

Perfil inmunológico del paciente traumatizado

José Antonio Ramírez-Almaraz,* Alejandro P Sarmiento-Hernández,**
Juana Gpe. Rojas-Mejía,** Leonora Albor-Olivera,** Teresa Patricia
Jiménez Sandoval,** Rita Alejandre Sierra**

Instituto Politécnico Nacional. Ciudad de México

RESUMEN. Los accidentes son una de las principales causas de morbilidad y mortalidad en nuestro país. El paciente accidentado con frecuencia presenta infecciones, evolución tórpida y retraso en su curación. Estos pacientes están sujetos al traumatismo, la anestesia y la cirugía, que son inmunosupresores, por lo que nuestra hipótesis es que el paciente traumatizado tiene una inmunodeficiencia. Para comprobarlo, estudiamos la respuesta humoral, el complemento, la respuesta celular y la fagocitosis, en tres grupos de pacientes: traumatismo craneoencefálico, herida penetrante de tórax/abdomen y fractura expuesta de hueso largo. Los resultados muestran leve disminución de IgG, IgM y C3, con leve aumento de la IgA en los tres grupos. Para el análisis de la respuesta celular, se excluyeron pacientes con transfusiones de más de una unidad, para evitar que éstas provocaran confusión. Los resultados muestran disminución generalizada de los linfocitos CD4, CD8 y NK, que se recuperan posteriormente. En la fagocitosis se aprecia en general, una disminución de las células con mayor capacidad fagocítica y aumento de aquéllas con capacidad fagocítica nula. Con esto se reafirma la idea de la inmunosupresión como factor importante en la evolución tórpida de los pacientes traumatizados y se añade el descubrimiento de fagocitosis alterada.

Palabras clave: traumatismo, respuesta inmunitaria, linfocitos, fagocitosis.

SUMMARY. Accidents are one of the main causes of morbidity and mortality in our country. Trauma patients frequently develop infections, atypical evolution and slow wound healing. These individuals are under trauma, anesthesia and relapsing surgery which suppress immune functions. Our hypothesis is that such patients develop immunodeficiency. To corroborate it, humoral response, complement, cellular response and phagocytosis were assessed in three groups of patients: head contusion, penetrating wound of thorax/belly and open fractures of long bones. Results show slight depletion of IgG, IgM and C3, with small rise of IgA in all three groups. For cell response, patients with more than one blood unit transfusion were excluded to avoid confusion factors. Results demonstrated generalized depletion of CD4, CD8 and NK lymphocytes that recovered later on. Phagocytosis shows mostly a depletion of cells with higher phagocytic capacity and rise of those with null phagocytic capacity. Current results support the idea that immune suppression is an important factor for the sub-normal evolution of traumatized patients and the discovery of altered phagocytosis is a new finding.

Key words: trauma, immune response, lymphocytes, phagocytosis.

En México, los accidentes ocupan uno de los primeros lugares como causa de muerte en general¹ y en los últimos años este problema se ha agudizado. La mayoría de los pacientes sometidos a traumatismos graves que ameritan intervención quirúrgica, son varones pertenecientes a la población económicamente activa.⁵ Los pacientes traumatizados se caracterizan por presentar frecuentemente complicaciones tales como infecciones, lenta cicatrización y evolución tórpida, que dan como resultado una hospitalización prolongada.

Se ha dado como justificante para esta evolución atípica, el que una lesión (por arma blanca o de fuego), el atropellamiento, etc., implica el uso de armas o elementos contaminados, además de las bacterias presentes en la ropa, piel, etc., por lo que es lógico que el paciente presente en consecuencia infecciones y algunas otras de las complicaciones men-

* Jefe del Laboratorio de Inmunología Clínica de la Escuela Superior de Medicina del Instituto Politécnico Nacional.

** Estudiante de la Escuela Superior de Medicina del Instituto Politécnico Nacional.

Trabajo apoyado por la DEPI del IPN, No. de proyecto 970706 y por los Laboratorios Andrómaco, S.A. de C.V.

Dirección para correspondencia:

JA Ramírez-Almaraz. Laboratorio de Inmunología Clínica de la Escuela Superior de Medicina del Instituto Politécnico Nacional. Plan de San Luis y Díaz Mirón, Colonia Santo Tomás, CP 11340. México D.F.
E-mail: ramal@prodigy.net.mx. Tel 57-29-63-00 y 62817

cionadas. Sin embargo, el tratamiento inmediato del paciente, que casi siempre implica el uso de antibióticos y la corrección quirúrgica de las lesiones, deberá prevenir tales consecuencias. Además, en la inmensa mayoría de las veces los traumatizados son individuos sanos hasta antes del accidente y caen dentro del grupo de edades en las que los sistemas de defensa están plenamente funcionales.

Hay diversos tipos de reacciones ante los traumatismos. El individuo traumatizado está expuesto a varios acontecimientos que alteran su estado emocional y su homeostasis, además de las lesiones orgánicas; todos ellos actúan deprimiendo sus sistemas de defensa incluyendo su respuesta inmunitaria, pues el estrés, la anestesia, la cirugía y algunos fármacos como los corticoides, son inmunosupresores.¹² Entre las reacciones al accidente se encuentran la respuesta metabólica al traumatismo, interacciones neuroendocrinas a interacciones con la respuesta inmunitaria, y las alteraciones se manifiestan desde las primeras horas posteriores al traumatismo.

En respuesta inicial a un traumatismo grave, hay una intensa producción de glucocorticoides, glucagón y hormona del crecimiento, lo que ocasiona un aumento del metabolismo con flujo de sustratos de la superficie hacia el hígado, aumento de la glucólisis, de la gluconeogénesis y del nivel de ácidos grasos y de aminoácidos en la sangre.² El FNT conocido como caquectina, elaborado por los macrófagos activados estimula la producción de prostaglandinas y la degradación de colágeno,¹⁵ y todo esto produce a su vez un estado hipermetabólico, que conduce a un acentuado catabolismo.¹⁷ Las hormonas hipofisiarias influencian el proceso inmunitario directa e indirectamente: la prolactina y hormona del crecimiento se unen a receptores situados en células inmunocompetentes y estimulan su proliferación.¹⁹ La corticotropina actúa sobre la corteza suprarrenal estimulando la secreción de glucocorticoides y suprimiendo la proliferación de linfocitos y de mediadores inflamatorios.⁸ Las citocinas tienen influencia local y sistémica, y actúan como enlace entre los procesos inflamatorios y metabólicos.¹⁶ A su vez, la activación del sistema inmunitario influye en la secreción de las glándulas hipófisis y suprarrenal, por medio de la liberación de citocinas, particularmente la IL-1, IL-6 y FNT alfa, las cuales actúan directa e indirectamente sobre el hipotálamo.⁶ La IL-1 es muy importante en la respuesta de la fase aguda y actúa también a nivel central, quizás como un modulador intrínseco del SNC.³ Las citocinas a nivel del SNC producen activación de astrocitos y microglia causando fiebre y alteraciones en las funciones cognoscitivas. El SNC influye en el sistema inmunitario como arco reflejo neuroendocrino y por tanto, los mecanismos relacionados con el estado emocional pueden influir en el curso de la enfermedad.¹³

Aunque las alteraciones inmunológicas son evidentes en los pacientes con traumatismos,¹⁸ se encuentran poco estudiadas y los trabajos se enfocan en gran parte a los pacientes quemados. Se sabe que en el traumatizado hay alteraciones en la inmunidad humoral, lo que hace a los pacientes más susceptibles a la infección: concretamente, la

disminución en los niveles de inmunoglobulinas, especialmente IgM, es un factor predisponente para septicemia.¹⁰ La inmunidad celular se encuentra deprimida, según se muestra por defectos en la proliferación de linfocitos T y de la producción de IL-2, INF gamma y TNF alfa asociados al fenotipo Th1 de los linfocitos T cooperadores.⁹ Hay además aumento de la IL-1014 y la respuesta a antígenos se encuentra transitoriamente ausente en los pacientes lesionados en forma grave; se ha observado también una disminución en los factores del complemento y trastornos en quimiotaxis y opsonización.¹

Se encuentra documentado que la función de los linfocitos T también disminuye por efectos de la hipoxia (PaO₂ menor de 40 torr), cursando con una disminución prolongada en los niveles de IL-2, que es un estímulo importante para las células T y NK. Por tanto, la hipoxia puede ser otra causa de inmunosupresión y la predisposición a infecciones del paciente en estado crítico.¹¹ Se menciona que la disminución generalizada de todas las subpoblaciones de linfocitos, puede estar provocada por la adrenalina y los corticosteroides que inducen marginación de linfocitos en bazo e hígado.⁷ Estas alteraciones en la respuesta inmunológica, tienen influencia clave en las complicaciones infecciosas de los pacientes con traumatismo. Desafortunadamente, casi no se toman en cuenta para el manejo rutinario del traumatizado en el servicio de Urgencias de nuestros hospitales y el retraso en la curación de estos pacientes da como resultado una grave alteración de su vida familiar, provoca un gasto innecesario para los sistemas de salud del país y una disminución de la fuerza laboral.

Nuestra hipótesis es que los pacientes traumatizados deben cursar con alteraciones en su respuesta inmunológica que incluyen no solamente las inmunoglobulinas, el complemento y la concentración de subpoblaciones de linfocitos, sino también del índice fagocítico y generación de radicales de oxígeno. El objetivo de este estudio fue determinar las características inmunitarias del paciente traumatizado, analizando un aspecto prácticamente no estudiado que es la fagocitosis. Esta es la primera fase de la respuesta inmunitaria y un enlace entre respuesta específica e inespecífica.

Material y métodos

Pacientes: Se tomaron del Servicio de Urgencia del Hospital General Balbuena, dependiente de los servicios de salud del Distrito Federal. Se les pidió firmaran una hoja de consentimiento informado (o bien la firma de un familiar), con metodología que se apegó estrictamente al protocolo de Helsinki para la investigación en seres humanos. El estudio se dividió en tres partes: respuesta humoral, respuesta celular y fagocitosis.

Respuesta inmunitaria humoral

En un primer estudio, se analizó la respuesta inmunitaria humoral, determinando la concentración de las inmunoglo-

bulinas G, M y A, y los componentes C3 y C4 del complemento. Se estudiaron 40 pacientes; 13, con heridas penetrantes de tórax y/o abdomen, 12 con fractura expuesta de huesos largos y 15 con traumatismo craneoencefálico grave, que cumplían con los siguientes criterios: Sexo indistinto, edad entre 15 y 60 años, traumatismo reciente de menos de 2 horas de evolución y con alguna de las lesiones mencionadas antes. No se tomó en consideración la cantidad de sangre aplicada por transfusiones durante su estancia.

Los criterios de exclusión fueron: Tratamiento previo con esteroides, inmunosupresión conocida y/o uso de medicamentos inmunosupresores.

A los pacientes se les tomó una muestra de sangre venosa periférica en el Servicio de Urgencias (5 ml), en cuyo suero se determinó la concentración de IgA, IgG, IgM, C3 y C4. Para su determinación se utilizó el aparato de Behring Turbitime System y los anticuerpos monoclonales correspondientes. A las 48 horas del ingreso, se tomaron nuevas muestras de sangre para la cuantificación de inmunglobulinas y complemento.

Resultados de la respuesta inmunitaria humoral

Traumatismo craneoencefálico (Número total de pacientes = 13)

IgG: Al ingreso, 2 pacientes (16.6%) presentaron valores por debajo de lo normal, que se normalizaron a las 48 horas; 1 paciente (8.3%) presentó valores normales que disminuyeron por debajo de límites normales a las 48 horas. En el resto de los pacientes (83.3%), las concentraciones de IgG no presentaron variaciones importantes y se presentaron dentro de los límites normales.

IgM: Al ingreso, 5 pacientes (41.6%) presentan valores por debajo de límites normales y a las 48 horas estas cifras se normalizan en 2 pacientes (16.6%), mientras que en los 3 restantes (25%) las cifras aumentan o disminuyen, pero siempre permanecen debajo de límites normales. En un pa-

ciente (8.3%) se observan cifras por arriba del límite normal y a las 48 horas aún permanecen elevadas. El resto de los pacientes (50%) presentan cifras dentro de límites normales.

IgA: Al ingreso, 2 pacientes (16.6%) muestran valores por arriba de los límites normales y a las 48 horas permanecen con tales valores elevados. El resto de los pacientes (83.3%) muestra cifras con variaciones mínimas dentro de límites normales, al ingreso y a las 48 horas.

Fracción C3 del complemento: Al ingreso, 4 (33.3%) pacientes muestran valores por debajo del límite normal. A las 48 horas, 2 (16.6%) de ellos continúan con valores bajos y 2 (16.6%) muestran normalización de los valores. Dos pacientes (16.6%) muestran valores normales al ingreso y disminución a las 48 horas. El resto de los pacientes (50%) presenta valores normales al ingreso y pequeñas variaciones de aumento o disminución pero siempre dentro de límites normales.

Fracción C4 del complemento: Al ingreso, 5 pacientes (41.66%) muestran valores por arriba de los límites normales y a las 48 horas, los 5 presentan aumentos de esas cifras. Un paciente (8.33%) que presenta valores normales al ingreso, presenta una elevación de las cifras por arriba del límite normal. El resto de los pacientes (50%) muestran valores dentro de límites normales tanto al ingreso como a las 48 horas (*Tabla 1*).

Heridas penetrantes de tórax y/o abdomen: (Número total de pacientes = 13)

IgG: Al ingreso 2 pacientes (15.3%) tuvieron valores por arriba de lo normal y a las 48 horas aún permanecían altos. Dos pacientes (15.3%) tenían valores por debajo de lo normal en el momento de la primera muestra y a las 48 horas permanecieron con valores bajos. El resto (69.2%) presentó valores dentro de límites normales tanto al ingreso como a las 48 horas.

IgM: Al ingreso, 1 (7.6%) paciente tenía valores altos y a las 48 horas mostró disminución de las cifras por debajo de límites normales. Siete pacientes (53.8%) ingresaron

Tabla 1. Respuesta humoral del paciente con TCE.

Molécula analizada	% de pacientes	Variación de las concentraciones	
		Ingreso	48 horas
IgG	16.6	valores subnormales*	normalización
	8.3	valores normales	disminución
	83.3	valores normales	permanecen normales
IgM	41.6	valores subnormales	normalización
	8.3	valores supranormales**	permanecen elevados
	50	valores normales	permanecen normales
IgA	16.6	valores supranormales	permanecen elevados
	83.3	valores normales	permanecen normales
C3	16.6	valores subnormales	permanecen bajos
	16.6	valores subnormales	normalización
C4	41.6	valores supranormales	permanecen elevados
	8.3	valores normales	elevación
	50	valores normales	permanecen normales

* Se refiere a valores por debajo de los límites normales

** Se refiere a valores por arriba de los límites normales

Valores normales: IgG: 800-1,700; IgA: 85-450; IgM: 160-370; C3: 50-90 y C4: 10-40 mg/100 ml.

Tabla 2. Respuesta humoral del paciente con herida penetrante de tórax/abdomen.

Molécula analizada	% de pacientes	Variación de las concentraciones	
		Ingreso	48 horas
IgG	15.3	valores subnormales*	permanecen bajos
	15.3	valores supranormales**	permanecen elevados
	69.2	valores normales	permanecen normales
IgM	7.6	valores supranormales	disminución subnormal
	53.8	valores subnormales	permanecen bajos
	38.4	valores normales	permanecen normales
IgA	84.7	valores normales	permanecen normales
	15.3	valores normales	elevación supranormal
C3	7.6	valores subnormales	normalización
	7.6	valores supranormales	permanecen elevados
	84.6	valores normales	permanecen normales
C4	100	valores normales	permanecen normales

* Se refiere a valores por debajo de los límites normales

** Se refiere a valores por arriba de los límites normales

Valores normales: IgG: 800-1,700; IgA: 85-450; IgM: 160-370; C3: 50-90 y C4: 10-40 mg/100 ml.

Tabla 3. Respuesta humoral en pacientes con fractura expuesta de huesos largos.

Molécula analizada	% de pacientes	Variación de las concentraciones	
		Ingreso	48 horas
IgG	50	valores normales	disminución
	50	valores normales	permanecen normales
IgM	16.6	valores normales	disminución
	83.3	valores normales	permanecen normales
IgA	16.6	valores subnormales*	permanecen bajos
	83.3	valores normales	permanecen normales
C3	16.6	valores normales	disminución subnormal
	83.3	valores normales	permanecen normales
C4	16.6	valores subnormales	permanecen bajos
	83.3	valores normales	permanecen normales

* Se refiere a valores por debajo de los límites normales

Valores normales: IgG: 800-1,700; IgA: 85-450; IgM: 160-370; C3: 50-90 y C4: 10-40 mg/100 ml.

con valores por debajo de los límites normales y a las 48 horas aún permanecían con las cifras disminuidas. El resto (38.4%) mostró valores dentro de los límites normales tanto al ingreso como a las 48 horas.

IgA: Al ingreso, prácticamente todos (100%) los pacientes presentaron cifras dentro de los límites normales y sólo en 2 (15.3%) se observó un aumento por arriba de los límites normales.

Fracción C3 del complemento: Al ingreso, un paciente (7.6%) mostró valores por debajo del límite normal, que se normalizaron a las 48 horas. Otro paciente (7.6%) tenía cifras por arriba de lo normal y a las 48 horas tales valores se mantuvieron elevados. El resto de los pacientes (84.6%) presentó valores dentro de límites normales al ingreso y a las 48 horas, con variaciones mínimas.

Fracción C4 del complemento: Tanto al ingreso como a las 24 horas, todos los pacientes presentaron variaciones mínimas y las cifras permanecieron siempre dentro de límites normales (*Tabla 2*).

Fractura expuesta de huesos largos: (Número total de pacientes = 12)

IgG: Se observó que 6 pacientes (50%) que tuvieron valores normales al ingreso presentaron una disminución de los mismos a las 48 horas. El resto (50%) presentó variaciones mínimas dentro de los límites normales.

IgM: Se observó disminución de los valores por debajo de lo normal en dos pacientes (16.6%) que presentaban valores normales al ingreso. El resto se mantuvo dentro de los límites normales tanto al ingreso como a las 48 horas (83.3%).

IgA: Sólo se observó una disminución de los valores por debajo de lo normal en 2 pacientes (16.6%) cuyos valores al ingreso también estaban por debajo de los límites normales. El resto (83.3%) se conservó dentro de los límites normales.

Fracción C3 del complemento: Sólo 2 (16.6%) pacientes tenían valores normales al ingreso y que disminuyeron por debajo de límites normales. El resto (83.3%) presentó cifras dentro de los rangos normales tanto al ingreso como a las 48 horas.

Fracción C4 del complemento: Al ingreso hubo 2 pacientes (16.6%) que presentaron valores por debajo de lo normal y que permanecieron bajos a las 48 horas. El resto (83.3%) no presentó alteraciones importantes (*Tabla 3*).

Discusión de resultados de la respuesta inmunitaria humoral

Como se puede apreciar, estos resultados muestran que en los pacientes hay cierta tendencia hacia la disminución de valores de IgM, IgG y C3, con leve aumento de la IgA. Sólo en pacientes con TCE hay aumento del C4 y en los de fracturas también está disminuida la IgA. Esto puede explicarse por la salida de la IgG y la IgM hacia los sitios de lesión, donde el fenómeno inflamatorio determina el aumento de permeabilidad vascular. Así, el aumento de valores de IgA podría ser sólo relativo por la disminución de valores de las otras inmunoglobulinas. Sin embargo, estos resultados tan poco claros podrían deberse a las transfusiones aplicadas y que no fueron tomadas en cuenta en los criterios de inclusión - exclusión. Es evidente que al aplicar plasma sanguíneo también estamos introduciendo anticuerpos y otros componentes de las respuestas de defensa, y en el presente estudio no determinamos la vida media de las diversas inmunoglobulinas y el complemento en las bolsas de sangre, mantenidas en refrigerador con diferentes anticoagulantes. Para evitar variantes que alterasen los resultados, en los siguientes análisis de la respuesta inmunitaria ya se tomó como criterio de exclusión el aplicar más de una unidad de sangre y en los de inclusión, el haber recibido como máximo una unidad.

Respuesta inmunitaria celular

En este estudio subsecuente, se tomaron muestras al ingreso, a las 48 horas y al egreso. Se determinó la concentración de linfocitos T (CD4, CD8, NK) y el índice fagocítico. Entre los criterios de inclusión - exclusión se incluyó lo ya mencionado referente a las transfusiones.

Subpoblaciones de linfocitos: Se estudiaron tres grupos de pacientes: 10 con traumatismo craneoencefálico grave, 10 con herida penetrante de tórax y/o abdomen y 10 con fractura expuesta de hueso largo. La concentración de linfocitos T (CD4, CD8, NK) se determinó mediante lectura al microscopio óptico utilizando anticuerpos monoclonales marcados con estreptavidina y revelados usando los marcados con biotina (Laboratorios Daco). Brevemente, se centrifuga la sangre en tubo vidrio y se toma la capa de leucocitos. Se ajustan a $1 \times 10^7/\text{ml}$ y se toman 0.5 ml en MEM a los que se añade el primer anticuerpo. Se cultivan a 36°C por 40 min, se lavan desechar el sobrenadante y se les añade el revelador con el cromógeno. Se cultivan por

otros 40 min, se lavan de nuevo y se colocan en portaobjetos para su lectura.

Fagocitosis: Para este estudio se analizó un total de 40 pacientes, de los cuales 10 tenían traumatismo craneoencefálico grado II y III; 20 tenían fractura expuesta de huesos largos y 10 se presentaron por herida penetrante de tórax y/o abdomen. Los criterios de exclusión - inclusión fueron los mismos que para la respuesta celular.

Análisis de la fagocitosis: Para realizar la técnica de la fagocitosis, se tomaron muestras de sangre venosa al ingreso. La técnica se realizó en los laboratorios del hospital y en el Laboratorio de Inmunología de la Escuela de Medicina, la lectura al microscopio de luz del número de células fagocíticas y el número de levaduras -previamente opsonizadas con suero homólogo- que englobó cada una.

La técnica se efectúa de la siguiente manera: Se colocan 8 gotas de la sangre desfibrinada en 3 portaobjetos (previamente tratados con ácido sulfúrico y enjuagados con agua corriente y agua destilada) en cámara húmeda y se cultiva a 37°C por 30 min para fijar al vidrio los fagocitos. Mientras tanto, se mezclan 0.5 ml del suero y 0.5 ml de levaduras (1×10^8) en un tubo de ensayo, incubando a 37°C por 20 min. Despues de los 30 min, se enjuagan los portaobjetos con solución salina y el tubo conteniendo las levaduras con el suero se centrifuga y se desecha el sobrenadante. Se añade a las levaduras opsonizadas 2 ml de MEM y 0.5 ml de NBT. Esta solución se agrega a las células en los portaobjetos, los cuales se cultivan en la estufa a 37°C por 30 min. Despues de esto, se enjuagan en cajas de Petri con solución salina, se les tiñe con safranina al 0.5% durante 10 minutos a temperatura ambiente y se enjuagan con agua corriente. Se dejan secar y se montan con resina para efectuar las cuentas en el microscopio. Se determina el número de células que no han fagocitado y las que tienen de 1 a 2, de 3 a 5, de 6 a 9 y más de 10 levaduras fagocitadas.

Resultados de la respuesta inmunitaria celular

Subpoblaciones de linfocitos:

Traumatismo craneoencefálico. En estos pacientes se encontró que la concentración promedio de linfocitos CD4 al ingreso, fue de 46% (normales, de 39 hasta 48%); a las 48 horas el valor disminuyó hasta el 33%, lo que significó una caída del 29% en relación con los valores a su ingreso. La concentración promedio de linfocitos CD8 al ingreso fue de 26% (de 16 hasta 23%); a las 48 horas el valor disminuyó hasta el 15%, lo que indicó una caída del 57% en

Tabla 4. Respuesta celular en pacientes con TCE.

Tipo de célula	% al ingreso	% a las 48 horas	% de cambio	Valores normales
CD4	46	33	29	37-48%
CD8	26	15	57	16-23%
NK	14	8	57	12-19%

* Promedios

Tabla 5. Respuesta celular en pacientes con fractura expuesta de huesos largos.

Tipo de célula	% al ingreso*	% a las 48 horas	% de cambio	Valores normales
CD4	50	29	42	37-48%
CD8	41	23	44	16-23%
NK	9	6	33	12-19%

* Promedios

Tabla 6. Respuesta celular en pacientes con herida penetrante de tórax/abdomen.

Tipo de célula	% al ingreso*	% a las 48 horas	% de cambio	Valores normales
CD4	48	28	42	37-48%
CD8	35	31	12	16-23%
NK	14	9	36	12-19%

* Promedios

relación con los valores a su ingreso. La concentración promedio de NK al ingreso fue de 14% (normales, de 12 hasta 19%) y a las 48 horas el valor fue de 8%, lo que significó una caída del 57% en relación con los valores a su ingreso. A la semana todos los valores estaban dentro de límites normales.

A diferencia de los linfocitos CD4 y CD8, las células NK estuvieron bajas desde el ingreso; esta disminución se acentúa mucho a las 48 horas, hasta constituir tan sólo una cuarta parte de lo normal. (En este caso se excluyeron los pacientes que murieron, pero un metaanálisis mostró que en quienes fallecieron, nunca hubo recuperación de los valores de estas células). Al egreso, todos los pacientes presentan valores dentro de los límites normales (*Tabla 4*).

Fractura expuesta de hueso largo: En estos pacientes se encontró que la concentración promedio al ingreso de CD4 fue de 50%; a las 48 horas el valor fue de 29%, lo que equivale a una caída del 42%. La concentración de CD8 al ingreso fue de 41%; a las 48 horas el valor fue de 23%, lo que equivale a un 44% de disminución con respecto al promedio de concentración a su ingreso.

El promedio para NK al ingreso fue de 9%; a las 48 horas el valor fue de 6%, lo que equivale a un 33% de disminución con respecto a los valores de ingreso.

Como podemos observar, los subtipos celulares CD4 y CD8 se encuentran por arriba de los valores normales al ingreso y presentan una disminución franca a las 48 horas, esto no sucede con las células NK, las cuales a su ingreso se encuentran levemente disminuidas y a las 48 horas la disminución se acentúa.

Al egreso todos los pacientes presentan valores dentro de los límites normales (*Tabla 5*).

Heridas penetrantes: Al ingreso, los linfocitos CD4 tuvieron una concentración del 48%. A las 48 horas, los valores disminuyeron a 28% (caída de 42% respecto al ingreso). Los linfocitos CD8 tuvieron una concentración al momento del ingreso de 35% y a las 48 horas los valores disminuyeron hasta 31% (12% menos respecto al ingreso).

En cuanto a las células NK, al ingreso tuvieron una concentración de 14%; a las 48 horas las concentraciones disminuyeron hasta el 9% (36% respecto al ingreso). Al egreso, todos los pacientes presentaron valores dentro de los límites normales de referencia (*Tabla 6*).

Discusión de la respuesta inmunitaria celular

Es evidente en los resultados, que el total de linfocitos marcados en ocasiones supera o es inferior al 100%. Esto se puede explicar por que en la técnica utilizada se cuenta cada población por separado, de manera que se determina solamente el número de células marcadas (CD4, CD8 o NK) de un total de 100 linfocitos. Al hacer esto, la suma de los diferentes linfocitos en los tres portaobjetos distintos, difícilmente dará un total exacto de 100 como suma de todos ellos. El otro dato contrastante, es que hay una disminución generalizada de todas las poblaciones estudiadas. Es posible que los resultados se deban a la redistribución de linfocitos por diversas causas como la formación y liberación de las células de médula ósea, la presencia de las diversas hormonas liberadas por el accidente (los corticosteroides y la adrenalina provocan marginación de linfocitos en hígado y bazo) y además, una gran cantidad de linfocitos activados se dirigen al sitio de la lesión. Es posible que dentro del recambio de las diversas poblaciones de células, muchos linfocitos B sean liberados al torrente sanguíneo al igual que algunos tipos de linfocitos T que no correspondan a las poblaciones estudiadas (CD4, CD8 o NK). Por lo anterior, nos pareció más importante analizar el comportamiento que presentaba cada población de manera longitudinal, es decir, a lo largo del estudio y determinar el porcentaje de cambio durante el período analizado. De acuerdo a nuestros resultados, se concluye que hay una disminución generalizada de todas las poblaciones analizadas, resultado acorde con los datos obtenidos por el grupo de Cheadle W.G. y cols (ref. 19). Al momento, no hay estudios que determinen cuál población linfocitaria estaría aumentada en concordancia con esto.

Tabla 7. Fagocitosis comparada en los tres grupos de pacientes.

Media del % de levaduras fagocitadas	TCE	Fractura expuesta de huesos largos	Heridas penetrantes de tórax y/o abdomen	Controles
0	13.9	16.3	20.2	6.6
1-2	21.7	28.8	21.0	18.5
3-5	44.1	40.6	41.5	59
6-9	19.0	13	14.5	12.9
10 o más	3.6	1.4	2.9	2.8

Fagocitosis

En este caso, solamente se tomó una muestra al ingreso, pues un estudio piloto mostró que los pacientes transfundidos daban resultados muy diferentes entre sí y en relación a los de los no transfundidos. Por eso, solamente se tomó una muestra del paciente antes de ser transfundido: Cada grupo se constituyó de 10 pacientes que llenaron los criterios de inclusión y exclusión.

Traumatismo craneoencefálico: Los resultados muestran que la población celular encargada de fagocitar de tres a cinco levaduras, que es la más abundante en los individuos normales, se encuentra disminuida en estos pacientes en cerca del 28% (disminuyen de un 58% a un 42%). Se aprecia un aumento del 7% al 14% de células que no fagocitan (100%) y un escaso aumento de las células que fagocitan de 1 a 2 levaduras (de 19% a 21%). Las células que fagocitan de 6 a 9 levaduras aumentan de un 13% a un 19% y las que fagocitan 10 o más levaduras permanecen prácticamente sin cambio (*Tabla 7 y Gráfica 1*).

Fractura expuesta de huesos largos: Las células que no fagocitan levaduras se incrementan de un 6.8% hasta 15% (cerca de un 100%) y las que fagocitan de 1 a 2 aumentan de 18.5% a 28.8% (55%); en contraste, las células que fagocitan de 3 a 5 levaduras disminuyen de 59% a 42% (71%); la población celular que fagocita de 6 a 9 levaduras permanece casi sin cambios (12.9% a 13%), y las que fagocitan 10 o más disminuyen de 2.8% a 1.4% (50%) (*Tabla 7 y Gráfica 1*).

Heridas penetrantes de tórax y/o abdomen: Las células que no fagocitan levaduras aumentan de un 6.7% hasta 20% (se triplican); las que fagocitan de 1 a 2 levaduras aumentan de 18.5% a 21.09% (aumento de 14%); se observó una disminución de las células que fagocitan de 3 a 5 levaduras, de 59% a 41.54% (disminución de 30%); las células que fagocitan de 6 a 9 y 10 o más levaduras permanecieron casi sin cambio, con valores de 12.9% a 14.54% y de 2.8% a 2.9%, respectivamente (*Tabla 7 y Gráfica 1*).

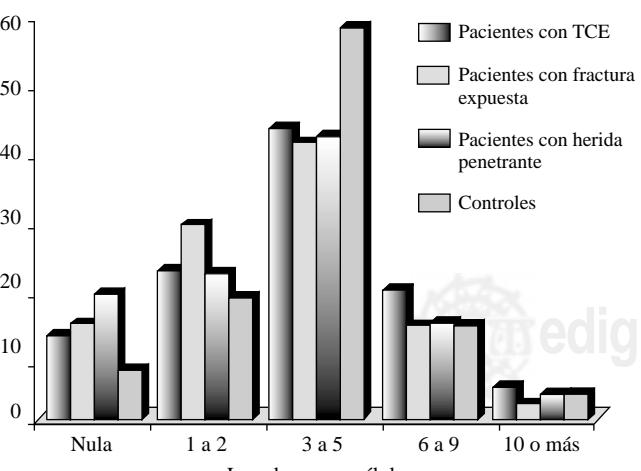
Discusión de resultados de fagocitosis

En general, el aumento importante de la población de células que no son capaces de fagocitar quizás refleje que gran parte de las células activadas o maduras sale de la circulación, y las células presentes en sangre corresponden en su mayoría a fagocitos recién salidos de la médula ósea. Esto implica que aún no reciben las señales de activación producidas durante el traumatismo y por tanto su capacidad fagocítica está reducida. De la misma manera se puede explicar el aumento (leve) de las células que fagocitan muchas levaduras: los fagocitos que permanecen en la circulación ya han recibido los estímulos que los hacen más eficientes al momento de fagocitar. Esto tiene la ventaja de que se concentran los fagocitos activados en el sitio de la lesión, pero ahí su vida media es de unas horas, por lo que deben sustituirse constantemente por nuevas células. Si hay inmunosupresión, las células que les sustituyan serán poco eficientes en la fagocitosis y esto dará como resultado un retraso en la curación de las heridas. De esta manera, las alteraciones en la fagocitosis se convertirían en un factor extra para explicar la evolución tórpida característica de las heridas en el paciente traumatizado. Esta es la primera vez que se reporta este dato.

Finalmente, los resultados nos obligan a pensar en la inmunomodulación de los traumatizados como un complemento obligatorio en el tratamiento de dichos pacientes. Estos trabajos se están llevando a cabo en nuestro laboratorio en la actualidad.

Bibliografía

1. Adams DH, Shaw S: Leucocyte-endothelial interactions and regulation of leucocyte migration. *The Lancet* 1994; 343: 831-35.



Gráfica 1. Comparación de la fagocitosis en los tres grupos de análisis.

2. Amaral JF, Sheared JD: The temporal characteristics of the metabolic and endocrine response to trauma. *J Trauma* 1988; 28: 1335.
3. Berkenbosch F, De Goeij EC: Neuroendocrine, sympathetic and metabolic responses induced by interleukin 1. *Neuroendocrinology* 1989; 50: 570.
4. Boletín de información INEGI/DGEL/SSA/Mortalidad y morbilidad por entidad federativa. México, 1997-2000.
5. Boletín de información INEGI/DGEI/SSA/Población económicamente activa y morbilidad. México, 1997-2000.
6. Buckingham J: Hypothalamic-thalamic-pituitary responses to trauma. *Br Med Bull* 1985; 41: 203.
7. Cheadle: Lymphocyte subset responses to trauma and sepsis. *J Trauma* 1993; 35(6): 844.
8. Epstein FH, Reichlin S: Mechanisms of disease. Neuroendocrine-immune interactions. *Engl J Med* 1993; 329(17): 1246-53.
9. Hensler T, Hecker H: Distinct mechanisms of immunosuppression as a consequence of major surgery. *Infect Immun* 1997; 65(6): 2283-91.
10. Hobbs JR: Gamma M deficiency predisposing to meningococcal septicaemia. *Br J Med* 1982; 583-87.
11. Jeffrey A, Gelfand: Too little oxygen too little IL-2: a link between hypoxemia and cellular immune dysfunction. *Crit Care Med* 1994; 22(2): 187-88.
12. Jubert AB: Effects of surgery, anaesthesia and intraoperative blood loss on immunocompetence. *J Sur Res* 1973; 15: 339.
13. Lylli MP, Gann DS: The hypothalamic-pituitary-adrenal-immune axis: A critical assessment. *Arch Surg* 1992; 127: 1463.
14. Menges T, Engel J, Welters L: Changes in blood lymphocyte populations after multiple trauma: Association with post-traumatic complications. *Crit Care Med* 1999; 27(4): 733-40.
15. Nakada T, Watanabe: Regulation of the processing and release of TNF in human macrophage cell line. *J Leucocyte Biol* 1999; 6: 535-41.
16. Roberts C, Iloch: Effects of accidental trauma on cytokine and endotoxin production. *Crit Care Med* 1993; 2: 939.
17. Shoeneker: Respuesta metabólica a la enfermedad grave. *Emerg Med* 1990; 11: 3-27.
18. William GC: Lymphocyte subset responses to trauma and sepsis. 1993; 36(6):844-9.
19. Woolf PD: Hormonal responses to trauma. *Crit Care Med* 1992; 20: 216-26.

