la vía de las Th2
IL-2	Células Th1	Activación de linfocitos, NK y macrófagos
TNF-β (linfotoxina)	Células Th1, células B	Promueve la inflamación

Linfocitos Th2

- **Función:** respuesta por AC (IgE) e inhibición de macrófagos.
- **Presentes en:** infestaciones por nematodos (helmintos) en TGI, asma y rinitis alérgica.
- **Respuestas a:** (alergeno-específicas), síndrome de Omenn, fibrosis pulmonar idiopática, y la rápida evolución de la infección por VIH a SIDA.



Figura 7. Funciones fisiológicas de las células Th2.

ácida inmunosupresora (*immunosuppressive acid protein*, IAP), proteína C reactiva y otras sustancias.

La proteína ácida inmunosupresora es una alfa-1-ácido glicoprotein-like, proteína con peso molecular de 59,000 kDa, que fue originariamente purificada de la ascitis cancerosa. Es un factor inmunosupresor no específico, de gran potencia biológica, que modula la expresión de los antígenos CD4 por los linfocitos, pero los detalles de sus efectos inmunosupresores aún no son bien conocidos. Su aumento sérico

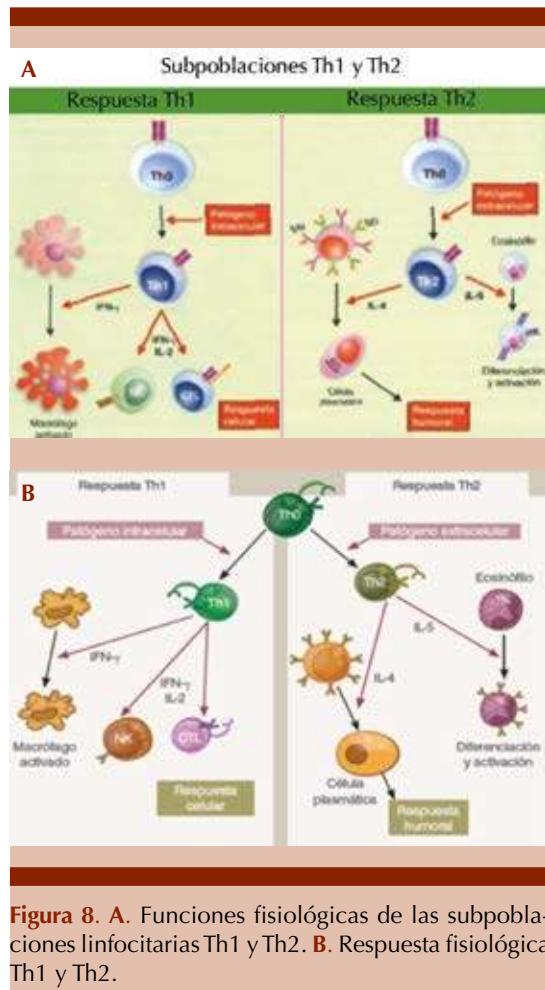


Figura 8. A. Funciones fisiológicas de las subpoblaciones linfocitarias Th1 y Th2. B. Respuesta fisiológica Th1 y Th2.

está asociado con la progresión del tumor y refleja inmunodeficiencia en los pacientes cancerosos. Como reactante de fase aguda, durante la inflamación aguda, la proteína ácida inmunosupresora es producida por los hepatocitos, después de la estimulación con IL-6, presentando una fuerte actividad inmunosupresora.

Varios autores han estudiado la asociación de hormonas, citocinas y reactantes de fase aguda con la supresión de la inmunidad celular.^{15,17} Nosotros estudiamos la asociación entre las anemias y las alteraciones inmunológicas en pacientes cancerosos y sépticos, obteniendo resultados

similares en el análisis de las poblaciones linfocitarias.¹⁵ Analizamos a un grupo determinado de pacientes (operados por cáncer y sépticos), a los que hicimos, para la valoración de la anemia y el metabolismo del hierro, hemograma, sideremia, ferritina, transferrina y para la valoración de su estado inmunológico, el estudio de los linfocitos totales y de sus subpoblaciones linfocitarias (linfocitos T, B y células citolíticas NK) y el estudio de las inmunoglobulinas plasmáticas.

Nuestros datos reflejan que los pacientes posoperados y sépticos estaban anémicos, con concentraciones bajas de hemoglobina, hierro y altas de ferritina sérica, más acusado en el grupo de pacientes sépticos, indicativas de anemias de enfermedades crónicas por procesos tumorales o anemias agudas por la inflamación (sepsis).^{16,18,19}

Si nos referimos a su situación inmunológica, la leucocitosis era más marcada en los pacientes sépticos y las linfopenias muy acusadas estaban presentes en ambos grupos, pero en cuanto al estudio de las células mononucleares expresivas de linfocitos T (CD3, CD4, CD8), estaban más bajas en los pacientes sépticos (linfocitos T CD4). La relación CD4/CD8 no estaba alterada en ningún grupo, relación que, en algunos procesos médicos, por ejemplo, infección por VIH, con severa afectación de los linfocitos T CD4, está muy alterada y baja. En cuanto a la expresión de linfocitos B (CD19), había aumento, más en los pacientes sépticos y no había modificaciones en las células citolíticas naturales NK en los dos grupos analizados.

La linfopenia y las alteraciones en las poblaciones linfocitarias que observamos en el grupo de pacientes operados pueden atribuirse a su proceso de base por el que fueron intervenidos, situación que no se da en el grupo de pacientes sépticos, con linfopenias, y alteraciones de las subpoblaciones linfocitarias, básicamente, disminución de linfocitos T CD4, y con

claras manifestaciones de la alteración de la respuesta inflamatoria por la sepsis (alteraciones del metabolismo del hierro, con anemia, hipoferremia, hipotransferrinemia, hiperferritinemia).^{3,4,6,7,10,11,19-23}

No observamos alteraciones significativas en las concentraciones séricas de las inmunoglobulinas y esto último puede atribuirse a que para la respuesta inmunitaria humoral se necesita no sólo el estímulo antigénico necesario, sino también el estímulo de ciertas citocinas, ya mencionadas, del tipo de interleucinas (IL-7, IL-10, IL-13, IL-15), moléculas que son activadas en los procesos de agresión, y que podrían interferir en la homeostasis de las células linfocitarias y del sistema inmunitario.^{15,24}

Entendemos que, así como en la respuesta del huésped a la agresión se afecta el metabolismo del hierro, como expresión de la alteración del estado inflamatorio que genera, en la respuesta del huésped a estas agresiones, en su componente inmunológico, presentará modificaciones inmunitarias, a través de las alteraciones de la homeostasis linfocitaria, en su brazo inmunosupresor, con afectación del sistema inmunitario y esto puede condicionar o incidir en la evolución clínica de los pacientes. También observamos que estas alteraciones (del metabolismo del hierro y de los linfocitos) eran más llamativas, expresadas en las concentraciones altas de ferritina sérica y las alteraciones linfocitarias más acusadas en los pacientes estudiados por sepsis, como desarrollo del fenómeno “agudo” de la agresión (alteraciones del estado inflamatorio).¹⁹

La interacción entre el sistema inmunitario y los fenómenos de agresión puede verse reflejada en estas alteraciones cuantitativas (descenso de los valores de linfocitos totales y células T CD4) y cualitativas (existencia de desequilibrios en las proporciones de las diversas subpoblaciones funcionales linfocitarias, que están definidas

sobre la base de la expresión de sus marcadores de membrana), alterándose la homeostasis del sistema inmunitario.

Entendemos a la homeostasis humana como el conjunto de los mecanismos (fenómenos) de autorregulación que conducen al mantenimiento de la constancia en la composición y las propiedades del medio interno del organismo humano.^{7,19}

Estas alteraciones linfocitarias pudieran acompañarse de mayor frecuencia de daños de tejidos y parénquimas y de infecciones posoperatorias y de dificultades en el control de la agresión ya establecida (insuficiencia de múltiples sistemas, sepsis, etc.). Creemos que el tratamiento de estas anemias (hierro oral, enteral o parenteral, con o sin eritropoyetina añadida, la mejoría de la situación nutricional, la corrección de déficit y factores, etc.) puede mejorar la respuesta inmunitaria de estos pacientes y aliviar las alteraciones severas de la homeostasis humana.⁷

CONCLUSIÓN

Los pacientes anémicos intervenidos por cáncer y sépticos tuvieron alteraciones de los linfocitos y de sus poblaciones linfocitarias. La disminución marcada de los linfocitos totales, de los linfocitos T, principalmente los CD4, aumento de los linfocitos B y normalidad de las células citolíticas se objetivaron más significativamente en los pacientes sépticos. Hubo concentraciones bajas de IgG, aunque la expresión de linfocitos B en ambos grupos estaba aumentada. Las alteraciones inmunitarias en pacientes anémicos pudiera acompañarse de mayor frecuencia de infecciones y daños posoperatorios o dificultad en el control de la sepsis establecida, así como de la afectación de órganos y sistemas (insuficiencia multisistémica), con mala evolución clínica. El tratamiento de estas anemias (hierro oral, enteral o parenteral, con o sin eritropoyetina añadida,

evitando en lo posible las transfusiones sanguíneas, el soporte nutricional, etc.) podría mejorar la respuesta inmunitaria de estos pacientes. La nutrición es un determinante fundamental en la respuesta inmunitaria. La alteración de la homeostasis humana produce enfermedades muy graves. La posible corrección de tales alteraciones pudiera mejorar la evolución de estos procesos médicos.

REFERENCIAS

1. DeAngelo A, Bell D, Quinn M, Ebert Long D, Ouellette D. Erythropoietin response in critically ill mechanically ventilated patients: A prospective observational study. *Crit Care* 2005;9:R172-R176.
2. Achaean M, Mari P. Anaemia, allogenic blood transfusion and immunomodulation in the critically ill. *Chest* 2005;127:295-307.
3. Ouellette D. The impact of anaemia in patients with respiratory failure. *Chest*, 2005;128:576-582.
4. Piagnerelli M, Vincent JL. Role of iron in anaemic critically ill patients: It's time to investigate! *Crit Care* 2004;8:306-307.
5. Pieracci F, Barie P. Diagnosis and management of iron-related anaemia's in critical illness. *Crit Care Med* 2006;34:1-8.
6. Gallardo F, Gallardo MB, Cabra MJ, Curiel E y col. Nutrición y anemias en pacientes graves. *Nutrición hospitalaria* 2010;25(1):99-106.
7. Gallardo García MB. Fisiopatología del metabolismo del hierro y su repercusión clínica. Alteraciones hematológicas, inmunológicas y nutricionales que ocasionan enfermedades humanas. Editorial Académico Española, 2015. ISBN: 978-3-659-09407-1.
8. Patteril MV, Davey-Quinn AP, Gedney JA, Murdoch SD, Bellamy M. Functional iron deficiency, infection and systemic inflammatory response syndrome in critical illness. *Anaesth Intensive Care* 2001;29:473-478.
9. Darveau M, Denault A, Blais N, Notebaert E. Bench-to-bedside review: Iron metabolism in critically patients. *Crit Care* 2004;8:356-362.
10. Brock JH. Benefits and dangers of iron during infection. *Clin Nutr Metabol Care* 1999;2:507-510.
11. Culebras-Fernández JM, de Paz Arias R, Jorquera-Plaza F, García de Lorenzo A. Nutrición en el paciente quirúrgico: Inmunonutrición. *Nutr Hosp* 2001;16:67-77.
12. Lapointe M. Iron supplementation in the intensive care unit: When, how much, and by what route? *Crit Care* 2004;8:S37-S41.
13. Corwin H, Krantz S. Anaemia of the critically ill. "Acute" anaemia of chronic disease. *Crit Care Med* 2001;29:S199-200.
14. Madrigal G, Moreno C, Rubio V, Ibáñez G, López S, Martínez G. Respuesta al estrés prequirúrgico en la cirugía sin ingreso: Efectos sobre las poblaciones linfocitarias de un procedimiento de psicoprofilaxis quirúrgica. *Rev. Esp Anestesiol Reanim* 2005;52:383-388.
15. Ogawa K, Hirai M, Katsume T, Murayama M, Hamaguchi K, Shimakawa T, et al. Suppression of cellular immunity by surgical stress. *Surgery* 2000;127:329-336.
16. Weiss G, Goodnough L. Anaemia of chronic disease. *N Engl J Med* 2005;352:1011-1023.
17. Ba VN, Bota DP, Melot C, Mscibiosta V, Vincent JL. Time course of haemoglobin concentrations in nonbleeding intensive care unit patients. *Crit Care Med* 2003;31:406-410.
18. Gabay C, Kushner I. Acute-phase proteins and other systemic response to inflammation. *N Engl J Med* 1999;340:448-454.
19. Gallardo F, Gallardo MB, Cabra MJ, Ramírez G, Barón JJ, Prieto MA. Alteraciones del metabolismo del hierro y anemia en pacientes críticos. *Anemia* 2009;2(3):97-102.
20. Von Ahsen N, Muller C, Serhe S, Frei U, Eckardt KU. Important role of nondiagnostic blood loss and blunted erythropoietic response in the anaemia of medical intensive care patients. *Crit Care Med* 2001;29:S141-S150.
21. Rudis M, Jacobi J, Hassan E, Dasta, J. Managing anaemia in the critically ill patient. *Pharmacotherapy* 2004;24:229-247.
22. Bellamy MC, Gedney JA. Unrecognised iron deficiency in critical illness. *Lancet* 1998;352:1903.
23. Gallardo MB, Gallardo F, Cabra MJ, Sánchez P, Bondia JA. Alternativas terapéuticas a las transfusiones de sangre en pacientes graves. *Rev Hematol Mex* 2012;13:153-164.
24. Guimond M, Fry T, Mackall C. Cytokine signals in T-cell homeostasis. *J Immunother* 2005;28:289-294.